



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년05월28일

(11) 등록번호 10-2813281

(24) 등록일자 2025년05월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/496 (2024.01) A61K 39/00 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/496 (2024.01)

A61K 39/001111 (2025.01)

(21) 출원번호 10-2020-7036733

(22) 출원일자(국제) 2019년05월22일

심사청구일자 2022년05월19일

(85) 번역문제출일자 2020년12월21일

(65) 공개번호 10-2021-0021996

(43) 공개일자 2021년03월02일

(86) 국제출원번호 PCT/US2019/033505

(87) 국제공개번호 WO 2019/226761

국제공개일자 2019년11월28일

(30) 우선권주장

62/675,639 2018년05월23일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

WO2018083204 A1

WO2017021450 A1

(73) 특허권자

셀진 코퍼레이션

미국 뉴저지 08543 프린스턴 루트 206 앤드 프로  
빈스 라인 로드

(72) 발명자

피어스, 다니엘, 더블유.

미국 캘리포니아주 94158 샌프란시스코 오웬스 스  
트리트 1500 스위트 500

왕, 릴리, 엘.

미국 캘리포니아주 92121 샌디에고 캠퍼스 포인트  
드라이브 10300 스위트 100

(74) 대리인

특허법인 광장리앤코

전체 청구항 수 : 총 15 항

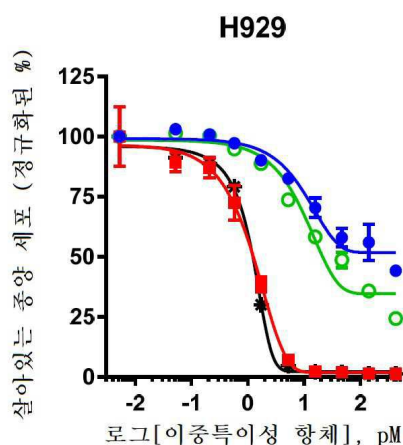
심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 병용 사용을 위한 BCMA 및 CD3에 대한 항중식성 화합물 및 이중특이성 항체

## (57) 요약

다발성 골수종을 치료, 예방 또는 관리하는데 있어서, 4-(4-(4-(((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이스  
인돌린-4-일)옥시)메틸)벤질)피페라진-1-일)-3-플루오로벤조나이트릴, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질  
체의 혼합물, 호변이성질체 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항  
원(BCMA)과 인간 CD3ε(CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체를 사용하는 방법이 본 명세서에 제공된다.

대표도 - 도4a



(52) CPC특허분류

*A61K 39/3955* (2013.01)  
*A61K 45/06* (2013.01)  
*A61P 35/00* (2018.01)  
*A61P 35/02* (2018.01)  
*C07K 16/2809* (2013.01)  
*C07K 16/2878* (2013.01)  
*A61K 2300/00* (2023.05)  
*C07K 2317/31* (2013.01)

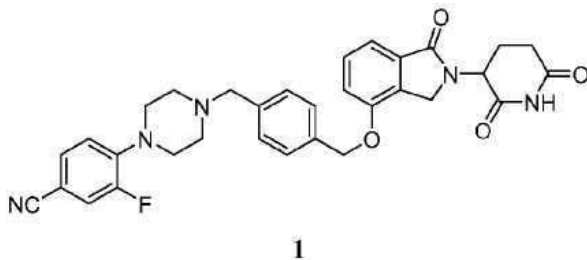
---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

화학식 1의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 다발성 골수종을 치료하기 위한 약학 조성물로서,



약학 조성물이, 화학식 1의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염을 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)에 특이적으로 결합하는 제1 결합 부분 및 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 제2 결합 부분을 포함하는 이중특이성 항체와 병용하여 투여되도록 사용되며,

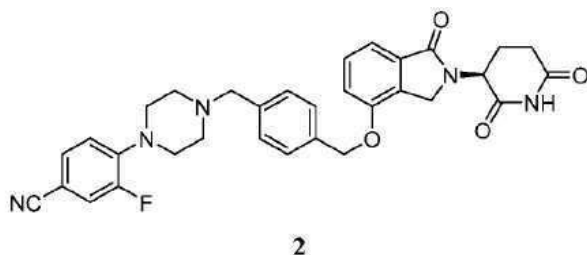
제1 결합 부분이 서열번호 21의 CDR1H 영역, 서열번호 22의 CDR2H 영역 및 서열번호 17의 CDR3H 영역을 포함하는 VH 영역, 및 서열번호 20의 CDR3L 영역 및 하기의 군으로부터 선택되는 CDR1L 영역 및 CDR2L 영역의 조합:

- i) 서열번호 23의 CDR1L 영역 및 서열번호 24의 CDR2L 영역,
- ii) 서열번호 25의 CDR1L 영역 및 서열번호 26의 CDR2L 영역, 또는
- iii) 서열번호 27의 CDR1L 영역 및 서열번호 28의 CDR2L 영역

을 포함하는 VL 영역을 포함하는 것을 특징으로 하는, 약학 조성물.

#### 청구항 2

화학식 2의 화합물, 또는 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 다발성 골수종을 치료하기 위한 약학 조성물로서,



약학 조성물이, 화학식 2의 화합물, 또는 이의 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염을 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)에 특이적으로 결합하는 제1 결합 부분 및 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 제2 결합 부분을 포함하는 이중특이성 항체와 병용하여 투여되도록 사용되며,

제1 결합 부분이 서열번호 21의 CDR1H 영역, 서열번호 22의 CDR2H 영역 및 서열번호 17의 CDR3H 영역을 포함하는 VH 영역, 및 서열번호 20의 CDR3L 영역 및 하기의 군으로부터 선택되는 CDR1L 영역 및 CDR2L 영역의 조합:

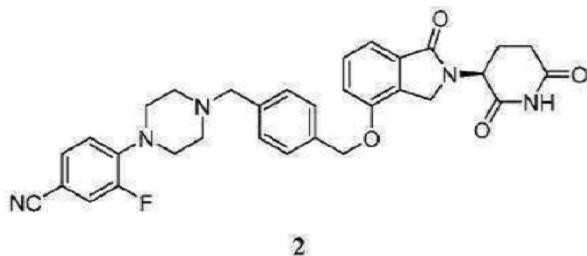
- i) 서열번호 23의 CDR1L 영역 및 서열번호 24의 CDR2L 영역,
- ii) 서열번호 25의 CDR1L 영역 및 서열번호 26의 CDR2L 영역, 또는

iii) 서열번호 27의 CDR1L 영역 및 서열번호 28의 CDR2L 영역  
을 포함하는 VL 영역을 포함하는 것을 특징으로 하는, 약학 조성물.

### 청구항 3

제2항에 있어서,

화합물이 하기 화학식 2의 화합물인, 약학 조성물:



### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

다발성 골수종이 재발성, 불응성 또는 저항성인, 약학 조성물.

### 청구항 5

제4항에 있어서,

다발성 골수종이 레날리도마이드에 대해 불응성 또는 저항성인, 약학 조성물.

### 청구항 6

제4항에 있어서,

다발성 골수종이 포말리도마이드에 대해 불응성 또는 저항성인, 약학 조성물.

### 청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

다발성 골수종이 새로 진단된 다발성 골수종인, 약학 조성물.

### 청구항 8

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

다발성 골수종이 형질세포 백혈병인, 약학 조성물.

### 청구항 9

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

약학 조성물이, 화합물이 이중특이성 항체 이전에 투여되도록 사용되는, 약학 조성물.

### 청구항 10

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

약학 조성물이, 화합물이 이중특이성 항체와 동시 발생적으로 투여되도록 사용되는, 약학 조성물.

### 청구항 11

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

약학 조성물이, 화합물이 이중특이성 항체 이후에 투여되도록 사용되는, 약학 조성물.

#### 청구항 12

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

약학 조성물이, 화합물이 다라투무맙, 보르테조밍 및 텍사메타손으로 이루어진 군으로부터 선택되는 추가적인 활성제와 추가적으로 병용하여 투여되도록 사용되는, 약학 조성물.

#### 청구항 13

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

제1 결합 부분이 서열번호 21의 CDR1H 영역, 서열번호 22의 CDR2H 영역 및 서열번호 17의 CDR3H 영역을 포함하는 VH 영역, 및 서열번호 20의 CDR3L 영역, 서열번호 23의 CDR1L 영역 및 서열번호 24의 CDR2L 영역을 포함하는 VL 영역을 포함하는, 약학 조성물.

#### 청구항 14

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

제1 결합 부분이 서열번호 21의 CDR1H 영역, 서열번호 22의 CDR2H 영역 및 서열번호 17의 CDR3H 영역을 포함하는 VH 영역, 및 서열번호 20의 CDR3L 영역, 서열번호 25의 CDR1L 영역 및 서열번호 26의 CDR2L 영역을 포함하는 VL 영역을 포함하는, 약학 조성물.

#### 청구항 15

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

제1 결합 부분이 서열번호 21의 CDR1H 영역, 서열번호 22의 CDR2H 영역 및 서열번호 17의 CDR3H 영역을 포함하는 VH 영역, 및 서열번호 20의 CDR3L 영역, 서열번호 27의 CDR1L 영역 및 서열번호 28의 CDR2L 영역을 포함하는 VL 영역을 포함하는, 약학 조성물.

#### 청구항 16

삭제

#### 청구항 17

삭제

#### 청구항 18

삭제

#### 청구항 19

삭제

#### 청구항 20

삭제

#### 청구항 21

삭제

#### 청구항 22

삭제

### 발명의 설명

## 기술 분야

- [0001] 본 출원은 2018년 5월 23일자로 출원된 미국 가출원 제62/675,639호의 우선권을 주장하며, 이 기초출원은 그 전문이 참조에 의해 본 명세서에 원용된다.
- [0002] 본 출원은 2019년 5월 21자로 생성되었으며 크기가 70,646 바이트인, 파일명 10624-451-228\_SeqListing.txt로 전자적으로 제출된 서열목록을 함유한다. 서열목록은 그 전문이 참조에 의해 본 명세서에 원용된다.
- [0003] 기술 분야
- [0004] 다발성 골수종을 치료, 예방 또는 관리하기 위해, 인간 B 세포 성숙 항원(human B cell maturation antigen: BCMA) 및 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체와 병용하여 4-(4-(4-(((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이스온돌린-4-일)옥시)메틸)벤질)피페라진-1-일)-3-플루오로벤조나이트릴, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체 또는 약제학적으로 허용 가능한 염을 사용하는 방법이 본 명세서에 제공된다.

## 배경 기술

- [0005] 다발성 골수종(multiple myeloma: MM)은 골수 내 형질세포(plasma cell)의 암이다. 일반적으로, 형질세포는 항체를 생산하며, 면역 기능에 중요한 역할을 한다. 그러나, 이러한 세포의 통제되지 않은 성장은 뼈 통증과 골절, 빈혈, 감염 및 기타 합병증을 유발한다. 다발성 골수종의 정확한 원인은 아직 밝혀지지 않았지만, 다발성 골수종은 두 번째로 흔한 혈액 악성 종양이다. 다발성 골수종은, 골수종 세포가 M-단백질 및 기타 면역글로불린(항체), 알부민 및 베타-2-마이크로글로불린을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 단백질을 분비하지 않는(비분비성 골수종이라 함) 일부 환자(1% 내지 5%로 추정됨)를 제외하고, 혈액, 소변 및 장기 내에서 이러한 단백질의 높은 수준을 유발한다. 단일클론 단백질(monoclonal protein)의 생략형인 M-단백질은 또한 과라단백질(paraprotein)로도 알려져 있으며, 이는 특히 골수종 형질세포에 의해 생성되며, 비분비성 골수종 환자 또는 골수종 세포가 면역글로불린 경쇄와 중쇄를 생산하는 환자를 제외하고는 거의 모든 다발성 골수종 환자의 혈액 또는 소변에서 발견될 수 있는 비정상적인 단백질이다.
- [0006] 뼈 통증을 포함하는 골격 증상은 다발성 골수종의 가장 임상적으로 중요한 증상 중 하나이다. 악성 형질세포는 파골세포 자극 인자(osteoclast stimulating factor)(IL-1, IL-6 및 TNF를 포함함)를 방출하여 칼슘이 뼈로부터 침출되게 하여 용혈성 병변을 유발하며; 고칼슘혈증(hypercalcemia)은 다른 증상이다. 사이토카인으로도 불리는 파골세포 자극 인자는 아포토시스 또는 골수종 세포의 사멸을 방지할 수 있다. 환자의 50%는 진단시 방사선으로 검출 가능한 골수종-관련 골격 병변을 갖는다. 다발성 골수종에 대한 다른 공통의 임상적 증상은 다발성 신경병증(polyneuropathy), 빈혈(anemia), 과점도(hyperviscosity), 감염 및 신장 부전증(renal insufficiency)을 포함한다.
- [0007] 현재의 다발성 골수종 요법은 환자에서 다발성 골수종 세포를 근절(eradicate)시키기 위해 수술, 줄기세포 이식, 화학요법, 면역 요법, 및/또는 방사선 치료 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 현재의 모든 치료 접근법은 환자에게 상당한 단점을 제기한다.
- [0008] 지난 10년 동안, 신규한 치료제, 특히 레날리도마이드 및 포말리도마이드와 같은 면역조절 약물은 다발성 골수종 환자에서 반응율을 상당히 증가시키고, 무진행 생존기간(progression free survival: PFS) 및 전체 생존기간(overall survival: OS)을 연장시켰다. 그러나, 골수(bone marrow: BM)의 형태, 면역고정을 이용한 단백질 전기영동 및 경쇄 정량의 민감도보다 낮은 지속적 수준의 잔존 질환은 다발성 골수종 환자가 완전 반응(complete response: CR)을 달성한 후에도 많은 이러한 환자에서 존재하며, 결국 질환의 재발(relapse)을 유발한다. 골수종의 미세 잔존 질환(Minimal residual disease: MRD)은 무진행 생존기간(PFS)의 독립적인 예측변수(predictor)이고, 현재 생존의 차이를 확인하기 위해 5 내지 10년의 추적관찰(follow-up)이 필요한, 특히 일선 치료의 임상시험에 대한 효과적인 치료의 확인을 개선시키기 위한 대리 임상시험 평가변수(surrogate trial endpoint)로 고려 중에 있다. 따라서, 다발성 골수종 환자의 미세 잔존 질환(MRD)을 관찰하는 것은 PFS 및 OS를 예측하고 치료 결정을 내리는 데 있어 예후적 가치(prognostic value)를 제공한다. 골수종에서 미세 잔존 질환(MRD)의 검출은 치료 후 0.01%의 역치( $10^{-4}$ )를 사용할 수 있고, 즉, 총 골수 단핵 세포의 비율로서 다발성 골수종 세포가  $10^4$ 개 이하인 경우 MRD-음성으로 고려되며,  $10^4$ 개 세포 이상인 경우 MRD-양성으로 고려된다.  $10^{-4}$ 의 MRD 역치는 원래 기술적 역량에 기초한 것이지만, 정량적 MRD 검출은 이제 유세포 분석에 의해  $10^{-5}$  및 고속 염

기 서열 분석(high-throughput sequencing)에 의해  $10^{-6}$ 에서 가능하다. 문헌[Rawstron *et al.*, *Blood* 2015;125(12):1932-1935]. MRD를 측정하는 방법은 VDJ의 DNA 염기 서열 분석, 중합효소 연쇄반응(polymerase chain reaction: PCR)(대립유전자 특이적 PCR, ASO PCR을 포함) 및 다중매개변수 유세포 분석(multiparameter flow cytometry: MPF)을 포함한다. 예를 들어, 클론형 프로파일 측정에 기초한 MRD에 대한 검정법은 또한 미국 특허 제8,628,927호(Faham *et al.*)에 기술되어 있으며, 이는 참조에 의해 본 명세서에 원용되어 있다.

[0009] 기존 요법과 관련된 독성 및/또는 부작용을 감소시키거나 회피하면서, 다발성 골수종이 새로 진단되거나 또는 표준 치료에 불응성(refractory)인 환자를 포함하여 다발성 골수종을 치료, 예방 및 관리하기 위한 안전하고 효과적인 화합물 및 방법에 대한 상당한 요구가 있다.

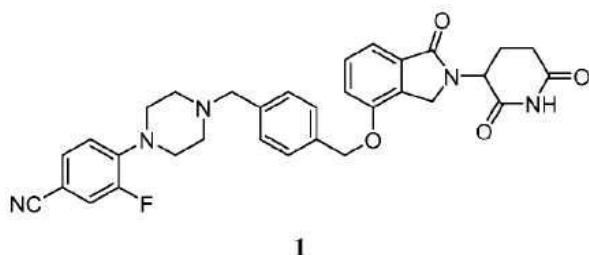
[0010] 본 출원의 섹션 2에서 참조의 인용 또는 식별은 참조가 본 출원에 대한 선행 기술임을 인정하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0011] 일반적으로, 본 명세서에서 제공되는 일 실시형태의 기술적 교시는 본 명세서에서 제공되는 임의의 다른 실시형태에 개시된 것과 조합될 수 있다.

### 발명의 내용

[0012] 다발성 골수종을 치료, 예방 또는 관리하기 위해, 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체와 병용하여 4-(4-(4-(((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-4-일)옥시)메틸)벤질)피페라진-1-일)-3-플루오로벤조나이트릴, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체 또는 약제학적으로 허용 가능한 염을 사용하는 방법이 본 명세서에 제공된다.

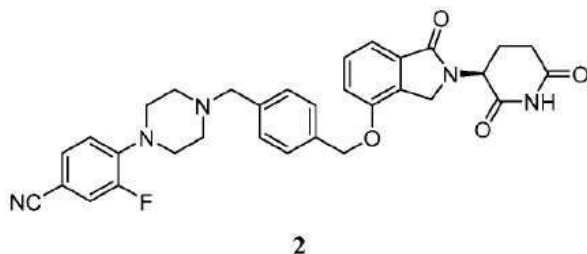
[0013] 하나의 이러한 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 조성물 및 방법에 사용하기 위한 화합물은 하기 4-(4-(4-(((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-4-일)옥시)메틸)벤질)피페라진-1-일)-3-플루오로벤조나이트릴(화합물 1):



[0014] 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그(isotopolog) 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0015]

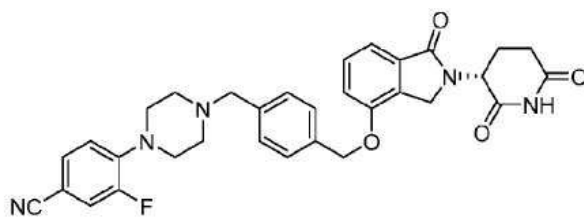
[0016] 하나의 다른 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 조성물 및 방법에 사용하기 위한 화합물은 하기 (S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-4-일)옥시)메틸)벤질)피페라진-1-일)-3-플루오로벤조나이트릴(화합물 2):



[0017] 또는 이의 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0018]

[0019] 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 조성물 및 방법에 사용하기 위한 화합물은 하기 (R)-4-(4-(4-(((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-4-일)옥시)메틸)벤질)피페라진-1-일)-3-플루오로벤조나이트릴(화합물 3):



3

[0020]

[0021]

또는 이의 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0022]

일 실시형태에서, 이중특이성 항체는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)에 특이적으로 결합하는 제1 결합 부분 및 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 제2 결합 부분을 포함하며, 상기 제1 결합 부분은 서열번호 21의 CDR1H 영역, 서열번호 22의 CDR2H 영역 및 서열번호 17의 CDR3H 영역을 포함하는 VH 영역과, 서열번호 20의 CDR3L 영역 및 하기의 군으로부터 선택되는 CDR1L 영역과 CDR2L 영역의 조합:

[0023]

i) 서열번호 23의 CDR1L 영역과 서열번호 24의 CDR2L 영역,

[0024]

ii) 서열번호 25의 CDR1L 영역과 서열번호 26의 CDR2L 영역, 또는

[0025]

iii) 서열번호 27의 CDR1L 영역과 서열번호 28의 CDR2L 영역

[0026]

을 포함하는 VL 영역을 포함하는 것을 특징으로 한다.

[0027]

또한, 적절한 경로로 투여하기 위해 제형화된 약제학적 조성물 및 유효한 농도의 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예를 들어 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염을 함유하며, 선택적으로 적어도 하나의 약제학적 담체를 포함하는 수단이 본 명세서에 기재된 방법에 사용하기 위해 제공된다. 또한, 적절한 경로로 투여하기 위해 제형화된 약제학적 조성물 및 유효한 농도의 본 명세서에서 제공되는 항체, 예를 들어 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)에 특이적으로 결합하는 제1 결합 부분 및 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 제2 결합 부분을 포함하는 이중특이성 항체를 함유하는 수단이 본 명세서에 기재된 방법에 사용하기 위해 제공되며, 상기 제1 결합 부분은 서열번호 21의 CDR1H 영역, 서열번호 22의 CDR2H 영역 및 서열번호 17의 CDR3H 영역을 포함하는 VH 영역과, 서열번호 20의 CDR3L 영역 및 하기의 군으로부터 선택되는 CDR1L 영역과 CDR2L 영역의 조합:

[0028]

i) 서열번호 23의 CDR1L 영역과 서열번호 24의 CDR2L 영역,

[0029]

ii) 서열번호 25의 CDR1L 영역과 서열번호 26의 CDR2L 영역, 또는

[0030]

iii) 서열번호 27의 CDR1L 영역과 서열번호 28의 CDR2L 영역

[0031]

을 포함하는 VL 영역을 포함하는 것을 특징으로 한다.

[0032]

일 실시형태에서, 약제학적 조성물은 다발성 골수종의 치료에 효과적인 양을 전달한다. 일 실시형태에서, 약제학적 조성물은 다발성 골수종의 예방에 효과적인 양을 전달한다. 일 실시형태에서, 약제학적 조성물은 다발성 골수종의 개선에 효과적인 양을 전달한다.

[0033]

또한, 다른 요법, 예를 들어 다발성 골수종 또는 그 증상에 대해 활성을 갖는 다른 약제학적 작용제와 병용하여 본 명세서에서 제공되는 화합물 또는 조성물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체를 사용하는 병용 요법이 본 명세서에 제공된다. 본 방법의 범위 내의 요법의 예는 수술, 화학요법, 방사선 요법, 생물학적 요법, 줄기세포 이식, 세포 요법 및 이들의 조합을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0034]

본 명세서에서 제공되는 화합물 또는 조성물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체는 서로 그리고 위의 요법 중 하나 이상의 투여와 동시에(simultaneously), 투여 이전에 또는 투여 이후에 투여될 수 있다. 본 명세서에서 제공되는 화합물 및 위의 요법 중 하나 이상을 함유하는 약제학적 조성물이 또한 제공된다.

[0035]

방법을 실행함에 있어서, 치료적으로 유효한 농도의 화합물을 함유하는 화합물 또는 조성물의 유효량이 치료될 다발성 골수종의 증상을 나타내는 개체(individual)에게 투여된다. 양은 다발성 골수종의 하나 이상의 증상을 개선 또는 제거하는데 효과적이다.

[0036] 약제학적 조성물의 성분 중 하나 이상으로 채워진 하나 이상의 용기를 포함하는 약제학적 팩 또는 키트가 추가로 제공된다. 선택적으로, 이러한 용기(들)와 관련된 것은 의약품 또는 생물학적 제품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의해 규정된 형태의 통지일 수 있으며, 이 통지는 제조 기관에 의한 승인, 인간 투여를 위한 판매의 용도를 반영한다. 팩 또는 키트는 투여 방식, 약물 투여의 순서(예를 들어, 별도로, 순차적으로 또는 동시 발생적으로(concurrently)) 등에 관한 정보로 표지될 수 있다.

[0037] 본 명세서에 기재된 특허 대상의 이들 및 다른 양태는 다음의 상세한 설명을 참조하여 명백해질 것이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

#### [0038] A. 정의

[0039] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 기술분야의 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다. 모든 특허, 출원, 공개된 출원 및 기타 간행물은 그 전문이 참조에 의해 인용된다. 용어에 대한 정의가 여러 개 있는 경우, 달리 언급하지 않는 한 이 섹션의 정의가 우선한다.

[0040] 청구범위 및/또는 상세한 설명에서 용어 "포함하는"과 함께 사용될 때 단수의 단어의 사용은 "하나"를 의미할 수 있지만, "하나 이상", "적어도 하나" 및 "둘 이상"의 의미와도 일치한다.

[0041] 본 명세서에서 사용되는 용어 "포함하는(comprising)" 및 "포함하는(including)"은 상호교환적으로 사용될 수 있다. 용어 "포함하는(comprising)" 및 "포함하는(including)"은 언급된 바와 같이 언급된 특징 또는 구성요소의 존재를 명시하는 것으로 해석되어야 하지만, 하나 이상의 특징, 또는 구성요소 또는 그룹의 존재, 또는 추가를 배제하지 않는다. 추가로, 용어 "포함하는(comprising)" 및 "포함하는(including)"은 용어 "이루어진(consisting of)"에 포함되는 예를 포함하도록 의도된다. 결과적으로, 용어 "이루어진"은 본 발명의 더 특정된 실시형태를 제공하기 위해 용어 "포함하는(comprising)" 및 "포함하는(including)" 대신에 사용될 수 있다.

[0042] 용어 "이루어진"은 특허 대상이 그 특허 대상을 구성하는 언급된 특징 또는 구성요소 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99%를 가짐을 의미한다. 다른 실시형태에서, 용어 "이루어진"은 달성해야 할 기술적 효과에 필수적이지 않은 것들을 제외하고, 임의의 다른 특징 또는 구성요소를 임의의 후속하는 인용의 범위로부터 제외한다.

[0043] 본 명세서에서 사용되는 용어 "또는"은 임의의 하나 또는 임의의 조합을 의미하는 포괄적인 "또는"으로 해석되어야 한다. 따라서, "A, B 또는 C"는 다음 중 하나를 의미한다: "A; B; C; A 및 B; A 및 C; B 및 C; A, B 및 C". 이 정의에 대한 예외는 요소, 기능, 단계 또는 행위의 조합이 어떤 방식으로든 본질적으로 상호배타적인 경우에만 발생할 것이다.

[0044] "IC<sub>50</sub>"은 본 명세서에 기재된 임의의 시험관내 또는 세포 기반 검정법을 통해 측정된 수용체 결합, 수용체 활성화, 세포 성장 또는 증식과 같은 최대 반응의 50%의 저해를 달성하는 특정 테스트 화합물의 양, 농도 또는 투여량을 지칭한다.

[0045] 약제학적으로 허용 가능한 염은 *N,N'*-다이벤질에틸렌다이아민, 클로로프로카인, 콜린, 암모니아, 다이에탄올아민 및 기타 하이드록시알킬아민, 에틸렌다이아민, *N*-메틸글루카민, 프로카인, *N*-벤질페네틸아민, 1-*피라*-클로로벤질-2-피롤리딘-1'-일메틸-벤즈이미다졸, 다이에틸아민 및 기타 알킬아민, 피페라진 및 트리스(하이드록시메틸)아미노메테인과 같지만 이들로 제한되지 않는 아민염; 리튬, 포타슘 및 소듐과 같지만 이들로 제한되지 않는 알칼리 금속염; 바륨, 칼슘 및 마그네슘과 같지만 이들로 제한되지 않는 알칼리 토금속염; 아연과 같지만 이들로 제한되지 않는 전이 금속염; 및 소듐 하이드로젠 포스페이트 및 다이소듐 포스페이트와 같지만 이들로 제한되지 않는 기타 금속염을 포함하지만 이들로 제한되지 않으며; 또한 염산염 및 황산염과 같지만 이들로 제한되지 않는 무기산(mineral acid)의 염; 및 아세테이트, 락테이트, 말레이트, 타르타레이트, 시트레이트, 아스코르베이트, 석시네이트, 뷰티레이트, 발레레이트, 푸마레이트 및 유기 설포네이트와 같지만 이들로 제한되지 않는 유기산의 염을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0046] 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 화합물이 대안적인 호변이성질체, 위치이성질체 및/또는 입체이성질체 형태를 취할 수 있는 경우, 모든 대안적인 이성질체는 청구된 특허 대상의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다. 예를 들어, 화합물이 2개의 호변이성질체 형태 중 하나를 가질 수 있는 경우, 이는 호변이성질체 둘 다가 본 명세서에 포함되는 것으로 의도된다.

[0047] 따라서, 본 명세서에서 제공되는 화합물은 거울상이성질체적으로 순수할 수 있거나, 또는 입체이성질체 또는 부

본 입체이성질체 혼합물일 수 있다. 본 명세서에서 사용된 바와 같고 달리 지시되지 않는 한, 용어 "입체이성질체적으로 순수한"은 화합물의 하나의 입체이성질체를 포함하며, 그 화합물의 다른 입체이성질체가 실질적으로 없는 조성물을 의미한다. 예를 들어, 하나의 카이럴 중심을 갖는 화합물의 입체이성질체적으로 순수한 조성물은 화합물의 반대 거울상이성질체가 실질적으로 없을 것이다. 2개의 카이럴 중심을 갖는 화합물의 입체이성질체적으로 순수한 조성물은 화합물의 또 다른 부분입체이성질체가 실질적으로 없을 것이다. 전형적인 입체이성질체적으로 순수한 화합물은 약 80중량% 초과와 화합물의 하나의 입체이성질체 및 20중량% 미만의 화합물의 다른 입체이성질체를 포함하고, 일 실시형태에서 약 90중량% 초과와 화합물의 하나의 입체이성질체 및 약 10중량% 미만의 화합물의 다른 입체이성질체를 포함하고, 일 실시형태에서 약 95중량% 초과와 화합물의 하나의 입체이성질체 및 약 5중량% 미만의 화합물의 다른 입체이성질체를 포함하고, 일 실시형태에서 약 97중량% 초과와 화합물의 하나의 입체이성질체 및 약 3중량% 미만의 화합물의 다른 입체이성질체를 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 입체이성질체적으로 순수한 화합물은 약 80중량% 초과와 화합물의 하나의 입체이성질체를 포함하고, 일 실시형태에서 약 90중량% 초과와 화합물의 하나의 입체이성질체를 포함하고, 일 실시형태에서 약 95중량% 초과와 화합물의 하나의 입체이성질체를 포함하고, 일 실시형태에서 약 97중량% 초과와 화합물의 하나의 입체이성질체를 포함한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같고 달리 지시되지 않는 한, 용어 "입체이성질체적으로 농축된(stereomerically enriched)"은 약 60중량% 초과와 화합물의 하나의 입체이성질체를 포함하는 조성물, 일 실시형태에서는 약 70중량% 초과와 화합물의 하나의 입체이성질체를 포함하는 조성물 및 일 실시형태에서는 약 80중량% 초과와 화합물의 하나의 입체이성질체를 포함하는 조성물을 의미한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같고 달리 지시되지 않는 한, 용어 "거울상이성질체적으로 순수한"은 하나의 카이럴 중심을 갖는 화합물의 입체이성질체적으로 순수한 조성물을 의미한다. 유사하게는, 용어 "입체이성질체적으로 농축된"은 하나의 카이럴 중심을 갖는 화합물의 입체이성질체적으로 농축된 조성물을 의미한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 입체이성질체 또는 부분입체이성질체 혼합물은 화합물의 하나 이상의 입체이성질체를 포함하는 조성물을 의미한다. 화합물의 전형적인 입체이성질체 혼합물은 약 50중량%의 화합물의 하나의 입체이성질체 및 약 50중량%의 화합물의 다른 입체이성질체를 포함하거나, 또는 약 50중량% 초과와 화합물의 하나의 입체이성질체 및 약 50중량% 미만의 화합물의 다른 입체이성질체를 포함하거나, 또는 약 45중량% 초과와 화합물의 하나의 입체이성질체 및 약 55중량% 미만의 화합물의 다른 입체이성질체를 포함하거나, 또는 약 40중량% 초과와 화합물의 하나의 입체이성질체 및 약 60중량% 미만의 화합물의 다른 입체이성질체를 포함하거나 또는 약 35중량% 초과와 화합물의 하나의 입체이성질체 및 약 65중량% 미만의 화합물의 다른 입체이성질체를 포함한다.

[0048] 본 명세서에서 제공되는 화합물은 카이럴 중심을 함유할 수 있음을 이해하여야 한다. 이러한 카이럴 중심은 (*R*) 또는 (*S*) 배열 중 하나일 수 있거나, 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 본 명세서에서 제공되는 화합물의 카이럴 중심은 생체내에서 에피머화될 수 있음을 이해하여야 한다. 따라서, 당업자는 (*R*) 형태의 화합물의 투여가 생체내에서 에피머화되는 화합물의 경우, (*S*) 형태의 화합물의 투여와 동등하다는 것을 인식할 것이다.

[0049] 광학적으로 활성인 (+) 이성질체 및 (-) 이성질체, (*R*)-이성질체 및 (*S*)-이성질체, 또는 (*D*)-이성질체 및 (*L*)-이성질체는 카이럴 신티온(chiral synthon) 또는 카이럴 시약을 사용하여 제조되거나, 또는 카이럴 고정상에서의 크로마토그래피와 같은 통상적인 기법을 사용하여 분해될 수 있다.

[0050] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "아이소토포로그"는 동위원소적으로 농축된 화합물이다. 용어 "동위원소적으로 농축된(isotopically enriched)"은 그 원자의 천연 동위원소 조성 이외의 동위원소 조성을 갖는 원자를 지칭한다. "동위원소적으로 농축된"은 또한 그 원자의 천연 동위원소 조성 이외의 동위원소 조성을 갖는 적어도 하나의 원자를 함유하는 화합물을 지칭한다. 용어 "동위원소 조성(isotopic composition)"은 주어진 원자에 대해 존재하는 각각의 동위원소의 양을 지칭한다. 방사성 표지되고 동위원소적으로 농축된 화합물은 치료제, 예를 들어 다발성 골수종 치료제, 연구 시약, 예를 들어 결합 검정 시약, 및 진단제, 예를 들어 생체내 조영제(imaging agent)로서 유용하다. 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물의 모든 동위원소의 변화는, 방사성인지의 여부와는 상관없이, 본 명세서에서 제공되는 실시형태의 범위 내에 포함되도록 의도된다. 일부 실시형태에서, 화합물의 동위이성질체(isotopologue)가 제공되며, 예를 들어 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3의 동위이성질체는 중수소, 탄소-13 또는 질소-15 농축된 화합물이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 동위이성질체는 중수소 농축된 화합물이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 동위이성질체는 중수소 농축된 화합물이며, 여기서 중수소는 카이럴 중심에서 발생한다.

[0051] 본 명세서의 설명에서, 화학명과 화학 구조 사이에 임의의 불일치가 있는 경우, 구조가 지배한다.

[0052] 본 명세서에서 사용되는 "다발성 골수종"은 악성 형질세포를 특징으로 하는 혈액학적 병태를 지칭하며, 다음의 장애를 포함한다: 단계가 결정되지 않은 단클론성 감마글로불린병증(monoclonal gammopathy of undetermined

significance: MGUS); 재발성(relapsed), 불응성(relapsed) 또는 저항성(resistant) 다발성 골수종; 저위험, 중간위험 및 고위험의 다발성 골수종; 새로 진단된 다발성 골수종(저위험, 중간위험 및 고위험의 새로 진단된 다발성 골수종을 포함); 이식 가능한 및 이식 불가능한 다발성 골수종; 무증상(smoldering)(무통성(indolent)) 다발성 골수종(저위험, 중간위험 및 고위험의 무증상 다발성 골수종을 포함); 활성 다발성 골수종(active multiple myeloma); 고립성 형질세포종(solitary plasmacytoma); 골수의 형질세포종(extramedullary plasmacytoma); 형질세포 백혈병(plasma cell leukemia); 중추 신경계 다발성 골수종(central nervous system multiple myeloma); 경쇄 골수종(light chain myeloma); 비분비성 골수종(non-secretory myeloma); 면역글로불린 D 골수종(Immunoglobulin D myeloma); 및 면역글로불린 E 골수종(Immunoglobulin E myeloma); 및 사이클린 D 전좌(Cyclin D translocation)와 같은 유전적 이상(예를 들어, t(11;14)(q13;q32); t(6;14)(p21;32); t(12;14)(p13;q32); 또는 t(6;20);); MMSET 전좌(예를 들어, t(4;14)(p16;q32)); MAF 전좌(예를 들어, t(14;16)(q32;q32); t(20;22); t(16; 22)(q11;q13); 또는 t(14;20)(q32;q11)); 또는 다른 염색체 인자(예를 들어, 17p13 또는 염색체 13의 결실; del(17/17p), 비고배수체(nonhyperdiploidy) 및 획득(gain)(1q))를 특징으로 하는 다발성 골수종.

- [0053] 본 명세서에서 사용된 바와 같고 달리 지시되지 않는 한, 용어 "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 치료중인 질환 또는 병태, 예를 들어 다발성 골수종과 관련된 증상의 중증도를 개선 또는 감소시키는 것을 지칭한다.
- [0054] 용어 "예방"은 특정 질환 또는 장애, 예를 들어 다발성 골수종의 증상의 저해를 포함한다. 일부 실시형태에서, 다발성 골수종의 가족력을 가진 환자는 예방 처방법(preventive regimen)에 대한 후보자이다. 일반적으로, 용어 "예방하는"은 특히 다발성 골수종 위험이 있는 환자에게 증상의 발현(onset) 전에 약물을 투여하는 것을 지칭한다.
- [0055] 본 명세서에서 사용된 바와 같고 달리 지시되지 않는 한, 용어 "관리하는"은 다발성 골수종과 같은 특정 질환 또는 장애를 앓았던 환자에서 재발을 예방하고, 질환 또는 장애를 앓았던 환자가 관해(remission) 상태에 있는 시간을 연장하며, 환자의 사망률을 감소시키고/시키거나 관리중인 질환 또는 병태와 관련된 증상의 중증도의 감소 또는 이의 회피를 유지하는 것을 포함한다.
- [0056] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "대상체" 또는 "환자"는 동물, 전형적으로 인간 환자와 같은 인간을 포함하는 포유동물이다.
- [0057] 용어 "재발된"은 치료 후 다발성 골수종의 관해를 보인 환자가 골수종 세포의 복귀 및/또는 골수 내 정상 세포의 감소를 보이는 상황을 지칭한다.
- [0058] 용어 "불응성 또는 저항성"은 집중 치료 후에도 환자가 잔존 골수종 세포 및/또는 골수 내 정상 세포의 감소를 보이는 상황을 지칭한다.
- [0059] 본 명세서에서 사용되는 "유도 요법"은 질환에 대해 제공되는 첫 번째 치료 또는 암과 같은 질환에서 완전 관해를 유도할 목적으로 제공되는 첫 번째 치료를 지칭한다. 단독으로 사용되는 경우, 유도 요법이 최상의 이용 가능한 치료로서 허용된다. 잔존 암이 검출되면, 환자는 재유도(reinduction)라고 하는 다른 요법으로 치료된다. 환자가 유도 요법 후 완전 관해 상태에 있으면, 이어서 관해를 연장시키거나 잠재적으로 환자를 치유하기 위해 추가적인 공고 요법(consolidation therapy) 및/또는 유지 요법이 제공된다.
- [0060] 본 명세서에 사용되는 "공고 요법"은 관해가 처음 달성된 후 질환에 대해 제공되는 치료를 지칭한다. 예를 들어, 암에 대한 공고 요법은 초기 요법 후 암이 사라진 후에 제공되는 치료이다. 공고 요법은 방사선 요법, 줄기세포 이식 또는 암 약물 요법을 이용한 치료를 포함할 수 있다. 공고 요법은 또한 강화 요법(intensification therapy) 및 관해 후 요법(post-remission therapy)으로 지칭된다.
- [0061] 본 명세서에 사용되는 "유지 요법"은 재발을 예방 또는 지연시키기 위해, 관해 또는 최상의 반응이 달성된 후 질환에 대해 제공되는 치료를 지칭한다. 유지 요법은 화학요법, 호르몬 요법 또는 표적 요법을 포함할 수 있다.
- [0062] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 그리고 달리 명시되지 않는 한, 용어 화합물의 "치료적 유효량" 및 "유효량"은 질환, 예를 들어 다발성 골수종의 치료, 예방 및/또는 관리에 치료적 이익을 제공하거나, 또는 치료될 질환 또는 장애와 관련된 하나 이상의 증상을 지연 또는 최소화시키기에 충분한 양을 지칭한다. 용어 "치료적 유효량" 및 "유효량"은 전체 요법을 개선하고, 질환 또는 장애의 증상 또는 원인을 감소 또는 회피하거나, 또는 다른 치료제의 치료적 효능(efficacy)을 향상시키는 양을 포함할 수 있다.
- [0063] 용어 "병용 투여" 및 "병용하여"는 하나 이상의 치료제(예를 들어, 본 명세서에서 제공되는 화합물 및 다른 항-

다발성 골수종 작용제, 암 작용제 또는 지지 치료 작용제(supportive care agent))를 특정 시간제한 없이 동시에, 동시 발생적으로 또는 순차적으로 투여하는 것을 포함한다. 일 실시형태에서, 작용제는 세포 또는 환자의 신체에 동시에 존재하거나, 또는 생물학적 또는 치료적 효과를 동시에 발휘한다. 일 실시형태에서, 치료제는 동일한 조성물 또는 단위 투여 형태로 존재한다. 다른 실시형태에서, 치료제는 별도의 조성물 또는 단위 투여 형태로 존재한다.

[0064] 용어 "지지 치료 작용제"는 화합물 1, 화합물 2, 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염으로의 치료로 인한 부작용을 치료, 예방 또는 관리하는 임의의 물질을 지칭한다.

[0065] 용어 "생물학적 요법"은 제대혈, 줄기세포, 성장인자 등과 같은 생물학적 치료제의 투여를 지칭한다.

[0066] 암의 맥락에서, 저해는 특히 질환의 진행의 저해, 종양 성장의 저해, 원발성 종양의 감소, 종양-관련 증상의 경감, 종양 분비 인자의 저해, 원발성 또는 이차성 종양의 지연된 출현, 원발성 또는 이차성 종양의 느린 발달, 원발성 또는 이차성 종양의 감소된 발생, 질환의 이차적 영향의 느린 또는 감소된 중증도, 정지된 종양 성장과 종양의 퇴행, 증가된 진행 소요 시간(Time To Progression: TTP), 증가된 무진행 생존기간(PFS), 증가된 전체 생존기간(OS)에 의해 평가될 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 OS는 치료 개시로부터 임의의 원인으로 죽을 때까지의 시간을 의미한다. 본 명세서에서 사용되는 TTP는 치료 개시로부터 종양 진행까지의 시간을 의미하며; TTP는 사망을 포함하지 않는다. 일 실시형태에서, PFS는 치료 개시로부터 종양 진행 또는 사망까지의 시간을 의미한다. 일 실시형태에서, PFS는 화합물의 첫 번째 투여로부터 질환 진행 또는 임의의 원인으로 인한 사망의 첫 번째 발생까지의 시간을 의미한다. 일 실시형태에서, PFS 비율은 카플란-메이ер 추정치(Kaplan-Meier estimate)를 사용하여 산출될 것이다. 무합병증 생존기간(Event-free survival: EFS)은 치료 개시로부터 질환의 진행, 임의의 이유 또는 사망에 대한 치료 중단을 비롯한 치료 실패까지의 시간을 의미한다. 일 실시형태에서, 객관적 반응률(overall response rate: ORR)은 반응을 달성한 환자의 백분율을 의미한다. 일 실시형태에서, ORR은 완전 및 부분 반응을 달성한 환자의 백분율의 합계를 의미한다. 일 실시형태에서, ORR은 국제 골수종 연구 그룹의 통일된 반응 기준(IMWG Uniform Response Criteria)에 따라, 최상의 반응  $\geq$  부분 반응(partial response: PR)인 환자의 백분율을 의미한다. 일 실시형태에서, 반응 기간(duration of response: DoR)은 반응 달성으로부터 재발 또는 질환의 진행까지의 시간이다. 일 실시형태에서, DoR은 반응  $\geq$  부분 반응(PR)의 달성으로부터 재발 또는 질환의 진행까지의 시간이다. 일 실시형태에서, DoR은 반응의 첫 번째 문서화(documentation)로부터 진행성 질환 또는 사망의 첫 번째 문서화까지의 시간이다. 일 실시형태에서, DoR은 반응  $\geq$  부분 반응(PR)의 첫 번째 문서화로부터 진행성 질환 또는 사망의 첫 번째 문서화까지의 시간이다. 일 실시형태에서, 반응까지의 시간(time to response: TTR)은 화합물의 첫 번째 투여로부터 반응의 첫 번째 문서화까지의 시간을 의미한다. 일 실시형태에서, TTR은 화합물의 첫 번째 투여로부터 반응  $\geq$  부분 반응(PR)의 첫 번째 문서화까지의 시간을 의미한다. 극단적으로, 완전 저해는 본 명세서에서 예방 또는 화학예방으로 지칭된다. 이러한 맥락에서, 용어 "예방"은 임상적으로 명백한 암의 발현을 완전히 예방하거나 또는 전임상적으로 명백한 단계의 암의 발현을 예방하는 것을 포함한다. 또한, 악성 세포로의 전환의 예방, 또는 전암 세포의 악성 세포로의 진행을 정지 또는 역전시키는 것도 이 정의에 포함되는 것으로 의도된다. 이는 암 발생 위험이 있는 사람들의 예방적 치료를 포함한다.

