(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0037789
(43) 공개일자 2025년03월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/18 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/18 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7043191
(22) 출원일자(국제) 2023년06월15일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년12월27일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2023/066163
(87) 국제공개번호 WO 2023/242362
국제공개일자 2023년12월21일
(30) 우선권주장
63/352,589 2022년06월15일 미국(US)

(71) 출원인
아르젠엑스 비브이
벨기에 9052 헨트 즈베이나르더 7 인더스트리파크
(72) 발명자
보브코프 블라디미르
벨기에 9052 헨트 즈베이나르더 인더스트리파크-즈베이나르더 7 아르젠엑스 비브이 씨/오
시랑스 카렌
벨기에 9052 헨트 즈베이나르더 인더스트리파크-즈베이나르더 7 아르젠엑스 비브이 씨/오
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인코리아나

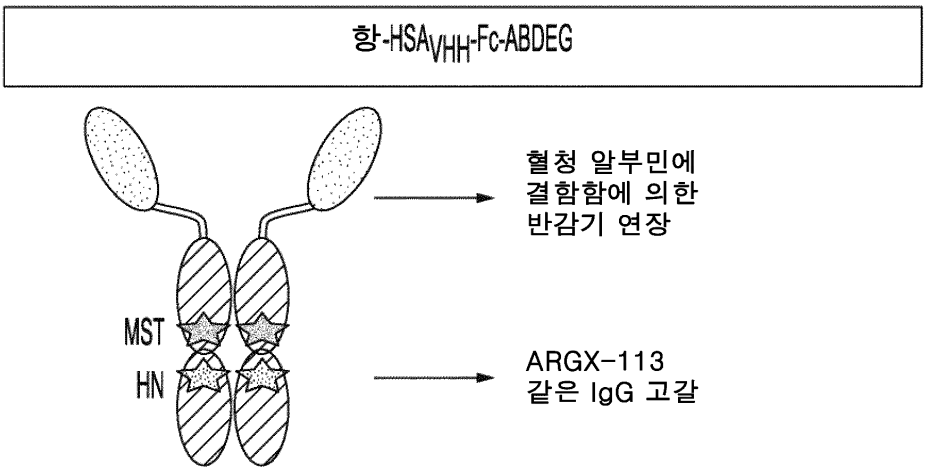
전체 청구항 수 : 총 80 항

(54) 발명의 명칭 **FCRN/항원-결합 분자 및 사용 방법**

(57) 요 약

인간 신생아 Fc 수용체(FcRn) 결합 분자 및 FcRn 결합 분자에 연결된 적어도 하나의 항원-결합 도메인을 포함하는 결합 분자가 본원에 제공된다. 폴리뉴클레오티드, 벡터, 숙주 세포 및 생산 방법이 또한 본원에 제공된다. FcRn/항원-결합 분자로 항체-매개된 장애를 치료하는 방법이 추가로 제공된다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
C07K 2317/22 (2013.01)
C07K 2317/55 (2013.01)
C07K 2317/565 (2013.01)
C07K 2317/569 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)
(72) 발명자
판 산트베르헌 욜린
벨기에 9052 헨트 즈베이나르더 인더스트리파크-즈베이나르더 7 아르젠엑스 비브이 씨/오
비히리마나 르네
벨기에 9052 헨트 즈베이나르더 인더스트리파크-즈베이나르더 7 아르젠엑스 비브이 씨/오
바우메이스터르 위디트
벨기에 9052 헨트 즈베이나르더 인더스트리파크-즈베이나르더 7 아르젠엑스 비브이 씨/오
더 하르트 요하너스
벨기에 9052 헨트 즈베이나르더 인더스트리파크-즈베이나르더 7 아르젠엑스 비브이 씨/오
블랑슈또 크리스토쁘
벨기에 9070 헨트 데스텔베르헌

명 세 서

청구범위

청구항 1

변이체 IgG Fc 영역과 변이체 IgG Fc 영역에 연결된 단 하나의 항원-결합 도메인을 포함하는 FcRn/항원-결합 분자로서, 상기 항원-결합 도메인은 인간 항원에 특이적으로 결합하고, 상기 변이체 IgG Fc 영역은 이량체를 형성하는 제1 Fc 도메인과 제2 Fc 도메인을 포함하거나 이로 구성되고, 상기 변이체 Fc 영역은 Fc 도메인의 CH3 도메인의 계면을 형성하는 아미노산 잔기의 하나 이상의 돌연변이를 포함하는, FcRn/항원-결합 분자.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 FcRn/항원-결합 분자는 약 60 내지 약 104 킬로달톤(kDa) 사이의 분자량을 갖는, FcRn/항원-결합 분자.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 대상체에게 FcRn/항원-결합 분자의 치료적으로 유효한 양의 투여는 대상체에서 혈청 IgG의 감소를 초래하는, FcRn/항원-결합 분자.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에게 FcRn/항원-결합 분자의 치료적으로 유효한 양의 투여는 대상체에서 혈청 IgG의 기준선 수준과 비교하여 대상체에서 적어도 약 55%의 혈청 IgG의 감소를 초래하는, FcRn/항원-결합 분자.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에게 FcRn/항원-결합 분자의 치료적으로 유효한 양의 투여는 대상체에서 FcRn 및/또는 알부민 수준을 감소시키지 않는, FcRn/항원-결합 분자.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, FcRn/항원-결합 분자의 클리어런스는 대상체에게 FcRn/항원-결합 분자의 치료적으로 유효한 양의 단회 투여 후 대상체에서 약 0.2, 약 0.19, 약 0.18, 약 0.17, 약 0.16, 약 0.15, 약 0.14, 약 0.13, 약 0.12, 약 0.11, 약 0.1, 약 0.09, 약 0.08, 약 0.07, 약 0.06 또는 약 0.05l/h 미만인, FcRn/항원-결합 분자.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, FcRn/항원-결합 분자의 말단 반감기($t_{1/2,z}$)는 약 3, 약 3.5, 약 4, 약 4.5, 약 5, 약 5.5, 약 6, 약 6.5, 약 7, 약 7.5, 약 8, 약 8.5, 약 9, 약 9.5, 약 10, 약 10.5, 약 11, 약 11.5, 약 12, 약 12.5, 약 13, 약 13.5, 약 14, 약 14.5, 약 15, 약 15.5, 약 16, 약 16.5, 약 17, 약 17.5, 약 18, 약 18.5, 약 19, 약 19.5, 약 20, 약 20.5, 약 21, 약 21.5, 약 22, 약 22.5, 약 23, 약 23.5, 약 24, 약 24.5, 약 25, 약 25.5, 약 26, 약 26.5, 약 27, 약 27.5, 약 28, 약 28.5, 약 29, 약 29.5, 또는 약 30일보다 큰, FcRn/항원-결합 분자.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 임의적으로 표면 플라스몬 공명에 의해 측정 시 pH 5.5 및/또는 pH 6.0에서 FcRn에 대한 에프가르티기모드의 친화도보다 더 높은 친화도로 pH 5.5 및/또는 pH 6.0에서 FcRn에 결합하는, FcRn/항원-결합 분자.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 임의적으로 표면 플라스몬 공명에 의해 측정 시 pH 5.5 및/또는 pH

6.0에서 FcRn에 대한 에프가르티기모드의 친화도보다 더 낮은 친화도로 pH 5.5 및/또는 pH 6.0에서 FcRn에 결합하는, FcRn/항원-결합 분자.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 Fc 도메인 및/또는 제2 Fc 도메인은 EU 위치 252, 254, 256, 433 및 434에서 각각 아미노산 Y, T, E, K 및 F를 포함하는, FcRn/항원-결합 분자.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 Fc 도메인 및/또는 제2 Fc 도메인은 EU 위치 252, 254, 256, 433, 434 및 436에서 각각 아미노산 Y, T, E, K, F 및 Y를 포함하는, FcRn/항원-결합 분자.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 Fc 도메인과 제2 Fc 도메인 둘 모두는 EU 위치 252, 254, 256, 433 및 434에서 각각 아미노산 Y, T, E, K 및 F를 포함하는, FcRn/항원-결합 분자.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 Fc 도메인과 제2 Fc 도메인 둘 모두는 EU 위치 252, 254, 256, 433, 434 및 436에서 각각 아미노산 Y, T, E, K, F 및 Y를 포함하는, FcRn/항원-결합 분자.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 Fc 도메인 및/또는 제2 Fc 도메인은 IgG1 Fc 도메인인, FcRn/항원-결합 분자.

청구항 15

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 Fc 도메인 및/또는 제2 Fc 도메인은 인간 IgG Fc 도메인인, FcRn/항원-결합 분자.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 Fc 도메인 및/또는 제2 Fc 도메인은 인간 IgG1 Fc 도메인인, FcRn/항원-결합 분자.

청구항 17

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 Fc 도메인과 제2 Fc 도메인 둘 모두는 IgG1 Fc 도메인인, FcRn/항원-결합 분자.

청구항 18

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 Fc 도메인과 제2 Fc 도메인 둘 모두는 인간 IgG Fc 도메인인, FcRn/항원-결합 분자.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 Fc 도메인과 제2 Fc 도메인 둘 모두는 인간 IgG1 Fc 도메인인, FcRn/항원-결합 분자.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 항원-결합 도메인은 제1 Fc 도메인 또는 제2 Fc 도메인의 C-말단에 융합되는, FcRn/항원-결합 분자.

청구항 21

제20항에 있어서, 항원-결합 도메인의 N-말단은 제1 Fc 도메인의 C-말단에 융합되는, FcRn/항원-결합 분자.

청구항 22

제20항에 있어서, 항원-결합 도메인의 N-말단은 제2 Fc 도메인의 C-말단에 융합되는, FcRn/항원-결합 분자.

청구항 23

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 항원-결합 도메인은 제1 Fc 도메인 또는 제2 Fc 도메인의 N-말단에 융합되는, FcRn/항원-결합 분자.

청구항 24

제23항에 있어서, 제1 Fc 도메인의 N-말단은 항원-결합 도메인의 C-말단에 융합되는, FcRn/항원-결합 분자.

청구항 25

제23항에 있어서, 제2 Fc 도메인의 N-말단은 항원-결합 도메인의 C-말단에 융합되는, FcRn/항원-결합 분자.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 항원-결합 도메인은 링커를 통해 제1 Fc 도메인 또는 제2 Fc 도메인에 융합되는, FcRn/항원-결합 분자.

청구항 27

제26항에 있어서, 링커는 비-절단성 링커인, FcRn/항원-결합 분자.

청구항 28

제26항 또는 제27항에 있어서, 링커는 펩티드 링커인, FcRn/항원-결합 분자.

청구항 29

제28항에 있어서, 펩티드 링커는 임의적으로 8 내지 40개 아미노산 길이, 임의적으로 20 또는 30개 아미노산 길이의 GS 링커인, FcRn/항원-결합 분자.

청구항 30

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 항원-결합 도메인은 IgG 힌지 영역 또는 이의 일부를 통해 제1 Fc 도메인 또는 제2 Fc 도메인에 융합되는, FcRn/항원-결합 분자.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 Fc 도메인은 EU 위치 370 및 409에서 각각 아미노산 E 및 D를 포함하고, 제2 Fc 도메인은 EU 위치 357 및 399에서 K를 포함하는, FcRn/항원-결합 분자.

청구항 32

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 변이체 IgG Fc 영역은 노브-인투-홀 돌연변이를 포함하는, FcRn/항원-결합 분자.

청구항 33

제32항에 있어서, 제1 Fc 도메인의 아미노산 서열은 EU 위치 366에서 아미노산 W를 추가로 포함하는, FcRn/항원-결합 분자.

청구항 34

제33항에 있어서, 제1 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호: 4, 5 또는 6에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는, FcRn/항원-결합 분자.

청구항 35

제34항에 있어서, 제1 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는, FcRn/항원-결합 분자.

청구항 36

제34항에 있어서, 제1 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호: 4, 5 또는 6에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열로 구성되는, FcRn/항원-결합 분자.

청구항 37

제36항에 있어서, 제1 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호: 5의 아미노산 서열로 구성되는, FcRn/항원-결합 분자.

청구항 38

제32항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 Fc 도메인의 아미노산 서열은 EU 위치 366, 368 및 407에서 각각 아미노산 S, A 및 V를 추가로 포함하는, FcRn/항원-결합 분자.

청구항 39

제38항에 있어서, 제2 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호: 7, 8 또는 9에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는, FcRn/항원-결합 분자.

청구항 40

제39항에 있어서, 제2 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는, FcRn/항원-결합 분자.

청구항 41

제39항에 있어서, 제2 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호: 7, 8 또는 9에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열로 구성되는, FcRn/항원-결합 분자.

청구항 42

제41항에 있어서, 제2 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성되는, FcRn/항원-결합 분자.

청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 항원-결합 도메인은 Fab 단편, sdAb, scFv 및 항체 모방체로부터 선택되는, FcRn/항원-결합 분자.

청구항 44

제43항에 있어서, 항체 모방체는 안티칼린 또는 DARPin인, FcRn/항원-결합 분자.

청구항 45

제44항에 있어서, sdAb는 VHH 단편인, FcRn/항원-결합 분자.

청구항 46

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 항원-결합 도메인은 IgE 또는 HSA에 특이적으로 결합하는, FcRn/항원-결합 분자.

청구항 47

제46항에 있어서, 인간 항원은 IgE이고 항원-결합 도메인은 서열번호: 108의 아미노산 서열을 포함하는 VH의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 아미노산 서열을 포함하고 서열번호: 107의 아미노산 서열을 포함하는 VL의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 아미노산 서열을 포함하는 Fab 단편 또는 scFv인, FcRn/항원-결합 분자.

청구항 48

제46항 또는 제47항에 있어서, 인간 항원은 IgE이고 항원-결합 도메인은 가변 중쇄 도메인(VH)과 가변 경쇄 도메인(VL)을 포함하는 Fab 단편 또는 scFv이고, 여기서 VH 및 VL은 HCDR1(서열번호: 101), HCDR2(서열번호: 102), HCDR3(서열번호: 103), LCDR1(서열번호: 104), LCDR2(서열번호: 105), 및 LCDR3(서열번호: 106)으로 구성된 군으로부터 선택된 CDR 서열을 포함하는, FcRn/항원-결합 분자.

청구항 49

제46항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, VH는 서열번호: 108의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고, VL은 서열번호: 107의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는, FcRn/항원-결합 분자.

청구항 50

제46항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, VH는 서열번호: 108의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고, VL은 서열번호: 107의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는, FcRn/항원-결합 분자.

청구항 51

제46항에 있어서, 인간 항원은 HSA이고 항원-결합 도메인은 서열번호: 43-74, 84-90 및 120-127로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 VHH 단편의 CDR1, CDR2 및 CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VHH 단편인, FcRn/항원-결합 분자.

청구항 52

제46항 또는 제51항에 있어서, 제1 항원-결합 도메인은 다음으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 VHH 단편인, FcRn/항원-결합 분자:

a) 서열번호: 13(CDR1), 서열번호: 11(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

b) 서열번호: 14(CDR1), 서열번호: 11(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

c) 서열번호: 15(CDR1), 서열번호: 11(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

d) 서열번호: 16(CDR1), 서열번호: 11(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

e) 서열번호: 17(CDR1), 서열번호: 11(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

f) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 18(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

g) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 19(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

h) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 20(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

i) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 21(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

j) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 22(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

k) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 23(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

l) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 24(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

m) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 25(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

n) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 26(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

o) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 27(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

p) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 28(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

q) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 29(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

r) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 30(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

s) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 31(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

t) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 32(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

u) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 33(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

v) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 11(CDR2), 및 서열번호: 34(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

w) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 11(CDR2), 및 서열번호: 35(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

x) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 11(CDR2), 및 서열번호: 36(CDR3)을 포함하는 아미노산 서열;

y) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 11(CDR2), 및 서열번호: 37(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

z) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 11(CDR2), 및 서열번호: 38(CDR3)을 포함하는 아미노산 서열;

aa) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 11(CDR2), 및 서열번호: 39(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

bb) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 11(CDR2), 및 서열번호: 40(CDR3)을 포함하는 아미노산 서열;

cc) 서열번호: 15(CDR1), 서열번호: 11(CDR2), 및 서열번호: 36(CDR3)을 포함하는 아미노산 서열;

dd) 서열번호: 15(CDR1), 서열번호: 21(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

ee) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 41(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

ff) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 20(CDR2), 및 서열번호: 36(CDR3)을 포함하는 아미노산 서열;

gg) 서열번호: 111(CDR1), 서열번호: 11(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

hh) 서열번호: 112(CDR1), 서열번호: 11(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

ii) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 113(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

jj) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 114(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

kk) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 11(CDR2), 및 서열번호: 115(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

ll) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 11(CDR2), 및 서열번호: 116(CDR3)을 포함하는 아미노산 서열;

mm) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 11(CDR2), 및 서열번호: 117(CDR3)을 포함하는 아미노산 서열;

nn) 서열번호: 118(CDR1), 서열번호: 11(CDR2), 및 서열번호: 119(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

oo) 서열번호: 75(CDR1), 서열번호: 76(CDR2), 및 서열번호: 77(CDR3)을 포함하는 아미노산 서열;

pp) 서열번호: 75(CDR1), 서열번호: 76(CDR2), 및 서열번호: 78(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

qq) 서열번호: 75(CDR1), 서열번호: 76(CDR2), 및 서열번호: 79(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

rr) 서열번호: 75(CDR1), 서열번호: 76(CDR2), 및 서열번호: 80(CDR3)을 포함하는 아미노산 서열;

ss) 서열번호: 75(CDR1), 서열번호: 76(CDR2), 및 서열번호: 81(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

tt) 서열번호: 75(CDR1), 서열번호: 76(CDR2), 및 서열번호: 82(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열; 및

uu) 서열번호: 75(CDR1), 서열번호: 76(CDR2), 및 서열번호: 83(CDR3)을 포함하는 아미노산 서열.

xlviii) 서열번호: 182(CDR1), 서열번호: 11(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

xlix) 서열번호: 14(CDR1), 서열번호: 27(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

l) 서열번호: 14(CDR1), 서열번호: 11(CDR2), 및 서열번호: 34(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

li) 서열번호: 14(CDR1), 서열번호: 11(CDR2), 및 서열번호: 35(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

lii) 서열번호: 14(CDR1), 서열번호: 11(CDR2), 및 서열번호: 37(CDR3)을 포함하는 아미노산 서열;

liii) 서열번호: 183(CDR1), 서열번호: 11(CDR2), 및 서열번호: 36(CDR3)을 포함하는 아미노산 서열;

liv) 서열번호: 16(CDR1), 서열번호: 27(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

lv) 서열번호: 16(CDR1), 서열번호: 11(CDR2), 및 서열번호: 34(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

lvi) 서열번호: 16(CDR1), 서열번호: 11(CDR2), 및 서열번호: 35(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

lvii) 서열번호: 16(CDR1), 서열번호: 11(CDR2), 및 서열번호: 37(CDR3)을 포함하는 아미노산 서열;

lviii) 서열번호: 184(CDR1), 서열번호: 11(CDR2), 및 서열번호: 36(CDR3)을 포함하는 아미노산 서열;

lix) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 27(CDR2), 및 서열번호: 34(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

lx) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 27(CDR2), 및 서열번호: 35(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

lxi) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 27(CDR2), 및 서열번호: 37(CDR3)을 포함하는 아미노산 서열;

lxii) 서열번호: 15(CDR1), 서열번호: 27(CDR2), 및 서열번호: 36(CDR3)을 포함하는 아미노산 서열;

lxiii) 서열번호: 185(CDR1), 서열번호: 11(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

lxiv) 서열번호: 118(CDR1), 서열번호: 11(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

lxv) 서열번호: 186(CDR1), 서열번호: 11(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

lxvi) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 187(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

lxvii) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 188(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

lxviii) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 189(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

lxix) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 190(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

lxx) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 191(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

lxxi) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 192(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

lxxii) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 193(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

lxxiii) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 194(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

lxxiv) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 195(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

lxxv) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 196(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

lxxvi) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 197(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

lxxvii) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 198(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

lxxviii) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 199(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

lxxix) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 200(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

lxxx) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 201(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

lxxxi) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 11(CDR2), 및 서열번호: 119(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

lxxxii) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 11(CDR2), 및 서열번호: 202(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열; 및

lxxxiii) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 11(CDR2), 및 서열번호: 203(CDR3)을 포함하는 아미노산 서열.

