



(19) 대한민국특허청(KR)  
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0084772  
 (43) 공개일자 2018년07월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 39/395* (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)  
*A61K 45/06* (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)  
*C07K 16/28* (2006.01)

(52) CPC특허분류  
*A61K 39/395* (2013.01)  
*A61K 45/06* (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2018-7012875  
(22) 출원일자(국제) 2016년10월06일  
 심사청구일자 없음  
(85) 번역문제출일자 2018년05월04일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2016/055750  
(87) 국제공개번호 WO 2017/062619  
 국제공개일자 2017년04월13일  
(30) 우선권주장  
 62/239,020 2015년10월08일 미국(US)

(71) 출원인  
**마크로제닉스, 임크.**  
 미국 메릴랜드주 20850 록빌 메디칼 센터 드라이브 9704

(72) 발명자  
**바셀리 제임스**  
 미국 메릴랜드 20850 록빌 메디칼 센터 드라이브 9704  
**위깅턴 존 마크**  
 미국 메릴랜드 20850 록빌 메디칼 센터 드라이브 9704  
 (뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
**특허법인와이에스장**

전체 청구항 수 : 총 33 항

(54) 발명의 명칭 암 치료를 위한 조합 치료법

### (57) 요약

본 발명은 인간 B7-H3에 특이적으로 결합하는 제1 문자 및 인간 PD-1에 특이적으로 결합하는 제2 문자를 암 및/ 또는 염증의 치료를 위해 대상체에 세 투여하는 것을 포함하는 조합 치료법에 관한 것이다. 발명은 또한 다양한 인간 암 중 어느 것과 관련된 암세포에 대한 면역 체계의 활성화를 매개, 보다 바람직하게는 향상시킬 수 있는, 인간 B7-H3에 특이적으로 결합하는 제1 문자 및 인간 PD-1에 특이적으로 결합하는 제2 문자를 포함하는 약학 조성물에도 관련된다. 발명은 또한 수령체 대상체에서 암 및 다른 질환을 치료하기 위한 그런 약학 조성물의 사용에도 관련된다.

(52) CPC특허분류

*A61P 35/00* (2018.01)

*C07K 16/2818* (2013.01)

*C07K 16/2827* (2013.01)

*A61K 2039/507* (2013.01)

*A61K 2039/545* (2013.01)

(72) 발명자

**본비니 에지오**

미국 메릴랜드 20854 포토맥 파우더 혼 드라이브

11136

**코니그 스코트**

미국 메릴랜드 20852 록빌 랠스톤 로드 10901

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

암 치료 방법으로서, 필요로 하는 대상체에게

- (a) B7-H3에 특이적으로 결합하는 분자, 및
- (b) PD-1에 특이적으로 결합하는 분자를 투여하는 단계를 포함하는 방법.

#### 청구항 2

제1 항에 있어서, B7-H3에 특이적으로 결합하는 상기 분자는 항-B7-H3 항체 또는 그것의 항원-결합 단편이고, PD-1에 특이적으로 결합하는 상기 분자는 항-PD-1 항체 또는 그것의 항원-결합 단편인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 3

제2 항에 있어서, 상기 항-B7-H3 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은

- (a) B7-H3 결합에 대해 BRCA84D, BRCA69D, PRCA157, 또는 표 5로부터 선택된 항-B7-H3 항체와 경쟁하거나; 또는
- (b) BRCA84D, hBRCA84D (1.1), hBRCA84D (2.2), hBRCA84D-2, hBRCA69D (1.1), hBRCA (2.2)의 3개의 중쇄 CDR 및 3개의 경쇄 CDR, 또는 표 5로부터 선택된 항-B7-H3 항체의 3개의 중쇄 CDR 및 3개의 경쇄 CDR을 가지거나; 또는
- (c) BRCA84D, hBRCA84D (1.1), hBRCA84D (2.2), hBRCA84D-2, hBRCA69D (1.1), hBRCA (2.2)의 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인, 또는 표 5로부터 선택된 항-B7-H3 항체의 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 가지는

것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 4

제2 항 또는 제3 항에 있어서, 상기 항-PD-1 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은

- (a) PD-1 결합에 대해 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙, PD-1 mAb 3, PD-1 mAb 5, PD-1 mAb 6, PD-1 mAb 7, PD-1 mAb 8, 또는 표 6으로부터 선택된 항-PD-1 항체와 경쟁하거나; 또는
- (b) 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙, PD-1 mAb 3, PD-1 mAb 5, PD-1 mAb 6, PD-1 mAb 7, PD-1 mAb 8의 3개의 중쇄 CDR 및 3개의 경쇄 CDR, 또는 표 6으로부터 선택된 항-PD-1 항체의 3개의 중쇄 CDR 및 3개의 경쇄 CDR을 가지거나; 또는
- (c) 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙, PD-1 mAb 3, PD-1 mAb 5, PD-1 mAb 6, PD-1 mAb 7, PD-1 mAb 8의 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인, 또는 표 6으로부터 선택된 항-PD-1 항체의 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 가지는

것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 5

제2 항 내지 제4 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-B7-H3 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 Fc 도메인을 포함하고, 상기 항-PD-1 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 Fc 도메인을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 6

제5 항에 있어서, 상기 항-B7-H3 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 Fc 도메인에 ADCC를 향상시키는 적어도 하나의 변형을 가지는 변종 Fc 도메인을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 7**

제5 항 또는 제6 항에 있어서, 상기 항-PD-1 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은

- (a) Fc 도메인에 ADCC 활성을 감소시키거나 없애는 적어도 하나의 변형을 가지는 변종 Fc 도메인; 또는
- (b) IgG4 Fc 도메인을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 8**

제2 항 내지 제7 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-B7-H3 항체는 hBRCA84D-2이고, 상기 항-PD-1 항체는 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙 또는 PD-1 mAb 6-ISQ인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 9**

제2 항 내지 제8 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-B7-H3 항체는 매주 1 내지 15 mg/kg 체중의 투여량으로 투여되고, 상기 항-PD-1 항체는 200 mg의 고정 투여량으로 또는 2주 또는 3주마다 1 내지 10 mg/kg 체중의 투여량으로 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 10**

제9 항에 있어서, 상기 항-B7-H3 항체는 매주 1 mg/kg 체중, 3 mg/kg 체중, 10 mg/kg 체중 또는 15 mg/kg 체중의 투여량으로 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 11**

제9 항 또는 제10 항에 있어서, 상기 항-B7-H3 항체는 매주 1 mg/kg 체중, 3 mg/kg 체중, 10 mg/kg 체중 또는 15 mg/kg 체중의 투여량으로 투여되고, 상기 항-PD-1 항체는 2주 또는 3주마다 1 mg/kg 체중, 2 mg/kg 체중, 3 mg/kg 체중 또는 10 mg/kg 체중의 투여량으로 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 12**

제10 항 또는 제11 항에 있어서, 상기 항-B7-H3 항체는 매주 3 mg/kg 체중, 10 mg/kg 체중 또는 15 mg/kg 체중의 투여량으로 투여되고, 상기 항-PD-1 항체는 3주마다 2 mg/kg 체중의 투여량으로 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 13**

제10 항 또는 제11 항에 있어서, 상기 항-B7-H3 항체는 매주 3 mg/kg 체중, 10 mg/kg 체중 또는 15 mg/kg 체중의 투여량으로 투여되고, 상기 항-PD-1 항체는 2주마다 3 mg/kg 체중의 투여량으로 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 14**

제10 항 또는 제11 항에 있어서, 상기 항-B7-H3 항체는 매주 3 mg/kg 체중, 10 mg/kg 체중 또는 15 mg/kg 체중의 투여량으로 투여되고, 상기 항-PD-1 항체는 2주마다 10 mg/kg 체중의 투여량으로 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 15**

제1 항 내지 제11 항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-1 항체는 2주마다 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 16**

제1 항 내지 제11 항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-1 항체는 3주마다 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 17**

제2 항 내지 제16 항 중 어느 한 항에 있어서, 항-B7-H3 항체 및 항-PD-1 항체는 IV 주입에 의해 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 18**

제1 항 내지 제12 항, 제16 항 또는 제17 항 중 어느 한 항에 있어서, 3주마다 상기 항-B7-H3 항체 및 항-PD-1 항체가 48시간 기간 내에 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 19**

제2 항 내지 제11 항, 제13 항 내지 제15 항 또는 제17 항 중 어느 한 항에 있어서, 2주마다 상기 항-B7-H3 항체 및 항-PD-1 항체가 48시간 기간 내에 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 20**

제1 항 내지 제19 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 B7-H3 발현 암인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 21**

제20 항에 있어서, 상기 B7-H3 발현 암은 B7-H3이 발현되는, 두경부의 편평세포 암 (SCCHN), 방광암, 유방암, 대장암, 위암, 교모세포종, 신장암, 폐암, 흑색종, 난소암, 췌장암, 인두암, 전립선암, 신장세포 암종, 작은 등근 청색 세포 종양, 신경모세포종 또는 횡문근육종인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 22**

제1 항 내지 제21 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료는 제3 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함하고, 상기 제3 치료제는 항-혈관신생제, 항-신생물형성제, 화학요법제 및 세포독성제로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 23**

제2 항 내지 제22 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-B7-H3 항체는 hBRCA84D-2인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 24**

제2 항 내지 제23 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-PD-1 항체는 펌브롤리주맙인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 25**

제2 항 내지 제23 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-PD-1 항체는 니볼루맙인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 26**

제2 항 내지 제23 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-PD-1 항체는 피딜리주맙인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 27**

제2 항 내지 제23 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-PD-1 항체는 PD-1 mAb 3의 VH 도메인 및 VL 도메인을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 28**

제2 항 내지 제23 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-PD-1 항체는 PD-1 mAb 5의 VH 도메인 및 VL 도메인을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 29**

제2 항 내지 제23 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-PD-1 항체는 PD-1 mAb 6의 VH 도메인 및 VL 도메인을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 30**

제29 항에 있어서, 상기 항-PD-1 항체는 mAb 6 ISQ인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 31**

제2 항 내지 제23 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-PD-1 항체는 PD-1 mAb 7의 VH 및 VL을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 32**

제2 항 내지 제23 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-PD-1 항체는 PD-1 mAb 8의 VH 도메인 및 VL 도메인을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 33**

제2 항 내지 제23 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-PD-1 항체는 표 6으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

**발명의 설명****기술 분야**

[0001]

관련된 출원에 대한 교차-참조:

[0002]

본 출원은 미국 특허출원 일련 번호 62/239,020 (2015년 10월 8일에 출원됨; 계류중)에 대한 우선권을 주장하며, 상기 출원은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003]

서열 목록에 대한 언급:

[0004]

본 출원은 37 C.F.R. 1.821 (이하 참조)에 따라 하나 이상의 서열 목록을 포함하며, 서열 목록은 컴퓨터-판독 가능한 매질에 개시되고 (파일명: 1301\_129PCT\_ST25.txt, 2016년 9월 14일에 생성되고, 89,867 바이트의 크기를 가짐), 그 파일은 본원에 전문이 참조로 포함된다.

[0005]

발명의 분야:

[0006]

본 발명은 인간 B7-H3에 특이적으로 결합하는 제1 분자 및 인간 PD-1에 특이적으로 결합하는 제2 분자를 암 및/ 또는 염증의 치료를 위해 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 조합 치료법에 관한 것이다. 발명은 또한 다양한 인간 암 중 어느 것과 관련된 암세포에 대해 면역 체계의 활성화를 매개할 수 있는, 보다 바람직하게는 향상시킬 수 있는, 인간 B7-H3에 특이적으로 결합하는 제1 분자 및 인간 PD-1에 특이적으로 결합하는 제2 분자를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 발명은 또한 수령 대상체에서 암 및 다른 질환을 치료하기 위한 그런 약학 조성물의 사용에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0007]

종양의 성장 및 전이는 종양이 숙주 면역 감시를 모면하고 숙주 방어를 극복하는 능력에 크게 좌우된다. 대부분의 종양은 숙주 면역 체계에 의해 가변적인 정도로 인식될 수 있는 항원들을 발현하지만, 많은 경우에, 부적당한 면역 반응이 이펙터 T 세포의 비효과적인 활성화로 인해 유도된다 (Khawli, L.A. et al. (2008) "Cytokine, Chemokine, and Co-Stimulatory Fusion Proteins for the Immunotherapy of Solid Tumors," Exper. Pharmacol. 181:291-328).

[0008]

A. B7 슈퍼페밀리 및 B7-H3

[0009]

B7 Family 구성원들은 면역글로불린-V-유사 및 면역글로불린-C-유사 도메인 (예컨대 IgV-IgC)을 가지는 면역글로불린 슈퍼페밀리 구성원들이다 (Sharpe, A.H. et al. (2002) "The B7-CD28 Superfamily," Nature Rev. Immunol. 2:116-126). B7-페밀리 구성원들의 IgV 및 IgC 도메인은 각각 단일 엑손에 의해 암호화되는데, 추가의 엑손은 리더 서열, 경막 및 세포질 도메인을 암호화한다. 세포질 도메인은 짧고, 19 내지 62개의 범위의 아미노산 잔기의 길이를 가지고, 다중 엑손에 의해 암호화될 수 있다 (Collins, M. et al. (2005) "The B7 Family Of Immune-Regulatory Ligands," Genome Biol. 6:223.1-223.7). B7-페밀리의 구성원들은 세포 표면에서 백-투-백 (back-to-back), 비-공유 호모다이머를 형성하는 것으로 예측되고, 그러한 다이머는 B7-1 (CD80) 및 B7-2 (CD86)와 관련되는 것으로 밝혀졌다. B7-1 (CD80) 및 B7-2 (CD86)는 자극성 CD28 수용체 및 억제성 CTLA-4 (CD152) 수용체에 대해 이중 특이성을 나타낸다 (Sharpe, A.H. et al. (2002) "The B7-CD28 Superfamily,"

Nature Rev. Immunol. 2:116-126).

[0010] B7-H3은 주요 인간 형태가 두 개의 세포외재성 탠덤 IgV-IgC 도메인 (즉 IgV-IgC-IgV-IgC)을 함유한다는 점에서 독특하다 (Collins, M. et al. (2005) "The B7 Family Of Immune-Regulatory Ligands," Genome Biol. 6:223.1-223.7). 비록 초기에는 2개의 Ig 도메인 (IgV-IgC)만을 포함하는 것으로 여겨졌지만 (Chapoval, A. et al. (2001) "B7-H3: A Costimulatory Molecule For T Cell Activation and IFN- $\gamma$  Production," Nature Immunol. 2:269-274; Sun, M. et al. (2002) "Characterization of Mouse and Human B7-H3 Genes," J. Immunol. 168:6294-6297), 4개의 면역글로불린 세포외재성 도메인 변종 ("4Ig-B7-H3")이 확인되었고 단백질의 보다 통상적인 인간 형태인 것으로 밝혀졌다 (Sharpe, A.H. et al. (2002) "The B7-CD28 Superfamily," Nature Rev. Immunol. 2:116-126). 그러나, 자연 면역 형태 (2Ig) 및 인간 4Ig 형태는 유사한 기능을 나타낸다 (Hofmeyer, K. et al. (2008) "The Contrasting Role Of B7-H3," Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A.) 105(30):10277-10278). 4Ig-B7-H3 분자는 암세포의 자연 살해 세포-매개된 용해를 억제한다 (Castriconi, R. et al. "Identification Of 4Ig-B7-H3 As A Neuroblastoma-Associated Molecule That Exerts A Protective Role From An NK Cell-Mediated Lysis," Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A.) 101(34): 12640-12645). 인간 B7-H3 (2Ig 형태)는 활성화된 T 세포상의 잠재적인 수용체에의 결합에 의해 T-세포 활성화 및 IFN- $\gamma$  생성을 촉진하는 것으로 밝혀졌다 (Chapoval, A. et al. (2001) "B7-H3: A Costimulatory Molecule For T Cell Activation and IFN- $\gamma$  Production," Nature Immunol. 2:269-274; Xu, H. et al. (2009) "MicroRNA miR-29 Modulates Expression of Immunoinhibitory Molecule B7-H3: Potential Implications for Immune Based Therapy of Human Solid Tumors," Cancer Res. 69(15):5275-6281). B7-H4 및 B7-H1은 둘 다 종양 세포상에서 발현될 때 면역 기능의 강력한 억제자이다 (Flies, D.B. et al. (2007) "The New B7s: Playing a Pivotal Role in Tumor Immunity," J. Immunother. 30(3):251-260).

[0011] B7-H3의 작용 모드는 단백질이 T 세포 공동자극 및 공동 억제를 둘 다 매개하기 때문에 복잡하다 (Hofmeyer, K. et al. (2008) "The Contrasting Role Of B7-H3," Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A.) 105(30):10277-10278; Martin-Orozco, N. et al. (2007) "Inhibitory Costimulation And Anti-Tumor Immunity," Semin. Cancer Biol. 17(4):288-298; Subudhi, S.K. et al. (2005) "The Balance Of Immune Responses: Costimulation Versus Coinhibition," J. Mol. Med. 83:193-202). B7-H3은 (TREM)-유사 전사물 2 (TLT-2)에 결합하고 T 세포 활성화를 공동자극할뿐 아니라, T 세포의 공동억제를 매개하기 위해 아직 미확인된 수용체(들)에 결합한다. 또한 B7-H3은 미지의 수용체(들)과의 상호작용을 통해 자연 살해 세포 및 골아세포에 대한 억제자이다 (Hofmeyer, K. et al. (2008) "The Contrasting Role Of B7-H3," Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A.) 105(30):10277-10278). 억제는 주요 신호전달 경로의 구성원들과의 상호작용을 통해 작동할 수 있고, 그 경로를 통해 T 세포 수용체 (TCR)는 유전자 전사를 조절한다 (예컨대 NFTA, NF- $\kappa$ B 또는 AP-1 인자).

[0012] B7-H3은 CD4+ 및 CD8+ T-세포 증식을 공동자극한다. B7-H3은 또한 IFN- $\gamma$  생성 및 CD8+ 용해 활성을 자극한다 (Chapoval, A. et al. (2001) "B7-H3: A Costimulatory Molecule For T Cell Activation and IFN- $\gamma$  Production," Nature Immunol. 2:269-274; Sharpe, A.H. et al. (2002) "The B7-CD28 Superfamily," Nature Rev. Immunol. 2:116-126). 그러나, 단백질은 또한 NFAT (활성화된 T 세포를 위한 핵 인자), NF- $\kappa$ B (핵 인자 카파 B) 및 AP-1 (활성제 단백질-1)인자들을 통해 T-세포 활성화를 억제하는 작용을 할 가능성이 있다 (Yi, K.H. et al. (2009) "Fine Tuning The Immune Response Through B7-H3 And B7-H4," Immunol. Rev. 229:145-151). B7-H3은 또한 생체내에서 Th1, Th2 또는 Th17을 억제하는 것으로 여겨진다 (Prasad, D.V. et al. (2004) "Murine B7-H3 Is A Negative Regulator Of T Cells," J. Immunol. 173:2500-2506; Fukushima, A. et al. (2007) "B7-H3 Regulates The Development Of Experimental Allergic Conjunctivitis In Mice," Immunol. Lett. 113:52-57; Yi, K.H. et al. (2009) "Fine Tuning The Immune Response Through B7-H3 And B7-H4," Immunol. Rev. 229:145-151). 여러 독립적인 연구들이 인간 악성 종양 세포는 B7-H3 단백질의 발현에서 현저한 증가를 나타내고 이런 증가된 발현은 증가된 질환 심각성과 관련이 있었음을 보였고 (Zang, X. et al. (2007) "The B7 Family And Cancer Therapy: Costimulation And Coinhibition," Clin. Cancer Res. 13:5271-5279), 이것은 B7-H3이 종양들에 의해 면역 침습 경로로서 탐색되는 것을 시사한다 (Hofmeyer, K. et al. (2008) "The Contrasting Role Of B7-H3," Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A.) 105(30):10277-10278).

[0013] B7 분자가 T-세포 수용체 (예컨대 CD28)에 결합하는 능력을 차단하는 분자들은 면역 체계를 억제하고 자가면역 질환을 위한 치료로서 제안되었다 (Linsley, P.S. et al. (2009) "The Clinical Utility Of Inhibiting CD28-Mediated Co-Stimulation," Immunolog. Rev. 229:307-321). 항-4Ig-B7-H3 항체로 치료된 4Ig-B7-H3을 발현하는 신경모세포종 세포는 NK 세포에 대해 더 민감하였다. 그러나, 이 활성이 4Ig-B7-H3 형태에 대한 항체에만 기여

할 수 있는지의 여부는, 4Ig-B7-H3에 대해 발생한 모든 보고된 항체들이 또한 B7H3의 2개의 Ig-유사 형태에 결합했기 때문에 불분명하다 (Steinberger, P. et al. (2004) "Molecular Characterization of Human 4Ig-B7-H3, a Member of the B7 Family with Four Ig-Like Domains," J. Immunol. 172(4): 2352-2359 and Castriconi et al. (2004) "Identification Of 4Ig-B7-H3 As A Neuroblastoma-Associated Molecule That Exerts A Protective Role From An NK Cell-Mediated Lysis," Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A.) 101(34):12640-12645).

[0014]

B7-H3은 허지기 B 또는 H 세포, 단핵세포 또는 수지상 세포에서는 발현되지 않지만, IFN-γ에 의해 수지상 세포에서 및 GM-CSF에 의해 단핵세포에서 유도된다 (Sharpe, A.H. et al. (2002) "The B7-CD28 Superfamily," Nature Rev. Immunol. 2:116-126). B7-H3에 결합하는 수용체(들)은 완전히 특성화되지 않았다. 초기 연구는 하나의 그런 수용체가 활성화 후의 T 세포에서 신속하고 일시적으로 상향조절되는 것이 필요할 것임을 제시하였다 (Loke, P. et al. (2004) "Emerging Mechanisms Of Immune Regulation: The Extended B7 Family And Regulatory T Cells." Arthritis Res. Ther. 6:208-214). 최근에, 골수종 세포에서 발현된 (TREM)-유사 전사물 2 (TLT-2 또는 TREML2) 수용체 (King, R.G. et al. (2006) "Trem-Like Transcript 2 Is Expressed On Cells Of The Myeloid/Granuloid And B Lymphoid Lineage And Is Up-Regulated In Response To Inflammation," J. Immunol. 176:6012-6021; Klesney-Tait, J. et al. (2006) "The TREM Receptor Family And Signal Integration," Nat. Immunol. 7:1266-1273; Yi, K.H. et al. (2009) "Fine Tuning The Immune Response Through B7-H3 And B7-H4," Immunol. Rev. 229:145-151)가 B7-H3에 결합할 수 있고, 그로써 특히 CD8+ T 세포의 활성화를 공동자극할 수 있는 것으로 나타났다 (Zang, X. et al. (2003) "B7x: A Widely Expressed B7 Family Member That Inhibits T Cell Activation," Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A.) 100:10388-10392; Hashiguchi, M. et al. (2008) "Triggering Receptor Expressed On Myeloid Cell-Like Transcript 2 (TLT-2) Is A Counter-Receptor For B7-H3 And Enhances T Cell Responses," Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A.) 105(30):10495-10500; Hofmeyer, K. et al. (2008) "The Contrasting Role Of B7-H3," Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A.) 105(30):10277-10278).

[0015]

신경모세포종 세포에서의 발현에 더불어, 인간 B7-H3은 광범위한 암 및 배양된 암 줄기-유사 세포에서 과잉발현된다. 특히, B7-H3은 SCCHN (이때 수준은 원위 전이의 발생 및 감소된 생존율에 직접적으로 비례한다) (Katayama, A., et al. (2011) "Expression of B7-H3 in hypopharyngeal squamous cell carcinoma as a predictive indicator for tumor metastasis and prognosis," Int J Oncol 38:1219-26); 방광암 (Boorjian, S.A., et al. (2008) "T Cell Coregulatory Molecule Expression in Urothelial Cell Carcinoma: Clinicopathologic Correlations and Association with Survival," Clin Cancer Res 14:4800-7); 전립선암 (여기서 B7-H3의 발현은 전이 행동과 불량한 결과와 관련된다) ((Chavin, G., et al. (2009) "Expression of immunosuppressive B7-H3 ligand by hormone-treated prostate cancer tumors and metastases'," Clin Cancer Res 15:2174-80; Zang, X., et al. (2007) "B7-H3 and B7x are highly expressed in Human prostate cancer and associated with disease spread and poor outcome," Proc Natl Acad Sci U S A 104:19458-63); 신장 세포 암종 (여기서 B7-H3은 종양 혈관구조에서 광범위하게 발현된다) (Crispen, P.L., et al. (2008) "Tumor cell and tumor vasculature expression of B7-H3 predict survival in clear cell renal cell Carcinoma," Clin Cancer Res 14:5150-7); 난소암 (Zang, X., et al. (2010) "Tumor associated endothelial expression of B7-H3 predicts survival in ovarian carcinomas," Mod Pathol 2010 May 21); 대장암 (Sun, J., et al. (2010) "Clinical significance and regulation of the costimulatory molecule B7-H3 in Human colorectal carcinoma," Cancer Immunol Immunother, Mar 24); 위암 (Wu, C.P., et al. (2006) "Relationship between costimulatory molecule B7-H3 expression and gastric carcinoma histology and prognosis," World J Gastroenterol 12:457-9); 비-소세포 폐암 (여기서 일차 종양에서의 높은 수준은 전이 질환의 더 높은 가능성과 관련된다) (Sun, Y., et al. (2006) "B7-H3 and B7-H4 expression in non-small-cell lung cancer," Lung Cancer 53:143-51); 교모세포종 (Modak, S., et al. (2001) "Monoclonal antibody 8H9 targets a novel cell surface antigen expressed by a wide spectrum of human solid tumors," Cancer Res 61:4048-54); 흑색종 (여기서 더 높은 수준은 더 높은 종양 단계 및 더 짧은 생존과 관련된다) (Tekle, C., et al. (2012) "B7-H3 contributes to the metastatic capacity of melanoma cells by modulation of known metastasis-associated genes," Int J Cancer 130:2282-90; Wang, L., et al. (2013) "B7-H3 mediated tumor immunology: Friend or foe?," Int J Cancer Sep 7); 및 신경모세포종 및 횡문근 육종을 포함하여 아동의 특정 작은 둥근 푸른 세포 종양 (Gregorio, A., et al. (2008) "Small round blue cell tumours: diagnostic and prognostic usefulness of the expression of B7-H3 surface molecule," Histopathology 53:73-80)을 포함하는 많은 약성 신생물상에서 광범위하게 과잉발현된다.

[0016]

## B. PD-1

[0017]

예정된 사망-1 ("PD-1")은 면역 반응을 광범위하게 부정적으로 조절하는 T-세포 조절자의 연장된 CD28/CTLA4 패밀리의 대략 31 kD 유형 I 막단백질 구성원이다 (Ishida, Y. et al. (1992) "Induced Expression Of PD-1, A Novel Member Of The Immunoglobulin Gene Superfamily, Upon Programmed Cell Death," EMBO J. 11:3887-3895; 미국 특허 출원 공개 번호 2007/0202100; 2008/0311117; 2009/00110667; 미국 특허 번호 6,808,710; 7,101,550; 7,488,802; 7,635,757; 7,722,868; PCT 공개 번호 WO 01/14557).

[0018]

PD-1은 활성화된 T-세포, B-세포 및 단핵세포상에서 발현되고 (Agata, Y. et al. (1996) "Expression Of The PD-1 Antigen On The Surface Of Stimulated Mouse T And B Lymphocytes," Int. Immunol. 8(5):765-772; Yamazaki, T. et al. (2002) "Expression Of Programmed Death 1 Ligands By Murine T-Cells And APC," J. Immunol. 169:5538-5545) 자연 살해 (NK) T-세포에서 저수준으로 발현된다 (Nishimura, H. et al. (2000) "Facilitation Of Beta Selection And Modification Of Positive Selection In The Thymus Of PD-1-Deficient Mice," J. Exp. Med. 191:891-898; Martin-Orozco, N. et al. (2007) "Inhibitory Costimulation And Anti-Tumor Immunity," Semin. Cancer Biol. 17(4):288-298).

[0019]

PD-1의 세포외재성 영역은 CTLA4의 동등한 도메인에 23% 동일한 단일 면역글로불린 (Ig)V 도메인으로 구성된다 Martin-Orozco, N. et al. (2007) "Inhibitory Costimulation And Anti-Tumor Immunity," Semin. Cancer Biol. 17(4):288-298). 세포외재성 IgV 도메인에 이어서 경막 영역 및 세포내 꼬리가 있다. 세포내 꼬리는 면역 수용체 티로신-기반 억제 모티프 및 면역수용체 티로신-기반 스위치 모티프에 위치한 두개의 인산화 부위를 함유하고, 이것은 PD-1이 TCG 신호를 부정적으로 조절하는 것을 시사한다 (Ishida, Y. et al. (1992) "Induced Expression Of PD-1, A Novel Member Of The Immunoglobulin Gene Superfamily, Upon Programmed Cell Death," EMBO J. 11:3887-3895; Blank, C. et al. (2006) "Contribution Of The PD-L1/PD-1 Pathway To T-Cell Exhaustion: An Update On Implications For Chronic Infections And Tumor Evasion Cancer," Immunol. Immunother. 56(5):739-745).

[0020]

PD-1은 PD-L1 및 PD-L2에의 결합에 의해 면역 체계의 억제를 매개한다 (Flies, D.B. et al. (2007) "The New B7s: Playing a Pivotal Role in Tumor Immunity," J. Immunother. 30(3):251-260; 미국 특허 번호 6,803,192; 7,794,710; 미국 특허출원 공개 번호 2005/0059051; 2009/0055944; 2009/0274666; 2009/0313687; PCT 공개 번호 WO 01/39722; WO 02/086083).

[0021]

PD-L1 및 PD-L2는 인간과 쥐과의 조직, 예컨대 심장, 태반, 근육, 태아 간, 비장, 림프절 및 흉선뿐 아니라 쥐과의 간, 폐, 신장, 췌장 및 소장의 섬세포의 표면에서 광범위하게 발현된다 (Martin-Orozco, N. et al. (2007) "Inhibitory Costimulation And Anti-Tumor Immunity," Semin. Cancer Biol. 17(4):288-298). 인간에서, PD-L1 단백질 발현은 인간 내피 세포에서 (Chen, Y. et al. (2005) "Expression of B7-H1 in Inflammatory Renal Tubular Epithelial Cells," Nephron. Exp. Nephrol. 102:e81-e92; de Haij, S. et al. (2005) "Renal Tubular Epithelial Cells Modulate T-Cell Responses Via ICOS-L And B7-H1" Kidney Int. 68:2091-2102; Mazanet, M.M. et al. (2002) "B7-H1 Is Expressed By Human Endothelial Cells And Suppresses T-Cell Cytokine Synthesis," J. Immunol. 169:3581-3588), 심근에서 (Brown, J.A. et al. (2003) "Blockade Of Programmed Death-1 Ligands On Dendritic Cells Enhances T-Cell Activation And Cytokine Production," J. Immunol. 170:1257-1266), 합포체영양세포에서 (Petroff, M.G. et al. (2002) "B7 Family Molecules: Novel Immunomodulators At The Maternal-Fetal Interface," Placenta 23:S95-S101) 발견되었다. 분자들은 또한 일부 조직의 상주 대식세포에 의해, 인터페론 (IFN)- $\gamma$  또는 종양 괴사 인자 (TNF)- $\alpha$ 로 활성화된 대식세포에 의해 (Latchman, Y. et al. (2001) "PD-L2 Is A Second Ligand For PD-1 And Inhibits T-Cell Activation," Nat. Immunol. 2:261-268) 및 종양에서 (Dong, H. (2003) "B7-H1 Pathway And Its Role In The Evasion Of Tumor Immunity," J. Mol. Med. 81:281-287) 발현된다.