[0067] 다발성 골수종의 맥락에서, 반응은 반응 및 미세 잔존 질환 평가에 대한 국제 골수종 연구 그룹(International Myeloma Working Group: IMWG) 합의 기준을 사용하여 평가될 수 있다(문헌[Rajkumar *et al.*, *Blood*, 2011, 117(18):4691-5; Kumar *et al.*, *Lancet Oncol.*, 2016, 17(8):e328-e346])). 기준은 다음과 같이 요약될 수 있다(문헌[Lancet Oncol., 2016, 17(8):e328-e346]에서 더 상세하게 이용 가능함).

| 반응 기준                                 |                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IMWG MRD 기준 (아래 정의된 바와 같이 완전 반응이 필요함) |                                                                                                                                                                                 |
| 지속된 MRD-음성                            | 최소 1년 간격으로 확인된, 골수에서(차세대 유세포 분석(NGF) 또는 차세대 염기 서열 분석(NGS) 또는 둘 다에 의해) 그리고 아래 정의된 바와 같은 영상화에 의한 MRD 음성. 후속 평가를 사용하여 음성 기간을 더 구체적으로 지정할 수 있음(예를 들어, 5년간 MRD-음성)                   |
| 유세포 분석 MRD-음성                         | 10 <sup>5</sup> 개 이상의 유핵 세포에서 최소 1의 민감도를 갖는 다발성 골수종에서의 MRD 검출을 위한 EuroFlow 표준 작동 절차(또는 검증된 등가 방법)를 이용한, 골수 흡인물에서의 NGF에 의한 표현형 비정상 클론 형질세포의 부재                                   |
| 염기 서열 분석 MRD-음성                       | 10 <sup>5</sup> 개 이상의 유핵 세포에서 최소 1의 민감도를 갖는 LymphoSIGHT 플랫폼(또는 검증된 등가 방법)을 이용한, 클론의 존재가 골수 흡인물의 DNA 염기서열 분석 후 얻어진 2개 미만의 동일한 염기 서열 분석 판독값으로 정의되는, 골수 흡인물에서의 NGS에 의한 클론 형질세포의 부재 |
| 영상화 및 MRD-음성                          | NGF 또는 NGS, 및 기준선 또는 이전 PET/CT에서 발견된 증가된 모든 추적자(tracer) 흡수 영역의 소멸 또는 종격동의 혈액 풀(pool) SUV 미만으로 감소 또는 주변의 정상 조직의 것 미만으로의 감소에 의해 정의되는 바와 같은 MRD 음성                                 |
| 표준 IMWG 반응 기준                         |                                                                                                                                                                                 |
| 엄격한 완전 반응                             | 아래 정의된 바와 같은 완전 반응 및 면역조직화학에 의한 골수 생검에서의 정상 FLC 비율 및 클론 세포의 부재(100개 이상의 형질세포를 계수한 후, 각각 $\kappa$ 및 $\lambda$ 환자에 대해 $\kappa/\lambda$ 비율이 4:1 이하 또는 $\kappa/\lambda$ 비율이 1:2 이상) |
| 완전 반응                                 | 혈청 및 소변에 대한 음성 면역 고정 및 골수 흡인물에서 임의의 연조직 형질세포종 및 5% 미만의 형질세포의 소실                                                                                                                 |
| 매우 양호한 부분 반응                          | 면역 고정으로 검출 가능하지만 전기영동으로는 검출 불가능한 혈청 및 소변 M-단백질, 또는 혈청 M-단백질의 90% 이상 감소 및 소변 M-단백질 수준 24시간 당 100mg 이하                                                                            |
| 부분 반응                                 | 혈청 M-단백질의 50% 이하 감소 및 24시간 소변 M-단백질의 90% 이상 감소 또는 24시간 당 200mg 초과 감소; 혈청 및 소변 M-단백질이 측정 불가능한 경우, M-단백질 기준을 대신하여 관여 FLC 수준과 비관여 FLC 수준 사이의 차이를 50% 이하로 감소시킬 필요가 있음;              |

[0068]

|        | 반응 기준                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|        | <p>혈청 및 소변 M-단백질이 측정 불가능하며 무혈청 경색 또한 측정 불가능한 경우, 기준선이 되는 골수 형질세포 비율이 30% 이상이면, M-단백질 대신 형질세포를 50% 이상 감소시킬 필요가 있음.</p> <p>이러한 기준 이외에, 기준선에 존재하는 경우, 연조직 형질세포종의 크기(SPD)를 50% 이상 감소시킬 필요가 있음.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 최소 반응  | <p>혈청 M-단백질의 25% 이상 그러나 49% 이하의 감소 및 24시간 소변 M-단백질의 50% 내지 89% 감소. 위에 나열된 기준 이외에, 기준선에 존재하는 경우, 연조직 형질세포종의 크기(SPD)를 50% 이상으로 감소시킬 필요가 있음.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 안정병변   | <p>반응 지표로 사용하는 것은 권장되지 않음; 질환의 안정성은 진행까지의 시간 추정치를 제공함으로써 가장 잘 설명된다. 완전 반응, 매우 양호한 부분 반응, 부분 반응, 최소 반응 또는 진행성 질환에 대한 기준을 충족시키지 못함.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 진행성 질환 | <p>다음 기준 중 임의의 하나 이상:</p> <p>다음 기준 중 하나 이상에서 확인된 가장 낮은 반응값에서 25% 증가:</p> <p>혈청 M-단백질(절대 증가는 0.5g/dl 이상이어야 함);</p> <p>가장 낮은 M 성분이 5g/dl 이상인 경우, 혈청 M-단백질은 1g/dl 이상 증가함;</p> <p>소변 M-단백질(절대 증가는 200mg/24시간 이상이어야 함);</p> <p>측정 가능한 혈청 및 소변 M-단백질 수준이 없는 환자에서, 관여 FLC 수준과 비관여 FLC 수준 사이의 차이(절대 증가는 10mg/dl 초과여야 함);</p> <p>측정 가능한 혈청 및 소변 M-단백질 수준이 없으며 측정 가능한 관여 FLC 수준이 없는 환자에서, 기준선 상태와 상관없는 골수 형질세포 백분율(절대 증가는 10% 이상이어야 함);</p> <p>새로운 병변(들)의 출현, SPD가 1 초과인 병변의 최저점에서 50% 이상 증가 또는 단축(short axis)에서 1cm를 초과하는 이전의 병변의 가장 긴 직경의 50% 이상의 증가;</p> <p>이것이 유일한 질환 측정인 경우, 순환 형질세포의 50% 이상 증가(<math>\mu</math>l 당 최소 200개의 세포)</p> |
| 임상 재발  | <p>임상 재발은 다음 기준 중 하나 이상이 필요함:</p> <p>기저 클론 형질세포 증식 장애와 관련하여 증가하는 질환 및/또는 말단 기관 기능장애(CRAB 특징)의 직접 지표. 이는 진행 소요 시간 또는 무진행 생존기간의 계산에는 사용되지 않지만,</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

[0069]

|                                      | 반응 기준                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                      | <p>선택적으로 또는 임상 실습에 사용하기 위해 보고될 수 있는 대상으로 나열되어 있음;</p> <p>새로운 연조직 형질세포종 또는 골 병변(골다골증성 골절은 질환 진행을 구성하지 않음)의 발병;</p> <p>기존 형질세포종 또는 골 병변의 크기의 확연한 증가. 확연한 증가는 측정 가능한 병변의 SPD에 의해 연속적으로 측정된 바와 같은 50%(및 1cm 이상)의 증가로 정의됨;</p> <p>고칼슘혈증(11mg/dl 초과);</p> <p>요법 또는 다른 비-골수종-관련 병태와 관련없는 2g/dl 이상의 헤모글로빈 감소;</p> <p>요법의 시작으로부터 혈청 크레아티닌의 2mg/dl 이상의 증가 및 골수종에 기인함;</p> <p>혈청 파라단백질과 관련된 과점도</p> |
| 완전 반응에서 재발(평가변수가 무병 생존기간인 경우에만 사용됨)  | <p>다음 기준 중 임의의 하나 이상:</p> <p>면역고정 또는 전기영동에 의한 혈청 또는 소변 M-단백질의 재출현;</p> <p>골수에서 5% 이상의 형질세포의 발달;</p> <p>진행의 임의의 다른 징후의 출현(즉, 새로운 형질세포종, 골 용해성 병변 또는 고칼슘혈증, 상기 참조)</p>                                                                                                                                                                                                                     |
| MRD 음성에서 재발(평가변수가 무병 생존기간인 경우에만 사용됨) | <p>다음 기준 중 임의의 하나 이상:</p> <p>MRD 음성 상태의 소실(NGF 또는 NGS에서의 클론 형질세포의 존재 또는 골수종의 재발에 대한 양성 영상화 연구);</p> <p>면역고정 또는 전기영동에 의한 혈청 또는 소변 M-단백질의 재출현;</p> <p>골수에서 5% 이상의 클론 형질세포의 발달;</p> <p>진행의 임의의 다른 징후의 출현(즉, 새로운 형질세포종, 골 용해성 병변 또는 고칼슘혈증)</p>                                                                                                                                               |

RD = 미세 간존 질환. NGF = 차세대 유세포분석. NGS = 차세대 염기 서열 분석. FLC = 유리 경쇄. M-단백질 = 골수종 단백질. SPD = 측정된 병변의 최대 직각 직경의 곱(product)의 합계. CRAB 특징= 칼슘 증가, 신장 부전, 빈혈, 골용해성 병변. FCM= 유세포 분석. SUVmax = 최대 표준화 섭취값(maximum standardised uptake value).  $^{18}\text{F}$ -FDG PET =  $^{18}\text{F}$ -플루오로데옥시글루코스 PET.

[0070]

[0071]

소정의 실시형태에서, 다발성 골수종의 치료는 또한 아래 나타난 반응 및 평가변수를 사용하여, 다발성 골수종에 대한 국제 통일 반응 기준(International Uniform Response Criteria: IURC)에 의해 평가될 수 있다(문헌 [Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, *et al.* International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 2006; (10) 10: 1-7] 참조).

| 반응 하위범주                                                                               | 반응 기준 <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| sCR                                                                                   | 아래 정의된 바와 같은 CR 및<br>정상 FLC 비율 및<br>면역조직화학 또는 면역형광검사에 의한 골수에서의 클론<br>세포의 부재 <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| CR                                                                                    | 혈청 및 소변에 대한 음성 면역고정 및<br>임의의 연조직 형질세포종의 소멸 및<br>골수에서의 5% 미만의 형질세포 <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| VGPR                                                                                  | 면역고정으로 검출 가능하지만 전기영동으로는 검출 불가능한<br>혈청 및 소변 M-단백질, 또는 혈청 M-단백질 및 소변 M-<br>단백질 수준이 90% 이상 또는 24시간 당 100mg 미만으로 감소                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| PR                                                                                    | 혈청 M-단백질의 50% 이상의 감소 및 24시간 소변 M-단백질의<br>90% 이상 또는 24시간 당 200mg 미만으로 감소<br>혈청 및 소변 M-단백질이 측정 불가능한 경우, <sup>d</sup> M-단백질<br>기준을 대신하여 관여 FLC 수준 및 비관여 FLC 수준 사이의<br>차이를 50% 이상 감소시킬 필요가 있음.<br>혈청 및 소변 M-단백질이 측정 불가능하며 및 무혈청 경쇄<br>검정 또한 측정 불가능한 경우, 기준선 골수 형질세포<br>백분율이 30% 이상이라면, M-단백질 대신 형질세포를 50%<br>이상 감소시킬 필요가 있음.<br>상기 나열된 기준 이외에, 기준선에 존재하는 경우, 연조직<br>형질세포종의 크기를 50% 이상 감소시킬 필요가 있음. |
| SD(반응의<br>지표로서<br>사용하는 것은<br>권장하지 않음;<br>질환의 안정성은<br>진행 예상 시간을<br>제공함으로써<br>가장 잘 설명됨) | CR, VGPR, PR 또는 진행성 질환에 대한 기준을 충족하지 않음                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

약어: CR, 완전 반응; FLC, 유리 경쇄; PR, 부분 반응; SD, 안정병변; sCR, 엄격한 완전 반응; VGPR, 매우 양호한 부분 반응.

<sup>a</sup> 모든 반응 카테고리는 임의의 새로운 요법의 도입 전 언제라도 두 번의 연속적인 평가를 요구한다; 모든 카테고리는 또한 방사선 검사가 수행된 경우, 진행성 또는 새로운 골 병변의 알려진 증거를 요구하지 않는다. 이러한 반응 요구사항을 충족시키기 위해 방사선 검사가 필요하지 않다.

<sup>b</sup> 반복적인 골수 생검을 이용한 확인이 필요하지 않다.

<sup>c</sup> 클론 세포의 유무는  $\kappa/\lambda$  비율(ratio)에 기초한다. 면역조직화학 및/또는 면역형광에 의한 비정상적인  $\kappa/\lambda$  비율은 분석을 위해 최소 100개의 형질세포를 필요로 한다. 비정상적인 클론의 존재를 반영하는 비정상적인 비는 4:1 초과 또는 1:2 미만의  $\kappa/\lambda$ 이다.

<sup>d</sup> 다음 측정 중 적어도 하나에 의해 정의되는 측정 가능한 질환: 골수 형질세포가 30% 이상; 혈청 M-단백질이 1g/dl(10 gm/ℓ 이상)[10g/ℓ] 이상; 소변 M-단백질이 200mg/24시간 이상; 혈청 FLC 검정법: 관련 FLC 수준이 10mg/dℓ 이상(100mg/ℓ 이상); 혈청 FLC 비율이 비정상인 경우.

본 명세서에 사용되는 ECOG 상태는 아래 나타낸 바와 같이, 미 동부 종양학 협력 그룹(Eastern Cooperative Oncology Group; ECOG) 수행 상태(Performance Status)(문헌[Oken M, *et al* Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5(6):649-655])를 지칭한다:

| 점수 | 설명                                                                             |
|----|--------------------------------------------------------------------------------|
| 0  | 전체적으로 활동적이며, 제한없이 질환 전의 모든 활동을 수행할 수 있음                                        |
| 1  | 육체적으로 격렬한 활동은 제한적이지만, 보행이 가능하며 가볍거나 앉아있는 성질, 예를 들어, 가벼운 집안일, 사무실 작업을 수행할 수 있음  |
| 2  | 보행이 가능하며 자신을 전부 돌볼 수 있지만, 어떤 작업 활동도 수행할 수 없음. 깨어 있는 시간의 약 50% 이상을 일어나 있을 수 있음. |
| 3  | 자신을 단지 제한적으로 돌볼 수 있고, 깨어 있는 시간의 50% 이상을 침대나 의자에서 생활함                           |
| 4  | 완전히 움직이지 못함. 자신을 전혀 돌볼 수 없음. 완전히 침대나 의자에서 생활함.                                 |
| 5  | 사망                                                                             |

[0075]

[0076]

본 명세서에 사용되는 용어 "약"은, 달리 나타내지 않는 한, 숫자 값 또는 값의 범위와 관련하여 사용될 때, 값 또는 값의 범위는 당업자에게 합리적이라고 간주되는 범위에서 벗어날 수 있음을 나타낸다. 일 실시형태에서, 용어 "약"은 숫자 값 또는 값의 범위가 인용된 값 또는 값의 범위의 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1.5%, 1%, 0.5% 또는 0.25% 내에서 변할 수 있음을 나타낸다. 일 실시형태에서, 용어 "약"은 용어에 의해 변경되는 값보다 10% 이상 또는 이하인 값을 지칭한다. 예를 들어, 용어 "약 10mg/m<sup>2</sup>"은 9mg/m<sup>2</sup> 내지 11mg/m<sup>2</sup>의 범위를 의미한다.

[0077]

본 명세서에서 사용되는 용어 "BCMA, 표적 BCMA, 인간 BCMA"는 BCMA; TR17\_인간, TNFRSF17(UniProt Q02223)로도 알려진 인간 B 세포 성숙 항원에 관한 것이며, 이는 분화된 형질세포에서 우선적으로 발현되는 종양 괴사 수용체 슈퍼패밀리의 구성원이다. BCMA의 세포의 도메인은 UniProt의 아미노산 1 내지 54(또는 5 내지 51)에 따라 구성된다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "BCMA에 대한 항체, 항-BCMA 항체"는 BCMA의 세포의 도메인에 특이적으로 결합하는 항체에 관한 것이다.

[0078]

"BCMA에 특이적으로 결합하는 또는 BCMA에 결합하는"은 항체가 BCMA를 표적화하는데 있어서 치료제로서 유용하도록 충분한 친화도로 표적 BCMA에 결합할 수 있는 항체를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 비관련된, 비-BCMA 단백질에 대한 항-BCMA 항체의 결합 정도는 예를 들어, 표면 플라스몬 공명(surface plasmon resonance: SPR), 예를 들어 Biacore®, 효소 결합 면역흡착(enzyme linked immunosorbent: ELISA) 또는 유세포 분석(flow cytometry: FACS)에 의해 측정된 바와 같이, BCMA에 대한 항체의 결합보다 약 10배, 바람직하게는 100배 초과로 더 작다. 일 실시형태에서, BCMA에 결합하는 항체는 10<sup>-8</sup>M 이하의 해리 상수(dissociation constant: K<sub>d</sub>)를 갖고, 일 실시형태에서 10<sup>-8</sup>M 내지 10<sup>-13</sup>M의 해리 상수를 갖고, 일 실시형태에서 10<sup>-9</sup>M 내지 10<sup>-13</sup>M의 해리 상수를 갖는다. 일 실시형태에서, 항-BCMA 항체는 상이한 종으로부터의 BCMA 사이에서 보존되고, 일 실시형태에서는 인간 및 사이노몰구스로부터의 BCMA 사이에서 보존되고, 추가의 실시형태에서는 또한 마우스 및 래트로부터의 BCMA 사이에서 보존되는 BCMA의 에피토프에 결합한다.

[0079]

"CD3 및 BCMA에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체, CD3 및 BCMA에 대한 이중특이성 항체"는 두 표적에 대한 결합에 대한 각각의 정의를 지칭한다. BCMA(또는 BCMA와 CD3)에 특이적으로 결합하는 항체는 다른 인간 항원에 결합하지 않는다. 따라서, ELISA에서, 이러한 비관련 표적에 대한 OD 값은 특정 검정법의 검출 한계의 값과 같거나 낮고, 일 실시형태에서 0.3 ng/ml 초과이거나, 또는 플레이트-결합된-BCMA가 없거나, 형질감염되지 않은 HEK293 세포를 갖는 대조군 샘플의 OD 값과 같거나 낮을 것이다.

[0080]

본 명세서에서 사용되는 용어 "APRIL"은 재조합의, 절단된 류린 APRIL(아미노산 106 내지 241; NP\_076006)에 관한 것이다. APRIL은 문헌[Ryan, 2007(Mol Cancer Ther; 6(11): 3009-18)]에 기재된 바와 같이 생산될 수 있다.

[0081]

본 명세서에서 사용되는 용어 "BAFF"는 문헌[Gordon, 2003(Biochemistry; 42(20): 5977-5983)]에 기재된 바와 같이 생산될 수 있는 재조합의, 절단된 인간 BAFF(UniProt Q9Y275(TN13B\_HUMAN))에 관한 것이다. 일 실시형태에서, His-태그된 BAFF가 본 발명에 따라 사용된다. 일 실시형태에서, His-태그된 BAFF는 BAFF 잔기 82 내지 285를 암호화하는 DNA 단편을 발현 벡터로 클로닝하고, N-말단 His-태그와의 융합을 생성한 후 트롬빈 절단 부위를 생성하고, 상기 벡터를 발현하고, 회수된 단백질을 트롬빈으로 절단함으로써 생산된다.

[0082]

용어 "CD3에 대한 항체, 항 CD3 항체"는 CD3에 특이적으로 결합하는 항체에 관한 것이다. 일 실시형태에서, 항체는 CD3ε에 특이적으로 결합한다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "CD3ε 또는 CD3"는 UniProt

P07766(CD3E\_HUMAN)에 기재된 인간 CD3ε에 관한 것이다.

- [0083] 본 명세서에서 사용되는 용어 "항체"는 단일클론 항체를 지칭한다. 항체는 두 쌍의 "경쇄"(LC) 및 "중쇄"(HC) (이러한 경쇄(LC)/중쇄 쌍은 본 명세서에서 LC/HC로 약칭됨)로 구성된다. 이러한 항체의 경쇄 및 중쇄는 여러 도메인으로 이루어진 폴리펩타이드이다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역(본 명세서에서 HCVR 또는 VH로 약칭됨) 및 중쇄 불변 영역을 포함한다. 중쇄 불변 영역은 중쇄 불변 도메인 CH1, CH2 및 CH3(항체 부류 IgA, IgD 및 IgG) 및 선택적으로, 중쇄 불변 도메인 CH4(항체 부류 IgE 및 IgM)를 포함한다. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 도메인 VL 및 경쇄 불변 도메인 CL을 포함한다. 가변 도메인 VH 및 VL은 프레임워크 영역(FR)이라 불리는 더욱 보존된 영역이 산재되어 있는, 상보성 결정 영역(complementarity determining region: CDR)이라 불리는 초가변(hypervariability) 영역으로 더 세분화될 수 있다. 각각의 VH 및 VL은 3개의 CDR 및 4개의 FR로 구성되며, 다음의 순서로 아미노 말단에서 카복시-말단까지 배열된다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 중쇄 및 경쇄의 "불변 도메인"은 표적에 대한 항체의 결합에 직접 관여하지 않지만, 다양한 효과기 기능을 나타낸다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "항체"는 적어도 각각의 BCMA의 항원 CD3에 특이적으로 결합하기 위해 필요한 항체의 부분을 포함한다. 따라서, 상기 항체 부분이 본 발명에 따른 이중특이성 항체에 포함되는 경우, 이러한 항체(또는 항체 부분)는 일 실시형태에서 Fab 단편일 수 있다. 본 발명에 따른 항체는 또한 Fab', F(ab')<sub>2</sub>, scFv, 다이-scFv 또는 이중특이성 T-세포 관여항체(engager)(BiTE<sup>®</sup>)일 수 있다.
- [0084] 용어 "항체"는 그 특징적인 특성이 유지되는 한, 예를 들어 마우스 항체, 인간 항체, 키메라 항체, 인간화된 항체 및 유전자 조작된 항체(변이체 또는 돌연변이체 항체)를 포함한다. 일 실시형태에서, 항체는 인간 또는 인간화된 항체, 특히 재조합 인간 또는 인간화된 항체이다. 추가 실시형태는 이중특이성 항체(이중특이성, 삼중특이성 등) 및 기타 접합체, 예를 들어 세포독성 소분자와의 접합체이다.
- [0085] 이중특이성 항체 포맷은 당업계에 잘 알려져 있으며, 예를 들어 또한 문헌[Kontermann RE, mAbs 4:2 1-16(2012); Holliger P., Hudson PJ, Nature Biotech.23(2005) 1126-1136 및 Chan AC, Carter PJ Nature Reviews Immunology 10, 301-316(2010) 및 Cuesta AM et al., Trends Biotech 28(2011) 355-362]에 기재되어 있다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "이중특이성 항체"는 일 실시형태에서 두 쌍의 중쇄 및 경쇄(HC/LC) 중 하나가 CD3에 특이적으로 결합하고, 다른 하나가 BCMA에 특이적으로 결합하는 항체를 지칭한다. 용어는 또한 최신 기술에 따른 다른 포맷의 이중특이성 항체를 지칭한다. 일 실시형태에서, 용어 "이중특이성 항체"는 BiTE<sup>®</sup> 포맷의 항체, DART 항체, 다이어바디, 탠덤 scFv 및 DARPIn과 같은 항체 모방체와 같은 이중특이성 단일쇄 항체를 포함한다. 일 실시형태에서, 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3ε (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체는 그 전문이 참조로 본 명세서에 인용되어 있는 국제 특허 공개 WO 2018/083204에 기재되어 있는 것들 중 하나이다.
- [0086] 본 명세서에서 사용되는 용어 "TCB"는 BCMA와 CD3에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체를 지칭한다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "83A10-TCBcv"는 서열번호 45, 서열번호 46, 서열번호 47(2×) 및 서열번호 48의 중쇄 및 경쇄 조합에 의해 지정된 바와 같고, 도 2a에 나타내고 유럽 특허 EP14179705에 기재된 바와 같은 BCMA와 CD3에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체를 지칭한다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "21-TCBcv, 22-TCBcv, 42-TCBcv"는 서열번호 48, 서열번호 49, 서열번호 50 및 서열번호 51(2×)의 중쇄 및 경쇄 조합에 의해 지정된 바와 같은 Mab21의 각각의 이중특이성 항체, 서열번호 48, 서열번호 52, 서열번호 53 및 서열번호 54(2×)의 중쇄 및 경쇄 조합에 의해 지정된 바와 같은 Mab 22 및 서열번호 48, 서열번호 55, 서열번호 56 및 서열번호 57(2×)의 중쇄 및 경쇄 조합에 의해 지정된 바와 같은 Mab42를 지칭한다.
- [0087] [도면의 간단한 설명]
- [0088] **도 1a 및 도 1b.** 지정된 바와 같이 Fab 단편(CD3과 BCMA에 특이적임) 및 Fc 부분만을 포함하는 이중특이성 2가 항체: (**도 1a**) Fab BCMA(RK/EE)-Fc-Fab CD3; (**도 1b**) Fab BCMA-Fc-Fab CD3(RK/EE). 생성물에서 LC 미스페어링/부산물물을 감소시키기 위해, RK/EE에 대한 아미노산 치환이 CL-CH1에 도입되었다. LC 미스페어링 및 부산물물을 감소시키기 위해, Fab CD3은 VL-VH 크로스오버(VL-VH crossover)를 포함한다.
- [0089] **도 2a, 도 2b, 도 2c 및 도 2d.** 지정된 바와 같이 Fab 단편(CD3과 BCMA에 특이적임) 및 Fc 부분만을 포함하는 바람직한 이중특이성 3가 항체: (**도 2a**) Fab BCMA(RK/EE)-Fc-Fab CD3-Fab BCMA(RK/EE); (**도 2b**) Fab BCMA-Fc-Fab CD3(RK/EE)-Fab BCMA; (**도 2c**) Fab BCMA(RK/EE)-Fc-Fab BCMA(RK/EE)-Fab CD3; (**도 2d**) Fab BCMA-Fc-Fab BCMA-Fab CD3(RK/EE). 생성물에서 LC 미스페어링/부산물물을 감소시키기 위해, RK/EE에 대한 아미노산 치환이 CL-CH1에 도입되었다. 바람직하게는, LC 미스페어링 및 부산물물을 감소시키기 위해, Fab CD3은 VL-VH 크로스오버를

포함한다. 바람직하게는, Fab CD3 및 Fab BCMA는 서로 가요성 링커로 연결된다.

[0090] **도 3a, 도 3b, 도 3c 및 도 3d.** 지정된 바와 같이 Fab 단편(CD3과 BCMA에 특이적임) 및 Fc 부분만을 포함하는 이중특이성 2가 항체: (**도 3a**) Fc-Fab CD3-Fab BCMA(RK/EE); (**도 3b**) Fc-Fab CD3(RK/EE)-Fab BCMA; (**도 3c**) Fc-Fab BCMA(RK/EE)-Fab CD3; (**도 3d**) Fc-Fab BCMA-Fab CD3(RK/EE). 바람직하게는, LC 미스페이링 및 부산물을 감소시키기 위해, Fab CD3은 VL-VH 크로스오버를 포함한다. Fab CD3 및 Fab BCMA는 서로 가요성 링커로 연결된다.

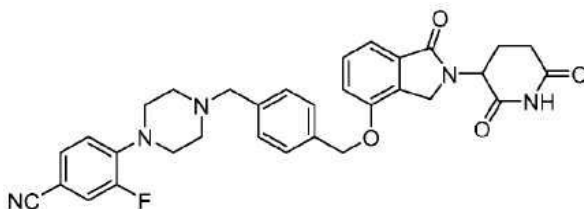
[0091] **도 4a, 도 4b 및 도 4c**는 화합물 2로의 효과기 T-세포 또는 다발성 골수종(MM) 또는 PCL 표적 세포의 전처리가 효력(potency)을 향상시키고, 또한 일부 세포주에서, 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체로 달성되는 최대 표적 세포 살해를 향상시킴을 보여준다. 효과기 T-세포(CD3+)는 DMSO(대조군) 또는 화합물 2(1nM)로 16시간 동안 전처리된 후 세척되고, 공배양을 위해 사용되었다. H929(**도 4a**), L363(**도 4b**) 및 OPM-2(**도 4c**) 표적 세포주는 DMSO(대조군) 또는 화합물 2(1nM)로 72시간 동안 전처리된 후 세척되고, 각각 1:3, 1:1 및 1:5의 표적 세포(T)에 대한 효과기 T-세포(E)의 비율로 공배양을 위해 사용되었다. "DMSO-DMSO" 주: 표적 세포 및 효과기 세포는 둘 다 DMSO(대조군)로 전처리되었다. "화합물 2-DMSO" 주: 표적 세포는 화합물 2로 전처리되고, 효과기 세포는 DMSO(대조군)로 전처리되었다. "DMSO-화합물 2" 주: 표적 세포는 DMSO(대조군)로 전처리되고, 효과기 세포는 화합물 2로 전처리되었다. "화합물 2-화합물 2" 주: 표적 세포 및 효과기 세포는 둘 다 화합물 2로 전처리되었다. y-축은 이중특이성 항체의 부재하에 살아있는 세포의 수로 정규화된 살아있는 종양 세포의 백분율을 나타내고; x-축은 pM 단위로 이중특이성 항체의 로그[농도]를 보여준다.

[0092] **도 5**는 화합물 2가 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체로 달성되는 효력 및 최대 표적 세포 살해를 향상시킴을 보여준다. 3명의 상이한 공여자로부터의 효과기 T-세포(CD3+)가 DMSO(대조군) 또는 화합물 2(1nM)의 존재하에, 1:3의 고정된 표적 세포(T)에 대한 효과기 T-세포(E)의 비율로 72시간 동안 MM 표적 세포주 H929와 공동 배양되었다. y-축은 이중특이성 항체의 부재하에 살아있는 세포의 수로 정규화된 살아있는 종양 세포의 백분율을 나타내고; x-축은 pM 단위로 이중특이성 항체의 로그[농도]를 보여준다.

[0093] **도 6**은 포말리도마이드가 아닌 화합물 2로의 레날리도마이드-저항성 다발성 골수종 세포의 전처리가 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체로 달성되는 효력 및 최대 표적 세포 살해를 향상시킴을 보여준다. H929-1051 표적 세포주가 DMSO(대조군), 포말리도마이드(100nM) 또는 화합물 2(1nM)로 72시간 동안 전처리된 후 세척되고, 1:3의 표적 세포(T)에 대한 효과기 T-세포(E)의 비율로 공배양을 위해 사용되었다. y-축은 이중특이성 항체의 부재하에 살아있는 세포의 수로 정규화된 살아있는 종양 세포의 백분율을 나타내고; x-축은 pM 단위로 이중특이성 항체의 로그[농도]를 보여준다.

#### [0094] C. 화합물

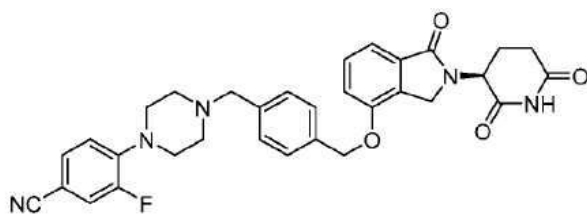
[0095] "화합물 1"로 지칭되는 하기 화합물 4-(4-(4-(((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-4-일)옥시)메틸)벤질)피페라진-1-일)-3-플루오로벤조나이트릴:



[0096]

[0097] 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이 본 명세서의 방법에서 사용하기 위해 제공된다.

[0098] 또한, "화합물 2"로 지칭되는 하기 화합물 (S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-4-일)옥시)메틸)벤질)피페라진-1-일)-3-플루오로벤조나이트릴:

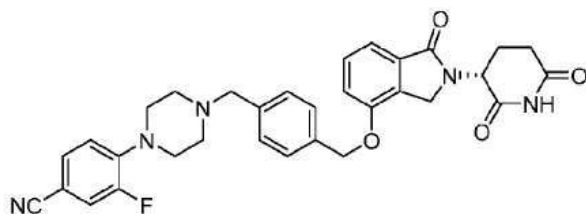


2

[0099]

[0100] 또는 이의 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이 본 명세서의 방법에서 사용하기 위해 제공된다.

[0101] 또한, "화합물 3"으로 지칭되는 하기 화합물 (R)-4-(4-(4-(((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-4-일)옥시)메틸)벤질)피페라진-1-일)-3-플루오로벤조나이트릴:



3

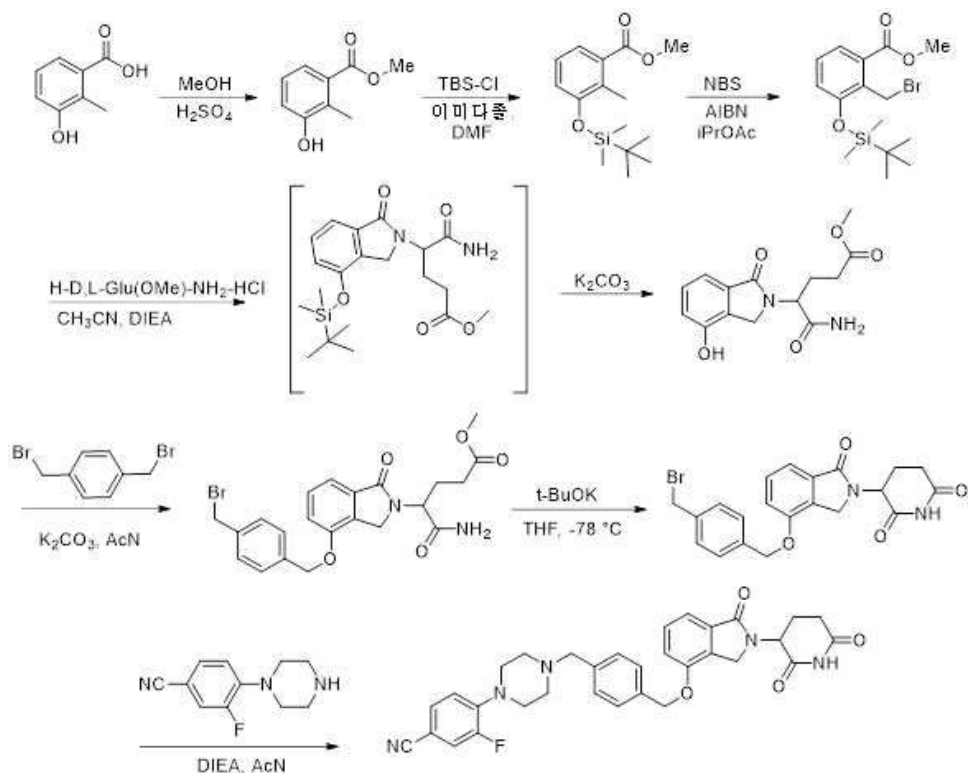
[0102]

[0103] 또는 이의 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이 본 명세서의 방법에서 사용하기 위해 제공된다.

#### [0104] D. 화합물 1, 화합물 2 및 화합물 3의 제조

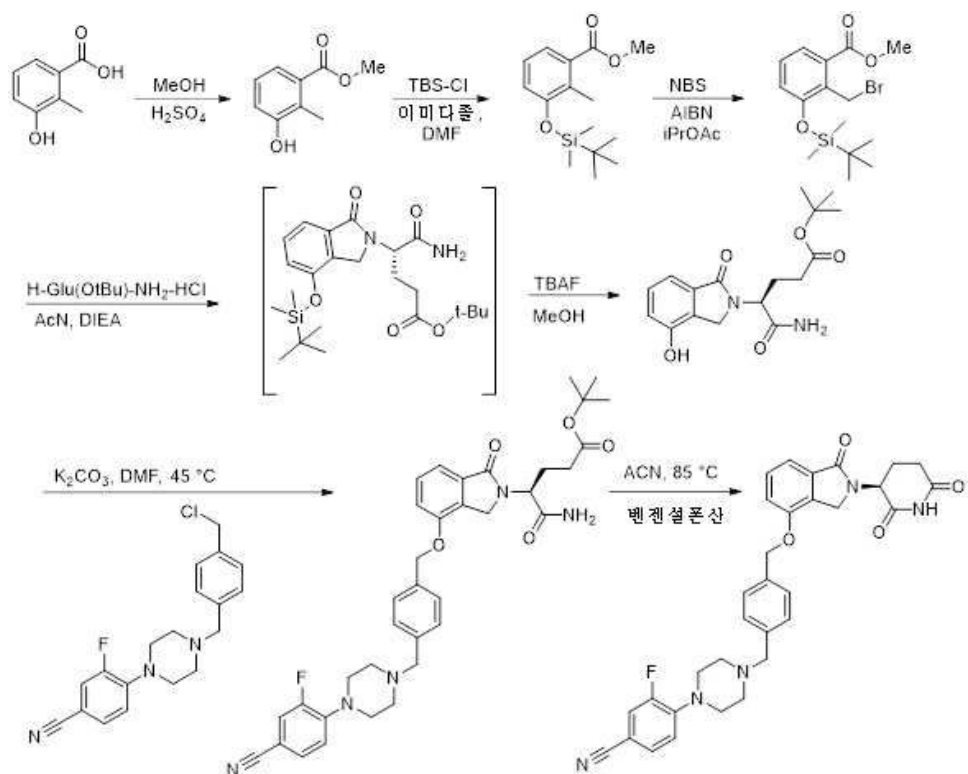
[0105] 본 명세서에서 제공되는 방법에 사용하기 위한 화합물은 당업자에게 공지된 방법에 의해, 그리고 본 명세서의 실시예 섹션에 기재된 것들과 유사한 절차 및 이의 일상적인 변형에 따라 제조될 수 있다. 화합물의 제조를 위한 예시적인 반응식은 하기 화합물 1, 화합물 2 및 화합물 3에 대한 반응식 1 및 화합물 2에 대한 반응식 2에 나타나 있다.

[0106] 반응식 1에 나타난 바와 같이, (예를 들어, 메틸 에스터 및 tert-부틸(다이메틸)실릴에터 형성에 의한) 3-하이드록시-2-메틸벤조산의 보호에 이어서, 예를 들어 N-브로모석신이미드 및 아조비스아이소뷰티로나이트릴을 사용하여 브로민화되었다. 염기(예컨대, DIEA)의 존재하에, 메틸-4,5-다이아미노-5-옥소-펜타노에이트와의 반응은 유도체화된 아이소인돌린 형성을 초래하고, 이어서 탄산칼륨과 같은 염기를 사용하여 TBS 탈보호되었다. 염기(예컨대, 탄산칼륨)의 존재하에, 유도체화된 아이소인돌린과 1,4-비스(브로모메틸)벤젠의 반응에 이어서 포타슘 tert-부톡사이드의 존재하에 글루타이미드가 형성되었다. 마지막으로, 3-플루오로-4-(피페라진-1-일)벤조나이트릴과의 반응으로 표적 화합물 1이 수득되었다. 카이랄 분리 후 화합물 2 및 화합물 3이 수득되었다.



반응식 1

대안적으로, 반응식 2에 예시된 바와 같이, 염기(예컨대, DIEA)의 존재하에, 메틸 2-(브로모메틸)-3-[tert-부틸 (다이메틸)실릴]옥시-벤조에이트 중간체와 카이랄 tert-부틸(4S)-4,5-다이하미노-5-옥소-펜타노에이트의 반응은 유도체화된 아이소인돌린 형성을 초래하고, 이어서 테트라부틸암모늄 플루오라이드를 사용하여 TBS 탈보호되었다. 염기(예컨대, 탄산칼륨)의 존재하에, 유도체화된 아이소인돌린과 4-(4-(4-(클로로메틸)벤질)피페라진-1-일)-3-플루오로벤조나이트릴의 반응에 이어서 탈보호되고 글루타미드가 형성되어 표적 화합물 2가 수득되었다.



[0111]

반응식 2

[0112]

당업자는 원하는 생성물에 도달하기 위해 예시적인 반응식 및 실시예에 제시된 절차를 수정하는 방법을 알 것이다.

[0113]

**E. BCMA와 CD3에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체**

[0114]

본 명세서의 방법에서 사용하기 위한 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체가 제공된다.

[0115]

일 실시형태에서, 이중특이성 항체는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)에 특이적으로 결합하는 제1 결합 부분 및 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 제2 결합 부분을 포함하며, 상기 제1 결합 부분은 서열번호 21의 CDR1H 영역, 서열번호 22의 CDR2H 영역 및 서열번호 17의 CDR3H 영역을 포함하는 VH 영역과, 서열번호 20의 CDR3L 영역 및 하기의 군으로부터 선택되는 CDR1L 영역과 CDR2L 영역의 조합:

[0116]

i) 서열번호 23의 CDR1L 영역과 서열번호 24의 CDR2L 영역,

[0117]

ii) 서열번호 25의 CDR1L 영역과 서열번호 26의 CDR2L 영역, 또는

[0118]

iii) 서열번호 27의 CDR1L 영역과 서열번호 28의 CDR2L 영역

[0119]

을 포함하는 VL 영역을 포함하는 것을 특징으로 한다.

[0120]

일 실시형태에서, 이중특이성 항체는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)에 특이적으로 결합하는 제1 결합 부분 및 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 제2 결합 부분을 포함하며, 상기 제1 결합 부분은 서열번호 21의 CDR1H 영역, 서열번호 22의 CDR2H 영역 및 서열번호 17의 CDR3H 영역을 포함하는 VH 영역과, 서열번호 20의 CDR3L 영역 및 하기의 군으로부터 선택되는 CDR1L 영역과 CDR2L 영역의 조합:

[0121]

a) 서열번호 25의 CDR1L 영역과 서열번호 26의 CDR2L 영역, 또는

[0122]

b) 서열번호 27의 CDR1L 영역과 서열번호 28의 CDR2L 영역

[0123]

을 포함하는 VL 영역을 포함하는 것을 특징으로 한다.

[0124]

일 실시형태에서, 제1 결합 부분은 서열번호 21의 CDR1H 영역, 서열번호 22의 CDR2H 영역 및 서열번호 17의 CDR3H 영역을 포함하는 VH 영역과, 서열번호 20의 CDR3L 영역, 서열번호 23의 CDR1L 영역과 서열번호 24의 CDR2L 영역을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0125]

일 실시형태에서, 제1 결합 부분은 서열번호 21의 CDR1H 영역, 서열번호 22의 CDR2H 영역 및 서열번호 17의 CDR3H 영역을 포함하는 VH 영역과, 서열번호 20의 CDR3L 영역, 서열번호 25의 CDR1L 영역과 서열번호 26의 CDR2L 영역을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0126]

일 실시형태에서, 제1 결합 부분은 서열번호 21의 CDR1H 영역, 서열번호 22의 CDR2H 영역 및 서열번호 17의 CDR3H 영역을 포함하는 VH 영역과, 서열번호 20의 CDR3L 영역, 서열번호 27의 CDR1L 영역과 서열번호 28의 CDR2L 영역을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0127]

일 실시형태에서, 이중특이성 항체는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)에 특이적으로 결합하는 제1 결합 부분 및 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 제2 결합 부분을 포함하며, 제1 결합 부분은 서열번호 10의 VH 영역 및 서열번호 12의 VL 영역, 서열번호 10의 VH 영역 및 서열번호 13의 VL 영역, 또는 서열번호 10의 VH 영역 및 서열번호 14의 VL 영역을 포함하는 것을 특징으로 한다.

[0128]

일 실시형태에서, 제1 결합 부분은 서열번호 10의 VH 영역 및 서열번호 12의 VL 영역을 포함한다.