청구항 53

제51항 또는 제52항에 있어서, 제1 항원-결합 도메인은 서열번호: 14(CDR1), 서열번호: 11(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 VHH 단편인, FcRn/항원-결합 분자.

청구항 54

제51항 또는 제52항에 있어서, 제1 항원-결합 도메인은 서열번호: 43-74, 84-90 또는 120-127에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VHH 단편인, FcRn/항원-결합 분자.

청구항 55

제54항에 있어서, 제1 항원-결합 도메인은 서열번호: 44에 제시된 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VHH 단편인, FcRn/항원-결합 분자.

청구항 56

제51항 또는 제52항에 있어서, 제1 항원-결합 도메인은 서열번호: 43-74, 84-90, 또는 120-127에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 VHH 단편인, FcRn/항원-결합 분자.

청구항 57

제56항에 있어서, 제1 항원-결합 도메인은 서열번호: 44에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VHH 단편인, FcRn/항원-결합 분자.

청구항 58

제54항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, VHH 단편의 C-말단 단부에 하나 이상의 추가 아미노산을 추가로 포함하는, FcRn/항원-결합 분자.

청구항 59

제58항에 있어서, 하나 이상의 추가 아미노산은 다음으로 구성된 군으로부터 선택되는, FcRn/항원-결합 분자:

a) A;

b) AG;

c) GG; 및

d) PP.

청구항 60

제1 중쇄를 포함하는 FcRn/항원-결합 분자로서, 상기 제1 중쇄는 서열번호: 109, 110, 137-176 또는 180 중 임의의 하나의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, FcRn/항원-결합 분자.

청구항 61

제60항에 있어서, 제1 중쇄는 서열번호: 109, 110, 137-176 또는 180 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는, FcRn/항원-결합 분자.

청구항 62

제60항 또는 제61항에 있어서, 제1 중쇄는 임의적으로 A, AG, GG 및 PP로부터 선택된, 제1 중쇄의 C-말단에 추가된 하나 이상의 아미노산을 추가로 포함하는, FcRn/항원-결합 분자.

청구항 63

제60항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 중쇄를 추가로 포함하며, 상기 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되는, FcRn/항원-결합 분자.

청구항 64

제63항에 있어서, 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 추가로 구성되는, FcRn/항원-결합 분자.

청구항 65

제60항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 경쇄를 추가로 포함하며, 상기 중쇄는 서열번호: 109의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이

로 구성되고, 경쇄는 서열번호: 107의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는, FcRn/항원-결합 분자.

청구항 66

제65항에 있어서, 중쇄는 서열번호: 109의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고, 경쇄는 서열번호: 107의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는, FcRn/항원-결합 분자.

청구항 67

제1항 내지 제66항 중 어느 하나의 FcRn/항원-결합 분자를 인코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드들.

청구항 68

제67항의 단리된 폴리뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드들을 포함하는 발현 벡터.

청구항 69

제67항의 단리된 폴리뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드들, 또는 제68항의 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포.

청구항 70

FcRn/항원-결합 분자의 발현을 허용하는 조건 하에 제69항의 숙주 세포를 배양하는 것을 포함하는, FcRn/항원-결합 분자를 생산하는 방법.

청구항 71

제1항 내지 제66항 중 어느 하나의 FcRn/항원-결합 분자 및 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 72

약제로서 사용하기 위한 제1항 내지 제66항 중 어느 하나의 FcRn/항원-결합 분자 또는 제71항의 약학적 조성물.

청구항 73

유효량의 제1항 내지 제66항 중 어느 하나의 FcRn/항원-결합 분자 또는 제71항의 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 혈청 IgG를 감소시키는 방법.

청구항 74

치료적 유효량의 제1항 내지 제66항 중 어느 하나의 FcRn/항원-결합 분자 또는 제71항의 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 항체-매개된 장애를 치료하는 방법.

청구항 75

제74항에 있어서, 항체-매개된 장애는 IgG-매개된 장애인, 방법.

청구항 76

제74항 또는 제75항에 있어서, 항체-매개된 장애는 자가면역 질환인, 방법.

청구항 77

제76항에 있어서, 자가면역 질환은 이종성 췌도 이식 거부, 원형 탈모증, 강직성 척추염, 항인지질 항체 증후군, 자가면역 애디슨병, 알츠하이머병, 항중성구 세포질 자가항체(ANCA), 부신의 자가면역 질환, 자가면역 용혈성 빈혈, 자가면역 간염, 자가면역 심근염, 자가면역 호중구 감소증, 자가면역 난소염 및 고환염, 면역성 혈소판 감소증(ITP 또는 특발성 혈소판 감소성 자반증, 특발성 혈소판 감소성 자반증, 면역 매개된 혈소판 감소증 또는 원발성 면역성 혈소판 감소증), 자가면역성 두드러기, 베체트병, 수포성 천포창(BP), 심근병, 캐슬만 증후군, 복강 스프루-피부염, 만성 피로 면역 기능장애 증후군, 만성 염증성 탈수초성 다발신경병증(CIDP), 처

그-스트라우스 증후군, 흉터성 천포창, CREST 증후군, 저온 응집소 질환, 크론병, 확장성 심근병, 원반상 루푸스, 후천성 표피수포증, 필수 혼합 냉이글로불린혈증, 인자 VIII 결핍, 섬유근육통-섬유근염, 사구체신염, 그레이브스병, 길랭-바레 증후군, 굿파스처 증후군, 이식편대숙주병(GVHD), 하시모토 갑상선염, A형 혈우병, 특발성 염증성 근병증(IIM), 특발성 막성 신경병증, 특발성 폐 섬유증, IgA 신경병증, IgM 다발신경병증, 면역-매개된 괴사성 근병증(IMNM), 청소년 관절염, 가와사키병, 편평태선, 경화태선, 홍반성 루푸스, 루푸스 신염, 메니에르병, 혼합 결합 조직 질환, 점막 유천포창, 다발성 경화증, 1형 당뇨병, 다초점성 운동 신경병증(MMN), 중증 근무력증(MG), 전신성 중증 근무력증(gMG), 근염, 부신생물성 수포성 유천포창, 임신성 유천포창, 심상성 천포창(PV), 잎상 천포창(PF), 악성 빈혈, 결절성 다발동맥염, 다발연골염, 다분절성 증후군, 류마티스성 다발성 근육통, 다발성 근염, 피부근염(DM), 괴사성 자가면역 근병증(NAM), 항합성효소 증후군(ASyS), 원발성 무감마글로불린혈증, 원발성 담관성 간경변, 건선, 건선성 관절염, 재발성 다발연골염, 레이노 현상, 라이터 증후군, 류마티스 관절염, 육아종증, 경피증, 쇼그렌 증후군, 고형 장기 이식 거부, 강직성-인격 증후군, 전신성 홍반 루푸스, 타카야스 동맥염, 중독성 표피괴사증(TEN), 스티븐스-존슨 증후군(SJS), 측두 동맥염/거대 세포 동맥염, 혈전성 혈소판 감소성 자반증, 궤양성 대장염, 포도막염, 피부염 포진성 혈관염, 항중성구 세포질 항체-연관된 혈관염, 백반증, 및 베게너 과립종증으로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 78

제73항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, FcRn/항원-결합 분자 또는 항원-결합 도메인은 추가 치료제와 동시적으로 또는 순차적으로 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 79

항체-매개된 장애의 치료에 사용하기 위한 제1항 내지 제66항 중 어느 하나의 FcRn/항원-결합 분자 또는 제71항의 약학적 조성물.

청구항 80

항체-매개된 장애를 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 제1항 내지 제66항 중 어느 하나의 FcRn/항원-결합 분자.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 개시내용은 인간 신생아 Fc 수용체(FcRn)/항원-결합 분자 및 이를 사용하는 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 면역글로불린 감마(IgG) 항체는 자가면역 질환, 염증성 질환 및 병리학이 IgG 항체의 과발현을 특징으로 하는 장애와 같은 많은 장애의 병리학에서 핵심적인 역할을 수행한다.

[0003] 혈청에서 IgG의 반감기는 부분적으로 Fc 수용체인 FcRn에 대한 IgG의 Fc 영역의 결합에 기인한 다른 혈장 단백질의 혈청 반감기에 비해 연장된다. FcRn은 IgG에 결합하여 IgG가 세포외 구획으로 다시 재순환되어 분해성 리소좀으로 운반되는 것을 방지한다. 이 재순환은 IgG의 FcRn에 대한 pH-의존적 결합에 의해 촉진되는데, 여기서 IgG/FcRn 상호작용은 세포외 생리적 pH보다 산성 엔도솜 pH에서 더 강하다.

[0004] IgG의 혈청 농도가 이용가능한 FcRn 분자를 초과하는 수준에 도달하면 결합되지 않은 IgG는 리소좀 분해로부터 보호되지 않고 결과적으로 감소된 혈청 반감기를 갖는다. 따라서, FcRn에 대한 IgG 결합의 억제는 IgG의 엔도솜 재순환을 방지하여 IgG의 혈청 반감기를 감소시킨다. FcRn-결합 분자와 같은, FcRn에 대한 IgG의 결합을 길항하는 작용제는 자가면역 질환 또는 염증성 질환과 같은 항체-매개된 질환을 조절, 치료 또는 예방하는 데 유용하다.

[0005] 에프가르티기모드는 인간 FcRn에 나노몰 친화도로 결합하는 za 알로타입의 변형된 인간 면역글로불린(Ig) 감마(IgG) 1-유래된 Fc이다. 에프가르티기모드는 IgG1 Fc-영역을 포괄하고 생리적 및 산성 pH 둘 모두에서 FcRn에 대한 그 친화도를 증가시키기 위해 ABDEG 기술을 사용하여 조작되었다. 산성 및 생리적 pH 둘 모두에서 에프가르티기모드의 FcRn에 대한 증가된 친화성은 IgG의 FcRn-매개된 재순환의 차단을 초래한다. 에프가르티기모드는 미국과 일본에서 전신성 중증 근무력증의 치료에 사용하기 위한 주간 정맥내 주사로 승인되었고, 여러 다른 항

체-매개된 장애의 치료를 위해 개발 하에 있다.

[0006] FcRn은 또한 혈청 콜레스테롤 수준의 조절제인 혈청 알부민에 결합하고 이를 재순환시킨다. 에프가르티기모드는 유리하게도 인간 대상체에서 혈청 알부민 수준에 부정적으로 영향을 미치지 않는다. 그러나, 최근 항-FcRn 항체가 인간 대상체에서 혈청 알부민 수준에서 감소와 혈청 콜레스테롤 수준에서 동시적인 증가를 야기할 수 있다는 것이 밝혀졌는데, 이 둘 모두는 바람직하지 않다.

[0007] 따라서, 항체-매개된 장애의 치료에 사용하기 위해, 더 긴 반감기, 더 낮은 용량, 덜 빈번한 투여, 더 나은 알부민 수준의 유지 및/또는 FcRn 분해의 감소 또는 제거로 IgG에 대한 FcRn 결합을 길항하는 개선된 작용제에 대한 필요성이 당업계에 있다.

발명의 내용

[0008] 본 개시내용은 광범위하게 하나의 항원-결합 도메인에 연결된 신생아 Fc 수용체(FcRn) 결합 분자(FcRn/항원-결합 분자) 및 이의 사용 방법에 대한 것이다. 본 출원에서 처음으로, 예상치 못하게 항원-결합 모이어티의 함입은 FcRn 결합 분자의 안정성과 FcRn 점유를 증가시킨다는 것이 밝혀졌다.

[0009] 한 양태에서, 본원에서는 변이체 IgG Fc 영역과 변이체 IgG Fc 영역에 연결된 단 하나의 항원-결합 도메인을 포함하는 FcRn/항원-결합 분자가 제공되며, 여기서 항원-결합 도메인은 인간 항원에 특이적으로 결합하고, 변이체 IgG Fc 영역은 이량체를 형성하는 제1 Fc 도메인과 제2 Fc 도메인을 포함하거나 이로 구성되고, 변이체 Fc 영역은 Fc 도메인의 CH3 도메인의 계면을 형성하는 아미노산 잔기의 하나 이상의 돌연변이를 포함한다.

[0010] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자는 약 50 내지 약 140킬로달톤(kDa) 사이의 분자량을 갖는다. 일부 구체예에서, FcRn 길항제는 약 60kDa에서 약 104kDa의 분자량을 갖는다. 일부 구체예에서, FcRn 길항제는 60kDa에서 104kDa의 분자량을 갖는다. 일부 구체예에서, FcRn 길항제는 약 60kDa의 분자량을 갖는다. 일부 구체예에서, FcRn 길항제는 약 104kDa의 분자량을 갖는다. 일부 구체예에서, FcRn 길항제는 60kDa의 분자량을 갖는다. 일부 구체예에서, FcRn 길항제는 104kDa의 분자량을 갖는다.

[0011] 일부 구체예에서, FcRn 결합 분자는 변이체 Fc 영역이며, 여기서 변이체 Fc 영역은 이량체를 형성하는 제1 Fc 도메인과 제2 Fc 도메인을 포함하고, 여기서 Fc 도메인 중 적어도 하나는 EU 위치 252, 254, 256, 433 및 434에 각각 아미노산 Y, T, E, K 및 F를 포함한다.

[0012] 일부 구체예에서, 변이체 Fc 영역은 이량체를 형성하는 제1 Fc 도메인과 제2 Fc 도메인으로 구성된다.

[0013] 일부 구체예에서, 대상체에게 치료적 유효량의 FcRn/항원-결합 분자의 투여는 대상체에서 혈청 IgG의 감소를 초래한다. 일부 구체예에서, 대상체에게 치료적 유효량의 FcRn/항원-결합 분자의 투여는 대상체에서 기준선 혈청 IgG 수준과 비교하여 대상체에서 혈청 IgG의 적어도 약 55%의 감소를 초래한다.

[0014] 일부 구체예에서, 대상체에게 치료적 유효량의 FcRn/항원-결합 분자의 투여는 대상체에서 FcRn 및/또는 알부민 수준을 감소시키지 않는다.

[0015] 일부 구체예에서, 대상체에게 치료적 유효량의 FcRn/항원-결합 분자의 단회 투여 후 대상체의 FcRn/항원-결합 분자의 클리어런스는 약 0.2, 약 0.19, 약 0.18, 약 0.17, 약 0.16, 약 0.15, 약 0.14, 약 0.13, 약 0.12, 약 0.11, 약 0.1, 약 0.09, 약 0.08, 약 0.07, 약 0.06 또는 약 0.05l/h 미만이다.

[0016] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 말단 반감기($t_{1/2,z}$)는 약 3, 약 3.5, 약 4, 약 4.5, 약 5, 약 5.5, 약 6, 약 6.5, 약 7, 약 7.5, 약 8, 약 8.5, 약 9, 약 9.5, 약 10, 약 10.5, 약 11, 약 11.5, 약 12, 약 12.5, 약 13, 약 13.5, 약 14, 약 14.5, 약 15, 약 15.5, 약 16, 약 16.5, 약 17, 약 17.5, 약 18, 약 18.5, 약 19, 약 19.5, 약 20, 약 20.5, 약 21, 약 21.5, 약 22, 약 22.5, 약 23, 약 23.5, 약 24, 약 24.5, 약 25, 약 25.5, 약 26, 약 26.5, 약 27, 약 27.5, 약 28, 약 28.5, 약 29, 약 29.5, 또는 약 30일보다 크다.

[0017] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자는, 임의적으로 표면 플라스몬 공명으로 측정 시 pH 5.5 및/또는 pH 6.0에서 FcRn에 대한 에프가르티기모드의 친화도보다 더 높은 친화도로 pH 5.5 및/또는 pH 6.0에서 FcRn에 결합한다.

[0018] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자는, 임의적으로 표면 플라스몬 공명으로 측정 시 pH 5.5 및/또는 pH 6.0에서 FcRn에 대한 에프가르티기모드의 친화도보다 더 낮은 친화도로 pH 5.5 및/또는 pH 6.0에서 FcRn에 결합한다.

[0019] 일부 구체예에서, 변이체 Fc 영역은 이량체를 형성하는 제1 Fc 도메인과 제2 Fc 도메인을 포함하거나 이로 구성되며, 여기서 제1 Fc 도메인 및/또는 제2 Fc 도메인은 EU 위치 252, 254, 256, 433 및 434에 각각 아미노산 Y, T, E, K 및 F를 포함한다. 일부 구체예에서, 제1 Fc 도메인 및/또는 제2 Fc 도메인은 EU 위치 252, 254, 256, 433, 434 및 436에 각각 아미노산 Y, T, E, K, F 및 Y를 포함한다.

[0020] 일부 구체예에서, 제1 Fc 도메인과 제2 Fc 도메인 둘 모두는 EU 위치 252, 254, 256, 433 및 434에 각각 아미노산 Y, T, E, K 및 F를 포함한다. 일부 구체예에서, 제1 Fc 도메인과 제2 Fc 도메인 둘 모두는 EU 위치 252, 254, 256, 433, 434 및 436에 각각 아미노산 Y, T, E, K, F 및 Y를 포함한다.

[0021] 일부 구체예에서, 제1 Fc 도메인 및/또는 제2 Fc 도메인은 IgG1 Fc 도메인이다. 일부 구체예에서, 제1 Fc 도메인 및/또는 제2 Fc 도메인은 인간 IgG Fc 도메인, 예컨대 인간 IgG1 Fc 도메인이다.

[0022] 일부 구체예에서, 제1 Fc 도메인과 제2 Fc 도메인 둘 모두는 IgG Fc 도메인, 예컨대 인간 IgG Fc 도메인이다. 일부 구체예에서, 제1 Fc 도메인과 제2 Fc 도메인 둘 모두는 IgG1 Fc 도메인, 예컨대 인간 IgG1 Fc 도메인이다.

[0023] 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인은 제1 Fc 도메인 또는 제2 Fc 도메인의 C-말단에 융합된다. 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인의 N-말단은 제1 Fc 도메인의 C-말단에 융합된다. 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인의 N-말단은 제2 Fc 도메인의 C-말단에 융합된다.

[0024] 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인은 제1 Fc 도메인 또는 제2 Fc 도메인의 N-말단에 융합된다. 일부 구체예에서, 제1 Fc 도메인의 N-말단은 항원-결합 도메인의 C-말단에 융합된다. 일부 구체예에서, 제2 Fc 도메인의 N-말단은 항원-결합 도메인의 C-말단에 융합된다.

[0025] 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인은 링커를 통해 제1 Fc 도메인 또는 제2 Fc 도메인에 융합된다. 일부 구체예에서, 링커는 비-분해성 링커이다. 일부 구체예에서, 링커는 펩티드 링커이다. 일부 구체예에서, 펩티드 링커는 임의적으로 길이가 8 내지 40개 아미노산, 임의적으로 길이가 20개 또는 30개 아미노산인 GS 링커이다.

[0026] 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인은 IgG 힌지 영역 또는 이의 일부를 통해 제1 Fc 도메인 또는 제2 Fc 도메인에 융합된다. 일부 구체예에서, 제1 Fc 도메인은 EU 위치 370 및 409에 각각 아미노산 E 및 D를 포함하고, 여기서 제2 Fc 도메인은 EU 위치 357 및 399에 K를 포함한다.

[0027] 일부 구체예에서, 제1 Fc 도메인 및/또는 제2 Fc 도메인은 서열번호: 1, 2 또는 3에 제시된 아미노산 서열로부터 독립적으로 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 제1 Fc 도메인 및/또는 제2 Fc 도메인은 서열번호: 2의 아미노산 서열을 포함한다.

[0028] 일부 구체예에서, 제1 Fc 도메인과 제2 Fc 도메인 둘 모두는 서열번호: 1, 2 또는 3에 제시된 아미노산 서열로부터 독립적으로 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 제1 Fc 도메인과 제2 Fc 도메인 둘 모두는 서열번호: 2의 아미노산 서열을 포함한다.

[0029] 일부 구체예에서, 제1 Fc 도메인과 제2 Fc 도메인 각각의 아미노산 서열은 서열번호: 1, 2 또는 3에 제시된 아미노산 서열로부터 독립적으로 선택된 아미노산 서열로 구성된다. 일부 구체예에서, 제1 Fc 도메인의 아미노산 서열 또는 제2 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호: 2로 구성된다.