[0022]

PD-L1과 PD-L2 사이의 상호작용은 T- 및 B-세포에 대한 중대한 네거티브 공동자극 신호를 제공하고 (Martin-Orozco, N. et al. (2007) "Inhibitory Costimulation And Anti-Tumor Immunity," Semin. Cancer Biol. 17(4):288-298) 세포 사망 인듀서로서 기능하는 것으로 (Ishida, Y. et al. (1992) "Induced Expression Of PD-1, A Novel Member Of The Immunoglobulin Gene Superfamily, Upon Programmed Cell Death," EMBO J. 11:3887-3895; Subudhi, S.K. et al. (2005) "The Balance Of Immune Responses: Costimulation Versus Coinhibition," J. Molec. Med. 83:193-202) 밝혀졌다. 보다 구체적으로, 저농도의 PD-1 수용체 및 PD-L1 리간드 사이의 상호작용은 항원-특이적 CD8+ T-세포의 증식을 강력하게 억제하는 억제 신호의 전파를 초래하는 것으로

로 밝혀졌고; 고농도에서 PD-1과의 상호작용은 T-세포 증식을 억제하지 않지만 다중 사이토카인의 생성을 현저하게 감소시키는 것으로 밝혀졌다 (Sharpe, A.H. et al. (2002) "The B7-CD28 Superfamily," Nature Rev. Immunol. 2:116-126). 휴지기 및 이전에 활성화된 CD4 및 CD8 T-세포, 및 심지어 제대혈로부터의 나이브 T-세포에 의한 T-세포 증식 및 사이토카인 생성은 가용성 PD-L1-Fc 융합 단백질에 의해 억제되는 것으로 밝혀졌다 (Freeman, G.J. et al. (2000) "Engagement Of The PD-1 Immunoinhibitory Receptor By A Novel B7 Family Member Leads To Negative Regulation Of Lymphocyte Activation," J. Exp. Med. 192:1-9; Latchman, Y. et al. (2001) "PD-L2 Is A Second Ligand For PD-1 And Inhibits T-Cell Activation," Nature Immunol. 2:261-268; Carter, L. et al. (2002) "PD-1:PD-L Inhibitory Pathway Affects Both CD4(+) and CD8(+) T-Cells And Is Overcome By IL-2," Eur. J. Immunol. 32(3):634-643; Sharpe, A.H. et al. (2002) "The B7-CD28 Superfamily," Nature Rev. Immunol. 2:116-126).

[0023] T-세포 활성화 및 증식을 억제함에 있어서 PD-L1 및 PD-1의 역할은 이 생체분자들이 염증 및 암의 치료를 위한 치료제로서 작용할 것이라는 것을 시사하였다. 그러므로, 감염 및 종양을 치료하고 적응 면역 반응을 상향조절하기 위한 항-PD-1 항체의 사용이 제안되었다 (미국 특허 출원 공개 번호 2010/0040614; 2010/0028330; 2004/0241745; 2008/0311117; 2009/0217401; 미국 특허 번호 7,521,051; 7,563,869; 7,595,048; PCT 공개 번호 WO 2004/056875; WO 2008/083174 참조). PD-1에 특이적으로 결합할 수 있는 항체들은 Agata, T. et al. (1996) "Expression Of The PD-1 Antigen On The Surface Of Stimulated Mouse T And B Lymphocytes," Int. Immunol. 8(5):765-772; 및 Berger, R. et al. (2008) "Phase I Safety And Pharmacokinetic Study Of CT-011, A Humanized Antibody Interacting With PD-1, In Patients With Advanced Hematologic Malignancies," Clin. Cancer Res. 14(10):3044-3051에 기술되어 있다 (또한 미국 특허 번호 8,008,449 및 8,552,154; 미국 특허출원 공개 번호 2007/0166281; 2012/0114648; 2012/0114649; 2013/0017199; 2013/0230514 및 2014/0044738; 및 PCT 특허 공개 번호 WO 2003/099196; WO 2004/004771; WO 2004/056875; WO 2004/072286; WO 2006/121168; WO 2007/005874; WO 2008/083174; WO 2009/014708; WO 2009/073533; WO 2012/135408, WO 2012/145549; 및 WO 2013/014668 참조).

#### C. B7-H3-발현 암

[0025] B7-H3의 과잉발현은 광범위한 암 및 배양된 암 줄기-유사 세포에서 일어난다. 상기에서 진술한 것과 같이, B7-H3의 과잉발현은 증가된 질환 발생률 및 불량한 진단과 강하게 관련된다. 그러나, B7-H3은 수용체의 세포외재성 도메인을 표적으로 하는 단클론성 항체를 포함하여, 항-B7-H3 약물에 대한 잠재적 표적이다. B7-H3에 특이적으로 결합하는 항체 및 다른 분자들이 기술되어 있다 (미국 특허 번호 8,802,091, 7,527,969; 7,368,554; 7,358,354; 및 7,279,567; 미국 특허출원 그고공개 번호 US 20090087416; US 20090022747; US 20090018315; US2008116219; US20080081346; US 20050202536; US20030103963; US20020168762; PCT 공개 번호 WO 2011/109400; WO 2008/116219; WO 2006/016276; WO 2004/093894; WO 04/001381; WO 2002/32375; WO 2002/10187 및 WO 2001/094413; EP 1292619B; Modak, S. et al. (March 1999) "Disialoganglioside GD2 And Antigen 8H9: Potential Targets For Antibody-Based Immunotherapy Against Desmoplastic Small Round Cell Tumor (DSRCT) And Rhabdomyosarcoma (RMS)," Proceedings Of The American Association For Cancer Research Annual Meeting, Vol. 40:474 (9<sup>th</sup> Annual Meeting Of The American Association For Cancer Research; Philadelphia, Pennsylvania, US; April 10-14, 1999; Modak, S. et al. (March 2000) "Radioimmunotargeting To Human Rhabdomyosarcoma Using Monoclonal Antibody 8H9," Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 41:724; Modak, S. et al. (2001) "Monoclonal Antibody 8H9 Targets A Novel Cell Surface Antigen Expressed By A Wide Spectrum Of Human Solid Tumors," Cancer Res. 61(10):4048-4054; Steinberger, P. et al. (2004) "Molecular Characterization of Human 4Ig-B7-H3, a Member of the B7 Family with Four Ig-Like Domains," J. Immunol. 172(4):2352-2359; Xu, H. et al. (2009) "MicroRNA miR-29 Modulates Expression of Immunoinhibitory Molecule B7-H3: Potential Implications for Immune Based Therapy of Human Solid Tumors," Cancer Res. 69(15):5275-6281 참조).

#### 발명의 내용

#### 해결하려는 과제

[0026] 이런 진보에도 불구하고, B7-H3을 발현하는 암을 치료하기 위한 및 그러한 암에 대한 면역 반응을 용이하게 하거나 매개하기 위한 개선된 치료법에 대한 요구가 존재한다. 비록 적응성 면역 체계가 암 및 질환에 대한 강력

한 방어 메커니즘일 수 있지만, 그것은 종종 종양 미세환경에서 면역 억제성 메커니즘, 예컨대 공동억제 분자의 발현에 의해 방해를 받는다. 나아가, 종양 세포, 면역 세포 및 종양 환경의 간질 세포에 의해 발현된 공동억제 분자는 암세포에 대한 T-세포 반응을 우세하게 약화시킬 수 있다. 그러므로, 암세포의 표면에서 표적을 특이적으로 인지하고 그로써 T-세포 활성화, 면역 반응의 자극 및 B7-H3을 발현하는 암세포의 사멸을 매개할 수 있는 신규한 조합 및 치료 처방에 대한 추가의 요구가 존재한다. 본 발명의 목적은 그러한 조성물 및 치료 처방을 확인하는 것이다.

### 과제의 해결 수단

[0027]

본 발명은 인간 B7-H3에 특이적으로 결합하는 제1 분자 (즉 B7-H3-결합 분자) 및 인간 PD-1에 특이적으로 결합하는 제2 분자 (즉 PD-1-결합 분자)를 암 및 염증의 치료를 위해 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 조합 치료법에 관한 것이다. 발명은 또한 다양한 인간 암과 관련된 암세포에 대해 면역 체계의 활성화를 매개할 수 있는, 보다 바람직하게는 향상시킬 수 있는, 인간 B7-H3에 특이적으로 결합하는 제1 분자 및 인간 PD-1에 특이적으로 결합하는 제2 분자를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 발명은 또한 암 및 다른 질환을 치료하기 위한 그런 약학 조성물의 사용에 관한 것이다.

[0028]

상세하게, 발명은 필요로 하는 대상체에게, B7-H3에 특이적으로 결합하는 분자 및 PD-1에 특이적으로 결합하는 분자를 투여하는 단계를 포함하는 암의 치료 방법을 제공한다.

[0029]

발명은 특히 그러한 방법의 구체예들에 관련되는데, B7-H3에 특이적으로 결합하는 분자는 항-B7-H3 항체 또는 그것의 항원-결합 단편이고, PD-1에 특이적으로 결합하는 분자는 항-PD-1 항체 또는 그것의 항원-결합 단편이다.

[0030]

발명은 특히 항-B7-H3 항체 또는 그것의 항원-결합 단편이

[0031]

(a) B7-H3 결합에 대해 BRCA84D, BRCA69D, PRCA157, 또는 표 5로부터 선택된 항-B7-H3 항체와 경쟁하거나; 또는

[0032]

(b) BRCA84D, hBRCA84D (1.1), hBRCA84D (2.2), hBRCA84D-2, hBRCA69D (1.1), hBRCA (2.2)의 3개의 중쇄 CDR 및 3개의 경쇄 CDR, 또는 표 5로부터 선택된 항-B7-H3의 3개의 중쇄 CDR 및 3개의 경쇄 CDR을 가지거나; 또는

[0033]

(c) BRCA84D, hBRCA84D (1.1), hBRCA84D (2.2), hBRCA84D-2, hBRCA69D (1.1), hBRCA (2.2)의 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인, 또는 표 5로부터 선택된 항-B7-H3의 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 가지는, 그런 방법의 구체예들에 관련된다.

[0034]

발명은 특히 항-PD-1 항체 또는 그것의 항원-결합 단편이

[0035]

(a) PD-1 결합에 대해 니볼루맙(nivolumab), 펜브롤리주맙(pembrolizumab), 피딜리주맙(pidilizumab), PD-1 mAb 3, PD-1 mAb 5, PD-1 mAb 6, PD-1 mAb7, PD-1 mAb 8, 또는 표 6으로부터 선택된 항-PD-1 항체와 경쟁하거나; 또는

[0036]

(b) 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙, PD-1 mAb 3, PD-1 mAb 5, PD-1 mAb 6, PD-1 mAb7, PD-1 mAb 8의 3개의 중쇄 CDR 및 3개의 경쇄 CDR, 또는 표 6으로부터 선택된 항-PD-1 항체의 3개의 중쇄 CDR 및 3개의 경쇄 CDR을 가지거나; 또는

[0037]

(c) 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙, PD-1 mAb 3, PD-1 mAb 5, PD-1 mAb 6, PD-1 mAb7, PD-1 mAb 8의 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인, 또는 표 6으로부터 선택된 항-PD-1 항체의 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 가지는, 그런 방법의 구체예들에 관련된다.

[0038]

발명은 추가로 항-B7-H3 항체 또는 그것의 항원-결합 단편이 Fc 도메인을 포함하고, 및/또는 항-PD-1 항체 또는 그것의 항원-결합 단편이 Fc 도메인을 포함하는, 그런 방법의 구체예들에 관련된다. 발명은 추가로 항-B7-H3 항체 또는 그것의 항원-결합 단편이 Fc 도메인에 ADCC를 향상시키는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 변형을 가지는 변종 Fc 도메인을 포함하는, 그런 방법의 구체예들에 관련된다. 발명은 추가로 ADCC를 향상시키는 Fc 도메인 변형이 치환 L235V, F243L, R292P, Y300L 및 P396L 중 임의로 하나, 임의로 두 개, 임의로 세 개, 임의로 네 개 또는 임의로 다섯 개를 포함하는 그런 방법의 구체예에 관련된다. 발명은 추가로 항-PD-1 항체 또는 그것의 항원-결합 단편이 (a) Fc 도메인에 ADCC 활성을 감소시키거나 없애는 적어도 하나의 변형을 가지는 변종 Fc 도메인; 또는 (b) IgG4 Fc 도메인을 포함하는, 그런 방법의 구체예들에 관련된다. 발명은 추가로 ADCC를 감소시키거나 없애는 Fc 도메인 변형이 L234A; L235A; 또는 L234A 및 L235A의 치환, 바람직하게는 IgG1 Fc 도메인의 치환을

포함하는, 그런 방법의 구체예들에 관련된다.

[0039] 발명은 추가로 항-B7-H3 항체가 hBRCA84D-2이고 항-PD-1 항체가 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙 또는 PD-1 mAb 6-ISQ인, 그런 방법의 구체예들에 관련된다. 발명은 추가로 항-B7-H3 항체가 hBRCA84D-2이고 항-PD-1 항체 또는 그것의 항원-결합 단편이 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙, PD-1 mAb 3, PD-1 mAb 5, PD-1 mAb 6, PD-1 mAb 7, PD-1 mAb 8, 또는 표 6으로부터 선택된 항-PD-1 항체의 VH 및 VL을 포함하는, 그런 방법의 구체예들에 관련된다.

[0040] 발명은 추가적으로 B7-H3에 특이적으로 결합하는 분자 (특히 항-B7-H3 항체)가 매주 1 내지 15 mg/kg 체중의 투여량으로 투여되고 PD-1에 특이적으로 결합하는 분자 (특히 항-PD-1 항체)가 3주마다 200 mg의 고정 투여량으로 투여되는, 그런 방법의 구체예들에 관련된다. 발명은 또한 B7-H3에 특이적으로 결합하는 분자 (특히 항-B7-H3 항체)가 매주 1 내지 15 mg/kg 체중의 투여량으로 투여되고 PD-1에 특이적으로 결합하는 분자 (특히 항-PD-1 항체)가 2주 또는 3주마다 1 내지 10 mg/kg 체중의 투여량으로 투여되는, 그런 방법의 구체예들에 관련된다. 발명은 추가로 B7-H3에 특이적으로 결합하는 분자 (특히 항-B7-H3 항체)가 매주 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg 및 15 mg/kg 체중으로부터 선택된 투여량으로 투여되고 PD-1에 특이적으로 결합하는 분자 (특히 항-PD-1 항체)가 3주마다 200 mg의 고정 투여량으로 투여되는, 그런 방법의 구체예들에 관련된다. 발명은 추가로 B7-H3에 특이적으로 결합하는 분자 (특히 항-B7-H3 항체)가 매주 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg 및 15 mg/kg 체중으로부터 선택된 투여량으로 투여되고 PD-1에 특이적으로 결합하는 분자 (특히 항-PD-1 항체)가 2주 또는 3주마다 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg 및 10 mg/kg 체중으로부터 선택된 투여량으로 투여되는, 그런 방법의 구체예들에 관련된다. 발명은 특히 B7-H3에 특이적으로 결합하는 분자 (특히 항-B7-H3 항체)가 매주 3 mg/kg, 10 mg/kg 및 15 mg/kg 체중으로부터 선택된 투여량으로 투여되고 PD-1에 특이적으로 결합하는 분자 (특히 항-PD-1 항체)가 3주마다 2 mg/kg 체중의 투여량으로 투여되는, 그런 방법의 구체예들에 관련된다. 발명은 특히 B7-H3에 특이적으로 결합하는 분자 (특히 항-B7-H3 항체)가 매주 3 mg/kg, 10 mg/kg 및 15 mg/kg 체중으로부터 선택된 투여량으로 투여되고 PD-1에 특이적으로 결합하는 분자 (특히 항-PD-1 항체)가 2주마다 3 mg/kg 체중의 투여량으로 투여되는, 그런 방법의 구체예들에 관련된다. 발명은 추가로 B7-H3에 특이적으로 결합하는 분자 (특히 항-B7-H3 항체) 및 PD-1에 특이적으로 결합하는 분자 (특히 항-PD-1 항체)가 IV 주입에 의해 투여되는, 그런 방법의 구체예들에 관련된다. 발명은 또한 2주 또는 3주마다 B7-H3에 특이적으로 결합하는 분자 (특히 항-B7-H3 항체) 및 PD-1에 특이적으로 결합하는 분자 (특히 항-PD-1 항체)가 48-시간 기간으로 투여되는, 그런 방법의 구체예들에 관련된다.

[0041] 발명은 특히 암이 암인, 그런 방법의 구체예들에 관련된다. 발명은 추가로 암이 B7-H3이 발현되는 두경부의 편평세포 암 (SCCHN), 방광암, 유방암, 대장암, 위암, 교모세포종, 신장암, 폐암, 흑색종, 난소암, 췌장암, 인두암, 전립선암, 신장세포 암종, 작은 둥근 청색 세포 종양, 신경모세포종 또는 횡문근육종인, 그런 방법의 구체예들에 관련된다.

[0042] 발명은 추가적으로 제3 치료제를 투여하는 단계를 더 포함하는, 특히 제3 치료제가 항-혈관신생제, 항-신생물형 성제, 화학요법제 또는 세포독성제인, 그런 방법의 구체예들에 관련된다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0043] 본 발명은 인간 B7-H3에 특이적으로 결합하는 제1 분자 및 인간 PD-1에 특이적으로 결합하는 제2 분자를 암 및/ 또는 염증의 치료를 위해 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 조합 치료법에 관한 것이다. 발명은 또한 다양한 인간 암 중 어느 것과 관련된 암세포에 대해 면역 체계의 활성화를 매개할 수 있는, 보다 바람직하게는 향상시킬 수 있는, 인간 B7-H3에 특이적으로 결합하는 제1 분자 및 인간 PD-1에 특이적으로 결합하는 제2 분자를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 발명은 또한 수령 대상체에서 암 및 다른 질환을 치료하기 위한 그런 약학 조성물의 사용에 관한 것이다.

#### A. 항체

##### 1. 항체

[0046] "항체"는 표적, 예컨대 탄수화물, 폴리뉴클레오타이드, 지질, 폴리펩타이드 등 ("항원")에 면역글로불린 분자의 가변 도메인에 위치한 적어도 하나의 에피토프 인식 부위를 통해 면역특이적으로 결합할 수 있는 면역글로불린 분자이다. 그러므로, 표적 분자가 "항원"인 반면, 항체에 의해 인식되고 그것에 항체가 결합하는 항원의 일부는 "에피토프"이다. 본원에서 사용되는 용어 "항체"는 무상의 다클론성 또는 단클론성 항체, 카멜화된 항체, 단일-사슬 항체 및 항-이디오타입 (항-Id) 항체 (이를테면 예컨대 발명의 항체에 대한 항-Id 및 항-항-Id 항체) 뿐만 아니라, 그것들의 돌연변이체, 자연 발생적인 변종, 필요한 면역특이성의 에피토프 결합 부위를 포함하는 융합

단백질, 인간화된 항체 및 키메라 항체, 및 필요한 면역특이성의 항원 인식 부위를 포함하는 면역글로불린 분자의 임의의 다른 변형된 형태를 다 포함한다. 본원에서 사용되는 바, 항체의 "항원-결합 단편"은 그것의 아미노산이 그런 항원에 특이적인 항체의 적어도 하나의 에피토프-결합 부위를 포함하는 면역글로불린이다. 본원에서 사용되는 용어는 단편 (예컨대 Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub> Fv), 이황화물-결합된 이중특이적 Fv (sdFv), 인트라바디 및 단일-사슬 분자 (예컨대 scFv)를 다 포함한다. 특히, 항체는 면역글로불린 분자 및 면역학적으로 활성인 면역글로불린 분자의 단편, 즉 에피토프-결합 부위를 함유하는 분자를 포함한다. 면역글로불린 분자는 임의의 유형 (예컨대 IgG, IgE, IgM, IgD, IgA 및 IgV), 부류 (예컨대 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2) 또는 하위부류의 것일 수 있다.

[0047] 자연 항체 (예컨대 IgG 항체)는 두 개의 중쇄와 복합체를 형성한 두 개의 경쇄로 구성된다. 각각의 경쇄는 가변 경쇄 (VL) 도메인 및 불변 경쇄 (CL) 도메인을 포함한다. 각각의 중쇄는 가변 중쇄 (VH) 도메인, 3개의 중쇄 불변 도메인 (CH1, CH2 및 CH3) 및 CH1과 CH2 도메인 사이에 위치한 헌지 도메인을 포함한다. 자연 발생적인 면역글로불린 (예컨대 IgG)의 기본적인 구조적 단위는 그러므로 두 개의 경쇄와 두 개의 중쇄를 가지는 테트라미이고, 통상 약 150,000 Da의 당단백질로서 발현된다. 각 폴리펩타이드 사슬의 아미노-말단 부분은 약 100 내지 110 또는 그 이상의 아미노산의 것이고, 주로 항원 인식에 기여하는 가변 ("V") 도메인을 포함한다. 각 폴리펩타이드 사슬의 카르복시-말단 부분은 사슬의 불변 ("C") 도메인을 규정한다. 그러므로, IgG 분자의 경쇄의 구조 (N-말단에서 C-말단 방향으로)는: VL-CL이고, IgG 중쇄의 구조 (N-말단에서 C-말단 방향으로)는: VH-CH1-헌지-CH2-CH3이다.

[0048] 무상, 비변형 항체(예컨대 IgG 항체)가 항원의 에피토프에 결합하는 능력은 면역글로불린 경쇄 및 중쇄 상의 가변 도메인(즉 각각 VL 도메인 및 VH 도메인)의 존재에 좌우된다. 항체 경쇄와 항체 중쇄의 상호작용 및, 특히 그것들의 VL 및 VH 도메인의 상호작용은 항체의 에피토프-결합 부위들 중 하나를 형성한다. IgG 분자의 가변 도메인은 에피토프와 접촉하는 잔기를 함유하는 상보성 결정 영역 (CDR) 및 프레임워크 분절 (FR)로서 언급되고 일반적으로 그런 접촉을 허용하기 위하여 CDR 루프의 구조를 유지하고 위치를 결정하는 (비록 특정 프레임워크 잔기는 또한 항원과 접촉할 수 있지만) 비-CDR 분절로 구성된다. 그러므로, VL 도메인은 구조 (N-말단에서 C-말단 방향으로): FR<sub>L</sub>1-CDR<sub>L</sub>1-FR<sub>L</sub>2-CDR<sub>L</sub>2-FR<sub>L</sub>3-CDR<sub>L</sub>3-FR<sub>L</sub>4를 가지고, VH 도메인은 구조 (N-말단에서 C-말단 방향으로): FR<sub>H</sub>1-CDR<sub>H</sub>1-FR<sub>H</sub>2-CDR<sub>H</sub>2-FR<sub>H</sub>3-CDR<sub>H</sub>3-FR<sub>H</sub>4를 가진다. 항체 경쇄의 제1, 제2 및 제3 CDR인 (또는 그것들로서 작용할 수 있는) 폴리펩타이드는 본원에서 각각 CDR<sub>L</sub>1 도메인, CDR<sub>L</sub>2 도메인 및 CDR<sub>L</sub>3 도메인으로 표시된다. 유사하게, 항체 중쇄의 제1, 제2 및 제3 CDR인 (또는 그것들로서 작용할 수 있는) 폴리펩타이드는 본원에서 각각 CDR<sub>H</sub>1 도메인, CDR<sub>H</sub>2 도메인 및 CDR<sub>H</sub>3 도메인으로 표시된다. 그러므로, 용어 CDR<sub>L</sub>1 도메인, CDR<sub>L</sub>2 도메인, CDR<sub>L</sub>3 도메인, CDR<sub>H</sub>1 도메인, CDR<sub>H</sub>2 도메인 및 CDR<sub>H</sub>3 도메인은 단백질 안으로 통합될 때 그런 단백질이 경쇄 및 중쇄를 가지는 항체이거나 또는 단일-사슬 결합 분자 (예컨대 scFv, BiTe, 등)이거나, 또는 단백질의 또 다른 유형이거나에 관계없이 특이적인 에피토프에 결합할 수 있는 폴리펩타이드에 관련된다. 그런 항체들은 대조적으로, scFv 구성물은 도메인들이 두 도메인의 기능성 에피토프-결합 부위로의 자체-조립을 허용하기에 충분한 길이의 가요성 링커에 의해 분리되어 있는 단일 폴리펩타이드 사슬에 함유된 항체의 VL 및 VH 도메인을 함유한다. VL 및 VH 도메인의 자체-조립이 불충분한 길이 (약 12 아미노산 잔기 미만)의 링커로 인해 불가능하게 될 때, scFv 구성물 중 두 개는 한 사슬의 VL이 다른 사슬의 VH와 회합하는 이가 분자를 형성하기 위하여 서로 상호작용할 수 있다 (Marvin *et al.* (2005) "Recombinant Approaches To IgG-Like Bispecific Antibodies," *Acta Pharmacol. Sin.* 26:649-658에서 리뷰됨).

[0049] 진단에서의 그것들의 공지된 사용에 더불어, 항체들은 치료제로서 유용한 것으로 밝혀졌다. 지난 수십년 동안 항체의 치료적 잠재력에 대한 관심이 부활되었고 항체들은 생명공학에서 비롯된 약물들의 선두 부류들 중 하나가 되었다 (Chan, C.E. *et al.* (2009) "The Use Of Antibodies In The Treatment Of Infectious Diseases," *Singapore Med. J.* 50(7):663-666). 거의 200개의 항체-기반 약물이 사용할 수 있게 승인되었거나 개발 중이다.

[0050] 용어 "단클론성 항체"는 단클론성 항체가 항원의 선택적 결합에 포함되는 아미노산들 (자연적으로 발생하는 및 자연적으로 발생하지 않는)로 구성되는 균일한 항체 집단을 나타낸다. 단클론성 항체는 단일 에피토프 (또는 항원 부위)에 대해 지시되는, 고도로 특이적이다. 용어 "단클론성 항체"는 무상 단클론성 항체 및 전-길이 단클론성 항체뿐 아니라, 그것들의 단편 (예컨대 Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub> Fv), 단일-사슬 (scFv), 그것들의 돌연변이, 항체 부분을 포함하는 융합 단백질, 인간화된 단클론성 항체, 키메라 단클론성 항체, 및 필요한 면역특이성의 항

원 인식 부위 및 에피토프에 결합하는 능력을 포함하는 면역글로불린 분자의 임의의 다른 변형 형태를 다 포함한다. 그것이 만들어지는 항체 공급원 또는 방식 (예컨대 하이브리도마, 파지 선택, 재조합 발현, 유전자 변형 동물, 등에 의한)에 관련해서 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 이 용어는 전체 면역글로불린뿐 아니라 상기에서 "항체"의 정의에서 기술된 단편 등을 포함한다. 단클론성 항체의 제조 방법은 기술분야에서 알려져 있다. 사용될 수 있는 한 가지 방법은 Kohler, G. et al. (1975) "Continuous Cultures Of Fused Cells Secreting Antibody Of Predefined Specificity," Nature 256:495-497의 방법 또는 그것의 변형 방법이다. 전형적으로, 단클론성 항체는 마우스, 래트 또는 토끼에서 개발된다. 항체들은 동물을 원하는 에피토프를 함유하는, 면역원 성 양의 세포, 세포 추출물 또는 단백질 제제로 면역시킴으로써 생성된다. 면역원은, 한정하는 것은 아니지만, 일차 세포, 배양된 세포주, 암세포, 단백질, 웨타이드, 핵산 또는 조직일 수 있다. 면역화에 사용된 세포들은 일정 기간 (예컨대 적어도 24시간) 동안 배양된 후에 면역원으로서 사용될 수 있다. 세포들은 그 자체로서 또는 Ribi와 같은 비-변성 보조제와 조합하여 면역원으로서 사용될 수 있다 (예컨대 Jennings, V.M. (1995) "Review of Selected Adjuvants Used in Antibody Production," ILAR J. 37(3):119-125 참조).

[0051] 일반적으로, 세포는 면역원으로서 사용될 때 무상으로 및 바람직하게는 생존성으로 유지되어야 한다. 무상 세포는 항원이 면역된 동물에 의해 파괴된 세포보다 더 낫게 검출되는 것을 허용할 수 있다. 변성제 또는 염격한 보조제, 예컨대 프로인트 보조제의 사용은 세포를 파괴시킬 수 있고, 따라서 사용되지 않는다. 면역원은 주기적인 간격으로, 예컨대 주 2회, 또는 주 1회로 여러 번 투여될 수 있거나, 또는 동물에서의 생존성을 유지하기 위한 방식으로 (예컨대 조직 재조합으로) 투여될 수 있다. 대안적으로는, 기존의 단클론성 항체 및 원하는 병원성 에피토프에 면역특이적인 임의의 다른 동등한 항체가 서열분석되고 기술분야에 공지되어 있는 임의의 수단들에 의해 재조합저공로 제조될 수 있다. 한 구체예에서, 그런 항체는 서열분석되고 폴리뉴클레오타이드 서열이 그런 다음 발현 또는 증식을 위해 벡터에 클로닝된다. 관심의 항체를 암호화하는 서열은 숙주 세포의 벡터에서 유지될 수 있고 그런 다음 숙주 세포는 팽창되고 미래의 사용을 위해 냉동될 수 있다. 그런 항체들의 폴리뉴클레오타이드 서열은 키메라 항체, 인간화된 항체 또는 개화된 (caninized) 항체를 생성하기 위해, 또는 친화성 또는 항체의 다른 특성들을 개선시키기 위해 유전자 조작에 사용될 수 있다. 용어 "인간화된" 항체는, 일반적으로 재조합 기법을 사용하여 제조되고, 비-인간 종으로부터의 면역글로불린으로부터 유래된 항원-결합 부위 및 인간 면역글로불린의 구조 및/또는 서열을 기반으로 한 분자의 나머지 면역글로불린 구조를 가지는 키메라 분자를 나타낸다. 그런 항체의 가변 도메인의 폴리뉴클레오타이드 서열은 그런 유도체를 생성하고 그런 항체들의 친화성 또는 다른 특성들을 개선하기 위하여 유전자 조작에 사용될 수 있다. 항체의 인간화에서 일반적인 원리는 항체의 항원-결합 부분의 기본 서열을 보유하는 한편, 항체의 비-인간 나머지를 인간 항체 서열과 바꾸는 것을 포함한다. 단클론성 항체를 인간화하기 위해서 4개의 일반적인 단계가 있다: 이것들은 (1) 출발 항체 경쇄 및 중쇄 가변 도메인의 뉴클레오타이드 및 예측된 아미노산 서열을 결정하는 단계, (2) 인간화된 항체 또는 개화된 항체를 디자인하는 단계, 즉 인간화 또는 개화 과정 중에 사용하기 위한 항체 프레임워크 영역을 결정하는 단계, (3) 실제 인간화 또는 개화 방법론/기법 및 (4) 인간화된 항체의 트랜스펙션 및 발현. 예를 들면 미국 특허 번호 4,816,567; 5,807,715; 5,866,692; 및 6,331,415 참조.