[0129]

일 실시형태에서, 제1 결합 부분은 서열번호 10의 VH 영역 및 서열번호 13의 VL 영역을 포함한다.

[0130]

일 실시형태에서, 제1 결합 부분은 서열번호 10의 VH 영역 및 서열번호 14의 VL 영역을 포함한다.

[0131]

일 실시형태에서, 제1 결합 부분은 서열번호 12, 13 및 14의 VL 영역으로 이루어진 군으로부터 선택되는 VL 영역을 포함하되, 49번 위치의 아미노산은 아미노산 타이로신(Y), 글루탐산(E), 세린(S) 및 히스티딘(H)의 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 한다. 일 실시형태에서, 49번 위치의 아미노산은 서열번호 12 내에서 E, 서열번호 13 내에서 S 또는 서열번호 14 내에서 H이다.

[0132]

일 실시형태에서, 제1 결합 부분은 서열번호 12, 13 및 14의 VL 영역으로 이루어진 군으로부터 선택되는 VL 영

역을 포함하되, 74번 위치의 아미노산은 트레오닌(T) 또는 알라닌(A)인 것을 특징으로 한다. 일 실시형태에서, 74번 위치의 아미노산은 서열번호 14 내에서 A이다.

- [0133] 일 실시형태에서, 제1 결합 부분은 BCMA의 VH로서 서열번호 10의 VH 영역을 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0134] 일 실시형태에서, 제1 결합 부분은 서열번호 12, 13 및 14의 VL 영역으로 이루어진 군으로부터 선택되는 VL 영역을 포함하되, 49번 위치의 아미노산은 아미노산 타이로신(Y), 글루탐산(E), 세린(S) 및 히스티딘(H)의 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 한다. 일 실시형태에서, 49번 위치의 아미노산은 E(서열번호 12), S(서열번호 13) 또는 H(서열번호 14)이다. 본 발명의 일 실시형태에서, 제1 결합 부분은 서열번호 12, 13 및 14의 VL 영역으로 이루어진 군으로부터 선택되는 VL 영역을 포함하되, 74번 위치의 아미노산은 트레오닌(T) 또는 알라닌(A)인 것을 특징으로 한다. 일 실시형태에서, 74번 위치의 아미노산은 서열번호 14 내에서 A이다.
- [0135] 일 실시형태에서, 제1 결합 부분은 서열번호 17의 CDR3H 영역과 서열번호 20의 CDR3L 영역 및 하기의 군으로부터 선택되는 CDR1H, CDR2H, CDR1L 영역과 CDR2L 영역의 조합: a) 서열번호 21의 CDR1H 영역 및 서열번호 22의 CDR2H 영역, 서열번호 23의 CDR1L 영역과 서열번호 24의 CDR2L 영역, b) 서열번호 21의 CDR1H 영역 및 서열번호 22의 CDR2H 영역, 서열번호 25의 CDR1L 영역과 서열번호 26의 CDR2L 영역, c) 서열번호 21의 CDR1H 영역 및 서열번호 22의 CDR2H 영역, 서열번호 27의 CDR1L 영역과 서열번호 28의 CDR2L 영역, d) 서열번호 29의 CDR1H 영역 및 서열번호 30의 CDR2H 영역, 서열번호 31의 CDR1L 영역 및 서열번호 32의 CDR2L 영역, e) 서열번호 34의 CDR1H 영역 및 서열번호 35의 CDR2H 영역, 서열번호 31의 CDR1L 영역 및 서열번호 32의 CDR2L 영역, 및 f) 서열번호 36의 CDR1H 영역 및 서열번호 37의 CDR2H 영역, 서열번호 31의 CDR1L 영역 및 서열번호 32의 CDR2L 영역을 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0136] 일 실시형태에서, 제1 결합 부분은 VH 영역으로서 서열번호 38, 39 및 40으로 이루어진 군으로부터 선택되는 VH 영역을 포함하는 것을 특징으로 한다. 본 발명의 일 실시형태에서, 제1 결합 부분은 VH 영역으로서 서열번호 38의 VH 영역 및 VL 영역으로서 서열번호 12의 VL 영역을 포함하는 것을 특징으로 한다. 본 발명의 일 실시형태에서, 제1 결합 부분은 VH 영역으로서 서열번호 39의 VH 영역 및 VL 영역으로서 서열번호 12의 VL 영역을 포함하는 것을 특징으로 한다. 본 발명의 일 실시형태에서, 제1 결합 부분은 VH 영역으로서 서열번호 40의 VH 영역 및 VL 영역으로서 서열번호 12의 VL 영역을 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0137] 일 실시형태에서, 제1 결합 부분은 서열번호 15의 CDR1H 영역, 서열번호 16의 CDR2H 영역, 서열번호 17의 CDR3H 영역, 서열번호 18의 CDR1L 영역, 서열번호 19의 CDR2L 영역 및 서열번호 20의 CDR3L 영역을 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0138] 본 발명에 따른 제1 결합 부분은 CDR3H 영역 및 CDR3L 영역으로서 항체 83A10(항체 83A10의 경우, 본문 및 부분의 표 1A 및 표 1B 참조)과 같은 동일한 CDR 영역을 포함한다.
- [0139] 일 실시형태에서, 제1 결합 부분은 VH 영역으로서 서열번호 9의 VH 영역 및 VL 영역으로서 서열번호 11의 VL 영역을 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0140] 일 실시형태에서, 이중특이성 항체는 항-CD3 항체 부분의 1개 이하의 Fab 단편, 항-BCMA 항체 부분의 2개 이하의 Fab 단편 및 1개 이하의 Fc 부분(일 실시형태에서, 인간 Fc 부분)을 포함한다. 일 실시형태에서, 항-CD3 항체 부분의 1개 이하의 Fab 단편과 항-BCMA 항체 부분의 1개 이하의 Fab 단편은 Fc 부분에 연결되고, 연결은 힌지 영역에 대한 Fab 단편(들)의 C-말단 결합을 통해 수행된다. 일 실시형태에서, 항-BCMA 항체 부분의 제2 Fab 단편은 C-말단을 통해 항-CD3 항체 부분의 Fab 단편의 N-말단 또는 Fc 부분의 힌지 영역에 연결되므로, Fc 부분과 항-CD3 항체 부분 사이에 연결된다. 바람직한 이중특이성 항체는 **도 1a, 도 1b, 도 2a 내지 도 2d 및 도 3a 내지 도 3d**에 나타내었다.
- [0141] "아미노산 치환"이 있거나 없는, 명시된 바와 같이 Fab 단편 및 Fc 부분만을 포함하는 이중특이성 항체가 특히 바람직하다: Fab BCMA-Fc-Fab CD3(이중특이성 포맷 **도 1a** 또는 **도 1b**), Fab BCMA-Fc-Fab CD3-Fab BCMA(이중특이성 포맷 **도 2a** 또는 **도 2b**), Fab BCMA-Fc-Fab BCMA-Fab CD3(이중특이성 포맷 **도 2c** 또는 **도 2d**), Fc-Fab CD3-Fab BCMA(이중특이성 포맷 **도 3a** 또는 **도 3b**), Fc-Fab BCMA-Fab CD3(이중특이성 포맷 **도 3c** 또는 **도 3d**).
- [0142] **도 1a, 도 1b, 도 2a 내지 도 2d 및 도 3a 내지 도 3d**에 나타낸 바와 같이, "Fab BCMA-Fc", "Fab BCMA-Fc-Fab CD3" 및 "Fab BCMA-Fc-Fab CD3"는 Fab 단편(들)이 C-말단을 통해 Fc 단편의 N-말단에 결합됨을 의미한다. "Fab CD3-Fab BCMA"는 Fab CD3 단편이 Fab BCMA 단편의 C-말단에 N-말단과 결합됨을 의미한다. "Fab BCMA - Fab CD3"은 Fab BCMA 단편이 Fab CD3 단편의 C-말단에 N-말단과 결합됨을 의미한다.

- [0143] 일 실시형태에 있어서, 이중특이성 항체는 상기 이중특이성 항체의 CD3 항체 부분의 N-말단에 그의 C-말단과 연결되는 상기 항-BCMA 항체의 제2 Fab 단편을 포함한다. 일 실시형태에서, 상기 제1 항-CD3 항체 부분의 VL 도메인은 상기 제2 항-BCMA 항체의 CH1 또는 CL 도메인에 연결된다.
- [0144] 일 실시형태에서, 이중특이성 항체는 (상기 항-BCMA 항체의 제1 Fab 단편과 유사하게) Fc 부분에 그의 C-말단과 연결되고, CD3 항체 부분의 C-말단에 그의 N-말단과 연결되는 상기 항-BCMA 항체의 제2 Fab 단편을 포함한다. 일 실시형태에서, 상기 항-CD3 항체 부분의 CH1 도메인은 상기 제2 항-BCMA 항체 부분의 VH 도메인에 연결된다.
- [0145] 일 실시형태에서, 이중특이성 항체는 상기 CD3 항체 Fab 단편의 C-말단에 그의 N-말단과 연결되는 Fc 부분을 포함한다. 일 실시형태에서, 이중특이성 항체는 상기 CD3 항체 Fab 단편의 C-말단에 그의 제1 N-말단과 연결되는 Fc 부분 및 Fc 부분의 제2 N-말단에 그의 C-말단과 연결되는 상기 항-BCMA 항체의 제2 Fab 단편을 포함한다. 일 실시형태에서, CD3 항체 Fab 단편의 CL 도메인은 Fc 부분의 힌지 영역에 연결된다. 일 실시형태에서, BCMA 항체 Fab 단편의 CH1 도메인은 Fc 부분의 힌지 영역에 연결된다.
- [0146] Fab 단편은 최신 기술에 따라 적절한 링커의 사용에 의해 함께 연결된다. 일 실시형태에서, (Gly4-Ser1)3 링커가 사용된다(문헌[Desplancq DK et al., Protein Eng. 1994 Aug;7(8):1027-33 및 Mack M. et al., PNAS July 18, 1995 vol. 92 no. 15 7021-7025]). 링커는 펩타이드 링커이기 때문에, 이러한 공유 결합은 일반적으로 각각의 Fab 단편의 VL 도메인 및/또는 VH 도메인을 암호화하는 핵산, 링커 및 적절한 경우, Fc 부분 사슬을 사용하여 생화학적 재조합 수단에 의해 수행된다.
- [0147] 일 실시형태에서, 항 CD3 $\epsilon$  항체는 각각 중쇄 CDR1H, CDR2H 및 CDR3H로서 서열번호 1, 2 및 3의 중쇄 CDR을 포함하는 가변 도메인 VH 및 각각 경쇄 CDR1L, CDR2L 및 CDR3L로서 서열번호 4, 5 및 6의 경쇄 CDR을 포함하는 가변 도메인 VL을 포함한다. 일 실시형태에서, 항체는 서열번호 7의 가변 도메인(VH) 및 서열번호 8의 가변 도메인(VL)을 포함한다.
- [0148] 일 실시형태에서, 이중특이성 항체는 항 CD3 항체 부분의 가변 도메인이 서열번호 7 및 서열번호 8의 것임을 특징으로 한다.
- [0149] 본 발명의 일 실시형태에서, 이중특이성 항체는 항-CD3 항체 부분(이중특이성 항체의 제2 결합 부분)이 항-BCMA 항체 부분(이중특이성 항체의 제1 결합 부분)의 C-말단에 그의 N-말단과 연결되고, 항-CD3 항체 부분의 가변 도메인 VL 및 VH 또는 불변 도메인 CL 및 CH1는 서로 대체되는 것을 특징으로 한다.
- [0150] 일 실시형태에서, 상기 항-CD3 항체 부분의 VH 도메인은 상기 항-BCMA 항체 부분의 CH1 또는 CL 도메인에 연결된다. 일 실시형태에서, 상기 항-CD3 항체 부분의 VL 도메인은 상기 항-BCMA 항체 부분의 CH1 또는 CL 도메인에 연결된다.
- [0151] 이러한 항체 부분은 일 실시형태에서, 각각의 항체의 Fab 단편이다.
- [0152] BCMA와 CD3에 대한 이중특이성 항체는 일 실시형태에서,
- [0153] a) 상기 표적 CD3 및 BCMA 중 하나에 특이적으로 결합하는 항체의 경쇄 및 중쇄; 및
- [0154] b) 상기 표적 중 다른 하나에 특이적으로 결합하는 항체의 경쇄 및 중쇄로서, 가변 도메인 VL 및 VH 또는 불변 도메인 CL 및 CH1는 서로 대체되는 것인, 상기 항체의 경쇄 및 중쇄를 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0155] 일 실시형태에서, 상기 항-CD3 항체 부분의 VH 도메인은 상기 항-BCMA 항체 부분의 CH1 또는 CL 도메인에 연결된다. 일 실시형태에서, 상기 항-CD3 항체 부분의 VL 도메인은 상기 항-BCMA 항체 부분의 CH1 또는 CL 도메인에 연결된다.
- [0156] 추가 실시형태에서, 경쇄의 가변 도메인 VL 및 VH와 항-CD3 항체 부분 또는 항-BCMA 항체 부분의 각각의 중쇄가 서로 대체된 이중특이성 항체는, 항-CD3 항체 부분 또는 항-BCMA 항체 부분의 불변 도메인 CL을 포함하되, 124번 위치의 아미노산이 라이신(K), 아르기닌(R) 또는 히스티딘(H)(카바트에 따라 넘버링됨)으로 독립적으로 치환되고, 각각의 불변 도메인 CH1에서 147번 위치의 아미노산 및 213번 위치의 아미노산이 글루탐산(E) 또는 아스파르트산(D)으로 독립적으로 치환되는 것을 특징으로 한다. 일 실시형태에서, 항체는 CD3 결합에 대해 1가이다. 일 실시형태에서, 불변 도메인 CL의 124번 위치에서의 아미노산 치환(amino acid replacement)에 더하여, 123번 위치의 아미노산이 라이신(K), 아르기닌(R) 또는 히스티딘(H)으로 독립적으로 치환된다("전하 변이체 교환(charge variant exchange)"이라고도 함). 일 실시형태에서, 항체는 CD3 결합에 대해 1가이며, 124번 위치의 아미노산은 K이고, 147번 위치의 아미노산은 E이며, 213번 위치의 아미노산은 E이고, 123번 위치의 아미노산은

R이다. 일 실시형태에서, 이중특이성 항체는 추가로 동일한 항-BCMA 결합 부분을 한번 더 포함한다(일 실시형태에서, Fab 단편). 또한, 이는 제1 항-BCMA 결합 부분이 전하 변이체 교환을 포함하면, 제2 항-BCMA 결합 부분이 동일한 전하 변이체 교환을 포함한다는 것을 의미한다. (모든 아미노산 넘버링은 카바트에 따른다).

- [0157] 일 실시형태에서, 이중특이성 항체는,
- [0158] a) BCMA에 특이적으로 결합하는 제1 항체의 제1 경쇄 및 제1 중쇄; 및
- [0159] b) CD3에 특이적으로 결합하는 제2 항체의 제2 경쇄 및 제2 중쇄로서, 제2 항체의 제2 경쇄 및 제2 중쇄 내의 가변 도메인 VL 및 VH가 서로 대체되는, 상기 제2 항체의 제2 경쇄 및 제2 중쇄를 포함하되,
- [0160] c) 상기 a) 하의 제1 경쇄의 불변 도메인 CL에서 124번 위치의 아미노산은 라이신(K), 아르기닌(R) 또는 히스티딘(H)으로 독립적으로 치환되고(카바트에 따라 넘버링됨), 상기 a) 하의 제1 중쇄의 불변 도메인 CH1에서 147번 위치의 아미노산 및 213번 위치의 아미노산은 글루탐산(E) 또는 아스파르트산(D)으로 독립적으로 치환되는 것(카바트에 따라 넘버링됨)(예를 들어, **도 1a**, **도 2a**, **도 2c**, **도 3a**, **도 3c** 참조)을 특징으로 한다.
- [0161] 일 실시형태에서, 바로 앞 단락의 마지막에 기재된 상기 이중특이성 항체는, 상기 이중특이성 항체가 추가로 상기 제1 항체의 Fab 단편(추가로 "BCMA-Fab"라고도 함)을 포함하고, 상기 BCMA-Fab의 불변 도메인 CL에서 124번 위치의 아미노산은 라이신(K), 아르기닌(R) 또는 히스티딘(H)으로 독립적으로 치환되고(카바트에 따라 넘버링됨), 상기 BCMA-Fab의 불변 도메인 CH1에서 147번 위치의 아미노산 및 213번 위치의 아미노산은 글루탐산(E) 또는 아스파르트산(D)으로 독립적으로 치환되는 것(카바트에 따라 넘버링됨)(예를 들어, **도 2a**, **도 2c** 참조)을 추가로 특징으로 한다.
- [0162] 본 발명의 일 실시형태에서, 이중특이성 항체는 하나의 CD3-Fab 및 하나의 BCMA-Fab 및 Fc 부분으로 구성되되, CD3-Fab 및 BCMA-Fab는 이들의 C-말단을 통해 상기 Fc 부분의 힌지 영역 및 두 번째 BCMA-Fab에 연결되고, 이는 그의 C-말단과 CD3-Fab의 N-말단에 연결된다. CD3-Fab는 크로스오버를 포함하며, CD3-Fab 또는 두 BCMA-Fab 중 하나는 아미노산 치환을 포함한다(**도 2a** 및 **도 2b**). BCMA-Fab-Fc-CD3-Fab-BCMA-Fab를 포함하되, BCMA-Fab는 둘 다 아미노산 치환을 포함하며 CD3-Fab는 VL/VH 크로스오버를 포함하는 이중특이성 항체가 특히 바람직하다(**도 2a**). BCMA-Fab-Fc-CD3-Fab-BCMA-Fab로 구성되되, BCMA-Fab는 둘 다 아미노산 치환 Q124K, E123R, K147E 및 K213E를 포함하며 CD3-Fab는 VL/VH 크로스오버를 포함하는 이중특이성 항체가 특히 바람직하다. 두 BCMA-Fab가 CDR로서 항체 21, 22 또는 42의 CDR을 포함하거나, 또는 VH/VL로서 항체 21, 22 또는 42의 VH/VL을 포함하는 것이 특히 바람직하다(항체 21, 22 및 42의 경우, 본문 뒷 부분의 표 1A 및 표 1B 참조).
- [0163] BCMA에 특이적으로 결합하는 항체의 제1 Fab 단편 및 제2 Fab 단편은 일 실시형태에서는 동일한 항체로부터 유래되고, 일 실시형태에서는 CDR 서열, 가변 도메인 서열 VH 및 VL 및/또는 불변 도메인 서열 CH1 및 CL에서 동일하다. 일 실시형태에서, BCMA에 특이적으로 결합하는 항체의 제1 Fab 단편 및 제2 Fab 단편의 아미노산 서열은 동일하다. 일 실시형태에서, BCMA 항체는 항체 21, 22 또는 42의 CDR 서열을 포함하는 항체, 항체 21, 22 또는 42의 VH 및 VL 서열을 포함하는 항체, 또는 항체 21, 22 또는 42의 VH, VL, CH1 및 CL 서열을 포함하는 항체이다.
- [0164] 일 실시형태에서, 이중특이성 항체는,
- [0165] a) BCMA에 특이적으로 결합하는 제1 항체의 제1 경쇄 및 제1 중쇄; 및
- [0166] b) CD3에 특이적으로 결합하는 제2 항체의 제2 경쇄 및 제2 중쇄로서, 제2 항체의 제2 경쇄 및 제2 중쇄 내의 가변 도메인 VL 및 VH가 서로 대체되는, 상기 제2 항체의 제2 경쇄 및 제2 중쇄를 포함하되,
- [0167] c) 상기 b) 하에 제2 경쇄의 불변 도메인 CL에서 124번 위치의 아미노산은 라이신(K), 아르기닌(R) 또는 히스티딘(H)으로 독립적으로 치환되고(카바트에 따라 넘버링됨), 상기 b) 하에 제2 중쇄의 불변 도메인 CH1에서 147번 위치의 아미노산 및 213번 위치의 아미노산은 글루탐산(E) 또는 아스파르트산(D)으로 독립적으로 치환되는 것(카바트에 따라 넘버링됨)을 특징으로 한다.
- [0168] 일 실시형태에서, 제1 경쇄 또는 제2 경쇄의 불변 도메인 CL에서 124번 위치의 아미노산 치환에 더하여, 123번 위치의 아미노산이 라이신(K), 아르기닌(R) 또는 히스티딘(H)으로 독립적으로 치환된다.
- [0169] 일 실시형태에서, 불변 도메인 CL에서 124번 위치의 아미노산은 라이신(K)으로 치환되고, 불변 도메인 CH1에서 147번 위치의 아미노산 및 213번 위치의 아미노산은 글루탐산(E)으로 치환된다. 일 실시형태에서, 추가로 불변 도메인 CL에서 123번 위치의 아미노산은 아르기닌(R)으로 치환된다.

- [0170] 일 실시형태에서, 이중특이성 항체는 2개의 BCMA-Fab 및 Fc 부분으로 구성되며, 하나의 BCMA-Fab 및 CD3 Fab는 이들의 C-말단을 통해 상기 Fc 부분의 힌지 영역에 연결되고, 두 번째 BCMA-Fab는 CD3-Fab의 N-말단에 그의 C-말단과 연결된다. CD3-Fab는 크로스오버를 포함하고, CD3-Fab 또는 두 BCMA-Fab 중 하나는 아미노산 치환을 포함한다(도 2a 및 도 2b).
- [0171] 일 실시형태에서, 이중특이성 항체는 하나의 중쇄의 CH3 도메인 및 나머지 중쇄의 CH3 도메인 각각이 항체 CH3 도메인들 사이에 본래의 계면(interface)을 포함하는 계면에서 만나는 것을 특징으로 하되,
- [0172] 상기 계면은 이중특이성 항체의 형성을 촉진시키도록 변형되고,
- [0173] 상기 변형은,
- [0174] a) 하나의 중쇄의 CH3 도메인이, 이중특이성 항체 내의 나머지 중쇄의 CH3 도메인의 본래 계면과 만나는 하나의 중쇄의 CH3 도메인의 본래 계면 내에서, 아미노산 잔기가 더 큰 측쇄 부피를 갖는 아미노산 잔기로 대체되어 나머지 중쇄의 CH3 도메인의 계면 내의 공동(cavity)에 위치될 수 있는 하나의 중쇄의 CH3 도메인의 계면 내의 돌기(protruberance)를 생성하도록 변경되고,
- [0175] b) 나머지 중쇄의 CH3 도메인이, 이중특이성 항체 내의 제1 CH3 도메인의 본래 계면과 만나는 두 번째 CH3 도메인의 본래 계면 내에서, 아미노산 잔기가 더 작은 측쇄 부피를 갖는 아미노산 잔기로 대체되어 제1 CH3 도메인의 계면 내의 돌기가 위치될 수 있는 제2 CH3 도메인의 계면 내에 공동을 생성하도록 변경되는 것을 특징으로 한다.
- [0176] 일 실시형태에서, 이중특이성 항체는, 더 큰 측쇄 부피를 갖는 상기 아미노산 잔기가 아르기닌(R), 페닐알라닌(F), 타이로신(Y), 트립토판(W)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 한다.
- [0177] 일 실시형태에서, 이중특이성 항체는, 더 작은 측쇄 부피를 갖는 상기 아미노산 잔기가 알라닌(A), 세린(S), 트레오닌(T), 발린(V)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 한다.
- [0178] 일 실시형태에서, 이러한 이중특이성 항체는, CH3 도메인 둘 다가 각각의 CH3 도메인의 상응하는 위치에서 아미노산으로서 시스테인(C)의 도입에 의해 추가로 변경되는 것을 특징으로 한다.
- [0179] 일 실시형태에서, 이러한 이중특이성 항체는, 두 중쇄의 불변 중쇄 도메인 CH3 중 하나가 불변 중쇄 도메인 CH1로 대체되고; 나머지 불변 중쇄 도메인 CH3가 불변 경쇄 도메인 CL로 대체되는 것을 특징으로 한다.
- [0180] 일 실시형태에서, 이중특이성 항체는 대조군으로서 모(parent) Fc 부분을 갖는 동일한 항체를 사용하는 동일한 조건하에서, 대조군과 비교하여 ADCC에 의해 100nM의 상기 항체의 농도에서 24시간 후 BCMA 발현 세포의 조제물 중 20% 이상의 세포의 세포 사멸을 유도하는 변형된 Fc 부분을 포함한다. 이러한 항체는 일 실시형태에서, 네이키드(naked) 항체이다.
- [0181] 일 실시형태에서, 이중특이성 항체는 Asn297에서 올리고당(설탕)의 총량의 60% 이하의 푸코스의 양을 갖는 항체이다(예를 들어, 미국 US20120315268 참조).
- [0182] 일 실시형태에서, Fc 부분은 인간 Fc 부분 내에 도입되고, 서열번호 55 및 56에 개시되는 아미노산 치환을 포함한다.
- [0183] 일 실시형태에서, 항-BCMA 항체는 기재된 CL 및 CH1 서열과 함께 CDR 서열 및/또는 VH/VL 서열에 의해 본 명세서에 기재된 바와 같은 Mab21, Mab22, Mab42, Mab27, Mab33 및 Mab39이다(항체 Mab 21, 22, 42, 27, 33, 39의 경우, 본문 뒷 부분의 표 1A 및 표 1B 참조). 일 실시형태에서, 이중특이성 항체는 Fc 부분, 특히 2+1 포맷을 포함하거나 포함하지 않고, 이중특이성 항체의 중쇄 및 경쇄는 특히 표 1A에 기재된 바와 같다.
- [0184] 항-BCMA 항체는 이중특이성 포맷, 특히 2+1 포맷에서, MM 골수 흡인물 중의 인간 악성 형질세포를 10nM 내지 1fM(이들 값 포함)의 농도에서 48시간 치료 후 적어도 80%로 대폭 감소시킨다. 항-BCMA 항체는 항체 83A10의 가변 중쇄(VH) 및 가변 경쇄(VL) 과지-디스플레이 라이브러리(VH 라이브러리, VL 라이브러리)를 1 내지 50nM의 사이노 BCMA와 함께 1 내지 3 라운드로 패닝시키고, 이러한 이중특이성 T 세포 결합자(binder)로서 이러한 특성을 갖는 가변 경쇄 및 가변 중쇄를 선택하는 것을 특징으로 하였다. 바람직하게는, 패닝은 1 라운드의 경우에는 50nM의 사이노 BCMA를 사용하고, 2 라운드의 경우에는 25nM의 cyBCMA를 사용하고, 3 라운드의 경우에는 10nM의 cyBCMA를 사용하는, 3 라운드로 수행된다. 바람직하게는, 라이브러리는 경쇄 CDR1 및 CDR2 또는 중쇄 CDR1 및 CDR2 중 하나로 무작위화된다. 바람직하게는, 항체 83A10의 상응하는 VH 또는 VL을 추가로 포함하는 Fab 단편으로서 50pM 내지 5nM의 Kd로 huBCMA에 결합하고, 0.1nM 내지 20nM의 Kd로 사이노 BCMA에 각각 결합하는 경쇄 및

중쇄가 확인된다. 바람직하게는, 이중특이성 포맷은 서로 그리고 두 BCMA Fab 내에서 대체된 CD3 Fab의 각각의 불변 도메인 VL 및 VH, CH1 도메인 내에서의 아미노산 교환 K213E 및 K147E 및 CL 도메인 내에서의 아미노산 교환 E123R 및 Q124K을 포함하는 도 2a의 포맷이다.

- [0185] 본 명세서에 언급된 바와 같은 이중특이성 항체는 숙주 세포를 상기 항체 분자의 경쇄 및 중쇄를 암호화하는 핵산 분자를 포함하는 벡터로 형질전환시키는 단계, 상기 항체 분자의 합성을 허용하는 조건하에서 숙주 세포를 배양하는 단계; 및 상기 배양물로부터 상기 항체 분자를 회수하는 단계에 의해 제조될 수 있다.
- [0186] 본 명세서에 언급된 바와 같은 이중특이성 항체는 숙주 세포를 제1 표적에 특이적으로 결합하는 항체의 경쇄 및 중쇄를 암호화하는 핵산 분자를 포함하는 벡터, 제2 표적에 특이적으로 결합하는 항체의 경쇄 및 중쇄를 암호화하는 핵산 분자를 포함하는 벡터로 형질전환시키는 단계로서, 가변 도메인 VL 및 VH 또는 불변 도메인 CL 및 CH1이 서로 대체되는, 상기 단계; 상기 항체 분자의 합성을 허용하는 조건하에서 숙주 세포를 배양하는 단계; 및 상기 배양물로부터 상기 항체 분자를 회수하는 단계에 의해 제조될 수 있다.
- [0187] 일 실시형태에서, 이중특이성 항체는 인간 BCMA와 인간 CD3 $\epsilon$ 의 세포외 도메인에 특이적으로 결합하며, 다음의 폴리펩타이드:
  - [0188] i) 서열번호 48, 서열번호 49, 서열번호 50 및 서열번호 51(2 $\times$ )(항체 21의 세트 1 TCB),
  - [0189] ii) 서열번호 48, 서열번호 52, 서열번호 53 및 서열번호 54(2 $\times$ )(항체 22의 세트 2 TCB), 및
  - [0190] iii) 서열번호 48, 서열번호 55, 서열번호 56 및 서열번호 57(2 $\times$ )(항체 42의 세트 3 TCB)
- [0191] 로 이루어진 군으로부터 선택되는 중쇄 및 경쇄 세트를 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0192] 일 실시형태에서, 이중특이성 항체는 인간 BCMA와 인간 CD3 $\epsilon$ 의 세포외 도메인에 특이적으로 결합하며, 서열번호 48, 서열번호 49, 서열번호 50 및 서열번호 51(2 $\times$ )(항체 21의 세트 1 TCB)의 폴리펩타이드로 이루어진 군으로부터 선택되는 중쇄 및 경쇄 세트를 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0193] 일 실시형태에서, 이중특이성 항체는 인간 BCMA와 인간 CD3 $\epsilon$ 의 세포외 도메인에 특이적으로 결합하며, 서열번호 48, 서열번호 52, 서열번호 53 및 서열번호 54(2 $\times$ )(항체 22의 세트 2 TCB)의 폴리펩타이드로 이루어진 군으로부터 선택되는 중쇄 및 경쇄 세트를 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0194] 일 실시형태에서, 이중특이성 항체는 인간 BCMA와 인간 CD3 $\epsilon$ 의 세포외 도메인에 특이적으로 결합하며, 서열번호 48, 서열번호 55, 서열번호 56 및 서열번호 57(2 $\times$ )(항체 42의 세트 3 TCB)의 폴리펩타이드로 이루어진 군으로부터 선택되는 중쇄 및 경쇄 세트를 포함하는 것을 특징으로 한다.

[0195]

[표 1A]

항체 서열

| 서열번호 | 명칭(들)                                        | 아미노산 서열                                                                                                                                  |
|------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1    | CD3 CDR1H                                    | TYAMN                                                                                                                                    |
| 2    | CD3 CDR2H                                    | RIRSKYNNYATYYADSVKG                                                                                                                      |
| 3    | CD3 CDR3H                                    | HGNFGNSYVSWFAY                                                                                                                           |
| 4    | CD3 CDR1L                                    | GSSTGAVTTSNYAN                                                                                                                           |
| 5    | CD3 CDR2L                                    | GTNKRAP                                                                                                                                  |
| 6    | CD3 CDR3L                                    | ALWYSNLWV                                                                                                                                |
| 7    | CD3 VH                                       | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVR<br>QAPGKGLEWVSRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD<br>SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFA<br>YWQQGTLTVSS |
| 8    | CD3 VL                                       | QAVVTQEPSTLVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWV<br>QEKPGQAFRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLLGGKAALT<br>LSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL                    |
| 9    | 83A10 VH                                     | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVR<br>QAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNK<br>NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVLGWFYWGQGTLLV<br>TVSS          |
| 10   | Mab21 VH<br>Mab22 VH<br>Mab42 VH             | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDNAMGWVR<br>QAPGKGLEWVSAISGPGSSTYYADSVKGRFTISRDNK<br>NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVLGWFYWGQGTLLV<br>SS            |
| 11   | 83A10 VL                                     | EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQ<br>QKPGQAPRLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFLTIT<br>SRLEPEDFAVYYCQQYGYPDFTFGQGTKVEIK                        |
| 12   | Mab21 VL<br>Mab27 VL<br>Mab33 VL<br>Mab39 VL | EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSEYLLAWYQ<br>QKPGQAPRLIEHASTRATGIPDRFSGSGSGTDFLTIT<br>SRLEPEDFAVYYCQQYGYPDFTFGQGTKVEIK                        |
| 13   | Mab22 VL                                     | EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQ<br>QKPGQAPRLISGAGSRATGIPDRFSGSGSGTDFLTIT<br>SRLEPEDFAVYYCQQYGYPDFTFGQGTKVEIK                        |

[0196]

| 서열번호 | 명칭(들)                                                                                                 | 아미노산 서열                                                                                                                |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 14   | Mab42 VL                                                                                              | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSDEYLSWYQ<br>QKPGQAPRLLIHSASTRATGIPDRFSGSGSGTDFTLAI<br>SRLEPEDFAVYYCQQYGYPPDFTFGGQGTKVEIK |
| 15   | 83A10 CDR1H                                                                                           | SYAMS                                                                                                                  |
| 16   | 83A10 CDR2H                                                                                           | AISGSGGSTYYADSVKG                                                                                                      |
| 17   | 83A10 CDR3H<br>Mab21 CDR3H<br>Mab22 CDR3H<br>Mab42 CDR3H<br>Mab27 CDR3H<br>Mab33 CDR3H<br>Mab39 CDR3H | VLGWFDY                                                                                                                |
| 18   | 83A10 CDR1L                                                                                           | RASQSVSSSYLAW                                                                                                          |
| 19   | 83A10 CDR2L                                                                                           | YGASSRAT                                                                                                               |
| 20   | 83A10 CDR3L<br>Mab21 CDR3L<br>Mab22 CDR3L<br>Mab42 CDR3L                                              | QQYGYPPDFT                                                                                                             |
| 21   | Mab21 CDR1H<br>Mab22 CDR1H<br>Mab42 CDR1H                                                             | DNAMG                                                                                                                  |
| 22   | Mab21 CDR2H<br>Mab22 CDR2H<br>Mab42 CDR2H                                                             | AISGPGSSTYYADSVKG                                                                                                      |
| 23   | Mab21 CDR1L                                                                                           | RASQSVSEYYLAW                                                                                                          |
| 24   | Mab21 CDR2L                                                                                           | EHASTRAT                                                                                                               |
| 25   | Mab22 CDR1L                                                                                           | RASQSVSSSYLAW                                                                                                          |
| 26   | Mab22 CDR2L                                                                                           | SGAGSRAT                                                                                                               |
| 27   | Mab42 CDR1L                                                                                           | RASQSVSDEYLSW                                                                                                          |
| 28   | Mab42 CDR2L                                                                                           | HSASTRAT                                                                                                               |
| 29   | Mab27 CDR1H                                                                                           | SAPMG                                                                                                                  |
| 30   | Mab27 CDR2H                                                                                           | AISYIGHTYYADSVKG                                                                                                       |
| 31   | Mab27 CDR1L<br>Mab33 CDR1L<br>Mab39 CDR1L                                                             | RASQSVSEYYLA                                                                                                           |
| 32   | Mab27 CDR2L                                                                                           | HAST래트                                                                                                                 |

[0197]

| 서열번호 | 명칭(들)                                                                | 아미노산 서열                                                                                                                           |
|------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      | Mab33 CDR2L<br>Mab39 CDR2L                                           |                                                                                                                                   |
| 33   | Mab27 CDR3L<br>Mab33 CDR3L<br>Mab39 CDR3L                            | QQYGYPPDFT                                                                                                                        |
| 34   | Mab33 CDR1H                                                          | TNAMG                                                                                                                             |
| 35   | Mab33 CDR2H                                                          | AINRFGGSTYYADSVKG                                                                                                                 |
| 36   | Mab39 CDR1H                                                          | QNAMG                                                                                                                             |
| 37   | Mab39 CDR2H                                                          | AISPTGFSTYYADSVKG                                                                                                                 |
| 38   | Mab27 VH                                                             | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSAPMGWVR<br>QAPGKGLEWVSAISYIGHTYYADSVKGRFTISRDN SKN<br>TLVYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVLGWFQDYWGQGLTVTS<br>S |
| 39   | Mab33 VH                                                             | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFYTNAMGWVR<br>QAPGKGLEWVSAINRFGGSTYYADSVKGRFTISRDN SK<br>NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVLGWFQDYWGQGLTVT<br>SS |
| 40   | Mab39 VH                                                             | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTQNAMGWVR<br>QAPGKGLEWVSAISPTGFSTYYADSVKGRFTISRDN SK<br>NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVLGWFQDYWGQGLTVT<br>SS |
| 41   | 83A10 BCMA CH1<br>Mab21 BCMA CH1<br>Mab22 BCMA CH1<br>Mab42 BCMA CH1 | ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVEDYFPEPVT<br>VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSL<br>GTQTYICNVNHKPSNTKVDEKVEPKSC                   |
| 42   | 83A10 BCMA CL<br>Mab21 BCMA CL<br>Mab22 BCMA CL<br>Mab42 BCMA CL     | RTVAAPSVFIFPPSDRKLKSGTASVVCLLNNFYPREAK<br>VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSSITLTL SK<br>ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC              |
| 43   | CD3 CH1                                                              | ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT<br>VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSL<br>GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC                   |
| 44   | CD3 CL                                                               | ASVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK<br>VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSSITLTL SK<br>ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC              |
| 45   | 83A10 knob HC                                                        | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVR                                                                                            |

[0198]

| 서열번호 | 명칭(들)            | 아미노산 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      |                  | QAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN<br>NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVLGWFYWGQGLVTV<br>SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVEDYFPEP<br>VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS<br>SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVEPKSCDGGGSGGG<br>GSQAVVTQEPSTLVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYAN<br>WVQEKPGQAFRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLLGGKAA<br>LTLGSAQPEDEAEYYCALWYNLWVFGGGTKLTVLSSA<br>STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT<br>SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS<br>SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVEPKSCDKTHTCPPCP<br>AEEAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHED<br>PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV<br>LHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTIISKAKGQPREP<br>QVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN<br>GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV<br>FSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 46   | 83A10 홀(hole) HC | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVR<br>QAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN<br>NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVLGWFYWGQGLVTV<br>SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVEDYFPEP<br>VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS<br>SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVEPKSCDKTHTCPPC<br>PAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV<br>SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV<br>LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTIISKAKGQPREP<br>QVCTLPFSRDELTKNQVSLCAVKGFYPSDIAVEWESN<br>GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNV<br>FSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK                                                                                                                                                                                                          |
| 47   | 83A10 LC         | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQ<br>QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIT<br>SRLEPEDFAVYYCQYGYPPDFTFGQGTKVEIKRTVAA<br>PSVFIFFPPSDRKLKSGTASVCLLNFPYPREAKVQWKV<br>DNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADVEK<br>HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 48   | CD3 LC           | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

[0199]

| 서열번호 | 명칭(들)      | 아미노산 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      |            | QAPGKGLEWVSRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD<br>SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAY<br>WGQGTLLTVSSASVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC<br>LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST<br>YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN<br>RGEC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 49   | Mab21 중 HC | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDNAMGWVR<br>QAPGKGLEWVSAISGPGSSTYYADSVKGRFTISRDNK<br>NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVLGWFYWGQGTLLTV<br>SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVEDYFPEP<br>VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSS<br>SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDEKVEPKSCDGGGSGGG<br>GSQAVVTQEPSTLVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYAN<br>WVQEKPGQAFRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLLGGKAA<br>LTLGAQPEDEAEYYCALWYSLWVFGGGLKLTVLSSA<br>STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT<br>VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLG<br>TQTYICNVNHKPSNTKVDEKVEPKSCDKTHTCPPCPAP<br>EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHED<br>PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV<br>LHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTI SKAKGQPREP<br>QVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN<br>GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV<br>FSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 50   | Mab21 중 HC | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDNAMGWVR<br>QAPGKGLEWVSAISGPGSSTYYADSVKGRFTISRDNK<br>NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVLGWFYWGQGTLLTV<br>SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVEDYFPEP<br>VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSS<br>SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDEKVEPKSCDKTHTCPPC<br>PAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV<br>HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV<br>LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTI SKAKGQ<br>REPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW<br>ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQ<br>GNVFSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK                                                                                                                                                                                                                                                           |

[0200]

| 서열번호 | 명칭(들)      | 아미노산 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 51   | Mab21 LC   | EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSEYYLAWYQ<br>QKPGQAPRLLEIHASTRATGIPDRFSGSGSGTDFTLT<br>SRLEPEDFAVYYCQQYGYPPDFTFGQGTKVEIKRTVAA<br>PSVFIFFPSDRRLKSGTASVCLLNFFYPREAKVQWKV<br>DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEK<br>HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 52   | Mab22 중 HC | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDNAMGWVR<br>QAPGKLEWVSAISGPGSSTYYADSVKGRFTISRDN<br>NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVLGWFYWGQGLVTV<br>SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVEDYFPEP<br>VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS<br>SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDEKVEPKSCDGGGSGG<br>GSQAVVTQEPSTLVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYAN<br>WVQEKPGQAFRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLLGGKAA<br>LTLGAQPEDEAEYYCALWYSLWVFGGGLKTLVLSA<br>STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT<br>VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS<br>SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDEKVEPKSCDKTHTCP<br>CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV<br>SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKPREEQYNSTYRVV<br>SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTI<br>SKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGF<br>YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY<br>SKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMEALHNHYTQKSL<br>SLSPGK |
| 53   | Mab22 중 HC | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDNAMGWVR<br>QAPGKLEWVSAISGPGSSTYYADSVKGRFTISRDN<br>NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVLGWFYWGQGLVTV<br>SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVEDYFPEP<br>VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS<br>SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDEKVEPKSCDKTHTCP<br>PCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV<br>SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKPREEQYNSTYRVV<br>SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTI<br>SKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLCAVKGFYPS<br>DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLT<br>VDKSRWQQGNV FSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK                                                                                                                                                                                                                                                       |

[0201]

| 서열번호 | 명칭(들)      | 아미노산 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 54   | Mab22 LC   | EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSYYLAWYQ<br>QKPGQAPRLISGAGSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTI<br>SRLEPEDFAVYYCQYGYPPDFTFGQGTKVEIKRTVAA<br>PSVFIFFPSDRKLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV<br>DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEK<br>HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 55   | Mab42 중 HC | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDNAMGWVR<br>QAPGKGLEWVSAISGPGSSTYYADSVKGRFTISRDNISK<br>NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVLGWFYWGQGTLLTV<br>SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVEDYFPEP<br>VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSS<br>SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVEPKSCDGGGSGGG<br>GSQAVVTQEPSTLVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYAN<br>WVQEKPGQAFRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLLGGKAA<br>LTLGAQPEDEAEYYCALWYSLWVFGGGTKLTVLSSA<br>STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT<br>VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLG<br>TQTYICNVNHKPSNTKVDKVEPKSCDKTHTCPPCPAP<br>EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED<br>PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV<br>LHQDWLNGKEYCKVSNKALGAPIEKTI SKAKGQPREP<br>QVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN<br>GQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV<br>FSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK |
| 56   | Mab42 홀 HC | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDNAMGWVR<br>QAPGKGLEWVSAISGPGSSTYYADSVKGRFTISRDNISK<br>NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVLGWFYWGQGTLLTV<br>SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVEDYFPEP<br>VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSS<br>SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVEPKSCDKTHTCPPC<br>PAPAEAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV<br>HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV<br>LTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALGAPIEKTI SKAKGQP<br>REPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW<br>ESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQ<br>GNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK                                                                                                                                                                                                                                                      |

| 서열번호 | 명칭(들)    | 아미노산 서열                                                                                                                                                                                                                                 |
|------|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 57   | Mab42 LC | EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSDEYLSWYQ<br>QKPGQAPRLIHSASTRATGIPDRFSGSGSGTDFTLAI<br>SRLEPEDFAVYYCQYGYPPDFTFGQGTKVEIKRTVAA<br>PSVFIFFPSDRKLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV<br>DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEK<br>HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC |

비고: 서열번호 20 및 서열번호 33은 동일하다.