[0030] 일부 구체예에서, 제1 Fc 도메인과 제2 Fc 도메인 둘 모두의 아미노산 서열은 서열번호: 2로 구성된다.

[0031] 일부 구체예에서, 변이체 Fc 영역은 Fc 도메인의 CH3 도메인의 계면을 형성하는 아미노산 잔기의 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 Fc 영역은 노브-인투-홀 돌연변이를 포함한다.

[0032] 일부 구체예에서, 제1 Fc 도메인의 아미노산 서열은 EU 위치 366에 아미노산 W를 추가로 포함한다.

[0033] 일부 구체예에서, 제1 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호: 4, 5 또는 6에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 제1 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호: 5의 아미노산 서열을 포함한다.

[0034] 일부 구체예에서, 제1 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호: 4, 5 또는 6에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열로 구성된다. 일부 구체예에서, 제1 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호: 5의 아미노산 서열로 구성된다.

[0035] 일부 구체예에서, 제2 Fc 도메인의 아미노산 서열은 EU 위치 366, 368 및 407에 각각 아미노산 S, A 및 V를 추가로 포함한다.

[0036] 일부 구체예에서, 제2 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호: 7, 8 또는 9에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 제2 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함한다.

[0037] 일부 구체예에서, 제2 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호: 7, 8 또는 9에 제시된 아미노산 서열로부터 선택된 아미노산 서열로 구성된다. 일부 구체예에서, 제2 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0038] 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인은 Fab 도메인, sdAb, scFv 및 항체 모방체로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 항체 모방체는 안티칼린 또는 다르핀이다. 일부 구체예에서, sdAb는 VHH 도메인이다.

[0039] 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인은 인간 항원에 특이적으로 결합한다. 일부 구체예에서, 인간 항원은 IgE 또는 HSA로부터 선택된다.

[0040] 일부 구체예에서, 인간 항원은 IgE이고 항원-결합 도메인은 서열번호: 108의 아미노산 서열을 포함하는 VH의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 아미노산 서열을 포함하고, 서열번호: 107의 아미노산 서열을 포함하는 VL의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 아미노산 서열을 포함는 Fab 단편 또는 scFv이다.

[0041] 일부 구체예에서, 인간 항원은 IgE이고 항원-결합 도메인은 가변 중쇄 도메인(VH) 및 가변 경쇄 도메인(VL)을 포함하는 Fab 도메인 또는 scFv 도메인이며, 여기서 VH 및 VL은 HCDR1(서열번호: 101), HCDR2(서열번호: 102), HCDR3(서열번호: 103), LCDR1(서열번호: 104), LCDR2(서열번호: 105), 및 LCDR3(서열번호: 106)으로 구성된 군으로부터 선택된 CDR 서열을 포함한다.

[0042] 일부 구체예에서, VH는 서열번호: 108의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고, VL은 서열번호: 107의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된다. 일부 구체예에서, VH는 서열번호: 108의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고, VL은 서열번호: 107의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된다.

[0043] 일부 구체예에서, 인간 항원은 HSA이고 항원-결합 도메인은 서열번호: 43-74, 84-90 및 120-127로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 VHH 단편의 CDR1, CDR2 및 CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VHH 단편이다.

[0044] 일부 구체예에서, 인간 항원은 HSA이고 항원-결합 도메인은 다음으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 VHH 도메인이다.

[0045] a) 서열번호: 13(CDR1), 서열번호: 11(CDR2) 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

[0046] b) 서열번호: 14(CDR1), 서열번호: 11(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

[0047] c) 서열번호: 15(CDR1), 서열번호: 11(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

[0048] d) 서열번호: 16(CDR1), 서열번호: 11(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

[0049] e) 서열번호: 17(CDR1), 서열번호: 11(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

[0050] f) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 18(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

[0051] g) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 19(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

[0052] h) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 20(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

[0053] i) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 21(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

[0054] j) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 22(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

[0055] k) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 23(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

[0056] l) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 24(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

[0057] m) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 25(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

[0058] n) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 26(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

[0059] o) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 27(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

[0060] p) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 28(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

[0061] q) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 29(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

[0062] r) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 30(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

[0063] s) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 31(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

[0064] t) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 32(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

[0065] u) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 33(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

[0066] v) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 11(CDR2), 및 서열번호: 34(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

[0067] w) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 11(CDR2), 및 서열번호: 35(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

[0068] x) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 11(CDR2), 및 서열번호: 36(CDR3)을 포함하는 아미노산 서열;

[0069] y) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 11(CDR2), 및 서열번호: 37(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

[0070] z) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 11(CDR2), 및 서열번호: 38(CDR3)을 포함하는 아미노산 서열;

[0071] aa) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 11(CDR2), 및 서열번호: 39(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

[0072] bb) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 11(CDR2), 및 서열번호: 40(CDR3)을 포함하는 아미노산 서열;

[0073] cc) 서열번호: 15(CDR1), 서열번호: 11(CDR2), 및 서열번호: 36(CDR3)을 포함하는 아미노산 서열;

[0074] dd) 서열번호: 15(CDR1), 서열번호: 21(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

[0075] ee) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 41(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

[0076] ff) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 20(CDR2), 및 서열번호: 36(CDR3)을 포함하는 아미노산 서열;

[0077] gg) 서열번호: 111(CDR1), 서열번호: 11(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

[0078] hh) 서열번호: 112(CDR1), 서열번호: 11(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

[0079] ii) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 113(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

[0080] jj) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 114(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

[0081] kk) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 11(CDR2), 및 서열번호: 115(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

[0082] ll) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 11(CDR2), 및 서열번호: 116(CDR3)을 포함하는 아미노산 서열;

[0083] mm) 서열번호: 10(CDR1), 서열번호: 11(CDR2), 및 서열번호: 117(CDR3)을 포함하는 아미노산 서열;

[0084] nn) 서열번호: 118(CDR1), 서열번호: 11(CDR2), 및 서열번호: 119(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

[0085] oo) 서열번호: 75(CDR1), 서열번호: 76(CDR2), 및 서열번호: 77(CDR3)을 포함하는 아미노산 서열;

[0086] pp) 서열번호: 75(CDR1), 서열번호: 76(CDR2), 및 서열번호: 78(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

[0087] qq) 서열번호: 75(CDR1), 서열번호: 76(CDR2), 및 서열번호: 79(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

[0088] rr) 서열번호: 75(CDR1), 서열번호: 76(CDR2), 및 서열번호: 80(CDR3)을 포함하는 아미노산 서열;

[0089] ss) 서열번호: 75(CDR1), 서열번호: 76(CDR2), 및 서열번호: 81(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열;

[0090] tt) 서열번호: 75(CDR1), 서열번호: 76(CDR2), 및 서열번호: 82(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열; 및

[0091] uu) 서열번호: 75(CDR1), 서열번호: 76(CDR2), 및 서열번호: 83(CDR3)을 포함하는 아미노산 서열.

[0092] 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인은 서열번호: 14(CDR1), 서열번호: 11(CDR2), 및 서열번호: 12(CDR3)를 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 VHH 단편이다.

[0093] 일부 구체예에서, 인간 항원은 HSA이고 항원-결합 도메인은 서열번호: 43-74, 84-90 및 120-127로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VHH 도메인이다. 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인은 서열번호: 44에 제시된 아미노산 서열과 적어도

70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VHH 도메인이다. 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인은 서열번호: 43-74, 84-90, 및 120-127로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인은 서열번호: 44에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0094] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자는, 예를 들어 항원-결합 도메인이 VHH 단편인 경우, 항원-결합 도메인의 C-말단에 하나 이상의 추가 아미노산을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가 아미노산은 a) A; b) AG; c) GG; 및 d) PP로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 인간 항원은 HSA이고 항원-결합 도메인은 서열번호: 43-74, 84-90 및 120-127로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VHH 도메인이다. 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인은 서열번호: 44에 제시된 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VHH 도메인이다. 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인은 서열번호: 43-74, 84-90 및 120-127로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인은 서열번호: 44에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0095] 한 양태에서, 본원에서는 제1 중쇄를 포함하는 FcRn/항원-결합 분자가 제공되며, 여기서 제1 중쇄는 서열번호: 109, 110, 137-176, 180 및 250-295 중 임의의 하나의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 제1 중쇄는 서열번호: 180의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 제1 중쇄는 서열번호: 109, 110, 137-176, 180 및 250-295 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된다. 일부 구체예에서, 제1 중쇄는 서열번호: 180의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된다. 일부 구체예에서, 제1 중쇄는 임의적으로 A, AG, GG 및 PP로부터 선택된, C-말단에 추가된 하나 이상의 아미노산을 추가로 포함한다.

[0096] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자는 제2 중쇄를 추가로 포함하며, 여기서 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성된다. 일부 구체예에서, 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0097] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자는 경쇄를 추가로 포함하며, 여기서 중쇄는 서열번호: 109의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되며, 여기서 경쇄는 서열번호: 107의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된다. 일부 구체예에서, 중쇄는 서열번호: 109의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고, 경쇄는 서열번호: 107의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된다.

[0098] 또한 본원에 기술된 임의의 FcRn/항원-결합 분자 또는 본원에 기술된 임의의 항원-결합 도메인을 인코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드들이 제공된다.

[0099] 또한 본원에 기술된 임의의 단리된 폴리뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드들을 포함하는 발현 벡터가 제공된다.

[0100] 또한 본원에 기술된 임의의 단리된 폴리뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드들 또는 임의의 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포가 제공된다.

[0101] 또한 FcRn/항원-결합 분자 또는 항원-결합 도메인을 생산하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 FcRn/항원-결합 분자 또는 항원-결합 도메인의 발현을 허용하는 조건 하에 본원에 기술된 숙주 세포를 배양하는 것을 포함한다.

[0102] 또한 본원에 기술된 FcRn/항원-결합 분자 또는 본원에 기술된 항원-결합 도메인과 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물이 제공된다.

[0103] 또한 본원에 기술된 FcRn/항원-결합 분자, 또는 본원에 기술된 항원-결합 도메인, 또는 약제로서 사용하기 위한 이의 약학적 조성물이 제공된다.

[0104] 또한 대상체에서 혈청 IgG를 감소시키는 방법이 제공되며 이는 이를 필요로 하는 대상체에게 본원에 기술된 FcRn/항원-결합 분자, 또는 본원에 기술된 항원-결합 도메인, 또는 이의 약학적 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

[0105] 또한 대상체에서 항체-매개된 장애를 치료하는 방법이 제공되며, 여기서 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 본원에 기술된 FcRn/항원-결합 분자, 또는 본원에 기술된 항원-결합 도메인, 또는 이의 약학적 조성물의 치료적

유효량을 투여하는 것을 포함한다.

[0106] 일부 구체예에서, 항체-매개된 장애는 IgG-매개된 장애이다. 일부 구체예에서, 항체-매개된 장애는 자가면역 질환이다. 일부 구체예에서, 자가면역 질환은 다음으로 구성된 군으로부터 선택된다: 이종성 췌도 이식 거부, 원형 탈모증, 강직성 척추염, 항인지질 항체 증후군, 자가면역 애디슨병, 알츠하이머병, 항중성구 세포질 자가항체(ANCA), 부신의 자가면역 질환, 자가면역 용혈성 빈혈, 자가면역 간염, 자가면역 심근염, 자가면역 호중구 감소증, 자가면역 난소염 및 고환염, 면역성 혈소판 감소증(ITP 또는 특발성 혈소판 감소성 자반증, 특발성 혈소판 감소성 자반증, 면역 매개된 혈소판 감소증, 또는 원발성 면역성 혈소판 감소증), 자가면역성 두드러기, 베체트병, 수포성 천포창(BP), 심근병, 캐슬만병, 복강 스프루-피부염, 만성 피로 면역 기능장애 증후군, 만성 염증성 탈수초성 다발신경병증(CIDP), 처그-스트라우스 증후군, 흉터성 천포창, CREST 증후군, 저온 응집소 질환, 크론병, 확장성 심근병, 원반상 루푸스, 후천성 표피수포증, 필수 혼합 냉이글로불린혈증, 인자 VIII 결핍, 섬유근육통-섬유근염, 사구체신염, 그레이브스병, 길랭-바레 증후군, 굿파스처 증후군, 이식편대숙주병(GVHD), 하시모토 갑상선염, A형 혈우병, 특발성 염증성 근병증(IIM), 특발성 막성 신경병증, 특발성 폐 섬유증, IgA 신경병증, IgM 다발신경병증, 면역-매개된 괴사성 근병증(IMNM), 청소년 관절염, 가와사키병, 편평태선, 경화태선, 홍반성 루푸스, 루푸스 신염, 메니에르병, 혼합 결합 조직 질환, 점막 유천포창, 다발성 경화증, 1형 당뇨병, 다초점성 운동 신경병증(MMN), 중증 근무력증(MG), 전신성 중증 근무력증(gMG), 근염, 부신생물성 수포성 유천포창, 임신성 유천포창, 심상성 천포창(PV), 잎상 천포창(PF), 악성 빈혈, 결절성 다발동맥염, 다발연골염, 다분절성 증후군, 류마티스성 다발성 근육통, 다발성 근염, 피부근염(DM), 괴사성 자가면역 근병증(NAM), 항합성효소 증후군(ASyS), 원발성 무감마글로불린혈증, 원발성 담관성 간경변, 건선, 건선성 관절염, 재발성 다발연골염, 레이노 현상, 라이터 증후군, 류마티스 관절염, 육아종증, 경피증, 쇼그렌 증후군, 고형 장기 이식 거부, 강직성-인격 증후군, 전신성 홍반 루푸스, 타카야스 동맥염, 중독성 표피괴사증(TEN), 스티븐스-존슨 증후군(SJS), 측두 동맥염/거대 세포 동맥염, 혈전성 혈소판 감소성 자반증, 궤양성 대장염, 포도막염, 피부염 포진성 혈관염, 항중성구 세포질 항체-연관된 혈관염, 백반증, 및 베게너 과립종증.

[0107] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자 또는 항원-결합 도메인은 추가 치료제와 동시에 또는 순차적으로 대상체에게 투여된다.

[0108] 또한 항체-매개된 장애의 치료에 사용하기 위한 본원에 기술된 FcRn/항원-결합 분자 또는 본원에 기술된 항원-결합 도메인이 제공된다.

[0109] 또한 항체-매개된 장애를 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 본원에 기술된 FcRn/항원-결합 분자 또는 본원에 기술된 항원-결합 도메인의 용도가 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0110] **도 1**은 두 Fc 도메인 모두의 N-말단에 융합된 항-HSA_{VHH}가 장착된 대표적인 2-팔(two-arm)(TA) Fc-ABDEG 분자의 개략도이다.

도 2는 각 Fc 도메인의 N-말단에 융합된 항-HSA_{VHH}(A1b23)가 장착된 Fc-ABDEG 분자(TA-A1b23-Fc-ABDEG)의 1회 정맥내 주사(IV) 용량으로 치료한 개별 시노몰구스 원숭이의 약동학적 프로파일을 보여준다; C1-3: 20mg/kg, C4-6: 5mg/kg. TA-A1b23-Fc-ABDEG 농도 값이 시간에 걸쳐서 플롯팅되었다. 데이터포인트는 투여-후 시점당 결과로 2회 중복(n=2 중복, 중복에서 2x 연구 샘플 희석)의 평균 ± SD를 보여준다.

도 3a-3b는 TA-A1b23-Fc-ABDEG의 1회 IV 용량으로 치료한 개별 시노몰구스 원숭이의 약력학적 프로파일을 보여준다; -C1-3: 20mg/kg(**도 3a**), -C4-6: 5mg/kg(**도 3b**). 용량-전 대비 시노몰구스 총 혈청 IgG 수준 %가 시간에 걸쳐서 플롯팅되었다. 데이터포인트는 투여 후 시점당 결과로 2회 중복(n=2 중복, 중복에서 2x 연구 샘플 희석)의 평균 ± SD를 보여준다.

도 4는 TA-A1b23-Fc-ABDEG의 1회 IV 용량으로 치료한 개별 시노몰구스 원숭이의 TA-A1b23-Fc-ABDEG ADA 발달 프로파일을 보여준다; C1-3: 20mg/kg, C4-6: 5mg/kg. 발달하는 면역 반응은 시간에 걸쳐서 플롯팅되었다. 데이터포인트는 투여-후 시점당 결과로 1회 중복(n=1 중복, 중복에서 1x 연구 샘플 희석)의 평균 ± SD를 보여준다.

도 5는 두 Fc 도메인 모두의 C-말단에 융합된 항-HSA_{VHH}(A1b23)가 장착된 대표적인 TA Fc-ABDEG 분자의 개략도이다.

도 6a-6b는 20GS 링커를 통해 두 Fc 도메인 모두의 C-말단에 융합된 항-HSA_{VHH}(A1b23)가 장착된 Fc-ABDEG 분자

(TA-Fc-ABDEG-A1b23)로 단회 IV 볼러스 주사 후 개별 시노몰구스 원숭이의 총 순환 IgG 수준을 보여준다. 0일차에 그룹 1에서의 원숭이(G1-1, G1-2 및 G1-3)는 TA-Fc-ABDEG-A1b23의 30mg/kg 용량을 투여받았고(**도 6a**), 그룹 2에서의 원숭이(G2-1, G2-2 및 G2-3)는 TA-Fc-ABDEG-A1b23의 75mg/kg 용량을 투여받았다(**도 6b**). 0일차 -5분에서 용량-전 대비 백분율이 연구의 과정(주사-후 일수) 동안 시간에 걸쳐서 플롯팅되었다. 대시선은 TA-Fc-ABDEG-A1b23 주사 전 기준선(0일차, -5분)에서 총 혈청 IgG의 100%를 나타낸다. 점선은 각 연구 그룹에서의 개별 원숭이에서 관찰된 최대 IgG 수준 감소를 나타낸다. 그래프는 중복(기술적 반복)에서 분석된 연구 샘플의 평균 ± SD를 보여준다.

도 7a-7b는 시노몰구스 원숭이에서 단회 IV 볼러스 주사 후 TA-Fc-ABDEG-A1b23 약동학적 프로파일을 보여준다. 0일차에, 그룹 1에서의 원숭이(G1-1, G1-2 및 G1-3)는 30mg/kg 용량의 TA-Fc-ABDEG-A1b23을 투여받았고, 그룹 2에서의 원숭이(G2-1, G2-2 및 G2-3)는 75mg/kg 용량의 TA-Fc-ABDEG-A1b23을 투여받았다. 개별 원숭이에 대한 TA-Fc-ABDEG-A1b23 수준(㎍/mL)은 30mg/kg(**도 7a**) 및 75mg/kg(**도 7b**) 용량 그룹에 대한 연구의 과정 동안(주입-후 일수) 시간에 걸쳐서 플롯팅되었다. 대시선은 0.4㎍/mL의 LLOQ로 TA-Fc-ABDEG-A1b23 PK ELISA의 민감도 수준을 나타낸다. 데이터포인트는 중복(기술적 반복)에서 분석된 연구 샘플의 평균 ± SD를 보여준다.

도 8a-8b는 시노몰구스 원숭이에서 TA-Fc-ABDEG-A1b23의 단회 IV 볼러스 주사 후 ADA 반응을 보여준다. 0일차에, 그룹 1에서의 원숭이(G1-1, G1-2 및 G1-3)는 30mg/kg 용량의 TA-Fc-ABDEG-A1b23을 투여받았고(**도 8a**), 그룹 2에서의 원숭이(G2-1, G2-2 및 G2-3)는 75mg/kg 용량의 TA-Fc-ABDEG-A1b23을 투여받았다(**도 8b**). TA-Fc-ABDEG-A1b23에 대한 ADA 반응은 ELISA에 의해 분석하였고 OD450 값은 연구의 과정 동안(주사-후 일수) 시간에 걸쳐서 플롯팅되었다.

도 9a-9b는 TA-Fc-ABDEG-A1b23의 주입 후 혈청 알부민 수준을 보여준다(96-웰 플레이트 포맷에서 BCG 검정으로 분석됨). 0일차에, 그룹 1에서의 원숭이(G1-1, G1-2 및 G1-3)는 30mg/kg 용량의 TA-Fc-ABDEG-A1b23을 투여받았고(**도 9a**), 그룹 2에서의 원숭이(G2-1, G2-2 및 G2-3)는 75mg/kg 용량의 TA-Fc-ABDEG-A1b23을 투여받았다(**도 9b**). 용량-전(0일차 -5분) 대비 백분율이 연구의 과정 동안(주사-후 일수) 시간에 걸쳐서 플롯팅되었다. 대시선은 TA-Fc-ABDEG-A1b23 주사 5분 전 0일차에서 알부민 100%를 나타낸다. 데이터포인트는 중복(기술적 반복)에서 분석된 연구 샘플의 평균 ± SD를 보여준다.