[0052] 그런 항체들의 에피토프-결합 부위는 불변 도메인 위로 융합된 완전한 가변 도메인 또는 가변 도메인의 접절한 프레임워크 영역 위로 그래프트된 상보성 결정 영역 (CDR)만을 포함할 수 있다. 항원-결합 부위는 야생형이거나 하나 이상의 아미노산 치환에 의해 변형될 수 있다. 이것은 인간 개체에서 면역원으로서의 불변 영역을 제거하지만, 외래 가변 영역에 대한 면역 반응의 가능성은 남아 있다 (LoBuglio, A.F. et al. (1989) "Mouse/Human Chimeric Monoclonal Antibody In Man: Kinetics And Immune Response," Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A.) 86:4220-4224). 또 다른 접근법은 인간-유래 불변 영역을 제공하는 것뿐만 아니라, 그것을 인간 형태에 가능한 가깝게 재성형하기 위하여 또한 가변 영역을 변형시키는 것에 초점을 맞춘다. 중쇄 및 경쇄 둘 다의 가변 영역은 문제의 항원에 대한 반응에서 달라지고 결합 용량을 결정하며, 주어진 종에서 상대적으로 보존되고 CDR에 대한 스캐폴딩을 잠재적으로 제공하는 4개의 프레임워크 영역 (FR)이 양옆에 있는, 3개의 상보성 결정 영역 (CDR)을 함유한다. 비-인간 항체가 특정 항원과 관련하여 제조될 때, 가변 영역은 비-인간 항체로부터 유래된 CDR을 변형될 인간 항체에 존재하는 FR에 그래프팅함으로써 "재성형" 또는 "인간화"될 수 있다. 이 접근법의 다양한 항체에의 적용은 문헌에 보고되어 있다: Sato, K. et al. (1993) Cancer Res 53:851-856. Riechmann, L. et al. (1988) "Reshaping Human Antibodies for Therapy," Nature 332:323-327; Verhoeyen, M. et al. (1988) "Reshaping Human Antibodies: Grafting An Antilysozyme Activity," Science 239:1534-1536; Kettleborough, C. A. et al. (1991) "Humanization Of A Mouse Monoclonal Antibody By CDR-Grafting: The Importance Of Framework Residues On Loop Conformation," Protein Engineering 4:773-783; Maeda, H. et al. (1991) "Construction Of Reshaped Human Antibodies With HIV-Neutralizing Activity," Human Antibodies Hybridoma

2:124-134; Gorman, S. D. et al. (1991) "Reshaping A Therapeutic CD4 Antibody," Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A.) 88:4181-4185; Tempest, P.R. et al. (1991) "Reshaping A Human Monoclonal Antibody To Inhibit Human Respiratory Syncytial Virus Infection in vivo," Bio/Technology 9:266-271; Co, M. S. et al. (1991) "Humanization Antibodies For Antiviral Therapy," Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A.) 88:2869-2873; Carter, P. et al. (1992) "Humanization Of An Anti-p185her2 Antibody For Human Cancer Therapy," Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A.) 89:4285-4289; 및 Co, M.S. et al. (1992) "Chimeric And Humanized Antibodies With Specificity For The CD33 Antigen," J. Immunol. 148:1149-1154. 일부 구체예에서, 인간화된 항체는 모든 CDR 서열을 보존한다 (예를 들어, 마우스 항체들로부터의 모든 6개의 CDR을 함유하는 인간화된 마우스 항체). 다른 구체예에서, 인간화된 항체는 원래의 항체와 비교하여 서열이 상이한 하나 이상의 CDR (1, 2, 3, 4, 5 또는 6개)을 가진다.

[0053]

설치류 또는 변형된 설치류 V 영역 및 인간 불변 도메인에 융합된 그것들의 관련된 상보성 결정 영역 (CDR)을 가지는 키메라 항체를 포함하여, 비-인간 면역글로불린으로부터 유래된 항원-결합 부위를 포함하는 많은 "인간화된" 항체 분자들이 기술되어 있다 (예를 들어 Winter et al. (1991) "Man-made Antibodies," Nature 349:293-299; Lobuglio et al. (1989) "Mouse/Human Chimeric Monoclonal Antibody In Man: Kinetics And Immune Response," Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A.) 86:4220-4224 (1989), Shaw et al. (1987) "Characterization Of A Mouse/Human Chimeric Monoclonal Antibody (17-1A) To A Colon Cancer Tumor-Associated Antigen," J. Immunol. 138:4534-4538, 및 Brown et al. (1987) "Tumor-Specific Genetically Engineered Murine/Human Chimeric Monoclonal Antibody," Cancer Res. 47:3577-3583 참조). 다른 참고문헌은 적절한 인간 항체 불변 도메인과의 융합 전에 인가 지지 프레임워크 영역 (FR)에 그래프팅된 설치류 CDR을 기술한다 (예를 들어 Riechmann, L. et al. (1988) "Reshaping Human Antibodies for Therapy," Nature 332:323-327; Verhoeven, M. et al. (1988) "Reshaping Human Antibodies: Grafting An Antilysozyme Activity," Science 239:1534-1536; 및 Jones et al. (1986) "Replacing The Complementarity-Determining Regions In A Human Antibody With Those From A Mouse," Nature 321:522-525 참조). 또 다른 참고문헌은 재조합에 의해 치장된(veneered) 설치류 프레임워크 영역에 의해 지지된 설치류 CDR을 기술한다. 예를 들어 유럽 특허 공개 번호 519,596 참조. 이 "인간화된" 분자들은 인간 수령체에서 그런 부분의 치료적 적용의 기간 및 유효성을 한정하는, 설치류 항-인간 항체 분자를 향한 원하지 않는 면역학적 반응을 최소화하기 위해 디자인된다. 또 사용될 수 있는 항체들을 인간화하는 다른 방법들은 문헌: Daugherty et al. (1991) "Polymerase Chain Reaction Facilitates The Cloning, CDR-Grafting, and Rapid Expression Of A Murine Monoclonal Antibody Directed Against The CD18 Component Of Leukocyte Integrins," Nucl. Acids Res. 19:2471-2476 및 미국 특허 번호 6,180,377; 6,054,297; 5,997,867; 및 5,866,692에 개시된다.

[0054]

## 2. 이중특이적 항체

[0055]

자연 항체는 오직 하나의 에피토프 종에만 결합할 수 있지만 (즉 "단일-특이적"임), 그 종의 다중 복사물에도 결합할 수 있다 (즉 그것들은 이가 또는 다가를 나타낼 수 있음). 항체의 기능성은 동시에 두 별도의 뚜렷한 항원들 (또는 동일 항원의 상이한 에피토프들)에 결합할 수 있는 다중특이적 항체-기반 분자를 생성함으로써 및/ 또는 동일한 에피토프 및/또는 항원에 대해 더 높은 결합가(valency)를 가지는 항체-기반 분자를 생성함으로써 향상될 수 있다.

[0056]

광범위한 재조합 이중특이적 및 삼중특이적 항체 포맷이 개발되어 있고 (예컨대 미국 특허 번호 8,277,806; 6,994,853; 6,551,592 및 6,171,586; 미국 특허 공개 번호 2010-0291112 및 2008-0057054; 및 PCT 공보 WO 2013/070565, WO 2012/156430, WO 2012/009544, WO 2009/132876, WO 2009/018386, WO 2008/003116, WO 2008/003103, WO 2007/146968, WO 2006/072152, WO 2002/020039, WO 2000/018806; WO 1999/042597, WO 1998/006749 및 WO 1998/003670 참조), 그것들 중 대부분은 항체 코어 (IgA, IgD, IgE, IgG 또는 IgM)를 항체 코어에 대한 또는 항체 코어 내의 추가의 에피토프-결합 부위 (예컨대 scFv, VL VH, 등)에 융합시키기 위해, 또는 다중의 에피토프-결합 부위 (예컨대 두 Fab 단편 또는 scFv)를 상호 융합시키기 위해 링커 웹타이드를 사용한다. 대안적인 포맷은 CH2-CH3 도메인 또는 대체 폴리웹타이드와 같은 다이머화 도메인에 에피토프-결합 부위 (예컨대 scFv, VL VH, 등)를 융합시키기 위해 링커 웹타이드를 사용한다 (WO 2005/070966, WO 2006/107786A WO 2006/107617A, WO 2007/046893). PCT 공보 WO 2013/174873, WO 2011/133886 및 WO 2010/136172는 CL 및 CH1 도메인이 그것들의 각각의 자연 위치로부터 스위치되고 VL 및 VH 도메인이 하나 이상의 항원에 결합되는 것을 허용하기 위해 변화된 (WO 2008/027236; WO 2010/108127) 삼중특이적 항체를 교시한다. PCT 공보 WO 2013/163427 및 WO 2013/119903은 결합 도메인을 포함하는 융합 다백질 부가물을 함유하기 위해 CH2 도메인을

변형시키는 것을 개시한다. PCT 공보 WO 2010/028797, WO2010028796 및 WO 2010/028795는 그것의 Fc 도메인에 추가의 VL 및 VH 도메인으로 대체되어서, 삼가 결합 분자를 형성하는 재조합 항체를 개시한다. PCT 공보 WO 2013/006544는 단일 폴리펩타이드 사슬로서 합성된 후 헤테로다이머 구조를 형성하기 위하여 단백질 가수분해가 수행된 다가 Fab 분자들을 개시한다. PCT 공보 WO 2014/022540, WO 2013/003652, WO 2012/162583, WO 2012/156430, WO 2011/086091, WO 2007/075270, WO 1998/002463, WO 1992/022583 및 WO 1991/003493은 추가의 결합 도메인 또는 기능성 기를 항체 또는 항체 부분에 추가하는 것 (예컨대 추가의 VL 및 VH 도메인을 항체의 경쇄 및 중쇄에 추가하는 것 또는 이종성 융합 단백질을 추가하는 것 또는 다중 Fab 도메인을 서로에 대해 사슬화하는 것)을 개시한다. 미국 특허 번호 7,695,936 및 특허 공보 2007/ 0196363은 두 항체들의 중쇄로부터 형성된 이중특이적 항체에 관련되는데, 그 중 하나는 그것의 중쇄로 엔지니어링된 돌기부분(protuberance)을 가지며 두 번째는 그것의 중쇄로 엔지니어링된 상보성 공동(cavity)을 가진다. 그런 상보성 "톱(knob)" 및 "홀(hole)"의 존재는 동일한 항체의 두 중쇄를 함유하는 단일특이적 동종-항체에 비하여 이중특이적 이종-항체 (각각의 그런 항체의 하나의 중쇄를 가짐)를 우선적으로 형성하는 것으로 교시된다.

### [0057] 3. 바람직한 Fc 도메인

[0058] 두 중쇄의 CH2 및 CH3 도메인은 세포의 Fc 수용체 (Fc γ Rs)에 의해 인식되는 Fc 도메인을 형성하기 위하여 상호 작용한다. 본원에서 사용되는 용어 "Fc 도메인"은 IgG 중쇄의 C-말단 영역을 규정하기 위해 사용된다. 예시의 인간 IgG1의 CH2-CH3 도메인의 아미노산 서열은 (SEQ ID NO:1)이다:

[0059] 231 240 250 260 270 280

[0060] APELLGGPSV FLFPPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD

[0061] 290 300 310 320 330

[0062] GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA

[0063] 340 350 360 370 380

[0064] PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE

[0065] 390 400 410 420 430

[0066] WESNGQPENN YKTTPPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE

[0067] 440 447

[0068] ALHNHYTQKS LSLSPGX

[0069] Kabat에서 제시된 것과 같이 EU 색인에 의해 넘버링되고, X는 리신 (K)이거나 없는 것이다.

[0070] 예시의 인간 IgG2의 CH2-CH3 도메인의 아미노산 서열은 (SEQ ID NO:2)이다:

[0071] 231 240 250 260 270 280

[0072] APPVA-GPSV FLFPPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVQFNWYVD

[0073] 290 300 310 320 330

[0074] GVEVHNAKTK PREEQFNSTF RVVSVLTVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPA

[0075] 340 350 360 370 380

[0076] PIEKTISKTK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDISVE

[0077] 390 400 410 420 430

[0078] WESNGQPENN YKTTPPMLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE

[0079] 440 447

[0080] ALHNHYTQKS LSLSPGX

[0081] Kabat에서 제시된 것과 같이 EU 색인에 의해 넘버링되고, X는 리신 (K)이거나 없는 것이다.

[0082] 예시의 인간 IgG3의 CH2-CH3 도메인의 아미노산 서열은 (SEQ ID NO:3)이다:

[0083]	231	240	250	260	270	280
[0084]	APELLGGPSV	FLFPPPKPKDT	LMISRTP EVT	CVVV DVSHED	PEVQFKWYVD	
[0085]	290	300	310	320	330	
[0086]	GVEVHN AAKTK	PREEQYNSTF	RVVS VLT VLH	QDWL NGKEYK	CKVSNK ALPA	
[0087]	340	350	360	370	380	
[0088]	PIEKTIS KTK	GQP REPQV YT	LPPS REEM TK	NQVSL TCL VK	GFY PSDIA VE	
[0089]	390	400	410	420	430	
[0090]	WE SSG QPENN	YNT TPPMLDS	DGSFF LYSKL	TVDKS RWQQG	NIFSCS VMHE	
[0091]	440	447				
[0092]	ALHNRFTQKS	LSLSPG <b>X</b>				
[0093]	Kabat	에서 제시된 것과 같이 EU 색인에 의해 넘버링되고, X는 리신 (K)이거나 없는 것이다.				
[0094]	예시의 인간 IgG4의 CH2-CH3 도메인의 아미노산 서열은 (SEQ ID NO:4)이다:					
[0095]	231	240	250	260	270	280
[0096]	APEFLGGPSV	FLFPPPKPKDT	LMISRTP EVT	CVVV DVSQ ED	PEVQFNWYVD	
[0097]	290	300	310	320	330	
[0098]	GVEVHN AAKTK	PREEQFN STY	RVVS VLT VLH	QDWL NGKEYK	CKVSNK GLPS	
[0099]	340	350	360	370	380	
[0100]	SIEKTIS KAK	GQP REPQV YT	LPPSQ EEM TK	NQVSL TCL VK	GFY PSDIA VE	
[0101]	390	400	410	420	430	
[0102]	WE SNG QPENN	YKT TPPVLDS	DGSFF LYSRL	TVDKS RWQEG	NVFSCS VMHE	
[0103]	440	447				
[0104]	ALHN HYTQKS	LSLS LG <b>X</b>				
[0105]	Kabat	에서 제시된 것과 같이 EU 색인에 의해 넘버링되고, X는 리신 (K)이거나 없는 것이다.				
[0106]	본 명세서 전체를 통해, IgG 중쇄의 불변 영역의 잔기들의 넘버링은 분명하게 본원에 참조로 포함된 Kabat et al., <i>Sequences of Proteins of Immunological Interest</i> , 5 <sup>th</sup> Ed. Public Health Service, NH1, MD (1991)에 있는 것과 같이 EU 색인의 것이다. "Kabat에서와 같은 EU 색인"은 인간 IgG1 EU 항체의 넘버링을 나타낸다. 면역글로불린의 성숙한 중쇄 및 경쇄의 가변 영역으로부터의 아미노산들은 사슬에서 아미노산의 위치에 의해 표시된다. Kabat은 항체들에 대한 수많은 아미노산 서열을 기술하였고, 각 하위그룹에 대한 아미노산 공통 서열을 확인하였으며, 각 아미노산에 잔기 번호를 배정하였다. Kabat의 넘버링 도식은 보존된 아미노산을 참조하여 문제의 항체를 Kabat의 공통 서열들 중 하나와 일렬배열함으로써 그의 개요서에 포함되지 않은 항체들에도 확대될 수 있다. 잔기 번호를 배정하는 이 방법은 그 분야에서 표준이 되었고 키메라 또는 인간화된 변종을 포함하여, 상이한 항체에서 동등한 위치에 있는 아미노산들을 쉽게 확인할 수 있다. 예를 들어, 인간 항체 경쇄의 위치 50에 있는 아미노산은 마우스 항체 경쇄의 위치 50에 있는 아미노산에 대해 동등한 위치를 차지한다.					
[0107]	비록 경계는 약간 달라질 수 있지만, 인간 IgG Fc 도메인의 CH2 도메인은 보통 Kabat의 EU 넘버링 시스템에 따라 인간 IgG의 아미노산 231로부터 아미노산 341까지 연장된다. 인간 IgG의 CH3 도메인은 보통 Kabat의 EU 넘버링 시스템에 따라 아미노산 342로부터 447까지 연장된다. "힌지 영역" 또는 "힌지 도메인"은 일반적으로 인간 IgG1의 Glu216으로부터 Pro230까지 뻗어 있는 것으로 규정된다.					
[0108]	다형태는 항체 불변 영역 내에서 많은 상이한 위치에서 관찰되었고 (예컨대 Fc 위치, 이를테면 Kabat에 제시된 것과 같은 EU 색인에 의해 넘버링된 위치 270, 272, 312, 315, 356 및 358에 한정되는 것은 아님), 그러므로 제공된 서열과 선행 기술의 서열 사이에 약간의 차이가 존재할 수 있다. 인간 면역글로불린의 다형태 형태는 잘-					

특성확인되어 있다. 현재, 18개의 Gm 알로타입(allotype)이 알려져 있다: G1m (1, 2, 3, 17) 또는 G1m (a, x, f, z), G2m (23) 또는 G2m (n), G3m (5, 6, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 21, 24, 26, 27, 28) 또는 G3m (b1, c3, b3, b0, b3, b4, s, t, g1, c5, u, v, g5) (Lefranc, et al., The Human IgG subclasses: molecular analysis of structure, function 및 regulation. Pergamon, Oxford, pp. 43-78 (1990); Lefranc, G. et al., 1979, Hum. Genet.: 50, 199-211). 특이하게 본 발명의 방법에 유용한 항체들은 임의의 면역글로불린 유전자의 임의의 알로타입, 아이소알로타입 또는 하플로타입을 통합할 수 있고, 본원에 제공된 서열들의 알로타입, 아이소알로타입 또는 하플로타입에 제한되지 않는 것으로 고려된다. 나아가, 일부 발현 시스템에서 CH3 도메인의 C-말단 아미노산 잔기 (상기 진하게 표시됨)는 번역 후에 제거될 수 있다. 따라서, CH3 도메인의 C-말단 잔기는 본원에 제공된 B7-H3-결합 분자 및 PD-1-결합 분자의 선택적인 아미노산 잔기이다. 특이하게 본 발명에는 CH3 도메인의 C-말단 잔기가 결핍된 그런 결합 분자들이 포함된다. 또한 특이하게 본 발명에는 CH3 도메인의 C-말단 리신 잔기를 포함하는 그런 결합 분자들이 포함된다.

[0109] 존재하는 경우, CH1 도메인 및/또는 헌지 영역은 임의의 아이소타입의 것일 수 있지만 (예컨대 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4), 바람직하게는 원하는 Fc 도메인과 동일한 아이소타입의 것이다.

[0110] 예시의 인간 IgG1 CH1 도메인의 아미노산 서열은 (**SEQ ID NO:8**)이다:

[0111] ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS

[0112] GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRV.

[0113] 예시의 인간 IgG2 CH1 도메인의 아미노산 서열은 (**SEQ ID NO:60**)이다:

[0114] ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS

[0115] GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT YTCNVNDHKPS NTKVDKTV.

[0116] 예시의 인간 IgG4 CH1 도메인의 아미노산 서열은 (**SEQ ID NO:61**)이다:

[0117] ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS

[0118] GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT YTCNVNDHKPS NTKVDKRV.

[0119] IgG4 CH1 도메인 및 안정화된 헌지 (**SEQ ID NO:16**)의 아미노산 서열은 하기에 제시된다.

[0120] ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS

[0121] GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT YTCNVNDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP

[0122] 예시의 인간 IgG1 헌지 영역의 아미노산 서열은 (**SEQ ID NO:10**)이다:

[0123] EPKSCDKTHCPPCP.

[0124] 예시의 인간 IgG2 헌지 영역의 아미노산 서열은 (**SEQ ID NO:62**)이다:

[0125] ERKCCVECPPERKCCVECPPCP.

[0126] 예시의 인간 IgG4 헌지 영역의 아미노산 서열은 (**SEQ ID NO:11**)이다:

[0127] ESKYGPPCPSCP.

[0128] 활성화 및 억제 신호는 Fc 감마 수용체 (Fc γ R)가 Fc 도메인에 결합된 후에 그 수용체를 통해 변환된다. 이 전혀 다른 반대의 기능은 상이한 수용체 아이소형태들 중에서도 구조적 차이로부터 유발된다. 면역수용체 티로신-기반 활성화 모티프 (ITAM) 또는 면역수용체 티로신-기반 억제 모티프 (ITIM)로 불리는 수용체의 세포질 신호전달 도메인 내의 두 구별되는 도메인은 상이한 반응을 설명해준다. 이 구조들에 대한 상이한 세포질 효소들의 충원은 Fc γ R-매개된 세포 반응의 결과를 지시한다. ITAM-함유 Fc γ R 복합체는 Fc γ RI, Fc γ RIIA, Fc γ RIIIA를 포함하는 반면, ITIM-함유 복합체는 Fc γ RIIB만을 포함한다. 인간 호중구는 Fc γ RIIA 유전자를 발현한다. 면역 복합체 또는 특이적 항체 교차 결합을 통한 Fc γ RIIA 클러스터링은 ITAM을 ITAM 인산화를 용이하게 해주는 수용체-회합 키나아제와 함께 응집하는 작용을 한다. ITAM 인산화는 Syk 키나아제에 대한 도킹 부위(docking site)로서 작용하고, 그것의 활성화는 하류 기질 (예컨대 PI<sub>3</sub>K)의 활성화를 초래한다. 세포의 활성화는 전염증성 매개인 자들의 방출을 유도한다. Fc γ RIIB 유전자는 B 립프구상에서 발현된다; 그것의 세포외재성 도메인은 Fc γ RIIA에 대해 96% 동일하고 구별할 수 없는 방식으로 IGG 복합체에 결합한다. Fc γ RIIB의 세포질 도메인에서 ITIM의 존

재는 Fc γ R의 이 억제성 하위부류를 규정한다. 최근에 이 억제의 분자적 기초가 수립되었다. 활성화 Fc γ R과 함께 공동-결찰될 때, Fc γ RIIB의 ITIM은 인산화되고, ITAM-함유 Fc γ R-매개된 티로신 키나아제 활성화의 결과로서 방출된 포스포이노시톨 메신저를 가수분해하는 이노시톨 폴리포스페이트 5'-포스파타제의 SH2 도메인 (SHI P)을 끌어당겨서, 그 결과 세포내 Ca<sup>++</sup>의 유입을 방지한다. 그러므로 Fc γ RIIB의 교차 결합은 Fc γ R 결찰에 대한 활성화 반응을 약화시키고 세포의 반응성을 억제한다. 그러므로 B 세포 활성화, B 세포 증식 및 항체 분비가 저지된다. 또한, 신생아 Fc 수용체 (FcRn)와의 상호작용은 엔도솜으로부터 세포 표면으로의 IgG 분자들의 재활용 및 혈액으로의 방출을 막개한다.

[0129] Fc 도메인의 변형은 정상적으로 변경된 표현형, 예를 들면 변경된 혈청 반감기, 변경된 안정성, 세포 효소들에 대한 변경된 민감성 또는 변경된 이펙터 기능을 유발한다. 이펙터 기능과 관련하여, 예를 들면 암 치료에서 항체의 유효성을 향상시키기 위하여, 본 발명의 방법에 사용하기 위해 B7-H3-결합 분자 및/또는 PD-1-결합 분자 (예컨대 항-B7-H3 및 항-PD-1 항체)의 Fc 도메인을 변경시키는 것이 바람직할 수 있다. 이펙터 기능의 감소 또는 제거는 특정 경우에, 예를 들면 작용 메커니즘이 표적 항원을 가지고 있는 세포의 사멸이 아니라, 차단 또는 길항작용을 포함하는 경우에 바람직하다. 증가된 이펙터 기능은 일반적으로 바람직하지 못한 세포, 예컨대 종양 및 외래 세포에 대해 지시될 때 바람직한데, 그 경우 Fc γ R은 저수준으로 발현된다, 예를 들어 저수준의 Fc γ RIIB를 가진 종양-특이적 B 세포가 발현된다 (예컨대 비-호지킨 림프종, CLL 및 베켓 림프종에서).

[0130] 본 발명의 방법에 사용하기 위한 B7-H3-결합 분자 및/또는 PD-1-결합 분자 (예컨대 항-B7-H3 및 항-PD-1 항체)의 Fc 도메인은 완전한 Fc 도메인 (예컨대 완전한 IgG Fc 도메인) 또는 완전한 Fc 도메인의 단지 단편일 수 있다. 그러므로, 그런 도메인을 함유하는 본 발명의 방법에 유용한 분자들의 Fc 도메인은 완전한 Fc 도메인의 CH2 도메인의 일부 또는 전부 및/또는 CH3 도메인의 일부 또는 전부를 포함하거나, 또는 변종 CH2 및/또는 변종 CH3 서열 (예를 들면 완전한 Fc 도메인의 CH2 또는 CH3 도메인과 관련하여 하나 이상의 삽입 및/또는 하나 이상의 결실을 포함할 수 있음)을 포함할 수 있다. 그런 Fc 도메인은 비-Fc 폴리펩타이드 부분을 포함하거나, 또는 자연적으로 완전하지 않은 Fc 도메인의 일부를 포함하거나, 또는 CH2 및/또는 CH3 도메인의 자연적으로 발생하지 않은 배향 (예컨대, 두 CH2 도메인 또는 두 CH3 도메인, 또는 N-말단에서 C-말단 방향으로 CH2 도메인에 결합된 CH3 도메인, 등과 같은)을 포함할 수 있다. 비록 B7-H3-결합 분자 및/또는 PD-1-결합 분자의 Fc 도메인이 하나 이상의 Fc 수용체 (예컨대 Fc γ R(들))에 결합하는 능력을 가지고 있어도, 보다 바람직하게 그런 Fc 도메인은 Fc γ RIA (CD64), Fc γ RIIA (CD32A), Fc γ RIIB (CD32B), Fc γ RIIIA (CD16a) 또는 Fc γ RIIIB (CD16b)에 대한 변경된 결합을 유발하거나 (야생형 Fc 도메인에 의해 나타난 결합과 비교하여) 또는 하나 이상의 Fc γ R (예컨대 억제 수용체(들))에 결합하는 그런 Fc 도메인의 능력을 실질적으로 제거할 것이다.

[0131] 특정 구체예에서 본 발명의 방법에 사용하기 위한 분자들은 활성화 및/또는 억제성 Fc γ 수용체에 대한 변경된 친화성을 가지는 변종 Fc 도메인을 포함할 수 있다. 한 구체예에서, 분자는 야생형 Fc 도메인을 가지는 비슷한 분자에 비하여, Fc γ RIIB에 대해 증가된 친화성 및 Fc γ RIIIA 및/또는 Fc γ RIIA에 대해 감소된 친화성을 가지는 변종 Fc 도메인을 포함한다. 추가의 구체예에서, 본 발명의 방법에 사용하기 위한 분자들은 야생형 Fc 도메인을 가지는 비슷한 분자에 비하여, Fc γ RIIB에 대해 감소된 친화성 및 Fc γ RIIIA 및/또는 Fc γ RIIA에 대해 증가된 친화성을 가지는 변종 Fc 도메인을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 방법에 사용하기 위한 분자들은 야생형 Fc 도메인을 가지는 비슷한 분자에 비하여, Fc γ RIIB에 대해 감소된 친화성 및 Fc γ RIIIA 및/또는 Fc γ RIIA에 대해 감소된 친화성을 가지는 변종 Fc 도메인을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 방법에 사용하기 위한 분자들은 야생형 Fc 도메인을 가지는 비슷한 분자에 비하여, Fc γ RIIB에 대해 변화되지 않은 친화성 및 Fc γ RIIIA 및/또는 Fc γ RIIA에 대해 감소된 (또는 증가된) 친화성을 가지는 변종 Fc 도메인을 포함한다.

[0132] 특정 구체예에서, 본 발명의 방법에 사용하기 위한 분자들은 면역글로불린이 향상된 이펙터 기능을 가지도록 Fc γ RIIIA 및/또는 Fc γ RIIA에 대해 변경된 친화성을 가지는 변종 Fc 도메인을 포함한다. 이펙터 세포 기능의 비제한적 실례로는 항체 의존성 세포 매개된 세포독성, 항체 의존성 식세포작용, 식세포작용, 옵소닌화, 옵소닌성 식세포작용, 세포 결합, 로세팅, Clq 결합 및 보체 의존성 세포 매개된 세포독성을 포함한다.

[0133] 변종 Fc 도메인은 기술분야에 잘 알려져 있고, 임의의 공지된 변종 Fc 도메인들이 기능적으로 분석되는 바, 예컨대 NK 의존성 또는 대식세포 의존성 분석에서 Fc 도메인 (또는 그것의 일부)를 포함하는 세포에 의해 나타난 이펙터 기능을 부여하거나 변형시키기 위해 본 발명에 사용될 수 있다. 예를 들어, 이펙터 기능을 변경시키는 것으로서 확인된 Fc 도메인 변종은 PCT 공보 WO 04/063351; WO 06/088494; WO 07/024249; WO 06/113665; WO 07/021841; WO 07/106707; 및 WO 2008/140603에 개시되어 있고, 이 문헌들에 개시된 임의의 적합한 변종이 본 발명의 분자에 사용될 수 있다.

**표 4**

예시의 단일, 이중, 삼중, 사중 및 오중 Fc 도메인 돌연변이들의 목록

바람직한 활성화 Fc 도메인의 변화			
단일-부위 변화			
F243L	R292G	D270E	R292P
Y300L	P396L		
이중-부위 변화			
F243L 및 R292P	F243L 및 Y300L	F243L 및 P396L	R292P 및 Y300L
D270E 및 P396L	R292P 및 V305I	P396L 및 Q419H	P247L 및 N421K
R292P 및 P396L	Y300L 및 P396L	R255L 및 P396L	R292P 및 P305I
K392T 및 P396L			
삼중-부위 변화			
F243L, P247L 및 N421K		P247L, D270E 및 N421K	
F243L, R292P 및 Y300L		R255L, D270E 및 P396L	
F243L, R292P 및 V305I		D270E, G316D 및 R416G	
F243L, R292P 및 P396L		D270E, K392T 및 P396L	
F243L, Y300L 및 P396L		D270E, P396L 및 Q419H	
V284M, R292L 및 K370N		R292P, Y300L 및 P396L	
사중-부위 변화			
L234F, F243L, R292P 및 Y300L		F243L, P247L, D270E 및 N421K	
L234F, F243L, R292P 및 Y300L		F243L, R255L, D270E 및 P396L	
L235I, F243L, R292P 및 Y300L		F243L, D270E, G316D 및 R416G	
L235Q, F243L, R292P 및 Y300L		F243L, D270E, K392T 및 P396L	
P247L, D270E, Y300L 및 N421K		F243L, R292P, Y300L 및 P396L	
R255L, D270E, R292G 및 P396L		F243L, R292P, V305I 및 P396L	
R255L, D270E, Y300L 및 P396L		F243L, D270E, P396L 및 Q419H	
D270E, G316D, P396L 및 R416G			
오중-부위 변화			
L235V, F243L, R292P, Y300L 및 P396L		F243L, R292P, V305I, Y300L 및 P396L	
L235P, F243L, R292P, Y300L 및 P396L			

[0135]

특히 바람직한 변종은 그룹 A 내지 AI로부터 선택된 하나 이상의 변형을 포함한다.

A	228E, 228K, 228Y 또는 228G;
B	230A, 230E, 230Y 또는 230G;
C	231E, 231K, 231Y, 231P 또는 231G;
D	232E, 232K, 232Y, 232G;
E	233D;
F	234I 또는 234F;
G	235D, 235Q, 235P, 235I 또는 235V;
H	239D, 239E, 239N 또는 239Q;
I	240A, 240I, 240M 또는 240T;
J	243R, 243, 243Y, 243L, 243Q, 243W, 243H 또는 243I;
K	244H;
L	245A;
M	247G, 247V 또는 247L;
N	262A, 262E, 262I, 262T, 262E 또는 262F;
O	263A, 263I, 263M 또는 263T;
P	264F, 264E, 264R, 264I, 264A, 264T 또는 264W;
Q	265F, 265Y, 265H, 265I, 265L, 265T, 265V, 265N 또는 265Q;
R	266A, 266I, 266M 또는 266T;
S	271D, 271E, 271N, 271Q, 271K, 271R, 271S, 271T, 271H, 271A, 271V, 271L, 271I, 271F, 271M, 271Y, 271W 또는 271G;
T	273I;
U	275L 또는 275W;
V	281D, 281K, 281Y 또는 281P;
W	284E, 284N, 284T, 284L, 284Y 또는 284M;
X	291D, 291E, 291Q, 291T, 291H, 291I 또는 291G;

[0136]

Y	299A, 299D, 299E, 299F, 299G, 299H, 299I, 299K, 299L, 299M, 299N, 299P, 299Q, 299R, 299S, 299V, 299W 또는 299Y;
Z	302I;
AA	304D, 304N, 304T, 304H 또는 304L
AB	305I;
AC	313F;
AD	323I;
AE	325A, 325D, 325E, 325G, 325H, 325I, 325L, 325K, 325R, 325S, 325F, 325M, 325T, 325V, 325Y, 325W 또는 325P;
AF	328D, 328Q, 328K, 328R, 328S, 328T, 328V, 328I, 328Y, 328W, 328P, 328G, 328A, 328E, 328F, 328H, 328M 또는 328N;
AG	330L, 330Y, 330I 또는 330V;
AH	332A, 332D, 332E, 332H, 332N, 332Q, 332T, 332K, 332R, 332S, 332V, 332L, 332F, 332M, 332W, 332P, 332G 또는 332Y; 및
AI	336E, 336K 또는 336Y

[0137]

[0138]

보다 구체적으로 바람직한 변종은 그룹 1 내지 105로부터 선택된 하나 이상의 변형을 포함한다.