[0204] [표 1B]

항체 서열(짧은 리스트)

| CD3 항체  | 서열번호 |    |       |       |       |       |       |       |
|---------|------|----|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|         | VH   | VL | CDR1H | CDR2H | CDR3H | CDR1L | CDR2L | CDR3L |
|         | 7    | 8  | 1     | 2     | 3     | 4     | 5     | 6     |
| BCMA 항체 | VH   | VL | CDR1H | CDR2H | CDR3H | CDR1L | CDR2L | CDR3L |
| 83A10   | 9    | 11 | 15    | 16    | 17    | 18    | 19    | 20    |
| Mab21   | 10   | 12 | 21    | 22    | 17    | 23    | 24    | 20    |
| Mab22   | 10   | 13 | 21    | 22    | 17    | 25    | 26    | 20    |
| Mab42   | 10   | 14 | 21    | 22    | 17    | 27    | 28    | 20    |
| Mab27   | 38   | 12 | 29    | 30    | 17    | 31    | 32    | 33    |
| Mab33   | 39   | 12 | 34    | 35    | 17    | 31    | 32    | 33    |
| Mab39   | 40   | 12 | 36    | 37    | 17    | 31    | 32    | 33    |

[0205]

[0206] [표 2A]

추가적인 작제물

| 단편/작제물   | 서열번호  |       |       |       |
|----------|-------|-------|-------|-------|
|          | 83A10 | Mab21 | Mab22 | Mab42 |
| BCMA CH1 | 41    | 41    | 41    | 41    |
| BCMA CL  | 42    | 42    | 42    | 42    |
| CD3 CH1  | 43    | 43    | 43    | 43    |
| CD3 CL   | 44    | 44    | 44    | 44    |

[0207]

[0208] [표 2B]

추가적인 작제물

| 작제물                                         | 서열번호  |       |       |       |
|---------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|
|                                             | 83A10 | Mab21 | Mab22 | Mab42 |
| BCMA VH_CH1cv×CD3 VL_CH1 Fc 뉴 LALA PG(뉴 HC) | 45    | 49    | 52    | 55    |
| BCMAcv HC 홀 LALA PG(홀 HC)                   | 46    | 50    | 53    | 56    |
| BCMAcv hum IgG1 LC(BCMA LC)                 | 47    | 51    | 54    | 57    |
| CD3 VH_CL(CD3 LC)                           | 48    | 48    | 48    | 48    |

[0209]

[0210] 다음의 (2+1) Fc-함유 항-BCMA/항-CD3 TCB를 만들기 위하여, 위의 표 2B에 언급된 바와 같은 각각의 작제물/서열번호가 사용된다:

[0211] 83A10-TCBcv: 45, 46, 47(×2), 48(도 2a)

[0212] 21-TCBcv: 48, 49, 50, 51(×2)(도 2a)

[0213] 22-TCBcv: 48, 52, 53, 54(×2)(도 2a)

[0214] 42-TCBcv: 48, 55, 56, 57(×2)(도 2a)

# F. 치료 및 예방 방법 및 이러한 방법에 사용하기 위한 화합물

[0216] 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3ε(CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체와 병용하여, 본 명세서에서 제공되는 바와 같은 화합물 1, 2 및 3, 및 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 본 명세서에서 제공되는 바와 같은 모든 치료 방법에 사용될 수 있다.

[0217] 일 실시형태에서, 다발성 골수종을 치료하는 방법이 본 명세서에 제공되며, 상기 방법은 화합물 1, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3ε(CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체를 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 선택적으로 상기 이중특이성 항체는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)에 특이적으로 결합하는 제1 결합 부분 및 인간 CD3ε(CD3)에 특이적으로 결합하는 제2 결합 부분을 포함하고,

상기 제1 결합 부분이 서열번호 21의 CDR1H 영역, 서열번호 22의 CDR2H 영역 및 서열번호 17의 CDR3H 영역을 포함하는 VH 영역과, 서열번호 20의 CDR3L 영역 및 하기의 군으로부터 선택되는 CDR1L 영역과 CDR2L 영역의 조합:

i) 서열번호 23의 CDR1L 영역과 서열번호 24의 CDR2L 영역,

ii) 서열번호 25의 CDR1L 영역과 서열번호 26의 CDR2L 영역, 또는

iii) 서열번호 27의 CDR1L 영역과 서열번호 28의 CDR2L 영역

을 포함하는 VL 영역을 포함하는 것을 특징으로 한다.

일 실시형태에서, 다발성 골수종을 치료하는 방법에 사용하기 위한 화합물이 본 명세서에 제공되며, 상기 화합물은 화합물 1, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이고, 상기 방법은 화합물 1, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체를 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 선택적으로 상기 이중특이성 항체는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)에 특이적으로 결합하는 제1 결합 부분 및 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 제2 결합 부분을 포함하고, 상기 제1 결합 부분이 서열번호 21의 CDR1H 영역, 서열번호 22의 CDR2H 영역 및 서열번호 17의 CDR3H 영역을 포함하는 VH 영역과, 서열번호 20의 CDR3L 영역 및 하기의 군으로부터 선택되는 CDR1L 영역과 CDR2L 영역의 조합:

i) 서열번호 23의 CDR1L 영역과 서열번호 24의 CDR2L 영역,

ii) 서열번호 25의 CDR1L 영역과 서열번호 26의 CDR2L 영역, 또는

iii) 서열번호 27의 CDR1L 영역과 서열번호 28의 CDR2L 영역

을 포함하는 VL 영역을 포함하는 것을 특징으로 한다.

일 실시형태에서, 다발성 골수종을 치료하는 방법이 본 명세서에 제공되며, 상기 방법은 화합물 2, 또는 이의 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체를 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 선택적으로 상기 이중특이성 항체는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)에 특이적으로 결합하는 제1 결합 부분 및 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 제2 결합 부분을 포함하고, 상기 제1 결합 부분이 서열번호 21의 CDR1H 영역, 서열번호 22의 CDR2H 영역 및 서열번호 17의 CDR3H 영역을 포함하는 VH 영역과, 서열번호 20의 CDR3L 영역 및 하기의 군으로부터 선택되는 CDR1L 영역과 CDR2L 영역의 조합:

i) 서열번호 23의 CDR1L 영역과 서열번호 24의 CDR2L 영역,

ii) 서열번호 25의 CDR1L 영역과 서열번호 26의 CDR2L 영역, 또는

iii) 서열번호 27의 CDR1L 영역과 서열번호 28의 CDR2L 영역

을 포함하는 VL 영역을 포함하는 것을 특징으로 한다.

일 실시형태에서, 다발성 골수종을 치료하는 방법에 사용하기 위한 화합물이 본 명세서에 제공되며, 상기 화합물은 화합물 2, 또는 이의 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이고, 상기 방법은 화합물 2, 또는 이의 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체를 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 선택적으로 상기 이중특이성 항체는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)에 특이적으로 결합하는 제1 결합 부분 및 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 제2 결합 부분을 포함하고, 상기 제1 결합 부분이 서열번호 21의 CDR1H 영역, 서열번호 22의 CDR2H 영역 및 서열번호 17의 CDR3H 영역을 포함하는 VH 영역과, 서열번호 20의 CDR3L 영역 및 하기의 군으로부터 선택되는 CDR1L 영역과 CDR2L 영역의 조합:

i) 서열번호 23의 CDR1L 영역과 서열번호 24의 CDR2L 영역,

ii) 서열번호 25의 CDR1L 영역과 서열번호 26의 CDR2L 영역, 또는

iii) 서열번호 27의 CDR1L 영역과 서열번호 28의 CDR2L 영역

을 포함하는 VL 영역을 포함하는 것을 특징으로 한다.

- [0237] 일 실시형태에서, 다발성 골수종을 치료하는 방법이 본 명세서에 제공되며, 상기 방법은 화합물 3, 또는 이의 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체를 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 선택적으로 상기 이중특이성 항체는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)에 특이적으로 결합하는 제1 결합 부분 및 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 제2 결합 부분을 포함하고, 상기 제1 결합 부분이 서열번호 21의 CDR1H 영역, 서열번호 22의 CDR2H 영역 및 서열번호 17의 CDR3H 영역을 포함하는 VH 영역과, 서열번호 20의 CDR3L 영역 및 하기의 군으로부터 선택되는 CDR1L 영역과 CDR2L 영역의 조합:
- [0238] i) 서열번호 23의 CDR1L 영역과 서열번호 24의 CDR2L 영역,
- [0239] ii) 서열번호 25의 CDR1L 영역과 서열번호 26의 CDR2L 영역, 또는
- [0240] iii) 서열번호 27의 CDR1L 영역과 서열번호 28의 CDR2L 영역
- [0241] 을 포함하는 VL 영역을 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0242] 일 실시형태에서, 다발성 골수종을 치료하는 방법에 사용하기 위한 화합물이 본 명세서에 제공되며, 상기 화합물은 화합물 3, 또는 이의 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이고, 상기 방법은 화합물 3, 또는 이의 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체를 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 선택적으로 상기 이중특이성 항체는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)에 특이적으로 결합하는 제1 결합 부분 및 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 제2 결합 부분을 포함하고, 상기 제1 결합 부분이 서열번호 21의 CDR1H 영역, 서열번호 22의 CDR2H 영역 및 서열번호 17의 CDR3H 영역을 포함하는 VH 영역과, 서열번호 20의 CDR3L 영역 및 하기의 군으로부터 선택되는 CDR1L 영역과 CDR2L 영역의 조합:
- [0243] i) 서열번호 23의 CDR1L 영역과 서열번호 24의 CDR2L 영역,
- [0244] ii) 서열번호 25의 CDR1L 영역과 서열번호 26의 CDR2L 영역, 또는
- [0245] iii) 서열번호 27의 CDR1L 영역과 서열번호 28의 CDR2L 영역
- [0246] 을 포함하는 VL 영역을 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0247] 일 실시형태에서, 다발성 골수종을 예방하는 방법이 본 명세서에 제공되며, 상기 방법은 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예를 들어 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)에 특이적으로 결합하는 제1 결합 부분 및 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 제2 결합 부분을 포함하는 이중특이성 항체를 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 선택적으로 상기 이중특이성 항체는, 상기 제1 결합 부분이 서열번호 21의 CDR1H 영역, 서열번호 22의 CDR2H 영역 및 서열번호 17의 CDR3H 영역을 포함하는 VH 영역과, 서열번호 20의 CDR3L 영역 및 하기의 군으로부터 선택되는 CDR1L 영역과 CDR2L 영역의 조합:
- [0248] i) 서열번호 23의 CDR1L 영역과 서열번호 24의 CDR2L 영역,
- [0249] ii) 서열번호 25의 CDR1L 영역과 서열번호 26의 CDR2L 영역, 또는
- [0250] iii) 서열번호 27의 CDR1L 영역과 서열번호 28의 CDR2L 영역
- [0251] 을 포함하는 VL 영역을 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0252] 일 실시형태에서, 다발성 골수종을 예방하는 방법에 사용하기 위한 화합물이 본 명세서에 제공되며, 상기 화합물은 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예를 들어 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이고, 상기 방법은 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예를 들어 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)에 특이적으로 결합하는 제1 결합 부분 및 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 제2 결합 부분을 포함하는 이중특이성 항체를 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 선택적으로 상기 이중특이성 항체는, 상기 제1 결합 부분이 서열번호 21의 CDR1H 영역, 서열번호 22의 CDR2H 영역 및 서열번호 17의 CDR3H 영역을 포함하는 VH 영역과, 서열번호 20의 CDR3L 영역 및 하기의 군으로부터 선택되는 CDR1L 영역과 CDR2L 영역의 조합:

- [0253] i) 서열번호 23의 CDR1L 영역과 서열번호 24의 CDR2L 영역,
- [0254] ii) 서열번호 25의 CDR1L 영역과 서열번호 26의 CDR2L 영역, 또는
- [0255] iii) 서열번호 27의 CDR1L 영역과 서열번호 28의 CDR2L 영역
- [0256] 을 포함하는 VL 영역을 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0257] 다른 실시형태에서, 다발성 골수종을 관리하는 방법이 본 명세서에 제공되며, 상기 방법은 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예를 들어 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)에 특이적으로 결합하는 제1 결합 부분 및 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 제2 결합 부분을 포함하는 이중특이성 항체를 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 선택적으로 상기 이중특이성 항체는, 상기 제1 결합 부분이 서열번호 21의 CDR1H 영역, 서열번호 22의 CDR2H 영역 및 서열번호 17의 CDR3H 영역을 포함하는 VH 영역과, 서열번호 20의 CDR3L 영역 및 하기의 군으로부터 선택되는 CDR1L 영역과 CDR2L 영역의 조합:
- [0258] i) 서열번호 23의 CDR1L 영역과 서열번호 24의 CDR2L 영역,
- [0259] ii) 서열번호 25의 CDR1L 영역과 서열번호 26의 CDR2L 영역, 또는
- [0260] iii) 서열번호 27의 CDR1L 영역과 서열번호 28의 CDR2L 영역
- [0261] 을 포함하는 VL 영역을 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0262] 다른 실시형태에서, 다발성 골수종을 관리하는 방법에 사용하기 위한 화합물이 본 명세서에 제공되며, 상기 화합물은 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예를 들어 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이고, 상기 방법은 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예를 들어 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)에 특이적으로 결합하는 제1 결합 부분 및 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 제2 결합 부분을 포함하는 이중특이성 항체를 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 선택적으로 상기 이중특이성 항체는, 상기 제1 결합 부분이 서열번호 21의 CDR1H 영역, 서열번호 22의 CDR2H 영역 및 서열번호 17의 CDR3H 영역을 포함하는 VH 영역과, 서열번호 20의 CDR3L 영역 및 하기의 군으로부터 선택되는 CDR1L 영역과 CDR2L 영역의 조합:
- [0263] i) 서열번호 23의 CDR1L 영역과 서열번호 24의 CDR2L 영역,
- [0264] ii) 서열번호 25의 CDR1L 영역과 서열번호 26의 CDR2L 영역, 또는
- [0265] iii) 서열번호 27의 CDR1L 영역과 서열번호 28의 CDR2L 영역
- [0266] 을 포함하는 VL 영역을 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0267] 일 실시형태에서, 환자의, 다발성 골수종에 대한 국제 통일 반응 기준(IURC)(문헌[Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, *et al.* International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 2006; (10) 10: 1-7] 참조)으로 평가되는 치료적 반응을 유도하는 방법이 또한 본 명세서에 제공되며, 상기 방법은 유효량의 본 명세서에 기재된 화합물, 예를 들어, 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체를 다발성 골수종 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 선택적으로 상기 이중특이성 항체는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)에 특이적으로 결합하는 제1 결합 부분 및 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 제2 결합 부분을 포함하고, 상기 제1 결합 부분이 서열번호 21의 CDR1H 영역, 서열번호 22의 CDR2H 영역 및 서열번호 17의 CDR3H 영역을 포함하는 VH 영역과, 서열번호 20의 CDR3L 영역 및 하기의 군으로부터 선택되는 CDR1L 영역과 CDR2L 영역의 조합:
- [0268] i) 서열번호 23의 CDR1L 영역과 서열번호 24의 CDR2L 영역,
- [0269] ii) 서열번호 25의 CDR1L 영역과 서열번호 26의 CDR2L 영역, 또는
- [0270] iii) 서열번호 27의 CDR1L 영역과 서열번호 28의 CDR2L 영역
- [0271] 을 포함하는 VL 영역을 포함하는 것을 특징으로 한다.

- [0272] 일 실시형태에서, 환자의, 미세 잔존 질환 평가에 대한 국제 골수종 연구 그룹(International Myeloma Working Group: IMWG) 합의 기준(문헌[Rajkumar *et al.*, *Blood*, 2011, 117(18):4691-5; Kumar *et al.*, *Lancet Oncol.*, 2016, 17(8):e328-e346])으로 평가되는 치료적 반응을 유도하는 방법이 또한 본 명세서에 제공되며, 상기 방법은 유효량의 본 명세서에 기재된 화합물, 예를 들어, 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체를 다발성 골수종 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 선택적으로 상기 이중특이성 항체는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)에 특이적으로 결합하는 제1 결합 부분 및 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 제2 결합 부분을 포함하고, 상기 제1 결합 부분이 서열번호 21의 CDR1H 영역, 서열번호 22의 CDR2H 영역 및 서열번호 17의 CDR3H 영역을 포함하는 VH 영역과, 서열번호 20의 CDR3L 영역 및 하기의 군으로부터 선택되는 CDR1L 영역과 CDR2L 영역의 조합:
- [0273] i) 서열번호 23의 CDR1L 영역과 서열번호 24의 CDR2L 영역,
- [0274] ii) 서열번호 25의 CDR1L 영역과 서열번호 26의 CDR2L 영역, 또는
- [0275] iii) 서열번호 27의 CDR1L 영역과 서열번호 28의 CDR2L 영역
- [0276] 을 포함하는 VL 영역을 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0277] 일 실시형태에서, 환자의, 다발성 골수종에 대한 국제 통일 반응 기준(IURC)(문헌[Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, *et al.* International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 2006; (10) 10: 1-7] 참조)으로 평가되는 치료적 반응을 유도하는 방법에 사용하기 위한 화합물이 본 명세서에 제공되며, 상기 화합물은 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예를 들어 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이고, 상기 방법은 유효량의 본 명세서에 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체를 다발성 골수종 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 선택적으로 상기 이중특이성 항체는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)에 특이적으로 결합하는 제1 결합 부분 및 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 제2 결합 부분을 포함하고, 상기 제1 결합 부분이 서열번호 21의 CDR1H 영역, 서열번호 22의 CDR2H 영역 및 서열번호 17의 CDR3H 영역을 포함하는 VH 영역과, 서열번호 20의 CDR3L 영역 및 하기의 군으로부터 선택되는 CDR1L 영역과 CDR2L 영역의 조합:
- [0278] i) 서열번호 23의 CDR1L 영역과 서열번호 24의 CDR2L 영역,
- [0279] ii) 서열번호 25의 CDR1L 영역과 서열번호 26의 CDR2L 영역, 또는
- [0280] iii) 서열번호 27의 CDR1L 영역과 서열번호 28의 CDR2L 영역
- [0281] 을 포함하는 VL 영역을 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0282] 일 실시형태에서, 환자의, 반응 및 미세 잔존 질환 평가에 대한 국제 골수종 연구 그룹(IMWG) 합의 기준(문헌[Rajkumar *et al.*, *Blood*, 2011, 117(18):4691-5; Kumar *et al.*, *Lancet Oncol.*, 2016, 17(8):e328-e346])으로 평가되는 치료적 반응을 유도하는 방법에 사용하기 위한 화합물이 본 명세서에 제공되며, 상기 화합물은 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예를 들어 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이고, 상기 방법은 유효량의 본 명세서에 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체를 다발성 골수종 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 선택적으로 상기 이중특이성 항체는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)에 특이적으로 결합하는 제1 결합 부분 및 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 제2 결합 부분을 포함하고, 상기 제1 결합 부분이 서열번호 21의 CDR1H 영역, 서열번호 22의 CDR2H 영역 및 서열번호 17의 CDR3H 영역을 포함하는 VH 영역과, 서열번호 20의 CDR3L 영역 및 하기의 군으로부터 선택되는 CDR1L 영역과 CDR2L 영역의 조합:
- [0283] i) 서열번호 23의 CDR1L 영역과 서열번호 24의 CDR2L 영역,

- [0284] ii) 서열번호 25의 CDR1L 영역과 서열번호 26의 CDR2L 영역, 또는
- [0285] iii) 서열번호 27의 CDR1L 영역과 서열번호 28의 CDR2L 영역
- [0286] 을 포함하는 VL 영역을 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0287] 다른 실시형태에서, 환자에서 다발성 골수종에 대한 국제 통일 반응 기준(IURC)에 의해 결정되는 바와 같이 엄격한 완전 반응, 완전 반응 또는 매우 양호한 부분 반응을 달성하기 위한 방법이 본 명세서에 제공되며, 상기 방법은 유효량의 본 명세서에 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체를 다발성 골수종 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 선택적으로 상기 이중특이성 항체는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)에 특이적으로 결합하는 제1 결합 부분 및 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 제2 결합 부분을 포함하고, 상기 제1 결합 부분이 서열번호 21의 CDR1H 영역, 서열번호 22의 CDR2H 영역 및 서열번호 17의 CDR3H 영역을 포함하는 VH 영역과, 서열번호 20의 CDR3L 영역 및 하기의 군으로부터 선택되는 CDR1L 영역과 CDR2L 영역의 조합:
- [0288] i) 서열번호 23의 CDR1L 영역과 서열번호 24의 CDR2L 영역,
- [0289] ii) 서열번호 25의 CDR1L 영역과 서열번호 26의 CDR2L 영역, 또는
- [0290] iii) 서열번호 27의 CDR1L 영역과 서열번호 28의 CDR2L 영역
- [0291] 을 포함하는 VL 영역을 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0292] 다른 실시형태에서, 환자에서 반응 및 미세 잔존 질환 평가에 대한 국제 골수종 연구 그룹(IMWG) 합의 기준에 의해 결정되는 바와 같이 지속된 MRD-음성, 유세포 분석 MRD-음성, 염기 서열 분석 MRD-음성, 영상화 및 MRD-음성, 엄격한 완전 반응, 완전 반응 또는 매우 양호한 부분 반응을 달성하기 위한 방법이 본 명세서에 제공되며, 상기 방법은 유효량의 본 명세서에 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체를 다발성 골수종 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 선택적으로 상기 이중특이성 항체는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)에 특이적으로 결합하는 제1 결합 부분 및 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 제2 결합 부분을 포함하고, 상기 제1 결합 부분이 서열번호 21의 CDR1H 영역, 서열번호 22의 CDR2H 영역 및 서열번호 17의 CDR3H 영역을 포함하는 VH 영역과, 서열번호 20의 CDR3L 영역 및 하기의 군으로부터 선택되는 CDR1L 영역과 CDR2L 영역의 조합:
- [0293] i) 서열번호 23의 CDR1L 영역과 서열번호 24의 CDR2L 영역,
- [0294] ii) 서열번호 25의 CDR1L 영역과 서열번호 26의 CDR2L 영역, 또는
- [0295] iii) 서열번호 27의 CDR1L 영역과 서열번호 28의 CDR2L 영역
- [0296] 을 포함하는 VL 영역을 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0297] 다른 실시형태에서, 환자에서 다발성 골수종에 대한 국제 통일 반응 기준(IURC)에 의해 결정되는 바와 같이 엄격한 완전 반응, 완전 반응 또는 매우 양호한 부분 반응을 달성하기 위한 방법에 사용하기 위한 화합물이 본 명세서에 제공되며, 상기 화합물은 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예를 들어 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이고, 상기 방법은 유효량의 본 명세서에 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체를 다발성 골수종 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 선택적으로 상기 이중특이성 항체는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)에 특이적으로 결합하는 제1 결합 부분 및 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 제2 결합 부분을 포함하고, 상기 제1 결합 부분이 서열번호 21의 CDR1H 영역, 서열번호 22의 CDR2H 영역 및 서열번호 17의 CDR3H 영역을 포함하는 VH 영역과, 서열번호 20의 CDR3L 영역 및 하기의 군으로부터 선택되는 CDR1L 영역과 CDR2L 영역의 조합:

- [0298] i) 서열번호 23의 CDR1L 영역과 서열번호 24의 CDR2L 영역,
- [0299] ii) 서열번호 25의 CDR1L 영역과 서열번호 26의 CDR2L 영역, 또는
- [0300] iii) 서열번호 27의 CDR1L 영역과 서열번호 28의 CDR2L 영역
- [0301] 을 포함하는 VL 영역을 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0302] 다른 실시형태에서, 환자에서 반응 및 미세 잔존 질환 평가에 대한 국제 골수종 연구 그룹(IMWG) 합의 기준에 의해 결정되는 바와 같이 지속된 MRD-음성, 유세포 분석 MRD-음성, 염기 서열 분석 MRD-음성, 영상화 및 MRD-음성, 엄격한 완전 반응, 완전 반응 또는 매우 양호한 부분 반응을 달성하기 위한 방법에 사용하기 위한 화합물이 본 명세서에 제공되며, 상기 화합물은 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예를 들어 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이고, 상기 방법은 유효량의 본 명세서에 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체를 다발성 골수종 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 선택적으로 상기 이중특이성 항체는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)에 특이적으로 결합하는 제1 결합 부분 및 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 제2 결합 부분을 포함하고, 상기 제1 결합 부분이 서열번호 21의 CDR1H 영역, 서열번호 22의 CDR2H 영역 및 서열번호 17의 CDR3H 영역을 포함하는 VH 영역과, 서열번호 20의 CDR3L 영역 및 하기의 군으로부터 선택되는 CDR1L 영역과 CDR2L 영역의 조합:
- [0303] i) 서열번호 23의 CDR1L 영역과 서열번호 24의 CDR2L 영역,
- [0304] ii) 서열번호 25의 CDR1L 영역과 서열번호 26의 CDR2L 영역, 또는
- [0305] iii) 서열번호 27의 CDR1L 영역과 서열번호 28의 CDR2L 영역
- [0306] 을 포함하는 VL 영역을 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0307] 다른 실시형태에서, 환자에서 전체 생존기간, 무진행 생존기간, 무합병증 생존기간, 진행 소요 시간 또는 무병 생존기간의 증가를 달성하기 위한 방법이 본 명세서에 제공되며, 상기 방법은 유효량의 본 명세서에 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체를 다발성 골수종 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 선택적으로 상기 이중특이성 항체는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)에 특이적으로 결합하는 제1 결합 부분 및 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 제2 결합 부분을 포함하고, 상기 제1 결합 부분이 서열번호 21의 CDR1H 영역, 서열번호 22의 CDR2H 영역 및 서열번호 17의 CDR3H 영역을 포함하는 VH 영역과, 서열번호 20의 CDR3L 영역 및 하기의 군으로부터 선택되는 CDR1L 영역과 CDR2L 영역의 조합:
- [0308] i) 서열번호 23의 CDR1L 영역과 서열번호 24의 CDR2L 영역,
- [0309] ii) 서열번호 25의 CDR1L 영역과 서열번호 26의 CDR2L 영역, 또는
- [0310] iii) 서열번호 27의 CDR1L 영역과 서열번호 28의 CDR2L 영역
- [0311] 을 포함하는 VL 영역을 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0312] 다른 실시형태에서, 환자에서 전체 생존기간, 무진행 생존기간, 무합병증 생존기간, 진행 소요 시간 또는 무병 생존기간의 증가를 달성하기 위한 방법에 사용하기 위한 화합물이 본 명세서에 제공되며, 상기 화합물은 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예를 들어 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이고, 상기 방법은 유효량의 본 명세서에 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체를 다발성 골수종 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 선택적으로 상기 이중특이성 항체는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)에 특이적으로 결합하는 제1 결합 부분 및 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 제2 결합 부분을 포함하고, 상기 제1 결합 부분이 서열번호 21의 CDR1H 영역, 서열번호 22의 CDR2H 영역 및 서열번호 17의 CDR3H 영역을 포함

하는 VH 영역과, 서열번호 20의 CDR3L 영역 및 하기의 군으로부터 선택되는 CDR1L 영역과 CDR2L 영역의 조합:

i) 서열번호 23의 CDR1L 영역과 서열번호 24의 CDR2L 영역,

ii) 서열번호 25의 CDR1L 영역과 서열번호 26의 CDR2L 영역, 또는

iii) 서열번호 27의 CDR1L 영역과 서열번호 28의 CDR2L 영역

을 포함하는 VL 영역을 포함하는 것을 특징으로 한다.

다른 실시형태에서, 환자에서 전체 생존기간의 증가를 달성하기 위한 방법이 본 명세서에 제공되며, 상기 방법은 유효량의 본 명세서에 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체를 다발성 골수종 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 선택적으로 상기 이중특이성 항체는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)에 특이적으로 결합하는 제1 결합 부분 및 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 제2 결합 부분을 포함하고, 상기 제1 결합 부분이 서열번호 21의 CDR1H 영역, 서열번호 22의 CDR2H 영역 및 서열번호 17의 CDR3H 영역을 포함하는 VH 영역과, 서열번호 20의 CDR3L 영역 및 하기의 군으로부터 선택되는 CDR1L 영역과 CDR2L 영역의 조합:

i) 서열번호 23의 CDR1L 영역과 서열번호 24의 CDR2L 영역,

ii) 서열번호 25의 CDR1L 영역과 서열번호 26의 CDR2L 영역, 또는

iii) 서열번호 27의 CDR1L 영역과 서열번호 28의 CDR2L 영역

을 포함하는 VL 영역을 포함하는 것을 특징으로 한다.

다른 실시형태에서, 환자에서 전체 생존기간의 증가를 달성하기 위한 방법에 사용하기 위한 화합물이 본 명세서에 제공되며, 상기 화합물은 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예를 들어 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이고, 상기 방법은 유효량의 본 명세서에 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체를 다발성 골수종 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 선택적으로 상기 이중특이성 항체는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)에 특이적으로 결합하는 제1 결합 부분 및 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 제2 결합 부분을 포함하고, 상기 제1 결합 부분이 서열번호 21의 CDR1H 영역, 서열번호 22의 CDR2H 영역 및 서열번호 17의 CDR3H 영역을 포함하는 VH 영역과, 서열번호 20의 CDR3L 영역 및 하기의 군으로부터 선택되는 CDR1L 영역과 CDR2L 영역의 조합:

i) 서열번호 23의 CDR1L 영역과 서열번호 24의 CDR2L 영역,

ii) 서열번호 25의 CDR1L 영역과 서열번호 26의 CDR2L 영역, 또는

iii) 서열번호 27의 CDR1L 영역과 서열번호 28의 CDR2L 영역

을 포함하는 VL 영역을 포함하는 것을 특징으로 한다.

다른 실시형태에서, 환자에서 무진행 생존기간의 증가를 달성하기 위한 방법이 본 명세서에 제공되며, 상기 방법은 유효량의 본 명세서에 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체를 다발성 골수종 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 선택적으로 상기 이중특이성 항체는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)에 특이적으로 결합하는 제1 결합 부분 및 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 제2 결합 부분을 포함하고, 상기 제1 결합 부분이 서열번호 21의 CDR1H 영역, 서열번호 22의 CDR2H 영역 및 서열번호 17의 CDR3H 영역을 포함하는 VH 영역과, 서열번호 20의 CDR3L 영역 및 하기의 군으로부터 선택되는 CDR1L 영역과 CDR2L 영역의 조합:

i) 서열번호 23의 CDR1L 영역과 서열번호 24의 CDR2L 영역,

- [0329] ii) 서열번호 25의 CDR1L 영역과 서열번호 26의 CDR2L 영역, 또는
- [0330] iii) 서열번호 27의 CDR1L 영역과 서열번호 28의 CDR2L 영역
- [0331] 을 포함하는 VL 영역을 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0332] 다른 실시형태에서, 환자에서 무진행 생존기간의 증가를 달성하기 위한 방법에 사용하기 위한 화합물이 본 명세서에 제공되며, 상기 화합물은 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예를 들어 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이고, 상기 방법은 유효량의 본 명세서에 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체를 다발성 골수종 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 선택적으로 상기 이중특이성 항체는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)에 특이적으로 결합하는 제1 결합 부분 및 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 제2 결합 부분을 포함하고, 상기 제1 결합 부분이 서열번호 21의 CDR1H 영역, 서열번호 22의 CDR2H 영역 및 서열번호 17의 CDR3H 영역을 포함하는 VH 영역과, 서열번호 20의 CDR3L 영역 및 하기의 군으로부터 선택되는 CDR1L 영역과 CDR2L 영역의 조합:
- [0333] i) 서열번호 23의 CDR1L 영역과 서열번호 24의 CDR2L 영역,
- [0334] ii) 서열번호 25의 CDR1L 영역과 서열번호 26의 CDR2L 영역, 또는
- [0335] iii) 서열번호 27의 CDR1L 영역과 서열번호 28의 CDR2L 영역
- [0336] 을 포함하는 VL 영역을 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0337] 다른 실시형태에서, 환자에서 무합병증 생존기간의 증가를 달성하기 위한 방법이 본 명세서에 제공되며, 상기 방법은 유효량의 본 명세서에 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체를 다발성 골수종 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 선택적으로 상기 이중특이성 항체는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)에 특이적으로 결합하는 제1 결합 부분 및 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 제2 결합 부분을 포함하고, 상기 제1 결합 부분이 서열번호 21의 CDR1H 영역, 서열번호 22의 CDR2H 영역 및 서열번호 17의 CDR3H 영역을 포함하는 VH 영역과, 서열번호 20의 CDR3L 영역 및 하기의 군으로부터 선택되는 CDR1L 영역과 CDR2L 영역의 조합:
- [0338] i) 서열번호 23의 CDR1L 영역과 서열번호 24의 CDR2L 영역,
- [0339] ii) 서열번호 25의 CDR1L 영역과 서열번호 26의 CDR2L 영역, 또는
- [0340] iii) 서열번호 27의 CDR1L 영역과 서열번호 28의 CDR2L 영역
- [0341] 을 포함하는 VL 영역을 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0342] 다른 실시형태에서, 환자에서 무합병증 생존기간의 증가를 달성하기 위한 방법에 사용하기 위한 화합물이 본 명세서에 제공되며, 상기 화합물은 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예를 들어 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이고, 상기 방법은 유효량의 본 명세서에 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체를 다발성 골수종 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 선택적으로 상기 이중특이성 항체는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)에 특이적으로 결합하는 제1 결합 부분 및 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 제2 결합 부분을 포함하고, 상기 제1 결합 부분이 서열번호 21의 CDR1H 영역, 서열번호 22의 CDR2H 영역 및 서열번호 17의 CDR3H 영역을 포함하는 VH 영역과, 서열번호 20의 CDR3L 영역 및 하기의 군으로부터 선택되는 CDR1L 영역과 CDR2L 영역의 조합:
- [0343] i) 서열번호 23의 CDR1L 영역과 서열번호 24의 CDR2L 영역,
- [0344] ii) 서열번호 25의 CDR1L 영역과 서열번호 26의 CDR2L 영역, 또는

- [0345] iii) 서열번호 27의 CDR1L 영역과 서열번호 28의 CDR2L 영역
- [0346] 을 포함하는 VL 영역을 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0347] 다른 실시형태에서, 환자에서 진행 소요 시간의 증가를 달성하기 위한 방법이 본 명세서에 제공되며, 상기 방법은 유효량의 본 명세서에 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3  $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체를 다발성 골수종 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 선택적으로 상기 이중특이성 항체는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)에 특이적으로 결합하는 제1 결합 부분 및 인간 CD3  $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 제2 결합 부분을 포함하고, 상기 제1 결합 부분이 서열번호 21의 CDR1H 영역, 서열번호 22의 CDR2H 영역 및 서열번호 17의 CDR3H 영역을 포함하는 VH 영역과, 서열번호 20의 CDR3L 영역 및 하기의 군으로부터 선택되는 CDR1L 영역과 CDR2L 영역의 조합:
- [0348] i) 서열번호 23의 CDR1L 영역과 서열번호 24의 CDR2L 영역,
- [0349] ii) 서열번호 25의 CDR1L 영역과 서열번호 26의 CDR2L 영역, 또는
- [0350] iii) 서열번호 27의 CDR1L 영역과 서열번호 28의 CDR2L 영역
- [0351] 을 포함하는 VL 영역을 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0352] 다른 실시형태에서, 환자에서 진행 소요 시간의 증가를 달성하기 위한 방법에 사용하기 위한 화합물이 본 명세서에 제공되며, 상기 화합물은 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예를 들어 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이고, 상기 방법은 유효량의 본 명세서에 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3  $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체를 다발성 골수종 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 선택적으로 상기 이중특이성 항체는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)에 특이적으로 결합하는 제1 결합 부분 및 인간 CD3  $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 제2 결합 부분을 포함하고, 상기 제1 결합 부분이 서열번호 21의 CDR1H 영역, 서열번호 22의 CDR2H 영역 및 서열번호 17의 CDR3H 영역을 포함하는 VH 영역과, 서열번호 20의 CDR3L 영역 및 하기의 군으로부터 선택되는 CDR1L 영역과 CDR2L 영역의 조합:
- [0353] i) 서열번호 23의 CDR1L 영역과 서열번호 24의 CDR2L 영역,
- [0354] ii) 서열번호 25의 CDR1L 영역과 서열번호 26의 CDR2L 영역, 또는
- [0355] iii) 서열번호 27의 CDR1L 영역과 서열번호 28의 CDR2L 영역
- [0356] 을 포함하는 VL 영역을 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0357] 다른 실시형태에서, 환자에서 무병 생존기간의 증가를 달성하기 위한 방법이 본 명세서에 제공되며, 상기 방법은 유효량의 본 명세서에 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3  $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체를 다발성 골수종 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 선택적으로 상기 이중특이성 항체는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)에 특이적으로 결합하는 제1 결합 부분 및 인간 CD3  $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 제2 결합 부분을 포함하고, 상기 제1 결합 부분이 서열번호 21의 CDR1H 영역, 서열번호 22의 CDR2H 영역 및 서열번호 17의 CDR3H 영역을 포함하는 VH 영역과, 서열번호 20의 CDR3L 영역 및 하기의 군으로부터 선택되는 CDR1L 영역과 CDR2L 영역의 조합:
- [0358] i) 서열번호 23의 CDR1L 영역과 서열번호 24의 CDR2L 영역,
- [0359] ii) 서열번호 25의 CDR1L 영역과 서열번호 26의 CDR2L 영역, 또는
- [0360] iii) 서열번호 27의 CDR1L 영역과 서열번호 28의 CDR2L 영역
- [0361] 을 포함하는 VL 영역을 포함하는 것을 특징으로 한다.

- [0362] 다른 실시형태에서, 환자에서 무병 생존기간의 증가를 달성하기 위한 방법에 사용하기 위한 화합물이 본 명세서에 제공되며, 상기 화합물은 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예를 들어 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이고, 상기 방법은 유효량의 본 명세서에 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체를 다발성 골수종 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 선택적으로 상기 이중특이성 항체는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)에 특이적으로 결합하는 제1 결합 부분 및 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 제2 결합 부분을 포함하고, 상기 제1 결합 부분이 서열번호 21의 CDR1H 영역, 서열번호 22의 CDR2H 영역 및 서열번호 17의 CDR3H 영역을 포함하는 VH 영역과, 서열번호 20의 CDR3L 영역 및 하기의 군으로부터 선택되는 CDR1L 영역과 CDR2L 영역의 조합:
- [0363] i) 서열번호 23의 CDR1L 영역과 서열번호 24의 CDR2L 영역,
- [0364] ii) 서열번호 25의 CDR1L 영역과 서열번호 26의 CDR2L 영역, 또는
- [0365] iii) 서열번호 27의 CDR1L 영역과 서열번호 28의 CDR2L 영역
- [0366] 을 포함하는 VL 영역을 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0367] 또한, 이전에 다발성 골수종에 대한 치료를 받은 적이 있지만 표준 요법에 비-반응성인 환자뿐만 아니라 이전에 치료를 받은 적이 없는 환자를 치료하는 방법이 본 명세서에 제공된다. 다발성 골수종을 치료하기 위해 수술을 받은 적이 있는 환자뿐만 아니라 수술을 받은 적이 없는 환자를 치료하는 방법이 더 포함된다. 또한, 이전에 이식 요법을 받은 적이 있는 환자뿐만 아니라 이식 요법을 받은 적이 없는 환자를 치료하는 방법이 본 명세서에 제공된다. 또한, 이전에 다발성 골수종에 대한 치료를 받은 적이 있지만 표준 요법에 비-반응성인 환자뿐만 아니라 이전에 치료를 받은 적이 없는 환자를 치료하는 방법에 사용하기 위한 화합물이 본 명세서에 제공된다. 다발성 골수종을 치료하기 위해 수술을 받은 적이 있는 환자뿐만 아니라 수술을 받은 적이 없는 환자를 치료하는 방법에 사용하기 위한 화합물이 더 포함된다. 또한, 이전에 이식 요법을 받은 적이 있는 환자뿐만 아니라 이식 요법을 받은 적이 없는 환자를 치료하는 방법에 사용하기 위한 화합물이 본 명세서에 제공된다.
- [0368] 본 명세서에서 제공되는 방법은 재발성, 불응성 또는 저항성인 다발성 골수종의 치료를 포함한다. 본 명세서에서 제공되는 방법은 재발성, 불응성 또는 저항성인 다발성 골수종의 예방을 포함한다. 본 명세서에서 제공되는 방법은 재발성, 불응성 또는 저항성인 다발성 골수종의 관리를 포함한다. 일부 이러한 실시형태에서, 골수종은 원발성, 2차성, 3차성, 4차성 또는 5차성의 재발성 다발성 골수종이다. 본 명세서에서 제공되는 방법은 새로 진단된 다발성 골수종(저위험, 중간위험 및 고위험의 새로 진단된 다발성 골수종을 포함)인 다발성 골수종의 치료를 포함한다. 본 명세서에서 제공되는 방법은 새로 진단된 다발성 골수종(저위험, 중간위험 및 고위험의 새로 진단된 다발성 골수종을 포함)인 다발성 골수종의 예방을 포함한다. 본 명세서에서 제공되는 방법은 새로 진단된 다발성 골수종(저위험, 중간위험 및 고위험의 새로 진단된 다발성 골수종을 포함)인 다발성 골수종의 관리를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 방법은 미세 잔존 질환(MRD)을 감소, 유지 또는 제거한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 방법은 치료적 유효량의 본 명세서에 기재된 화합물을 투여함으로써, 단계가 결정되지 않은 단클론성 감마글로불린병증(MGUS), 저위험, 중간위험 및 고위험 다발성 골수종, 이식 가능한 및 이식 불가능한 다발성 골수종, 무증상(무통성) 다발성 골수종(저위험, 중간위험 및 고위험 무증상 다발성 골수종을 포함), 활성 다발성 골수종, 고립성 형질세포종, 골수의 형질세포종, 형질세포 백혈병, 중추 신경계 다발성 골수종, 경쇄 골수종, 비분비성 골수종, 면역글로불린 D 골수종 및 면역글로불린 E 골수종과 같은 다양한 유형의 다발성 골수종을 치료, 예방 또는 관리하는 것을 포함한다. 일 실시형태에서, 다발성 골수종은 형질세포 백혈병이다. 다른 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 방법은 치료적 유효량의 본 명세서에 기재된 화합물을 투여함으로써, 사이클린 D 전좌(예를 들어, t(11;14)(q13;q32); t(6;14)(p21;32); t(12;14)(p13;q32); 또는 t(6;20);); MMSET 전좌(예를 들어, t(4;14)(p16;q32)); MAF 전좌(예를 들어, t(14;16)(q32;q32); t(20;22); t(16;22)(q11;q13); 또는 t(14;20)(q32;q11)); 또는 기타 염색체 인자(예를 들어, 17p13 또는 염색체 13의 결실; del(17/17p), 비교배수체 및 획득(1q))와 같은 유전적 이상을 특징으로 하는 다발성 골수종을 치료, 예방 또는 관리하는 것을 포함한다. 일 실시형태에서, 방법은 치료적 유효량의 화합물 1, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 선택적으로 상기 이중특이성 항체는 인간 B 세포 성숙 항원

(BCMA)에 특이적으로 결합하는 제1 결합 부분 및 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 제2 결합 부분을 포함하고, 상기 제1 결합 부분이 서열번호 21의 CDR1H 영역, 서열번호 22의 CDR2H 영역 및 서열번호 17의 CDR3H 영역을 포함하는 VH 영역과, 서열번호 20의 CDR3L 영역 및 하기의 군으로부터 선택되는 CDR1L 영역과 CDR2L 영역의 조합:

- [0369] i) 서열번호 23의 CDR1L 영역과 서열번호 24의 CDR2L 영역,
  - [0370] ii) 서열번호 25의 CDR1L 영역과 서열번호 26의 CDR2L 영역, 또는
  - [0371] iii) 서열번호 27의 CDR1L 영역과 서열번호 28의 CDR2L 영역
- [0372] 을 포함하는 VL 영역을 포함하는 것을 특징으로 한다.

[0373] 다른 실시형태에서, 방법은 치료적 유효량의 화합물 2, 또는 이의 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 선택적으로 상기 이중특이성 항체는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)에 특이적으로 결합하는 제1 결합 부분 및 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 제2 결합 부분을 포함하고, 상기 제1 결합 부분이 서열번호 21의 CDR1H 영역, 서열번호 22의 CDR2H 영역 및 서열번호 17의 CDR3H 영역을 포함하는 VH 영역과, 서열번호 20의 CDR3L 영역 및 하기의 군으로부터 선택되는 CDR1L 영역과 CDR2L 영역의 조합:

- [0374] i) 서열번호 23의 CDR1L 영역과 서열번호 24의 CDR2L 영역,
  - [0375] ii) 서열번호 25의 CDR1L 영역과 서열번호 26의 CDR2L 영역, 또는
  - [0376] iii) 서열번호 27의 CDR1L 영역과 서열번호 28의 CDR2L 영역
- [0377] 을 포함하는 VL 영역을 포함하는 것을 특징으로 한다.