도 10a-10b는 AlbuMus 마우스에 30mg/kg의 용량으로 20GS 링커가 있거나 없는 두 Fc 도메인 모두의 C-말단에 융합된 항-HSA VHH 단편이 있는 TA-Fc-ABDEG 분자(TA-Fc-ABDEG-A1b23, TA-Fc-ABDEG-A1b23(mod), 및 TA-Fc-ABDEG-0GS-A1b23(mod); 작제물의 설명은 **표 S15** 참조)의 단회 IV 투여 후 정규화된 추적자 IgG1을 보여준다. **도 10a**는 그룹 당 주사-후 정규화된 hIgG1(용량-전 %)을 보여준다. hIgG1 농도에서의 변화는 시간(주사-후 일수)에 걸쳐서 0일차 -1시간에서 용량-전에 대한 %로 플롯팅되었다. 데이터포인트는 시점당 그룹당 4마리 마우스의 평균 ± SEM을 보여준다. 파선은 ELISA 판독의 LLOQ를 나타낸다. **도 10b**는 그룹당 주사-후 정규화된 총 혈청 IgG(hIVIg, 용량-전 %)를 보여준다. hIVIg 농도에서의 변화는 시간(주사-후 일수)에 걸쳐서 0일차 -1시간에 용량-전에 대한 %로 플롯팅되었다. 데이터포인트는 시점당 그룹당 4마리 마우스의 평균 ± SEM을 보여준다.

도 11은 단회 IV 주사 후 TA-Fc-ABDEG-A1b23(mod), TA-Fc-ABDEG-A1b23 및 TA-Fc-ABDEG-0GS-A1b23(mod)의 혈청 PK를 보여준다. AlbuMus 마우스 3개 그룹은 어느 하나의 TA-Fc-ABDEG-A1b23(mod), TA-Fc-ABDEG-A1b23, 또는 TA-Fc-ABDEG-0GS-A1b23(mod)의 단회 30mg/kg 용량을 투여받았다. 시험 항목의 혈청 농도는 연구의 과정 동안 시간에 걸쳐서 그룹당 평균으로 플롯팅되었다. 데이터포인트는 그룹당 4마리 동물의 평균 ± SEM을 보여준다.

도 12는 개별 AlbuMus 마우스에서 TA-Fc-ABDEG-A1b23(mod), TA-Fc-ABDEG-A1b23 또는 TA-Fc-ABDEG-0GS-A1b23(mod)의 단회 IV 주사 후의 ADA 반응을 보여준다. 0일차에 마우스는 TA-Fc-ABDEG-A1b23(mod)(30mg/kg), TA-Fc-ABDEG-A1b23(30mg/kg) 또는 TA-Fc-ABDEG-0GS-A1b23(mod)(30mg/kg)을 투여받았다. ADA 반응(OD450, 오른쪽 Y축)은 마우스당, 그룹당 시간에 걸쳐서(주사-후 일수, X축) PK 프로파일(㎍/mL, 왼쪽 Y축)과 중첩되었다. 각 데이터포인트(PK 및 ADA)는 중복(기술적 반복)에서 분석된 연구 샘플의 평균을 나타낸다.

도 13은 AlbuMus 마우스에서 TA-Fc-ABDEG-A1b23(mod)(30mg/kg), TA-Fc-ABDEG-A1b23(30mg/kg), 또는 TA-Fc-ABDEG-0GS-A1b23(mod)(30mg/kg)의 단회 IV 주사 후 정규화된 알부민 수준(용량-전 %)를 보여준다. 알부민 수준은 그룹당 평균화된, 용량-전(0일차, -1시간)에 대한 %로 시간에 걸쳐서(주사-후 일수) 플롯팅되었다. 데이터포인트는 시점당 그룹당 4마리의 마우스의 평균 ± SEM을 보여준다.

도 14는 발명에 따른 대표적인 2개-팔 및 1개-팔의 알부민 결합 VHH Fc-ABDEG 분자의 개략도를 보여준다.

도 15a-15b는 두 Fc 도메인 모두의 C-말단에 융합된 알부민 결합 VHH를 갖는 2개-팔의 (TA)-Fc-ABDEG 분자(TA-

Fc-ABDEG-A1b23; **도 15a**) 및 한 개 Fc 도메인의 C-말단에 융합된 알부민 결합 VHH 단편을 갖는 1개-팔의 (OA)-Fc-ABDEG 분자(OA-Fc-ABDEG-A1b23; **도 15b**)의 pH-의존적 알부민 결합 프로파일을 보여준다.

도 16a-16b는 인간 혈청 알부민(HSA)의 존재 또는 부재에서 FcRn 분해에 대한 1개-팔의 Fc-ABDEG-A1b23 분자의 효과를 나타낸다. **도 16a**는 HSA의 부재에서 또는 10,000nM HSA의 존재에서 2500nM 1-팔 또는 2-팔의 Fc-ABDEG-A1b23과 함께 인큐베이션된 HEK FcRn WT GFP+ 세포를 보여준다. **도 16b**는 HSA의 부재에서 또는 50,000nM HSA의 존재에서 12,500nM 1개-팔 또는 2개-팔의 Fc-ABDEG-A1b23과 함께 인큐베이션된 HEK FcRn WT GFP+ 세포를 보여준다. 막대는 중복 웰; 2개의 독립적인 실행의 결과의 평균 ± SEM을 나타낸다.

도 17은 HSA의 존재 또는 부재에서 FcRn 분해에 대한 1개-팔의 Fc-ABDEG-2H11 분자의 효과를 보여준다. 각 분자의 pH-의존적 HSA 결합 프로파일은 또한 알부민-결합 친화도가 감소된 VHH를 사용하면 FcRn 분해가 감소한다는 것을 예시하기 위해 도시된다. HEK FcRn WT GFP+ 세포는 HSA의 부재 또는 3.3mg/mL HSA의 존재에서 1mg/mL Fc-ABDEG-VHH와 함께 인큐베이션했다. 막대는 중복으로 수행된 2개의 독립적인 실험의 평균 ± SD를 나타낸다.

도 18a는 다양한 2개-팔 및 1개-팔의 알부민 결합 VHH Fc-ABDEG 분자를 투약한 Tg32-hFc 마우스에서 그룹당 주사-후 정규화된 키메라 IgG1(chIgG1) 수준(용량-전 %)를 보여준다. Tg32-hFc 마우스 4개 그룹은 30mg/kg TA-Fc-ABDEG-A1b23 30mg/kg TA-A1b23-Fc-ABDEG, 25mg/kg OA-Fc-ABDEG-A1b23(2개-팔의 작제물 30mg/kg과 동등몰) 또는 PBS(대조군)의 단회 복강내(IP) 주사를 투여받았다. chIgG1 수준에서 변화는 시간에 걸쳐서(주사-후 일수) -3일차에 용량-전에 대한 %로 플롯팅되었다. 데이터포인트는 시점당 그룹당 4-5마리 마우스의 평균 ± SEM을 보여준다. Y축은 2개 세그먼트로 표시했다: 하단 세그먼트는 1 내지 7일차에 chIgG1 고갈을 더 잘 이해하기 위한 것이고, 상단 세그먼트는 chIgG1 수준이 기준선을 넘는 시점을 관찰하기 위한 것이다. 파선은 기준선의 퍼센트로 chIgG1의 최대 고갈 수준을 나타낸다.

도 18b는 단회 IP 주사 후 TA-Fc-ABDEG-A1b23, TA-A1b23-Fc-ABDEG 및 OA-Fc-ABDEG-A1b23의 혈청 PK를 보여준다. Tg32-hFc 마우스는 30mg/kg TA-Fc-ABDEG-A1b23, 30mg/kg TA-A1b23-Fc-ABDEG, 또는 25mg/kg OA-Fc-ABDEG-A1b23(동등몰 용량)을 투여받았다. 시험 항목의 혈청 농도는 연구의 과정 동안 시간에 걸쳐서 그룹당 평균으로 플롯팅되었다. 데이터포인트는 그룹당 5마리 동물의 평균 ± SEM을 보여준다.

도 19는 개별 Tg32-hFc 마우스에서 TA-Fc-ABDEG-A1b23, TA-A1b23-Fc-ABDEG, 또는 OA-Fc-ABDEG-A1b23의 단회 IP 주사 후 ADA 반응을 보여준다. 0일차에 마우스는 TA-Fc-ABDEG-A1b23(30mg/kg), TA-A1b23-Fc-ABDEG(30mg/kg), 또는 OA-Fc-ABDEG-A1b23(25mg/kg)의 단회 IP 주사를 투여받았다. ADA 반응(OD450, 오른쪽 Y축)은 마우스당, 그룹당 시간에 걸쳐서(주사-후 일수, X축) PK 프로필(nM, 왼쪽 Y축)과 중첩되었다. 각 데이터포인트(PK 및 ADA)는 중복(기술적 반복)에서 분석된 연구 샘플의 평균 ± SEM을 나타낸다.

도 20은 그룹당 주사-후 정규화된 알부민 수준(용량-전 %)를 보여준다. 0일차에 Tg32-hFc 마우스는 TA-Fc-ABDEG-A1b23(30mg/kg), TA-A1b23-Fc-ABDEG(30mg/kg), OA-Fc-ABDEG-A1b23(25mg/kg) 또는 PBS(대조군)의 단회 IP 주사를 투여받았다. 알부민 수준은 그룹당 평균화된, 용량-전(-3일차) 대비 %로 시간에 걸쳐서(주사-후 일수) 플롯팅되었다. 데이터포인트는 시점당 그룹당 4-5마리 마우스의 평균 ± SEM을 보여준다.

도 21a-21c는 AlbuMus 마우스에 단회 IV 주사 후 TA-Fc-ABDEG-A1b23, TA-A1b23-Fc-ABDEG, 및 OA-Fc-ABDEG-A1b23의 PD/PK/혈청 알부민 효과를 나타낸다. 4개 그룹의 마우스는 0일차에 30mg/kg TA-Fc-ABDEG-A1b23, 30mg/kg TA-A1b23-Fc-ABDEG, 25mg/kg OA-Fc-ABDEG-A1b23(2개-팔의 작제물 30mg/kg과 동등몰) 또는 PBS를 투여받았다. 데이터포인트는 시점당 그룹당 5마리 마우스의 평균 ± SEM을 보여준다. **도 21a**는 그룹당 주사-후 정규화된 추적자 IgG 수준(용량-전 %)을 보여준다. 추적자 IgG 수준에서의 변화는 0일차, -2시간에 용량-전에 대해 %로 시간에 걸쳐서(주사-후 일수) 플롯팅되었다. **도 21b**는 단회 IV 주사 후 TA-Fc-ABDEG-A1b23, TA-A1b23-Fc-ABDEG, 및 OA-Fc-ABDEG-A1b23의 혈청 PK를 보여준다. 시험 항목의 혈청 농도는 연구의 과정 동안 시간에 걸쳐서 그룹당 평균으로 플롯팅되었다. **도 21c**는 그룹당 주사-후 정규화된 알부민 수준(용량-전 %)를 보여준다. 알부민 수준은 그룹당 평균화된, 용량-전(0일차, -2시간) 대비 %로 시간에 걸쳐서(주사-후 일수) 플롯팅되었다.

도 22는 HSA의 존재 또는 부재에서 FcRn 분해에 대한 1개-팔의 Fc-ABDEG-A1b23 변이체 분자의 효과를 보여준다. HEK FcRn WT GFP+ 세포는 HSA의 부재(실선 막대) 또는 50,000nM HSA의 존재(줄무늬 막대)에서 12,500nM Fc-ABDEG-VHH와 함께 인큐베이션되었다. 막대는 중복 웰; 2개의 독립적인 실행의 결과의 평균 ± SEM을 나타낸다.

도 23a-23b는 mAb37-ABDEG(전장 항체), mAb37-OA-ABDEG(천연 힌지 영역을 통해 Fc-ABDEG에 부착된 1개-팔의 NT-mAb37 Fab), 및 에프가르티기모드(ARGX-113)와 함께 인큐베이션 후 U937 세포의 시험관내 FcRn 점유(**도 23a**) 및 FcRn 분해(**도 23b**)를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0111] 본 개시내용은 하나의 항원-결합 도메인에 연결된 조작된 FcRn 결합 분자(FcRn/항원-결합 분자)를 제공한다. 한 양태에서, C-말단, 또는 N-말단, 또는 C-말단이나 N-말단이외의 위치에 항원-결합 도메인에 연결된 FcRn 결합 분자를 포함하는 FcRn/항원-결합 분자가 제공된다. 이러한 FcRn/항원-결합 분자를 인코딩하는 핵산, 벡터, 숙주 세포, 제조 방법 및 항체-매개된 장애를 치료하는 데 있어 이의 사용에 대한 방법이 또한 본원에 제공된다.

[0112] **정의**

[0113] 본원에서 사용되는 용어 "FcRn"은 신생아 Fc 수용체를 지칭한다. 예시적인 FcRn 분자에는 RefSeq NM 004107에 제시된 FCGRT 유전자에 의해 인코딩된 인간 FcRn이 포함된다. 상응하는 단백질의 아미노산 서열은 RefSeq NP_004098에 제시되어 있다.

[0114] 본원에서 사용되는 용어 "FcRn 결합 분자"는 FcRn에 특이적으로 결합하는 임의의 작용제를 지칭한다. 본원에서 사용되는 용어 "FcRn 길항제"는 FcRn에 특이적으로 결합하고 FcRn에 대한 면역글로불린의 결합을 억제하는 임의의 작용제를 지칭한다(예를 들어, 인간 FcRn). 구체예에서, FcRn 길항제는 Fc 영역을 통해 FcRn에 특이적으로 결합하고 FcRn에 대한 면역글로불린의 결합을 억제하는 Fc 영역(예를 들어, 본원에서 개시된 변이체 Fc 영역)을 포함한다. 구체예에서, FcRn 길항제는 전장 IgG 항체가 아니다. 구체예에서, FcRn 길항제는 인간 표적 항원에 결합하는 항원-결합 도메인과 변이체 Fc 영역을 포함한다. 구체예에서, 용어 "FcRn 길항제"는 그 항원 결합 도메인 및/또는 그 Fc 영역을 통해 FcRn에 특이적으로 결합하고 FcRn에 대한 면역글로불린(예를 들어, IgG 자가항체)의 Fc 영역의 결합을 억제하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 지칭한다. 본원에서 사용되는 용어 "FcRn/항원-결합 분자"는 FcRn에 특이적으로 결합하고 다른 인간 항원에 특이적으로 결합하는 임의의 작용제를 지칭한다. 일부 구체예에서 항원은 IgE 또는 HSA이다. 일부 구체예에서 항원은 IgE이다. 일부 구체예에서 항원은 HSA이다.

[0115] 본원에서 사용되는 용어 "친화도" 또는 "결합 친화도"는 두 분자 간의 결합 상호작용의 강도를 지칭한다. 본원에서 사용되는 용어 "평형 해리 상수" 또는 "K_D"는 두 분자의 결합된 복합체가 2개의 유리 분자로 해리되는 경향을 지칭한다. 따라서, 결합 친화도가 증가함에 따라 K_D는 감소한다.

[0116] 본원에서 사용되는 용어 "특이적으로 결합한다"는 임의의 분자가 주어진 표적과 우선적으로 결합하는 능력을 지칭한다. 예를 들어, 주어진 표적에 특이적으로 결합하는 분자는, 예를 들어, 면역검정, BIAcore™, KinExA 3000 기기(Sapidyne Instruments, 아이다호주 보이시 소재) 또는 당업계에 알려진 다른 검정에 의해 결정되는 바와 같이 일반적으로 더 낮은 친화도로 다른 분자에 결합할 수 있다. 특정 구체예에서, 주어진 표적에 특이적으로 결합하는 분자는 분자가 다른 표적에 비-특이적으로 결합할 때의 K_D보다 적어도 2로그, 2.5로그, 3로그, 4로그 또는 그 미만인 K_D로 항원에 결합한다.

[0117] 본원에서 사용되는 용어 "작동적으로 연결된"은 기능적 관계에서 폴리뉴클레오티드 서열 요소의 연결을 지칭한다. 예를 들어, 폴리뉴클레오티드 서열은 다른 폴리뉴클레오티드 서열과 기능적 관계에 놓일 때 작동적으로 연결된다. 일부 구체예에서, 전사 조절 폴리뉴클레오티드 서열, 예를 들어, 프로모터, 인핸서 또는 다른 발현 제어 요소는 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열의 전사에 영향을 미치는 경우 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열에 작동적으로 연결된다. 작동적으로 연결된 요소는 인접하거나 비-인접할 수 있다.

[0118] 본원에서 사용되는 용어 "연결된"은 아미노산 서열(예를 들어, 다른 세그먼트, 영역, 단편 또는 도메인) 간의 물리적 연결(예를 들어, 직접적으로 또는 간접적으로 연결됨)을 지칭한다. 개시내용의 FcRn/항원-결합 분자의 연결된 영역, 단편, 도메인 및 세그먼트는 인접하거나 비-인접할 수 있다(예를 들어, 링커를 통해 서로 연결됨). 일부 구체예에서, 연결은 공유결합이다. 일부 구체예에서, 연결은 비-공유 결합이다.

[0119] 본원에서 사용되는 용어 "공유적으로 연결된"은 공유 결합에 의한 두 분자 또는 화학적 모이어티의 연결을 지칭한다. 일부 구체예에서, 공유 결합은 펩티드 결합 또는 이황화물 결합이다. 본원에서 사용되는 용어 "융합된"은 펩티드 결합 또는 펩티드 링커에 의한 두 펩티드의 연결을 지칭한다. 일부 구체예에서, 두 단백질은 펩티드 결합에 의해 직접적으로 그리고 연속적으로 함께 융합된다. 일부 구체예에서, 두 단백질은 펩티드 링커를 통해 간접적으로 그리고 비-연속적으로 융합된다. 일부 구체예에서, 한 단백질은 제1 위치에서 펩티드 결합에 의해 펩티드 링커에 융합되고, 제2 단백질은 제2 위치에서 펩티드 결합에 의해 펩티드 링커에 융합된다. 본원에서 사용되는 용어 "비-공유적으로 연결된"은 비-공유 상호작용 또는 결합에 의한 두 분자 또는 화학적 모이어티의 연결

을 지칭한다. 일부 구체예에서, 비-공유 상호작용 또는 결합에는 수소 결합, 정전기 결합 또는 상호작용, 할로겐 결합, 파이 스태킹 및 반데르발스 상호작용이 포함된다.

[0120] 두 서열(예를 들어, 아미노산 서열 또는 핵산 서열) 간의 "동일성 퍼센트"의 결정은 수학적 알고리즘을 사용하여 달성될 수 있다. 두 서열의 비교를 위해 활용되는 수학적 알고리즘의 구체적이고 비-제한적인 예는 Karlin S& Altschul SF, (1990) *PNAS* 87: 2264-2268의 알고리즘이며, Karlin S& Altschul SF, (1993) *PNAS* 90: 5873-5877에서와 같이 변형되었으며, 그 각각은 본원에 그 전체가 참조로 포함된다. 이러한 알고리즘은 Altschul SF 등, (1990) *J Mol Biol* 215: 403의 NBLAST 및 XBLAST 프로그램에 통합되어 있으며, 이는 본원에 그 전체가 참조로 포함된다. BLAST 뉴클레오티드 검색은, 예를 들어, 스코어=100, 워드길이=12에서 NBLAST 뉴클레오티드 프로그램 매개변수 세트로 수행하여 본원에 기술된 핵산 분자와 상동성인 뉴클레오티드 서열을 얻을 수 있다. BLAST 단백질 검색은, 예를 들어, 스코어=50, 워드길이=3에서 XBLAST 프로그램 매개변수 세트로 수행하여 본원에 기술된 단백질 분자와 상동성인 아미노산 서열을 얻을 수 있다. 비교 목적으로 갭이 있는 정렬을 얻기 위해, Altschul SF 등, (1997) *Nuc Acids Res* 25: 3389-3402에 기술된 바와 같은 갭이 있는 BLAST를 활용할 수 있으며, 이는 본원에 그 전체가 참조로 포함된다. 대안적으로, PSI BLAST를 사용하여 분자 간의 먼 관계를 검출하는 반복 검색을 수행할 수 있다. *Id.* BLAST, 갭이 있는 BLAST 및 PSI BLAST 프로그램을 활용할 때 각 프로그램(예를 들어, XBLAST 및 NBLAST)의 기본 매개변수를 사용할 수 있다(예를 들어, 월드와이드웹의 National Center for Biotechnology Information(NCBI), ncbi.nlm.nih.gov 참조). 서열의 비교에 활용되는 수학적 알고리즘의 또 다른 구체적이고 비-제한적인 예는 Myers and Miller(1988) *CABIOS* 4:11-17의 알고리즘으로, 이는 본원에 그 전체가 참조로 포함된다. 이러한 알고리즘은 GCG 서열 정렬 소프트웨어 패키지의 일부인 ALIGN 프로그램(버전 2.0)에 통합되어 있다. 아미노산 서열을 비교하기 위해 ALIGN 프로그램을 활용할 때 PAM120 가중치 잔기 표, 갭 길이 페널티 12 및 갭 페널티 4가 사용될 수 있다.