그룹	변종	그룹	변종
1	A330L / I332E	54	S239D / D265L / N297D / I332E
2	D265F / N297E / I332E	55	S239D / D265T / N297D / I332E
3	D265Y / N297D / I332E	56	S239D / D265V / N297D / I332E
4	D265Y / N297D / T299L / I332E	57	S239D / D265Y / N297D / I332E
5	F241E / F243Q / V262T / V264F	58	S239D / I332D
6	F241E / F243Q / V262T / V264E / I332E	59	S239D / I332E
7	F241E / F243R / V262E / V264R	60	S239D / I332E / A330I
8	F241E / F243R / V262E / V264R / I332E	61	S239D / I332N
9	F241E / F243Y / V262T / V264R	62	S239D / I332Q
10	F241E / F243Y / V262T / V264R / I332E	63	S239D / N297D / I332E
11	F241L / F243L / V262I / V264I	64	S239D / N297D / I332E / A330Y
12	F241L / V262I	65	S239D / N297D / I332E / A330Y / F241S / F243H / V262T / V264T
13	F241R / F243Q / V262T / V264R	66	S239D / N297D / I332E / K326E
14	F241R / F243Q / V262T / V264R / I332E	67	S239D / N297D / I332E / L235D
15	F241W / F243W / V262A / V264A	68	S239D / S298A / I332E
16	F241Y / F243Y / V262T / V264T	69	S239D / V264I / A330L / I332E
17	F241Y / F243Y / V262T / V264T / N297D / I332E	70	S239D / V264I / I332E
18	F243L / V262I / V264W	71	S239D / V264I / S298A / I332E
19	P243L / V264I	72	S239E / D265N
20	L328D / I332E	73	S239E / D265Q
21	L328E / I332E	74	S239E / I332D
22	L328H / I332E	75	S239E / I332E

[0139]

23	L328I / I332E	76	S239E / I332N
24	L328M / I332E	77	S239E / I332Q
25	L328N / I332E	78	S239E / N297D / I332E
26	L328Q / I332E	79	S239E / V264I / A330Y / I332E
27	L328T / I332E	80	S239E / V264I / I332E
28	L328V / I332E	81	S239E / V264I / S298A / A330Y / I332E
29	N297D / A330Y / I332E	82	S239N / A330L / I332E
30	N297D / I332E	83	S239N / A330Y / I332E
31	N297D / I332E / S239D / A330L	84	S239N / I332D
32	N297D / S298A / A330Y / I332E	85	S239N / I332E
33	N297D / T299L / I332E	86	S239N / I332N
34	N297D / T299F / I332E / N297D / T299H / I332E	87	S239N / I332Q
35	N297D / T299I / I332E	88	S239N1S298A / I332E
36	N297D / T299L / I332E	89	S239Q / I332D
37	N297D / T299V / I332E	90	S239Q / I332E
38	N297E / I332E	91	S239Q / I332N
39	N297S / I332E	92	S239Q / I332Q
40	P230A / E233D / I332E	93	S239Q / V264I / I332E
41	P244H / P245A / P247V	94	S298A / I332E
42	S239D / A330L / I332E	95	V264E / N297D / I332E
43	S239D / A330Y / I332E	96	V264I / A330L / I332E
44	S239D / A330Y / I332E / K326E	97	V264I / A330Y / I332E
45	S239D / A330Y / I332E / K326T	98	V264I / I332E
46	S239D / A330Y / I332E / L234I	99	V264I / S298A / I332E
47	S239D / A330Y / I332E / L235D	100	Y296D / N297D / I332E
48	S239D / A330Y / I332E / V240I	101	Y296E / N297D / I332E
49	S239D / A330Y / I332E / V264T	102	Y296H / N297D / I332E
50	S239D / A330Y / I332E / V266I	103	Y296N / N297D / I332E
51	S239D / D265F / N297D / I332E	104	Y296Q / N297I / I332E
52	S239D / D265H / N297D / I332E	105	Y296T / N297D / I332E
53	S239D / D265I / N297D / I332E		

[0140]

[0141] 특히 바람직한 구체예에서, 발명은 변종이 증가된 ADCC 활성 및/또는 Fc $\gamma$ RIIA (CD16A)에 대한 증가된 결합을 부여하는 또는 가지고, 또한 Fc $\gamma$ RIIB (CD32B)에 대한 감소된 결합을 가질 수 있는 변종 Fc 도메인을 포함하는 B7-H3-결합 분자를 포함한다. CD16A에 대한 증가된 결합을 가지고 CD32B에 대한 감소된 결합을 추가적으로 가질 수 있는 인간 IgG1 Fc 도메인의 예시적인 변종들은 L235V, F243L, R292P, Y300L, V305I 또는 P296L 치환을 함유한다. 바람직한 B7-H3-결합 분자는 치환: L235V, F243L, R292P, Y300L, V305I 및 P396L 중 임의로 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개를 포함하는 변종 IgG1 Fc 도메인을 포함한다. 이 아미노산 치환들은 임의의 조합으로 인간 IgG1 Fc 도메인에 존재할 수 있다.

[0142]

한 구체예에서, B7-H3-결합 분자는 Fc 도메인에 적어도 하나의 변형을 가지는 변종 Fc 도메인을 포함할 것이다. 특정 구체예에서, 변종 Fc 도메인은 L235V, F243L, R292P, Y300L, V305I 및 P396L로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 하나의 치환을 포함한다.

[0143]

특정 구체예에서, 변종 Fc 도메인은

[0144]

(A) F243L, R292P, Y300L, V305I 및 P396L로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 하나의 치환;

[0145]

(B) (1) F243L 및 P396L;

[0146]

(2) F243L 및 R292P; 및

[0147]

(3) R292P 및 V305I

로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 2개의 치환;

[0149]

(C) (1) F243L, R292P 및 Y300L;

[0150]

(2) F243L, R292P 및 V305I;

- [0151] (3) F243L, R292P 및 P396L; 및
- [0152] (4) R292P, V305I 및 P396L
- [0153] 로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 3개의 치환;
- [0154] (D) (1) F243L, R292P, Y300L 및 P396L; 및
- [0155] (2) F243L, R292P, V305I 및 P396L
- [0156] 로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 4개의 치환; 또는
- [0157] (E) (1) F243L, R292P, Y300L, V305I 및 P396L; 및
- [0158] (2) L235V, F243L, R292P, Y300L 및 P396L
- [0159] 로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 4개의 치환을 포함한다.
- [0160] 다른 특정 구체예에서, 변종 Fc 도메인은
- [0161] (A) F243L, R292P 및 Y300L;
- [0162] (B) L235V, F243L, R292P, Y300L 및 P396L; 또는
- [0163] (C) F243L, R292P, Y300L, V305I 및 P396L
- [0164] 의 치환을 포함한다.
- [0165] 특정 구체예에서 PD-1-결합 분자는 변종이 야생형 Fc 도메인 (**SEQ ID NO:1**)에 의해 나타난 결합에 비하여 Fc γ RIIIA (CD16a)에 대해 감소된 (또는 실질적으로 없는) 결합을 부여하는 또는 가지는 변종 Fc 도메인을 포함한다.
- [0166] Fc γ R에 대해 감소된 결합을 가지는 인간 IgG1 Fc 도메인의 예시의 변종은 L234A, L235A, D265A, N297A 또는 N297Q 치환을 함유한다. 바람직한 PD-1-결합 분자는 치환: L234A, L235A, D265A, N297A 및 N297Q 중 임의로 1, 2, 3, 4, 또는 전부 5개를 포함하는 변종 IgG1 Fc 도메인을 포함한다. 이 아미노산 치환들은 인간 IgG1 Fc 도메인에 임의의 조합으로 존재할 수 있다.
- [0167] 한 구체예에서, PD-1-결합 분자는 Fc 도메인에 적어도 하나의 변형을 가지는 변종 Fc 도메인을 포함할 것이다. 특정 구체예에서, 변종 Fc 도메인은 L234A, L235A, D265A 및 N297Q로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 하나의 치환을 포함한다. L234A, L235A, D265A, N297A 및 N297Q 치환이 이펙터 기능을 없애기 때문에, 이펙터 기능이 요구되는 상황에서는 이 치환들은 바람직하게는 사용되지 않아야 할 것이다.
- [0168] 특정 구체예에서, 변종 Fc 도메인은
- [0169] (A) L234A, L235A;
- [0170] (B) D265A;
- [0171] (D) N297A; 또는
- [0172] (C) N297Q
- [0173] 의 치환을 포함한다.
- [0174] 발명의 방법에 사용하기 위한 PD-1 결합 분자의 CH2 및 CH3 도메인에 대한 바람직한 IgG 서열은 L234A/L235A 치환을 가질 것이다 (**SEQ ID NO:5**):
- [0175] APEAGGPSV FLFPPPKD TLMISRTPEVT CVVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK
- [0176] PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT
- [0177] LPSSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPPPVLDs DGSFFLYSKL
- [0178] TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGX
- [0179] 상기에서, X는 리신 (K)이거나 없는 것이다.

- [0180] 특히 바람직한 구체예에서, 본 발명의 방법에 사용하기 위한 Fc 도메인-함유 PD-1-결합 분자의 CH2-CH3 도메인은 Fc<sub>y</sub>RIIIA (CD16a)에 대해 감소된 (또는 실질적으로는 없는) 결합 및/또는 감소된 이펙터 기능 (야생형 IgG1 Fc 도메인 (**SEQ ID NO:1**)에 의해 나타난 결합에 비하여)을 본질적으로 나타내는 것일 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 방법에 사용하기 위한 Fc 도메인-함유 PD-1-결합 분자의 CH2-CH3 도메인은 IgG2 Fc 도메인 또는 IgG4 Fc 도메인일 수 있다.
- [0181] 바람직한 구체예에서, 본 발명의 방법에 사용하기 위한 PD-1-결합 분자는 IgG4 Fc 도메인을 포함한다. 본 발명에서 이용된 IgG4 Fc 도메인이 Kabat에서 제시된 것과 같이 EU 색인에 의해 넘버링되는 바, 각 교환의 발생률을 감소시키기 위해 또한 S228P와 같은 안정화 힌지 돌연변이 (예컨대 ESKYGPPCPPCP (**SEQ ID NO:12**))의 도입을 포함하는 경우다 (Lu *et al.*, (2008) "The Effect Of A Point Mutation On The Stability Of IgG4 As Monitored By Analytical Ultracentrifugation," *J. Pharm. Sci.* 97:960-969). 기술분야에 알려져 있는 다른 안정화 돌연변이가 IgG4 Fc 도메인에 도입될 수 있다 (Peters, P *et al.*, (2012) "Engineering an Improved IgG4 Molecule with Reduced Disulfide Bond Heterogeneity and Increased Fab Domain Thermal Stability," *J. Biol. Chem.*, 287:24525-24533; PCT 특허 공개 번호: WO 2008/145142). 추가적으로, 상기에서 주지된 것과 같이, 존재하는 경우, CH1 도메인 및/또는 힌지는 바람직하게는 원하는 Fc 도메인과 동일한 아이소타입의 것이다. 따라서, 그런 구체예에서 PD-1-결합 분자 (예컨대 항체)는 IgG4 CH1 (예컨대 **SEQ ID NO:9** 참조), 안정화된 IgG4 힌지 (예컨대 **SEQ ID NO:12** 참조) 및 IgG4 CH2-CH3 도메인 (예컨대 **SEQ ID NO:4** 참조)을 포함할 것이다.
- [0182] Fc 도메인을 포함하는 단백질들의 혈청 반감기는 FcRn에 대한 Fc 도메인의 결합 친화성을 증가시킴으로써 증가될 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "반감기"는 분자의 투여 후에 분자의 평균 생존 시간의 척도인 분자의 약물동역학적 특성을 의미한다. 반감기는 대상체의 신체 (예컨대 인간 환자 또는 다른 포유류)로부터 또는 그것의 특정 구획으로부터, 예를 들면 혈청에서 측정되는 바, 즉 순환 반감기로, 또는 다른 조직에서 공지량의 분자의 50%를 제거하기 위해 필요한 시간으로서 표시될 수 있다. 일반적으로, 투여된 분자에 대한 반감기의 증가는 순환계에서 그 분자의 평균 체류 시간 (MRT)의 증가를 초래한다.
- [0183] 일부 구체예에서, 본 발명의 방법에 사용하기 위한 B7-H3-결합 분자 및/또는 PD-1-결합 분자는 변종 Fc 도메인을 포함하고, 변종 Fc 도메인은 분자가 (야생형 Fc 도메인의 반감기에 비하여) 증가된 반감기를 가지도록, 야생형 Fc 도메인에 비해 적어도 하나의 아미노산 변형을 포함한다.
- [0184] 일부 구체예에서, 본 발명의 방법에 사용하기 위한 B7-H3-결합 분자 및/또는 PD-1-결합 분자는 변종 Fc 도메인을 포함하고, 변종 Fc 도메인은 238, 250, 252, 254, 256, 257, 256, 265, 272, 286, 288, 303, 305, 307, 308, 309, 311, 312, 317, 340, 356, 360, 362, 376, 378, 380, 382, 413, 424, 428, 433, 434, 435 및 436으로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 반감기 연장 아미노산 치환을 포함한다. Fc 도메인-함유 분자의 반감기를 증가시킬 수 있는 수많은 특정 돌연변이가 기술분야에 알려져 있고, 예를 들면 M252Y, S254T, T256E 및 그것들의 조합을 포함한다. 예를 들어 미국 특허 번호 6,277,375, 7,083,784; 7,217,797, 8,088,376; 미국 공개 번호 2002/0147311; 2007/0148164; 및 국제 공개 번호 WO 98/23289; WO 2009/058492; 및 WO 2010/033279 참조 (그것들의 전문이 본원에 참조로 포함됨). 반감기가 향상된 Fc 도메인-함유 분자는 또한 Fc 도메인 잔기 250, 252, 254, 256, 257, 288, 307, 309, 311, 378, 428, 433, 434, 435 및 436 중 둘 이상에서의 치환을 가진 것들을 포함한다. 특히, 둘 이상의 치환이 T250Q, M252Y, S254T, T256E, K288D, T307Q, V308P, A378V, M428L, N434A, H435K, Y436I로부터 선택된다.
- [0185] 특정 구체예에서, 변종 Fc 도메인은
- [0186] (A) M252Y, S254T 및 T256E;
- [0187] (B) M252Y 및 S254T;
- [0188] (C) M252Y 및 T256E;
- [0189] (D) T250Q 및 M428L;
- [0190] (E) T307Q 및 N434A;
- [0191] (F) A378V 및 N434A;
- [0192] (G) N434A 및 Y436I;
- [0193] (H) V308P 및 N434A; 또는

- [0194] (I) K288D 및 H435K
- [0195] 의 치환을 포함한다.
- [0196] 본 발명은 추가로
- [0197] (A) 이펙터 기능 및/또는 Fc γ R을 변경시키는 하나 이상의 돌연변이; 및
- [0198] (B) 혈청 반감기를 연장시키는 하나 이상의 돌연변이
- [0199] 를 포함하는 변종 Fc 도메인을 포함한다.
- [0200] 본 발명의 방법에 사용하기 위한 B7-H3-결합 분자 및/또는 PD-1-결합 분자의 두 상호작용하는 Fc 도메인-함유 폴리펩타이드 사슬의 CH2-CH3 도메인의 두 CH2 및/또는 두 CH3 도메인은 서열이 동일할 필요가 없고, 유익하게도 두 폴리펩타이드 사슬 사이에서의 복합체 형성을 강화시키기 위해 변형된다 (예를 들어 WO 98/50431; WO2007/110205; WO2011/143545; WO 2012/058768; WO 2013/06867 참조). 예를 들어, 아미노산 치환 (바람직하게는 "놉"을 형성하는 벌키 측면기를 포함하는 아미노산, 예컨대 트립토판으로의 치환)은 입체적 간섭이 유사하게 돌연변이된 도메인과의 상호작용을 방해하고 돌연변이된 도메인을 상보하는, 또는 수용하는 돌연변이가 그 안에 엔지니어링되어 있는 도메인과 쌍을 이루도록 강요하게 되도록 CH2 또는 CH3 도메인에 도입될 수 있다. 그런 돌연변이 세트는 본 발명의 Fc 도메인-함유 B7-H3-결합 분자 및/또는 PD-1-결합 분자의 폴리펩타이드 중 어느 것에라도 엔지니어링될 수 있다. 호모다이머화를 능가하는 헤테로다이머화를 선호하기 위한 단백질 엔지니어링 방법은, 특히 면역글로불린-유사 분자의 엔지니어링과 관련하여 기술분야에 잘 알려져 있고, 본원에 포함된다 (예컨대 Ridgway *et al.* (1996) "'Knobs-Into-Holes' Engineering Of Antibody CH3 Domain For Heavy Chain Heterodimerization," Protein Engr. 9:617-621, Atwell *et al.* (1997) "Stable Heterodimers From Remodeling The Domain Interface Of A Homodimer Using A Phage Display Library," J. Mol. Biol. 270: 26-35, and Xie *et al.* (2005) "A New Format Of Bi-specific Antibody: Highly Efficient Heterodimerization, Expression And Tumor Cell Lysis," J. Immunol. Methods 296:95-101 참조; 이 문헌들은 각각 그 전문이 참조로 본원에 포함된다). 바람직하게 "놉"은 한 폴리펩타이드 사슬의 CH2-CH3 도메인 안으로 엔지니어링되고 "홀"은 다른 CH2-CH3-함유 폴리펩타이드 사슬 안으로 엔지니어링된다. 그러므로, "놉"은 그것의 CH2 및/또는 CH3 도메인을 통해 제1 폴리펩타이드 사슬이 호모다이머화되는 것을 방해하는 것을 도울 것이다. CH2-CH3 "홀-포함" 폴리펩타이드 사슬은 CH2-CH3 "놉-포함" 폴리펩타이드 사슬과 헤테로다이머화될 것이고, 또한 그 자체끼리 호모다이머화될 것이다. 바람직한 높은 변형 T366W를 함유하도록 천연 IgG Fc 도메인을 변형시킴으로써 생성된다. 바람직한 홀은 변형 T366S, L368A 및 Y407V를 함유하도록 천연 IgG Fc 도메인을 변형시킴으로써 생성된다. 바람직한 헤테로다이머 분자로부터 "홀-포함" 폴리펩타이드 사슬 호모다이머를 정제하는 것을 보조하기 위해, "홀-포함" Fc 도메인의 CH2 및 CH3 도메인의 단백질 A 결합 부위는 바람직하게는 위치 435에서의 아미노산 치환 (H435R)에 의해 돌연변이된다. 그러므로, "홀-포함" Fc 도메인 호모다이머는 단백질 A에 결합하지 않을 것인 반면, 본 발명의 방법에 사용하기 위한 Fc 도메인-함유 B7-H3-결합 분자 및/또는 PD-1-결합 분자는 제1 폴리펩타이드 사슬 상의 단백질 A 결합 부위를 통해 단백질 A에 결합하는 능력을 보유할 것이다.
- [0201] Fc 도메인-함유 B7-H3-결합 분자 및/또는 PD-1 결합 분자에 대한 바람직한 "놉-포함" 서열은 서열 (SEQ ID NO:6)을 가진다:
- [0202] APELLGGPSV FLFPPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHE PEVKFNWYVD GVEVHNNAKTK
- [0203] PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT
- [0204] LPPSREEMTK NQVSLWCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPPVLDs DGSFFLYSKL
- [0205] TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGX
- [0206] 상기에서, X는 리신 (K)이거나 없는 것이다.
- [0207] Fc 도메인-함유 B7-H3-결합 분자 및/또는 PD-1 결합 분자에 대한 바람직한 "홀-포함" 서열은 서열 (SEQ ID NO:7)을 가진다:
- [0208] APELLGGPSV FLFPPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHE PEVKFNWYVD GVEVHNNAKTK
- [0209] PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT
- [0210] LPPSREEMTK NQVSLSCAVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPPVLDs DGSFFLYSKL

[0211] TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNRYTQKS LSLSPGX

[0212] 상기에서, X는 리신 (K)이거나 없는 것이다.

[0213] 발명은 또한 상기에서 제공된 Fc 도메인의 이펙터 기능 및/또는 FyR 결합 활성을 변형시키는 추가의 치환을 포함하는, 그런 CH2-CH3 도메인을 포함한다. 발명은 또한 추가로 하나 이상의 반감기 연장 아미노산 치환을 포함하는, 그런 CH2-CH3 도메인을 포함한다. 특히, 발명은 추가로 M252Y/S254T/T256E 치환을 포함하는 그런 홀-포함 및 그런 놈-포함 CH2-CH3 도메인을 포함한다.

## B. B7-H3-결합 분자

[0215] 발명에 포함된 B7-H3에 특이적으로 결합하는 분자들은 인간 B7-H3의 연속적인 또는 비연속적인 (예컨대 형태상의) 부분 (에피토프)에 결합할 수 있는 항-B7-H3 항체, 및 그런 항체의 에피토프-결합 부위를 포함하는 분자들을 포함한다. 본 발명의 방법 및 조성물에 사용된 B7-H3-결합 분자는 바람직하게는 또한 하나 이상의 비-인간 종, 특히 쥐과, 설치류, 개과 및 영장류 종의 B7-H3 분자들에 결합하는 능력을 나타낼 것이다. B7-H3에 특이적인 항체들이 알려져 있다 (예컨대 미국 특허 번호 7,527,969; 7,666,424; 7,718,774; 7,737,258; 7,740,845; 8,148,154; 8,216,570; 8,414,892; 8,501,471; 8,779,098; 8,802,091; 9,062,110; 미국 특허출원 공개 번호 2013/0078234; 2010/0143245; 및 PCT 특허출원 공개 번호 WO 2004/001381; WO 2008/066691; WO 2008/116219; WO 2011/109400; WO 2012/147713, 및 표 5). 추가의 바람직한 항체들은 B7-H3 발현 세포; B7-H3 또는 그것의 웹타이드 단편을 사용하여 유도된 항체-분비 하이브리도마를 분리함으로써 만들어질 수 있다.

[0216] 인간 B7-H3은 "2Ig" 형태로서 및 "4Ig" 형태로서 존재한다. 인간 B7-H3의 "2Ig" 형태의 아미노산 서열 (하기 밑 줄친 29개의 아미노산 잔기 신호 서열을 포함함)은 (SEQ ID NO:17)이다:

[0217] MLRRRGSPGM GVHVGAALGA LWFCLTGALE VQVPEDPVVA LVGTDATLCC SFSPEPGFSL

[0218] AQLNLIWQLT DTKQLVHSFA EGQDQGSAYA NRTALFPDLL AQGNASLRLQ RVRVADEGSF

[0219] TCFVSIRDFG SAAVSLQVAA PYSKPSMTLE PNKDLRPGDT VTITCSSYRG YPEAEVFWQD

[0220] GQGVPLTGNV TTSQMANEQG LFDVHSILRV VL GANGTYSC LVRNPVLQQD AHGSTVTITGQ

[0221] PMTFPPEALW VTVGLSVCLI ALLVALAFVC WRKIKQSCEE ENAGAEDQDG EGEGSKTALQ

[0222] PLKHSDSKED DGQEIA.

[0223] 인간 B7-H3의 "2Ig" 형태의 아미노산 서열 (SEQ ID NO:17)은 인간 B7-H3의 "4Ig" 형태에 완전히 안겨진다 (SEQ ID NO:18, 29개의 아미노산 잔기 신호 서열, 하기 표시됨):

[0224] MLRRRGSPGM GVHVGAALGA LWFCLTGALE VQVPEDPVVA LVGTDATLCC SFSPEPGFSL

[0225] AQLNLIWQLT DTKQLVHSFA EGQDQGSAYA NRTALFPDLL AQGNASLRLQ RVRVADEGSF

[0226] TCFVSIRDFG SAAVSLQVAA PYSKPSMTLE PNKDLRPGDT VTITCSSYQG YPEAEVFWQD

[0227] GQGVPLTGNV TTSQMANEQG LFDVHSILRV VL GANGTYSC LVRNPVLQQD AHSSVTITPQ

[0228] RSPTGAVEVQ VPEDPVVALV GTDATLRCDF SPEPGFSLAQ LNLIWQLTDT KQLVHSFTEG

[0229] RDQGSAYANR TALFPDLLAQ GNASLRLQRV RVADEGSFTC FVSIRDFGSA AVSLQVAAPY

[0230] SKPSMTLEPN KDLRPGDTVT ITCSSYRGYP EAEVFWQDGQ GVPLTGNVTT SQMANEQGLF

[0231] DVHSVLRVVL GANGTYSCLV RNPVLQQDAH GS VTI TGQPM TFPPEALWVT VGLSVCLIAL

[0232] LVALAFVCWR KIKQSCEEN AGAEDQDGEG EGSKTALQPL KHSDSKEDDG QEIA.

[0233] 바람직한 항-B7-H3-결합 분자는 항-인간 B7-H3 단클론성 항체 "BRCA84D", "BRCA69D", "PRCA1" 또는 표 5에 제공된 항-B7-H3 중 어느 것의 VL 및/또는 VH 도메인을 가지며; 보다 바람직하게는 그런 항-B7-H3 단클론성 항체의 VL 영역의 1, 2 또는 전부 3개의 CDR<sub>L</sub> 및/또는 VH 도메인의 1, 2 또는 전부 3개의 CDR<sub>H</sub>를 가진다. 특히 바람직한 것은 인간화된 VH 및/또는 VL 도메인을 가지는 B7-H3-결합 분자이다. 그런 바람직한 B7-H3-결합 분자는 변종 Fc 도메인, 이중특이적 (또는 다중특이적) 항체, 키메라 또는 인간화된 항체, 등을 가진 항체들을 포함한다.

## 1. BRCA84D

[0235] BRCA84D의 VL 도메인의 아미노산 서열 (SEQ ID NO:19)이 하기에 제시된다 (CDR<sub>L</sub> 잔기는 밑줄로 표시됨).

[0236] DIAMTQSQKF MSTSVGDRVS VTCKASQNVD TNVAWYQQKP GQSPKALIYS ASYRYSGVPD

[0237] RFTGSGSGTD FTLLTINNVQS EDLAEYFCQQ YNNYPFTFGS GTKLEIK.

[0238] BRCA84D의 VH 도메인의 아미노산 서열 (SEQ ID NO:20)이 하기에 제시된다 (CDR<sub>H</sub> 잔기는 밑줄로 표시됨).

[0239] DVQLVESGGG LVQPSSRKL SCAASGFTFS SFGMHWVRQA PEKGLEWVAY ISSDSSAIYY

[0240] ADTVKGRFTI SRDNPKNLF LQMDSLRSED TAMYYCGRGR ENIYYGSRLD YWGQGTLTV SS.

## a. hBRCA84D

[0242] 본원에서 "hBRCA84D VL1", "hBRCA84D VL2", "hBRCA84D VL3", "hBRCA84D VL4", "hBRCA84D VL5", "hBRCA84D VL6"으로서 표시된 BRCA84D의 6개의 예시적인 인간화된 VL 도메인, 및 본원에서 "hBRCA84D VH1", "hBRCA84D VH2", "hBRCA84D VH3" 및 "hBRCA84D VH4"로서 표시된 BRCA84D의 4개의 예시적인 인간화된 VH 도메인이 하기에 제공된다. 인간화된 VL 도메인 중 어느 것이든지 B7-H3 결합 도메인을 생성하기 위하여 인간화된 VH 도메인 중 어느 것과도 쌍을 이룰 수 있다. 따라서, 인간화된 VH 도메인과 쌍을 이룬 인간화된 VL 도메인 중 하나를 포함하는 임의의 항체는 일반적으로 "hBRCA84D"로서 언급되고, 인간화된 VH/VL 도메인의 특정 조합은 그 특이적 VH/VL 도메인을 참조하여 언급되는데, 예를 들어 hBRCA84D VH1 및 hBRCA84D VL2를 포함하는 인간화된 항체는 구체적으로 "hBRCA84D (1.2)"로서 언급된다.

[0243] hBRCA84D VL1의 VL 도메인의 아미노산 서열 (SEQ ID NO:21)이 하기에 제시된다 (CDR<sub>L</sub> 잔기는 밑줄로 표시됨).

[0244] DIQLTQSPSF LSASVGDRVT ITCKASQNVD TNVAWYQQKP GKAPKLLIYS ASYRYSGVPS

[0245] RFSGSGSGTD FTLLTISSLQP EDFATYYCQQ YNNYPFTFGQ GTKLEIK.

[0246] hBRCA84D VL2의 VL 도메인의 아미노산 서열 (SEQ ID NO:22)이 하기에 제시된다 (CDR<sub>L</sub> 잔기는 밑줄로 표시됨).

[0247] DIQLTQSPSF LSASVGDRVT ITCKASQNVD TNVAWYQQKP GKAPKLLIYS ASYRYSGVPS

[0248] RFSGSGSGTD FTLLTISSLQP EDFATYYCQQ YNNYPFTFGQ GTKLEIK.

[0249] hBRCA84D VL3의 VL 도메인의 아미노산 서열 (SEQ ID NO:23)이 하기에 제시된다 (CDR<sub>L</sub> 잔기는 밑줄로 표시됨).

[0250] DIQLTQSPSF LSASVGDRVS VTCKASQNVD TNVAWYQQKP GKAPKLLIYS ASYRYSGVPS

[0251] RFSGSGSGTD FTLLTISSLQP EDFATYYCQQ YNNYPFTFGQ GTKLEIK.

[0252] hBRCA84D VL4의 VL 도메인의 아미노산 서열 (SEQ ID NO:24)이 하기에 제시된다 (CDR<sub>L</sub> 잔기는 밑줄로 표시됨).

[0253] DIQLTQSPSF LSASVGDRVT ITCKASQNVD TNVAWYQQKP GQAPKLLIYS ASYRYSGVPS

[0254] RFSGSGSGTD FTLLTISSLQP EDFATYYCQQ YNNYPFTFGQ GTKLEIK.

[0255] hBRCA84D VL5의 VL 도메인의 아미노산 서열 (SEQ ID NO:25)이 하기에 제시된다 (CDR<sub>L</sub> 잔기는 밑줄로 표시됨).

[0256] DIQLTQSPSF LSASVGDRVT ITCKASQNVD TNVAWYQQKP GQAPKALIYS ASYRYSGVPS

[0257] RFSGSGSGTD FTLLTISSLQP EDFATYYCQQ YNNYPFTFGQ GTKLEIK.

[0258] hBRCA84D VL6의 VL 도메인의 아미노산 서열 (SEQ ID NO:26)이 하기에 제시된다 (CDR<sub>L</sub> 잔기는 밑줄로 표시됨).

[0259] DIQLTQSPSF LSASVGDRVT ITCKASQNVD TNVAWYQQKP GKAPKLLIYS ASYRYSGVPS

[0260] RFSGSGSGTD FTLLTISSLQP EDFAEYYCQQ YNNYPFTFGQ GTKLEIK.

[0261] hBRCA84D VH1의 VH 도메인의 아미노산 서열 (SEQ ID NO:27)이 하기에 제시된다 (CDR<sub>H</sub> 잔기는 밑줄로 표시됨).