[0378] 다른 실시형태에서, 방법은 치료적 유효량의 화합물 3, 또는 이의 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 선택적으로 상기 이중특이성 항체는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)에 특이적으로 결합하는 제1 결합 부분 및 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 제2 결합 부분을 포함하고, 상기 제1 결합 부분이 서열번호 21의 CDR1H 영역, 서열번호 22의 CDR2H 영역 및 서열번호 17의 CDR3H 영역을 포함하는 VH 영역과, 서열번호 20의 CDR3L 영역 및 하기의 군으로부터 선택되는 CDR1L 영역과 CDR2L 영역의 조합:

- [0379] i) 서열번호 23의 CDR1L 영역과 서열번호 24의 CDR2L 영역,
  - [0380] ii) 서열번호 25의 CDR1L 영역과 서열번호 26의 CDR2L 영역, 또는
  - [0381] iii) 서열번호 27의 CDR1L 영역과 서열번호 28의 CDR2L 영역
- [0382] 을 포함하는 VL 영역을 포함하는 것을 특징으로 한다.

[0383] 일 실시형태에서, 고위험 다발성 골수종은 최초 치료의 12개월 이내에 재발된 다발성 골수종이다. 또 다른 실시형태에서, 고위험 다발성 골수종은 유전적 이상, 예를 들어, del(17/17p) 및 t(14;16)(q32;q32) 중 하나 이상을 특징으로 하는 다발성 골수종이다.

[0384] 일부 이러한 실시형태에서, 다발성 골수종은 이식 가능한 새로 진단된 다발성 골수종이다. 다른 실시형태에서, 다발성 골수종은 이식 불가능한 새로 진단된 다발성 골수종이다. 또 다른 실시형태에서, 다발성 골수종은 최초 치료 후 조기 진행(예를 들어, 12개월 미만)을 특징으로 한다. 여전히 다른 실시형태에서, 다발성 골수종은 자가 줄기세포 이식 후 조기 진행(예를 들어, 12개월 미만)을 특징으로 한다. 다른 실시형태에서, 다발성 골수종은 레날리도마이드에 대해 불응성 또는 저항성이다. 다른 실시형태에서, 다발성 골수종은 레날리도마이드에 대해 불응성이다. 다른 실시형태에서, 다발성 골수종은 레날리도마이드에 대해 저항성이다. 다른 실시형태에서, 다발성 골수종은 포말리도마이드에 대해 불응성 또는 저항성이다. 다른 실시형태에서, 다발성 골수종은 포말리도마이드에 대해 불응성이다. 다른 실시형태에서, 다발성 골수종은 포말리도마이드에 대해 저항성이다. 일부 이러한 실시형태에서, 다발성 골수종은 (예를 들어, 분자 특성화에 의해) 포말리도마이드에 대해 불응성일 것으로 예측된다. 다른 실시형태에서, 다발성 골수종은 프로테아솜 저해제(예를 들어, 보르테조미드, 카필조미드, 익사조미드, 오프로조미드 또는 마리조미드) 및 면역조절 화합물(예를 들어, 탈리도마이드, 레날리도마이드, 포말리도

마이드, CC122 또는 CC220)에 노출되고 3회 이상의 치료에 대해 재발성 또는 불응성이거나, 또는 프로테아솜 저해제 및 면역조절 화합물에 대해 이중 불응성이다. 여전히 다른 실시형태에서, 다발성 골수종은 예를 들어, CD38 단일클론 항체(CD38 mAb, 예를 들어, 다라투무맙 또는 이사투시맙), 프로테아솜 저해제(예를 들어, 보르테조밐, 카필조밐, 익사조밐 또는 마리조밐) 및 면역조절 화합물(예를 들어, 탈리도마이드, 레날리도마이드, 포말리도마이드, CC122 또는 CC220)을 포함하는 3회 이상의 이전 요법에 대해 재발성 또는 불응성이거나, 또는 프로테아솜 저해제 또는 면역조절 화합물 및 CD38 mAb에 대해 이중 불응성이다. 여전히 다른 실시형태에서, 다발성 골수종은 삼중 불응성이며, 예를 들어, 다발성 골수종은 프로테아솜 저해제(예를 들어, 보르테조밐, 카필조밐, 익사조밐, 오프로조밐 또는 마리조밐), 면역조절 화합물(예를 들어, 탈리도마이드, 레날리도마이드, 포말리도마이드, CC122 또는 CC220) 및 본 명세서에 기재된 바와 같은 하나의 다른 활성제에 대해 불응성이다.

[0385] 소정의 실시형태에서, 신장 기능 장애(impaired renal function) 또는 이의 증상을 갖는 환자에서 재발성/불응성 다발성 골수종을 포함하는 다발성 골수종을 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법이 본 명세서에 제공되며, 상기 방법은 치료적 유효량의 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체를 신장 기능 장애를 가진 재발성/불응성 다발성 골수종 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 선택적으로 상기 이중특이성 항체는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)에 특이적으로 결합하는 제1 결합 부분 및 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 제2 결합 부분을 포함하고, 상기 제1 결합 부분이 서열번호 21의 CDR1H 영역, 서열번호 22의 CDR2H 영역 및 서열번호 17의 CDR3H 영역을 포함하는 VH 영역과, 서열번호 20의 CDR3L 영역 및 하기의 군으로부터 선택되는 CDR1L 영역과 CDR2L 영역의 조합:

[0386] i) 서열번호 23의 CDR1L 영역과 서열번호 24의 CDR2L 영역,

[0387] ii) 서열번호 25의 CDR1L 영역과 서열번호 26의 CDR2L 영역, 또는

[0388] iii) 서열번호 27의 CDR1L 영역과 서열번호 28의 CDR2L 영역

[0389] 을 포함하는 VL 영역을 포함하는 것을 특징으로 한다.

[0390] 소정의 실시형태에서, 신장 기능 장애 또는 이의 증상을 갖는 환자에서 재발성/불응성 다발성 골수종을 포함하는 다발성 골수종을 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법에서 사용하기 위한 화합물이 본 명세서에서 제공되며, 상기 화합물은 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예를 들어 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이고, 상기 방법은 치료적 유효량의 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체를 신장 기능 장애를 가진 재발성/불응성 다발성 골수종 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 선택적으로 상기 이중특이성 항체는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)에 특이적으로 결합하는 제1 결합 부분 및 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 제2 결합 부분을 포함하고, 상기 제1 결합 부분이 서열번호 21의 CDR1H 영역, 서열번호 22의 CDR2H 영역 및 서열번호 17의 CDR3H 영역을 포함하는 VH 영역과, 서열번호 20의 CDR3L 영역 및 하기의 군으로부터 선택되는 CDR1L 영역과 CDR2L 영역의 조합:

[0391] i) 서열번호 23의 CDR1L 영역과 서열번호 24의 CDR2L 영역,

[0392] ii) 서열번호 25의 CDR1L 영역과 서열번호 26의 CDR2L 영역, 또는

[0393] iii) 서열번호 27의 CDR1L 영역과 서열번호 28의 CDR2L 영역

[0394] 을 포함하는 VL 영역을 포함하는 것을 특징으로 한다.

[0395] 소정의 실시형태에서, 허약한(frail) 또는 이의 증상의 환자에서 재발성 또는 불응성 다발성 골수종을 포함하는 다발성 골수종을 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법이 본 명세서에 제공되며, 상기 방법은 치료적 유효량의 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체를 허약한 다발성 골수종 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 선택적으로 상기 이중특이성 항체는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)에 특이적으로 결합하는 제1 결합 부분 및 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 제2 결합 부분을 포함하고, 상기 제1 결합 부분이 서열번호 21의

CDR1H 영역, 서열번호 22의 CDR2H 영역 및 서열번호 17의 CDR3H 영역을 포함하는 VH 영역과, 서열번호 20의 CDR3L 영역 및 하기의 군으로부터 선택되는 CDR1L 영역과 CDR2L 영역의 조합:

- [0396] i) 서열번호 23의 CDR1L 영역과 서열번호 24의 CDR2L 영역,
- [0397] ii) 서열번호 25의 CDR1L 영역과 서열번호 26의 CDR2L 영역, 또는
- [0398] iii) 서열번호 27의 CDR1L 영역과 서열번호 28의 CDR2L 영역
- [0399] 을 포함하는 VL 영역을 포함하는 것을 특징으로 한다.

[0400] 소정의 실시형태에서, 허약한 또는 이의 증상의 환자에서 재발성 또는 불응성 다발성 골수종을 포함하는 다발성 골수종을 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법에 사용하기 위한 화합물이 본 명세서에서 제공되며, 상기 화합물은 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예를 들어 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이고, 상기 방법은 치료적 유효량의 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체를 허약한 다발성 골수종 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 선택적으로 상기 이중특이성 항체는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)에 특이적으로 결합하는 제1 결합 부분 및 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 제2 결합 부분을 포함하고, 상기 제1 결합 부분이 서열번호 21의 CDR1H 영역, 서열번호 22의 CDR2H 영역 및 서열번호 17의 CDR3H 영역을 포함하는 VH 영역과, 서열번호 20의 CDR3L 영역 및 하기의 군으로부터 선택되는 CDR1L 영역과 CDR2L 영역의 조합:

- [0401] i) 서열번호 23의 CDR1L 영역과 서열번호 24의 CDR2L 영역,
- [0402] ii) 서열번호 25의 CDR1L 영역과 서열번호 26의 CDR2L 영역, 또는
- [0403] iii) 서열번호 27의 CDR1L 영역과 서열번호 28의 CDR2L 영역
- [0404] 을 포함하는 VL 영역을 포함하는 것을 특징으로 한다.

[0405] 일부 이러한 실시형태에서, 허약한 환자는 유도 요법에 대한 부적격성(ineligibility) 또는 텍사메타손 치료에 대한 불내성(intolerance)을 특징으로 한다. 일부 이러한 실시형태에서, 허약한 환자는 노인, 예를 들어 65세 이상의 노인이다.

[0406] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 방법 중 하나로 치료될 환자는 본 명세서에서 제공되는 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체의 투여 전에 다발성 골수종 요법으로 치료되지 않았다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 방법 중 하나로 치료될 환자는 본 명세서에서 제공되는 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체의 투여 전에 다발성 골수종 요법으로 치료되었다.

[0407] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 방법 중 하나로 치료될 환자는 항-다발성 골수종 요법에 대한 약물 저항성이 생겼다. 일부 이러한 실시형태에서, 환자는 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 그 이상의 항-다발성 골수종 요법에 대한 저항성이 생겼다. 일 실시형태에서, 요법은 CD38 단일클론 항체(CD38 mAb, 예를 들어, 다라투무맙 또는 이사특시맙), 프로테아솜 저해제(예를 들어, 보르테오맙, 카필조맙, 익사조맙 또는 마리조맙) 및 면역조절 화합물(예를 들어, 탈리도마이드, 레날리도마이드, 포말리도마이드, CC122 또는 CC220)로부터 선택된다. 일 실시형태에서, 요법은 CD38 단일클론 항체(CD38 mAb, 예를 들어, 다라투무맙 또는 이사특시맙), 프로테아솜 저해제(예를 들어, 보르테오맙, 카필조맙, 익사조맙 또는 마리조맙) 및 면역조절 화합물(예를 들어, 탈리도마이드, 레날리도마이드, 포말리도마이드, CC122 또는 CC220) 중 하나 이상을 포함한다. 일 실시형태에서, 요법은 알킬화제(예를 들어, 멜팔란, 사이클로포스파미드, 벤다무스틴), 히스톤 탈아세틸화 저해제(예를 들어, 파노비노스타트), 기타 단일클론 항체(예를 들어, 항-SLAMF7 항체, 예를 들어, 엘로투주맙), 글루코코르티코이드(예를 들어, 텍사메타손, 프레드니손), 기타 항-다발성 골수종 요법(예를 들어, 시스플라틴, 에토포사이드, 독소루비신) 및 세포 요법(예를 들어, CAR-T) 중 하나 이상을 포함한다.

[0408] 본 명세서에서 제공되는 방법은 환자의 연령에 관계없이 환자를 치료하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서,

대상체는 18세 이상이다. 다른 실시형태에서, 대상체는 18세, 25세, 35세, 40세, 45세, 50세, 55세, 60세, 65세 또는 70세 이상이다. 다른 실시형태에서, 대상체는 65세 이하이다. 다른 실시형태에서, 대상체는 65세 이상이다. 일 실시형태에서, 대상체는 65세 이상의 대상체와 같은 노인 다발성 골수종 대상체이다. 일 실시형태에서, 대상체는 75세 이상의 대상체와 같은 노인 다발성 골수종 대상체이다.

[0409] G. 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3의 투여

[illegible]

[0411] 소정의 실시형태에서, 치료적 또는 예방적 유효량은 1일 약 0.1mg, 약 0.2mg, 약 0.3mg, 약 0.4mg, 약 0.5mg, 약 0.6mg, 약 0.7mg, 약 0.8mg, 약 0.9mg, 약 1mg, 약 2mg, 약 3mg, 약 4mg, 약 5mg, 약 6mg, 약 7mg, 약 8mg, 약 9mg, 약 10mg, 약 15mg, 약 20mg 또는 약 25mg이다. 일부 이러한 실시형태에서, 치료적 또는 예방적 유효량은 1일 약 0.1mg, 약 0.2mg, 약 0.3mg, 약 0.4mg, 약 0.5mg, 약 0.6mg 또는 약 0.7mg이다. 소정의 실시형태에서, 치료적 또는 예방적 유효량은 1일 약 0.1mg이다. 소정의 실시형태에서, 치료적 또는 예방적 유효량은 1일 약 0.2mg이다. 소정의 실시형태에서, 치료적 또는 예방적 유효량은 1일 약 0.3mg이다. 소정의 실시형태에서, 치료적 또는 예방적 유효량은 1일 약 0.4mg이다. 소정의 실시형태에서, 치료적 또는 예방적 유효량은 1일 약 0.5mg이다. 소정의 실시형태에서, 치료적 또는 예방적 유효량은 1일 약 0.6mg이다. 소정의 실시형태에서, 치료적 또는 예방적 유효량은 1일 약 0.7mg이다. 소정의 실시형태에서, 치료적 또는 예방적 유효량은 1일 약 0.8mg이다. 소정의 실시형태에서, 치료적 또는 예방적 유효량은 1일 약 0.9mg이다. 소정의 실시형태에서, 치료적 또는 예방적 유효량은 1일 약 1mg이다. 소정의 실시형태에서, 치료적 또는 예방적 유효량은 1일 약 2mg이다. 소정의 실시형태에서, 치료적 또는 예방적 유효량은 1일 약 3mg이다. 소정의 실시형태에서, 치료적 또는 예방적 유효량은 1일 약 4mg 이다. 소정의 실시형태에서, 치료적 또는 예방적 유효량은 1일 약 5mg 이다. 소정의 실시형태에서, 치료적 또는 예방적 유효량은 1일 약 6mg이다. 소정의 실시형태에서, 치료적 또는 예방적 유효량은 1일 약 7mg이다. 소정의 실시형태에서, 치료적 또는 예방적 유효량은 1일 약 8mg이다. 소정의 실시형태에서, 치료적 또는 예방적 유효량은 1일 약 9mg이다. 소정의 실시형태에서, 치료적 또는 예방적 유효량은 1일 약 10mg이다. 소정의 실시형태에서, 치료적 또는 예방적 유효량은 1일 약 15mg 이다. 소정의 실시형태에서, 치료적 또는

예방적 유효량은 1일 약 20mg이다. 소정의 실시형태에서, 치료적 또는 예방적 유효량은 1일 약 25mg이다.

- [0412] 일 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 조건에 대한, 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염의 일일 권장 복용량(recommended daily dose) 범위는 1일 약 0.1mg 내지 약 25mg의 범위 내에 있으며, 일 실시형태에서, 1일 1회 단일 용량(single once-a-day dose)으로 또는 하루에 걸쳐 분할 용량으로 제공된다. 다른 실시형태에서, 용량 범위는 1일 약 0.1mg 내지 약 10mg이다. 1일의 구체적인 용량은 1일 0.1mg, 0.2mg, 0.3mg, 0.4mg, 0.5mg, 1mg, 2mg, 3mg, 4mg, 5mg, 6mg, 7mg, 8mg, 9mg, 10mg, 11mg, 12mg, 13mg, 14mg, 15mg, 16mg, 17mg, 18mg, 19mg, 20mg, 21mg, 22mg, 23mg, 24mg 또는 25mg을 포함한다. 1일의 더욱 구체적인 용량은 1일 0.1mg, 0.2mg, 0.3mg, 0.4mg 또는 0.5mg을 포함한다. 일 실시형태에서, 1일의 구체적인 용량은 1일 0.1mg이다. 일 실시형태에서, 1일의 구체적인 용량은 1일 0.2mg이다. 일 실시형태에서, 1일의 구체적인 용량은 1일 0.3mg이다. 일 실시형태에서, 1일의 구체적인 용량은 1일 0.4mg이다. 일 실시형태에서, 1일의 구체적인 용량은 1일 0.5mg이다. 일 실시형태에서, 1일의 구체적인 용량은 1일 1mg이다. 일 실시형태에서, 1일의 구체적인 용량은 1일 2mg이다. 일 실시형태에서, 1일의 구체적인 용량은 1일 3mg이다. 일 실시형태에서, 1일의 구체적인 용량은 1일 4mg이다. 일 실시형태에서, 1일의 구체적인 용량은 1일 5mg이다. 일 실시형태에서, 1일의 구체적인 용량은 1일 6mg이다. 일 실시형태에서, 1일의 구체적인 용량은 1일 7mg이다. 일 실시형태에서, 1일의 구체적인 용량은 1일 8mg이다. 일 실시형태에서, 1일의 구체적인 용량은 1일 9mg이다. 일 실시형태에서, 1일의 구체적인 용량은 1일 10mg이다. 일 실시형태에서, 1일의 구체적인 용량은 1일 11mg이다. 일 실시형태에서, 1일의 구체적인 용량은 1일 12mg이다. 일 실시형태에서, 1일의 구체적인 용량은 1일 13mg이다. 일 실시형태에서, 1일의 구체적인 용량은 1일 14mg이다. 일 실시형태에서, 1일의 구체적인 용량은 1일 15mg이다. 일 실시형태에서, 1일의 구체적인 용량은 1일 16mg이다. 일 실시형태에서, 1일의 구체적인 용량은 1일 17mg이다. 일 실시형태에서, 1일의 구체적인 용량은 1일 18mg이다. 일 실시형태에서, 1일의 구체적인 용량은 1일 19mg이다. 일 실시형태에서, 1일의 구체적인 용량은 1일 20mg이다. 일 실시형태에서, 1일의 구체적인 용량은 1일 21mg이다. 일 실시형태에서, 1일의 구체적인 용량은 1일 22mg이다. 일 실시형태에서, 1일의 구체적인 용량은 1일 23mg이다. 일 실시형태에서, 1일의 구체적인 용량은 1일 24mg이다. 일 실시형태에서, 1일의 구체적인 용량은 1일 25mg이다.
- [0413] 특정 실시형태에서, 권장 시작 용량(recommended starting dosage)은 1일 0.1mg, 0.2mg, 0.3mg, 0.4mg, 0.5mg, 1mg, 2mg, 3mg, 4mg, 5mg, 10mg, 15mg, 20mg 또는 25mg일 수 있다. 다른 실시형태에서, 권장 시작 용량은 1일 0.1mg, 0.2mg, 0.3mg, 0.4mg 또는 0.5mg일 수 있다. 용량은 1일 1mg, 2mg, 3mg, 4mg 또는 5mg으로 증량될 수 있다.
- [0414] 소정의 실시형태에서, 치료적 또는 예방적 유효량은 약 0.001 mg/kg/일 내지 약 5 mg/kg/일, 약 0.001 mg/kg/일 내지 약 4 mg/kg/일, 약 0.001 mg/kg/일 내지 약 3 mg/kg/일, 약 0.001 mg/kg/일 내지 약 2 mg/kg/일, 약 0.001 mg/kg/일 내지 약 1 mg/kg/일, 약 0.001 mg/kg/일 내지 약 0.05 mg/kg/일, 약 0.001 mg/kg/일 내지 약 0.04 mg/kg/일, 약 0.001 mg/kg/일 내지 약 0.03 mg/kg/일, 약 0.001 mg/kg/일 내지 약 0.02 mg/kg/일, 약 0.001 mg/kg/일 내지 약 0.01 mg/kg/일 또는 약 0.001 mg/kg/일 내지 약 0.005 mg/kg/일이다.
- [0415] 투여되는 용량은 또한 mg/kg/일 이외의 단위로 나타낼 수 있다. 예를 들어, 비경구 투여를 위한 용량은 mg/m<sup>2</sup>/일로 나타낼 수 있다. 당업자는 대상체의 키 또는 체중 또는 둘 다를 고려하여 mg/kg/일에서 mg/m<sup>2</sup>/일로 용량을 전환하는 방법을 쉽게 알 수 있다([www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htm](http://www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htm) 참조). 예를 들어, 65kg의 인간에 대한 1 mg/kg/일의 용량은 대략 38 mg/m<sup>2</sup>/일과 같다.
- [0416] 치료될 질환 및 대상체의 병태의 상태에 따라, 본 명세서에서 제공되는 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 경구, 비경구(예를 들어, 근육내, 복강내, 정맥내, CIV, 낭내 주사(intracisternal injection) 또는 주입(infusion), 피하 주사 또는 이식), 흡입, 비강, 질, 직장, 설하 또는 국소(예를 들어, 경피 또는 국부) 투여 경로로 투여될 수 있다. 본 명세서에서 제공되는 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 각각의 투여 경로에 적합한 약제학적으로 허용 가능한 부형제, 담체, 보조제(adjuvant) 및 비히클과 함께 적합한 투여 단위로 단독으로 또는 함께 제형화될 수 있다.
- [0417] 일 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 경구로 투여된다. 다른 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3의 화합물, 또는 이들의 거울상

이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 비경구로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3의 화합물, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 정맥내로 투여된다.

[0418] 본 명세서에서 제공되는 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 예를 들어, 단일 볼루스 주사 또는 경구 정제 또는 알약과 같은 단일 용량으로; 또는 예를 들어, 시간 경과에 따른 연속 주입 또는 시간 경과에 따른 분할된 볼루스 용량과 같은 시간 경과에 따라 전달될 수 있다. 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물은 필요한 경우, 예를 들어 환자가 안정병변 또는 퇴행을 경험할 때까지 또는 환자가 질환의 진행 또는 허용되지 않는 독성을 경험할 때까지 반복적으로 투여될 수 있다. 안정병변 또는 이의 결여는 환자 증상의 평가, 신체 검사, 실험실 평가, X-레이, CAT, PET 또는 MRI 스캔을 사용하여 이미지화 된 종양의 시각화 및 기타 일반적으로 허용되는 평가 양식과 같은 당업계에 알려진 방법에 의해 결정된다.

[0419] 본 명세서에서 제공되는 방법의 일 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예를 들어 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체 이전에 투여된다. 본 명세서에서 제공되는 방법의 일 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예를 들어 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체와 동시 발생적으로 투여된다. 본 명세서에서 제공되는 방법의 일 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예를 들어 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체 이후에 투여된다.

[0420] 본 명세서에서 제공되는 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 1일 1회(once daily: QD) 또는 1일 2회(twice daily: BID), 1일 3회(three times daily: TID) 및 1일 4회(four times daily: QID)와 같은 1일 다회 용량으로 나누어서 투여될 수 있다. 또한, 투여는 연속적(즉, 연일 동안 매일 또는 매일), 간헐적, 예를 들어 주기(즉, 약물 없이 휴약하는 수 일, 수 주 또는 수개월을 포함)일 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "매일"은 본 명세서에서 제공되는 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염과 같은 치료 화합물이 예를 들어, 일정 기간 동안 매일 1회 또는 1회 이상 투여되는 것을 의미하는 것으로 의도된다. 용어 "연속적"은 본 명세서에서 제공되는 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염과 같은 치료 화합물이 적어도 7일 내지 52주의 연속된 기간 동안 매일 투여되는 것을 의미하는 것으로 의도된다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "간헐적" 또는 "간헐적으로"는 규칙적 또는 불규칙한 간격으로 중지 또는 시작하는 것을 의미하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 본 명세서에서 제공되는 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염의 간헐적 투여는 주당 1일 내지 6일 투여, 주기 투여(예를 들어, 연속 2주 내지 8주 동안 매일 투여, 이어서 최대 1주 동안 투여하지 않는 휴약 기간) 또는 격일 투여이다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "주기"는 본 명세서에서 제공되는 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염과 같은 치료 화합물이 매일 또는 연속적으로 투여되지만 휴약 기간을 가지고 투여되는 것을 의미하는 것으로 의도된다. 일부 이러한 실시형태에서, 2일 내지 6일 동안 1일 1회 투여되고, 이어서 5일 내지 7일 동안은 투여하지 않는 휴약 기간이다.

[0421] 일부 실시형태에서, 투여의 빈도는 약 1일 용량 내지 약 월간 용량 범위이다. 소정의 실시형태에서, 투여는 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회, 격일, 1주 2회, 매주 1회, 2주 1회, 3주 1회 또는 4주 1회이다. 일 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 1일 1회 투여된다. 다른 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 1일 2회 투여된다. 또 다

른 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 1일 3회 투여된다. 여전히 다른 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 1일 4회 투여된다.

[0422] 일 실시형태에서, 치료적 유효량의 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3은 최대 20일의 투여 기간에 이어서 휴약 기간을 포함하는 치료 주기로 투여된다. 일 실시형태에서, 치료적 유효량의 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3은 최대 15일의 투여 기간에 이어서 휴약 기간을 포함하는 치료 주기로 투여된다. 일 실시형태에서, 치료적 유효량의 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3은 최대 10일의 투여 기간에 이어서 휴약 기간을 포함하는 치료 주기로 투여된다. 일 실시형태에서, 치료적 유효량의 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3은 최대 7일의 투여 기간에 이어서 휴약 기간을 포함하는 치료 주기로 투여된다. 일 실시형태에서, 치료적 유효량의 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3은 최대 5일의 투여 기간에 이어서 휴약 기간을 포함하는 치료 주기로 투여된다. 일 실시형태에서, 치료적 유효량의 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3은 최대 4일의 투여 기간에 이어서 휴약 기간을 포함하는 치료 주기로 투여된다. 일 실시형태에서, 치료적 유효량의 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3은 최대 3일의 투여 기간에 이어서 휴약 기간을 포함하는 치료 주기로 투여된다.

[0423] 일 실시형태에서, 치료 주기는 최대 14일의 투여 기간에 이어서 휴약 기간을 포함한다. 일 실시형태에서, 치료 주기는 최대 10일의 투여 기간에 이어서 휴약 기간을 포함한다. 일 실시형태에서, 치료 주기는 최대 7일의 투여 기간에 이어서 휴약 기간을 포함한다. 일 실시형태에서, 치료 주기는 최대 5일의 투여 기간에 이어서 휴약 기간을 포함한다. 일 실시형태에서, 치료 주기는 최대 4일의 투여 기간에 이어서 휴약 기간을 포함한다. 일 실시형태에서, 치료 주기는 최대 3일의 투여 기간에 이어서 휴약 기간을 포함한다.

[0424] 일 실시형태에서, 휴약 기간은 약 2일 최대 약 11일이다. 일 실시형태에서, 휴약 기간은 약 2일 최대 약 10일이다. 일 실시형태에서, 휴약 기간은 약 2일이다. 일 실시형태에서, 휴약 기간은 약 3일이다. 일 실시형태에서, 휴약 기간은 약 4일이다. 일 실시형태에서, 휴약 기간은 약 5일이다. 일 실시형태에서, 휴약 기간은 약 6일이다. 다른 실시형태에서, 휴약 기간은 약 7일이다. 다른 실시형태에서, 휴약 기간은 약 8일이다. 다른 실시형태에서, 휴약 기간은 약 9일이다. 다른 실시형태에서, 휴약 기간은 약 10일이다. 다른 실시형태에서, 휴약 기간은 약 11일이다.

[0425] 일 실시형태에서, 치료 주기는 최대 15일의 투여 기간에 이어서 약 2일 최대 약 10일의 휴약 기간을 포함한다. 일 실시형태에서, 치료 주기는 최대 10일의 투여 기간에 이어서 약 2일 최대 약 10일의 휴약 기간을 포함한다. 일 실시형태에서, 치료 주기는 최대 7일의 투여 기간에 이어서 약 2일 최대 약 10일의 휴약 기간을 포함한다. 일 실시형태에서, 치료 주기는 최대 5일의 투여 기간에 이어서 약 2일 최대 약 10일의 휴약 기간을 포함한다. 일 실시형태에서, 치료 주기는 최대 3일의 투여 기간에 이어서 약 10일 최대 약 15일의 휴약 기간을 포함한다. 일 실시형태에서, 치료 주기는 최대 3일의 투여 기간에 이어서 약 3일 최대 약 15일의 휴약 기간을 포함한다.

[0426] 일 실시형태에서, 치료 주기는 최대 15일의 투여 기간에 이어서 7일의 휴약 기간을 포함한다. 일 실시형태에서, 치료 주기는 최대 10일의 투여 기간에 이어서 5일의 휴약 기간을 포함한다. 일 실시형태에서, 치료 주기는 최대 10일의 투여 기간에 이어서 4일의 휴약 기간을 포함한다. 일 실시형태에서, 치료 주기는 최대 10일의 투여 기간에 이어서 3일의 휴약 기간을 포함한다. 일 실시형태에서, 치료 주기는 최대 10일의 투여 기간에 이어서 2일의 휴약 기간을 포함한다. 일 실시형태에서, 치료 주기는 최대 7일의 투여 기간에 이어서 7일의 휴약 기간을 포함한다. 일 실시형태에서, 치료 주기는 최대 5일의 투여 기간에 이어서 5일의 휴약 기간을 포함한다. 일 실시형태에서, 치료 주기는 최대 3일의 투여 기간에 이어서 11일의 휴약 기간을 포함한다. 다른 실시형태에서, 치료 주기는 최대 5일의 투여 기간에 이어서 9일의 휴약 기간을 포함한다. 다른 실시형태에서, 치료 주기는 최대 5일의 투여 기간에 이어서 2일의 휴약 기간을 포함한다. 다른 실시형태에서, 치료 주기는 최대 3일의 투여 기간에 이어서 4일의 휴약 기간을 포함한다.

[0427] 일 실시형태에서, 치료 주기는 28일 주기 중 제1일 내지 제5일에 치료적 유효량의 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3의 투여를 포함한다. 다른 실시형태에서, 치료 주기는 28일 주기 중 제1일 내지 제10일에 치료적 유효량의 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3의 투여를 포함한다. 일 실시형태에서, 치료 주기는 28일 주기 중 제1일 내지 제21일에 치료적 유효량의 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3의 투여를 포함한다. 다른 실시형태에서, 치료 주기는 7일 주기 중 제1일 내지 제5일에 치료적 유효량의 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3의 투여를 포함한다. 다른 실시형태에서, 치료 주기는 7일 주기 중 제1일 내지 제7일에 치료적 유효량의 화합물 1, 화합물 2

또는 화합물 3의 투여를 포함한다. 일 실시형태에서, 치료 주기는 28일 주기 중 제1일 내지 제10일 및 제15일 내지 제24일에 치료적 유효량의 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3의 투여를 포함한다. 일 실시형태에서, 치료 주기는 28일 주기 중 제1일 내지 제3일 및 제15일 내지 제18일에 치료적 유효량의 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3의 투여를 포함한다. 일 실시형태에서, 치료 주기는 28일 주기 중 제1일 내지 제7일 및 제15일 내지 제21일에 치료적 유효량의 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3의 투여를 포함한다. 일 실시형태에서, 치료 주기는 28일 주기 중 제1일 내지 제5일 및 제15일 내지 제19일에 치료적 유효량의 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3의 투여를 포함한다. 일 실시형태에서, 치료 주기는 28일 주기 중 제1일 내지 제3일 및 제15일 내지 제17일에 치료적 유효량의 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3의 투여를 포함한다.

[0428] 일 실시형태에서, 치료 주기는 21일 주기 중 제1일 내지 제14일에 치료적 유효량의 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3의 투여를 포함한다. 다른 실시형태에서, 치료 주기는 21일 주기 중 제1일 내지 제4일 및 제8일 내지 제11일에 치료적 유효량의 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3의 투여를 포함한다. 일 실시형태에서, 치료 주기는 21일 주기 중 제1일 내지 제5일 및 제8일 내지 제12일에 치료적 유효량의 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3의 투여를 포함한다. 다른 실시형태에서, 치료 주기는 21일 주기 중 제1일 내지 제5일 및 제11일 내지 제15일에 치료적 유효량의 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3의 투여를 포함한다. 다른 실시형태에서, 치료 주기는 21일 주기 중 제1일 내지 제5일, 제8일 내지 제12일 및 제15일 내지 제19일에 치료적 유효량의 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3의 투여를 포함한다. 다른 실시형태에서, 치료 주기는 21일 주기 중 제1일 내지 제4일, 제8일 내지 제11일 및 제15일 내지 제18일에 치료적 유효량의 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3의 투여를 포함한다. 다른 실시형태에서, 치료 주기는 21일 주기 중 제1일 내지 제4일, 제8일 내지 제10일 및 제15일 내지 제17일에 치료적 유효량의 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3의 투여를 포함한다. 다른 실시형태에서, 치료 주기는 21일 주기 중 제1일 내지 제3일 및 제8일 내지 제11일에 치료적 유효량의 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3의 투여를 포함한다. 다른 실시형태에서, 치료 주기는 21일 주기 중 제1일 내지 제3일 및 제11일 내지 제13일에 치료적 유효량의 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3의 투여를 포함한다.

[0429] 본 명세서에 기재된 임의의 치료 주기는 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 이상의 주기 동안 반복될 수 있다. 소정의 예에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 치료 주기는 1주기 내지 약 24주기, 약 2주기 내지 약 16주기 또는 약 2주기 내지 약 4주기를 포함한다. 소정의 예에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 치료 주기는 1주기 내지 약 4주기를 포함한다. 소정의 실시형태에서, 주기 1 내지 4는 모두 28일 주기이다. 일부 실시형태에서, 치료적 유효량의 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3은 28일의 1주기 내지 13주기(예를 들어, 약 1년) 동안 투여된다. 소정의 예에서, 주기 요법은 주기의 수로 제한되지 않으며, 요법은 질환의 진행때까지 지속된다. 주기는 소정의 예에서, 본 명세서에 기재된 투여 기간 및/또는 휴약 기간의 변화를 포함할 수 있다.

[0430] 일 실시형태에서, 치료 주기는 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3을 1일 1회 투여되는 약 0.1mg/일, 0.2mg/일, 0.3mg/일, 0.4mg/일, 0.5mg/일, 0.6mg/일, 0.7mg/일, 0.8mg/일, 0.9mg/일, 1.0mg/일, 5.0mg/일 또는 10mg/일의 투여량으로 투여하는 것을 포함한다. 일 실시형태에서, 치료 주기는 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3을 1일 1회 투여되는 약 0.1mg/일, 0.2mg/일, 0.3mg/일, 0.4mg/일, 0.5mg/일, 0.6mg/일, 0.7mg/일 또는 0.8mg/일의 투여량으로 투여하는 것을 포함한다. 일부 이러한 실시형태에서, 치료 주기는 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3을 28일 주기 중 제1일 내지 제10일에 1일 1회 약 0.1mg, 0.2mg, 0.3mg, 0.4mg 또는 0.5mg의 투여량으로 투여하는 것을 포함한다. 일부 이러한 실시형태에서, 치료 주기는 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3을 28일 주기 중 제1일 내지 제10일 및 제15일 내지 제24일에 1일 1회 약 0.1mg, 0.2mg, 0.3mg, 0.4mg 또는 0.5mg의 투여량으로 투여하는 것을 포함한다. 일부 이러한 실시형태에서, 치료 주기는 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3을 28일 주기 중 제1일 내지 제10일 및 제15일 내지 제24일에 1일 1회 약 0.1mg, 0.2mg, 0.3mg, 0.4mg 또는 0.5mg의 투여량으로 투여하는 것을 포함한다. 다른 실시형태에서, 치료 주기는 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3을 28일 주기 중 제1일 내지 제3일에 1일 2회 투여량으로 약 0.1mg, 0.2mg, 0.3mg, 0.4mg 또는 0.5mg의 투여량으로 투여하는 것을 포함한다. 다른 실시형태에서, 치료 주기는 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3을 28일 주기 중 제1일 내지 제3일 및 제15일 내지 제19일에 1일 2회 약 0.1mg, 0.2mg, 0.3mg, 0.4mg 또는 0.5mg의 투여량으로 투여하는 것을 포함한다. 다른 실시형태에서, 치료 주기는 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3을 28일 주기 중 제1일 내지 제3일 및 제15일 내지 제17일에 1일 2회 약 0.1mg, 0.2mg, 0.3mg, 0.4mg 또는 0.5mg의 투여량으로 투여하는 것을 포함한다. 다른 실시형태에서, 치료 주기는 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3을 28일 주기 중 제1일 내지 제3일 및 제15일 내지 제17일에 1일 2회 약 0.2mg의 투여량으로 투여하는 것을 포함한다. 하나의 이러한 실시형태에서, 화합물은 주기 1에서 제1일 내지 제3일(아침 및 저녁), 제14일(저녁에만), 제15일과 제16일(아침 및 저녁) 및 제17일(아침에만)에 투여된다.

[0431] H. BCMA와 CD3에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체의 투여

[0432] 일 실시형태에서, 이중특이성 항체는, 일 실시형태에서, 피하 투여를 통해 (예를 들어, 일 실시형태에서 0.1 mg/m<sup>2</sup>/주 내지 2.5 mg/m<sup>2</sup>/주, 일 실시형태에서 0.1 mg/m<sup>2</sup>/주 내지 25 mg/m<sup>2</sup>/주, 일 실시형태에서 0.1 mg/m<sup>2</sup>/주 내지 250 mg/m<sup>2</sup>/주의 용량 범위로) 주 1회 또는 2회 투여된다. 이중특이성 항체의 우수한 세포독성 활성으로 인해, 이들은 T-세포 이중특이성이 아닌(즉, 한쪽 암(arm) 상의 CD3에 결합하지 않는) 종래의 단일특이성 항체 또는 종래의 이중특이성 항체와 비교하여, 적어도 동일한 크기(또는 더 낮은)의 임상 용량 범위로 투여될 수 있다. 이중특이성 항체의 경우, 피하 투여가 임상 환경에서 선호될 것으로 예상된다(예를 들어, 0.1 mg/m<sup>2</sup>/주 내지 250 mg/m<sup>2</sup>/주의 용량 범위로). 또한, 혈청 APRIL 및 BAFF의 농도가 높은 환자(예를 들어, 다발성 골수종 환자)에서는, 리간드 경쟁에 영향을 받지 않을 수 있으므로, 이중특이성 항체에 대한 용량을 증가시킬 필요가 없을 수 있다. 대조적으로, 다른 리간드-차단/경쟁 항-BCMA 항체에 대한 용량은 이러한 환자에서 증가되어야 할 수 있다. 이중특이성 항체의 다른 이점은 약 4일 내지 12일의 제거 반감기가 주당 적어도 1회 또는 2회 투여를 가능하게 한다는 것이다.

[0433] 일 실시형태에서, 이중특이성 항체는 정맥내 경로에 의해 주 1회/2회 치료를 가능하게 하지만, 일 실시형태에서는 피하 투여(예를 들어, 4주 동안 200 mg/m<sup>2</sup>/주 내지 2000 mg/m<sup>2</sup>/주의 범위의 투여량)를 통한 치료를 가능하게 하는 특성을 갖는 항체이다. 이중특이성 항체의 경우, 피하 투여가 가능하며 임상 환경에서 선호될 것으로 예상된다(예를 들어, 질환 적응증에 따라 200 mg/m<sup>2</sup>/주 내지 2000 mg/m<sup>2</sup>/주의 용량 범위로). 또한, 혈청 APRIL 및 BAFF의 농도가 높은 환자(예를 들어, 다발성 골수종 환자)에서는, 리간드 경쟁에 영향을 받지 않을 수 있으므로, 이중특이성 항체(예를 들어, 비-리간드 차단/경쟁 항체)에 대한 용량을 증가시킬 필요가 없을 수 있다. 대조적으로, 다른 리간드-차단/경쟁 항-BCMA 항체에 대한 용량은 이러한 환자에서 증가되어야 할 수 있으므로, 피하 투여가 기술적으로 더 어려워진다(예를 들어, 제약). 이중특이성 항체의 다른 이점은 4일 내지 12일의 제거 반감기와 관련이 있고, 주당 적어도 1회 또는 2회 투여를 가능하게 하는 Fc 부분을 포함시키는 것에 기초한다.

[0434] I. 추가적인 활성제와의 병용 요법

[0435] 본 명세서에서 제공되는 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체를 이용한 치료는 또한 수술, 생물학적 요법(면역요법, 예를 들어 체크포인트 저해제를 이용한 면역요법을 포함), 방사선 요법, 화학요법, 줄기 세포 이식, 세포 요법 또는 다발성 골수종을 치료, 예방 또는 관리하는데 현재 사용되는 기타 비-약물 기반 요법을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 종래의 요법과 (예를 들어, 이전, 도중 또는 이후에) 병용되거나 함께 사용될 수 있다. 본 명세서에서 제공되는 화합물 및 종래의 요법의 병용 사용은 소정의 환자에서 예기치 않게 효과적인 특별한 치료 처방법(treatment regimen)을 제공할 수 있다. 이론에 제한되지 않고, 본 명세서에서 제공되는 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 및 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체를 사용한 치료는 종래의 요법과 동시 발생적으로 투여될 때 부가적 또는 상승적 효과를 제공할 수 있는 것으로 여겨진다.

[0436] 본 명세서의 다른 곳에서 논의된 바와 같이, 수술, 화학요법, 방사선 요법, 생물학적 요법 및 면역요법을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 종래의 요법과 관련된 부작용 또는 원치않는 효과를 감소, 치료 및/또는 예방하는 방법이 본 명세서에 포함된다. 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예를 들어 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체, 및 추가적인 활성 성분은 종래의 요법과 관련된 부작용의 발생 이전, 도중 또는 이후에 환자에게 투여될 수 있다.

[0437] 본 명세서에서 제공되는 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체는 본 명세서에 기재된 다발성 골수종의 치료 및/또는 예방에 유용한 추가적인 치료제와 병용되거나 함께 사용될 수 있다.

[0438] 일 실시형태에서, 다발성 골수종을 치료하는 방법이 본 명세서에 제공되며, 상기 방법은 추가적인 활성제와 병용하여 화합물 1, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특

이적으로 결합하는 이중특이성 항체를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 다발성 골수종을 예방하는 방법이 본 명세서에 제공되며, 상기 방법은 추가적인 활성제와 병용하여 화합물 1, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 다발성 골수종을 관리하는 방법이 본 명세서에 제공되며, 상기 방법은 추가적인 활성제와 병용하여 화합물 1, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 다발성 골수종을 치료하는 방법이 본 명세서에 제공되며, 상기 방법은 추가적인 활성제와 병용하여 화합물 2, 또는 이의 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 다발성 골수종을 예방하는 방법이 본 명세서에 제공되며, 상기 방법은 추가적인 활성제와 병용하여 화합물 2, 또는 이의 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 다발성 골수종을 관리하는 방법이 본 명세서에 제공되며, 상기 방법은 추가적인 활성제와 병용하여 화합물 2, 또는 이의 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 다발성 골수종을 치료하는 방법이 본 명세서에 제공되며, 상기 방법은 추가적인 활성제와 병용하여 화합물 3, 또는 이의 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 다발성 골수종을 예방하는 방법이 본 명세서에 제공되며, 상기 방법은 추가적인 활성제와 병용하여 화합물 3, 또는 이의 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 다발성 골수종을 관리하는 방법이 본 명세서에 제공되며, 상기 방법은 추가적인 활성제와 병용하여 화합물 3, 또는 이의 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0439] 일 실시형태에서, 다발성 골수종을 치료, 예방 또는 관리하는 방법이 본 명세서에 제공되며, 하나 이상의 추가적인 활성제와 병용하여 그리고 선택적으로 방사선 요법, 수혈 또는 수술과 병용하여 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0440] 본 명세서에서 사용되는 용어 "병용하여"는 하나 이상의 요법(예를 들어, 하나 이상의 예방제 및/또는 치료제)의 사용을 포함한다. 그러나, 용어 "병용하여"의 사용은 요법(예를 들어, 예방제 및/또는 치료제)이 질환 또는 장애가 있는 환자에게 투여되는 순서를 제한하지 않는다. 1차 요법(first therapy)(예를 들어, 본 명세서에서 제공되는 화합물과 같은 예방제 또는 치료제, 예를 들어 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체)은 대상체에게 추가적인 요법(예를 들어, 예방제 또는 치료제)의 투여 이전(예를 들어, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주 또는 12주 이전), 그와 동시 발생적으로 또는 그 이후에(예를 들어, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주 또는 12주 이후) 투여될 수 있다. 4차 요법(quadruple therapy) 또한 5차 요법(quintuple therapy)과 마찬가지로 본 명세서에서 상정된다. 일 실시형태에서, 3차 요법은 텍사메타손이다.