[0121] 두 서열 간의 동일성 퍼센트는 갭을 허용하거나 허용하지 않고 위에서 기술된 것과 유사한 기술을 사용하여 결정될 수 있다. 동일성 퍼센트를 계산할 때, 전형적으로 정확한 일치만이 계산된다.

[0122] 본원에서 사용되는 용어 "항체" 및 "항체들"에는 전장 항체, 전장 항체의 항원-결합 단편, 및 항체 CDR, VH 도메인(VH) 또는 VL 도메인(VL)을 포함하는 분자가 포함된다. 항체의 예로는 단일클론 항체, 재조합으로 생산된 항체, 단일특이적 항체, 다중-특이적 항체(이중특이적 항체 포함), 인간 항체, 인간화된 항체, 키메라 항체, 면역글로불린, 합성 항체, 2개의 중쇄와 2개의 경쇄 분자로 구성된 사량체 항체, 항체 경쇄 단량체, 항체 중쇄 단량체, 항체 경쇄 이량체, 항체 중쇄 이량체, 항체 경쇄-항체 중쇄 쌍, 인트라바디, 이종접합체 항체, 항체-약물 접합체, 단일-도메인 항체(sdAb), 단가 항체, 단일 사슬 항체 또는 단일-사슬 Fv(scFv), 낙타과 항체, 인간화된 항체, 애피바디 분자, VHH 단편, Fab 단편, $F(ab')_2$ 단편, 이황화물-연결된 Fv(sdFv), 항-이디오타입(항-Id) 항체(예를 들어, 항-항-Id 항체 포함), 및 임의의 상기의 항원-결합 단편이 포함된다. 항체는 면역글로불린 분자의 임의의 이소형(예를 들어, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA 또는 IgY), 임의의 하위부류(예를 들어, IgG_1, IgG_2, IgG_3, IgG_4, IgA_1 또는 IgA_2) 또는 종(예를 들어, 마우스 IgG_{2a} 또는 IgG_{2b})의 것일 수 있다.

[0123] 본원에서 사용되는 용어 "항원-결합 도메인"(또는 "항원 결합 도메인")은 항원에 특이적으로 결합하는 임의의 폴리펩티드를 지칭한다. 항원-결합 도메인의 예로는 항체로부터 유래된 폴리펩티드, 예컨대 Fab 단편, $F(ab')_2$ 단편, 이황화물-연결된 Fv(sdFv), 단일-사슬 Fv(scFv), CDR, VH 도메인(VH), VL 도메인(VL), 단일-도메인 항체(sdAb), VHH 단편, 낙타과 항체 및 임의의 상기의 항원-결합 단편이 포함된다. 용어는 또한 예를 들어 안티칼린 및 DARPin과 같은 합성 항원-결합 단백질 또는 항체 모방 단백질을 포괄한다.

[0124] 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인은 VHH 단편이다. 일부 구체예에서, VHH 단편은 그 C-말단에 하나 이상의 추가 아미노산을 갖는다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가 아미노산은 A, AG, GG 및 PP로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0125] 본원에서 사용되는 용어 "Fc 영역"은 그 2개의 중쇄의 Fc 도메인에 의해 형성된 면역글로불린의 부분을 지칭한다. Fc 영역은 야생형 Fc 영역(천연 Fc 영역) 또는 변이체 Fc 영역일 수 있다. 천연 Fc 영역은 동종이량체이다. Fc 영역은 임의의 천연 면역글로불린으로부터 유래될 수 있다. 일부 구체예에서, Fc 영역은 IgA, IgD, IgE 또는 IgG 중쇄 불변 영역으로부터 형성된다. 일부 구체예에서, Fc 영역은 IgG 중쇄 불변 영역으로부터 형성된다. 일부 구체예에서, IgG 중쇄는 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 중쇄 불변 영역이다. 일부 구체예에서, Fc 영역은 IgG1 중쇄 불변 영역으로부터 형성된다. 일부 구체예에서, IgG1 중쇄 불변 영역은 G1m1(a), G1m2(x), G1m3(f) 또는 G1m17(z) 알로타입을 포함한다. 예를 들어, 본원에 그 전체가 참조로 포함된, Jefferis and

Lefranc(2009) mAbs 1(4): 332-338, 및 de Taeye 등(2020) *Front Immunol.* 11: 740을 참조한다.

[0126] 본원에서 사용되는 용어 "변이체 Fc 영역"은 천연 Fc 영역에 비해 하나 이상의 변형(들)을 갖는 Fc 영역의 변이체를 지칭한다. 변형에는 아미노산 치환, 추가 및/또는 결실, 추가 모이어티의 연결 및/또는 천연 글리칸의 변형이 포함될 수 있다. 용어는 구성 Fc 도메인 각각이 다른 이종이량체 Fc 영역을 포괄한다. 용어는 또한 구성 Fc 도메인이 링커 모이어티에 의해 함께 연결된 단일 사슬 Fc 영역을 포괄한다.

[0127] 본원에서 사용되는 용어 "Fc 도메인"은 항체의 CH2 및 CH3 도메인 둘 모두를 포함하는 단일 면역글로불린 중쇄의 부분을 지칭한다. 일부 구체예에서, Fc 도메인은 힌지(예를 들어, 상부, 중간 및/또는 하부 힌지 영역) 영역, CH2 도메인 및 CH3 도메인의 적어도 일부를 포함한다. 일부 구체예에서, Fc 도메인은 힌지 영역을 포함하지 않는다.

[0128] 본원에서 사용되는 용어 "힌지 영역"은 CH1 도메인을 CH2 도메인에 연결하는 중쇄 분자의 부분을 지칭한다. 일부 구체예에서, 힌지 영역은 길이가 최대 70개 아미노산 잔기이다. 일부 구체예에서, 이 힌지 영역은 대략적으로 11-17개 아미노산 잔기를 포함하고 유연하여, 따라서 2개의 N-말단 항원 결합 영역이 독립적으로 움직일 수 있다. 일부 구체예에서, 힌지 영역은 길이가 12개 아미노산 잔기이다. 일부 구체예에서, 힌지 영역은 길이가 15개 아미노산 잔기이다. 일부 구체예에서, 힌지 영역은 길이가 62개 아미노산 잔기이다. 힌지 영역은 상부, 중간 및 하부 힌지 도메인인 3가지 별개의 도메인으로 세분될 수 있다. 본 개시내용의 FcRn/항원-결합 분자는 힌지 영역의 전체 또는 임의의 부분을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 힌지 영역은 IgG1 항체로부터의 것이다. 일부 구체예에서, 힌지 영역은 EPKSCDKTHTCPPCP(서열번호: 179)의 아미노산 서열을 포함한다.

[0129] 본원에서 사용되는 용어 "FcRn 결합 단편"은 FcRn 결합 분자의 일부, 예를 들어 Fc 영역의 일부를 지칭하며, 이는 FcRn 결합을 부여하기에 충분하다.

[0130] 본원에서 사용되는 용어 "1개-팔의", "1개 팔의", "1개-팔", "1개 팔" 또는 "OA"는 단 하나의 항원-결합 도메인에만 연결된 FcRn 결합 분자를 포함하는 FcRn/항원-결합 분자를 지칭한다. 일부 구체예에서, "1개-팔의", "1개 팔의", "1개-팔", "1개 팔" 또는 "OA"는 2개 중쇄의 Fc 도메인을 포함하는 Fc 영역을 포함하는 FcRn/항원-결합 분자를 지칭하며, 여기서 2개 중쇄의 Fc 도메인 중 하나는 항원-결합 도메인에 연결되고 2개 중쇄의 다른 Fc 도메인은 항원 결합 도메인에 연결되지 않는다. 일부 구체예에서, 항원 결합 도메인은 2개 중쇄의 Fc 도메인 중 하나의 C-말단에 연결된다. 일부 구체예에서, 항원 결합 도메인은 2개 중쇄의 Fc 도메인 중 하나의 N-말단에 연결된다. 일부 구체예에서, 항원 결합 도메인은 2개 중쇄의 Fc 도메인 중 하나의 N-말단 또는 C-말단이외의 위치에 연결된다. 연결은 공유결합이거나 비-공유결합일 수 있다. 일부 구체예에서, 항원 결합 도메인은 2개 중쇄의 Fc 도메인 중 하나의 C-말단에 융합된다. 일부 구체예에서, 항원 결합 도메인은 2개 중쇄의 Fc 도메인 중 하나의 N-말단에 융합된다. 일부 구체예에서, 항원 결합 도메인은 2개 중쇄의 Fc 도메인 중 하나의 N-말단 또는 C-말단이외의 위치에 융합된다.

[0131] 본원에서 사용되는 용어 "2개-팔의", "2개 팔의", "2개-팔", "2개 팔" 또는 "TA"는 2개 항원-결합 도메인에 연결된 FcRn 결합 분자를 포함하는 FcRn/항원-결합 분자를 지칭한다. 일부 구체예에서, "2개-팔의", "2개 팔의", "2개-팔", "2개 팔" 또는 "TA"는 2개 중쇄의 Fc 도메인을 포함하는 Fc 영역을 포함하는 FcRn/항원-결합 분자를 지칭하며, 여기서 2개 중쇄의 각 Fc 도메인은 항원 결합 도메인에 연결된다. 일부 구체예에서, 항원 결합 도메인은 2개 중쇄의 각 Fc 도메인의 C-말단에 연결된다. 일부 구체예에서, 항원 결합 도메인은 2개 중쇄의 각 Fc 도메인의 N-말단에 연결된다. 일부 구체예에서, 항원 결합 도메인은 2개 중쇄의 각 Fc 도메인의 N-말단 또는 C-말단이외의 위치에 연결된다. 일부 구체예에서, 항원 결합 도메인 중 하나는 2개 중쇄의 Fc 도메인 중 하나의 N-말단에 연결되고 다른 항원 결합 도메인은 2개 중쇄의 다른 Fc 도메인의 C-말단에 연결된다. 일부 구체예에서, 항원 결합 도메인 중 하나는 2개 중쇄의 Fc 도메인 중 하나의 N-말단 또는 C-말단이외의 위치에 연결되고 다른 항원 결합 도메인은 2개 중쇄의 다른 Fc 도메인의 N-말단에 연결된다. 일부 구체예에서, 항원 결합 도메인 중 하나는 2개 중쇄의 Fc 도메인 중 하나의 N-말단 또는 C-말단이외의 위치에 연결되고, 다른 항원 결합 도메인은 2개 중쇄의 다른 Fc 도메인의 C-말단에 연결된다. 연결은 공유결합이거나 비-공유결합일 수 있다. 일부 구체예에서, 항원 결합 도메인은 2개 중쇄의 각 Fc 도메인의 C-말단에 융합된다. 일부 구체예에서, 항원 결합 도메인은 2개 중쇄의 각 Fc 도메인의 N-말단에 융합된다. 일부 구체예에서, 항원 결합 도메인은 2개 중쇄의 각 Fc 도메인의 N-말단 또는 C-말단이외의 위치에 융합된다. 일부 구체예에서, 항원 결합 도메인 중 하나는 2개 중쇄의 Fc 도메인 중 하나의 N-말단에 융합되고 다른 항원 결합 도메인은 2개 중쇄의 다른 Fc 도메인의 C-말단에 융합된다. 일부 구체예에서, 항원 결합 도메인 중 하나는 2개 중쇄의 Fc 도메인 중 하나의 N-말단 또는 C-말단이외의 위치에 융합되고 다른 항원 결합 도메인은 2개 중쇄의 다른 Fc 도메인의 N-말단에 융합된다. 일부 구

체예에서, 항원 결합 도메인 중 하나는 2개 중쇄의 Fc 도메인 중 하나의 N-말단 또는 C-말단이외의 위치에 융합되고 다른 항원 결합 도메인은 2개 중쇄의 다른 Fc 도메인의 C-말단에 융합된다.

[0132] 본원에서 사용되는 용어 "EU 위치"는 Edelman, GM 등 *Proc. Natl. Acad. USA*, 63, 78-85(1969) 및 Rabat 등, "Sequences of Proteins of Immunological Interest," *U.S. Dept. Health and Human Services*, 5th edition, 1991에 기술된 Fc 영역에 대한 EU 넘버링 규칙의 아미노산 위치를 지칭한다.

[0133] 본원에서 사용되는 용어 "항체-매개된 장애"는 대상체에서 하나 이상의 (자가)항체의 비정상적인 수준에 의해 장애의 증상이 야기되는 임의의 장애를 지칭한다. 본원에서 사용되는 용어 "자가항체-매개된 장애"는 기저 병리가 적어도 부분적으로 병원성 IgG 자가항체에 의해 야기되는 임의의 질환 또는 장애를 지칭한다.

[0134] 본원에서 사용되는 용어 "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 본원에 기술된 치료적 또는 예방적 조치를 지칭한다. "치료"의 방법은 질환 또는 장애 또는 재발하는 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상을 예방, 치유, 지연, 그 중증도의 감소 또는 개선하거나, 그러한 치료가 없는 경우 예상되는 것을 넘어선 대상체의 생존을 연장하기 위해, 질환 또는 장애가 있거나 그러한 질환 또는 장애가 있을 소인이 있는 대상체에게 폴리펩티드의 투여를 이용한다. 일부 구체예에서, "치료"의 방법은 질환 또는 장애 또는 재발성 질환 또는 장애를 예방, 치유, 지연, 그 중증도의 감소 또는 개선을 위해, 질환 또는 장애가 있거나 그러한 질환 또는 장애가 있을 소인이 있는 대상체에게 폴리펩티드의 투여를 이용한다.

[0135] 대상체에게 요법의 투여의 맥락에서 본원에서 사용되는 용어 "유효량"은 원하는 예방적 또는 치료적 효과를 달성하는 요법의 양을 지칭한다.

[0136] 본원에서 사용되는 용어 "용량" 또는 "투약"은 단회 투여에서 대상체에게 투여되는 작용제의 양을 지칭한다.

[0137] 본원에서 사용되는 용어 "고정된 용량" 또는 "일정 용량" 둘 모두는 대상체의 특성(예를 들어, 체질량, 예를 들어, 설정 범위 내; 성별; 연령, 예를 들어, 설정 범위 내 등)에 의해 변하지 않는 용량을 지칭한다.

[0138] 본원에서 사용되는 용어 "등가 용량"은 제1 및 제2 치료제의 용량을 지칭하며 여기서 제1 및 제2 작용제의 분자수는 거의 동일하다. 일부 구체예에서 등가 용량은 등몰 용량이다. 본원에서 사용되는 용어 "등몰 용량"은 제1 및 제2 작용제의 몰 수가 동일한 제1 및 제2 치료제의 용량을 지칭한다. 일부 구체예에서, 제1 작용제는 FcRn/항원-결합 분자이고 제2 작용제는 에프가르티기모드이다. 일부 구체예에서, 등가 용량은 제1 및 제2 작용제의 관찰된 분자량을 사용하여 계산된다. 일부 구체예에서, 등가 용량은 제1 및 제2 작용제의 예측된 분자량을 사용하여 계산된다. 일부 구체예에서, 등가 용량은 제1 작용제의 관찰된 분자량과 제2 작용제의 예측된 분자량을 사용하여 계산된다. 일부 구체예에서, 등가 용량은 제1 작용제의 예측된 분자량과 제2 작용제의 관찰된 분자량을 사용하여 계산된다.

[0139] 본원에서 사용되는 용어 "약력학" 및 "PD"는 유기체에 대한 치료제의 생물학적 효과를 지칭한다. 일부 구체예에서, 생물학적 효과는 치료제를 투여받은 유기체에서 순환하는 IgG의 양의 조절이다. 일부 구체예에서, 생물학적 효과는 치료제를 투여받은 유기체에서 순환하는 알부민의 양의 조절이다. 본원에서 사용되는 용어 "개선된 약력학" 또는 "개선된 PD"는 치료제를 투여받은 유기체에서 원하는 생물학적 효과의 개선을 지칭한다. 일부 구체예에서, 개선된 약력학에는 대상체에서 순환하는 IgG의 양의 감소가 포함된다. 일부 구체예에서, 개선된 약력학에는 대상체에서 순환하는 알부민의 양의 유지가 포함된다. 일부 구체예에서, 개선된 약력학에는 대상체에서 순환하는 IgG의 양의 감소뿐만 아니라 대상체에서 순환하는 알부민의 양의 유지가 포함된다. 일부 구체예에서, 치료제는 FcRn/항원-결합 분자이다.

[0140] 본원에서 사용되는 용어 "약동학" 및 "PK"는 유기체에 투여된 치료제에 대한 유기체의 효과를 지칭한다. 일부 구체예에서, 효과는 치료제의 대사 및/또는 클리어런스이다. 일부 구체예에서, PK는 치료제의 대사 및/또는 클리어런스의 속도를 지칭한다. 본원에서 사용되는 용어 "개선된 약동학" 또는 "개선된 PK"는 유기체에 투여된 치료제에 대한 유기체의 원하는 효과의 개선을 지칭한다. 일부 구체예에서, 개선된 약동학에는 대상체에서 치료제의 반감기($T_{1/2}$), 클리어런스 또는 곡선 아래 면적(AUC)의 증가가 포함된다. 일부 구체예에서, 치료제는 FcRn/항원-결합 분자이다.

[0141] 본원에서 사용되는 용어 "대상체" 또는 "환자" 또는 "참가자"에는 임의의 인간 또는 비-인간 동물이 포함된다. 구체예에서, 대상체 또는 환자 또는 참여자는 인간 또는 비-인간 포유류이다. 구체예에서, 대상체 또는 환자 또는 참여자는 인간이다.

[0142] 본원에서 사용되는 용어 "약" 또는 "대략적으로"는 복용량과 같은 측정가능한 값을 언급할 때, 본원에서 개시된

방법을 수행하는 데 적합한 것으로 주어진 값 또는 범위의 ±20%, ±15%, ±10%, ±5%, ±1% 또는 ±0.1%의 변화를 포함한다.

[0143] 본원에서 사용되는 용어 "분자량"은 "예측된 분자량" 또는 "관찰된 분자량"을 지칭할 수 있다. 단백질의 "예측된 분자량"은 단백질에서의 모든 아미노산의 분자량의 합이다. 특정 상황에서 "예측된 분자량"은 분자의 "관찰된 분자량"과 다를 수 있다. 일부 구체예에서, 이들 차이는 단백질의 글리코실화, 글리칸화, 유비퀴틴화, 인산화 또는 단백질 절단이나 주어진 단백질과 추가 단백질의 복합체에서의 변화로 인해 단백질에서 발생할 수 있다.

[0144] **FcRn/항원 결합 분자**

[0145] 개시내용은 FcRn/항원-결합 분자 또는 이의 단편을 제공한다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 FcRn/항원-결합 분자는 FcRn 결합 분자와 단 하나의 항원-결합 도메인을 포함한다. FcRn 결합 분자는 본원에 기술된 임의의 FcRn 결합 분자일 수 있다. 마찬가지로, 항원-결합 도메인은 본원에 기술된 임의의 항원-결합 도메인일 수 있다.