[0262] EVQLVESGGG LVQPSSRKL SCAASGFTFS SFGMHWVRQA PGKGLEWVAY ISSDSSAIYY

- [0263] **ADTVKGRFTI** SRDNAKNSLY LQMNSLRDED TAVYYCARGR **ENIYYGSRLD** **YWGQGTTVT** SS.
- [0264] hBRCA84D VH2의 VH 도메인의 아미노산 서열 (**SEQ ID NO:28**)이 하기에 제시된다 (CDR<sub>H</sub> 잔기는 밑줄로 표시됨).
- [0265] EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS **SFGMH**WVRQA PGKGLEWVAY **ISSDSSAIYY**
- [0266] **ADTVKGRFTI** SRDNAKNSLY LQMNSLRDED TAVYYCGRGR **ENIYYGSRLD** **YWGQGTTVT** SS.
- [0267] hBRCA84D VH3의 VH 도메인의 아미노산 서열 (**SEQ ID NO:29**)이 하기에 제시된다 (CDR<sub>H</sub> 잔기는 밑줄로 표시됨).
- [0268] EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS **SFGMH**WVRQA PGKGLEWVAY
- [0269] **ISSDSSAIYY** **ADTVKGRFTI** SRDNAKNSLY LQMNSLRDED TAMYYCGR**GR**
- [0270] **ENIYYGSRLD** **YWGQGTTVT** SS.
- [0271] hBRCA84D VH4의 VH 도메인의 아미노산 서열 (**SEQ ID NO:30**)이 하기에 제시된다 (CDR<sub>H</sub> 잔기는 밑줄로 표시됨).
- [0272] EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS **SFGMH**WVRQA PGKGLEWVAY
- [0273] **ISSDSSAIYY** **ADTVKGRFTI** SRDNAKNSLY LQMNSLRSED TAVYYCARG**GR**
- [0274] **ENIYYGSRLD** **YWGQGTTVT** SS.
- [0275] 2. BRCA69D
- [0276] BRCA69D의 VL 도메인의 아미노산 서열 (**SEQ ID NO:31**)이 하기에 제시된다 (CDR<sub>L</sub> 잔기는 밑줄로 표시됨).
- [0277] DIQMTQTSS LSASLGDRVT **ITCRASQDIS** **NYLNWYQQKP** DGTVKLLIYY **TSRLHSGVPS**
- [0278] RFSGSGSGTD YSLTIDNLEQ EDIATYFC**QQ** **GNTLPPTFGG** GTKLEIK.
- [0279] BRCA69D의 VH 도메인의 아미노산 서열 (**SEQ ID NO:32**)이 하기에 제시된다 (CDR<sub>H</sub> 잔기는 밑줄로 표시됨).
- [0280] QVQLQQSGAE LARPGASVKL SCKASGYTFT **SYWMQ**WVKQR PGQGLEWIGT **IYPGDGDTRY**
- [0281] **TQKFKGKATL** TADKSSSTAY MQLSSLASED SAVYYCARRG **IPRLWYFDVW** GAGTTVTVSS.
- [0282] a. hBRCA69D
- [0283] 본원에서 "hBRCA69D VL1" 및 "hBRCA69D VL2"로서 표시된 BRCA69D의 2개의 예시적인 인간화된 VL 도메인, 및 본원에서 "hBRCA69D VH1" 및 "hBRCA69D VH2"로서 표시된 BRCA69D의 2개의 예시적인 인간화된 VH 도메인이 하기에 제공된다. hBRCA69D VL2는 CDR<sub>L</sub>1 및 CDR<sub>L</sub>2에 아미노산 치환을 포함하고, hBRCA69D VH2는 CDR<sub>H</sub>2에 아미노산 치환을 포함하는 것이 분명할 것이다. 인간화된 VL 도메인 중 어느 것이든지 B7-H3 결합 도메인을 생성하기 위하여 인간화된 VH 도메인 중 어느 것과도 쌍을 이룰 수 있다. 따라서, 인간화된 VH 도메인과 쌍을 이룬 인간화된 VL 도메인 중 하나를 포함하는 임의의 항체는 일반적으로 "hBRCA69D"로서 언급되고, 인간화된 VH/VL 도메인의 특정 조합은 그 특이적 VH/VL 도메인을 참조하여 언급되는데, 예를 들어 hBRCA69D VH1 및 hBRCA69D VL2를 포함하는 인간화된 항체는 구체적으로 "hBRCA69D (1.2)"로서 언급된다.
- [0284] hBRCA69D VL1의 VL 도메인의 아미노산 서열 (**SEQ ID NO:33**)이 하기에 제시된다 (CDR<sub>L</sub> 잔기는 밑줄로 표시됨).
- [0285] DIQMTQSPSS LSASVGDRVT **ITCRASQDIS** **NYLNWYQQKP** GKAPKLLIYY **TSRLHSGVPS**
- [0286] RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDIATYYC**QQ** **GNTLPPTFGG** GTKLEIK.
- [0287] hBRCA69D VL2의 VL 도메인의 아미노산 서열 (**SEQ ID NO:34**)이 하기에 제시된다 (CDR<sub>L</sub> 잔기는 밑줄로 표시됨).
- [0288] DIQMTQSPSS LSASVGDRVT **ITCRASQSIS** **SYLNWYQQKP** GKAPKLLIYY **TSRLQSGVPS**
- [0289] RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDIATYYC**QQ** **GNTLPPTFGG** GTKLEIK.
- [0290] hBRCA69D VH1의 VH 도메인의 아미노산 서열 (**SEQ ID NO:35**)이 하기에 제시된다 (CDR<sub>H</sub> 잔기는 밑줄로 표시됨):
- [0291] QVQLVQSGAE VKKPGASVKG SCKASGYTFT **SYWMQ**WVRQA PGQGLEWMGT **IYPGDGDTRY**

- [0292] TQKFGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARRG IPRLWYFDVW GQGTTTVSS.
- [0293] hBRCA69D VH2의 VH 도메인의 아미노산 서열 (**SEQ ID NO:36**)이 하기에 제시된다 (CDR<sub>H</sub> 잔기는 밑줄로 표시됨):
- [0294] QVQLVQSGAE VKPGASVKV SCKASGYTFT SYWMQWVRQA PGQGLEWMGT IYPGGGDTRY
- [0295] TQKFQGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARRG IPRLWYFDVW GQGTTTVSS.
- [0296] 3. PRCA157
- [0297] PRCA157의 VL 도메인의 아미노산 서열 (**SEQ ID NO:37**)이 하기에 제시된다 (CDR<sub>H</sub> 잔기는 밑줄로 표시됨).
- [0298] DIQMTQSPAS LSVSGETVT ITCRASESIY SYLAWYQQKQ GKSPQLLVN TKTLPEGVPS
- [0299] RFSGSGSGTQ FSLKINSLQP EDFGRYYCQH HYGTPPWTFG GGTNLEIK.
- [0300] PRCA157의 VH 도메인의 아미노산 서열 (**SEQ ID NO:38**)이 하기에 제시된다 (CDR<sub>H</sub> 잔기는 밑줄로 표시됨).
- [0301] EVQQVESGGD LVKPGGSLKL SCAASGFTFS SYGMSWVRQT PDKRLEWVAT INSGGSNTYY
- [0302] PDSLKGRFTI SRDNAKNTLY LQMRSLKSED TAMYYCARHD GGAMDYWGQG TSVTVSS.
- [0303] 4. 추가의 항-B7-H3 항체
- [0304] 본 발명의 방법 및 조성물에 사용될 수 있는 추가의 항-B7-H3 항체가 **표 5**에 제공된다.

**표 5**

항-B7-H3 항체	
B7-H3 항체	참고문헌
LUCA1; BLA8; PA20; 및 SKN2	미국 특허 번호 7,527,969; 8,779,098; 및 PCT 특허 공보 WO 2004/001381
M30; cM30; M30-H1-L1; M30-H1-L2; M30-H1-L3; M30-H1-L4; M30-H1-L5; M30-H1-L6; M30-H1-L7; M30-H4-L1; M30-H4-L2; M30-H4-L3; 및 M30-H4-L4	미국 특허 공개 2013/0078234; 및 PCT 특허 공보 WO 2012/147713
8H9	미국 특허 번호 7,666,424; 7,737,258; 7,740,845; 8,148,154; 8,414,892; 8,501,471; 9,062,110; 미국 특허 공보 2010/0143245; 및 PCT 특허 공보 WO 2008/116219

- [0306] 5. 예시의 항-B7-H3 항체
- [0307] 특정 구체예에서 본 발명의 방법 및 조성물에 유용한 B7-H3 항체는 상기 제공된 항체들 중 어느 것의 VL 및 VH 도메인 (예컨대 hBRCA84D, hBRCA69D, PRCA157, 또는 **표 5**의 항-B7-H3 항체 중 어느 것의 VL 및 VH 도메인), 카파 CL 도메인, 및 향상된 ADCC (야생형 Fc 도메인에 비하여)를 가지는 변종 IgG1 Fc 도메인을 포함한다. 한 구체예에서, CH2-CH3 도메인은 L235V, F243L, R292P, Y300L 및 P396L 치환을 포함한다 (넘버링은 Kabat에서와 같이 EU 색인에 따름). 그런 항체들은 바람직하게 IgG1 CH1 도메인 및 헌지 도메인을 포함할 것이다.
- [0308] 카파 CL 도메인의 아미노산 서열 (**SEQ ID NO:13**)이 하기에 제시된다.
- [0309] RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLLN NFYPREAKVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQD
- [0310] SKDSTYSLSS TLTLSKADYE KHKVYACEVT HQGLSSPVTK SFNRGEC.
- [0311] IgG1 CH1 도메인 및 헌지의 아미노산 서열 (**SEQ ID NO:14**)이 하기에 제시된다.
- [0312] ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
- [0313] GLYSLSSVVT VPSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCP.
- [0314] L235V, F243L, R292P, Y300L 및 P396L 치환을 포함하는 IgG1 CH2-CH3 도메인의 아미노산 서열 (**SEQ ID NO:15**)이 하기에 제시된다.
- [0315] APELVGGPSV FLLPPPKD LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNNAKTK

- [0316] PPEEQYNSTL RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT
- [0317] LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPLVLDs DGSFFLYSKL
- [0318] TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK.
- [0319] "hBRCA84D-2"로 표시된 예시의 항-B7-H3 항체는 다음을 포함한다: BRCA84D VL2의 VL 도메인 (**SEQ ID NO:22**) 및 카파 CL (**SEQ ID NO:13**)을 가지는 경쇄; 및 BRCA84D VH2의 VH 도메인 (**SEQ ID NO:28**), IgG1 CH1 도메인 및 헌지 (**SEQ ID NO:14**), 및 L235V, F243L, R292P, Y300L 및 P396L 치환을 포함하는 변종 IgG CH2-CH3 도메인 (**SEQ ID NO:15**)을 가지는 중쇄.
- [0320] hBRCA84D-2의 완전한 경쇄의 아미노산 서열 (**SEQ ID NO:39**)이 하기에 제시된다.
- [0321] DIQLTQSPSF LSASVGDRVT ITCKASQNVD TNVAWYQQKP GKAPKALIYS ASYRYSGVPS
- [0322] RFSGSGSGTD FTLLTSSLQP EDFATYYCQQ YNNYPFTFGQ GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP
- [0323] SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT
- [0324] LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC.
- [0325] hBRCA84D-2의 완전한 중쇄의 아미노산 서열 (**SEQ ID NO:40**)이 하기에 제시된다.
- [0326] EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SFGMHWRQAA PGKGLEWVAY ISSDSSAIYY
- [0327] ADTVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRDED TAVYYCGRGR ENIYYGSRLD YWGQGTTVTV
- [0328] SSASTKGPSV FPLAPSSKST SGGTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALT GVHTFPAVLQ
- [0329] SSGLYSLSSV VTVPSSSLGT QTYICNVNHK PSNTKVDKRV EPKSCDKTHT CPPCPAPELV
- [0330] GGPSVFLLPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVVF NWYVDGVEVH NAKTKPPEEQ
- [0331] YNSTLRVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR
- [0332] EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP LVLDSDGSFF LYSKLTVDKS
- [0333] RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GK.
- [0334] **C. PD-1-결합 분자**
- [0335] 발명에 포함된 PD-1에 특이적으로 결합하는 분자들은 인간 PD-1의 연속적인 또는 비연속적인 (예컨대 형태상의) 부분 (에피토프)에 결합할 수 있는 항-PD-1 항체, 및 그런 항체의 에피토프-결합 부위를 포함하는 분자들을 포함한다. 본 발명의 방법 및 조성물에 사용된 PD-1-결합 분자 (예컨대 항체)는 바람직하게는 또한 하나 이상의 비-인간 종, 특히 쥐과, 설치류, 개과 및 영장류 종의 PD-1 분자들에 결합하는 능력을 나타낼 것이다. PD-1에 특이적인 항체들이 알려져 있다 (예컨대 미국 특허 출원 번호 62/198,867; 미국 특허 번호 5,952,136; 7,488,802; 7,521,051; 8,008,449; 8,088,905; 8,354,509; 8,552,154; 8,779,105; 8,900,587; 9,084,776; PCT 특허 공보 WO 2004/056875; WO 2006/121168; WO 2008/156712; WO 2012/135408; WO 2012/145493; WO 2013/014668; WO 2014/179664; WO 2014/194302; 및 WO 2015/112800, 및 **표 6**). 추가의 바람직한 항체들은 PD-1 또는 그것의 웹타이드 단편을 사용하여 유도된 항체-분비 하이브리도마를 분리함으로써 만들어질 수 있다.
- [0336] 인간 PD-1 (20개의 아미노산 잔기 신호 서열 (밑줄로 표시됨) 및 268개의 아미노산 잔기 성숙 단백질을 포함함)은 아미노산 서열 (**SEQ ID NO:41**)을 가진다:
- [0337] MQIPQAPWPV VWAVLQLGWR PGWFLDSPDR PWNPPTFSPA LLVVTEGDNA TFTCSFSNTS
- [0338] ESFVLNWYRM SPSNQTDKLA AFPEDRSQPG QDCRFRVTQL PNGRDFHMSV VRARRNDSGT
- [0339] YLCGAISLAP KAQIKESLRA ELRVTERRAE VPTAHPSPSP RPAGQFQTLV VGVVGGLLGS
- [0340] LVLLVVVLAV ICSRAARGTI GARRTGQPLK EDPSAVPVFS VDYGELDFQW REKTPEPPVP
- [0341] CVPEQTEYAT IVFPSGMGTS SPARRGSADG PRSAQPLRPE DHCSWPL.
- [0342] 본 발명의 방법 및 조성물에 유용한 바람직한 항-PD-1-결합 분자 (예컨대 항체)는 항-인간 PD-1 단클론성 항체 "PD-1 mAb 1" (니볼루맙, CAS Reg. No.:946414-94-4, 또한 5C4, BMS-936558, ONO-4538, MDX-1106으로도 알려지

고, Bristol-Myers Squibb사에 의해 OPDIVO®로 시판됨); "PD-1 mAb 2" (펩브롤리주맙, (이전에는 람브롤리주맙으로 알려짐), CAS Reg. No.:1374853-91-4, 또한 MK-3475, SCH-900475로도 알려지고, Merck사에 의해 KEYTRUDA®로 시판됨); "PD-1 mAb 3" (EH12.2H7; Dana Farber), "PD-1 mAb 4" (파딜리주맙, CAS Reg. No.:1036730-42-3, 또한 CT-011로도 알려짐, CureTech), 또는 표 6의 항-PD-1 항체들 중 어느 것의 VL 및/또는 VH 도메인을 가지며; 보다 바람직하게는 그런 항-PD-1 단클론성 항체들의 VL 영역의 1, 2 또는 전부 3개의 CDR<sub>L</sub> 및/또는 VH 도메인의 1, 2 또는 전부 3개의 CDR<sub>H</sub>를 가진다. 본 발명의 방법 및 조성물에 유용한 특유의 결합 특성을 가진 추가의 항-PD-1 항체가 최근 확인되었다 (미국 특허 출원 번호 62/198,867 참조). 특히, 바람직한 것은 항-PD-1 항체 "PD-1 mAb 5" (hPD-1 mAb 2, MacroGenics); "PD-1 mAb 6" (hPD-1 mAb 7, MacroGenics); "PD-1 mAb 7" (hPD-1 mAb 9, MacroGenics); 또는 "PD-1 mAb 8" (hPD-1 mAb 15, MacroGenics)의 인간화된 VH 및/또는 VL 도메인을 가지는; 보다 바람직하게는 그런 인간화된 항-PD-1 단클론성 항체의 VL 영역의 1, 2 또는 전부 3개의 CDR<sub>L</sub> 및/또는 VH 도메인의 1, 2 또는 전부 3개의 CDR<sub>H</sub>를 가지는 PD-1-결합 분자이다. 그런 바람직한 항-PD-1-결합 분자는 변종 Fc 도메인, 이중특이적 (또는 다중특이적) 항체, 키메라 또는 인간화된 항체, 등을 가진 항체들을 포함한다.

#### [0343] 1. PD-1 mAb 1

PD-1 mAb 1의 VH 도메인의 아미노산 서열 (**SEQ ID NO:42**)이 하기에 제시된다 (CDR<sub>H</sub> 잔기는 밑줄로 표시됨).

**QVQLVESGGG VVQPGRLRL DCKASGITFS NSGMHWVRQA PGKGLEWVAV IWYDGSKRYY**

**ADSVIKGRFTI SRDNSKNTLF LQMNSLRAED TAVYYCATND DYWGQGTLVT VSS.**

PD-1 mAb 1의 VL 도메인의 아미노산 서열 (**SEQ ID NO:43**)이 하기에 제시된다 (CDR<sub>L</sub> 잔기는 밑줄로 표시됨).

**EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQQKP GQAPRLLIYD ASNRATGIPA**

**RFSGSGSGTD FTIITISSLEP EDFAVYYCQQ SSNWPRTFGQ GTKVEIK.**

#### [0345] 2. PD-1 mAb 2

PD-1 mAb 2의 VH 도메인의 아미노산 서열 (**SEQ ID NO:44**)이 하기에 제시된다 (CDR<sub>H</sub> 잔기는 밑줄로 표시됨).

**QVQLVQSGVE VKKPGASVKV SCKASGYTFT NYMYWVRQA PGQGLEWMGG INPSNGGTNF**

**NEKFKNRVTI TTDSSTTAY MELKSLQFDD TAVYYCARRD YRFDMGFDYW GQGTTVTVSS.**

PD-1 mAb 2의 VL 도메인의 아미노산 서열 (**SEQ ID NO:45**)이 하기에 제시된다 (CDR<sub>L</sub> 잔기는 밑줄로 표시됨).

**EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASKGVS TSGYSYLHWY QQKPGQAPRL LIYLASYLES**

**GVPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQHSRDPL TFGGGTKEI K.**

#### [0347] 3. PD-1 mAb 3

PD-1 mAb 3의 VH 도메인의 아미노산 서열 (**SEQ ID NO:46**)이 하기에 제시된다 (CDR<sub>H</sub> 잔기는 밑줄로 표시됨).

**QVQLQQSGAE LAKPGASVQM SCKASGYSFT SSWIHWVKQR PGQGLEWIGY IYPSTGFTEY**

**NQKFKDKATL TADKSSSTAY MQLSSLTSED SAVYYCARWR DSSGYHAMDY WGQGTSVTVSS.**

PD-1 mAb 3의 VL 도메인의 아미노산 서열 (**SEQ ID NO:47**)이 하기에 제시된다 (CDR<sub>L</sub> 잔기는 밑줄로 표시됨).

**DIVLTQSPAS LTVSLGQRAT ISCASQSVS TSGYSYMHWY QQKPGQPPKL LIKGFSNLES**

**GIPARFSGSG SGTDFTLNH PVEEEDTATY YCQHSWEIPY TFGGGTKEI K.**

#### [0348] 4. PD-1 mAb 4

PD-1 mAb 4의 VH 도메인의 아미노산 서열 (**SEQ ID NO:48**)이 하기에 제시된다 (CDR<sub>H</sub> 잔기는 밑줄로 표시됨).

**QVQLVQSGSE LKKPGASVKI SCKASGYTFT NYGMNWVRQA PGQGLQWMGW INTDSGESTY**

- [0367] **AEEFKGRFVF** SLDTSVNTAY LQITSLTAED TGMYFCVRVG **YDALDYWGQG** TLTVSS.
- [0368] PD-1 mAb 4의 VL 도메인의 아미노산 서열 (**SEQ ID NO:49**)이 하기에 제시된다 (CDR<sub>L</sub> 잔기는 밑줄로 표시됨).
- [0369] EIVLTQSPSS LSASVGDRVT ITC**SARSSVS** **YMHWFQQKPG** KAPKLWIY**RT** **SNLASGVPSR**
- [0370] FSGSGSGTSY CLTINSLQPE DFATYYC**QQR** **SSFPLTFGGG** TKLEIK.
- [0371] **5. PD-1 mAb 5**
- [0372] PD-1 mAb 5의 VH 도메인의 아미노산 서열 (**SEQ ID NO:50**)이 하기에 제시된다 (CDR<sub>H</sub> 잔기는 밑줄로 표시됨).
- [0373] EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFVFS **SFGMH**WVRQA PGKGLEW**VAY** **ISSGSMSISY**
- [0374] **ADTVKGRFTI** SRDNAKNTLY LQMNSLRTED TALYYCAS**LS** **DYFDY**WGQGT TVTVSS.
- [0375] PD-1 mAb 5의 VL 도메인의 아미노산 서열 (**SEQ ID NO:51**)이 하기에 제시된다 (CDR<sub>L</sub> 잔기는 밑줄로 표시됨).
- [0376] DVVMTQSPLS LPVTLGQPAS ISC**RSSQSLV** **HSTGNTYLH** YLQKPGQSPQ LLIY**RVSNRF**
- [0377] **SGVPDRFSGS** GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYC**SQTTHVP** **WT**FGQGTKLE IK.
- [0378] **6. PD-1 mAb 6**
- [0379] PD-1 mAb 6의 VH 도메인의 아미노산 서열 (**SEQ ID NO:52**)이 하기에 제시된다 (CDR<sub>H</sub> 잔기는 밑줄로 표시됨).
- [0380] QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYSFT **SYWMN**WVRQA PGQGLEWX**GY** **IHPSDSETWL**
- [0381] **DQKFKDRVTI** TVDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARE**H** **YGTSPFAY**WG QGTLTVSS.
- [0382] 상기에서 X는 I 또는 A이다.
- [0383] PD-1 mAb 6의 VL 도메인의 아미노산 서열 (**SEQ ID NO:53**)이 하기에 제시된다 (CDR<sub>L</sub> 잔기는 밑줄로 표시됨).
- [0384] EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSC**RAX****ESVD** **NYGMSFMN**WF QQKPGQPPKL LI**HAASNX****GS**
- [0385] GPSPRSFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY FC**QQSKEVPY** **TFGGGTKE**VI K.
- [0386] 상기에서: X<sub>1</sub>은 N 또는 S이고 X<sub>2</sub>는 Q 또는 R이거나; 또는 X<sub>1</sub>은 N이고 X<sub>2</sub>는 Q이거나; 또는 X<sub>1</sub>은 S이고 X<sub>2</sub>는 Q이거나; 또는 X<sub>1</sub>은 S이고 X<sub>2</sub>는 R이다.
- [0387] 특정 구체예에서 PD-1 mAb 6은:
- [0388] (a) **SEQ ID NO:52** (X는 I임); 및 **SEQ ID NO:53** (X<sub>1</sub>은 N이고 X<sub>2</sub>는 Q임); 또는
- [0389] (b) **SEQ ID NO:52** (X는 I임); 및 **SEQ ID NO:53** (X<sub>1</sub>은 S이고 X<sub>2</sub>는 Q임)을 포함한다.
- [0390] **7. PD-1 mAb 7**
- [0391] PD-1 mAb 7의 VH 도메인의 아미노산 서열 (**SEQ ID NO:54**)이 하기에 제시된다 (CDR<sub>H</sub> 잔기는 밑줄로 표시됨).
- [0392] EVQLVESGGG LX<sub>1</sub>RPGGSLKL SCAASGFTFS **SYLVX**<sub>2</sub>WVRQA PGKGLEWX<sub>3</sub>**AT** **ISGGGGNTYY**
- [0393] **SDSVKGRFTI** SRDNAKNSLY LQMNSX<sub>4</sub>RAED TATYYCARY**G** **FDGAWFAY**WG QGTLTVSS.
- [0394] 상기에서, X<sub>1</sub>은 V 또는 A이고; X<sub>2</sub>는 S 또는 G이며; X<sub>3</sub>은 V 또는 T이고; X<sub>4</sub>는 L 또는 A이며; X<sub>1</sub>은 V이고, X<sub>2</sub>는 S이며, X<sub>3</sub>은 V이고 X<sub>4</sub>는 L이거나; 또는 X<sub>1</sub>은 A이고, X<sub>2</sub>는 G이며, X<sub>3</sub>은 T이고 X<sub>4</sub>는 A이다.
- [0395] PD-1 mAb 7의 VL 도메인의 아미노산 서열 (**SEQ ID NO:55**)이 하기에 제시된다 (CDR<sub>L</sub> 잔기는 밑줄로 표시됨).
- [0396] DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITC**RASENIY** **X**<sub>1</sub>**YLA**WYQQKP GKAPKLLIY**X**<sub>2</sub> **AKT**LAAGVPS
- [0397] RFSGSGSGTD FTLLTISSLQP EDFATYYC**QH** **HYAVPWT**FGQ GTKLEIK.

- [0398] 상기에서:  $X_1$ 은 S 또는 N이고  $X_2$ 는 N 또는 D이거나; 또는  $X_1$ 은 S이고  $X_2$ 는 N이거나; 또는  $X_1$ 은 N이고  $X_2$ 는 D이다.
- [0399] 특정 구체예에서 PD-1 mAb 7은:
- [0400] (a) SEQ ID NO:54 ( $X_1$ 은 V이고,  $X_2$ 는 S이며,  $X_3$ 은 V이고,  $X_4$ 는 L임); 및 SEQ ID NO:55 ( $X_1$ 은 S이고  $X_2$ 는 N임); 또는
- [0401] (b) SEQ ID NO:54 ( $X_1$ 은 A이고,  $X_2$ 는 G이며,  $X_3$ 은 T이고,  $X_4$ 는 A임); 및 SEQ ID NO:55 ( $X_1$ 은 N이고  $X_2$ 는 D임)을 포함한다.
- [0402] 8. PD-1 mAb 8
- [0403] PD-1 mAb 8의 VH 도메인의 아미노산 서열 (SEQ ID NO:56)이 하기에 제시된다 (CDR<sub>H</sub> 잔기는 밑줄로 표시됨).
- [0404] EVQLVESGGG LVRPGGSLRL SCAASGFTFS SYLISWVRQA PGKGLEWVAA ISGGGADTYY
- [0405] ADSVVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TATYYCARRG TYAMDYWGQG TLTVVSS.
- [0406] PD-1 mAb 8의 VL 도메인의 아미노산 서열 (SEQ ID NO:57)이 하기에 제시된다 (CDR<sub>L</sub> 잔기는 밑줄로 표시됨).
- [0407] DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASENIY NYLAWYQQQP GKAPKLLID AKTLAAGVPS
- [0408] RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQH HYAVPWTFGQ GTKLEIK.
- [0409] 9. 추가의 항-PD-1 항체
- [0410] 본 발명의 방법 및 조성물에 사용될 수 있는 추가의 항-PD-1 항체가 표 6에 제공된다.

표 6

추가의 항-PD-1 항체	
PD-1 항체	참고문헌
PD1-17; PD1-28; PD1-33; PD1-35; 및 PD1-F2	미국 특허 번호 7,488,802; 7,521,051 8,088,905; 및 PCT 특허 공보 WO 2004/056875
17D8; 2D3; 4H1; 5C4; 4A11; 7D3; 및 5F4	미국 특허 번호 8,008,449; 8,779,105; 9,084,776; 및 PCT 특허 공보 WO 2006/121168
hPD-1.08A; hPD-1.09A; 109A; K09A; 409A; h409A11; h409A16; h409A17; Codon optimized 109A; 및 Codon optimized 409A	미국 특허 번호 8,354,509; 8,900,587; 5,952,136; 및 PCT 특허 공보 WO 2008/156712
1E3; 1E8; 및 1H3	US 특허 공보 2014/0044738; 및 PCT 특허 공보 WO 2012/145493
9A2; 10B11; 6E9; APE1922; APE1923; APE1924; APE1950; APE1963; 및 APE2058	PCT 특허 공보 WO 2014/179664
GA1; GA2; GB1; GB6; GH1; A2; C7; H7; SH-A4; SH-A9; RG1H10; RG1H11; RG2H7; RG2H10; RG3E12; RG4A6; RG5D9; RG1H10-H2A-22-1S; RG1H10-H2A-27-2S; RG1H10-3C; RG1H10-16C; RG1H10-17C; RG1H10-19C; RG1H10-21C; 및 RG1H10-23C2	US 특허 공보 2014/0356363; 및 PCT 특허 공보 WO 2014/194302
H1M7789N; H1M7799N; H1M7800N; H2M7780N; H2M7788N; H2M7790N; H2M7791N; H2M7794N; H2M7795N; H2M7796N; H2M7798N; H4H9019P; H4xH9034P2; H4xH9035P2; H4xH9037P2; H4xH9045P2; H4xH9048P2; H4H9057P2; H4H9068P2; H4xH9119P2; H4xH9120P2; H4Xh9128p2; H4Xh9135p2; H4Xh9145p2; H4Xh8992p; H4Xh8999p; 및 H4Xh9008p;	US 특허 공보 2015/0203579; 및 PCT 특허 공보 WO 2015/112800
PD-1 mAb 1; PD-1 mAb 2; hPD-1 mAb 2; PD-1 mAb 3; PD-1 mAb 4; PD-1 mAb 5; PD-1 mAb 6; PD-1 mAb 7; hPD-1 mAb 7; PD-1 mAb 8; PD-1 mAb 9; hPD-1 mAb 9; PD-1 mAb 10; PD-1 mAb 11; PD-1 mAb 12; PD-1 mAb 13; PD-1 mAb 14; PD-1 mAb 15; 및 hPD-1 mAb 15	미국 특허 출원 번호 62/198,867

## 10. 예시의 PD-1 항체

- [0413] 특정 구체예에서 본 발명의 방법 및 조성물에 유용한 PD-1 항체는 상기 제공된 항체들 중 어느 것의 VL 및 VH 도메인 (예컨대 PD-1 mAb 1, PD-1 mAb 2, PD-1 mAb 3, PD-1 mAb 4, PD-1 mAb 5, PD-1 mAb 6, PD-1 mAb 7, PD-1 mAb 8, 또는 표 6의 항-PD-1 항체 중 어느 것의 VL 및 VH 도메인), 카파 CL 도메인, 및 선택적으로 C-말단 리신 잔기가 결핍된 IgG4 Fc 도메인을 포함한다. 그런 항체들은 바람직하게 IgG4 CH1 도메인 및 헌지 도메인을 포함할 것이고, 보다 바람직하게는 S228P 치환을 포함하는 안정화된 IgG4 헌지를 포함한다 (여기서 넘버링은 Kabat에서와 같이 EU 색인에 따른다).
- [0414] 카파 CL 도메인의 아미노산 서열 (SEQ ID NO:13)은 상기에서 제공되었다.
- [0415] IgG4 CH1 도메인 및 안정화된 헌지의 아미노산 서열 (SEQ ID NO:16)은 상기에서 제공되었다.
- [0416] IgG4 CH2-CH3 도메인의 아미노산 서열 (SEQ ID NO:4)은 상기에서 제공되었다.
- [0417] "PD-1 mAb 6-ISQ"로 표시된 예시의 항-PD-1 항체는 다음을 포함한다: PD-1 mAb 6의 VL 도메인 (SEQ ID NO:53) (여기서 X<sub>1</sub>은 S이고 X<sub>2</sub>는 Q임) 및 카파 CL (SEQ ID NO:13)을 가지는 경쇄; 및 PD-1 mAb 6의 VH2의 VH 도메인 (SEQ ID NO:52) (여기서 X<sub>1</sub>은 I임), IgG4 CH1 도메인, 안정화된 IgG4 헌지 (SEQ ID NO:16), 및 IgG4 CH2-CH3 도메인 (SEQ ID NO:4)을 가지는 중쇄.
- [0418] PD-1 mAb 6-ISQ의 완전한 경쇄의 아미노산 서열 (SEQ ID NO:58)은 하기에 제시된다.
- [0419] EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASESVD NYGMSFMNWF QQKPGQQPKL LIHAASNQGS
- [0420] GVPSRFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY FCQQSKEVPY TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF
- [0421] IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS
- [0422] STLTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC.
- [0423] PD-1 mAb 6-ISQ의 완전한 중쇄의 아미노산 서열 (SEQ ID NO:59)은 하기에 제시된다.
- [0424] QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYSFT SYWMNWRQQA PGQGLEWIGV IHPSDSETWL
- [0425] DQKFKDRVTI TVDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCAREH YGTSPFAYWG QGTLTVSSA
- [0426] STKGPSVFPL APCSRSTSES TAALGCLVKD YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG
- [0427] LYSLSSVVTV PSSSLGTTKY TCNVDHKPSN TKVDKRVESK YGPPCPVCPA PEFLGGPSVF
- [0428] LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSQEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTP REEQFNSTYR
- [0429] VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKGLPSS IEKTISKAKG QPREPVYTL PPSQEEMTKN
- [0430] QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNQGPENNY KTTPPVLDSD GSFFLYSRLT VDKSRWQEGN
- [0431] VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSLG.
- [0432] 또 다른 예시의 항-PD-1 항체는 PD-1 mAb 1 (니볼루맙)으로, VL 도메인 (SEQ ID NO:43) 및 카파 CL 도메인 (예를 들면 SEQ ID NO:13 참조)을 가지는 경쇄; 및 VH 도메인 (SEQ ID NO:42), IgG4 CH1 도메인 (예를 들면 SEQ ID NO:9 참조), 안정화된 IgG4 헌지 (예를 들면 SEQ ID NO:12 참조) 및 IgG4 CH2-CH3 도메인 (예를 들면 SEQ ID NO:4 참조)을 가지는 중쇄를 포함하는 인간 항체이다.
- [0433] 또 다른 예시의 항-PD-1 항체는 PD-1 mAb 2 (펩브롤리주맙)으로, VL 도메인 (SEQ ID NO:45) 및 카파 CL 도메인 (예를 들면 SEQ ID NO:13 참조)을 가지는 경쇄; 및 VH 도메인 (SEQ ID NO:44), IgG4 CH1 도메인 (예를 들면 SEQ ID NO:9 참조), 안정화된 IgG4 헌지 (예를 들면 SEQ ID NO:12 참조) 및 IgG4 CH2-CH3 도메인 (예를 들면 SEQ ID NO:4 참조)을 가지는 중쇄를 포함하는 인간화된 항체이다.
- [0434] **D. 제조 방법**
- [0435] 본 발명에 포함된 B7-H3-결합 분자 및 PD-1-결합 분자는 기술분야에 공지된 방법에 의해, 예를 들면 합성적으로 또는 재조합에 의해 제조될 수 있다 (예컨대 Kelley, R. F. et al. (1990) In: *Genetic Engineering Principles and Methods*, Setlow, J.K. Ed., Plenum Press, N.Y., vol. 12, pp 1-19; Stewart, J.M et al. (1984) *Solid Phase Peptide Synthesis*, Pierce Chemical Co., Rockford, IL 참조; 또한 미국 특허 번호 4,105,603; 3,972,859; 3,842,067; 및 3,862,925; Merrifield, B. (1986) "Solid Phase Synthesis," *Science*

232(4748):341-347; Houghten, R.A. (1985) "General Method For The Rapid Solid-Phase Synthesis Of Large Numbers Of Peptides: Specificity Of Antigen-Antibody Interaction At The Level Of Individual Amino Acids," Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A.) 82(15):5131-5135; Ganesan, A. (2006) "Solid-Phase Synthesis In The Twenty-First Century," Mini Rev. Med. Chem. 6(1):3-10 참조).