[0441] 환자에 대한 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체, 및 하나 이상의 추가적인 활성제의 투여는 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 동시에 또는 순차적으로 발생할 수 있다. 특정 활성제에 대해 사용되는 특정 투여 경로의 적합성은 활성제 자체(예를 들어, 혈류에 들어가기 전에 분해되지 않고 경구 투여될 수 있는

지의 여부)에 따라 달라질 것이다.

[0442] 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체의 투여 경로는 추가적인 요법의 투여 경로와는 무관하다. 일 실시형태에서, 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 경구로 투여되고, 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체는 정맥내 경로에 의해 투여되지만, 일 실시형태에서는 피하 투여를 통해 투여된다. 다른 실시형태에서, 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3은 정맥내로 투여되고, 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체는 정맥내 경로에 의해 투여되지만, 일 실시형태에서는 피하 투여를 통해 투여된다. 따라서, 이러한 실시형태에 따르면, 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 경구로 또는 정맥내로 투여되고, 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체는 정맥내 경로에 의해 투여되지만, 일 실시형태에서는 피하 투여를 통해 투여되며, 추가적인 요법은 경구로, 비경구로, 복강내로, 정맥내로, 동맥내로, 경피로, 설하로, 근육내로, 직장내로, 구강내로, 비강내로, 리프소섬으로, 흡입을 통해, 질로, 안대로, 카테터(catheter) 또는 스텐트(stent)와 같은 국부 전달을 통해, 피하로, 지방내로, 관절내로, 척수강내로 또는 서방성(sustained release) 투여 형태(지효성(slow release) 방출 투여 형태)로 투여될 수 있다. 일 실시형태에서, 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염 및 추가적인 요법은 동일한 투여 방식으로 경구로 또는 IV에 의해 투여되며, 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체는 정맥내 경로에 의해 투여되지만, 일 실시형태에서는 피하 투여를 통해 투여된다. 다른 실시형태에서, 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 하나의 투여 방식, 예를 들어 IV에 의해 투여되는 반면, 추가적인 작용제(항-다발성 골수종 작용제)는 다른 투여 방식, 예를 들어 경구로 투여되며, 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체는 정맥내 경로에 의해 투여되지만, 일 실시형태에서는 피하 투여를 통해 투여된다.

[0443] 일 실시형태에서, 추가적인 활성제는 정맥내로 또는 피하로, 약 1mg 내지 약 1000mg, 약 5mg 내지 약 500mg, 약 10mg 내지 약 350mg 또는 약 50mg 내지 약 200mg의 양으로 1일 1회 또는 2회로 투여된다. 추가적인 활성제의 특정 양은 사용되는 특정 작용제, 치료 또는 관리될 다발성 골수종의 유형, 질환의 중증도 및 단계, 및 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염 및, 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체, 및 환자에게 동시 발생적으로 투여되는 임의의 선택적 추가적인 활성제의 양에 따라 다를 것이다.

[0444] 하나 이상의 추가적인 활성 성분 또는 작용제는 본 명세서에서 제공되는 방법 및 조성물에서 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체와 함께 사용될 수 있다. 추가적인 활성제는 거대 분자(예를 들어, 단백질), 소분자(예를 들어, 합성 무기 분자, 유기금속 분자 또는 유기 분자) 또는 세포 요법(예를 들어, CAR 세포)일 수 있다.

[0445] 본 명세서에 기재된 방법 및 조성물에 사용될 수 있는 추가적인 활성제의 예는 멜팔란, 빈크리스틴, 사이클로포스파미드, 에토포시드, 독소루비신, 벤다무스틴, 프로테아솜 저해제(예를 들어, 보르테조미드, 카필조미드, 익사조미드, 오프로조미드 또는 마리조미드), 히스톤 탈아세틸화 저해제(예를 들어, 파노비노스타트, ACY241), BET 저해제(예를 들어, GSK525762A, OTX015, BMS-986158, TEN-010, CPI-0610, INCB54329, BAY1238097, FT-1101, C90010, ABBV-075, BI 894999, GS-5829, GSK1210151A(I-BET-151), CPI-203, RVX-208, XD46, MS436, PFI-1, RVX2135, ZEN3365, XD14, ARV-771, MZ-1, PLX5117, EP11313 및 EP11336), BCL2 저해제(예를 들어, 베네토콜락스 또는 나비토콜락스), MCL-1 저해제(예를 들어, AZD5991, AMG176, MIK665, S64315 또는 S63845), 코르티코스테로이드(예를 들어, 프레드니손), 텍사메타손; 항체(예를 들어, CS1 항체, 예컨대 엘로투주맙; CD38 항체, 예컨대 다라투주맙, 이사툽시맙; 또는 BCMA 항체 또는 항체-접합체, 예컨대 GSK2857916 또는 BI 836909), 체크포인트 저해제(본 명세서에 기재된 바와 같음) 또는 CAR 세포(본 명세서에 기재된 바와 같음) 중 하나 이상을 포함한다.

[0446] 일 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법 및 조성물에서, 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거

울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체와 함께 사용되는 추가적인 활성제는 텍사메타손이다.

[0447] 일부 실시형태에서, 텍사메타손은 21일 주기 중 제1일 및 제8일에 4mg 용량으로 투여된다. 일부 다른 실시형태에서, 텍사메타손은 21일 주기 중 제1일, 제4일, 제8일 및 제11일에 4mg 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 텍사메타손은 28일 주기 중 제1일, 제8일 및 제15일에 4mg 용량으로 투여된다. 일부 다른 실시형태에서, 텍사메타손은 28일 주기 중 제1일, 제4일, 제8일, 제11일, 제15일 및 제18일에 4mg 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 텍사메타손은 28일 주기 중 제1일, 제8일, 제15일 및 제22일에 4mg 용량으로 투여된다. 하나의 이러한 실시형태에서, 텍사메타손은 주기 1의 제1일, 제10일, 제15일 및 제22일에 4mg 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 텍사메타손은 28일 주기 중 제1일, 제3일, 제15일 및 제17일에 4mg 용량으로 투여된다. 하나의 이러한 실시형태에서, 텍사메타손은 주기 1의 제1일, 제3일, 제14일 및 제17일에 4mg 용량으로 투여된다. 일부 다른 실시형태에서, 텍사메타손은 21일 주기(일 실시형태에서, 주기 1 내지 8) 중 제1일, 제2일, 제4일, 제5일, 제8일, 제9일, 제11일 및 제12일에 4mg 용량으로 투여된다. 일부 다른 실시형태에서, 텍사메타손은 21일 주기(일 실시형태에서, 주기 9 이상) 중 제1일, 제2일, 제8일 및 제9일에 4mg 용량으로 투여된다. 일부 다른 실시형태에서, 텍사메타손은 28일 주기 중 제1일, 제2일, 제8일, 제9일, 제15일, 제16일, 제22일 및 제23일에 4mg 용량으로 투여된다.

[0448] 일부 다른 실시형태에서, 텍사메타손은 21일 주기 중 제1일 및 제8일에 8mg 용량으로 투여된다. 일부 다른 실시형태에서, 텍사메타손은 21일 주기 중 제1일, 제4일, 제8일 및 제11일에 8mg 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 텍사메타손은 28일 주기 중 제1일, 제8일 및 제15일에 8mg 용량으로 투여된다. 일부 다른 실시형태에서, 텍사메타손은 28일 주기 중 제1일, 제4일, 제8일, 제11일, 제15일 및 제18일에 8mg 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 텍사메타손은 28일 주기 중 제1일, 제8일, 제15일 및 제22일에 8mg 용량으로 투여된다. 하나의 이러한 실시형태에서, 텍사메타손은 주기 1의 제1일, 제10일, 제15일 및 제22일에 8mg 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 텍사메타손은 28일 주기 중 제1일, 제3일, 제15일 및 제17일에 8mg 용량으로 투여된다. 하나의 이러한 실시형태에서, 텍사메타손은 주기 1의 제1일, 제3일, 제14일 및 제17일에 8mg 용량으로 투여된다. 일부 다른 실시형태에서, 텍사메타손은 21일 주기(일 실시형태에서, 주기 1 내지 8) 중 제1일, 제2일, 제4일, 제5일, 제8일, 제9일, 제11일 및 제12일에 8mg 용량으로 투여된다. 일부 다른 실시형태에서, 텍사메타손은 21일 주기(일 실시형태에서, 주기 9 이상) 중 제1일, 제2일, 제8일 및 제9일에 8mg 용량으로 투여된다. 일부 다른 실시형태에서, 텍사메타손은 28일 주기 중 제1일, 제2일, 제8일, 제9일, 제15일, 제16일, 제22일 및 제23일에 8mg 용량으로 투여된다.

[0449] 일부 실시형태에서, 텍사메타손은 21일 주기 중 제1일 및 제8일에 10mg 용량으로 투여된다. 일부 다른 실시형태에서, 텍사메타손은 21일 주기 중 제1일, 제4일, 제8일 및 제11일에 10mg 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 텍사메타손은 28일 주기 중 제1일, 제8일 및 제15일에 10mg 용량으로 투여된다. 일부 다른 실시형태에서, 텍사메타손은 28일 주기 중 제1일, 제4일, 제8일, 제11일, 제15일 및 제18일에 10mg 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 텍사메타손은 28일 주기 중 제1일, 제8일, 제15일 및 제22일에 10mg 용량으로 투여된다. 하나의 이러한 실시형태에서, 텍사메타손은 주기 1의 제1일, 제10일, 제15일 및 제22일에 10mg 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 텍사메타손은 28일 주기 중 제1일, 제3일, 제15일 및 제17일에 10mg 용량으로 투여된다. 하나의 이러한 실시형태에서, 텍사메타손은 주기 1의 제1일, 제3일, 제14일 및 제17일에 10mg 용량으로 투여된다. 일부 다른 실시형태에서, 텍사메타손은 21일 주기(일 실시형태에서, 주기 1 내지 8) 중 제1일, 제2일, 제4일, 제5일, 제8일, 제9일, 제11일 및 제12일에 10mg 용량으로 투여된다. 일부 다른 실시형태에서, 텍사메타손은 21일 주기(일 실시형태에서, 주기 9 이상) 중 제1일, 제2일, 제8일 및 제9일에 10mg 용량으로 투여된다. 일부 다른 실시형태에서, 텍사메타손은 28일 주기 중 제1일, 제2일, 제8일, 제9일, 제15일, 제16일, 제22일 및 제23일에 10mg 용량으로 투여된다.

[0450] 일부 실시형태에서, 텍사메타손은 21일 주기 중 제1일 및 제8일에 20mg 용량으로 투여된다. 일부 다른 실시형태에서, 텍사메타손은 21일 주기 중 제1일, 제4일, 제8일 및 제11일에 20mg 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 텍사메타손은 28일 주기 중 제1일, 제8일 및 제15일에 20mg 용량으로 투여된다. 일부 다른 실시형태에서, 텍사메타손은 28일 주기 중 제1일, 제4일, 제8일, 제11일, 제15일 및 제18일에 20mg 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 텍사메타손은 28일 주기 중 제1일, 제8일, 제15일 및 제22일에 20mg 용량으로 투여된다. 하나의 이러한 실시형태에서, 텍사메타손은 주기 1의 제1일, 제10일, 제15일 및 제22일에 20mg 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 텍사메타손은 28일 주기 중 제1일, 제3일, 제15일 및 제17일에 20mg 용량으로 투여된다. 하나

의 이러한 실시형태에서, 텍사메타손은 주기 1의 제1일, 제3일, 제14일 및 제17일에 20mg 용량으로 투여된다. 일부 다른 실시형태에서, 텍사메타손은 21일 주기(일 실시형태에서, 주기 1 내지 8) 중 제1일, 제2일, 제4일, 제5일, 제8일, 제9일, 제11일 및 제12일에 20mg 용량으로 투여된다. 일부 다른 실시형태에서, 텍사메타손은 21일 주기(일 실시형태에서, 주기 9 이상) 중 제1일, 제2일, 제8일 및 제9일에 20mg 용량으로 투여된다. 일부 다른 실시형태에서, 텍사메타손은 28일 주기 중 제1일, 제2일, 제8일, 제9일, 제15일, 제16일, 제22일 및 제23일에 20mg 용량으로 투여된다.

[0451] 일부 실시형태에서, 텍사메타손은 21일 주기 중 제1일 및 제8일에 40mg 용량으로 투여된다. 일부 다른 실시형태에서, 텍사메타손은 21일 주기 중 제1일, 제4일, 제8일 및 제11일에 40mg 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 텍사메타손은 28일 주기 중 제1일, 제8일 및 제15일에 40mg 용량으로 투여된다. 하나의 이러한 실시형태에서, 텍사메타손은 주기 1의 제1일, 제10일, 제15일 및 제22일에 40mg 용량으로 투여된다. 일부 다른 실시형태에서, 텍사메타손은 28일 주기 중 제1일, 제4일, 제8일, 제11일, 제15일 및 제18일에 40mg 용량으로 투여된다. 다른 이러한 실시형태에서, 텍사메타손은 28일 주기 중 제1일, 제8일, 제15일 및 제22일에 40mg 용량으로 투여된다. 다른 이러한 실시형태에서, 텍사메타손은 28일 주기 중 제1일, 제3일, 제15일 및 제17일에 40mg 용량으로 투여된다. 하나의 이러한 실시형태에서, 텍사메타손은 주기 1의 제1일, 제3일, 제14일 및 제17일에 40mg 용량으로 투여된다. 일부 다른 실시형태에서, 텍사메타손은 21일 주기(일 실시형태에서, 주기 1 내지 8) 중 제1일, 제2일, 제4일, 제5일, 제8일, 제9일, 제11일 및 제12일에 40mg 용량으로 투여된다. 일부 다른 실시형태에서, 텍사메타손은 21일 주기(일 실시형태에서, 주기 9 이상) 중 제1일, 제2일, 제8일 및 제9일에 40mg 용량으로 투여된다. 일부 다른 실시형태에서, 텍사메타손은 28일 주기 중 제1일, 제2일, 제8일, 제9일, 제15일, 제16일, 제22일 및 제23일에 40mg 용량으로 투여된다.

[0452] 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법 및 조성물에서, 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체와 함께 사용되는 추가적인 활성제는 보르테오미이다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법 및 조성물에서, 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체와 함께 사용되는 추가적인 활성제는 다라 투무맙이다. 일부 이러한 실시형태에서, 방법은 추가적으로 텍사메타손의 투여를 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 본 명세서에 기재된 바와 같은 프로테아솜 저해제, 및 본 명세서에 기재된 바와 같은 CD38 항체 및 본 명세서에 기재된 바와 같은 코르티코스테로이드와 함께 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 및 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체의 투여를 포함한다.

[0453] 소정의 실시형태에서, 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체는 체크포인트 저해제와 병용하여 투여된다. 일 실시형태에서, 하나의 체크포인트 저해제는 본 명세서에서 제공되는 방법과 관련하여, 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체와 병용하여 사용된다. 다른 실시형태에서, 2개의 체크포인트 저해제가 본 명세서에서 제공되는 방법과 관련하여, 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체와 병용하여 사용된다. 또 다른 실시형태에서, 3개 이상의 체크포인트 저해제가 본 명세서에서 제공되는 방법과 관련하여, 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체와 병용하여 사용된다.

[0454] 본 명세서에서 사용되는 용어 "면역 체크포인트 저해제" 또는 "체크포인트 저해제"는 하나 이상의 체크포인트 단백질을 전체적으로 또는 부분적으로 감소, 억제, 방해 또는 조절하는 분자를 지칭한다. 특정 이론에 제한되지 않고, 체크포인트 단백질은 T-세포 활성화 또는 기능을 조절한다. CTLA-4 및 이의 리간드 CD80과 CD86; 및 리간

드 PD-L1과 PD-L2를 갖는 PD-1과 같은 많은 체크포인트 단백질이 공지되어 있다(문헌[(Pardoll, *Nature Reviews Cancer*, **2012**, *12*, 252-264)]). 이러한 단백질은 T-세포 반응의 공동자극 또는 저해성 상호작용을 담당하는 것으로 보인다. 면역 체크포인트 단백질은 자기-관용(self-tolerance) 및 생리학적 면역 반응의 기간과 폭을 조절하고 유지하는 것으로 보인다. 면역 체크포인트 저해제는 항체를 포함하거나 또는 항체로부터 유래된다.

[0455] 일 실시형태에서, 체크포인트 저해제는 CTLA-4 저해제이다. 일 실시형태에서, CTLA-4 저해제는 항-CTLA-4 항체이다. 항-CTLA-4 항체의 예는 모두 그 전문이 본 명세서에 인용되어 있는, 미국 특허 제5,811,097호; 제5,811,097호; 제5,855,887호; 제6,051,227호; 제6,207,157호; 제6,682,736호; 제6,984,720호; 및 제7,605,238호에 기재된 것들을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일 실시형태에서, 항-CTLA-4 항체는 트레멜리무맵(티실리무맵 또는 CP-675,206으로도 알려져 있음)이다. 다른 실시형태에서, 항-CTLA-4 항체는 이필리무맵(MDX-010 또는 MDX-101로도 알려져 있음). 이필리무맵은 CTLA-4에 결합하는 전장 인간 단일클론 IgG 항체이다. 이필리무맵은 상표명 Yervoy<sup>TM</sup>으로 시판 중이다.

[0456] 일 실시형태에서, 체크포인트 저해제는 PD-1/PD-L1 저해제이다. PD-1/PD-L1 저해제의 예는 모두 그 전문이 본 명세서에 인용되어 있는, 미국 특허 제7,488,802호; 제7,943,743호; 제8,008,449호; 제8,168,757호; 제8,217,149호 및 PCT 특허 출원 공개 W02003042402, W02008156712, W02010089411, W02010036959, W02011066342, W02011159877, W02011082400 및 W02011161699에 기재되어 있는 것들을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0457] 일 실시형태에서, 체크포인트 저해제는 PD-1 저해제이다. 일 실시형태에서, PD-1 저해제는 항-PD-1 항체이다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 BGB-A317, 니보루맵(ONO-4538, BMS-936558 또는 MDX1106으로도 알려져 있음) 또는 펌브로리주맵(MK-3475, SCH 900475 또는 람브로리주맵으로도 알려져 있음)이다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 니보루맵이다. 니보루맵은 인간 IgG4 항-PD-1 단일클론 항체이며, 상표명 Opdivo<sup>TM</sup>으로 시판 중이다. 다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 펌브로리주맵이다. 펌브로리주맵은 인간화된 단일클론 IgG4 항체이며, 상표명 Keytruda<sup>TM</sup>로 시판 중이다. 또 다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 인간화된 항체인 CT-011이다. 단독으로 투여된 CT-011은 재발성 급성 골수성 백혈병(acute myeloid leukemia: AML) 치료에서 반응을 보이지 않았다. 또 다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 융합 단백질인 AMP-224이다. 다른 실시형태에서, PD-1 항체는 BGB-A317이다. BGB-A317은 Fc 감마 수용체 I에 결합하는 능력이 특이적으로 조작된 단일클론 항체이며, 이는 높은 친화성과 우수한 표적 특이성을 가진 고유한 결합 시그니처를 갖는다.

[0458] 일 실시형태에서, 체크포인트 저해제는 PD-L1 저해제이다. 일 실시형태에서, PD-L1 저해제는 항-PD-L1 항체이다. 일 실시형태에서, 항-PD-L1 항체는 MEDI4736(데발루맵)이다. 다른 실시형태에서, 항-PD-L1 항체는 BMS-936559(MDX-1105-01로도 알려져 있음)이다. 또 다른 실시형태에서, PD-L1 저해제는 아테졸리주맵(MPDL3280A 및 Tecentriq<sup>®</sup>로도 알려져 있음)이다.

[0459] 일 실시형태에서, 체크포인트 저해제는 PD-L2 저해제이다. 일 실시형태에서, PD-L2 저해제는 항-PD-L2 항체이다. 일 실시형태에서, 항-PD-L2 항체는 rHIgM12b7A이다.

[0460] 일 실시형태에서, 체크포인트 저해제는 림프구 활성화 유전자-3(LAG-3) 저해제이다. 일 실시형태에서, LAG-3 저해제는 가용성 Ig 융합 단백질인 IMP321이다(문헌[Brignone *et al.*, *J. Immunol.*, **2007**, *179*, 4202-4211]). 다른 실시형태에서, LAG-3 저해제는 BMS-986016이다.

[0461] 일 실시형태에서, 체크포인트 저해제는 B7 저해제이다. 일 실시형태에서, B7 저해제는 B7-H3 저해제 또는 B7-H4 저해제이다. 일 실시형태에서, B7-H3 저해제는 항-B7-H3 항체인 MGA271이다(문헌[Loo *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, **2012**, 3834]).

[0462] 일 실시형태에서, 체크포인트 저해제는 TIM3(T-세포 면역글로불린 도메인 및 뮤신 도메인 3) 저해제이다(문헌[Fourcade *et al.*, *J. Exp. Med.*, **2010**, *207*, 2175-86; Sakuishi *et al.*, *J. Exp. Med.*, **2010**, *207*, 2187-94]).

[0463] 일 실시형태에서, 체크포인트 저해제는 OX40(CD134) 작용제이다. 일 실시형태에서, 체크포인트 저해제는 항-OX40 항체이다. 일 실시형태에서, 항-OX40 항체는 항-OX-40이다. 다른 실시형태에서, 항-OX40 항체는 MEDI6469이다.

[0464] 일 실시형태에서, 체크포인트 저해제는 GITR 작용제이다. 일 실시형태에서, 체크포인트 저해제는 항-GITR 항체이다. 일 실시형태에서, 항-GITR 항체는 TRX518이다.

- [0465] 일 실시형태에서, 체크포인트 저해제는 CD137 작용제이다. 일 실시형태에서, 체크포인트 저해제는 항-CD137 항체이다. 일 실시형태에서, 항-CD137 항체는 우레루맙이다. 다른 실시형태에서, 항-CD137 항체는 PF-05082566이다.
- [0466] 일 실시형태에서, 체크포인트 저해제는 CD40 작용제이다. 일 실시형태에서, 체크포인트 저해제는 항-CD40 항체이다. 일 실시형태에서, 항-CD40 항체는 CF-870,893이다.
- [0467] 일 실시형태에서, 체크포인트 저해제는 재조합 인간 인터류킨-15(rhIL-15)이다.
- [0468] 일 실시형태에서, 체크포인트 저해제는 IDO 저해제이다. 일 실시형태에서, IDO 저해제는 INCB024360이다. 다른 실시형태에서, IDO 저해제는 인독시모드이다.
- [0469] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 병용 요법은 본 명세서에 기재된 체크포인트 저해제(동일하거나 상이한 부류의 체크포인트 저해제 포함) 중 2개 이상을 포함한다. 또한, 본 명세서에 기재된 병용 요법은 본 명세서에 기재된 질환을 치료하는데 적합하며 당업계에서 이해되는, 본 명세서에 기재된 바와 같은 하나 이상의 제2 활성제와 병용하여 사용될 수 있다.
- [0470] 소정의 실시형태에서, 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체는 표면에 하나 이상의 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 하나 이상의 면역 세포(예를 들어, 변형된 면역 세포)와 병용하여 사용될 수 있다. 일반적으로, CAR은 제1 단백질로부터의 세포외 도메인(예를 들어, 항원 결합 단백질), 막관통 도메인 및 세포내 신호전달 도메인을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 세포외 도메인이 종양-관련 항원(TAA) 또는 종양-특이적 항원(TSA)과 같은 표적 단백질에 결합하면, 면역 세포를 활성화시키는 세포내 신호전달 도메인을 통해 신호가 생성되어, 예를 들어 표적 단백질을 발현하는 세포를 표적화하고 살해한다.
- [0471] 세포외 도메인: CAR의 세포외 도메인은 관심 항원에 결합한다. 소정의 실시형태에서, CAR의 세포외 도메인은 상기 항원에 결합하는 수용체 또는 수용체의 일부를 포함한다. 소정의 실시형태에서, 세포외 도메인은 항체 또는 이의 항원-결합 부분이거나 또는 이를 포함한다. 특정 실시형태에서, 세포외 도메인은 단일쇄 Fv(scFv) 도메인이거나 또는 이를 포함한다. 단일쇄 Fv 도메인은 예를 들어, 가요성 링커에 의해  $V_H$ 에 연결된  $V_L$ 을 포함할 수 있되, 상기  $V_L$  및  $V_H$ 는 상기 항원에 결합하는 항체로부터 유래된다.
- [0472] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드의 세포외 도메인에 의해 인식되는 항원은 종양-관련 항원(tumor-associated antigen: TAA) 또는 종양-특이적 항원(tumor-specific antigen: TSA)이다. 다양한 특정 실시형태에서, 종양-관련 항원 또는 종양-특이적 항원은, 제한 없이, Her2, 전립선 줄기세포 항원(prostate stem cell antigen: PSCA), 알파-태아단백질(alpha-fetoprotein: AFP), 태아성암 항원(carcinoembryonic antigen: CEA), 암 항원-125(CA-125), CA19-9, 칼레티닌, MUC-1, B 세포 성숙 항원(BCMA), 상피막 단백질(epithelial membrane protein: EMA), 상피성 종양 항원(epithelial tumor antigen: ETA), 타이로시네이스, 흑색종-24 관련 항원(melanoma-24 associated antigen: MAGE), CD19, CD22, CD27, CD30, CD34, CD45, CD70, CD99, CD117, EGFRvIII(표피 성장 인자 변이체 III), 메소텔린, 전립선 산성 인산분해효소(prostatic acid phosphatase: PAP), 프로스테인, TARP(T 세포 수용체 감마 대체 리딩 프레임 단백질), Trp-p8, STEAPI(전립선 1의 6개-막관통 상피 항원), 크로모그라닌, 사이토케라틴, 테스민, 신경교 섬유질 산성 단백질(glia fibrillary acidic: GFAP), 총 낭포성 질환 유체 단백질(gross cystic disease fluid protein: GCDFP-15), HMB-45 항원, 단백질 melan-A(T 림프구에 의해 인식되는 흑색종 항원; MART-I), myo-D1, 근육-특이적 액틴(muscle-specific actin: MSA), 신경미세섬유, 뉴런-특이적 에놀레이스(neuron-specific enolase: NSE), 태반 알칼리성 포스파테이스, 시냅토피시스, 타이로글로불린, 갑상선 전이 인자-1, 피루베이트 키네이스 동위효소 유형 M2의 이량체 형태(종양 M2-PK), 비정상적 ras 단백질 또는 비정상적 p53 단백질이다. 소정의 다른 실시형태에서, CAR의 세포외 도메인에 의해 인식되는 TAA 또는 TSA는 인테그린  $\alpha v \beta 3$ (CD61), 갈락틴 또는 Ral-B이다.
- [0473] 소정의 실시형태에서, CAR의 세포외 도메인에 의해 인식되는 TAA 또는 TSA는 암/고환(cancer/testis: CT) 항원, 예를 들어 BAGE, CAGE, CTAGE, FATE, GAGE, HCA661, HOM-TES-85, MAGEA, MAGEB, MAGEC, NA88, NY-ESO-1, NY-SAR-35, OY-TES-1, SPANXBI, SPA17, SSX, SYCPI 또는 TPTE이다.
- [0474] 소정의 다른 실시형태에서, CAR의 세포외 도메인에 의해 인식되는 TAA 또는 TSA는 탄수화물 또는 강글리오사이드, 예를 들어 fuc-GMI, GM2(종양태아성 항원-면역원성-1; OFA-I-1); GD2(OFA-I-2), GM3, GD3 등이다.
- [0475] 소정의 다른 실시형태에서, CAR의 세포외 도메인에 의해 인식되는 TAA 또는 TSA는 알파-액티닌-4, Bage-1, BCR-

ABL, Bcr-Abl 융합 단백질, 베타-카테닌, CA 125, CA 15-3(CA 27.29\BCAA), CA 195, CA 242, CA-50, CAM43, Casp-8, cdc27, cdk4, cdkn2a, CEA, coa-1, dek-can 융합 단백질, EBNA, EF2, 엡스타인 바 바이러스 항원, ETV6-AML1 융합 단백질, HLA-A2, HLA-A11, hsp70-2, KIAA0205, Mart2, Mum-1, 2 및 3, 네오-PAP, 미오신 부류 I, OS-9, pml-RAR  $\alpha$  융합 단백질, PTPRK, K-ras, N-ras, 트라이오스포스페이트 아이소머레이스, Gage 3,4,5,6,7, GnTV, Herv-K-mel, Lage-1, NA-88, NY-Eso-1/Lage-2, SP17, SSX-2, TRP2-Int2, gp100(Pmel17), 타이로시네이스, TRP-1, TRP-2, MAGE-1, MAGE-3, RAGE, GAGE-1, GAGE-2, p15(58), RAGE, SCP-1, Hom/Mel-40, PRAME, p53, HRas, HER-2/neu, E2A-PRL, H4-RET, IGH-IGK, MYL-RAR, 인간 유두종바이러스(human papillomavirus: HPV) 항원 E6 및 E7, TSP-180, MAGE-4, MAGE-5, MAGE-6, p185erbB2, p180erbB-3, c-met, nm-23H1, PSA, TAG-72-4, CA 19-9, CA 72-4, CAM 17.1, NuMa, K-ras, 13-카테닌, Mum-1, p16, TAGE, PSMA, CT7, 텔로머레이스, 43-9F, 5T4, 791Tgp72, 13HCG, BCA225, BTAA, CD68\KP1, CO-029, FGF-5, G250, Ga733(EpCAM), HTgp-175, M344, MA-50, MG7-Ag, MOV18, NB\70K, NY-CO-1, RCAS1, SDCCAG16, TA-90, TAAL6, TAG72, TLP 또는 TPS이다.

[0476] 다양한 특정 실시형태에서, 종양-관련 항원 또는 종양-특이적 항원은 문헌[S. Anguille *et al*, *Leukemia* (2012), 26, 2186-2196]에 기재된 바와 같은 AML-관련 종양 항원이다.

[0477] 다른 종양-관련 및 종양-특이적 항원은 당업계에 공지되어 있다.

[0478] 키메라 항원 수용체를 구축하는데 유용한, TSA 및 TAA에 결합하는 수용체, 항체 및 scFv는 이들을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열과 마찬가지로 당업계에 공지되어 있다.

[0479] 소정의 특정 실시형태에서, 키메라 항원 수용체의 세포의 도메인에 의해 인식되는 항원은 일반적으로 TSA 또는 TAA로 간주되지 않는 항원이지만, 그럼에도 불구하고 종양 세포 또는 종양으로 인한 손상과 관련이 있다. 소정의 실시형태에서, 예를 들어, 항원은 예를 들어, 성장 인자, 사이토카인 또는 인터류킨, 예를 들어 혈관신생(angiogenesis) 또는 혈관형성(vasculogenesis)와 관련된 성장 인자, 사이토카인 또는 인터류킨이다. 이러한 성장인자, 사이토카인 또는 인터류킨은 예를 들어, 혈관 상피세포 성장 인자(vascular endothelial growth factor: VEGF), 염기성 섬유아세포 성장 인자(basic fibroblast growth factor: bFGF), 혈소판-유래 성장 인자(platelet-derived growth factor: PDGF), 간세포 성장 인자(hepatocyte growth factor: HGF), 인슐린-유사 성장 인자(insulin-like growth factor: IGF) 또는 인터류킨-8(IL-8)을 포함할 수 있다. 종양은 또한 종양에 국부적으로 저산소 환경을 생성할 수 있다. 따라서, 다른 특정 실시형태에서, 항원은 저산소-관련 인자, 예를 들어 HIF-1 $\alpha$ , HIF-1 $\beta$ , HIF-2 $\alpha$ , HIF-2 $\beta$ , HIF-3 $\alpha$  또는 HIF-3 $\beta$ 이다. 종양은 또한 정상 조직에 국부화된 손상을 일으켜, 손상 연관 분자 패턴 분자(damage associated molecular pattern molecule: DAMP; 알라민(alamin)으로도 알려져 있음)로 알려진 분자의 방출을 유발할 수 있다. 따라서, 소정의 특정 실시형태에서, 항원은 DAMP, 예를 들어 열충격 단백질, 크로마틴-관련 단백질 고-이동성 그룹 박스 1(high mobility group box 1: HMGB 1), S100A8(MRP8, 칼그래놀린 A), S100A9(MRP14, 칼그래놀린 B), 혈청 아밀로이드 A(SAA)이거나, 또는 테옥시리보핵산, 아데노신 트라이포스페이트, 요산 또는 헤파린 설페이트일 수 있다.

[0480] 막관통 도메인: 소정의 실시형태에서, CAR의 세포의 도메인은 링커, 스페이서 또는 힌지 폴리펩타이드 서열, 예를 들어 CD28로부터의 서열 또는 CTLA4로부터의 서열에 의해 폴리펩타이드의 막관통 도메인에 연결된다. 막관통 도메인은 임의의 막관통 단백질의 막관통 도메인으로부터 얻거나 유래될 수 있고, 이러한 막관통 도메인 전부 또는 일부를 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, 막관통 도메인은 예를 들어, CD8, CD16, 사이토카인 수용체 및 인터류킨 수용체 또는 성장 인자 수용체 등으로부터 얻거나 유래될 수 있다.

[0481] 세포내 신호전달 도메인: 소정의 실시형태에서, CAR의 세포내 도메인은 T 세포의 표면에 발현되는 단백질의 세포내 도메인 또는 모티프이거나 이를 포함하고, 상기 T 세포의 활성화 및/또는 증식을 촉발한다. 이러한 도메인 또는 모티프는 CAR의 세포의 부분에 결합하는 항원에 반응하여 T 림프구의 활성화에 필요한 원발성 항원 결합 신호를 전송할 수 있다. 전형적으로, 이러한 도메인 또는 모티프는 면역수용체 타이로신-기반 활성화 모티프(immunoreceptor tyrosine-based activation motif: ITAM)이거나 이를 포함한다. CAR에 적합한 ITAM-함유 폴리펩타이드는 예를 들어, 제타 CD3 사슬(CD3 $\zeta$ ) 또는 이의 ITAM-함유 부분을 포함한다. 특정 실시형태에서, 세포내 도메인은 CD3 $\zeta$  세포내 신호전달 도메인이다. 다른 특정 실시형태에서, 세포내 도메인은 림프구 수용체 사슬, TCR/CD3 복합체 단백질, Fe 수용체 서브유닛 또는 IL-2 수용체 서브유닛으로부터 유래된다. 소정의 실시형태에서, CAR은 추가적으로 예를 들어, 폴리펩타이드의 세포내 도메인의 일부로서 하나 이상의 공동자극 도메인 또는 모티프를 포함한다. 하나 이상의 공동자극 도메인 또는 모티프는 공동자극 CD27 폴리펩타이드 서열, 공동자극 CD28 폴리펩타이드 서열, 공동자극 OX40(CD134) 폴리펩타이드 서열, 공동자극 4-1BB(CD137) 폴리펩타이드

드 서열 또는 공동자극 유도성 T-세포 공동자극(inducible T-cell costimulatory: ICOS) 폴리펩타이드 서열 또는 기타 공동자극 도메인 또는 모티프 또는 이들의 임의의 조합 중 하나 이상이거나 또는 이들을 포함할 수 있다.

[0482] CAR은 또한 T 세포 생존 모티프를 포함한다. T 세포 생존 모티프는 항원에 의한 자극 후 T 림프구의 생존을 용이하게 하는 임의의 폴리펩타이드 서열 또는 모티프일 수 있다. 소정의 실시형태에서, T 세포 생존 모티프는 CD3, CD28, IL-7 수용체(IL-7R)의 세포내 신호전달 도메인, IL-12 수용체의 세포내 신호전달 도메인, IL-15 수용체의 세포내 신호전달 도메인, IL-21 수용체의 세포내 신호전달 도메인 또는 형질전환 성장 인자  $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ : TGF  $\beta$ ) 수용체의 세포내 신호전달 도메인이거나 또는 이로부터 유래된다.

[0483] CAR을 발현하는 변형된 면역 세포는 예를 들어, T 림프구(T 세포, 예를 들어, CD4+ T 세포 또는 CD8+ T 세포), 세포독성 림프구(cytotoxic lymphocyte: CTL) 또는 자연 살해(natural killer: NK) 세포일 수 있다. 본 명세서에서 제공되는 조성물 및 방법에 사용되는 T 림프구는 미경험(naive) T 림프구 또는 MHC-제한된 T 림프구일 수 있다. 소정의 실시형태에서, T 림프구는 종양 침윤성 림프구(tumor infiltrating lymphocyte: TIL)이다. 소정의 실시형태에서, T 림프구는 종양 생검으로부터 단리되었거나, 또는 종양 생검으로부터 단리된 T 림프구로부터 증식되었다. 소정의 다른 실시형태에서, T 세포는 말초 혈액, 제대혈 또는 림프로부터 단리된 T 림프구로부터 단리되었거나 증식되었다. CAR을 발현하는 변형된 면역 세포를 생성하는데 사용되는 면역 세포는 당업계에서 허용되는 일상적인 방법, 예를 들어 혈액 수집에 이어 성분채집(apheresis) 및 선택적으로 항체-매개성 세포 분리(isolation or sorting)를 사용하여 단리될 수 있다.

[0484] 변형된 면역 세포는 바람직하게는, 변형된 면역 세포가 투여되는 개체에 대해 자가 조직(autologous)이다. 소정의 다른 실시형태에서, 변형된 면역 세포는 변형된 면역 세포가 투여되는 개체에 대해 동종 이계(allogeneic)이다. 동종 이계의 T 림프구 또는 NK 세포가 변형된 T 림프구를 제조하는데 사용되는 경우, 개체에서 이식편 대 숙주병(graft-versus-host disease: GVHD)의 가능성을 감소시킬 T 림프구 또는 NK 세포를 선택하는 것이 바람직하다. 예를 들어, 소정의 실시형태에서, 바이러스-특이적 T 림프구가 변형된 T 림프구의 제조를 위해 선택되고; 이러한 림프구는 임의의 수용 항원에 결합하여 활성화되는 본래의 능력이 크게 감소될 것으로 예상된다. 소정의 실시형태에서, 동종 이계의 T 림프구의 수용-매개성 거절은 하나 이상의 면역억제 작용제, 예를 들어 사이클로스포린, 타크로리무스, 사이로리무스, 사이클로포스파미드 등의 숙주에 대한 공동 투여에 의해 감소될 수 있다. T 림프구, 예를 들어 비변형 T 림프구, 또는 CD3 및 CD28을 발현하거나 3D3  $\zeta$  신호전달 도메인 및 CD28 공동자극 도메인을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 T 림프구가 CD3 및 CD28에 대한 항체, 예를 들어 비드에 부착된 항체(예를 들어, 미국 특허 제5,948,893호; 제6,534,055호; 제6,352,694호; 제6,692,964호; 제6,887,466호; 및 제6,905,681호 참조)를 사용하여 증식될 수 있다.

[0485] 변형된 면역 세포, 예를 들어 변형된 T 림프구는 필요에 따라 모든 변형된 면역 세포를 실질적으로 살해할 수 있는 "자살 유전자(suicide gene)" 또는 "안전 스위치(safety switch)"를 선택적으로 포함할 수 있다. 예를 들어, 소정의 실시형태에서, 변형된 T 림프구는 간시클로비르와 접촉시 변형된 T 림프구의 사멸을 유발하는 HSV 티미딘 키네이스(HSV thymidine kinase: HSV-TK) 유전자를 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 변형된 T 림프구는 유도성 카스페이스, 예를 들어, 유도성 카스페이스 9(inducible caspase 9: icaspase9), 예를 들어 특정 소분자 약제를 사용하여 이량체화를 가능하게 하는 카스페이스 9와 인간 FK506 결합 단백질 사이의 융합 단백질을 포함한다. 문헌[Straathof *et al.*, *Blood* 105(11):4247-4254(2005)] 참조.

#### [0486] J. 약제학적 조성물

[0487] 본 명세서에서 제공되는 약제학적 조성물은 본 명세서에서 제공되는 화합물 중 하나 이상의 치료적 유효량 및 선택적으로 약제학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 함유한다.

[0488] 추가 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3  $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체, 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이 본 명세서에 제공되며, 선택적으로 상기 이중특이성 항체는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)에 특이적으로 결합하는 제1 결합 부분 및 인간 CD3  $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 제2 결합 부분을 포함하고, 상기 제1 결합 부분이 서열번호 21의 CDR1H 영역, 서열번호 22의 CDR2H 영역 및 서열번호 17의 CDR3H 영역을 포함하는 VH 영역과, 서열번호 20의 CDR3L 영역 및 하기의 군으로부터 선택되는 CDR1L 영역과 CDR2L 영역의 조합:

[0489] i) 서열번호 23의 CDR1L 영역과 서열번호 24의 CDR2L 영역,

[0490] ii) 서열번호 25의 CDR1L 영역과 서열번호 26의 CDR2L 영역, 또는

- [0491] iii) 서열번호 27의 CDR1L 영역과 서열번호 28의 CDR2L 영역
- [0492] 을 포함하는 VL 영역을 포함하는 것을 특징으로 한다. 일 실시형태에서, 조성물은 다발성 골수종을 치료하는데 병용 사용하기 위한 것이다.
- [0493] 추가 실시형태에서, 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이들의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 호변이성질체, 아이소토포로그 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)에 특이적으로 결합하는 제1 결합 부분 및 인간 CD3 $\epsilon$  (CD3)에 특이적으로 결합하는 제2 결합 부분을 포함하는 이중특이성 항체, 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이 본 명세서에 제공되되, 선택적으로 상기 이중특이성 항체는 상기 제1 결합 부분이 서열번호 21의 CDR1H 영역, 서열번호 22의 CDR2H 영역 및 서열번호 17의 CDR3H 영역을 포함하는 VH 영역과, 서열번호 20의 CDR3L 영역 및 하기의 군으로부터 선택되는 CDR1L 영역과 CDR2L 영역의 조합:
- [0494] i) 서열번호 23의 CDR1L 영역과 서열번호 24의 CDR2L 영역,
- [0495] ii) 서열번호 25의 CDR1L 영역과 서열번호 26의 CDR2L 영역, 또는
- [0496] iii) 서열번호 27의 CDR1L 영역과 서열번호 28의 CDR2L 영역
- [0497] 을 포함하는 VL 영역을 포함하는 것을 특징으로 한다. 일 실시형태에서, 조성물은 다발성 골수종 치료에 있어서 병용 사용하기 위한 것이다.
- [0498] 화합물은 경구 투여를 위한 용액, 현탁액, 정제, 분산 가능한 정제, 알약, 캡슐, 분말, 지속 방출 제형 또는 엘릭서와 같은 적합한 약제학적 제제로, 또는 안구 또는 비경구 투여를 위한 멸균 용액 또는 현탁액뿐만 아니라 경피 패치 제제 및 건조 분말 흡입기로 제형화될 수 있다. 전형적으로, 위에 기재된 화합물은 당업계에 잘 알려진 기법 및 절차를 사용하여 약제학적 조성물로 제형화된다(예를 들어, 문헌[Ansel Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, Seventh Edition 1999] 참조).
- [0499] 조성물에서, 유효한 농도의 하나 이상의 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 적합한 약제학적 담체 또는 비히클과 혼합된다. 소정의 실시형태에서, 조성물 중의 화합물의 농도는 투여시 다발성 골수종의 증상 및/또는 진행 중 하나 이상을 치료, 예방 또는 개선하는 양의 전달에 효과적이다.
- [0500] 전형적으로, 조성물은 단일 용량 투여용으로 제형화된다. 조성물을 제형화하기 위해, 질량분율(weight fraction)의 화합물이 치료될 병태가 완화 또는 개선되는 유효한 농도로 용해되고, 현탁되고, 분산되거나 또는 그렇지 않으면 선택된 비히클에 혼합된다. 본 명세서에서 제공되는 화합물의 투여에 적합한 약제학적 담체 또는 비히클은 특정 투여 방식에 적합한 것으로 당업자에게 공지된 임의의 이러한 담체를 포함한다.
- [0501] 또한, 화합물은 조성물 내 유일한 약제학적으로 활성 성분으로 제형화될 수 있거나, 또는 다른 활성 성분과 조합될 수 있다. 중양-표적화된 리포솜과 같은 조직-표적화된 리포솜을 포함하는 리포솜 현탁액이 또한 약제학적으로 허용 가능한 담체로서 적합할 수 있다. 이들은 당업자에게 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 예를 들어, 리포솜 제형은 당업계에 공지된 바와 같이 제조될 수 있다. 간략하게는, 다층 소포체(multilamellar vesicle: MLV)와 같은 리포솜은 플라스크 내부에서 달걀 포스파티딜 콜린과 뇌의 포스파티딜 세린(7:3의 몰비)을 건조시킴으로써 형성될 수 있다. 2가 양이온이 결여된 인산 완충 생리식염수(PBS)에 본 명세서에서 제공되는 화합물의 용액을 첨가하고, 플라스크를 지질막이 분산될 때까지 흔들어 주었다. 생성된 비히클을 세척하여 캡슐화되지 않은 화합물을 제거하고, 원심분리에 의해 펠릿화시킨 다음 PBS에 재현탁시켰다.
- [0502] 활성 화합물은 치료될 환자에게 바람직하지 않은 부작용 없이 치료적으로 유용한 효과를 발휘하기에 충분한 양으로 약제학적으로 허용 가능한 담체에 포함된다. 치료적으로 유효한 농도는 본 명세서에 기재된 시험관내 및 생체내 시스템에서 화합물을 테스트함으로써 경험적으로 결정될 수 있으며, 그 후 인간에 대한 투여량에 대해 그로부터 외삽될 수 있다.
- [0503] 약제학적 조성물 내 활성 화합물의 농도는 활성 화합물의 흡수, 조직 분포, 불활성화, 대사 및 배설속도, 화합물의 물리화학적 특징, 투여 일정 및 투여되는 양뿐만 아니라 당업자에게 알려진 다른 인자에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, 전달되는 양은 고형 종양 및 혈액 매개 종양을 포함하는 암의 증상 중 하나 이상을 개선하기에 충분하다.
- [0504] 비경구, 피내, 피하 또는 국소 적용을 위해 사용되는 용액 또는 현탁액은 임의의 다음 성분: 주사용수, 식염수, 고정유, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜, 다이메틸 아세트아마이드 또는 다른 합성 용매와 같은

멸균 희석제; 벤질 알코올 및 메틸 파라벤과 같은 향미생물제; 아스코르브산 및 소듐 바이설파이트와 같은 항산화제; 에틸렌다이아민테트라아세트산(EDTA)과 같은 킬레이트제; 아세테이트, 시트레이트 및 포스페이트와 같은 완충액; 및 작용제 염화나트륨 또는 텍스트로스와 같은 긴장성 조절을 위한 작용제를 포함할 수 있다. 비경구 제제는 앰플, 펜, 1회용 주사기, 또는 유리, 플라스틱 또는 다른 적합한 물질로 만들어진 단일 또는 다중 용량 바이알에 담길 수 있다.