[0146] 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인은 FcRn 결합 분자의 C-말단에 연결된다. 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인은 FcRn 결합 분자의 N-말단에 연결된다. 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인은 C-말단 또는 N-말단이외의 다른 위치에서 FcRn 결합 분자에 연결된다. 항원-결합 도메인은 FcRn 결합 분자에 공유적으로 연결되거나 비-공유적으로 연결될 수 있다.

[0147] 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인은 FcRn 결합 분자의 C-말단에 융합된다. 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인은 FcRn 결합 분자의 N-말단에 융합된다. 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인은 C-말단 또는 N-말단이외의 다른 위치에서 FcRn 결합 분자에 융합된다.

[0148] 일부 구체예에서, FcRn 결합 분자는 Fc 영역, 예를 들어, 변이체 Fc 영역이다. 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인은 변이체 Fc 영역의 Fc 도메인 중 하나의 C-말단에 연결되거나 융합된다. 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인은 변이체 Fc 영역의 Fc 도메인 중 하나의 N-말단에 연결되거나 융합된다. 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인은 C-말단 또는 N-말단이외의 다른 위치에서 FcRn 결합 분자에 연결되거나 융합된다.

[0149] 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인은 FcRn 결합 분자의 N-말단 또는 C-말단에 직접적으로 연결되거나 융합될 수 있다. 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인은 링커를 통해 FcRn 결합 분자의 N-말단 또는 C-말단에 연결된다. 일부 구체예에서, 링커는 비-절단가능한 링커이다.

[0150] 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인은 Fc 도메인의 N-말단 또는 C-말단에 직접적으로 연결(예를 들어, 융합)될 수 있다. 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인은 링커를 통해 Fc 도메인의 N-말단 또는 C-말단에 연결된다. 링커는 본원에 기술된 것을 포함하여 임의의 적합한 링커일 수 있다.

[0151] **FcRn 결합 분자**

[0152] 본원에서 개시된 FcRn 결합 분자는, 임의의 항-FcRn 항체, 임의의 항-FcRn 결합 영역 또는 임의의 Fc 도메인 또는 Fc 영역을 포함하지만 이에 제한되지 않는, FcRn에 결합하는 임의의 분자를 포함한다.

[0153] 일부 구체예에서, FcRn 결합 분자는, 임의의 항-FcRn 항체, 임의의 항-FcRn 결합 영역, 또는 임의의 Fc 도메인 또는 Fc 영역이 포함되지만 이에 제한되지 않는, FcRn에 결합하여 FcRn을 억제하는 임의의 분자를 포함하는 FcRn 길항제이다.

[0154] 일부 구체예에서, 본원에서 개시된 FcRn 결합 분자는 Fc 영역과 같은 2개, 3개 또는 4개의 FcRn 결합 영역을 포함한다.

[0155] 일부 구체예에서, 본원에서 개시된 FcRn 결합 분자는 하나 이상의 항원-결합 도메인(예를 들어, sdAb, Fab 단편, scFv 또는 항체 모방체)과 조합된 하나 이상의 Fc 영역 또는 이의 FcRn 결합 단편을 포함한다.

[0156] 임의의 Fc 영역은 본원에서 개시된 바와 같이 변이체 Fc 영역을 생성하도록 변경될 수 있다. 일반적으로, Fc 영역 또는 이의 FcRn 결합 단편은 인간 면역글로불린으로부터의 것이다. 그러나, Fc 영역은 예를 들어 낙타과 종, 설치류(예를 들어, 마우스, 랫트, 토끼, 기니피그) 또는 비-인간 영장류(예를 들어, 침팬지, 원숭이) 종을 포함한 임의의 다른 포유류 종의 면역글로불린에서 유래될 수 있는 것으로 이해된다. 더욱이, Fc 영역 또는 이의 FcRn 결합 부분은 IgM, IgG, IgD, IgA 및 IgE를 포함한 임의의 면역글로불린 부류 및 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4를 포함한 임의의 면역글로불린 이소형에서 유래될 수 있다. 구체예에서, Fc 영역은 IgG Fc 영역(예를

들어, 인간 IgG 영역)이다. 구체예에서, Fc 영역은 IgG1 Fc 영역(예를 들어, 인간 IgG1 영역)이다. 구체예에서, Fc 영역은 여러 다른 Fc 영역의 일부를 포함하는 키메라 Fc 영역이다. 키메라 Fc 영역의 적합한 예는 US 2011/0243966A1에 제시되어 있으며, 이는 그 전체가 본원에 참조로 포함된다. 다양한 Fc 영역 유전자 서열(예를 들어, 인간 불변 영역 유전자 서열)은 공개적으로 이용가능한 기탁물의 형태로 이용가능하다.

[0157] Fc 영역은 추가로 절삭되거나 내부적으로 결실되어 이의 최소 FcRn 결합 단편을 생성할 수 있다. FcRn에 결합하는 Fc-영역 단편의 능력은 임의의 당업계에서 인정하는 결합 검정, 예를 들어, ELISA를 사용하여 결정할 수 있다.

[0158] 본원에 개시된 바와 같이 FcRn 결합 분자 및 이를 함유하는 FcRn/항원-결합 분자의 제조성을 증강시키기 위해, 구성 Fc 영역이 임의의 비-이황화물 결합된 시스테인 잔기를 포함하지 않는 것이 바람직하다. 따라서, 구체예에서, Fc 영역은 유리 시스테인 잔기를 포함하지 않는다.

[0159] 일부 구체예에서, 천연 Fc 영역에 비해 증가된 친화도 및 감소된 pH 의존도로 FcRn에 특이적으로 결합하는 임의의 Fc 변이체 또는 이의 FcRn 결합 단편이 본원에서 사용될 수 있다. 구체예에서, 변이체 Fc 영역은 원하는 특성을 부여하는 아미노산 변형, 치환, 삽입 및/또는 결실을 포함한다. 일부 구체예에서, FcRn 결합 분자는 변이체 Fc 영역 또는 이의 FcRn 결합 단편을 포함하며, 이는 상응하는 야생형 Fc 영역과 비교하여 pH 5.5에서 더 높은 친화도로 FcRn에 결합한다. 일부 구체예에서, FcRn 결합 분자는 변이체 Fc 영역 또는 이의 FcRn 결합 단편을 포함하며, 이는 상응하는 야생형 Fc 영역과 비교하여 pH 6.0 및/또는 pH 7.4에서 더 높은 친화도로 FcRn에 결합한다. 일부 구체예에서, FcRn 결합 분자는 변이체 Fc 영역 또는 이의 FcRn 결합 단편을 포함하며, 이는 상응하는 야생형 Fc 영역과 비교하여 산성 및 중성 pH 둘 모두에서 더 높은 친화도로 FcRn에 결합한다.

[0160] 일부 구체예에서, 변이체 Fc 영역은 임의의 천연 면역글로불린의 Fc 영역으로부터 유래된다. 일부 구체예에서, 천연 면역글로불린은 인간 면역글로불린이다. 일부 구체예에서, 면역글로불린은 IgA, IgD, IgE 또는 IgG이다. 일부 구체예에서, 면역글로불린은 IgG이다. 일부 구체예에서, 면역글로불린은 인간 IgA, 인간 IgD, 인간 IgE 또는 인간 IgG이다. 일부 구체예에서, 면역글로불린은 인간 IgG이다. 일부 구체예에서, IgG는 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4이다. 일부 구체예에서, 인간 IgG는 인간 IgG1, 인간 IgG2, 인간 IgG3 또는 인간 IgG4이다. 일부 구체예에서, 변이체 Fc 영역은 인간 IgG1 Fc 영역과 다르다. 일부 구체예에서, 인간 IgG1 Fc 영역은 G1m1(a), G1m2(x), G1m3(f), 또는 G1m17(z) 알로타입을 포함한다.

[0161] 일부 구체예에서, FcRn 결합 분자는 FcRn 길항제이다.

[0162] 일부 구체예에서, 변이체 Fc 영역, 또는 이의 FcRn 결합 단편은 적어도 하나의 Fc 도메인을 포함하거나 이로 구성된다. 일부 구체예에서, 변이체 Fc 영역은 2개 Fc 도메인을 포함하거나 이로 구성된다. 일부 구체예에서, Fc 도메인은 동일하다. 일부 구체예에서, Fc 도메인은 상이하다. 특정 구체예에서, 본원에 기술된 변이체 Fc 도메인 또는 FcRn 결합 단편 중 적어도 하나는 다음에서 선택된 적어도 하나의 아미노산 또는 적어도 2개의 아미노산을 포함한다: 237M; 238A; 239K; 248I; 250A; 250F; 250I; 250M; 250Q; 250S; 250V; 250W; 250Y; 252F; 252W; 252Y; 254T; 255E; 256D; 256E; 256Q; 257A; 257G; 257I; 257L; 257M; 257N; 257S; 257T; 257V; 258H; 265A; 270F; 286A; 286E; 289H; 297A; 298G; 303A; 305A; 307A; 307D; 307F; 307G; 307H; 307I; 307K; 307L; 307M; 307N; 307P; 307Q; 307R; 307S; 307V; 307W; 307Y; 308A; 308F; 308I; 308L; 308M; 308P; 308Q; 308T; 309A; 309D; 309E; 309P; 309R; 311A; 311H; 311I; 312A; 312H; 314K; 314R; 315A; 315H; 317A; 325G; 332V; 334L; 360H; 376A; 378V; 380A; 382A; 384A; 385D; 385H; 386P; 387E; 389A; 389S; 424A; 428A; 428D; 428F; 428G; 428H; 428I; 428K; 428L; 428N; 428P; 428Q; 428S; 428T; 428V; 428W; 428Y; 433K; 434A; 434F; 434H; 434S; 434W; 434Y; 436H; 436I 및 436F, 여기서 위치는 EU 넘버링에 따라 정의됨. EU 넘버링은 Edelman, G.M. 등, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 63: 78-85 (1969); 및 Kabat 등, in "Sequences of Proteins of Immunological Interest", U.S. Dept. Health and Human Services, 5th edition, 1991에 기술된 Fc 영역에 대한 규칙을 참조한다. 일부 구체예에서, 본원에 기술된 변이체 Fc 도메인 또는 FcRn 결합 단편 중 적어도 하나는 다음으로부터 선택된 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산을 포함한다: 237M; 238A; 239K; 248I; 250A; 250F; 250I; 250M; 250Q; 250S; 250V; 250W; 250Y; 252F; 252W; 252Y; 254T; 255E; 256D; 256E; 256Q; 257A; 257G; 257I; 257L; 257M; 257N; 257S; 257T; 257V; 258H; 265A; 270F; 286A; 286E; 289H; 297A; 298G; 303A; 305A; 307A; 307D; 307F; 307G; 307H; 307I; 307K; 307L; 307M; 307N; 307P; 307Q; 307R; 307S; 307V; 307W; 307Y; 308A; 308F; 308I; 308L; 308M; 308P; 308Q; 308T; 309A; 309D; 309E; 309P; 309R; 311A; 311H; 311I; 312A; 312H; 314K; 314R; 315A; 315H; 317A; 325G; 332V; 334L; 360H; 376A; 378V; 380A; 382A; 384A; 385D; 385H; 386P; 387E; 389A; 389S; 424A; 428A; 428D; 428F; 428G; 428H; 428I; 428K; 428L; 428N; 428P; 428Q; 428S; 428T;

428V; 428W; 428Y; 433K; 434A; 434F; 434H; 434S; 434W; 434Y; 436H; 436I 및 436F, 여기서 위치는 EU 넘버링에 따라 정의되고 임의의 조합이 고려됨.

[0163] 특정 구체예에서, 본원에 기술된 변이체 Fc 도메인 또는 FcRn 결합 단편 중 적어도 하나는 다음으로부터 선택된 적어도 하나의 비-자연적으로 발생하는 아미노산 또는 적어도 2개의 비-자연적으로 발생하는 아미노산을 포함한다: Kabat에 제시된 EU 인덱스에 의해 넘버링된 234, 235, 236, 239, 240, 241, 243, 244, 245, 247, 252, 254, 256, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 269, 296, 297, 298, 299, 313, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 332, 333, 및 334. 임의적으로, 변이체 Fc 도메인 중 적어도 하나는 당업자에게 알려진 추가 및/또는 대체 위치에 비-자연적으로 발생하는 아미노산 잔기를 포함할 수 있다(예를 들어, 미국 특허 번호 5,624,821; 6,277,375; 6,737,056; PCT 특허 공개 WO 01/58957; WO 02/06919; WO 04/016750; WO 04/029207; WO 04/035752 및 WO 05/040217을 참조하며, 그 내용은 본원에 그 전체가 참조로 포함됨).

[0164] 특정 구체예에서, 변이체 Fc 도메인 중 적어도 하나는 Kabat에 제시된 EU 인덱스에 의해 넘버링된, 234D, 234E, 234N, 234Q, 234T, 234H, 234Y, 234I, 234V, 234F, 235A, 235D, 235R, 235W, 235P, 235S, 235N, 235Q, 235T, 235H, 235Y, 235I, 235V, 235F, 236E, 239D, 239E, 239N, 239Q, 239F, 239T, 239H, 239Y, 240I, 240A, 240T, 240M, 241W, 241L, 241Y, 241E, 241R, 243W, 243L, 243Y, 243R, 243Q, 244H, 245A, 247V, 247G, 252Y, 254T, 256E, 262I, 262A, 262T, 262E, 263I, 263A, 263T, 263M, 264L, 264I, 264W, 264T, 264R, 264F, 264M, 264Y, 264E, 265G, 265N, 265Q, 265Y, 265F, 265V, 265I, 265L, 265H, 265T, 266I, 266A, 266T, 266M, 267Q, 267L, 269H, 269Y, 269F, 269R, 296E, 296Q, 296D, 296N, 296S, 296T, 296L, 296I, 296H, 269G, 297S, 297D, 297E, 298H, 298I, 298T, 298F, 299I, 299L, 299A, 299S, 299V, 299H, 299F, 299E, 313F, 325Q, 325L, 325I, 325D, 325E, 325A, 325T, 325V, 325H, 327G, 327W, 327N, 327L, 328S, 328M, 328D, 328E, 328N, 328Q, 328F, 328I, 328V, 328T, 328H, 328A, 329F, 329H, 329Q, 330K, 330G, 330T, 330C, 330L, 330Y, 330V, 330I, 330F, 330R, 330H, 332D, 332S, 332W, 332F, 332E, 332N, 332Q, 332T, 332H, 332Y, 및 332A로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 하나의 비-자연적으로 발생하는 아미노산을 포함하거나 적어도 2개의 비-자연적으로 발생하는 아미노산을 포함한다. 임의적으로, 변이체 Fc 도메인 중 적어도 하나는 당업자에게 알려진 추가 및/또는 대체 비-자연적으로 발생하는 아미노산 잔기를 포함할 수 있다(예를 들어, 미국 특허 번호 5,624,821; 6,277,375; 6,737,056; PCT 특허 공개 WO 01/58957; WO 02/06919; WO 04/016750; WO 04/029207; WO 04/035752 및 WO 05/040217을 참조하며, 그 내용은 본원에 그 전체가 참조로 포함됨).

[0165] 본원에 개시된 조성물에서 사용될 수 있는 다른 알려진 Fc 도메인 변이체에는 Ghetie 등, 1997, Nat. Biotech. 15:637-40; Duncan 등, 1988, Nature 332:563-564; Lund 등, 1991, J. Immunol, 147:2657-2662; Lund 등, 1992, Mol. Immunol, 29:53-59; Alegre 등, 1994, Transplantation 57: 1537-1543; Hutchins 등, 1995, Proc Natl. Acad Sci USA, 92: 11980-11984; Jefferis 등, 1995, Immunol Lett., 44: 111-117; Lund 등, 1995, Faseb J., 9: 115-119; Jefferis 등, 1996, Immunol Lett., 54: 101-104; Lund 등, 1996, J. Immunol, 157:4963-4969; Armour 등, 1999, Eur J Immunol 29:2613-2624; Idusogie 등, 2000, J. Immunol, 164:4178-4184; Reddy 등, 2000, J. Immunol, 164: 1925-1933; Xu 등, 2000, Cell Immunol, 200: 16-26; Idusogie 등, 2001, J. Immunol, 166:2571-2575; Shields 등, 2001, J Biol. Chem., 276:6591-6604; Jefferis 등, 2002, Immunol Lett., 82:57-65; Presta 등, 2002, Biochem Soc Trans., 30:487-490); 미국 특허 번호 5,624,821; 5,885,573; 5,677,425; 6,165,745; 6,277,375; 5,869,046; 6,121,022; 5,624,821; 5,648,260; 6,528,624; 6,194,551; 6,737,056; 6,821,505; 6,277,375; 미국 특허 공개 번호 2004/0002587 및 PCT 공개 번호 WO 94/29351; WO 99/58572; WO 00/42072; WO 02/060919; WO 04/029207; WO 04/099249; WO 04/063351에 개시된 것들이 제한 없이 포함되며, 그 내용은 본원에 그 전체가 참조로 포함된다.

[0166] 구체예에서, 변이체 Fc 영역 또는 이의 FcRn 결합 단편은 2개 Fc 도메인을 포함하거나 이로 구성된다. 구체예에서, 변이체 Fc 영역 또는 이의 FcRn 결합 단편은 EU 위치 252, 254, 256, 433 및 434에 각각 아미노산 Y, T, E, K 및 F를 포함하는 적어도 하나의 Fc 도메인을 포함한다. 구체예에서, 변이체 Fc 영역 또는 이의 FcRn 결합 단편은 EU 위치 252, 254, 256, 433, 434 및 436에 각각 아미노산 Y, T, E, K, F 및 Y를 포함하는 적어도 하나의 Fc 도메인을 포함한다. 구체예에서, 변이체 Fc 영역 또는 이의 FcRn 결합 단편은 EU 위치 252, 254, 256, 433 및 434에 각각 아미노산 Y, T, E, K 및 F를 포함하는 하나의 Fc 도메인과 EU 위치 433 및 434에 각각 아미노산 K 및 F를 포함하는 제2 Fc 도메인을 포함한다. 구체예에서, 변이체 Fc 영역 또는 이의 FcRn 결합 단편은 EU 위치 252, 254, 256, 433, 434 및 436에 각각 아미노산 Y, T, E, K, F 및 Y를 포함하는 하나의 Fc 도메인과 EU 위치 433 및 434에 각각 아미노산 K 및 F를 포함하는 제2 Fc 도메인을 포함한다. 구체예에서, 변이체 Fc 영역 또는 이의 FcRn 결합 단편은 2개의 Fc 도메인으로 구성되며, 이들 둘 모두는 EU 위치 252, 254, 256, 433 및

434에 각각 아미노산 Y, T, E, K 및 F를 포함한다. 구체예에서, 변이체 Fc 영역 또는 이의 FcRn 결합 단편은 2개의 Fc 도메인으로 구성되며, 이들 둘 모두는 EU 위치 252, 254, 256, 433, 434 및 436에 각각 아미노산 Y, T, E, K, F 및 Y를 포함한다.

[0167] 특정 구체예에서, 본원에 기술된 변이체 Fc 도메인 또는 FcRn 결합 단편 중 적어도 하나는 다음으로부터 선택된 아미노산의 조합을 포함한다:

[0168] (i) EU 위치 250 및 428에 각각 Q 및 L;

[0169] (ii) EU 위치 308 및 434에 각각 P 및 A;

[0170] (iii) EU 위치 308 및 434에 각각 P 및 Y; 또는

[0171] (iv) EU 위치 252, 286 및 434에 각각 Y, E 및 Y.