[0436] 대안적으로, 원하는 항-B7-H3 항체 및/또는 항-PD-1 항체의 하나 이상의 CDR을 가지는 적합한 B7-H3-결합 분자 및/또는 PD-1-결합 분자는 특이적 인간 면역글로불린 단백질을 발현하도록 엔지니어링된 상업적으로 입수 가능한 마우스의 사용을 통해 얻어질 수 있다. 보다 바람직한 (예컨대 전체 인간 항체) 또는 보다 왕성한 면역 반응을 생성하도록 디자인된 형질전환 동물들은 또한 인간화된 또는 인간 항체의 생성을 위해 사용될 수 있다. 그런 기술의 예시는 Xenomouse<sup>TM</sup> (Abgenix, Inc., Fremont, CA) 및 HuMAb-Mouse® 및 TC Mouse<sup>TM</sup> (둘 다 Medarex, Inc., Princeton, NJ로부터)이다.

[0437] 추가의 대안적인 방법에서, 그러한 결합 분자는 기술분야에 공지된 임의의 방법을 사용하여 재조합에 의해 제조되고 발현될 수 있다. 항체는 먼저 숙주 동물로부터 제조된 항체를 분리하고, 유전자 서열을 얻고, 유전자 서열을 사용하여 숙주 세포 (예컨대 CHO 세포)에서 재조합적으로 항체를 발현함으로써 재조합에 의해 제조될 수 있다. 사용될 수 있는 다른 방법은 식물 (예컨대 담배) 또는 형질전환 밀크에서 항체 서열을 발현하는 것이다. 식물 또는 밀크에서 재조합에 의해 항체를 발현하기 위한 적합한 방법들이 개시되어 있다 (예를 들어 Peeters et al. (2001) "Production Of Antibodies And Antibody Fragments In Plants," Vaccine 19:2756; Lonberg, N. et al. (1995) "Human Antibodies From Transgenic Mice," Int. Rev. Immunol 13:65-93; 및 Pollock et al.(1999) "Transgenic Milk As A Method For The Production Of Recombinant Antibodies," J. Immunol Methods 231:147-157 참조). 항체의 유도체, 예컨대 인간화된 항체, 이종특이적 항체, 단일-사슬 등을 제조하는 적합한 방법은 기술분야에 공지되어 있다. 또 다른 대안으로, 항체는 파지 디스플레이 기술에 의해 재조합에 의해 제조될 수 있다 (예를 들어, 미국 특허 번호 5,565,332; 5,580,717; 5,733,743; 6,265,150; and Winter, G. et al. (1994) "Making Antibodies By Phage Display Technology," Annu. Rev. Immunol. 12:433-455 참조).

[0438] 관심의 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 함유하는 벡터들은 전기천공법, 칼슘 클로라이드, 루비듐 클로라이드, 칼슘 포스페이트, DEAE-덱스트란 또는 다른 물질을 사용하는 트랜스펙션; 미세투사물 폭발 (microprojectile bombardment); 리포펙션; 및 감염 (예컨대 벡터가 백시니아 바이러스와 같은 감염성 제제인 경우)을 포함하여, 많은 적절한 수단 중 어느 것에 의해 숙주 세포 안으로 도입될 수 있다. 도입 벡터 또는 폴리뉴클레오타이드의 선택은 종종 숙주 세포의 특징에 좌우될 것이다.

[0439] 이종성 DNA를 과잉발현할 수 있는 임의의 숙주 세포가 관심의 항체, 폴리펩타이드 또는 단백질을 암호화하는 유전자를 분리할 목적으로 대해 사용될 수 있다. 적합한 포유류 숙주 세포의 비-제한적 예시는, 한정하는 것은 아니지만, COS, HeLa 및 CHO 세포를 포함한다. 바람직하게, 숙주 세포는 존재하는 경우, 숙주 세포의 관심의 상응하는 내인성 항체 또는 단백질의 것보다 약 5배 더 높은, 보다 바람직하게는 10배 더 높은, 한층 더 바람직하게는 20배 더 높은 수준으로 cDNA를 발현한다. cDNA 발현된 표적 (예컨대 B7-H3 또는 PD-1)에 대한 면역특이적 결합에 대한 숙주 세포를 스크리닝하는 것은 면역분석 또는 FACS를 사용하여 이루어질 수 있다. 관심의 항체 또는 단백질을 과잉발현하는 세포가 확인될 수 있다.

[0440] 발명은 본원에 제공된 항-B7-H3 항체 및/또는 항-PD-1-항체의 아미노산 서열 (바람직하게는 에피토프 결합 도메인)을 포함하는 폴리펩타이드를 포함한다. 본 발명의 폴리펩타이드는 기술분야에 공지된 과정에 의해 제조될 수 있다. 폴리펩타이드는 항체의 단백질가수분해성 또는 다른 분해에 의해, 상기 기술된 것과 같은 재조합 방법 (즉 단일 또는 융합 폴리펩타이드)에 의해 또는 화학적 합성에 의해 제조될 수 있다. 폴리펩타이드, 특히 최대 약 50 아미노산까지의 더 짧은 폴리펩타이드는 화학적 합성에 의해 편리하게 제조된다.

[0441] 발명은 항상된 또는 감소된 활성을 가지는 변종뿐 아니라 그런 분자들의 특성에 상당히 영향을 미치지 않는 임의의 그런 B7-H3-결합 분자 및/또는 PD-1-결합 분자의 폴리펩타이드의 변형을 포함한다. 폴리펩타이드의 변형은 기술분야에서 일상적인 실시이고 본원에서 상세하게 기술될 필요는 없다. 변형된 폴리펩타이드의 예시는 아미노산 잔기의 보존성 치환, 기능적 활성을 유의미하게 해롭게 변화시키지 않음 아미노산들의 하나 이상의 결실 또는 첨가, 또는 화학적 유사체의 사용을 포함한 폴리펩타이드를 포함한다. 서로에 대해 보존적으로 치환될 수 있는 아미노산 잔기들은 한정하는 것은 아니지만 다음을 포함한다: 글리신/알라닌; 세린/트레오닌; 발린/아이소류신/류신; 아스파라긴/글루타민; 아스파르트산/글루탐산; 리신/아르기닌; 및 페닐알라닌/티로신. 이 폴리펩타이드들은 또한 글리코실화된 및 글리코실화되지 않은 폴리펩타이드뿐 아니라 다른 후-번역 변형을 가지는 폴리펩타이드, 예컨대 상이한 당으로의 글리코실화, 아세틸화 및 인산화를 가지는 폴리펩타이드를 포함한다. 바람직하

게, 아미노산 치환은 보존성일 것이다, 즉 치환된 아미노산은 원래의 아미노산의 화학적 특성과 유사한 화학적 특성을 가질 것이다. 그런 보존성 치환은 기술분야에 공지되어 있고, 예시들은 상기에서 제공된 바와 같다. 아미노산 변형은 하나 이상의 아미노산을 변화 또는 변형시키는 것으로부터 한 영역, 예컨대 가변 도메인의 완전한 채디자인까지 다양할 수 있다. 가변 도메인의 변화는 친화성 및/또는 면역특이성을 변경시킬 수 있다. 다른 변형 방법으로는 한정하는 것은 아니지만, 효소적 수단, 산화성 치환 및 키레이트화를 포함하여, 기술분야에 공지되어 있는 결합 기법을 사용하는 것을 포함한다. 변형은 예를 들면, 면역분석을 위한 라벨의 부착, 예컨대 방사성 면역분석을 위한 방사성 모이어티의 부착을 위해 사용될 수 있다. 변형된 폴리펩타이드는 기술분야에 수립된 과정을 사용하여 제조되고 기술분야에 공지된 표준 분석을 사용하여 스크리닝될 수 있다.

[0442] 발명은 본 발명의 하나 이상의 항체를 포함하는 융합 단백질을 포함한다. 한 구체예에서, 경쇄, 중쇄 또는 경쇄 및 중쇄 둘 다를 포함하는 융합 폴리펩타이드가 제공된다. 다른 구체예에서, 이종성 면역글로불린 불변 여역을 함유하는 융합 폴리펩타이드가 제공된다. 또 다른 구체예에서, 융합 폴리펩타이드는 본원에 제공된 또는 공공연하게 기탁된 하이브리도마로부터 제조된 항체의 VL 도메인 및 VH 도메인을 함유한다. 본 발명의 목적에 대해, 항체 융합 단백질은 B7-H3 및/또는 PD-1에 면역특이적으로 결합하는 하나 이상의 에피토프-결합 부위, 및 천연분자에서 부착되지 않는 다른 아미노산 서열, 예를 들어 이종성 서열 또는 또 다른 영역으로부터의 동종성 서열에 면역특이적으로 결합하는 하나 이상의 폴리펩타이드 도메인을 함유한다.

#### E. 약학 조성물

[0444] 본 발명은 B7-H3-결합 분자, PD-1-결합 분자 또는 그런 분자들의 조합을 포함하는 조성물을 포함한다. 발명의 조성물은 약학 조성물의 제조에 유용한 벌크 약물 조성물 (예컨대 순수하지 않은 또는 비-멸균성 조성물) 및 단위 투여 형태의 제조에 사용될 수 있는 약학 조성물 (즉 대상체 또는 환자에게 투여하기에 적합한 조성물)을 포함한다. 그런 조성물들은 B7-H3-결합 분자, PD-1-결합 분자 또는 그런 분자들의 조합 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 바람직하게, 발명의 조성물은 B7-H3-결합 분자, PD-1-결합 분자 또는 그런 분자들의 조합 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 바람직한 측면으로, 그런 조성물들은 실질적으로 정제된다 (즉 조성물의 효과를 제한하거나 바람직하지 못한 부작용을 유발하는 물질들이 실질적으로 없다).

[0445] 하나 이상의 치료제가 투여될 경우에, 제제들은 동일 제형에 함께 제형되거나 또는 별도의 조성물로 제형될 수 있다. 따라서, 일부 구체예에서, B7-H3-결합 분자 및 PD-1-결합 분자는 동일한 약학 조성물에 함께 제형된다. 대체 구체예에서, 분자들은 별도의 약학 조성물로 제형된다.

[0446] B7-H3-결합 분자, PD-1-결합 분자 또는 그런 분자들의 조합의 다양한 제형들이 투여를 위해 사용될 수 있다. 약물학적으로 활성인 제제(들)에 더불어, 본 발명의 조성물은 기술분야에 잘 알려져 있고 약물학적으로 효과적인 물질의 투여를 용이하게 하거나 또는 작용 부위로의 전달을 위해 약학적으로 사용될 수 있는 제제로의 활성화합물들의 가공처리를 용이하게 하는 상대적으로 비활성인 물질인 부형제 및 보조제를 포함하는 적합한 약학적으로 허용되는 담체를 함유할 수 있다. 예를 들어, 부형제는 형태 또는 일관성을 제공할 수 있고, 또는 희석제로서 작용할 수 있다. 적합한 부형제로는, 한정하는 것은 아니지만 안정화제, 습윤 및 유화제, 오스몰 농도를 다르게 하기 위한 염, 캡슐화제, 완충제 및 괴부 침투 향상제를 포함한다.

[0447] 특정 구체예에서, 용어 "약학적으로 허용되는"은 연방 또는 주정부의 조절국에 의해 승인된 또는 미국 약전 또는 동물, 보다 특별하게는 인간에서 사용하기 위해 일반적으로 인식된 다른 약전에 열거된 것을 의미한다. 용어 "담체"는 희석제, 보조제 (예컨대 프로인트 보조제 (완전 및 불완전), 부형제, 또는 그것과 치료제가 함께 투여되는 비히클을 나타낸다. 그런 약학적 담체는 멸균된 액체, 예컨대 물 및 오일, 이를테면 석유, 동물, 식물성 또는 합성 기원의 오일, 예컨대 땅콩 기름, 대두유, 미네랄 오일, 참깨 기름 등일 수 있다. 약학 조성물이 정맥내로 투여될 때 수성 담체, 예컨대 식염수 용액, 수성 텍스트로오스 및 글리세롤 용액이 바람직하다. 적합한 약학 부형제는 전분, 글루코오스, 락토오스, 수크로오스, 젤라틴, 맥아, 쌀, 밀가루, 쇠크, 실리카겔, 스테아르산나트륨, 모노스테아르산 글리세롤, 탈크, 염화 나트륨, 탈지유, 글리세롤, 프로필렌, 글리콜, 물, 에탄올 등을 포함한다. 조성물은, 필요하다면, 또한 미량의 습윤 또는 유화제, 또는 pH 완충제를 함유할 수 있다. 이 조성물들은 용액, 혼탁액, 애밀션, 정제, 환, 캡슐, 분말, 지속성-방출 제형 등의 형태를 취할 수 있다.

[0448] 일반적으로, 발명의 조성물의 성분들은 별도로 또는 단위 투여 형태로 함께 혼합되어, 예를 들면 활성 제제의 양을 나타내는 앰플 또는 사세트(sachette)와 같은 용접 밀폐된 용기 중에 건조한 동결건조된 분말 또는 물이 없는 농축물로서 공급된다. 조성물이 투입에 의해 투여될 예정인 경우에, 조성물은 멸균된 약학 등급의 물 또는 식염수를 함유한 투입 보틀을 사용하여 분배될 수 있다. 조성물이 주사에 의해 투여되는 경우에, 성분들이 투여 전에 혼합될 수 있도록 주사용 멸균 수 또는 식염수의 앰플이 제공될 수 있다.

- [0449] 발명의 조성물은 중성 또는 염 형태로서 제형될 수 있다. 약학적으로 허용되는 염은, 한정하는 것은 아니지만 염산, 인산, 아세트산, 옥살산, 타르타르산, 등으로부터 유래된 것들과 같은 음이온으로 형성된 것들, 및 나트륨, 칼륨, 암모늄, 칼슘, 철 수산화물, 아이소프로필아민, 트라이에틸아민, 2-에틸아미노 에탄올, 히스티딘, 프로카인 등으로부터 유래된 것들과 같은 양이온들로 형성된 것들을 포함한다.
- [0450] 바람직하게, 치료제 (즉 B7-H3-결합 분자, PD-1-결합 분자 또는 그런 분자들의 조합)는 분자(들)의 양을 나타내는 앰플 또는 사세트와 같은 용접 밀폐된 용기 중에 건조한 멸균된 동결건조된 분말로서 공급된다. 한 구체예에서, 치료제는 용접 밀폐된 용기 중에 건조한 멸균된 동결건조 분말 또는 물 없는 농축물로서 공급되고, 대상체에게 투여하기에 적절한 농도로 예컨대 물 또는 식염수로 복원될 수 있다. 대체 구체예에서, 치료제는 치료제의 양 및 농도를 나타내는 용접 밀폐된 용기 중에 액체 형태로 공급된다.
- [0451] 동결건조된 치료제 (즉 B7-H3-결합 분자, PD-1-결합 분자 또는 그런 분자들의 조합)는 2°C 내지 8°C에서 원래의 용기에 보관되어야 하고 제제는 복원된 후 12시간 내에, 바람직하게는 6시간 내에, 5시간 내에, 3시간 내에, 또는 1시간 내에 투여되어야 한다. 대체 구체예에서, 치료제는 분자(들), 용합 단백질 또는 콘쥬게이트된 분자의 양 및 농도를 나타내는 용접 밀폐된 용기 중에 액체 형태로 공급된다. 바람직하게, 그런 치료제는 액체 형태로 제공될 때 용접 밀폐된 용기로 공급된다.
- [0452] 발명은 또한 B7-H3-결합 분자, PD-1-결합 분자 또는 그런 분자들의 조합을 단독으로 또는 다른 제제, 바람직하게는 약학적으로 허용되는 담체와 함께 함유하는 하나 이상의 용기를 포함하는 약학적 팩 또는 키트를 제공한다. 추가적으로, 질환의 치료를 위해 유용한 하나 이상의 다른 예방제 또는 치료제가 또한 약학적 팩 또는 키트에 포함될 수 있다. 발명은 또한 발명의 약학 조성물의 하나 이상의 성분들로 채워진 하나 이상의 용기를 포함하는 약학적 팩 또는 키트를 제공한다. 약학적 또는 생물학적 제품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의해 규정된 형태의 주의사항이 그런 용기(들)과 선택적으로 결합되는데, 그 주의사항은 인간 투여를 위한 제조, 사용 또는 판매의 기관에 의한 승인을 반영한다.
- [0453] 키트는 B7-H3-결합 분자, PD-1-결합 분자 또는 그런 분자들의 조합을 포함할 수 있다. 키트는 추가로 암의 치료를 위해 유용한 하나 이상의 다른 예방제 및/또는 치료제를, 하나 이상의 용기에 포함할 수 있다; 및/또는 키트는 추가로 하나 이상의 암 항원에 결합하는 하나 이상의 세포독성 항체를 포함할 수 있다. 특정 구체예에서, 다른 예방제 또는 치료제는 화학요법제이다. 다른 구체예에서, 예방제 또는 치료제는 생물학적 또는 호르몬 치료제이다.
- [0454] **F. 사용 방법**
- [0455] 상기에서 논의된 것과 같이, B7-H3에 특이적으로 결합하는 분자들 및 PD-1에 특이적으로 결합하는 분자들은 암 또는 다른 질환에 걸린 대상체에서 치료 목적에 대해 사용될 수 있다. 따라서 본 발명은 B7-H3-결합 분자 및 PD-1-결합 분자를 필요로 하는 대상체에게 그것들을 투여하는 단계를 포함하는, 암 치료 방법을 제공한다. 특히, 본 발명은 B7-H3-결합 분자가 본원에 제공된 항-B7-H3 항체의 에피토프-결합 부위를 포함하고, PD-1-결합 분자가 본원에 제공된 항-PD-1 항체의 에피토프-결합 부위를 포함하는 그런 방법을 포함한다. 한 구체예에서 B7-H3-결합 분자는 항체이다. 한 구체예에서, PD-1-결합 분자는 항체이다. 추가의 구체예에서, B7-H3-결합 분자 및 PD-1-결합 분자는 둘 다 항체이다.
- [0456] 한 구체예에서, B7-H3-결합 분자 및 PD-1-결합 분자는 동시에 투여된다. 본원에서 사용되는 것과 같이, 그런 "동시" 투여는 다음을 나타내는 것으로 의도된다:
- [0457] (A) B7-H3-결합 분자 및 PD-1-결합 분자를 둘 다 함유하는 단일한 약학 조성물의 투여. 그런 분자들은 동일한 분자이거나 (예컨대 이중특이적 항체), 또는 구별되는 (예컨대 항-B7-H3 항체 또는 그것의 항원-결합 단편, 및 항-PD-1-항체 또는 그것의 항원-결합 단편)일 수 있다; 또는
- [0458] (B) 둘 이상의 약학 조성물의 별도의 투여, 그 중 한 조성물은 B7-H3에 특이적으로 결합하는 분자를 함유하고 다른 한 조성물은 PD-1에 특이적으로 결합하는 분자를 함유하며, 조성물들은 48시간 기간 내에 투여된다.
- [0459] 제2 구체예에서, 두 구별되는 분자가 사용되고, 분자들은 "순차적으로" 투여된다 (예컨대 항-B7-H3 항체가 투여되고, 잠시 후에 항-PD-1 항체가 제공되거나, 또는 그 반대임). 그런 순차적 투여에서, 두 번째로 투여된 조성물은 처음 투여된 조성물의 투여 후 적어도 48시간 또는 그 이상 후에 투여된다.
- [0460] 치료법 또는 "치료"를 제공하는 것은, 제한 없이, 종양의 크기의 축소 (암 맥락에서, 예를 들면, 유방의 종양, 위 또는 전립선 암), 암세포 성장의 저지, 전이 발달의 지연, 질환으로부터 유발되는 증상의 감소, 질환으로 고

생하는 대상체들의 삶의 질의 증가, 표적화 및/또는 내부화를 통해서와 같은 또 다른 약물의 효과의 향상, 질환의 진행의 지연 및/또는 개체의 연장된 생존과 같은 임상 결과를 포함하여, 유익한 또는 원하는 결과를 나타내는 어느 것을 말한다.

[0461] 치료 대상체는 동물, 가장 바람직하게는 포유류 종, 예컨대 비-영장류 (예컨대 소, 말, 고양이, 개, 설치류 등) 또는 영장류 (예컨대 원숭이, 예를 들면 시노몰구스 원숭이, 인간 등)을 포함한다. 바람직한 구체예에서, 대상체는 인간이다.

[0462] 본 발명의 다양한 구체예에 의해 치료될 수 있는 예시의 장애는 한정하는 것은 아니지만, 증식성 장애, 세포 증식성 장애 및 암 (특히 B7-H3-발현 암)을 포함한다. 다양한 구체예에서, 발명은 대상체에서 질환 또는 장애를 치료, 예방 또는 관리하기 위한 방법 및 조성물을 포함하는데, 방법은 대상체에게 B7-H3에 특이적으로 결합하는 문자 및 PD-1에 특이적으로 결합하는 문자의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들어, B7-H3-결합 문자 및 PD-1-결합 문자는 일차 종양의 성장의 방지, 억제, 감소 또는 퇴행, 및 암세포의 전이에 특히 유용하다. 비록 특정 작용 메커니즘에 의해 결합되기를 바라는 것은 아니지만, 그런 결합 문자들은 암세포에 대한 이펙터 기능을 매개하고, 암세포, 교차 결합 세포-표면 항원 및/또는 암세포 상의 수용체에 대한 면역 체계의 활성화를 촉진하며 세포자멸 또는 네거티브 성장 조절 신호전달을 향상시킬 수 있고, 또는 그것들의 조합을 이루어, 종양 제거 및/또는 종양 감소를 초래할 수 있다.

[0463] 본원에서 사용되는 약학 조성물의 "유효량"은, 한 구체예에서, 제한 없이, 질환으로부터 유발되는 증상을 감소시키고, 감염의 증상 (예컨대 바이러스 로드, 열, 통증, 패혈증 등) 또는 암의 증상 (예컨대 암세포의 증식, 종양 출현, 종양 전이 등)을 약화시키며, 그로써 질환으로 고생하는 대상체들의 삶의 질을 증가시키고, 질환을 치료하기 위해 필요한 다른 약물의 양을 감소시키며, 표적화 및/또는 내부화를 통해서와 같이 다른 약물의 효과를 향상시키고, 질환의 진행을 지연시키며, 및/또는 개체의 생존을 연장시키는 것과 같은 임상 결과들을 포함하여, 유익한 또는 원하는 결과를 이루기에 충분한 양이다. 단독으로 투여된 개별적인 활성 성분에 적용될 때, 용어는 그 성분 단독을 나타낸다. 조합에 대해 적용될 때, 용어는 조합으로, 연속적으로 또는 동시에 투여되는 것에 관계없이 치료 효과를 초래하는 활성 성분들의 조합된 양을 나타낸다. 특정 투여형태는 하기에서 논의된다.

[0464] 한 구체예에서, B7-H3-결합 문자 (예컨대 항체) 및 PD-1-결합 문자 (예컨대 항체)는 B7-H3의 발현과 관련된 또는 발현을 특징으로 하는 임의의 질환 또는 상태를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 그러므로, 제한 없이, 본 발명의 방법 및 조성물은, 한정하는 것은 아니지만, 급성 골수성 백혈병, 부신 종양, AIDS-관련 암, 포상 연부 육종, 성상세포 종양, 방광암, 골암, 뇌 및 척수암, 전이성 뇌암, 유방암, 경동맥 소체 종양, 경부암, 연골육종, 척색종, 난연성 신장 세포 암종, 투명세포 암종, 대장암, 결장직장암, 피부의 양성 섬유성 조직구종, 섬유조직 형성 작은 등근 세포 종양, 뇌질피복 세포종, 유왕 종양, 골외 점액성 연골육종, 골성 불완전 섬유 생성증, 뼈의 섬유 이형성증, 담낭 또는 담관암, 위암, 임신성 용모 질환, 생식세포 종양, 두경부암, 간세포 암종, 교모세포종, 도세포종, 카포시 육종, 신장암, 백혈병, 지방종/양성 지방종성 종양, 지방 육종/악성 지방종성 종양, 간암, 림프종, 폐암, 수모세포종, 흑색종, 수막종, 악성 중피종, 다발성 내분비 종양형성, 다발성 골수종, 골수형성이상 증후군, 진경모세포종, 신경내분비 종양, 비-소세포 폐암, 난소암, 췌장암, 인두암, 유두 갑상선 암종, 부갑상선 종양, 소아과 암, 말초신경초 종양, 크롬친화세포종, 뇌하수체 종양, 전립선암, 후방 포도막 흑색종, 희귀한 혈액학적 장애, 신장 세포 암종, 신장 전이성 암, 횡문근육종, 육종, 피부암, 연조직 육종, 편평세포암, 위장암, 활막 육종, 고환암, 흉선 암종, 흉선종, 전이성 갑상선암 및 자궁암의 세포를 포함하여, 암세포의 존재를 특징으로 하는 암들을 포함하는 암에 특정된 면역요법에 사용될 수 있다. 그런 면역요법은, 예를 들면 암세포에서 세포 분할을 감소시키고, 전이의 발생 (예컨대 개시 및 정도)을 지연시키며, 및/또는 암세포에 대한 면역 체계의 활성을 촉진하기에 충분할 수 있다.

[0465] 특히, B7-H3-결합 문자 및 PD-1-결합 문자의 조합은, 각각이 B7-H3을 고도로 발현하는, 두경부의 편평세포암 (SCCHN), 방광암, 유방암, 대장암, 위암, 교모세포종, 신장암, 비-소세포 폐암 (NSCLC)을 포함하여 폐암, 흑색종, 난소암, 췌장암, 인두암, 전립선암, 신장 세포 암종, 및 신경모세포종 및 횡문근육종을 포함하여 아동의 작은 등근 청색 세포 종양에 특히 유용하다.

[0466] B7-H3-결합 문자 및 PD-1-결합 문자는 생리적 (예컨대 생체내) 조건에서의 결합을 촉진하는 농도에서 투여되는 것으로 인지된다. B7-H3-결합 문자 및 PD-1-결합 문자 (예컨대 항-B7-H3 및 항-PD-1 항체)는 개체 자체의 면역 반응을 향상 또는 지시하는 추가 제제, 예컨대 ADCC 또는 자극된 T-세포를 강화시키는 제제와 함께 투여될 수 있다.

[0467] 또 다른 구체예에서, B7-H3-결합 문자 및/또는 PD-1-결합 문자는 방사성 문자, 독소 (예컨대 칼리케아미신

(calicheamicin)), 화학요법용 분자, 리포솜 또는 화학요법 화합물을 함유하는 다른 소포와 콘쥬게이트되거나 회합될 수 있고, B7-H3-결합 분자에 의해 인식된 항원을 함유하는 암세포에 대해 이 화합물들을 표적화하여 그로써 암 또는 질환에 걸린 세포들을 제거하기 위하여 그런 치료를 필요로 하는 개체에게 투여될 수 있다. 임의의 특정 이론에 한정되지 않으면서, B7-H3-결합 분자 (예컨대 항-B7-H3 항체)는 B7-H3을 가지는 세포에 의해 그것의 표면에서 내부화되고, 그로써 콘쥬게이트된 모이어티를 세포에 전달하여 치료 효과를 유도하고 PD-1-결합 분자는 면역 체계의 활성화를 촉진한다.

[0468] 또 다른 구체예에서, B7-H3-결합 분자 및 PD-1-결합 분자 (예컨대 항-B7-H3 및 항-PD-1 항체)는 전이의 발생을 지연, 억제 또는 방지하기 위하여 종양을 수술로 제거할 때 보조 치료법으로서 사요오딜 수 있다. 분자들은 또한 종양의 크기를 감소시키기 위하여 수술 전에 (전보조치료(neoadjuvant therapy)) 투여될 수 있고 그로써 수술을 가능하게 하거나 간단하게 하고, 수술 중에 조직을 아끼며, 및/또는 결과적으로 발생하는 임의의 흉터를 감소시킨다.

[0469] Fc $\gamma$ RIIA 및/또는 Fc $\gamma$ RIIA에 대한 증가된 친화성, 및 선택적으로 Fc $\gamma$ RIIB에 대한 감소된 친화성을 가지는 분자들은 Fc $\gamma$ R 결합시 향상된 활성화 반응을 이끌어낼 수 있고 그로써 암을 치료 및/또는 예방하기 위해 향상된 치료 효능을 가진다. 따라서, 변종 Fc 도메인을 포함하는 B7-H3-결합 분자는 Fc $\gamma$ R에 의해 매개된 이펙터 세포 기능 (예컨대 ADCC)이 요구되는 질환 또는 장애 (예컨대 암)의 치료 및/또는 예방에 특히 유용하다. 예를 들어, 향상된 Fc $\gamma$ RIIA 결합을 가지는 B7-H3-결합 분자는 면역 이펙터 세포 (예컨대 NK 세포) 상의 세포 표면 항원 및 Fc $\gamma$ RIIA에 결합하여 세포에 대하여 이펙터 기능 (예컨대 ADCC, CDC, 식세포작용, 옵소닌화 등)을 자극할 수 있다. 일부 구체예에서, 본원에 제공된 B7-H3-결합 분자는 특히 암 치료에 맞춰진다. 표준 단클론성 항체 요법의 효능은 대상체의 FcgR 다형태에 좌우된다. Cartron, G. et al. (2002) "Therapeutic Activity Of Humanized Anti-CD20 Monoclonal Antibody And Polymorphism In IgG Fc Receptor FcgammaRIIIa Gene," Blood 99:754-758; Weng, W.K. et al. (2003) "Two Immunoglobulin G Fragment C Receptor Polymorphisms Independently Predict Response To Rituximab In Patients With Follicular Lymphoma," J Clin Oncol. 21(21):3940-3947. 이 수용체들은 이펙터 세포 표면에서 발현되고 ADCC를 매개한다. 고친화성 대립유전자는 이펙터 세포가 ADCC를 매개하는 능력을 개선시킨다. 특히 이펙터 세포 상의 FcgRIIA에 대해 향상된 친화성 (야생형 Fc 도메인에 비해)을 나타내는 변종 Fc 도메인을 포함하는, 본원에 제공된 B7-H3-결합 분자는 그것들의 Fc $\gamma$ R 다형태에 관계없이 환자들에 대한 더 나은 면역요법 시약이다.