[0505] 화합물이 불충분한 용해도를 나타내는 경우, 화합물을 용해시키는 방법이 사용될 수 있다. 이러한 방법은 당업자에게 공지되어 있으며, 다이메틸설폭사이드(DMSO)와 같은 공용매를 사용하는 것, TWEEN®과 같은 계면활성제를 사용하는 것, 또는 수성 소듐 바이카보네이트에 용해시키는 것을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0506] 화합물(들)의 혼합 또는 첨가시, 생성된 혼합물은 용액, 현탁액, 에멀션 등일 수 있다. 생성된 혼합물의 형태는 의도된 투여 방식 및 선택된 담체 또는 비히클에서의 화합물의 용해도를 포함하는 여러 인자에 따라 달라진다. 유효한 농도는 치료될 질환, 장애 또는 병태의 증상을 개선하기에 충분하며, 경험적으로 결정될 수 있다.

[0507] 정제, 캡슐, 알약, 분말, 과립, 멸균 비경구 용액 또는 현탁액 및 경구 용액 또는 현탁액, 및 적합한 양의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 함유하는 오일 물 에멀션과 같은 단위 투여 형태로 인간 및 동물에 투여하기 위한 약제학적 조성물이 제공된다. 약제학적으로 치료적으로 활성인 화합물 및 이의 염은 제형화되고, 단위 투여 형태 또는 다회 투여 형태로 투여된다. 본 명세서에서 사용되는 단위 투여 형태는 인간 및 동물 대상체에 적합하며, 당업계에 공지된 바와 같이 개별적으로 패키징된 물리적으로 별개의 단위를 지칭한다. 각각의 단위 용량은 필요한 약제학적 담체, 비히클 또는 희석제와 함께 원하는 치료 효과를 생성하기에 충분한 미리 결정된 양의 치료적으로 활성인 화합물을 함유한다. 단위 투여 형태의 예는 앰플과 주사기 및 개별 패키징된 정제 또는 캡슐을 포함한다. 단위 투여 형태는 분획 또는 이의 다회(multiple)로 투여될 수 있다. 다회 투여 형태는 분리된 단위 투여 형태로 투여되도록 단일 용기에 패키징된 복수 개의 동일한 단위 투여 형태이다. 다회 투여 형태의 예는 바이알, 정제 또는 캡슐 병, 핀트 또는 갤런 병을 포함한다. 따라서, 다회 투여 형태는 패키지로 분리되지 않은 다수의 단위 투여이다.

[0508] 무독성 담체로 구성된 균형잡힌 0.005% 내지 100% 범위의 활성 성분을 함유하는 투여 형태 또는 조성물이 제조될 수 있다. 경구 투여의 경우, 약제학적으로 허용 가능한 무독성 조성물은 예를 들어, 약제학적 등급의 만니톨, 락토스, 전분, 마그네슘 스테아레이트, 활석, 셀룰로스 유도체, 소듐 크로스카멜로스, 글루코스, 수크로스, 마그네슘 카보네이트 또는 소듐 사카린과 같은 일반적으로 사용되는 임의의 부형제의 혼합에 의해 형성된다. 이러한 조성물은 임플란트, 및 미세캡슐화된 전달 시스템, 및 콜라겐, 에틸렌 바이닐 아세테이트, 폴리무수물, 폴리글리콜산, 폴리오르토에스터, 폴리락트산과 같은 생분해성의, 생체에 적합한 중합체와 같지만 이들로 제한되지 않는 용액, 현탁액, 정제, 캡슐, 분말 및 지속 방출형 제형을 포함한다. 이러한 조성물을 제조하는 방법은 당업자에게 공지되어 있다.

[0509] 활성 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 시간 방출 제형 또는 코팅과 같은 신체로부터의 빠른 제거에 대해 화합물을 보호하는 담체로 제조될 수 있다.

[0510] 조성물은 원하는 특성 조합을 얻기 위해 다른 활성 화합물을 포함할 수 있다. 본 명세서에서 제공되는 화합물, 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 또한 산화 스트레스와 관련된 질환과 같은 앞서 언급된 질환 또는 의학적 병태 중 하나 이상을 치료하는데 가치가 있는 것으로 당업계에 일반적으로 공지된 다른 약리학적 작용제와 함께 치료적 또는 예방적 목적을 위해 유리하게 투여될 수 있다. 이러한 병용요법은 본 명세서에서 제공되는 조성물 및 치료의 추가 양태를 구성하는 것으로 이해되어야 한다.

# [0511] K. 조합의 활성 및 특성의 평가

[0512] 항-다발성 골수종 증식 활성 및 적절한 안전성 프로파일을 비롯한 원하는 특성을 갖는 화합물을 확인하기 위해, 화합물을 테스트하기 위한 표준 생리학, 약리학 및 생화학적 절차를 이용할 수 있다. 이러한 검정법은 예를 들어, 결합 검정법, 방사능 결합 검정법뿐만 아니라 다양한 세포 기반 검정법과 같은 생화학적 검정법을 포함한다.

[0513] 전술한 상세한 설명 및 수반되는 실시예는 단지 예시일 뿐이며, 특허 대상의 범위에 대한 제한으로 간주되어서는 안된다는 것이 이해된다. 개시된 실시형태에 대한 다양한 변화 및 변형은 당업자에게 명백할 것이다. 본 명세서에서 제공되는 화학 구조, 치환기, 유도체, 중간체, 합성, 제형 및/또는 사용 방법과 관련된 것들을 제한없이 포함하는 이러한 변화 및 변형은 이의 정신 및 범주를 벗어나지 않고 이루어질 수 있다. 본 명세서에서 참조된 미국 특허 및 간행물은 참조로 인용된다.

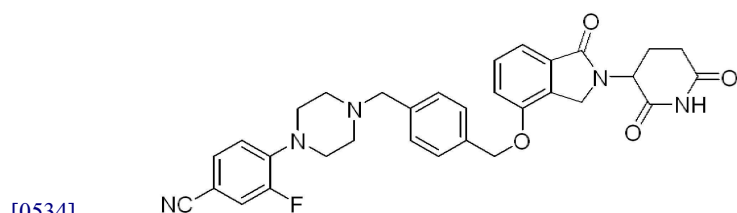
[0514] 실시예

[0515] 본 발명의 소정의 실시형태가 다음의 비-제한적 실시예에 의해 예시된다.

[0516] 약어:

|        |                    |                             |
|--------|--------------------|-----------------------------|
| [0517] | AIBN:              | 아조비스아이소뷰티로나이트릴              |
| [0518] | Boc                | <i>tert</i> -뷰틸옥시카보닐        |
| [0519] | Boc <sub>2</sub> O | 다이- <i>tert</i> -뷰틸 다이카보네이트 |
| [0520] | tBuOK              | 포타슘 <i>tert</i> -부톡사이드      |
| [0521] | DIEA               | 다이아이소프로필에틸아민                |
| [0522] | DMF                | N,N'-다이메틸폼아마이드              |
| [0523] | EtOAc              | 아세트산 에틸                     |
| [0524] | MeOH               | 메탄올                         |
| [0525] | MM                 | 다발성 골수종                     |
| [0526] | NBS:               | N-브로모석신이미드                  |
| [0527] | NMR                | 핵자기공명                       |
| [0528] | i-PrOAc:           | 아이소프로필 아세테이트                |
| [0529] | TBSCl              | <i>tert</i> -뷰틸 다이메틸실릴클로라이드 |
| [0530] | THF                | 테트라하이드로퓨란                   |
| [0531] | TLC                | 박층 크로마토그래피                  |
| [0532] | TMSCl              | 트라이메틸실릴 클로라이드               |

[0533] 실시예 1: 4-(4-(4-(((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-4-일)옥시)메틸)벤질)피페라진-1-일)-3-플루오로벤조나이트릴(화합물 1)의 합성.



[0535] 2-아미노-5-메톡시-5-옥소펜탄산. 질소 하에 건조 메탄올(2.5 ℓ) 중 2-아미노펜테인다이오산(250g, 1.70 mol)의 현탁액을 30분에 걸쳐 트라이메틸실릴 클로라이드(277g, 2.55 mol)에 첨가하였다. 생성된 맑은 용액을 실온(20℃)에서 30분 동안 교반하였다. <sup>1</sup>HNMR은 출발 물질이 완전히 소비되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 추가 워크업 없이 다음 단계에서 사용하였다. <sup>1</sup>H NMR: 400 MHz CD<sub>3</sub>OD δ: 4.17-4.15 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.33-2.25 (m, 2H).

[0536] 2-((*tert*-뷰톡시카보닐)아미노)-5-메톡시-5-옥소펜탄산. 위의 용액에 트라이에틸아민(275g, 2.72 mol) 및 다이-*tert*-뷰틸 다이카보네이트(447.35g, 2.05 mol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용액을 농축 건조시킨 후, 물(2.5 ℓ)을 첨가하여 잔기를 용해시켰다. 생성된 수성 상을 아세트산 에틸(200ml)로 세척한 후, HCl(1N)로 pH = 3으로 산성화시키고, 아세트산 에틸(1ℓ×3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(800ml)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과 및 농축시켜 백색 고체로서 2-(*tert*-뷰톡시카보닐아미노)-5-메톡시-5-옥소-펜탄산(250g, 56% 수율, 2 단계)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR: 400 MHz CD<sub>3</sub>OD δ: 4.18-4.11 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.48-2.43 (m, 2H), 2.21-2.15 (m, 1H), 1.95-1.91 (m, 1H),

1.46 (s, 9H).

[0537] **메틸 5-아미노-4-(tert-부톡시카보닐 아미노)-5-옥소-펜타노에이트**. 1,4-다이옥산(1.5 l) 중 2-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-메톡시-5-옥소-펜탄산(200g, 765 mmol)의 용액에 다이-tert-부틸 다이카보네이트(267g, 1.22 mol) 및 피리딘(121g, 1.53 mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 30분 동안 교반한 후, 탄산암모늄(182g, 2.30 mol)을 혼합물에 첨가하고, 25℃에서 16시간 동안 추가로 교반하였다. 유기 용매를 회전 증발에 의해 제거하고, 잔기를 HCl(6M)로 pH = 3으로 산성화시킨 후, 아세트산 에틸(800ml×3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(800 ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하였다. 휘발성 유기물질을 감압하에 제거하여 백색 고체로서 메틸 5-아미노-4-(tert-부톡시카보닐 아미노)-5-옥소-펜타노에이트(180g, 90% 수율)를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR: 400 MHz  $\text{CDCl}_3$   $\delta$ : 6.51 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.59-2.40 (m, 2H), 2.15-2.11 (m, 1H), 1.94-1.90 (m, 1H), 1.42 (s, 9H).

[0538] **메틸 4,5-다이아미노-5-옥소-펜타노에이트 하이드로클로라이드**. 메틸 5-아미노-4-(tert-부톡시카보닐아미노)-5-옥소-펜타노에이트(180g, 692 mmol) 및 HCl/아세트산 에틸(300ml, 4M)의 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 침전된 고체를 진공 여과하여 수집하고, 아세트산 에틸(500ml)로 세척하여 백색 고체로서 메틸 4,5-다이아미노-5-옥소-펜타노에이트 하이드로클로라이드(130g, 95% 수율)를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR: 400 MHz  $\text{CD}_3\text{OD}$   $\delta$ : 4.00-3.96 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.59-2.52 (m, 2H), 2.22-2.13 (m, 2H).

[0539] **메틸 3-하이드록시-2-메틸-벤조에이트**. 4개의 배취(batch)(각각 200g)를 병행하였다. 메탄올(4.0 l) 중 3-하이드록시-2-메틸-벤조산(200g, 1.31 mol)의 용액에 진한 황산(47.7g, 486 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 17시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 800ml로 농축시켰다. 생성된 혼합물을 20℃로 냉각시키고, 30분에 걸쳐 물(400ml)에 천천히 부었다. 20℃에서 3시간에 걸쳐 물(1200ml)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 침전된 고체를 진공 여과하여 수집하고(4개의 배취를 합함), pH > 3이 될 때까지 물/메탄올(1000ml, 9:1)로 3회 세척하였다. 고체를 45℃에서 진공하에 건조시켜 회색 고체로서 메틸 3-하이드록시-2-메틸-벤조에이트(700g, 80.4% 수율)를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR: 400 MHz  $\text{DMSO}-d_6$   $\delta$ : 9.70 (s, 1H), 7.18 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 7.09 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

[0540] **메틸 3-[tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시-2-메틸-벤조에이트**. 2개의 배취(각각 240g)를 병행하였다. N,N-다이메틸폼아마이드(1.40 l) 중 메틸 3-하이드록시-2-메틸-벤조에이트(240g, 1.44 mol)의 용액에 이미다졸(246g, 3.61 mol) 및 tert-부틸 다이메틸실릴 클로라이드(238g, 1.58 mol)를 5℃에서 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 20℃까지 가온시키고, 6시간 동안 교반하였다. 아이소프로필 아세테이트(1700ml)를 첨가한 후, 온도를 30℃ 이하로 유지하면서 물(2000ml)을 천천히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 교반하고, 유기 상을 분리시켰다. 합한 유기 상(2개의 배취를 합함)을 (1700ml×3)로 세척하고, 약 1500ml(KF<0.05%)로 농축시켰다. 생성물을 아이소프로필 아세테이트 용액으로 보관하고, 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0541] **메틸 2-(브로모메틸)-3-[tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시-벤조에이트**. 2개의 배취(각각 대략 375g)를 병행하였다. 메틸 3-[tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시-2-메틸-벤조에이트(대략 375g, 1.34 mol)의 아이소프로필 아세테이트 용액에 N-브로모석신이미드(274g, 1.54 mol) 및 아조비스아이소부티로나이트릴(4.40g, 26.8 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 적어도 1시간에 걸쳐 70℃로 가열하고, 70℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 20℃로 냉각시키고, 20℃에서 적어도 1시간 동안 유지시켰다. 고체의 두 배취(석신이미드)를 여과에 의해 제거하고, 아이소프로필 아세테이트(700ml)로 세척하였다. 여과액을 물(6000ml) 중 소듐 설페이트(700g)의 용액으로 세척하고 이어서 물(1500ml)로 세척하였다. 유기층을 45℃에서 진공하에 증류하여 건조시켜 어두운 오렌지색 오일로서 메틸 2-(브로모메틸)-3-[tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시-벤조에이트(920g, 95.5% 수율)를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR: 400 MHz  $\text{DMSO}-d_6$   $\delta$ : 7.45 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 7.36 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 1.02 (s, 9H), 0.29 (s, 6H).

[0542] **메틸 5-아미노-4-[4-[tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시-1-옥소-아이소인돌린-2-일]-5-옥소-펜타노에이트** 아세트나이트릴(2.50 l) 중 메틸 4,5-다이아미노-5-옥소-펜타노에이트 하이드로클로라이드(74.5g, 379 mmol)의 교반된 용액에 메틸 2-(브로모메틸)-3-[tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시-벤조에이트(125g, 348 mmol)를 첨가하였다. 현탁액에 투입 깔때기를 통해 다이아아미소프로필에틸아민(89.9g, 696 mmol)을 10분에 걸쳐 첨가한 후, 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 아세트산 에틸(1.0 l)로 희석시키고, HCl(1N, 1.0 l), 소듐 바이카보네이트(sat. 1.0 l) 및 염수(1.0 l)로 연속하여 세척하였다. 유기층을 농축시켜 밝은 황색 고체로서 미정제

(crude) 메틸 5-아미노-4-[4-[tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시-1-옥소-아이소인돌린-2-일]-5-옥소-펜타노에이트 (108g, 미정제)를 수득하였다. LCMS:  $m/z$  407.3  $[M+1]^+$ .

[0543]

**메틸 5-아미노-4-(4-하이드록시-1-옥소-아이소인돌린-2-일)-5-옥소-펜타노에이트** N,N-다이메틸폼아마이드(350 ml) 중 메틸 5-아미노-4-[4-[tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시-1-옥소-아이소인돌린-2-일]-5-옥소-펜타노에이트 (108g, 266 mmol)의 교반된 냉각 용액에 물(40ml) 중 탄산칼륨(14.7g, 106 mmol)을 5분에 걸쳐 나누어 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 15℃에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음 수조에서 냉각시키고, HCl(12M, 15ml)을 0 내지 5℃에서 천천히 첨가하였다. 아세트나이트릴(200ml)을 혼합물에 첨가하였고, 침전물 고체가 형성되었다. 현탁액을 실온에서 10분 동안 교반하고 여과시켰다. 여과 케이크를 아세트산 에틸(200ml×5)로 세척하여 생성물(55g)을 수득하였다. 여과액을 고 진공하에 농축시켜 미정제 생성물(100g)을 수득하고, 이를 다이클로로메테인(1.0 l)에 용해시키고 15℃에서 16시간 동안 정치시켰다. 백색 고체가 형성되었고, 이를 여과하여 5g의 생성물을 수득하였다. 고체를 합하여 백색 고체로서 메틸 5-아미노-4-(4-하이드록시-1-옥소-아이소인돌린-2-일)-5-옥소-펜타노에이트(60g, 77% 수율)를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR: 400 MHz DMSO- $d_6$   $\delta$ : 7.58 (s, 1H), 7.31 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.19-7.14 (m, 2H), 7.01 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 4.75-4.71 (m, 1H), 4.50 (d,  $J$  = 17.6 Hz, 1H), 4.32 (d,  $J$  = 17.6 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.29-2.18 (m, 3H), 2.09-1.99 (m, 1H).

[0544]

**메틸 5-아미노-4-[4-[[4-(브로모메틸)페닐]메톡시]-1-옥소-아이소인돌린-2-일]-5-옥소-펜타노에이트**. 2개의 반응(25g, 85.5 mmol)을 병행하였다. 1,4-비스(브로모메틸)벤젠(67.7g, 257 mmol), 탄산칼륨(11.8g, 85.5 mmol) 및 아세트나이트릴(1 l) 중 메틸 5-아미노-4-(4-하이드록시-1-옥소-아이소인돌린-2-일)-5-옥소-펜타노에이트(25g, 85.5 mmol)의 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 2개의 배치를 합하고, 혼합물을 15℃로 냉각시키고 여과하였다. 여과액을 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제(아세트산 에틸 중 50% 석유 에터에서 100% 아세트산 에틸로 용리시킴)하여 백색 고체로서 메틸 5-아미노-4-[4-[[4-(브로모메틸)페닐]메톡시]-1-옥소-아이소인돌린-2-일]-5-옥소-펜타노에이트(52g, 63% 수율)를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR: 400 MHz DMSO- $d_6$   $\delta$ : 7.59 (s, 1H), 7.50-7.44 (m, 5H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.79-4.71 (m, 3H), 4.55 (d,  $J$  = 17.6 Hz, 1H), 4.43 (d,  $J$  = 17.6 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.30-2.19 (m, 3H), 2.10-2.08 (m, 1H).

[0545]

**3-[4-[[4-(브로모메틸)페닐]메톡시]-1-옥소-아이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-다이온**. 2개의 반응(28.5g, 60.0 mmol)을 병행하였다. 메틸 5-아미노-4-[4-[[4-(브로모메틸)페닐]메톡시]-1-옥소-아이소인돌린-2-일]-5-옥소-펜타노에이트(28.5g, 60.0 mmol)를 테트라하이드로퓨란(720ml)에 용해시키고, 용액을 드라이아이스/아세톤 수조에서 -70℃로 냉각시켰다. 교반하면서, 포타슘 tert-부톡사이드(7.4g, 66.0 mmol)를 맑은 용액에 한번에 첨가하였다. 반응 혼합물이 얼은 황색으로 변하고, -70℃에서 추가로 2시간 동안 계속 교반하였다. 냉각된 HCl(1N, 260ml) 용액을 온도를 -70℃로 유지하면서 반응 혼합물로 빠르게 옮겼다. 혼합물은 즉시 유백색으로 변했고, 드라이아이스/아세톤 수조를 제거하였다. 혼합물을 농축시켜 대부분의 테트라하이드로퓨란을 제거하였다. 반응 혼합물의 농축시, 백색 고체가 침전되었다. 백색 슬러리를 물(500ml)로 희석시킨 후 여과하였다. 여과 케이크를 물(500ml)로 세척하고, 진공 오븐에서 40℃에서 12시간 동안 건조시킨 후, 아세트산 에틸(500ml)로 세척하였다. 배치를 합하여 맑은 황색 고체로서 3-[4-[[4-(브로모메틸)페닐]메톡시]-1-옥소-아이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-다이온(49.85g, 93%)을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR: 400 MHz DMSO- $d_6$   $\delta$ : 10.95 (s, 1H), 7.51-7.41 (m., 5H), 7.35-7.28 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 5.12-5.07 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.41 (d,  $J$  = 17.6 Hz, 1H), 4.25 (d,  $J$  = 17.6 Hz, 1H), 2.90-2.84 (m, 1H), 2.58-2.53 (m, 1H), 2.44-2.41 (m, 1H), 1.98-1.95 (m, 1H).

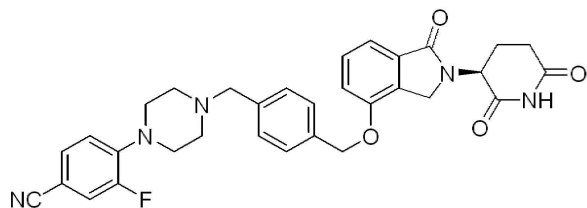
[0546]

**4-(4-(4-(((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-4-일)옥시)메틸)벤질)피페라진-1-일)-3-플루오로벤조나이트릴**. 3-(4-((4-(브로모메틸)벤질)옥시)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온(5.0g, 11.28 mmol)을 3-플루오로-4-(피페라진-1-일)벤조나이트릴(2.315g, 11.28 mmol), 다이아이스프로필에틸아민(5.91ml, 33.8 mmol) 및 아세트나이트릴(100ml)이 담긴 플라스크에 넣었다. 반응 혼합물을 40℃에서 18시간 동안 교반하였다. 휘발성 유기물질을 감압하에 제거하고, 표준 방법에 의해 정제하여 4-(4-(4-(((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-4-일)옥시)메틸)벤질)피페라진-1-일)-3-플루오로벤조나이트릴을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.97 (s, 1H), 7.68 (dd,  $J$ =1.96, 13.45 Hz, 1H), 7.56 (dd,  $J$ =1.77, 8.38 Hz, 1H), 7.43-7.52 (m, 3H), 7.30-7.38 (m, 4H), 7.11 (t,  $J$ =8.80 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.11 (dd,  $J$ =5.14, 13.33 Hz, 1H), 4.37-4.46 (m, 1H), 4.22-4.30 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.12-3.23 (m, 4H), 2.84-2.98 (m, 1H),

2.52-2.62 (m, 5H), 2.36-2.48 (m, 1H), 1.92-2.04 (m, 1H). MS (ESI)  $m/z$  568.2  $[M+1]^+$ .  $C_{32}H_{30}FN_5O_4$ 에 대한 계산치: C, 67.71; H, 5.33; N, 12.34. 확인치: C, 67.50; H, 5.44; N 12.34.

[0547]

**실시예 2: (S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-4-일)옥시)메틸)벤질)피페라진-1-일)-3-플루오로벤조나이트릴(화합물 2)의 합성**



[0548]

[0549]

**tert-부틸(4S)-5-아미노-4-(벤질옥시카보닐아미노)-5-옥소-펜타노에이트.** 1,4-다이옥산(1.50 l) 중 (2S)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-5-tert-부톡시-5-옥소-펜탄산(150g, 445 mmol)의 용액에 다이-tert-부틸 다이카보네이트(155g, 711 mmol), 피리딘(70.3g, 889 mmol) 및 암모늄 바이카보네이트(105g, 1.33 mol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 18℃에서 16시간 동안 교반한 후 농축시켰다. 잔기를 아세트산 에틸(5.0 l)과 물(5.0 L)에 용해시키고, 유기층을 분리하고, HCl(3.0ml, 1N), 포화 소듐 바이카보네이트(3.0 l), 염수(3.0 l)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 백색 고체로서 미정제 tert-부틸(4S)-5-아미노-4-(벤질옥시카보닐아미노)-5-옥소-펜타노에이트(450g, 미정제)를 수득하고, 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.  $^1H$  NMR 400 MHz DMSO- $d_6$   $\delta$ : 7.35-7.30 (m, 5H), 7.02 (s, 1H), 5.01 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H), 3.93-3.90 (m, 1H), 2.20 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 1.88-1.84 (m, 1H), 1.72-1.69 (m, 1H), 1.35 (s, 9H).

[0550]

**tert-부틸(4S)-4,5-다이아미노-5-옥소-펜타노에이트.** 메탄올(1.0 l) 중 tert-부틸(4S)-5-아미노-4-(벤질옥시카보닐아미노)-5-옥소-펜타노에이트(112g, 333 mmol)의 용액에 질소상 10% 팔라듐(15g)을 첨가하였다. 현탁액을 진공하에 탈기시키고, 여러 번 수소로 퍼지하였다. 혼합물을 30℃에서 수소 가스(40 psi)하에 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시켜 무색 오일로서 미정제 tert-부틸(4S)-4,5-다이아미노-5-옥소-펜타노에이트를 수득하였다.  $^1H$  NMR 400 MHz DMSO- $d_6$   $\delta$ : 7.30 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.10-3.07 (m, 1H), 2.27-2.23 (m, 2H), 1.69-1.78 (m, 1H), 1.59-1.55 (m, 1H), 1.38 (s, 9H).

[0551]

**메틸 3-하이드록시-2-메틸-벤조에이트.** 4개의 배취(각각 200g)를 병행하였다. 메탄올(4.0 l) 중 3-하이드록시-2-메틸-벤조산(200g, 1.31 mol) 용액에 진한 황산(47.7g, 486 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 17시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 800ml로 농축시켰다. 생성된 혼합물을 20℃로 냉각시키고, 30분에 걸쳐 물(400ml)에 천천히 부었다. 물(1200ml)을 3시간에 걸쳐 20℃에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 침전된 고체를 진공 여과에 의해 수집하고(4개의 배취를 합함), pH > 3이 될 때까지 물/메탄올(1000ml, 9:1)로 3회 세척하였다. 고체를 45℃에서 진공하에 건조시켜 회색 고체로서 메틸 3-하이드록시-2-메틸-벤조에이트(700g, 80.4% 수율)를 수득하였다.  $^1H$  NMR: 400 MHz DMSO- $d_6$   $\delta$ : 9.70 (s, 1H), 7.18 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 7.09 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

[0552]

**메틸 3-[tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시-2-메틸-벤조에이트.** 2개의 배취(각각 240g)를 병행하였다. N,N-다이메틸폼아마이드(1.40 l) 중 메틸 3-하이드록시-2-메틸-벤조에이트(240g, 1.44 mol)의 용액에 이미다졸(246g, 3.61 mol) 및 tert-부틸 다이메틸실릴 클로라이드(238g, 1.58 mol)를 5℃에서 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 20℃까지 가온시키고 6시간 동안 교반하였다. 아이소프로필 아세테이트(1700ml)를 첨가한 후, 온도를 30℃ 이하로 유지하면서 물(2000ml)을 천천히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 교반하고 이어서 유기 상을 분리하였다. 합한 유기물질(2개의 배취를 합함)을 물(1700ml×3)로 세척하고, 대략 1500ml(KF<0.05%)로 농축시켰다. 생성물을 아이소프로필 아세테이트 용액으로 보관하고, 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0553]

**메틸 2-(브로모메틸)-3-[tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시-벤조에이트.** 2개의 배취(각각 대략 375g)를 병행하였다. 메틸 3-[tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시-2-메틸-벤조에이트(대략 375g, 1.34 mol)의 아이소프로필 아세테이트 용액에 N-브로모석신이미드(274g, 1.54 mol) 및 아조비스아이소부티로나이트릴(4.40g, 26.8 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 적어도 1시간에 걸쳐 70℃로 가열하고, 70℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 20℃로 냉각시키고, 적어도 1시간 동안 20℃로 유지시켰다. 고체의 두 배취(석신이미드)를 여과에 의해 제거하고, 아이소

프로필 아세테이트(700ml)로 세척하였다. 여과액을 물(6000ml) 중 소듐 설페이트의 용액(700 g)에 이어서 물(1500ml)로 세척하였다. 유기층을 45℃에서 진공하에 증류하여 건조시켜 어두운 오렌지색 오일로서 메틸 2-(브로모메틸)-3-[tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시-벤조에이트(920g, 95.5% 수율)를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR: 400 MHz DMSO- $d_6$   $\delta$ : 7.45 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 7.36 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 1.02 (s, 9H), 0.29 (s, 6H).

[0554]

**tert-부틸(4S)-5-아미노-4-[4-[tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시-1-옥소-아이소인돌린-2-일]-5-옥소-펜타노에이트** 아세토나이트릴(4.0 l) 중 tert-부틸(4S)-4,5-다이아미노-5-옥소-펜타노에이트(130g, 643 mmol)의 용액에 메틸 2-(브로모메틸)-3-[tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시-벤조에이트(210g, 584 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민(113g, 877 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 대부분의 아세토나이트릴을 제거하고, 잔기를 메틸 tert-부틸 에터(2.0 l)와 물(1.5 l)에 용해시키고, 유기층을 포화 모노포타슘 포스페이트(1.0 l  $\times$  2), 염수(1.0 l)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 미정제 tert-부틸(4S)-5-아미노-4-[4-[tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시-1-옥소-아이소인돌린-2-일]-5-옥소-펜타노에이트(524g)를 수득하고, 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0555]

**tert-부틸(4S)-5-아미노-4-(4-하이드록시-1-옥소-아이소인돌린-2-일)-5-옥소-펜타노에이트**. 메탄올(2.0 l) 중 tert-부틸(4S)-5-아미노-4-[4-[tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시-1-옥소-아이소인돌린-2-일]-5-옥소-펜타노에이트(275g, 613 mmol)의 용액에 테트라부틸암모늄 플루오라이드 삼수화물(38.7g, 123 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 18℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 대부분의 메탄올을 제거하고, 잔기를 다이클로로메테인/물(3 l / 2 l)에 용해시키고, 유기층을 염수(1.0 l)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 미정제 생성물을 수득하고, 실리카 겔 칼럼으로 정제하여 생성물(260g)을 수득하였다. 생성물을 아세토나이트릴(750ml)에 첨가하고, 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하고, 18℃로 냉각시키고, 2시간 더 교반하였다. 고체를 여과하고, 케이크를 건조시켜 회색 고체로서 tert-부틸(4S)-5-아미노-4-(4-하이드록시-1-옥소-아이소인돌린-2-일)-5-옥소-펜타노에이트(248g, 60.5% 수율)를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR 400 MHz DMSO- $d_6$   $\delta$ : 10.00 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.29 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 2H), 4.72 - 4.68 (m, 1H), 4.49 - 4.28 (m, 2H), 2.17 - 1.97 (m, 4H), 1.31 (s, 9H).

[0556]

**4-(4-(4-(클로로메틸)벤질)피페라진-1-일)-3-플루오로벤조나이트릴**. 1,4-비스(클로로메틸)벤젠(51.2g, 292 mmol)을 아세토나이트릴(195ml) 및 N,N-다이메틸폼아마이드(195ml)가 담긴 플라스크에 넣었다. 반응 혼합물을 모든 고체가 용해될 때까지 주위 온도에서 교반하였다. 그런 다음, 다이아이소프로필아민(51.1ml, 292 mmol)을 3-플루오로-4-(피페라진-1-일)벤조나이트릴(20g, 97 mmol)과 함께 첨가하였다. 반응을 60℃로 1시간 동안 가열하였다. 아세토나이트릴을 감압하에 제거하였다. 나머지 혼합물을 아세트산 에틸(1.0 l), 물(700ml) 및 염수(300ml) 사이에서 분배시켰다. 유기층을 분리하고, 수성 층을 아세트산 에틸로 2회 추출하였다. 휘발성 유기물질을 합하고, 감압하에 제거하였다. 고체를 최소 다이클로로메테인에 용해시키고, 실리카 겔 칼럼(3 l 초과)의 헥세인 중 0 내지 100% 아세트산 에틸)에서 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 단편을 합하고, 휘발성 유기물질을 감압하에 제거하였다. 잔기를 최소 다이클로로메테인에 용해시키고, 실리카 겔 칼럼(800ml 초과)의 헥세인 중 10% 등용매 아세트산 에틸에 이어 4 l 초과)의 헥세인 중 20 내지 80% 아세트산 에틸)에서 두 번째로 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 단편을 합하고, 휘발성 유기물질을 감압하에 제거하여 회백색 고체로서 4-(4-(4-(클로로메틸)벤질)피페라진-1-일)-3-플루오로벤조나이트릴(22.7g, 66.0 mmol, 67.7% 수율)을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.33 - 7.39 (m, 5 H) 7.29 (d,  $J$ =1.96 Hz, 1 H) 7.25 (d,  $J$ =1.96 Hz, 1 H) 6.91 (t,  $J$ =8.56 Hz, 1 H) 4.60 (s, 2 H) 3.58 (s, 2 H) 3.19 - 3.27 (m, 4 H) 2.58 - 2.66 (m, 4 H). MS (ESI)  $m/z$  344.2  $[\text{M}+1]^+$ .

[0557]

**(S)-tert-부틸 5-아미노-4-(4-((4-(4-시아노-2-플루오로페닐)피페라진-1-일)메틸)벤질)옥시-1-옥소아이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트**. (S)-tert-부틸 5-아미노-4-(4-하이드록시-1-옥소아이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트(22.05g, 65.9 mmol)를 4-(4-(4-(클로로메틸)벤질)피페라진-1-일)-3-플루오로벤조나이트릴(22.67g, 65.9 mmol), 탄산칼륨(18.23g, 132 mmol) 및 N,N-다이메틸폼아마이드(330ml)가 담긴 플라스크에 넣었다. 반응 혼합물을 45℃로 16시간 동안 가열하였다. 반응을 아세트산 에틸(50ml)로 희석시키고 여과하였다. 여과액을 아세트산 에틸(900ml) 및 물(600ml) 및 염수(200ml)로 분배시켰다. 유기층을 분리하고, 물(600ml)로 분배시켰다. 유기층을 분리하고, 모든 유기층을 합하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 휘발성 물질을 감압하에 제거하였다. 잔기를 헥세인 중 20% 아세트산 에틸로 처리하고, 휘발성 물질을 감압하에 제거하여 회백색 고체로서 (S)-tert-

뷰틸 5-아미노-4-(4-((4-((4-((4-시아노-2-플루오로페닐)피페라진-1-일)메틸)벤질)옥시)-1-옥소아이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트(44.02g, 68.6 mmol, 104% 수율)를 수득하였다. 일부 N, N-다이메틸폼아마이드가 남아 있기 때문에, 수율은 양적으로 약간 초과되었다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.43 - 7.49 (m, 2 H) 7.40 (s, 4 H) 7.36 (dd,  $J=8.38$ , 1.28 Hz, 1 H) 7.29 (d,  $J=1.96$  Hz, 1 H) 7.26 (d,  $J=1.83$  Hz, 1 H) 7.11 (dd,  $J=7.64$ , 1.16 Hz, 1 H) 6.92 (t,  $J=8.50$  Hz, 1 H) 6.23 (br s, 1 H) 5.24 - 5.32 (m, 1 H) 5.15 (s, 2 H) 4.86 - 4.94 (m, 1 H) 4.38 - 4.55 (m, 2 H) 3.61 (s, 2 H) 3.18 - 3.32 (m, 4 H) 2.58 - 2.70 (m, 4 H) 2.09 - 2.47 (m, 4 H) 1.43 (s, 8 H). MS (ESI)  $m/z$  642.4  $[\text{M}+1]^+$ .

[0558] (S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-4-일)옥시)메틸)벤질)피페라진-1-일)-3-플루오로벤조나이트릴. (S)-tert-뷰틸 5-아미노-4-(4-((4-((4-((4-시아노-2-플루오로페닐)피페라진-1-일)메틸)벤질)옥시)-1-옥소아이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트(12.1g, 18.86 mmol)를 아세트나이트릴(189mL) 및 벤젠설폰산(3.96g, 24.51 mmol)이 담긴 바이알에 넣었다. 반응 혼합물을 진공하에 놓고, 질소로 퍼지하였다. 이를 한번 더 반복한 다음, 혼합물을 질소 분위기하에 밤새 85°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 다이클로로메테인(1000mL) 및 아세트산 에틸(300mL)를 함유하는 2개의 분리 깔때기에 직접 따뜻하게 부었다. 이 혼합물에 소듐 바이카보네이트(900mL)의 포화된 용액, 물(100mL) 및 염수(450mL)를 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 수성 층을 다이클로로메테인(800mL) 및 아세트산 에틸(200mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고 농축시켰다. 표준 방법으로 정제시켜 표제 화합물을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 10.96 (s, 1 H) 7.68 (dd,  $J=13.45$ , 1.83 Hz, 1 H) 7.56 (dd,  $J=8.44$ , 1.83 Hz, 1 H) 7.43 - 7.52 (m, 3 H) 7.29 - 7.39 (m, 4 H) 7.11 (t,  $J=8.80$  Hz, 1 H) 5.24 (s, 2 H) 5.11 (dd,  $J=13.20$ , 5.14 Hz, 1 H) 4.22 - 4.46 (m, 2 H) 3.54 (s, 2 H) 3.12 - 3.22 (m, 4 H) 2.85 - 2.97 (m, 1 H) 2.53 - 2.62 (m, 2 H) 2.38 - 2.48 (m, 2 H) 1.93 - 2.03 (m, 1 H). MS (ESI)  $m/z$  568.2  $[\text{M}+1]^+$ .

[0559] 실시예 3: 항-CD3 항체

[0560] 바람직하게는, 항-CD3 항체는 각각 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3으로서 서열번호 1, 2 및 3의 중쇄 CDR을 포함하는 가변 도메인 VH 및 각각 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3으로서 서열번호 4, 5 및 6의 경쇄 CDR을 포함하는 가변 도메인 VL을 포함한다. 바람직하게는, 항체는 서열번호 7(VH) 및 서열번호 8(VL)의 가변 도메인을 포함한다. 다음 실시예에 따라서 T 세포 이중특이성 항체를 생성하기 위해, 위에 기재된 바와 같은 항-CD3 항체를 사용하였다.

[0561] 실시예 4: Fc-함유 2+1 포맷의 항-BCMA/항-CD3 T 세포 이중특이성 항체의 생성

[0562] 상응하는 항-BCMA IgG1 항체의 전장 중쇄 및 경쇄를 암호화하는 cDNA뿐만 아니라 항-CD3 VH 및 VL cDNA를 시작 물질로서 사용하였다. 각각의 이중특이성 항체에 대해, 각각 위에 기재된 상응하는 항-BCMA 항체의 중쇄와 경쇄 및 항-CD3 항체의 중쇄와 경쇄를 포함하는 4개의 단백질 사슬을 포함시켰다. 미스페어링된 중쇄를 갖는, 예를 들어 항-CD3 항체의 2개의 중쇄를 갖는 부산물의 형성을 최소화하기 위해, 국제 특허 WO2009080251 및 WO2009080252에 기재된 바와 같이 "뮵-인투-홀 돌연변이(knob-into-hole mutation)" 및 조작된 이황화 결합을 운반하는 돌연변이된 이중이량체 Fc 영역을 사용하였다. 미스페어링된 경쇄를 갖는, 예를 들어 항-BCMA 항체의 2개의 경쇄를 갖는 부산물의 형성을 최소화하기 위해, 국제 특허 WO2009080251 및 WO2009080252에 기재된 방법을 사용하여 CH1×불변 카파 크로소머버를 항-CD3 항체의 중쇄 및 경쇄에 적용하였다.

[0563] a) 2+1 포맷을 갖는 항-BCMA/항-CD3 T 세포 이중특이성 항체, 즉 BCMA에 대해 2가이고 CD3에 대해 1가인 이중특이성  $(\text{Fab})_2 \times (\text{Fab})$  항체는, 중앙 표적 BCMA에 우선적으로 결합하고 CD3 항체 싱크(sink)를 회피하므로 중앙에 초점을 둔 약물 노출에 대한 가능성이 더 높을 것이기 때문에, 효력, 효능 및 안전성에 대한 예측 가능성에 이점을 가질 것이다.

[0564] Fc를 갖는, 2+1 포맷의 항-BCMA/항-CD3 T 세포 이중특이성 항체(즉, BCMA에 대해 2가이고 CD3에 대해 1가인 이중특이성  $(\text{Fab})_2 \times (\text{Fab})$  항체)를 이전에 선택된 인간 BCMA 항체에 대해 생산하였다.

[0565] 상응하는 항-BCMA IgG1 항체의 전장 Fab(중쇄 VH 및 CH1 도메인과 경쇄 VL 및 CL 도메인)를 암호화하는 cDNA뿐만 아니라 항-CD3 VH 및 VL cDNA를 시작 물질로 사용하였다. 각각의 이중특이성 항체에 대해, Fc 영역을 갖는, 각각 위에 기재된 상응하는 항-BCMA 항체의 중쇄 및 경쇄와 항-CD3 항체의 중쇄 및 경쇄를 포함하는 4개의 단백질 사슬을 포함시켰다.