[0172] 특정 구체예에서, 본원에 기술된 변이체 Fc 도메인 또는 FcRn 결합 단편 중 적어도 하나는 다음으로부터 선택된 적어도 하나의 아미노산 치환을 포함한다: G237M; P238A; S239K; K248I; T250A; T250F; T250I; T250M; T250Q; T250S; T250V; T250W; T250Y; M252F; M252W; M252Y; S254T; R255E; T256D; T256E; T256Q; P257A; P257G; P257I; P257L; P257M; P257N; P257S; P257T; P257V; E258H; D265A; D270F; N286A; N286E; T289H; N297A; S298G; V303A; V305A; T307A; T307D; T307F; T307G; T307H; T307I; T307K; T307L; T307M; T307N; T307P; T307Q; T307R; T307S; T307V; T307W; T307Y; V308A; V308F; V308I; V308L; V308M; V308P; V308Q; V308T; V309A; V309D; V309E; V309P; V309R; Q311A; Q311H; Q311I; D312A; D312H; L314K; L314R; N315A; N315H; K317A; N325G; I332V; K334L; K360H; D376A; A378V; E380A; E382A; N384A; G385D; G385H; Q386P; P387E; N389A; N389S; S424A; M428A; M428D; M428F; M428G; M428H; M428I; M428K; M428L; M428N; M428P; M428Q; M428S; M428T; M428V; M428W; M428Y; H433K; N434A; N434F; N434H; N434S; N434W; N434Y; Y436H; Y436I 및 Y436F, 여기서 위치는 EU 넘버링에 따라 정의됨. 일부 구체예에서, 본원에 기술된 변이체 Fc 도메인 또는 FcRn 결합 단편 중 적어도 하나는 다음으로부터 선택된 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 치환을 포함한다: G237M; P238A; S239K; K248I; T250A; T250F; T250I; T250M; T250Q; T250S; T250V; T250W; T250Y; M252F; M252W; M252Y; S254T; R255E; T256D; T256E; T256Q; P257A; P257G; P257I; P257L; P257M; P257N; P257S; P257T; P257V; E258H; D265A; D270F; N286A; N286E; T289H; N297A; S298G; V303A; V305A; T307A; T307D; T307F; T307G; T307H; T307I; T307K; T307L; T307M; T307N; T307P; T307Q; T307R; T307S; T307V; T307W; T307Y; V308A; V308F; V308I; V308L; V308M; V308P; V308Q; V308T; V309A; V309D; V309E; V309P; V309R; Q311A; Q311H; Q311I; D312A; D312H; L314K; L314R; N315A; N315H; K317A; N325G; I332V; K334L; K360H; D376A; A378V; E380A; E382A; N384A; G385D; G385H; Q386P; P387E; N389A; N389S; S424A; M428A; M428D; M428F; M428G; M428H; M428I; M428K; M428L; M428N; M428P; M428Q; M428S; M428T; M428V; M428W; M428Y; H433K; N434A; N434F; N434H; N434S; N434W; N434Y; Y436H; Y436I 및 Y436F, 여기서 위치는 EU 넘버링에 따라 정의되고, 여기서 치환의 임의의 조합이 고려됨.

[0173] 특정 구체예에서, 본원에 기술된 변이체 Fc 도메인 또는 FcRn 결합 단편 중 적어도 하나는 다음으로부터 선택된 아미노산 치환의 조합을 포함한다:

[0174] (i) M252Y, S254T, T256E, H433K 및 N434F;

[0175] (ii) T250Q 및 M428L;

[0176] (iii) V308P 및 N434A;

[0177] (iv) V308P 및 N434Y; 또는

[0178] (v) M252Y, N286E 및 N434Y.

[0179] 구체예에서, 하나, 둘 또는 그 이상의 돌연변이(예를 들어, 아미노산 치환)가 본원에 기술된 폴리펩티드의 힌지 영역에 도입되어, 힌지 영역에서의 시스테인 잔기의 수가, 예를 들어, 본원에 그 전체가 참조로 포함된 미국 특허 번호 5,677,425에 기술된 바와 같이 변경(예를 들어, 증가 또는 감소)된다. 힌지 영역에서의 시스테인 잔기의 수는 예를 들어, 경쇄 및 중쇄의 조립을 용이하게 하거나 폴리펩티드의 안정성을 변경(예를 들어, 증가 또는 감소)하기 위해 변경될 수 있다.

[0180] 구체예에서, 하나, 둘 또는 그 이상의 아미노산 돌연변이(예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실)가 Fc 영역, Fc 도메인 또는 이의 FcRn-결합 단편 안으로 도입되어 생체내 폴리펩티드의 반감기를 변경(예를 들어, 감소 또는 증

가)한다. 예를 들어, 국제 공개 번호 WO 02/060919; WO 98/23289; 및 WO 97/34631; 및 미국 특허 번호 5,869,046, 6,121,022, 6,277,375 및 6,165,745를 참조하며, 이들 모두는 생체내 항체의 반감기를 변경(예를 들어, 감소 또는 증가)하는 돌연변이의 예에 대해 본원에 그 전체가 참고로 포함된다. 특정 구체예에서, 하나, 둘 또는 그 이상의 아미노산 돌연변이(예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실)가 Fc 영역, Fc 도메인 또는 이의 FcRn-결합 단편 안으로 도입되어 생체내 폴리펩티드의 반감기를 감소시킨다. 다른 구체예에서, 하나, 둘 또는 그 이상의 아미노산 돌연변이(예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실)가 Fc 영역, Fc 도메인 또는 이의 FcRn-결합 단편 안으로 도입되어 생체내 항체의 반감기를 증가시킨다. 구체예에서, Fc 영역 또는 Fc 도메인은 EU 넘버링 체계에 따라 넘버링된 제2 불변(CH2) 도메인(인간 IgG1의 잔기 231-340) 및/또는 제3 불변(CH3) 도메인(인간 IgG1의 잔기 341-447)에 하나 이상의 아미노산 돌연변이(예를 들어, 치환)를 가질 수 있다. 구체예에서, 본원에 기술된 폴리펩티드의 IgG1의 불변 영역은 EU 넘버링 체계에 따라 넘버링된, 위치 252에서 메티오닌(M)에서 티로신(Y)으로의 치환, 위치 254에서 세린(S)에서 트레오닌(T)으로의 치환, 및 위치 256에서 트레오닌(T)에서 글루탐산(E)으로의 치환을 포함한다. 본원에 그 전체가 참조로 포함된 미국 특허 번호 7,658,921을 참조한다. "YTE 돌연변이체"로 지칭되는 이 유형의 돌연변이체 Fc 도메인은 동일한 항체의 야생형 버전과 비교하여 4배수 증가된 반감기를 나타내는 것으로 나타났다(본원에 그 전체가 참조로 포함된 Dall'Acqua WF 등, (2006) J Biol Chem 281: 23514-24 참조). 구체예에서, 폴리펩티드는 EU 넘버링 체계에 따라 넘버링된 위치 251-257, 285-290, 308-314, 385-389 및 428-436에서 아미노산 잔기의 1개, 2개, 3개 또는 그 이상의 아미노산 치환을 포함하는 IgG 불변 영역을 포함한다.

[0181] 구체예에서, 하나, 둘 또는 그 이상의 아미노산 돌연변이(예를 들어, 아미노산 치환)를 본원에 기술된 폴리펩티드의 Fc 영역, Fc 도메인 또는 이의 FcRn-결합 단편(예를 들어, CH2 도메인(인간 IgG1의 잔기 231-340) 및/또는 CH3 도메인(인간 IgG1의 잔기 341-447, EU 넘버링 체계에 따라 넘버링됨) 및/또는 힌지 영역(잔기 216-230, EU 넘버링 체계에 따라 넘버링됨)) 안으로 도입하여 이펙터 세포의 표면 상에 Fc 수용체(예를 들어, 활성화된 Fc 수용체)에 대한 항체의 친화도를 증가시키거나 감소시킨다. Fc 수용체에 대한 항체의 친화도를 감소 또는 증가시키는 Fc 영역, Fc 도메인 또는 이의 FcRn-결합 단편에서의 돌연변이와 이러한 돌연변이를 Fc 수용체 또는 이의 단편 안으로 도입하는 기술은 당업자에게 알려져 있다. Fc 수용체에 대한 변이체 Fc 영역, 또는 FcRn 결합 단편의 친화도를 변경하도록 만들 수 있는 Fc 영역, Fc 도메인 또는 이의 FcRn-결합 단편에서의 돌연변이의 예는 예를 들어 Smith P 등, (2012) PNAS 109: 6181-6186, 미국 특허 번호 6,737,056 및 국제 공개 번호 WO 02/060919; WO 98/23289; 및 WO 97/34631에 기술되어 있으며, 이들 모두는 본원에 그 전체가 참조로 포함된다.

[0182] 구체예에서, 하나, 둘 또는 그 이상의 아미노산 치환이 Fc 영역, Fc 도메인 또는 이의 FcRn 결합 단편 안으로 도입되어 폴리펩티드의 이펙터 기능(들)을 변경한다. 예를 들어, EU 넘버링 체계에 따라 넘버링된 아미노산 잔기 234, 235, 236, 237, 239, 243, 267, 292, 297, 300, 318, 320, 322, 328, 330, 332 및 396으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산은 폴리펩티드가 이펙터 리간드에 대한 친화도가 변경되지만 모 폴리펩티드의 항원-결합 능력은 유지되도록 되는 다른 아미노산 잔기로 대체될 수 있다. 친화도가 변경되는 이펙터 리간드는 예를 들어 Fc 수용체일 수 있다. 이 접근법은 미국 특허 번호 5,624,821 및 5,648,260에 더 자세히 설명되어 있으며, 그 각각은 본원에 그 전체가 참고로 포함된다. 구체예에서, 하나 이상의 아미노산 치환을 본원에 기술된 폴리펩티드의 Fc 영역 또는 Fc 도메인 안으로 도입하여 Fc 영역 또는 Fc 도메인 상의 잠재적인 글리코실화 부위를 제거할 수 있으며, 이는 Fc 수용체 결합을 감소시킬 수 있다(예를 들어, 본원에 그 전체가 참고로 포함된, Shields RL 등, (2001) J Biol Chem 276: 6591-604 참조). 구체예에서, 본원에 기재된 폴리펩티드의 불변 영역에서 다음 돌연변이 중 하나 이상을 만들 수 있다: EU 넘버링 체계에 따라 넘버링된, N297A 치환; N297Q 치환; L234A 치환; L234F 치환; L235A 치환; L235F 치환; L235V 치환; L237A 치환; S239D 치환; E233P 치환; L234V 치환; L235A 치환; C236 결실; P238A 치환; S239D 치환; F243L 치환; D265A 치환; S267E 치환; L328F 치환; R292P 치환; Y300L 치환; A327Q 치환; P329A 치환; A330L 치환; I332E 치환; 또는 P396L 치환.

[0183] 구체예에서, EU 넘버링 체계에 따라 넘버링된 D265A, P329A 및 이의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 돌연변이는 본원에 기술된 폴리펩티드의 불변 영역에서 만들어질 수 있다. 구체예에서, EU 넘버링 체계에 따라 넘버링된 L235A, L237A 및 이의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 돌연변이는 본원에 기술된 폴리펩티드의 불변 영역에서 만들어질 수 있다. 구체예에서, EU 넘버링 체계에 따라 넘버링된 S267E, L328F 및 이의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 돌연변이는 본원에 기술된 폴리펩티드의 불변 영역에서 만들어질 수 있다. 구체예에서, EU 넘버링 체계에 따라 넘버링된 S239D, I332E, 임의적으로 A330L 및 이의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 돌연변이는 본원에 기술된 폴리펩티드의 불변 영역에서 만들어질 수 있다. 구체예에서, EU 넘버링 체계에 따라 넘버링된 L235V, F243L, R292P, Y300L, P396L 및 이의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 돌연변이는 본원에 기술된 폴리펩티드의 불변 영역에서 만들어질 수 있다. 구체예에서, EU 넘버링 체계에 따라 넘버링된 S267E,

L328F 및 이의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 돌연변이는 본원에 기술된 폴리펩티드의 불변 영역에서 만들어질 수 있다.

[0184] 구체예에서, 본원에 기술된 Fc 영역, Fc 도메인 또는 이의 FcRn 결합 단편은 EU 넘버링 체계에 따라 넘버링된 N297Q 또는 N297A 아미노산 치환을 갖는 IgG1의 불변 영역을 포함한다. 구체예에서, 본원에 기술된 Fc 영역, Fc 도메인 또는 이의 FcRn 결합 단편은 EU 넘버링 체계에 따라 넘버링된 D265A, P329A 및 이의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 돌연변이를 갖는 IgG1의 불변 영역을 포함한다. 구체예에서, 본원에 기술된 Fc 영역, Fc 도메인 또는 이의 FcRn 결합 단편은 EU 넘버링 체계에 따라 넘버링된 L234A, L235A 및 이의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 돌연변이를 갖는 IgG1의 불변 영역을 포함한다. 다른 구체예에서, 본원에 기술된 Fc 영역, Fc 도메인 또는 이의 FcRn 결합 단편은 EU 넘버링 체계에 따라 넘버링된 L234F, L235F, N297A 및 이의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 돌연변이를 갖는 IgG1의 불변 영역을 포함한다. 구체예에서, EU 넘버링 체계에 따라 넘버링된 인간 IgG1 중쇄에서의 위치 L234, L235 및 D265에 상응하는 위치에서 본원에 기술된 Fc 영역, Fc 도메인 또는 이의 FcRn 결합 단편의 불변 영역에서의 아미노산 잔기는 각각 L, L 및 D가 아니다. 이 접근법은 본원에 그 전체가 참조로 포함된, 국제 공개 번호 WO 14/108483에 자세히 기술되어 있다. 구체예에서, 인간 IgG1 중쇄에서의 위치 L234, L235 및 D265에 상응하는 아미노산은 각각 F, E 및 A; 또는 A, A 및 A이며, 이는 EU 넘버링 체계에 따라 넘버링된다.

[0185] 구체예에서, EU 넘버링 체계에 따르면 중쇄 불변 영역의 위치 433, 434 및 436에서 아미노산은 각각 K, F 및 Y이다. 구체예에서 EU 넘버링 체계에 따르면 중쇄 불변 영역의 위치 252, 254 및 256에서 아미노산은 각각 Y, T 및 E이다. 구체예에서 EU 넘버링 체계에 따르면 중쇄 불변 영역의 위치 428 및 434에서 아미노산은 각각 L 및 S이다. 구체예에서 EU 넘버링 체계에 따르면 중쇄 불변 영역에서 위치 309, 311 및 434에서 아미노산은 각각 D, H 및 S이다.

[0186] 구체예에서, 폴리펩티드는 EU 위치 252, 254, 256, 433 및 434에서 각각 아미노산 Y, T, E, K 및 F를 갖지 않는다.

[0187] 구체예에서, EU 넘버링 체계에 따라 넘버링된, 본원에 기술된 폴리펩티드의 불변 영역에서 아미노산 잔기 329, 331 및 322로부터 선택된 하나 이상의 아미노산은 항체가 C1q 결합을 변경하고/하거나 보체 의존성 세포독성(CDC)을 감소 또는 폐지하도록 다른 아미노산 잔기로 대체될 수 있다. 이 접근법은 본원에 그 전체가 참조로 포함된 미국 특허 번호 6,194,551(Idusogie 등)에 더 자세히 기술되어 있다. 구체예에서, 본원에 기술된 폴리펩티드의 CH2 도메인의 N-말단 영역에서의 아미노산 위치 231 내지 238 내의 하나 이상의 아미노산 잔기가 변경되어 이에 의해 보체를 고정하는 항체의 능력을 변경하며, 이는 EU 넘버링 체계에 따라 넘버링된다. 이 접근법은 본원에 그 전체가 참조로 포함된, 국제 공개 번호 WO 94/29351에 추가로 기술되어 있다. 구체예에서, 본원에 기술된 폴리펩티드의 Fc 영역 또는 Fc 도메인은 항체 의존성 세포의 세포독성(ADCC)을 매개하는 항체의 능력을 증가시키고/시키거나 다음 위치에서 하나 이상의 아미노산을 돌연변이(예를 들어, 아미노산 치환을 도입)시킴에 의해 Fc 수용체에 대한 폴리펩티드의 친화도를 증가시키도록 변형된다: 238, 239, 248, 249, 252, 254, 255, 256, 258, 265, 267, 268, 269, 270, 272, 276, 278, 280, 283, 285, 286, 289, 290, 292, 293, 294, 295, 296, 298, 301, 303, 305, 307, 309, 312, 315, 320, 322, 324, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 333, 334, 335, 337, 338, 340, 360, 373, 376, 378, 382, 388, 389, 398, 414, 416, 419, 430, 434, 435, 437, 438, 또는 439로, 이는 EU 넘버링 체계에 따라 넘버링됨. 이 접근법은 본원에 그 전체가 참조로 포함된, 국제 공개 번호 WO 00/42072에 추가로 기술되어 있다.

[0188] 구체예에서, 본원에 기술된 임의의 불변 영역 돌연변이 또는 변형이 본원에 기술된 2개의 중쇄 불변 영역을 갖는 폴리펩티드의 중쇄 불변 영역 중 하나 또는 둘 모두 안으로 도입될 수 있다. 구체예에서, 본원에 기술된 임의의 불변 영역 돌연변이 또는 변형이 본원에 기술된 하나의 중쇄 불변 영역을 갖는 폴리펩티드의 중쇄 불변 영역 안으로 도입될 수 있다.

[0189] 구체예에서, 본 개시내용은 인간 FcRn에 대한 하나, 둘 또는 세 개의 결합 부위를 포함하는 폴리펩티드를 제공하며, 이는 FcRn에 특이적으로 결합하고 길항제로서 기능한다.

[0190] 구체예에서, 변이체 Fc 영역의 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호: 1의 아미노산 서열을 포함한다. 구체예에서, 변이체 Fc 영역의 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호: 1의 아미노산 서열로 구성된다. 구체예에서, 변이체 Fc 영역의 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호: 2의 아미노산 서열을 포함한다. 구체예에서, 변이체 Fc 영역의 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호: 2의 아미노산 서열로 구성된다. 구체예에서, 변이체 Fc 영역의 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호: 3의 아미노산 서열을 포함한다. 구체예에서, 변이체 Fc 영역의 Fc

도메인의 아미노산 서열은 서열번호: 3의 아미노산 서열로 구성된다.

[0191] 구체예에서, FcRn 결합 분자는 변이체 Fc 영역을 포함하며, 여기서 변이체 Fc 영역은 2개 Fc 도메인을 포함하며, 여기서 각 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호: 1, 서열번호: 2 또는 서열번호: 3으로부터 독립적으로 선택된다.

[0192] 특정 구체예에서, 변이체 Fc 영역은 이종이량체이며, 여기서 구성 Fc 도메인은 서로 다르다. Fc 이종이량체를 생성하는 방법은 당업계에 알려져 있다(예를 들어, 본원에 그 전체가 참조로 포함된 US 8,216,805 참조). 구체예에서, FcRn 결합 분자는 변이체 Fc 영역으로 구성되며, 여기서 변이체 Fc 영역은 이종이량체를 형성하는 2개의 Fc 도메인으로 구성되고, 각 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호: 1, 서열번호: 2 또는 서열번호: 3으로부터 독립적으로 선택된다. 구체예에서, FcRn 결합 분자는 변이체 Fc 영역으로 구성되거나 이를 포함하며, 여기서 변이체 Fc 영역은 이종이량체를 형성하는 2개의 Fc 도메인으로 구성되거나 이를 포함하고, 제1 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호: 1의 아미노산 서열로 구성되거나 이를 포함하고, 제2 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호: 2 또는 서열번호: 3의 아미노산 서열로 구성되거나 이를 포함한다. 구체예에서, FcRn 결합 분자는 변이체 Fc 영역으로 구성되거나 이를 포함하며, 여기서 변이체 Fc 영역은 이종이량체를 형성하는 2개의 Fc 도메인으로 구성되거나 이를 포함하고, 제1 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호: 2의 아미노산 서열로 구성되거나 이를 포함하고, 제2 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호: 1 또는 서열번호: 3의 아미노산 서열로 구성되거나 이를 포함한다. 구체예에서, FcRn 결합 분자는 변이체 Fc 영역으로 구성되거나 이를 포함하며, 여기서 변이체 Fc 영역은 이종이량체를 형성하는 2개의 Fc 도메인으로 구성되거나 이를 포함하며, 제1 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호: 3의 아미노산 서열로 구성되거나 이를 포함하고, 제2 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호: 1 또는 서열번호: 2의 아미노산 서열로 구성되거나 이를 포함한다.

[0193] 구체예에서, FcRn 결합 분자는 변이체 Fc 영역을 포함하며, 여기서 변이체 Fc 영역은 동종이량체를 형성하는 2개의 Fc 도메인으로 구성되거나 이를 포함하고, 각 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호: 1의 아미노산 서열로 구성되거나 이를 포함한다.

[0194] 구체예에서, FcRn 결합 분자는 변이체 Fc 영역을 포함하며, 여기서 변이체 Fc 영역은 동종이량체를 형성하는 2개의 Fc 도메인으로 구성되거나 이를 포함하고, 각 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호: 2의 아미노산 서열로 구성되거나 이를 포함한다.