## G. 투여 및 투여량

[0470] B7-H3-결합 분자 및 PD-1-결합 분자의 조합은 대상체에게 유효량의 그런 조합 또는 그것을 포함하는 약학 조성물(들)을 투여함으로써 암 또는 다른 질환 또는 장애와 관련된 하나 이상의 증상의 치료, 예방 및 개선을 위해 제공될 수 이TEK.하기의 구체예 중 임의의 것에서, 암은 바람직하게는 B7-H3 발현 암이다.

[0471] 본원에서 사용되는 용어 "조합"은 하나 이상의 치료제 (예컨대 B7-H3-결합 분자 및 PD-1-결합 분자)의 사용을 나타낸다. 용어 "조합"의 사용은 치료제들이 장애를 가진 대상체에게 투여되는 순서를 한정하지 않고, 제제들이 정확히 동시에 투여되는 것을 의미하지 않으며, 오히려 제제들이 다르게 투여된 경우보다 증가된 유익을 제공할 수 있도록 제제들이 순차적으로 및 시간 간격 내에 대상체에게 투여되는 것을 의미한다. 예를 들어, 각 치료제 (예컨대 (즉 B7-H3-결합 분자 및 PD-1-결합 분자)는 원하는 치료 또는 예방 효과를 제공하기 위하여 동시에 또는 어떠한 순서로든 순차적으로 및/또는 다른 시점에 투여될 수 있다. 나아가, 각 제제는 치료의 전 과정 동안 투여될 필요는 없다. 예를 들어, 두 제제는 일정 시간 동안 투여될 수 있고, 그런 후 한 제제가 중단된다. 각 치료제는 별도로, 임의의 적절한 형태로 및 임의의 적합한 경로에 의해, 예컨대 하나는 경구 경로에 의해 하나는 비경구적으로 투여될 수 있다.

[0472] B7-H3-결합 분자 및 PD-1-결합 분자의 조합을 제공하기 위한 다양한 전달 시스템 및 투여 경로가 활용 가능하다. B7-H3-결합 분자 및 PD-1-결합 분자를 투여하기 위해 사용될 수 있는 전달 시스템은, 한정하는 것은 아니지만, 리포솜, 미소입자, 미소캡슐, 항체 또는 융합 단백질을 발현할 수 있는 재조합 세포에의 캡슐화, 수용체-매개된 세포 이물흡수 (예컨대 Wu et al. (1987) "Receptor-Mediated In Vitro Gene Transformation By A Soluble DNA Carrier System," J. Biol. Chem. 262:4429-4432 참조), 레트로바이러스 또는 다른 백터의 일부로서 핵산의 구성을 포함한다. B7-H3-결합 분자 및 PD-1-결합 분자의 투여 방법은, 한정하는 것은 아니지만, 비경구 투여 (예컨대 피부내, 근육내, 복강내, 정맥내 및 피하), 경막외 및 점막 (예컨대 비강내 및 구강 경로)을 포함한다. 특정 구체예에서, 분자들은 근육내로, 정맥내로 또는 피하로 투여된다. 조성물은 임의의 편리한 경로에 의해, 예를 들어 주입 또는 볼루스 주사에 의해, 상피세포 또는 점막피부 라이닝 (예컨대 구강 점막, 직장

및 장 점막 등)을 통한 흡수에 의해 투여될 수 있고, 다른 생물학적 활성 제제들과 함께 투여될 수 있다. 투여는 전신적이거나 국소적일 수 있다. 또한, 폐 투여가, 예컨대 흡입기 또는 분무기, 및 에어로졸화제가 포함된 제형을 사용함으로써 또한 사용될 수 있다. 예컨대 미국 특허 번호 6,019,968; 5,985, 320; 5,985,309; 5,934,272; 5,874,064; 5,855,913; 5,290,540; 및 4,880,078; 및 PCT 공개 번호 WO 92/19244; WO 97/32572; WO 97/44013; WO 98/31346; 및 WO 99/66903 참조 (문헌들은 각각 그 전문이 참조로 본원에 포함됨).

[0474] B7-H3-결합 분자 및/또는 PD-1-결합 분자의 치료적 또는 예방적 유효량으로 대상체를 치료하는 것은 단일 치료를 포함하거나, 또는 바람직하게는 일련의 치료를 포함할 수 있다. 예를 들어, 대상체는 B7-H3-결합 분자 및/또는 PD-1-결합 분자로 약 2 내지 약 52주 동안 주 1회, 주 2회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 6주마다 1회, 2개월마다 1회 치료될 수 있다. 치료를 위해 사용된 분자들의 유효한 투여량은 특정 치료 과정에 걸쳐 증가 또는 감소할 수 있다는 것이 인지될 것이다. 본원에서 제공되는 B7-H3-결합 분자 및 PD-1-결합 분자는 동일한 수의 치료에 대해 동시에 또는 동일한 간격으로 투여될 필요는 없다.

[0475] 바람직하게 B7-H3-결합 분자 및 PD-1-결합 분자는 하나 이상의 용량을 포함하는 치료 처방을 사용하여 투여되는데, 치료 처방은 1주, 2주, 3주, 4주, 6주, 8주 또는 8주 이상에 걸쳐 투여된다. 특정 구체예에서, 치료 처방은 유효량의 그런 분자들의 용량을 간헐적으로 투여하는 것 (예를 들면 첫 주와 네째 주에 용량을 투여하고 두째 주 또는 세째 주에는 분자의 용량을 투여하지 않는 것)을 포함한다. 전형적으로, 1, 2, 3, 4, 5 또는 5 이상의 치료 코스가 있다. 각각의 코스는 동일한 처방이거나 상이한 처방일 수 있다.

[0476] 환자에게 투여되는 B7-H3-결합 분자, PD-1-결합 분자 또는 그런 분자들의 조합의 투여량은 전형적으로 적어도 약 1.0 mg/kg 체중, 적어도 약 3 mg/kg 체중, 적어도 약 5 mg/kg 체중, 적어도 약 10 mg/kg 체중, 적어도 약 15 mg/kg 체중, 적어도 약 20 mg/kg 체중이다. 발명에 포함되는 항체에 대해, 환자에게 투여되는 투여량은 전형적으로 1.0 mg/kg 내지 20 mg/kg 환자 체중이다. 바람직하게, 환자에게 투여된 투여량은 1.0 mg/kg 내지 20 mg/kg, 1.0 mg/kg 내지 10 mg/kg, 1.0 mg/kg 내지 5 mg/kg, 2.0 mg/kg 내지 20 mg/kg 또는 5 mg/kg 내지 20 mg/kg 환자 체중이다. 한 구체예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 1 mg/kg 내지 15 mg/kg 체중이다. 다른 구체 예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 1 mg/kg, 2mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 8 mg/kg, 9 mg/kg, 10 mg/kg, 11 mg/kg, 12 mg/kg, 13 mg/kg, 14 mg/kg, 또는 15 mg/kg, 16 mg/kg, 17 mg/kg, 18 mg/kg, 19 mg/kg, 또는 20 mg/kg 체중이다. 계산된 용량이 기준선에서의 환자의 체중을 기준으로 투여될 것이다. 기준선 또는 수립된 안정기 중량으로부터의 체중의 상당한 (=10%) 변화는 용량의 재계산을 촉발하게 된다.

[0477] 대안적으로, B7-H3-결합 분자, PD-1-결합 분자 또는 그런 분자들의 조합의 고정 투여량이 환자에게 체중과 관계 없이 투여된다. 발명에 포함된 항체에 대해, 환자에게 투여된 고정 투여량은 전형적으로 50 mg 내지 500 mg이다. 바람직하게, 환자에게 투여된 고정 투여량은 50 mg 내지 300 mg, 100 mg 내지 300 mg 또는 100 mg 내지 200 mg이다. 한 구체예에서, 환자에게 투여된 고정 투여량은 100 mg, 200 mg 또는 300 mg이다.

[0478] 다양한 구체예에서, 제1 치료제 (예컨대 항-B7-H3 항체 또는 항-PD-1 항체)는 장애를 가진 대상체에게 제2 치료제 (예컨대 항-B7-H3 항체 또는 항-PD-1 항체)의 투여 전에 (예컨대 5 분, 15 분, 30 분, 45 분, 1 시간, 2 시간, 4 시간, 6 시간, 12 시간, 24 시간, 48 시간, 72 시간, 96 시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주 또는 12주 전), 동시에 또는 후에 (예컨대 5 분, 15 분, 30 분, 45 분, 1 시간, 2 시간, 4 시간, 6 시간, 12 시간, 24 시간, 48 시간, 72 시간, 96 시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주 또는 12주 후)에 투여될 수 있다. 바람직한 구체예에서, 둘 이상의 제제는 동일한 환자 방문 내에 투여된다.

[0479] 본원에 제공된 B7-H3-결합 분자 및 PD-1-결합 분자는 상이한 투여량, 상이한 농도, 상이한 시간 및/또는 상이한 스케줄로 투여될 수 있다.

[0480] 상기에서 논의된 것과 같이, 비록 다양한 투약 처방 및 투여 경로가 본 발명에 따라 필요로 하는 수령체 대상체에게 B7-H3에 특이적으로 결합하는 분자 및 PD-1에 특이적으로 결합하는 분자의 조합을 제공하기 위해 사용될 수 있지만, 특정 조합, 투약 처방 및 투여 경로가 그런 치료에 사용하기에 특히 바람직하다. 그런 투약 및 투여에서 항-B7-H3 항체 (예컨대 hBRCA84D-2)의 단독 사용 및 항-PD-1 항체 (예컨대 펜브롤리주맙)와의 조합 사용이 특히 바람직하다.

[0481] 특정 구체예에서, 항-B7-H3 항체의 용량은 2주마다 또는 3주마다 투여된 항-PD-1 항체의 용량과 조합되어 매주 투여된다 (그런 조합 치료 처방의 각각의 투여는 본원에서 "사이클"로서 언급된다). 한 구체예에서, 1 내지 15 mg/kg 환자 체중, 바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15 mg/kg 환자 체중의

항-B7-H3 항체가 매주 투여된다. 한 구체예에서, 1 내지 10 mg/kg 환자 체중, 바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 mg/kg 환자 체중의 항-PD-1 항체 또는 고정된 100, 200 또는 300 mg 용량의 항-PD-1 항체가 질환 또는 통제하기 어려운 독성의 차도가 관찰될 때까지 또는 2주 또는 3주마다 1회 투여된다.

[0482] 특히 바람직한 구체예에서, 항-B7-H3 항체는 대상체에게 IV 주입에 의해 매주 투여되고 항-PD-1 항체는 대상체에게 IV 주입에 의해 2주 또는 3주마다 적어도 1개월 이상, 적어도 3개월 이상 또는 적어도 6개월 이상, 또는 적어도 12개월 이상의 기간 동안 투여된다. 적어도 6개월 이상, 또는 적어도 12개월 이상 동안, 또는 질환 또는 통제하기 어려운 독성의 차도가 관찰될 때까지의 치료 기간이 특히 바람직하다. 2주 또는 3주마다 1회의 그런 IV 투여에서, 항-B7-H3 항체 및 항-PD-1 항체는 함께 또는 순차적으로 투여된다. 특히 바람직한 구체예에서, 항-B7-H3 항체 및 항-PD-1 항체는 48시간 이하의 간격으로 대상체에게 순차적으로 IV 주입에 의해 투여된다. 그런 순차적인 투여에서 항-B7-H3 항체는 항-PD-1 항체의 투여 전에 또는 후에 투여될 수 있다.

[0483] 항-B7-H3 항체 및 항-PD-1 항체의 조합 치료의 다중 용량을 대상체에게 제공하는 것이 특히 바람직하다. 그러므로 치료 처방은 1 사이클, 적어도 2 사이클 또는 2 사이클 이상, 적어도 3 사이클 또는 3 사이클 이상, 적어도 4 사이클 또는 4 사이클 이상, 적어도 5 사이클 또는 5 사이클 이상 또는 적어도 6 사이클 또는 6 사이클 이상을 포함할 수 있다. 각각의 그런 사이클에서 각각의 항체의 투여량은 이전에 투여된 투여량과 동일하거나 다를 수 있다.

[0484] 항체는 IV 투여 또는 볼루스로서 투여되지 않고, 오히려 그런 투여는 IV 주입에 의해 이루어지는 것이 바람직하다. 그러므로 항체들은 바람직하게는 적합한 회석제, 예컨대 0.9%의 염화나트륨을 포함하는 주입 주머니로 회석된다. 주입 또는 알레르기성 반응이 일어날 수 있기 때문에, 그런 주입 반응의 방지를 위한 예비투약이 권장되고 아나필락시스에 대한 예방책이 항체 투여 중에 관찰되어야 한다. IV 주입은 대상체에게 30분 내지 24시간의 기간에 걸쳐 투여되는 것이 특히 바람직하다. 특정 구체예에서, IV 주입은 만약 대상체가 해로운 주입 반응의 신호 또는 증상을 나타내지 않는다면, 바람직하게는 30 내지 180분, 또는 30 내지 120분 또는 30 내지 90분의 기간에 걸쳐, 또는 60분의 기간에 걸쳐, 또는 더 적은 기간에 걸쳐 전달된다.

[0485] 따라서, 바람직한 암 치료 방법이 제공되는데, 그 방법은 항-B7-H3 항체 및 항-PD-1 항체의 조합을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 항-B7-H3 항체는 1 내지 15 mg/kg 체중의 투여량으로 매주 투여되고, 항-PD-1 항체는 200 mg의 고정 투여량으로 3주마다 투여된다. 한 구체예에서, 항-B7-H3 항체는 1, 3, 10 또는 15 mg/kg 체중의 투여량으로 투여된다. 추가의 구체예에서, 항-B7-H3 항체는 1 mg/kg의 투여량으로 매주 투여되고 항-PD-1 항체는 200 mg의 고정 투여량으로 3주마다 투여된다. 추가의 구체예에서, 항-B7-H3 항체는 3 mg/kg 체중의 투여량으로 매주 투여되고 항-PD-1 항체는 200 mg의 고정 투여량으로 3주마다 투여된다. 추가의 구체예에서, 항-B7-H3 항체는 10 mg/kg 체중의 투여량으로 매주 투여되고 항-PD-1 항체는 200 mg의 고정 투여량으로 3주마다 투여된다. 상기 구체예들 중 임의의 구체예에서, 항-B7-H3 항체 및 항-PD-1 항체는 IV 주입에 의해 투여되고, 동일한 주에 투여될 때, 두 제제는 48시간, 바람직하게는 24시간 내에 투여될 수 있다.

[0486] 다른 바람직한 암 치료 방법이 제공되는데, 그 방법은 항-B7-H3 항체 및 항-PD-1 항체의 조합을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 항-B7-H3 항체는 1 내지 15 mg/kg 체중의 투여량으로 매주 투여되고, 항-PD-1 항체의 투여량은 2주 또는 3주마다 1 내지 10 mg/kg 체중이다. 한 구체예에서, 항-B7-H3 항체의 투여량은 1, 3, 10 또는 15 mg/kg 체중이다. 추가의 구체예에서, 항-PD-1 항체의 투여량은 1, 2, 3 또는 10 mg/kg 체중이다. 추가의 구체예에서, 항-B7-H3 항체의 투여량은 1 mg/kg 체중이고 항-PD-1 항체의 투여량은 1 mg/kg 체중이다. 추가의 구체예에서, 항-B7-H3 항체의 투여량은 1 mg/kg 체중이고 항-PD-1 항체의 투여량은 2 mg/kg 체중이다. 추가의 구체예에서, 항-B7-H3 항체의 투여량은 1 mg/kg 체중이고 항-PD-1 항체의 투여량은 3 mg/kg 체중이다. 추가의 구체예에서, 항-B7-H3 항체의 투여량은 1 mg/kg 체중이고 항-PD-1 항체의 투여량은 10 mg/kg 체중이다. 추가의 구체예에서, 항-B7-H3 항체의 투여량은 3 mg/kg 체중이고 항-PD-1 항체의 투여량은 1 mg/kg 체중이다. 추가의 구체예에서, 항-B7-H3 항체의 투여량은 3 mg/kg 체중이고 항-PD-1 항체의 투여량은 2 mg/kg 체중이다. 추가의 구체예에서, 항-B7-H3 항체의 투여량은 3 mg/kg 체중이고 항-PD-1 항체의 투여량은 3 mg/kg 체중이다. 추가의 구체예에서, 항-B7-H3 항체의 투여량은 3 mg/kg 체중이고 항-PD-1 항체의 투여량은 10 mg/kg 체중이다. 추가의 구체예에서, 항-B7-H3 항체의 투여량은 10 mg/kg 체중이고 항-PD-1 항체의 투여량은 1 mg/kg 체중이다. 추가의 구체예에서, 항-B7-H3 항체의 투여량은 10 mg/kg 체중이고 항-PD-1 항체의 투여량은 2 mg/kg 체중이다. 추가의 구체예에서, 항-B7-H3 항체의 투여량은 10 mg/kg 체중이고 항-PD-1 항체의 투여량은 3 mg/kg 체중이다. 추가의 구체예에서, 항-B7-H3 항체의 투여량은 10 mg/kg 체중이고 항-PD-1 항체의 투여량은 10 mg/kg 체중이다.

mg/kg 체중이다. 추가의 구체예에서, 항-B7-H3 항체의 투여량은 15 mg/kg 체중이고 항-PD-1 항체의 투여량은 1 mg/kg 체중이다. 추가의 구체예에서, 항-B7-H3 항체의 투여량은 15 mg/kg 체중이고 항-PD-1 항체의 투여량은 2 mg/kg 체중이다. 추가의 구체예에서, 항-B7-H3 항체의 투여량은 15 mg/kg 체중이고 항-PD-1 항체의 투여량은 3 mg/kg 체중이다. 추가의 구체예에서, 항-B7-H3 항체의 투여량은 15 mg/kg 체중이고 항-PD-1 항체의 투여량은 10 mg/kg 체중이다. 상기 구체예들 중 임의의 구체예에서, 항-B7-H3 항체 및 항-PD-1 항체는 IV 주입에 의해 투여되고, 두 제제는 2주 또는 3주마다 1회 48시간, 바람직하게는 24시간 내에 투여될 수 있다.

[0487] 상기 구체예들 중 임의의 구체예에서, 항-B7-H3 항체는 hBRCA84D, hBRCA69D, PRCA157의 CDR<sub>L1</sub>, CDR<sub>L2</sub>, CDR<sub>L3</sub>, CDR<sub>H1</sub>, CDR<sub>H2</sub> 및 CDR<sub>H3</sub> 도메인 또는 표 5에 제공된 항-B7-H3 항체 중 임의의 항체의 CDR<sub>L1</sub>, CDR<sub>L2</sub>, CDR<sub>L3</sub>, CDR<sub>H1</sub>, CDR<sub>H2</sub> 및 CDR<sub>H3</sub> 도메인을 포함하고, 항-PD-1 항체는 PD-1 mAb 1, PD-1 mAb 2, PD-1 mAb 3, PD-1 mAb 4, PD-1 mAb 5, PD-1 mAb 6, PD-1 mAb 7, PD-1 mAb 8의 CDR<sub>L1</sub>, CDR<sub>L2</sub>, CDR<sub>L3</sub>, CDR<sub>H1</sub>, CDR<sub>H2</sub> 및 CDR<sub>H3</sub> 도메인 또는 표 6에 제공된 항-PD-1 항체 중 임의의 항체의 CDR<sub>L1</sub>, CDR<sub>L2</sub>, CDR<sub>L3</sub>, CDR<sub>H1</sub>, CDR<sub>H2</sub> 및 CDR<sub>H3</sub> 도메인을 포함한다. 상기 구체예들 중 임의의 구체예에서, 항-B7-H3 항체는 hBRCA84D-2<sup>o</sup>이고 항-PD-1 항체는 표 6에 제공된 항체들로부터 선택된다. 바람직한 구체예에서, 항-B7-H3 항체는 hBRCA84D-2<sup>o</sup>이고 항-PD-1 항체는 팸브롤리주맙이다. 다른 바람직한 구체예에서, 항-B7-H3 항체는 hBRCA84D-2<sup>o</sup>이고 항-PD-1 항체는 니볼루맙이다. 다른 바람직한 구체예에서, 항-B7-H3 항체는 hBRCA84D-2<sup>o</sup>이고 항-PD-1 항체는 피딜리주맙이다. 다른 바람직한 구체예에서, 항-B7-H3 항체는 hBRCA84D-2<sup>o</sup>이고 항-PD-1 항체는 PD-1 mAb 6-ISQ이다.

[0488] 상기 구체예들 중 임의의 구체예에서, 치료제는 바람직하게는 대상체에 주기적으로 투여된다. 주기 요법 (Cycling therapy)은 둘 이상의 치료법에 대한 내성의 발생을 감소시키고, 치료법들 중 하나의 부작용을 피하거나 감소시킬 수 있으며, 및/또는 치료 효능을 개선시킬 수 있다. 예시의 사이클은 매주 약 1회, 약 10일마다 1회, 약 2주마다 1회 및 약 3주마다 1회이다. 각 사이클은 적어도 1주의 휴식, 적어도 2주의 휴식, 적어도 3주의 휴식, 등을 포함할 수 있다. 투여된 사이클은 1수는 약 1 내지 약 12 사이클이고, 보다 전형적으로는 약 2 내지 약 10 사이클이며, 보다 더 전형적으로는 약 2 내지 약 8 사이클이다.

[0489] 상기 구체예들 중 임의의 구체예에서 제공되는 치료적 투여에 대한 바람직한 투약 처방은 초기 사이클, 및 하나 이상의 후속 사이클에서 수령체 대상체에게 항-B7-H3 항체 및 항-PD-1 항체의 그런 조합을 투여하는 것을 포함한다. 상기 제공된 구체예들 중 임의의 구체예에서, 항-B7-H3 항체 및 항-PD-1 항체는 동일한 사이클 스케줄로 투여된다. 그런 구체예에서, 각각의 사이클은 2주 또는 3주를 포함하며, 이때에 항-B7-H3 항체는 대상체에 매주 투여되고 항-PD-1 항체는 대상체에 각각의 2- 또는 3-주 기간 중 첫째 주에 제공된다. 대안적으로, 항-B7-H3 항체 및 항-PD-1 항체는 상이한 사이클 스케줄로 투여된다. 그런 구체예에서, 항-PD-1 항체에 대한 각각의 사이클은 2주 또는 3주를 포함하고, 이때 항-PD-1 항체는 각각의 2 또는 3주 기간 중 첫째 주에 대상체에게 제공된다. 그런 구체예에서, 항-B7-H3 항체에 대한 초기 사이클은 바람직하게는 8주를 포함할 것이며, 이때 항-B7-H3 항체는 대상체에게 그런 8주 초기 기간 중 처음 4주 동안 투여된 후, 그런 8주 초기 기간의 5 내지 8주의 기간 동안 대상체에게 투여되지 않는다. 각각의 후속 사이클은 바람직하게는 4-주 사이클을 포함할 것이고, 이때 항-B7-H3 항체는 그런 4-주 후속 기간 중 처음 3주 동안 매주 대상체에게 투여된 후, 그런 4주 후속 기간의 네째 주의 기간동안에는 대상체에게 투여되지 않는다. 그러므로, 예를 들어, 대상체는 1, 2, 3, 4, 9, 10, 11, 13, 14, 15주 등에 B7-H3 항체를 매주 받게 될 것이고, 여기서 1 내지 8주는 초기 투약 처방 사이클이며, 9 내지 12주는 제1 후속 사이클이고, 13 내지 16주는 제2 후속 사이클이 되는 식이다.

## I. 조합 치료법

[0491] 발명은 추가로 B7-H3에 특이적으로 결합하는 분자 및 PD-1에 특이적으로 결합하는 분자의 조합을 암, 자가면역 질환, 염증 또는 감염성 질환의 치료 또는 예방을 위해 기술분야의 숙련자들에게 알려져 있는 다른 치료법, 이를테면 한정하는 것은 아니지만, 현재의 표준 및 실험적 화학요법, 호르몬 요법, 생물학적 요법, 면역요법, 방사선 요법 또는 수술과의 추가의 조합으로 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, B7-H3-결합 분자 및 PD-1-결합 분자 (예컨대 항-B7-H3 항체 및 항-PD-1 항체)의 조합은 암, 특히 B7-H3 발현 암의 치료 및/또는 예방을 위해 기술분야의 숙련자들에게 알려져 있는 하나 이상의 추가의 치료제의 치료적 또는 예방적 유효량과 조합되어 투여된다.

[0492] 세포 증식성 장애의 치료를 위한 구체예에서, B7-H3-결합 분자 및/또는 PD-1-결합 분자 (예컨대 항-B7-H3 항체, 항-PD-1 항체)는 또 다른 치료제, 예컨대 한정하는 것은 아니지만 알킬화제 (예컨대 메클로르에타민 또는 시스 플라틴), 혈관형성 억제제, 안트라사이클린 (예컨대 다우노루비신/다우노마이신 또는 독소루비신), 항생물질

(예컨대 닥티노마이신, 블레오마이신 또는 안트라마이신), 항체 (예컨대 항-VEGF 항체, 예를 들면 베바시주맙 (Genentech, Inc.에 의해 AVASTIN®로서 시판됨), 항-EGFR 항체, 예컨대 파니투무맙 (Amgen, Inc.에 의해 VECTIBIX™으로 시판됨) 또는 항-인티그린 항체, 예컨대 나탈리주맙 (Biogen Idec and Elan Pharmaceuticals, Inc.에 의해 TYSABRI®로서 시판됨)), 항대사물질 (예컨대 메토트렉세이트 또는 5-플루오로우라실), 항-유사분열제 (예컨대 빈크리스틴 또는 파클리탁셀), 세포독소 (예컨대 세포증식억제제 또는 살세포제), 호르몬 요법제 (예컨대 선택적 에스트로겐 수용체 조절제 (예컨대 타목시펜 또는 랄록시펜), 아로마타제 억제제, 황체형성 호르몬-방출 호르몬 유사체, 월경전기제, 부신피질 스테로이드, 에스트로겐, 안드로겐, 항-에스트로겐 제제, 안드로겐 수용체 차단제, 5-알파 환원효소 억제제, 부신 생성 억제제, 등), 매트릭스 메탈로프로테아제 억제제, 방사성 요소 (예컨대 알파-방출제, 감마-방출제 등) 또는 다른 화학요법제에 콘쥬게이트되거나 또는 그것들과의 추가의 조합으로 투여된다.

[0493] 적합한 혈관형성 억제제의 비-제한적 예시는 다음을 포함한다: ABT-627; 안지오스타틴 (플라스미노겐 단편); 안지오자임(angiozyme); 항혈관형성성 안티트롬빈 III; Bay 12-9566; 베네핀; 베바시주맙; BMS-275291; 비스포스포네이트; 연골-유도 억제제 (CDI); CAI; CD59 보체 단편; CEP-7055; Col 3; 콤브레타스타틴 A-4; 엔도스타틴 (콜라겐 XVIII 단편); 파르네실 트란스페라제 억제제 (FTI); 피브로넥틴 단편; gro-베타; 할로푸지논 (halofuginone); 해파린 분해효소; 해파린 6당 단편; HMV833; 인간 용모성 고나도트로핀 (hCG); IM-862; 인터페론 알파/베타/감마; 인터페론 유도성 단백질 (IP-10); 인터류킨-12; 크링글 5 (플라스미노겐 단편); 마리마스타트(marimastat); 메탈로프로테이나제 억제제 (TIMPs); 2-메톡시에스트라다이올; MMI 270 (CGS 27023A); MoAb IMC-1C11; 네오바스타트(neovastat); NM-3; 판谮(panzem); PI-88; 태반 리보뉴클레아제 억제제; 플라스미노겐 활성화제 억제제; 혈소판 인자-4 (PF4); 프리노마스타트(prinomastat); 프로락틴 16kDa 단편; 프롤리페린-관련 단백질 (PRP); PTK 787/ZK 222594; 레티노이드; 솔리마스타트(solimastat); 스쿠알라민(squalamine); SS 3304; SU 5416; SU6668; SU11248; 테트라하이드로코르티솔-S; 테트라티오몰리브데이트; 탈리도미드; 트롭보스폰딘-1 (TSP-1); TNP-470; 형질전환 성장 인자-베타 (TGF-b); 바스클로스탕틴(vasculostatin); 바소스타틴 (vasostatin) (칼레티클린(calreticulin) 단편); ZD6126; 및 ZD 6474.

[0494] 세포 증식성 장애의 치료를 위한 추가 항체의 비-제한적 예시는 17-1A,  $\alpha$ v $\beta$ <sub>3</sub>, AFP, CD3, CD18, CD20, CD22, CD33, CD44, CD52, CEA, CTLA-4, DNA-관련 단백질, EGF 수용체, Ep-CAM, GD2-강글리오시드, gp IIb/IIIa, gp72, HLA-DR 10 베타, HLA-DR 항원, IgE, 강글리오시드 GD3, MUC-1, nuC242, PEM 항원, SK-1 항원, 종양 항원 CA125, 종양 항원 MUC1, VEGF 및 VEGF-수용체에 대한 항체들을 포함한다.

#### 실시예

[0496] 이제 일반적으로 발명을 기술하면, 발명은 다음의 실시예를 참조로 더욱 쉽게 이해될 것이고, 실시예들은 예시의 목적으로 제공되며 명시되지 않는 한 본 발명을 한정하는 것으로 의도되지 않는다.

#### 실시예 1

##### 항-B7-H3 항체 및 항-PD-1 항체의 조합의 용량-단계적 확대 연구

[0499] 다음의 용량-단계적 확대 연구 프로토콜은 항-PD-1 항체 "펩브롤리주맙"과 조합된 예시의 항-B7-H3 항체 "hBRCA84D-2"의 사용을 상세하게 설명하는 한편으로, 본원의 교시의 관점으로, 유사한 조합 프로토콜이 본원에 제공된 임의의 항-B7-H3 항체 및 항-PD-1 항체를 사용하여 디자인될 수 있다는 것이 인지될 것이다.

[0500] 용량 단계적 확대 연구를 수행하여 3주마다 투여한 2 mg/kg의 용량의 펩브롤리주맙과 조합하여 매주 투여한 hBRCA84D-2의 단계적으로 확대되는 용량의 최대 허용 용량 (MTD) 또는 최대 투여 용량 (MAD) (MTD가 규정되지 않는다면)를 측정한다. 그런 다음 집단 확대 페이스에 의해 추가로 용량 단계적 확대 연구에서 수립한 hBRCA84D-2 용량과 조합되는 안전성 및 초기 효능을 규정한다. hBRCA84D-2를 주마다 투여하고 펩브롤리주맙을 3주마다 1회 투여한다. 일단 3주마다 제제들을 동일한 날에 투여하는데, 펩브롤리주맙을 먼저 투여한 후 hBRCA84D-2를 투여한다. 그러나, 조합 용량이 2,500 mg을 초과하면, 항체들은 연속적인 날에 투여하여야 한다. 연속적인 날에 항체들을 투여할 때, 펩브롤리주맙은 첫 번째 날에 투여하고, hBRCA84D-2는 다음날에 투여할 수 있다. 치료법의 각각의 사이클은 3주로서 규정한다. hBRCA84D-2가 1, 8 및 15일에 투여되고 펩브롤리주맙이 1일에 투여된다. 종양 평가를 연구 중에, 바람직하게는 처음 두 사이클이 끝날 때, 치료의 후속되는 3개 사이클이 끝날 때 (즉 [사이클 2의 종점]후 6주 후 및 [사이클 5, 8, 11 등의 종점]후 15주, 24주, 33주 등 후에) 수행할 수 있다.