- [0566] 각각의 이중특이성 항체는 각각 다음을 암호화하는 4개의 포유동물 발현 벡터의 동시 공동 형질감염(cotransfection)에 의해 생성하였다: a) 상응하는 BCMA 항체의 전장 경쇄 cDNA, b) (N-말단에서 C-말단의 순서로) 분비 리더 서열, 위에 기재된 상응하는 항-BCMA 항체의 Fab(VH 다음에 CH1 도메인), 서열 Gly-Gly-Gly-Gly-Ser-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser을 갖는 가요성 글리신(Gly)-세린(Ser) 링커, 위에 기재된 상응하는 항-BCMA 항체의 Fab(VH 다음에 CH1 도메인), 서열 Gly-Gly-Gly-Gly-Ser-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser을 갖는 가요성 글리신(Gly)-세린(Ser) 링커, 위에 기재된 항-CD3 항체의 VH 및 인간 경쇄 cDNA의 불변 카파 도메인으로 만들어진 융합 단백질을 암호화하는, 스플라이스-오버랩-확장(splice-overlap-extension) PCR과 같은 표준 분자 생물학 방법에 의해 생성된 융합 cDNA, c) (N-말단에서 C-말단의 순서로) 분비 리더 서열, 위에 기재된 항-CD3 항체의 VL, 인간 IgG1 cDNA의 불변 CH1 도메인으로 만들어진 융합 단백질을 암호화하는, 스플라이스-오버랩-확장 PCR과 같은 표준 분자 생물학 방법에 의해 생성된 융합 cDNA.
- [0567] 한 가지 변형을 갖는, 인간 또는 인간화된 IgG1 항체의 생산을 위해 위에 기재된 방법을 사용하는 포유동물 세포의 공동 형질감염 및 항체의 생산 및 정제: 항체의 정제를 위해, 첫 번째 포획 단계는 단백질을 사용하여 수행하지 않고, 대신 KappaSelect(지이 헬스케어 라이프 사이언스(GE Healthcare Life Sciences))와 같은 인간 카파 경쇄 불변 영역에 결합하는 수지로 패킹된 친화성 크로마토그래피 칼럼을 사용하여 수행하였다. 또한, 안정성 및 수율을 증가시킬 뿐만 아니라 이온 브리지를 형성하고 이중이량체 수율을 증가시키기 위해 이황화물이 포함될 수 있다(EP 1870459A1).
- [0568] BCMA×CD3 이중특이성 항체 벡터의 생성을 위해, IgG1 유래 이중특이성 분자는 2개의 별개의 항원 결정 인자 CD3 및 BCMA에 특이적으로 결합할 수 있는 적어도 2개의 항원 결합 모이어티로 구성된다. 항원 결합 모이어티는 각각 가변 및 불변 영역을 포함하는, 중쇄 및 경쇄로 구성된 Fab 단편이었다. Fab 단편 중 적어도 하나는 Fab 중쇄 및 경쇄의 불변 도메인이 교환된 "CrossFab" 단편이었다. Fab 단편 내에서 중쇄 및 경쇄 불변 도메인의 교환은, 상이한 특이성의 Fab 단편이 동일한 도메인 배열을 갖지 않고 결과적으로 경쇄를 교환하지 않음을 보장한다. 이중특이성 분자 설계는 CD3에 대해 1가이고 BCMA에 대해 2가였으며, 여기서 하나의 Fab 단편은 내부 CrossFab(2+1)의 N-말단에 융합되었다. 이중특이성 분자는 더 긴 반감기를 갖기 위해 Fc 분자를 함유하였다. 작제물의 개략도는 도 1a, 도 1b, 도 2a 내지 도 2d 및 도 3a 내지 도 3d에 제시하였고; 바람직한 작제물의 서열은 표 2A에 나타내었다. 분자는 중합체 기반 용액을 사용하여 포유동물 발현 벡터로 현탁액 중에 성장시킨 HEK293 EBNA 세포를 공동 형질감염시킴으로써 생산하였다. 2+1 CrossFab-IgG 작제물의 제조를 위해, 1:2:1:1 ("벡터 Fc(Knob)": "벡터 경쇄": "벡터 경쇄 CrossFab": "벡터 중쇄-CrossFab")의 비율로 상응하는 발현 벡터로 세포를 형질감염시켰다.
- [0569] 실시예 5: 항-BCMA/항-CD3 T 세포 이중특이성 항체와 화합물의 병용 사용
- [0570] T 세포 활성화 및 사이토카인 방출. 정제된 T 세포를 10% FBS 및 1 ng/ml의 인간 IL-7을 함유하는 RPMI 1640 배지에 해동시켰다. 세포를 Vi-CELL 세포 계수기로 계수하고, 세포 배지를 사용하여  $2 \times 10^6$  세포/ml로 희석시켰다. T 세포를 밤새 37°C, 5% CO<sub>2</sub> 배양기에서 회복시켰다. T 세포를 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3ε (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체 또는 단일 작용제로서 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3을 24시간, 48시간 및 72시간 동안 단독으로 또는 병용하여 처리하였다. 세포를 각 시점에서 수집하고, CD3+CD4+ 및 CD3+CD8+ 서브세트에 대해 T 세포 활성화 마커(CD25, CD69 및 HLA-DR)에 대한 FACS 분석에 의해 프로파일링 하였다. 또한, 배양 배지를 각 시점에서 수집하고, 중규모 디스커버리(MesoScale Discovery) 또는 루미넥스 플랫폼(Luminex platform)으로 사이토카인에 대해 분석하였다.
- [0571] 효과기 T 세포(E) 및 종양 세포(T)의 공배양. 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3ε (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체, 또는 단일 작용제 또는 조합물로서 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3으로 전처리된 T 세포 및/또는 종양 세포를 37°C, 5% CO<sub>2</sub>에서 상이한 E:T 비율로 함께 공배양하고, 24시간, 48시간 또는 72시간에 FACS 검정법으로 T-세포 유도성 종양 살해에 대해 평가하였다. 종양 세포를 공배양 검정 시작 바로 전에 제조업체의 설명서에 따라 CFSE(5(6)-카복시플루오레세인 N-하이드록시석신이미딜 에스터)로 표지하였다. 또한, CD3+CD4+ 및 CD3+CD8+ 서브세트에서 T-세포 활성화 마커(CD25, CD69, HLA-DR)를 FACS에 의해 관찰하였다.
- [0572] 일 실시형태에서, 병용 치료는 단일 작용제 단독과 비교하여 레날리도마이드-저항성 세포 및/또는 포말리도마이드-저항성 세포에서 향상된 반응 깊이(depth of response)를 보일 것이다. 다른 실시형태에서, 병용 치료는 BCMA 발현이 낮거나 없는 골수종 세포에서 상승적 및/또는 부가적인 세포 살해 활성을 보일 것이다. 또한, 병용

치료는 단일 작용제 단독과 비교하여 T-세포 활성화 및 사이토카인 생산(예컨대, IL-2, IFN-감마 및 TNF-알파) 증가를 보일 것이다.

[0573] 실시예 6: 항-BCMA/항-CD3 T 세포 이중특이성 항체와 화합물의 병용 사용

[0574] 화합물로의 전처리 후 효과기 T 세포(E)와 표적 세포(T)의 공배양. CD3+ T-세포를 자기 활성화 세포 분리(magnetic-activated cell sorting)를 사용하여 건강한 공여자의 말초 혈액 단핵구 세포 단편으로부터 분리하였다. 세포를 10%(v/v) 소태아 혈청(FBS), 비필수 아미노산 및 소듐 피루베이트가 보충된 RPMI 1640 배양 배지에 해동시켰다. 모든 세포 배양물 및 세포 처리는 지시된 기간 동안 37°C, 5% CO<sub>2</sub> 배양기에서 수행하였다. 그런 다음, T-세포를 제조업체의 설명서에 따라 카복시플루오레세인 석신이미딜 에스터(CFSE)로 표지하고, 1 ng/ml 인간 IL-7의 존재하에 밤새 회복시켰다. T-세포를 공배양하기 전 DMSO(대조군) 또는 단일 작용제로서 화합물 2로 16시간 동안 처리하였다. 다발성 골수종 H929 및 OPM-2 세포주 또는 형질세포 백혈병(plasma cell leukemia: PCL) 세포주 L363을 CellTrace™ Violet으로 표지한 후, DMSO(대조군) 또는 단일 작용제로서 화합물 2로 72시간 동안 처리하였다. 그런 다음, T-세포 및 표적 세포를 세척하여 화합물을 제거하고, 증가하는 농도의 본 명세서에서 제공되는 바와 같은 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3ε (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체의 존재하에 상이한 표적 세포(T)에 대한 효과기 T-세포(E)의 비율로 72시간 동안 공배양하였다. 제조업체(바이오레전드(BioLegend)) 지시에 따라 7-AAD가 포함된 APC Annexin V 아포토시스 검출 키트를 사용하여 유세포 분석법에 의해 표적 세포 아포토시스 및 괴사를 분석하기 위해 공배양이 끝날 때 세포를 수집하였다. 결과는, 화합물 2에 의한 표적 세포의 전처리가 테스트된 바와 같이 이중특이성 항체에 의해 유도된 최대 표적 세포 살해(H929 세포의 경우)뿐만 아니라 이중특이성 항체의 효력을 현저하게 증가(두 H929 세포 및 L363 세포의 경우)시켰음을 보여주었다(도 4a 및 도 4b). OPM-2 세포를 사용한 세포독성 검정에서, 결과는, 화합물 2에 의한 효과기 T-세포 또는 표적 세포 단독 처리가 테스트된 바와 같이 이중특이성 항체에 의해 표적 세포 살해의 효력 및 효능을 증가시켰음을 보여주었다(도 4c). OPM-2 세포독성 검정의 경우, 효과기 T-세포 전처리 및 표적 세포 전처리와 화합물 2의 병용은 테스트된 바와 같이 이중특이성 항체의 효능을 가장 크게 강화시키고 증가시켰다(도 4c).

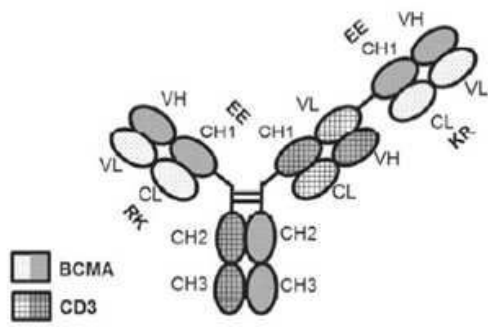
[0575] 동시 발생적 화합물 처리와 함께 효과기 T 세포(E) 및 표적 세포(T)의 공배양. CD3+ T-세포를 자기 활성화 세포 분리를 사용하여 세 명의 다른 건강한 공여자(공여자 A, B 및 C)의 말초 혈액 단핵구 세포 단편으로부터 분리하였다. 세포를 10%(v/v) FBS, 비필수 아미노산, 소듐 피루베이트 및 페니실린/스트렙토마이신이 보충된 RPMI 1640 배양 배지에 해동시켰다. 모든 세포 배양물 및 처리는 지시된 기간 동안 37°C, 5% CO<sub>2</sub> 배양기에서 수행하였다. 그런 다음, T-세포를 제조업체의 설명서에 따라 카복시플루오레세인 석신이미딜 에스터(CFSE)로 표지하고, 1 ng/ml 인간 IL-7의 존재하에 회복시켰다. 다발성 골수종 H929 세포주를 CellTrace™ Violet으로 표지하고, 밤새 회복시켰다. 그런 다음, T-세포 및 표적 세포를 세척하고, 증가하는 농도의 본 명세서에서 제공되는 인간 B 세포 성숙 항원(BCMA)과 인간 CD3ε (CD3)에 특이적으로 결합하는 이중특이성 항체의 존재하에 고정된 1:3의 표적 세포(T)에 대한 효과기 T-세포(E)의 비율로 72시간 동안 공배양하였다. 이중특이성 항체의 존재하에 공배양을 DMSO(대조군) 또는 화합물 2의 존재하에 수행하였다. 7-AAD가 포함된 APC Annexin V 아포토시스 검출 키트를 사용하여 유세포 분석에 의한 표적 세포 아포토시스 및 괴사를 분석하기 위해 공배양이 끝날 때 세포를 수집하였다. 결과는, 테스트된 모든 공여자에 대해, 화합물 2에 대한 세포의 동시 노출이 테스트된 바와 같이 이중특이성 항체의 효력을 현저하게 증가시키고, 이중특이성 항체에 의해 매개된 표적 세포 살해의 최대 효능을 향상시켰음을 보여주었다(도 5).

[0576] 실시예 7: 레날리도마이드-저항성 다발성 골수종에서 화합물과 항-BCMA/항-CD3 T 세포 이중특이성 항체의 병용 사용

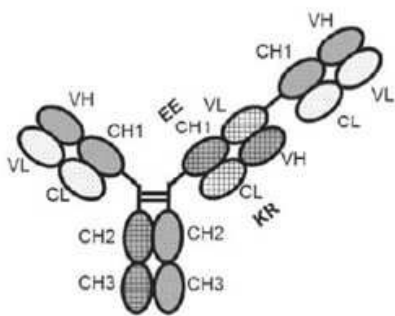
[0577] 화합물로의 전처리 후 효과기 T 세포(E) 및 레날리도마이드-저항성 다발성 골수종 표적 세포(T)의 공배양. CD3+ T-세포를 자기 활성화 세포 분리를 사용하여 세 명의 다른 건강한 공여자(공여자 D, E 및 F)의 말초 혈액 단핵구 세포 단편으로부터 분리하였다. 세포를 10%(v/v) 소태아 혈청(FBS), 비필수 아미노산, 소듐 피루베이트 및 페니실린/스트렙토마이신이 보충된 RPMI 1640 배양 배지에 해동시켰다. 모든 세포 배양물 및 세포 처리는 지시된 기간 동안 37°C, 5% CO<sub>2</sub> 배양기에서 수행하였다. 그런 다음, T-세포 제조업체의 설명서에 따라 카복시플루오레세인 석신이미딜 에스터(CFSE)로 표지하고, 1 ng/ml 인간 IL-7의 존재하에 밤새 회복시켰다. 레날리도마이드-저항성 다발성 골수종 세포주 H929-1051은 문헌[Lopez-Girona et al. Leukemia. 2012 Nov;26(11):2326-35]에 기재된 방법을 사용하여 이전에 기재된 바와 같이(문헌[Ghandi et al. Br. J. Haematol. 2014 Jan;



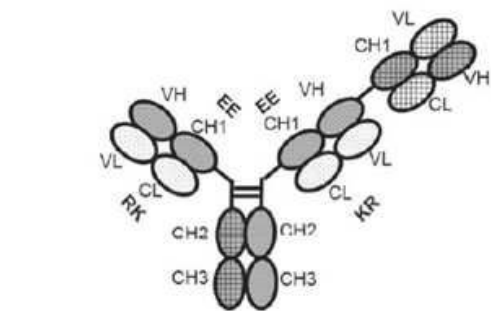
도면2a



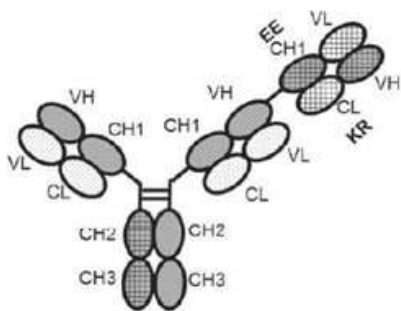
도면2b



도면2c

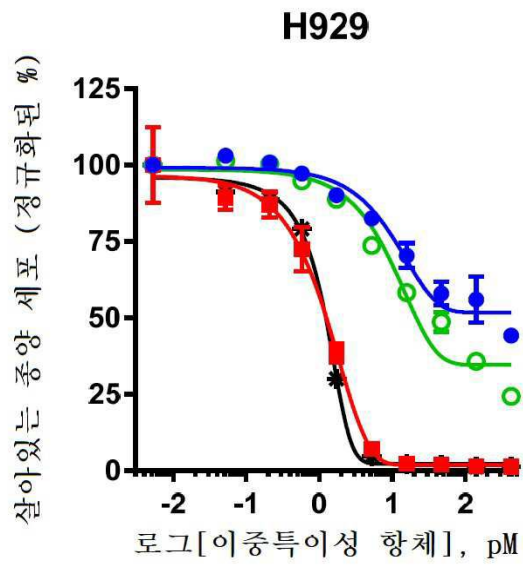


도면2d

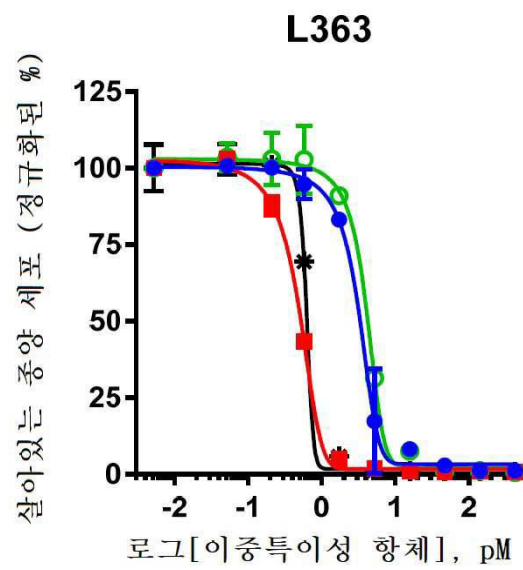




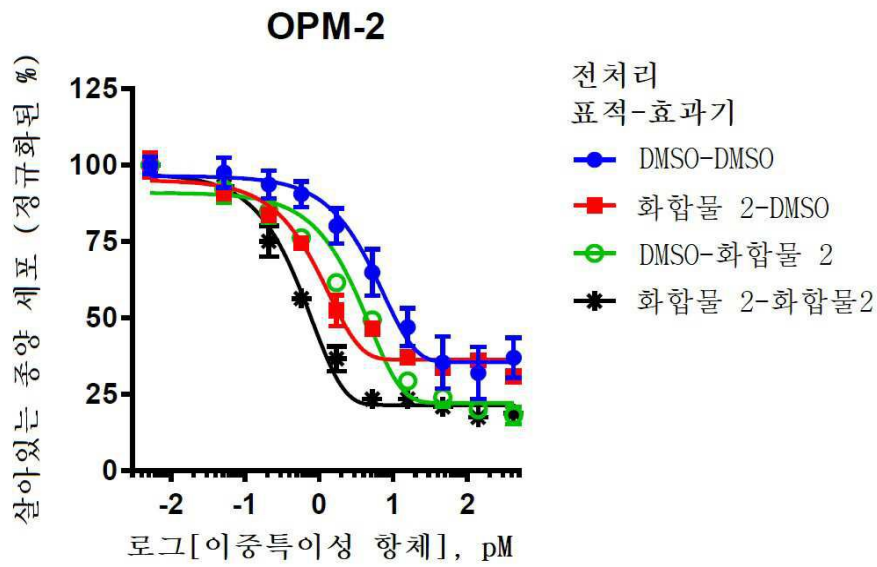
도면4a



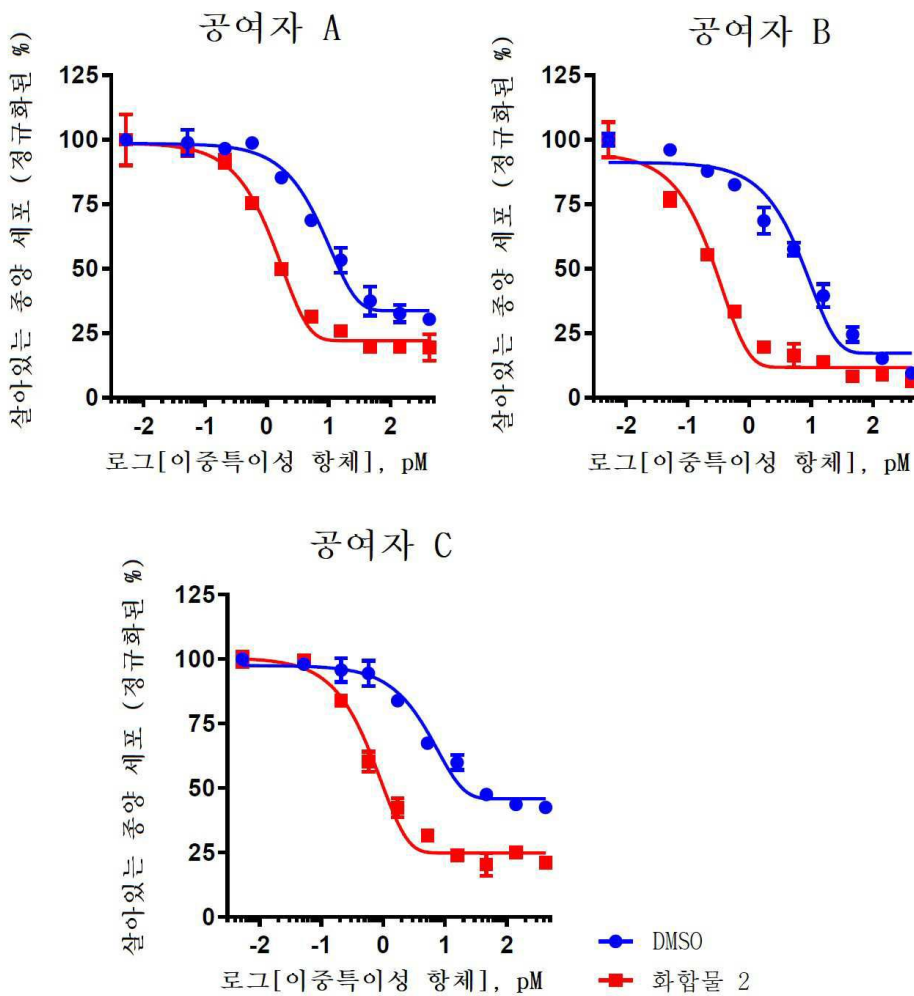
도면4b



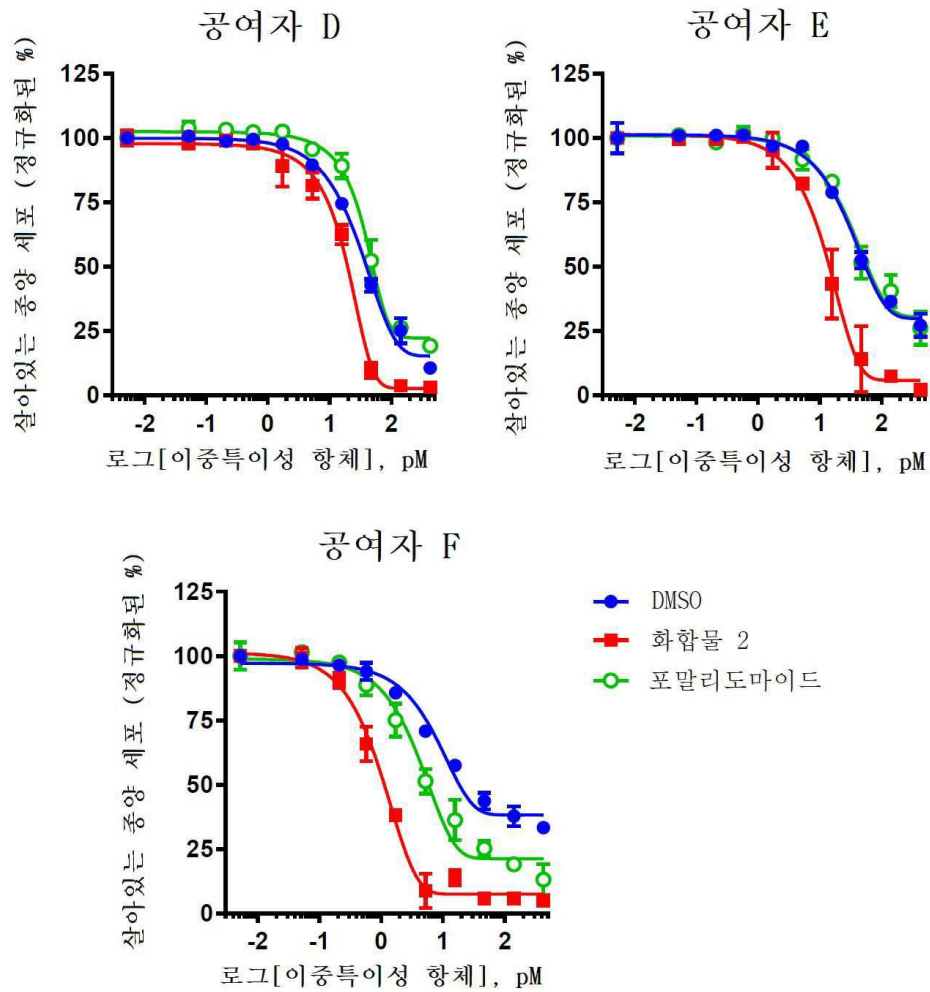
도면4c



도면5



도면6



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Celgene Corporation

<120> ANTIPROLIFERATIVE COMPOUNDS AND BISPECIFIC ANTIBODY AGAINST  
BCMA AND CD3 FOR COMBINED USE

<130> 10624-451-228

<140> PCT/US2019/033505

<141> 2019-05-22

<150> US 62/675,639

<151> 2018-05-23

<160> 57

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 1  
 Thr Tyr Ala Met Asn  
 1 5  
 <210> 2  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 2  
 Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser  
 1 5 10 15  
 Val Lys Gly  
 <210> 3  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 3  
 His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr  
 1 5 10  
 <210> 4  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 4  
 Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn  
 1 5 10  
 <210> 5  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 5

Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro

1 5

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 6

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val

1 5

<210> 7

<211> 125

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 7

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 8

<211> 109

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 8

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

1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser

20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala

65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 9

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 83A10 Heavy Chain Variable region (VH)

<400> 9

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65                      70                      75                      80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                          85                      90                      95  
 Ala Lys Val Leu Gly Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

                         100                      105                      110  
 Thr Val Ser Ser

                         115  
 <210> 10  
 <211> 116  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Mab21/Mab22/Mab42 Heavy Chain Variable region  
 <400> 10

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

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

                         100                      105                      110  
 Thr Val Ser Ser

                         115  
 <210> 11  
 <211> 109  
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 83A10 Light Chain Variable region (VL)

<400> 11

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Tyr Pro Pro

85 90 95

Asp Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 12

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Mab21/Mab27/Mab33/Mab39 Light Chain Variable region

<400> 12

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ile Glu His Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65                      70                      75                      80  
 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Tyr Pro Pro  
                          85                      90                      95  
 Asp Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

                         100                      105

<210> 13

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Mab22 Light Chain Variable region (VL)

<400> 13

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 1                      5                      10                      15  
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr  
                          20                      25                      30  
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

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

                         100                      105

<210> 14

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Mab42 Light Chain Variable region (VL)

<400> 14

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

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

                  100                    105

<210> 15

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> 83A10 CDR1H

<400> 15

Ser Tyr Ala Met Ser

1                    5

<210> 16

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> 83A10 CDR2H

<400> 16

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

1                    5                    10                    15

Gly

<210> 17

<211> 7

<212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <220><223> 83A10/Mab21/Mab22/Mab42/Mab27/Mab33/Mab39 CDR3H

<400> 17  
 Val Leu Gly Trp Phe Asp Tyr  
 1 5

<210> 18

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> 83A10 CDR1L

<400> 18  
 Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp  
 1 5 10

<210> 19

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> 83A10 CDR2L

<400> 19  
 Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr  
 1 5

<210> 20

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223>  
 83A10/Mab21/Mab22/Mab42 CDR3L

<400> 20  
 Gln Gln Tyr Gly Tyr Pro Pro Asp Phe Thr  
 1 5 10

<210> 21

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Mab21/Mab22/Mab42 CDR1H

<400> 21

Asp Asn Ala Met Gly

1 5

<210> 22

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Mab21/Mab22/Mab42 CDR2H

<400> 22

Ala Ile Ser Gly Pro Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 23

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Mab21 CDR1L

<400> 23

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Glu Tyr Tyr Leu Ala Trp

1 5 10

<210> 24

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Mab21 CDR2L

<400> 24

Glu His Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1 5

<210> 25

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Mab22 CDR1L

<400> 25

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Tyr Leu Ala Trp

1 5 10

<210> 26

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Mab22 CDR2L

<400> 26

Ser Gly Ala Gly Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 27

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Mab42 CDR1L

<400> 27

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Asp Glu Tyr Leu Ser Trp

1 5 10

<210> 28

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Mab42 CDR2L

<400> 28

His Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1 5

<210> 29

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Mab27 CDR1H

<400> 29

Ser Ala Pro Met Gly

1 5

<210> 30

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Mab27 CDR2H

<400> 30

Ala Ile Ser Tyr Ile Gly His Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 31

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Mab27/Mab33/Mab39 CDR1L

<400> 31

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Glu Tyr Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 32

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Mab27/Mab33/Mab39 CDR2L

<400> 32

His Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1 5

<210> 33

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Mab27/Mab33/Mab39 CDR3L

<400> 33

Gln Gln Tyr Gly Tyr Pro Pro Asp Phe Thr

1 5 10

<210> 34

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Mab33 CDR1H

<400> 34

Thr Asn Ala Met Gly

1 5

<210> 35

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Mab33 CDR2H

<400> 35

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

1 5 10 15

Gly

<210> 36

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Mab39 CDR1H

<400> 36

Gln Asn Ala Met Gly

1 5

<210> 37

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Mab39 CDR2H

<400> 37

Ala Ile Ser Pro Thr Gly Phe Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 38

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Mab27 VH

<400> 38

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Tyr Ile Gly His Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Val Leu Gly Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 39

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Mab33 VH

<400> 39

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 40

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Mab39 VH

<400> 40

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Gln Asn

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Pro Thr Gly Phe Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

[illegible]

<400> 42

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Arg

1 5 10 15

Lys Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 43

<211> 103

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD3 CH1

<400> 43

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85

90

95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys

100

<210> 44

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD3 CL

<400> 44

Ala Ser Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 45

<211> 671

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 83A10 knob HC

<400> 45

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

1 5 10 15

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

20 25 30  
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Lys Val Leu Gly Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
 100 105 110  
 Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala  
  
 115 120 125  
 Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu  
 130 135 140  
 Val Glu Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly  
 145 150 155 160  
 Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser  
 165 170 175  
 Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu  
  
 180 185 190  
 Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr  
 195 200 205  
 Lys Val Asp Glu Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Gly Gly Gly Gly  
 210 215 220  
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu  
 225 230 235 240  
 Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr  
  
 245 250 255  
 Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro  
 260 265 270

Gly Gln Ala Phe Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro  
 275 280 285  
 Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala  
 290 295 300  
 Leu Thr Leu Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys  
  
 305 310 315 320  
 Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu  
 325 330 335  
 Thr Val Leu Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
 340 345 350  
 Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
 355 360 365  
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
  
 370 375 380  
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
 385 390 395 400  
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser  
 405 410 415  
 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn  
 420 425 430  
 Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His  
  
 435 440 445  
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val  
 450 455 460  
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
 465 470 475 480  
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
 485 490 495  
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
  
 500 505 510  
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

515 520 525  
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys  
530 535 540  
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
545 550 555 560  
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

565 570 575  
Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu  
580 585 590  
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
595 600 605  
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
610 615 620  
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

625 630 635 640  
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
645 650 655  
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
660 665 670

<210> 46

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 83A10 hole HC

<400> 46

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

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

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

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

|                                                                 |     |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| 50                                                              | 55  | 60  |     |
| Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr |     |     |     |
| 65                                                              | 70  | 75  | 80  |
|                                                                 |     |     |     |
| Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys |     |     |     |
| 85                                                              | 90  | 95  |     |
| Ala Lys Val Leu Gly Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val |     |     |     |
| 100                                                             | 105 | 110 |     |
| Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala |     |     |     |
| 115                                                             | 120 | 125 |     |
| Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu |     |     |     |
| 130                                                             | 135 | 140 |     |
|                                                                 |     |     |     |
| Val Glu Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly |     |     |     |
| 145                                                             | 150 | 155 | 160 |
| Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser |     |     |     |
| 165                                                             | 170 | 175 |     |
| Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu |     |     |     |
| 180                                                             | 185 | 190 |     |
| Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr |     |     |     |
| 195                                                             | 200 | 205 |     |
|                                                                 |     |     |     |
| Lys Val Asp Glu Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr |     |     |     |
| 210                                                             | 215 | 220 |     |
| Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe |     |     |     |
| 225                                                             | 230 | 235 | 240 |
| Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro |     |     |     |
| 245                                                             | 250 | 255 |     |
| Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val |     |     |     |
| 260                                                             | 265 | 270 |     |
|                                                                 |     |     |     |
| Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr |     |     |     |
| 275                                                             | 280 | 285 |     |
| Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val |     |     |     |
| 290                                                             | 295 | 300 |     |

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
 305 310 315 320  
 Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser  
 325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro  
 340 345 350  
 Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val  
 355 360 365  
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly  
 370 375 380  
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp  
 385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
 405 410 415  
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His  
 420 425 430  
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 435 440 445

<210> 47

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 83A10 LC

<400> 47

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

1 5 10 15  
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser  
 20 25 30  
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu  
 35 40 45  
 Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser  
 50 55 60

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

65                      70                      75                      80  
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Tyr Pro Pro  
                         85                      90                      95  
Asp Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val  
                         100                      105                      110  
Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Arg Lys Leu Lys  
                         115                      120                      125  
Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg

130                      135                      140  
Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn  
145                      150                      155                      160  
Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser  
                         165                      170                      175  
Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys  
                         180                      185                      190  
Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr

195                      200                      205  
Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
210                      215

<210> 48

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CD3 LC

<400> 48

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

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

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

165 170 175  
 Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser  
 180 185 190  
 Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys  
 195 200 205  
 Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr  
 210 215 220  
 Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

225 230

<210> 49

<211> 671

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Mab21 knob HC

<400> 49

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

1                      5                      10                      15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Asn  
                     20                      25                      30  
 Ala Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
                     35                      40                      45  
 Ser Ala Ile Ser Gly Pro Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
  
                     50                      55                      60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65                      70                      75                      80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                     85                      90                      95  
 Ala Lys Val Leu Gly Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
                     100                      105                      110  
 Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala  
  
                     115                      120                      125  
 Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu  
                     130                      135                      140  
 Val Glu Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly  
 145                      150                      155                      160  
 Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser  
                     165                      170                      175  
 Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu  
  
                     180                      185                      190  
 Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr  
                     195                      200                      205  
 Lys Val Asp Glu Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Gly Gly Gly Gly  
                     210                      215                      220  
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu  
 225                      230                      235                      240  
 Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr  
  
                     245                      250                      255

Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro  
 260 265 270  
 Gly Gln Ala Phe Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro  
 275 280 285  
 Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala  
 290 295 300  
 Leu Thr Leu Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys  
  
 305 310 315 320  
 Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu  
 325 330 335  
 Thr Val Leu Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
 340 345 350  
 Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
 355 360 365  
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
  
 370 375 380  
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
 385 390 395 400  
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser  
 405 410 415  
 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn  
 420 425 430  
 Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His  
  
 435 440 445  
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val  
 450 455 460  
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
 465 470 475 480  
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
 485 490 495  
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

500 505 510  
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
 515 520 525  
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys  
 530 535 540  
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
 545 550 555 560  
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

565 570 575  
 Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu  
 580 585 590  
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
 595 600 605  
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
 610 615 620  
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

625 630 635 640  
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
 645 650 655  
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 660 665 670

<210> 50

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Mab21 hole HC

<400> 50

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

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

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

|                                                                 |     |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| 35                                                              | 40  | 45  |     |
| Ser Ala Ile Ser Gly Pro Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val |     |     |     |
| 50                                                              | 55  | 60  |     |
| Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr |     |     |     |
| 65                                                              | 70  | 75  | 80  |
|                                                                 |     |     |     |
| Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys |     |     |     |
| 85                                                              | 90  | 95  |     |
| Ala Lys Val Leu Gly Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val |     |     |     |
| 100                                                             | 105 | 110 |     |
| Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala |     |     |     |
| 115                                                             | 120 | 125 |     |
| Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu |     |     |     |
| 130                                                             | 135 | 140 |     |
|                                                                 |     |     |     |
| Val Glu Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly |     |     |     |
| 145                                                             | 150 | 155 | 160 |
| Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser |     |     |     |
| 165                                                             | 170 | 175 |     |
| Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu |     |     |     |
| 180                                                             | 185 | 190 |     |
| Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr |     |     |     |
| 195                                                             | 200 | 205 |     |
|                                                                 |     |     |     |
| Lys Val Asp Glu Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr |     |     |     |
| 210                                                             | 215 | 220 |     |
| Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe |     |     |     |
| 225                                                             | 230 | 235 | 240 |
| Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro |     |     |     |
| 245                                                             | 250 | 255 |     |
| Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val |     |     |     |
| 260                                                             | 265 | 270 |     |
|                                                                 |     |     |     |
| Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr |     |     |     |
| 275                                                             | 280 | 285 |     |

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val  
 290 295 300  
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
 305 310 315 320  
 Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser  
 325 330 335  
  
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro  
 340 345 350  
 Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val  
 355 360 365  
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly  
 370 375 380  
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp  
 385 390 395 400  
  
 Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
 405 410 415  
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His  
 420 425 430  
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 435 440 445  
  
 <210> 51  
 <211> 216  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Mab21 LC  
 <400> 51  
  
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
  
 1 5 10 15  
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Glu Tyr  
 20 25 30  
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu  
 35 40 45

Ile Glu His Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser  
50 55 60  
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu  
65 70 75 80  
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Tyr Pro Pro  
85 90 95  
Asp Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val  
100 105 110  
Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Arg Lys Leu Lys  
115 120 125  
Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg  
130 135 140  
Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn  
145 150 155 160  
Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser  
165 170 175  
Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys  
180 185 190  
Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr  
195 200 205  
Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
210 215  
<210> 52  
<211> 671  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Mab22 knob HC  
<400> 52  
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Asn  
20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu

130 135 140

Val Glu Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Lys Val Asp Glu Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Gly Gly Gly Gly

210 215 220

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

225 230 235 240

Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr

245 250 255

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

260 265 270

Gly Gln Ala Phe Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro

275                      280                      285  
Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala

290                      295                      300  
Leu Thr Leu Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys  
305                      310                      315                      320  
Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu  
325                      330                      335  
Thr Val Leu Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
340                      345                      350  
Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys

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

420                      425                      430  
Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His  
435                      440                      445  
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val  
450                      455                      460  
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
465                      470                      475                      480  
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

485                      490                      495  
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
500                      505                      510  
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
515                      520                      525

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys  
530 535 540  
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
545 550 555 560  
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
565 570 575  
Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu  
580 585 590  
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
595 600 605  
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
610 615 620  
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
625 630 635 640  
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
645 650 655  
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
660 665 670  
<210> 53  
<211> 446  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Mab22 hole HC  
<400> 53  
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Asn  
20 25 30  
Ala Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45  
Ser Ala Ile Ser Gly Pro Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

|                                                                 |     |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| 50                                                              | 55  | 60  |     |
| Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr |     |     |     |
| 65                                                              | 70  | 75  | 80  |
| Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys |     |     |     |
|                                                                 | 85  | 90  | 95  |
| Ala Lys Val Leu Gly Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val |     |     |     |
|                                                                 | 100 | 105 | 110 |
| Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala |     |     |     |
|                                                                 | 115 | 120 | 125 |
| Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu |     |     |     |
|                                                                 | 130 | 135 | 140 |
| Val Glu Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly |     |     |     |
| 145                                                             | 150 | 155 | 160 |
| Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser |     |     |     |
|                                                                 | 165 | 170 | 175 |
| Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu |     |     |     |
|                                                                 | 180 | 185 | 190 |
| Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr |     |     |     |
|                                                                 | 195 | 200 | 205 |
| Lys Val Asp Glu Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr |     |     |     |
|                                                                 | 210 | 215 | 220 |
| Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe |     |     |     |
| 225                                                             | 230 | 235 | 240 |
| Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro |     |     |     |
|                                                                 | 245 | 250 | 255 |
| Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val |     |     |     |
|                                                                 | 260 | 265 | 270 |
| Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr |     |     |     |
|                                                                 | 275 | 280 | 285 |
| Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val |     |     |     |
|                                                                 | 290 | 295 | 300 |

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

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser  
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro  
340 345 350

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val  
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly  
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp  
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His  
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
435 440 445

<210> 54

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Mab22 LC

<400> 54

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr  
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu  
35 40 45

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

50 55 60  
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu  
 65 70 75 80  
 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Tyr Pro Pro  
 85 90 95  
 Asp Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val  
 100 105 110  
 Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Arg Lys Leu Lys

115 120 125  
 Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg  
 130 135 140  
 Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn  
 145 150 155 160  
 Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser  
 165 170 175  
 Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys

180 185 190  
 Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr  
 195 200 205  
 Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210 215

<210> 55

<211> 671

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Mab42 knob HC

<400> 55

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Asn

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

|                                                                 |     |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| 35                                                              | 40  | 45  |     |
| Ser Ala Ile Ser Gly Pro Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val |     |     |     |
| 50                                                              | 55  | 60  |     |
| Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr |     |     |     |
| 65                                                              | 70  | 75  | 80  |
| Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys |     |     |     |
|                                                                 | 85  | 90  | 95  |
| Ala Lys Val Leu Gly Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val |     |     |     |
| 100                                                             | 105 | 110 |     |
| Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala |     |     |     |
| 115                                                             | 120 | 125 |     |
| Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu |     |     |     |
| 130                                                             | 135 | 140 |     |
| Val Glu Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly |     |     |     |
|                                                                 |     |     |     |
| 145                                                             | 150 | 155 | 160 |
| Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser |     |     |     |
| 165                                                             | 170 | 175 |     |
| Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu |     |     |     |
| 180                                                             | 185 | 190 |     |
| Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr |     |     |     |
| 195                                                             | 200 | 205 |     |
| Lys Val Asp Glu Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Gly Gly Gly Gly |     |     |     |
|                                                                 |     |     |     |
| 210                                                             | 215 | 220 |     |
| Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu |     |     |     |
| 225                                                             | 230 | 235 | 240 |
| Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr |     |     |     |
| 245                                                             | 250 | 255 |     |
| Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro |     |     |     |
| 260                                                             | 265 | 270 |     |
| Gly Gln Ala Phe Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro |     |     |     |
|                                                                 |     |     |     |
| 275                                                             | 280 | 285 |     |

Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala  
 290 295 300  
 Leu Thr Leu Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys  
 305 310 315 320  
 Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu  
 325 330 335  
 Thr Val Leu Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
 340 345 350  
 Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
 355 360 365  
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
 370 375 380  
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
 385 390 395 400  
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser  
 405 410 415  
 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn  
 420 425 430  
 Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His  
 435 440 445  
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val  
 450 455 460  
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
 465 470 475 480  
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
 485 490 495  
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
 500 505 510  
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
 515 520 525  
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

530 535 540  
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
 545 550 555 560  
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
 565 570 575  
 Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu  
 580 585 590  
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

595 600 605  
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
 610 615 620  
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
 625 630 635 640  
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
 645 650 655  
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

660 665 670

<210> 56

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Mab42 hole HC

<400> 56

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Asn  
 20 25 30  
 Ala Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

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

|                                                                 |     |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| 65                                                              | 70  | 75  | 80  |
| Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys |     |     |     |
|                                                                 | 85  | 90  | 95  |
| Ala Lys Val Leu Gly Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val |     |     |     |
|                                                                 | 100 | 105 | 110 |
| Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala |     |     |     |
|                                                                 | 115 | 120 | 125 |
| Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu |     |     |     |
|                                                                 | 130 | 135 | 140 |
| Val Glu Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly |     |     |     |
| 145                                                             | 150 | 155 | 160 |
| Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser |     |     |     |
|                                                                 | 165 | 170 | 175 |
| Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu |     |     |     |
|                                                                 | 180 | 185 | 190 |
| Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr |     |     |     |
|                                                                 | 195 | 200 | 205 |
| Lys Val Asp Glu Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr |     |     |     |
|                                                                 | 210 | 215 | 220 |
| Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe |     |     |     |
| 225                                                             | 230 | 235 | 240 |
| Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro |     |     |     |
|                                                                 | 245 | 250 | 255 |
| Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val |     |     |     |
|                                                                 | 260 | 265 | 270 |
| Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr |     |     |     |
|                                                                 | 275 | 280 | 285 |
| Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val |     |     |     |
|                                                                 | 290 | 295 | 300 |
| Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys |     |     |     |
| 305                                                             | 310 | 315 | 320 |

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser  
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro  
340 345 350

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val  
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly  
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp  
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His  
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
435 440 445

<210> 57

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Mab42 LC

<400> 57

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Asp Glu  
20 25 30

Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu  
35 40 45

Ile His Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser  
50 55 60

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Tyr Pro Pro  
85 90 95  
Asp Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val  
100 105 110  
Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Arg Lys Leu Lys  
115 120 125  
Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg  
130 135 140  
Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn  
145 150 155 160  
Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser  
165 170 175  
Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys  
180 185 190  
Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr  
195 200 205  
Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
210 215