- [0501] hBRCA84D-2를 집단의 환자들에서 2 mg/kg의 펨브롤리주맙과 조합한 3개의 단계적으로 확대되는 용량, 3 mg/kg 체중, 10 mg/kg 및 15 mg/kg 체중에서 평가할 수 있다. 만약 제1 용량 집단에서 MTD가 초과되는 것으로 측정되면, 2 mg/kg의 펨브롤리주맙과 조합한 저용량의 hBRCA84D-2 (1 mg/kg)를 평가하기 위해 용량 단계적 감소 집단을 활용할 수 있다.
- [0502] 집단 확장 단계를 위해, 추가의 환자들에게 역할을 분담시키고 2 mg/kg의 펨브롤리주맙과 조합한 연구의 용량 단계적 확대 단계로부터 수립한 MTD (또는 MAD)에서의 hBRCA84D-2를 받게 하였다.
- [0503] 임상적으로 안정적으로 유지되고 연구 약물들의 영구적인 중단을 필요로 하는 허용되지 않는 독성을 경험하지 않은 환자들은, 처음 두 번의 3-주 사이클이 완료되었을 때, hBRCA84D-2와 펨브롤리주맙으로 추가의 치료를 받을 자격이 있을 것이다. 임상적으로 안정적으로 유지된 환자들은 안정한 또는 더 나은 질환의 반응 상태를 유지하고, 연구 약물들의 영구적인 중단을 필요로 하는 허용되지 않는 독성을 경험하지 않으며, 환자들은 hBRCA84D-2와 펨브롤리주맙의 추가의 치료 사이클을 받을 수 있다. 그런 추가의 치료를 대략 1년 동안 계속하여서 환자들이 51 용량의 hBRCA84D-2와 17 용량의 펨브롤리주맙을 받을 수 있다.
- [0504] 본 명세서에서 언급된 모든 공보 및 특허들은 각각의 개별적인 공보 또는 특허 출원이 그 전문이 참조로 포함되는 것으로 구체적으로 및 개별적으로 표시되는 것과 동일한 정도로 참조로 본원에 포함된다. 발명은 특정 구체 예들과 관련지어 기술된 한편으로, 추가의 변형이 가능하고 본 출원은 일반적으로 발명의 원칙을 따르고 본 개시로부터의 그런 일탈을 포함하는 발명의 임의의 변화, 사용 또는 적용을 발명이 속해있는 기술분야 내에서 공지된 또는 관례적인 실시범위 내에 포함되는 것으로서 및 지금까지 제시된 본질적인 특징들에 적용될 수 있는 것으로서 포함하는 것으로 의도된 것임이 인지될 것이다.

## 서 열 목 록

### SEQUENCE LISTING

<110> MacroGenics, Inc.  
 Vasselli, Jim  
 Wigginton, Jon Marc  
 Bonvini, Ezio  
 Koenig, Scott

<120> Combination Therapy for the Treatment of Cancer  
 <130> 1301.0129PCT  
 <150> US 62/239,020  
 <151> 2015-10-08  
 <160> 62  
 <170> PatentIn version 3.5  
 <210> 1  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <220><221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(217)  
 <223> CH2-CH3 Domains of Exemplary Human IgG1

&lt;220&gt;&lt;221&gt; MISC\_FEATURE

&lt;222&gt; (217)..(217)

&lt;223&gt; X is Lysine (K) or absent

&lt;400&gt; 1

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

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

115 120 125

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

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Xaa

210	215
<210>	2
<211>	216
<212>	PRT
<213>	Homo sapiens
<220><221>	MISC_FEATURE
<222>	(1)..(216)
<223>	CH2-CH3 Domains of Exemplary Human IgG2
<220><221>	MISC_FEATURE
<222>	(216)..(216)
<223>	X is Lysine (K) or absent

<400> 2			
Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro			
1	5	10	15
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val			
20	25	30	
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val			
35	40	45	
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Gln			
50	55	60	

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

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser			
130	135	140	
Asp Ile Ser Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr			
145	150	155	160

Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

165 170 175

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

180 185 190

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

195 200 205

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Xaa

210 215

<210> 3

<211> 217

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (1)..(217)

<223> CH2-CH3 Domains of Exemplary Human IgG3

<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (217)..(217)

<223> X is Lysine (K) or Absent

<400> 3

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

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln

100	105	110
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met		
115	120	125
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro		
130	135	140
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn		
145	150	155
Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu		
165	170	175
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile		
180	185	190
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln		
195	200	205
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Xaa		
210	215	
<210> 4		
<211> 217		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<220><221> MISC_FEATURE		
<222> (1)..(217)		
<223> CH2-CH3 Domains of Exemplary Human IgG4		
<220><221> MISC_FEATURE		
<222> (217)..(217)		
<223> X is Lysine (K) or Absent		
<400> 4		
Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys		
1	5	10
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val		
20	25	30
Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr		
35	40	45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 50 55 60

Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met  
 115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Xaa

210 215

<210> 5

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred IgG1 CH2 and CH3 Domains Having L234A/L235A

#### Substitutions

<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (217)..(217)

<223> X is Lysine (K) or Absent

<400> 5

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

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

115 120 125

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

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Xaa

210 215

<210> 6

<211> 217

<212> PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> Preferred "Knob-Bearing" CH<sub>2</sub> and CH<sub>3</sub> Domains

&lt;220&gt;&lt;221&gt; MISC\_FEATURE

&lt;222&gt; (217)..(217)

&lt;223&gt; X is Lysine (K) or Absent

&lt;400&gt; 6

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

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

115 120 125

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

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Xaa

210 215

<210> 7

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Preferred "Hole-Bearing" CH2 and CH3 Domains

<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (217)..(217)

<223> X is Lysine (K) or Absent

<400> 7

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

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

115 120 125

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

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145 150 155 160

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

165                    170                    175  
 Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

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

210                    215

<210> 8

<211> 98

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (1)..(98)

<223> Exemplary Human IgG1 CH1 Domain

<400> 8

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

Arg Val

<210> 9

<211> 98

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (1)..(98)

<223> Exemplary Human IgG4 CH1 Domain

<400> 9

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

1	5	10	15
---	---	----	----

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

20	25	30
----	----	----

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

35	40	45
----	----	----

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

50	55	60
----	----	----

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

65	70	75	80
----	----	----	----

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

85	90	95
----	----	----

Arg Val

<210> 10

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (1)..(15)

<223> Exemplary Human IgG1 Hinge Region

<400> 10

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

1	5	10	15
---	---	----	----

<210> 11

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (1)..(12)

<223> Exemplary Human IgG4 Hinge Region

<400> 11

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro

1 5 10

<210> 12

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> IgG4 Fc Domain Containing S228P Stabilizing Hinge Mutation at

Position 10

<400> 12

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro

1 5 10

<210> 13

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (1)..(107)

<223> Human Kappa CL Domain

<400> 13

Arg Thr 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		

&lt;210&gt; 14

&lt;211&gt; 113

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;&lt;221&gt; MISC\_FEATURE

&lt;222&gt; (1)..(113)

&lt;223&gt; Human IgG1 CH1 Domain and Hinge

&lt;400&gt; 14

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 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	
Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys			
100	105	110	

Pro

&lt;210&gt; 15

&lt;211&gt; 217

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220><223> IgG1 CH2-CH3 Domains Comprising L235V, F243L, R292P, Y300L and P396L Substitutions

<400> 15

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

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Pro Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

115 120 125

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

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145 150 155 160

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

165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Asn Val

180 185 190

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

195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210 215

&lt;210&gt; 16

&lt;211&gt; 110

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; IgG4 CH1 Domain and Stabilized Hinge Domain

&lt;400&gt; 16

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro

100 105 110

&lt;210&gt; 17

&lt;211&gt; 316

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;&lt;221&gt; MISC\_FEATURE

&lt;222&gt; (1)..(316)

<223> "2Ig" Form of Human B7-H3, Including 29 Amino Acid Residue Signal  
Sequence

&lt;220&gt;&lt;221&gt; SIGNAL

&lt;222&gt; (1)..(29)

&lt;223&gt; Signal Sequence

&lt;400&gt; 17

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

1 5 10 15  
Ala Leu Gly Ala Leu Trp Phe Cys Leu Thr Gly Ala Leu Glu Val Gln

20 25 30  
Val Pro Glu Asp Pro Val Val Ala Leu Val Gly Thr Asp Ala Thr Leu

35 40 45  
Cys Cys Ser Phe Ser Pro Glu Pro Gly Phe Ser Leu Ala Gln Leu Asn

50 55 60  
Leu Ile Trp Gln Leu Thr Asp Thr Lys Gln Leu Val His Ser Phe Ala

65 70 75 80  
Glu Gly Gln Asp Gln Gly Ser Ala Tyr Ala Asn Arg Thr Ala Leu Phe

85 90 95  
Pro Asp Leu Leu Ala Gln Gly Asn Ala Ser Leu Arg Leu Gln Arg Val

100 105 110  
Arg Val Ala Asp Glu Gly Ser Phe Thr Cys Phe Val Ser Ile Arg Asp

115 120 125  
Phe Gly Ser Ala Ala Val Ser Leu Gln Val Ala Ala Pro Tyr Ser Lys

130 135 140  
Pro Ser Met Thr Leu Glu Pro Asn Lys Asp Leu Arg Pro Gly Asp Thr

145 150 155 160  
Val Thr Ile Thr Cys Ser Ser Tyr Arg Gly Tyr Pro Glu Ala Glu Val

165 170 175  
Phe Trp Gln Asp Gly Gln Gly Val Pro Leu Thr Gly Asn Val Thr Thr

180 185 190  
Ser Gln Met Ala Asn Glu Gln Gly Leu Phe Asp Val His Ser Val Leu

195 200 205  
Arg Val Val Leu Gly Ala Asn Gly Thr Tyr Ser Cys Leu Val Arg Asn

210 215 220  
Pro Val Leu Gln Gln Asp Ala His Gly Ser Val Thr Ile Thr Gly Gln

225 230 235 240  
Pro Met Thr Phe Pro Pro Glu Ala Leu Trp Val Thr Val Gly Leu Ser

245                    250                    255  
 Val Cys Leu Ile Ala Leu Leu Val Ala Leu Ala Phe Val Cys Trp Arg

260                    265                    270  
 Lys Ile Lys Gln Ser Cys Glu Glu Glu Asn Ala Gly Ala Glu Asp Gln  
 275                    280                    285

Asp Gly Glu Gly Glu Ser Lys Thr Ala Leu Gln Pro Leu Lys His  
 290                    295                    300

Ser Asp Ser Lys Glu Asp Asp Gly Gln Glu Ile Ala  
 305                    310                    315

<210> 18

<211> 534

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (1)..(534)

<223> "4Ig" Form of Human B7-H3, Including 29 Amino Acid Residue Signal  
Sequence

<220><221> SIGNAL

<222> (1)..(29)

<223> Signal Sequence

<400> 18

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

1                    5                    10                    15

Ala Leu Gly Ala Leu Trp Phe Cys Leu Thr Gly Ala Leu Glu Val Gln

20                    25                    30

Val Pro Glu Asp Pro Val Val Ala Leu Val Gly Thr Asp Ala Thr Leu

35                    40                    45

Cys Cys Ser Phe Ser Pro Glu Pro Gly Phe Ser Leu Ala Gln Leu Asn

50                    55                    60

Leu Ile Trp Gln Leu Thr Asp Thr Lys Gln Leu Val His Ser Phe Ala

65                    70                    75                    80

Glu Gly Gln Asp Gln Gly Ser Ala Tyr Ala Asn Arg Thr Ala Leu Phe

85	90	95
----	----	----

Pro Asp Leu Leu Ala Gln Gly Asn Ala Ser Leu Arg Leu Gln Arg Val

100	105	110
-----	-----	-----

Arg Val Ala Asp Glu Gly Ser Phe Thr Cys Phe Val Ser Ile Arg Asp

115	120	125
-----	-----	-----

Phe Gly Ser Ala Ala Val Ser Leu Gln Val Ala Ala Pro Tyr Ser Lys

130	135	140
-----	-----	-----

Pro Ser Met Thr Leu Glu Pro Asn Lys Asp Leu Arg Pro Gly Asp Thr

145	150	155	160
-----	-----	-----	-----

Val Thr Ile Thr Cys Ser Ser Tyr Gln Gly Tyr Pro Glu Ala Glu Val

165	170	175
-----	-----	-----

Phe Trp Gln Asp Gly Gln Gly Val Pro Leu Thr Gly Asn Val Thr Thr

180	185	190
-----	-----	-----

Ser Gln Met Ala Asn Glu Gln Gly Leu Phe Asp Val His Ser Ile Leu

195	200	205
-----	-----	-----

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

210	215	220
-----	-----	-----

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

225	230	235	240
-----	-----	-----	-----

Arg Ser Pro Thr Gly Ala Val Glu Val Gln Val Pro Glu Asp Pro Val

245	250	255
-----	-----	-----

Val Ala Leu Val Gly Thr Asp Ala Thr Leu Arg Cys Ser Phe Ser Pro

260	265	270
-----	-----	-----

Glu Pro Gly Phe Ser Leu Ala Gln Leu Asn Leu Ile Trp Gln Leu Thr

275	280	285
-----	-----	-----

Asp Thr Lys Gln Leu Val His Ser Phe Thr Glu Gly Arg Asp Gln Gly

290	295	300
-----	-----	-----

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

305	310	315	320
-----	-----	-----	-----

Gly Asn Ala Ser Leu Arg Leu Gln Arg Val Arg Val Ala Asp Glu Gly

325	330	335
-----	-----	-----

Ser Phe Thr Cys Phe Val Ser Ile Arg Asp Phe Gly Ser Ala Ala Val

340 345 350

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

355 360 365

Pro Asn Lys Asp Leu Arg Pro Gly Asp Thr Val Thr Ile Thr Cys Ser

370 375 380

Ser Tyr Arg Gly Tyr Pro Glu Ala Glu Val Phe Trp Gln Asp Gly Gln

385 390 395 400

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

405 410 415

Gln Gly Leu Phe Asp Val His Ser Val Leu Arg Val Val Leu Gly Ala

420 425 430

Asn Gly Thr Tyr Ser Cys Leu Val Arg Asn Pro Val Leu Gln Gln Asp

435 440 445

Ala His Gly Ser Val Thr Ile Thr Gly Gln Pro Met Thr Phe Pro Pro

450 455 460

Glu Ala Leu Trp Val Thr Val Gly Leu Ser Val Cys Leu Ile Ala Leu

465 470 475 480

Leu Val Ala Leu Ala Phe Val Cys Trp Arg Lys Ile Lys Gln Ser Cys

485 490 495

Glu Glu Glu Asn Ala Gly Ala Glu Asp Gln Asp Gly Glu Gly Glu Gly

500 505 510

Ser Lys Thr Ala Leu Gln Pro Leu Lys His Ser Asp Ser Lys Glu Asp

515 520 525

Asp Gly Gln Glu Ile Ala

530

<210> 19

<211> 107

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (1)..(107)

&lt;223&gt; VL Domain of Anti-Human B7-H3 Antibody BRCA84D

&lt;400&gt; 19

Asp Ile Ala Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ala Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Tyr Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

&lt;210&gt; 20

&lt;211&gt; 122

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;220&gt;&lt;221&gt; MISC\_FEATURE

&lt;222&gt; (1)..(122)

&lt;223&gt; VH Domain of Anti-Human B7-H3 Antibody BRCA84D

&lt;400&gt; 20

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50                    55                    60

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

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

Gly Arg Gly Arg Glu Asn Ile Tyr Tyr Gly Ser Arg Leu Asp Tyr Trp  
 100                  105                  110

Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser  
 115                  120

<210> 21

<211> 107

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Domain of Humanized Anti-Human B7-H3 Antibody hBRCA84D VL1

<400> 21

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

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

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

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Tyr Pro Phe  
 85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100                105

<210> 22

<211> 107

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; VL Domain of Humanized Anti-Human B7-H3 Antibody hBRCA84D VL2

&lt;400&gt; 22

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Tyr Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

&lt;210&gt; 23

&lt;211&gt; 107

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; VL Domain of Humanized Anti-Human B7-H3 Antibody hBRCA84D VL3

&lt;400&gt; 23

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65                    70                    75                    80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Tyr Pro Phe  
 85                    90                    95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100                    105

<210> 24

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Domain of Humanized Anti-Human B7-H3 Antibody hBRCA84D VL4

<400> 24

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

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

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

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50                    55                    60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65                    70                    75                    80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Tyr Pro Phe  
 85                    90                    95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100                    105

<210> 25

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Domain of Humanized Anti-Human B7-H3 Antibody hBRCA84D VL5

<400> 25

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

1	5	10	15
---	---	----	----

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

20	25	30
----	----	----

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

35	40	45
----	----	----

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50	55	60
----	----	----

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

65	70	75	80
----	----	----	----

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Tyr Pro Phe

85	90	95
----	----	----

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100	105
-----	-----

<210> 26

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Domain of Humanized Anti-Human B7-H3 Antibody hBRCA84D VL6

<400> 26

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

1	5	10	15
---	---	----	----

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

20	25	30
----	----	----

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

35	40	45
----	----	----

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50	55	60
----	----	----

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

65	70	75	80
----	----	----	----

Glu Asp Phe Ala Glu Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Tyr Pro Phe

85	90	95
----	----	----

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 27

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Domain of Humanized Anti-Human B7-H3 Antibody hBRCA84D VH1

<400> 27

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser 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 Phe

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 28

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Domain of Humanized Anti-Human B7-H3 Antibody hBRCA84D VH2

<400> 28

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser 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 Phe

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 29

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Domain of Humanized Anti-Human B7-H3 Antibody hBRCA84D VH3

<400> 29

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser 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 Phe

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85                    90                    95

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

100                    105                    110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115                    120

<210> 30

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Domain of Humanized Anti-Human B7-H3 Antibody hBRCA84D VH4

<400> 30

Glu Val Gln Leu Val 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 Phe

20                    25                    30

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

35                    40                    45

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

50                    55                    60

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

65                    70                    75                    80

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

85                    90                    95

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

100                    105                    110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115                    120

<210> 31

<211> 107

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> MISC\_FEATURE

&lt;222&gt; (1)..(107)

&lt;223&gt; VL Domain of Anti-Human B7-H3 Antibody BRCA69D

&lt;400&gt; 31

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Asp Asn Leu Glu Gln

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

&lt;210&gt; 32

&lt;211&gt; 120

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;220&gt;&lt;221&gt; MISC\_FEATURE

&lt;222&gt; (1)..(120)

&lt;223&gt; VH Domain of Anti-Human B7-H3 Antibody BRCA69D

&lt;400&gt; 32

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50                    55                    60

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

65                    70                    75                    80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85                    90                    95

Ala Arg Arg Gly Ile Pro Arg Leu Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala

100                  105                  110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115                  120

<210> 33

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Domain of Humanized Anti-Human B7-H3 Antibody hBRCA69D VL1

<400> 33

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

1                    5                    10                    15

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

20                  25                  30

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

35                  40                  45

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

50                  55                  60

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

65                  70                  75                  80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Pro

85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100                105

<210> 34

<211> 107

<212> PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; VL Domain of Humanized Anti-Human B7-H3 Antibody hBRCA69D VL2

&lt;400&gt; 34

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

&lt;210&gt; 35

&lt;211&gt; 120

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; VH Domain of Humanized Anti-Human B7-H3 Antibody hBRCA69D VH1

&lt;400&gt; 35

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Arg Gly Ile Pro Arg Leu Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln  
 100 105 110  
 Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
 115 120  
<210> 36  
<211> 120  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Domain of Humanized Anti-Human B7-H3 Antibody hBRCA69D VH2  
<400> 36  
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15  
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr  
20 25 30  
Trp Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45  
Gly Thr Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe  
50 55 60  
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80  
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Arg Arg Gly Ile Pro Arg Leu Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln  
100 105 110  
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
115 120

&lt;210&gt; 37

&lt;211&gt; 108

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;220&gt;&lt;221&gt; MISC\_FEATURE

&lt;222&gt; (1)..(108)

&lt;223&gt; VL Domain of Anti-Human B7-H3 Antibody PRCA157

&lt;400&gt; 37

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

1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Ile Tyr Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val

35 40 45

Tyr Asn Thr Lys Thr Leu Pro Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Arg Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Pro

85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gly Thr Asn Leu Glu Ile Lys

100 105

&lt;210&gt; 38

&lt;

211&gt; 117

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;220&gt;&lt;221&gt; MISC\_FEATURE

&lt;222&gt; (1)..(117)

&lt;223&gt; VH Domain of Anti-Human B7-H3 Antibody PRCA157

&lt;400&gt; 38

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Lys Arg Leu Glu Trp Val

35                    40                    45

Ala Thr Ile Asn Ser Gly Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Leu

50                    55                    60

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

65                    70                    75                    80

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

85                    90                    95

Ala Arg His Asp Gly Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser

100                  105                  110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 39

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino Acid Sequence of the Complete Light Chain of Humanized

Anti-Human B7-H3 Antibody hBRCA84D-2

<400> 39

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

1                    5                    10                    15

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

20                    25                    30

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

35                    40                    45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50                    55                    60

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

65                    70                    75                    80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Tyr Pro Phe

85                    90                    95

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

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

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

210

<210> 40

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino Acid Sequence of the Complete Heavy Chain of Humanized

Anti-Human B7-H3 Antibody hBRCA84D-2

<400> 40		
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
1	5	10
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe		
20	25	30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
35	40	45
Ala Tyr Ile Ser Ser Asp Ser Ser Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp Thr Val		

50	55	60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr		
65	70	75
80		

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

325	330	335
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln		
340	345	350
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val		
355	360	365
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val		
370	375	380
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro		
385	390	395
Leu Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr		
405	410	415
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val		
420	425	430
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu		
435	440	445
Ser Pro Gly Lys		
450		
<210> 41		
<211> 288		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<220><221> MISC_FEATURE		
<222> (1)..(288)		
<223> Human PD-1, Iincluding 20 Amino Acid Residue Signal Sequence		
<220><221> SIGNAL		
<222> (1)..(20)		
<223> Signal Sequence		
<400> 41		
Met Gln Ile Pro Gln Ala Pro Trp Pro Val Val Trp Ala Val Leu Gln		
1	5	10
Leu Gly Trp Arg Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp		
20	25	30

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

35 40 45

Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Ala Phe Pro Glu Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg

85 90 95

Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg

100 105 110

Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu

115 120 125

Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val

130 135 140

Thr Glu Arg Arg Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro

145 150 155 160

Arg Pro Ala Gly Gln Phe Gln Thr Leu Val Val Gly Val Val Gly Gly

165 170 175

Leu Leu Gly Ser Leu Val Leu Leu Val Trp Val Leu Ala Val Ile Cys

180 185 190

Ser Arg Ala Ala Arg Gly Thr Ile Gly Ala Arg Arg Thr Gly Gln Pro

195 200 205

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

210 215 220

Glu Leu Asp Phe Gln Trp Arg Glu Lys Thr Pro Glu Pro Pro Val Pro

225 230 235 240

Cys Val Pro Glu Gln Thr Glu Tyr Ala Thr Ile Val Phe Pro Ser Gly

245 250 255

Met Gly Thr Ser Ser Pro Ala Arg Arg Gly Ser Ala Asp Gly Pro Arg

260 265 270

Ser Ala Gln Pro Leu Arg Pro Glu Asp Gly His Cys Ser Trp Pro Leu

275	280	285
<210> 42		
<211> 113		
<212> PRT		
<213> Mus musculus		
<220><221> MISC_FEATURE		
<222> (1)..(113)		
<223> VH Domain of Anti-Human PD-1 Antibody PD-1 mAb 1		
<400> 42		
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg		
1	5	10
Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser		
20	25	30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
35	40	45
Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val		
50	55	60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe		
65	70	75
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser		
100	105	110
Ser		

<210> 43		
<211> 107		
<212> PRT		
<213> Mus musculus		
<220><221> MISC_FEATURE		
<222> (1)..(107)		
<223> VL Domain of Anti-Human PD-1 Antibody PD-1 mAb 1		
<400> 43		

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala 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
----	----	----

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

35	40	45
----	----	----

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

50	55	60
----	----	----

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

65	70	75	80
----	----	----	----

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg

85	90	95
----	----	----

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100	105
-----	-----

<210> 44

<211> 120

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (1)..(120)

<223> VH Domain of Anti-Human PD-1 Antibody PD-1 mAb 2

<400> 44

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

1	5	10	15
---	---	----	----

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

20	25	30
----	----	----

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

35	40	45
----	----	----

Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe

50	55	60
----	----	----

Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr Thr Ala Tyr

65	70	75	80
----	----	----	----

Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln  
 100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 45

<211> 111

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (1)..(111)

<223> VL Domain of Anti-Human PD-1 Antibody PD-1 mAb 2

<400> 45

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser

20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

35 40 45

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

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

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg

85 90 95

Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105 110

<210> 46

<211> 121

<212> PRT

<213> Mus musculus

&lt;220&gt;&lt;221&gt; MISC\_FEATURE

&lt;222&gt; (1)..(121)

&lt;223&gt; VH Domain of Anti-Human PD-1 Antibody PD-1 mAb 3

&lt;400&gt; 46

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Pro Ser Thr Gly Phe Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Trp Arg Asp Ser Ser Gly Tyr His Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

&lt;210&gt; 47

&lt;211&gt; 111

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;220&gt;&lt;221&gt; MISC\_FEATURE

&lt;222&gt; (1)..(111)

&lt;223&gt; VL Domain of Anti-Human PD-1 Antibody PD-1 mAb 3

&lt;400&gt; 47

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

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser

20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro  
 35 40 45  
 Lys Leu Leu Ile Lys Phe Gly Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala  
 50 55 60  
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His

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

&lt;210&gt; 48

&lt;211&gt; 117

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;220&gt;&lt;221&gt; MISC\_FEATURE

&lt;222&gt; (1)..(117)

&lt;223&gt; VH Domain of Anti-Human PD-1 Antibody PD-1 mAb 4

&lt;400&gt; 48

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

1 5 10 15  
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr  
 20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Gln Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Trp Ile Asn Thr Asp Ser Gly Glu Ser Thr Tyr Ala Glu Glu Phe

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

65 70 75 80  
 Leu Gln Ile Thr Ser Leu Thr Ala Glu Asp Thr Gly Met Tyr Phe Cys  
 85 90 95

Val Arg Val Gly Tyr Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 49

<211> 106

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (1)..(106)

<223> VL Domain of Anti-Human PD-1 Antibody PD-1 mAb 4

<400> 49

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

1	5	10	15
---	---	----	----

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Arg Ser Ser Val Ser Tyr Met

20	25	30
----	----	----

His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr

35	40	45
----	----	----

Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

50	55	60
----	----	----

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Cys Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro Glu

65	70	75	80
----	----	----	----

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Phe Pro Leu Thr

85	90	95
----	----	----

Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100	105
-----	-----

<210> 50

<211> 116

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (1)..(116)

<223> VH Domain of Anti-Human PD-1 Antibody PD-1 mAb 5

<400> 50

Glu Val Gln Leu Val 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 Val Phe Ser Ser Phe

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 51

<211> 112

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (1)..(112)

<223> VL Domain of Anti-Human PD-1 Antibody PD-1 mAb 5

<400> 51

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

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

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

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

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

Thr His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100                  105                  110

<210> 52

<211> 119

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (1)..(119)

<223> VH Domain of Anti-Human PD-1 Antibody PD-1 mAb 6

<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (48)..(48)

<223> X is Isoleucine (I) or Alanine (A)

<400> 52

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

1                    5                    10                    15

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

20                  25                  30

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

35                  40                  45

Gly Val Ile His Pro Ser Asp Ser Gly Thr Trp Leu Asp Gln Lys Phe

50                  55                  60

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

65                  70                  75                  80

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

85                  90                  95

Ala Arg Glu His Tyr Gly Thr Ser Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100                105                110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115  
<210> 53  
<211> 111  
<212> PRT  
<213> Mus musculus  
<220><221> MISC\_FEATURE  
<222> (1)..(111)  
<223> VL Domain of Anti-Human PD-1 Antibody PD-1 mAb 6  
<220><221> MISC\_FEATURE  
<222> (26)..(26)  
<223> X at Position 26 is Asparagine (N) or Serine (S)  
<220><221> MISC\_FEATURE  
<222> (58)..(58)  
<223> X at Position 58 is Glutamine (Q) or Arginine (R)  
<400> 53

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

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

<210> 54  
<211> 119  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (1)..(119)

<223> VH Domain of Anti-Human PD-1 Antibody PD-1 mAb 7

<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> X at Position 12 is Valine (V) or Alanine (A)

<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (35)..(35)

<223> X at Position 35 is Serine (S) or Glycine(G)

<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (48)..(48)

<223> X at Position 48 is Valine (V) or Threonine (T)

<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (86)..(86)

<223> X at Position 86 is Leucine (L) or Alanine (A)

<400> 54

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

1	5	10	15
---	---	----	----

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

20	25	30
----	----	----

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

35	40	45
----	----	----

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

50	55	60
----	----	----

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

65	70	75	80
----	----	----	----

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

85	90	95
----	----	----

Ala Arg Tyr Gly Phe Asp Gly Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100	105	110
-----	-----	-----

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115
-----

<210> 55  
<211> 107  
<212> PRT  
<213> Mus musculus  
<220><221> MISC\_FEATURE  
<222> (1)..(107)  
<223> VL Domain of Anti-Human PD-1 Antibody PD-1 mAb 7  
<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (31)..(31)  
<223> X at Position 31 is Serine (S) or Asparagine (N)  
<220><221> MISC\_FEATURE  
<222> (50)..(50)  
<223> X at Position 50 is N or D  
<400> 55  
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
1 5 10 15  
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Xaa Tyr  
20 25 30  
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45  
Tyr Xaa Ala Lys Thr Leu Ala Ala Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60  
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80  
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Ala Val Pro Trp  
85 90 95  
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105  
<210> 56  
<211> 117

<212> PRT  
<213> Mus musculus

&lt;220&gt;&lt;221&gt; MISC\_FEATURE

&lt;222&gt; (1)..(117)

&lt;223&gt; VH Domain of Anti-Human PD-1 Antibody PD-1 mAb 8

&lt;400&gt; 56

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

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Arg Gly Thr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

&lt;210&gt; 57

&lt;211&gt; 107

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;220&gt;&lt;221&gt; MISC\_FEATURE

&lt;222&gt; (1)..(107)

&lt;223&gt; VL Domain of Anti-Human PD-1 Antibody PD-1 mAb 8

&lt;400&gt; 57

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Ala Val Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 58

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Complete Light Chain of Exemplary Anti-Human PD-1 Antibody "PD-1

mAb 6-ISQ"

<400> 58

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Lys

85 90 95

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

100 105 110

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

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

<210> 59  
 <211> 445  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Complete Heavy Chain of Exemplary Anti-Human PD-1 Antibody "PD-1  
 mAb 6-ISQ"

<400> 59  
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr  
 20 25 30  
 Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45  
 Gly Val Ile His Pro Ser Asp Ser Glu Thr Trp Leu Asp Gln Lys Phe  
 50 55 60

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

85	90	95
Ala Arg Glu His Tyr Gly Thr Ser Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly		
100	105	110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe		
115	120	125
Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu		
130	135	140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp		
145	150	155
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu		
165	170	175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser		
180	185	190
Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro		
195	200	205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro		
210	215	220
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe		
225	230	235
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 Gln Glu Asp Pro Glu Val		
260	265	270
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr		
275	280	285
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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
Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser		
325	330	335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Gln Glu 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 Leu Gly

435 440 445

<210> 60

<211> 98

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (1)..(98)

<223> Exemplary Human IgG2 CH1 Domain

<400> 60

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Val

<210> 61

<211> 98

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (1)..(98)

<223> Exemplary Human IgG4 CH1 Domain

<400> 61

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Val

<210> 62

<211> 22

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (1)..(22)

<223> Exemplary Human IgG2 Hinge Region

<400> 62

Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Glu Arg Lys Cys Cys Val

1 5 10 15

Glu Cys Pro Pro Cys Pro

20