[0195] 구체예에서, FcRn 결합 분자는 변이체 Fc 영역을 포함하며, 여기서 변이체 Fc 영역은 동종이량체를 형성하는 2개의 Fc 도메인으로 구성되거나 이를 포함하고, 각 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호: 3의 아미노산 서열로 구성되거나 이를 포함한다.

[0196] 구체예에서, FcRn 결합 분자는 변이체 Fc 영역을 포함하며, 여기서 변이체 Fc 영역은 에프가르티기모드(CAS 등록 번호 1821402-21-4)를 포함하거나 이로 구성된다. 본원에서 사용되는 용어 "에프가르티기모드"는 "에프가르티기모드 알파"와 상호교환가능하다. 일부 구체예에서, 에프가르티기모드는 에프가르티기모드 알파-fcab이다.

[0197] 구체예에서, 변이체 Fc 영역은 이종이량체화를 촉진하도록 변형된다. 이러한 변형은 당업계에 알려져 있으며, 이종이량체화를 촉진하는 임의의 적합한 수단을 사용하여 본원에 기술된 FcRn/항원-결합 분자를 생성할 수 있다. 일부 구체예에서, 변이체 Fc 영역은 Fc 도메인의 CH3 도메인의 계면을 형성하는 아미노산 잔기의 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 Fc 영역은 노브-인투-홀 돌연변이를 포함한다(예를 들어, 그 전체가 참고로 포함된 국제 공개 WO 2006/028936 참조). 이 기술에서는 IgG 중쇄의 잘못된 페어링이 IgG에서의 CH3 도메인의 계면을 형성하는 선택된 아미노산을 돌연변이시킴에 의해 감소된다. 2개 중쇄가 직접적으로 상호작용하는 CH3 도메인 내의 위치에서, 작은 측쇄(홀)를 갖는 하나 이상의 아미노산이 한 중쇄의 서열 안으로 도입되고, 큰 측쇄(노브)를 갖는 하나 이상의 아미노산이 다른 중쇄 상의 대응 상호작용 잔기 위치(들) 안으로 도입된다. Fc 영역의 Fc 도메인은 동일한 하위부류(예를 들어, IgG1 또는 IgG3) 또는 다른 하위부류(예를 들어, IgG1과 IgG3, 또는 IgG3과 IgG4)의 면역글로불린 사슬로 구성될 수 있다. 제1 Fc 도메인의 CH3 도메인과 제2 Fc 도메인의 CH3 도메인 사이의 이러한 계면은 변이체 IgG Fc 영역 및 변이체 IgG Fc 영역에 연결된 단 하나의 항원-결합 도메인을 포함하는 FcRn/항원-결합 분자의 올바른 Fc 회합을 초래하며, 여기서 항원-결합 도메인은 인간 항원에 특이적으로 결합하고, 변이체 IgG Fc 영역은 이량체를 형성하는 제1 Fc 도메인과 제2 Fc 도메인을 포함하거나 이로 구성되고, 변이체 Fc 영역은 Fc 도메인의 CH3 도메인의 계면을 형성하는 아미노산 잔기의 하나 이상의 돌연변이를 포함한다.

[0198] 일부 구체예에서, 변이체 Fc 영역은 2개 Fc 도메인을 포함하거나 이로 구성되며 여기서 Fc 도메인 중 하나는 EU

위치 366에서 아미노산 W를 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 Fc 영역은 2개 Fc 도메인을 포함하거나 이로 구성되며 여기서 Fc 도메인 중 하나는 EU 위치 366, 368 및 407에서 각각 아미노산 S, A 및 V를 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 Fc 영역은 2개 Fc 도메인을 포함하거나 이로 구성되며 여기서 한 Fc 도메인은 EU 위치 366에서 아미노산 W를 포함하고, 다른 Fc 도메인은 EU 위치 366, 368 및 407에서 각각 아미노산 S, A 및 V를 포함한다.

[0199] 일부 구체예에서, 변이체 Fc 영역은 2개 Fc 도메인을 포함하거나 이로 구성되며 여기서 한 Fc 도메인은 EU 위치 370 및 409에서 각각 아미노산 E 및 D를 포함하고, 다른 Fc 도메인은 EU 위치 357 및 399에서 아미노산 K를 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 Fc 영역은 2개 Fc 도메인을 포함하거나 이로 구성되며 여기서 한 Fc 도메인은 EU 위치 364 및 405에서 각각 아미노산 H 및 A를 포함하고, 다른 Fc 도메인은 EU 위치 349 및 394에서 각각 아미노산 T 및 F를 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 Fc 영역은 2개 Fc 도메인을 포함하거나 이로 구성되며 여기서 한 Fc 도메인은 EU 위치 350, 351, 405 및 407에서 각각 아미노산 V, Y, A 및 V를 포함하고, 다른 Fc 도메인은 EU 위치 350, 366, 392 및 394에서 각각 아미노산 V, L, L 및 W를 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 Fc 영역은 2개 Fc 도메인을 포함하거나 이로 구성되며 여기서 한 Fc 도메인은 EU 위치 360, 399 및 407에서 각각 아미노산 D, M 및 A를 포함하고, 다른 Fc 도메인은 EU 위치 345, 347, 366 및 409에서 각각 아미노산 R, R, V 및 V를 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 Fc 영역은 2개 Fc 도메인을 포함하거나 이로 구성되며 여기서 한 Fc 도메인은 EU 위치 409 및 392에서 아미노산 D를 포함하고 다른 Fc 도메인은 EU 위치 399 및 356에서 아미노산 K를 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 Fc 영역은 2개 Fc 도메인을 포함하거나 이로 구성되며 여기서 한 Fc 도메인은 EU 위치 360, 409 및 349에서 각각 아미노산 E, W 및 C를 포함하고 다른 Fc 도메인은 EU 위치 347, 399, 405 및 354에서 각각 아미노산 R, V, T 및 C를 포함한다. 일부 구체예에서, 변이체 Fc 영역은 2개 Fc 도메인을 포함하거나 이로 구성되며 여기서 한 Fc 도메인은 EU 위치 370 및 409에서 각각 아미노산 E 및 W를 포함하고 다른 Fc 도메인은 EU 위치 357, 399 및 405에서 각각 아미노산 N, V, 및 T를 포함한다.

[0200] 구체예에서, FcRn 결합 분자는 변이체 Fc 영역으로 구성되고, 여기서 변이체 Fc 영역은 이종이량체를 형성하는 2개 Fc 도메인을 포함하거나 이로 구성되고, 여기서 제1 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호: 4, 서열번호: 5 및 서열번호: 6을 포함하거나 이로 구성된 아미노산 서열에서 선택되고/되거나 제2 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호: 7, 서열번호: 8 및 서열번호: 9를 포함하거나 이로 구성된 아미노산 서열로부터 선택된이다. 구체예에서, FcRn 결합 분자는 변이체 Fc 영역으로 구성되고, 여기서 변이체 Fc 영역은 이종이량체를 형성하는 2개 Fc 도메인을 포함하거나 이로 구성되고, 여기서 제1 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호: 7, 서열번호: 8 및 서열번호: 9를 포함하거나 이로 구성된 아미노산 서열로로부터 선택되고/되거나 제2 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호: 4, 서열번호: 5 및 서열번호: 6을 포함하거나 이로 구성된 아미노산 서열로로부터 선택된다. 구체예에서, FcRn 결합 분자는 변이체 Fc 영역으로 구성되고, 여기서 변이체 Fc 영역은 이종이량체를 형성하는 2개 Fc 도메인을 포함하거나 이로 구성되고, 제1 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호: 4를 포함하거나 이로 구성되고 제2 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호: 7을 포함하거나 이로 구성된다. 구체예에서, FcRn 결합 분자는 변이체 Fc 영역으로 구성되고, 여기서 변이체 Fc 영역은 이종이량체를 형성하는 2개 Fc 도메인을 포함하거나 이로 구성되고, 제1 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호: 5를 포함하거나 이로 구성되고 제2 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호: 8을 포함하거나 이로 구성된다. 구체예에서, FcRn 결합 분자는 변이체 Fc 영역으로 구성되고, 여기서 변이체 Fc 영역은 이종이량체를 형성하는 2개 Fc 도메인을 포함하거나 이로 구성되고, 제1 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호: 6을 포함하거나 이로 구성되고 제2 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호: 9를 포함하거나 이로 구성된다. 일부 구체예에서, FcRn 결합 분자는 FcRn 길항제이다.

[0201] **표 1. 변이체 Fc 영역의 아미노산 서열**

서열번호:	아미노산 서열
1	CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPG
2	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGK
3	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPG
4	CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSL**W**CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPG
5	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSL**W**CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPG
6	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSL**W**CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGK
7	CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSL**SCA**VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL**V** SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPG
8	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSL**SCA**VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFL**V**SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPG
9	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSL**SCA**VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFL**V**SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGK

[0202]

[0203] 일부 구체예에서, 변이체 Fc 영역은 EU 위치 252, 254, 256, 433 및 434에 각각 아미노산 Y, T, E, K 및 F를 포함하는 제1 Fc 도메인과 EU 위치 433 및 434에 각각 아미노산 K 및 F를 포함하는 제2 Fc 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, 제1 Fc 도메인은 서열번호: 1의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 제1 Fc 도메인은 서열번호: 2의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 제1 Fc 도메인은 서열번호: 3의 아미노산 서열을 포함한다.

[0204] 일부 구체예에서, 변이체 Fc 영역은 EU 위치 252, 254, 256, 366, 433 및 434에 각각 아미노산 Y, T, E, W, K 및 F를 포함하는 제1 Fc 도메인과 EU 위치 366, 368, 407, 433 및 434에 각각 아미노산 S, A, V, K 및 F를 포함하는 제2 Fc 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, 제1 Fc 도메인은 서열번호: 4의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 제1 Fc 도메인은 서열번호: 5의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 제1 Fc 도메인은 서열번호: 6의 아미노산 서열을 포함한다.

[0205] 일부 구체예에서, 변이체 Fc 영역은 EU 위치 252, 254, 256, 366, 368, 407, 433 및 434에 각각 아미노산 Y, T, E, S, A, V, K 및 F를 포함하는 제1 Fc 도메인과 EU 위치 366, 433 및 434에 각각 아미노산 W, K 및 F를 포함하는 제2 Fc 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, 제1 Fc 도메인은 서열번호: 7의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 제1 Fc 도메인은 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 제1 Fc 도메인은 서열번호: 9의 아미노산 서열을 포함한다.

[0206] 구체예에서, 항-FcRn 항체는 로자놀릭시주맙(UCB7665), 니포칼리맙(M281), 오리라놀리맙(ALXN1830/SYNT001) 또는 바토클리맙(IMVT-1401/RVT1401/HBM9161)이다.

[0207] 구체예에서, FcRn에 특이적으로 결합하고 FcRn에 대한 면역글로불린의 Fc 영역의 결합을 억제하는 항체는 니포칼리맙으로, M281로도 알려져 있다. 니포칼리맙은 전장의 "Fc 데드" IgG1 단일클론 항체이다. 니포칼리맙은 중증 근무력증(MG) 및 온열 자가면역 용혈성 빈혈(WAIHA)의 치료를 위한 2/3상 임상 시험과 태아 및 신생아의 용혈성 질환(HDFN), 전신성 홍반 루푸스(SLE), 류마티스 관절염(RA), 쇼그렌 증후군(SS)의 치료를 위한 2상 임상 시험에서 정맥내 주입으로 투여되었다. 니포칼리맙은 아래 **표 2**에 제시된 경쇄(서열번호: 128) 및 중쇄(서열번호: 129) 서열을 포함한다(서열번호: 128의 VL 및 서열번호: 129의 VH에 밑줄이 그어져 있음):

[0208] **표 2. 니포칼리맙의 중쇄 및 경쇄 서열**

서열번호:	아미노산 서열
128	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGSYNLVSWYQQHPGKAP KLMIYGDSERPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSY AGSGIYVFGTGTKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLI SDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLT PEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
129	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMGWVRQAPGKGL EWVSSIGASGSQTRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARLAIGDSYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0209]

[0210] 구체예에서, FcRn에 특이적으로 결합하고 FcRn에 대한 면역글로불린의 Fc 영역의 결합을 억제하는 항체는 로자놀릭시주맙이며, UCB 7665로도 알려져 있다. 로자놀릭시주맙은 전장 인간화된 IgG4 단일클론 항체이다. 로자놀릭시주맙은 MG, 면역 혈소판감소증(ITP), 만성 염증성 탈수초성 다발신경병증(CIDP), 자가면역 뇌염(AIE) 및 미엘린 과립구 당단백질 항체-연관된 질환(MOG-AD)에 대한 임상 시험에서 피하 주입으로 투여되었다. 로자놀릭시주맙은 아래 **표 3**에 제시된 경쇄(서열번호: 130) 및 중쇄(서열번호: 131) 서열을 포함한다(서열번호: 130의 VL 및 서열번호: 131의 VH에 밑줄이 그어져 있음):

[0211] **표 3. 로자놀릭시주맙의 중쇄 및 경쇄 서열**

서열번호:	아미노산 서열
130	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLVGASGKTYLYWLFQKPG KAPKRLIYLVSTLDSGIPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQ GTHFPHTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
131	EVPLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFSNYGMVWVRQAPGKGL EWVAYIDSDGDNTYYRDSVKGRFTISRDNAKSSLYLQMNSLRAED TAVYYCTTGIVRPFLYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAP EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

[0212]

[0213] 구체예에서, FcRn에 특이적으로 결합하고 FcRn에 대한 면역글로불린의 Fc 영역의 결합을 억제하는 항체는 오리라놀리맙이며, SYNT001/ALXN1830으로도 알려져 있다. 오리라놀리맙은 또 다른 전장 인간화된 IgG4 단일클론 항체이다. 오리라놀리맙은 WAIHA 및 천포창의 치료를 위한 2상 임상 시험에서 정맥내 주입으로 투여되었다. 오리라놀리맙은 아래 **표 4**에 제시된 경쇄(서열번호: 132) 및 중쇄(서열번호: 133) 서열을 포함한다(서열번호: 132의 VL 및 서열번호: 133의 VH에 밑줄이 그어져 있음):

[0214] **표 4. 오리라놀리맙의 중쇄 및 경쇄 서열**

서열번호:	아미노산 서열
132	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASDHINNWLAWYQQKPGQAPR LLISGATSLETGVPSRFSGSGTGKDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYW STPYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
133	QVQLVQSGAELKKPGASVKLSCKASGYTFTSYGISWVKQATGQGL EWIGEIYPRSGNTYYNEKFKGRATLTADKSTSTAYMELRSLRSEDS AVYFCARSTTVRPPGIWGTGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAP EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG

[0215]

[0216] 구체예에서, FcRn에 특이적으로 결합하고 FcRn에 대한 면역글로불린의 Fc 영역의 결합을 억제하는 항체는 바토클리맙이며, IMVT1401/RVT1401/HBM9161로도 알려져 있다. 바토클리맙은 또 다른 전장 "Fc 데드" IgG1 단일클론 항체이다. 바토클리맙은 MG, ITP, 그레이브스 안구병, 갑상선 안질환 및 시신경 척수염 스펙트럼 장애(NMOSD) 치료를 위한 2상 임상 시험에서 피하 주사로 투여되었다. 바토클리맙은 아래 **표 5**에 제시된 경쇄(서열번호: 134) 및 중쇄(서열번호: 135) 서열을 포함한다(서열번호: 134의 VL 및 서열번호: 135의 VH에 밑줄이 그어져 있음):

[0217] **표 5. 바토클리맙의 중쇄 및 경쇄 서열**

서열번호:	아미노산 서열
134	SYVLTQSPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVL VVYDDSDRPSGIPERFSASNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWD SSSDHVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLI SDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLT PEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
135	QLLLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSLSSSFSYWVWIRQPPGKGL EWIGTIYYSGNTYYNPSLKSRLTISVDTSKNHFSLKLSSVTAADTAV YYCARRAGILTGYLDSWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCP PCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0218]

[0219] **항원-결합 도메인**

[0220] 한 양태에서, 항원-결합 도메인이 본 개시내용에 의해 제공된다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 FcRn/항원-결합 분자는 하나 이상의 항원-결합 도메인과 조합된 하나 이상의 FcRn 결합 분자를 포함한다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 FcRn/항원-결합 분자는 하나 이상의 항원-결합 도메인과 조합된 하나 이상의 Fc 영역 또는 이의 FcRn 결합 단편을 포함한다. 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인은 sdAb(예를 들어, VHH 단편), Fab 단편, scFv, VH 또는 VL을 포함하지만 이에 제한되지 않는 항체로부터 유래된 폴리펩티드이다. 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인은 안티칼린 또는 DARPin을 포함하지만 이에 제한되지 않는 합성 항원-결합 단백질 또는 항체 모방 단백질이다.

[0221] 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인은 그 C-말단에 추가된 하나 이상의 아미노산을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인은 A, AG, GG 및 PP로부터 선택된 C-말단에 추가된 하나 이상의 아미노산을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, VHH의 C-말단은 아미노산 서열 VTVSS(서열번호: 296)이다. 일부 구체예에서, VHH의 C-말단은 아미노산 서열 VTVSS(서열번호: 296)로 구성된다.

[0222] 항원-결합 도메인은 임의의 인간 항원, 예를 들어 인간에 의해 정상적으로 발현되는 단백질 또는 이의 단편에 결합할 수 있다. 일부 구체예에서, 인간 항원은 HSA 또는 IgE로부터 선택된다.

[0223] 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인은 HSA에 특이적으로 결합한다. 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인은 HSA에 특이적으로 결합하고 Fab 단편, scFv, sdAb, HSA 및 이의 HSA-결합 단편으로부터 선택된다. 일부 구체예에서,

항원-결합 도메인은 HSA에 특이적으로 결합하고 VHH 단편과 같은 sdAb이다. 일부 구체예에서, HSA는 유전자은행 수탁번호: AAA98797.1에 제공된 아미노산 서열과 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, HSA는 유전자은행 수탁번호: AAA98797.1에 제공된 아미노산 서열을 포함한다.

[0224] 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인은 서열번호: 43-74, 84-90 및 120-127로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 VHH 단편의 CDR1, CDR2 및 CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VHH 단편이다.

[0225] 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인은 CDR1, CDR2 및 CDR3의 조합을 포함하거나 이로 구성된 VHH 단편이며 여기서 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산은 서열번호: 10, 11 및 12; 13, 11 및 12; 14, 11 및 12; 15, 11 및 12; 16, 11 및 12; 17, 11 및 12; 10, 18 및 12; 10, 19 및 12; 10, 20 및 12; 10, 21 및 12; 10, 22 및 12; 10, 23 및 12; 10, 24, 및 12; 10, 25, 및 12; 10, 26, 및 12; 10, 27, 및 12; 10, 28, 및 12; 10, 29, 및 12; 10, 30, 및 12; 10, 31, 및 12; 10, 32, 및 12; 10, 33, 및 12; 10, 11, 및 34; 10, 11, 및 35; 10, 11, 및 36; 10, 11 및 37; 10, 11, 및 38; 10, 11, 및 39; 10, 11, 및 40; 15, 11, 및 36; 15, 21, 및 12; 10, 41, 및 12; 10, 20, 및 36; 111, 11, 및 12; 112, 11, 및 12; 10, 113, 및 12; 10, 114, 및 12; 10, 11, 및 115; 10, 11, 및 116; 10, 11, 및 117; 118, 11, 및 119; 75, 76, 및 77; 75, 76, 및 78; 75, 76, 및 79; 75, 76, 및 80; 75, 76, 및 81; 75, 76, 및 82; 75, 76, 및 83; 182, 11, 및 12; 14, 27, 및 12; 14, 11, 및 34; 14, 11, 및 35; 14, 11, 및 37; 183, 11, 및 36; 16, 27, 및 12; 16, 11, 및 34; 16, 11, 및 35; 16, 11, 및 37; 184, 11, 및 36; 10, 27, 및 34; 10, 27, 및 35; 10, 27, 및 37; 15, 27, 및 36; 185, 11, 및 12; 118, 11, 및 12; 186, 11, 및 12; 10, 187, 및 12; 10, 188, 및 12; 10, 189, 및 12; 10, 190, 및 12; 10, 191, 및 12; 10, 192, 및 12; 10, 193, 및 12; 10, 194, 및 12; 10, 195, 및 12; 10, 196, 및 12; 10, 197, 및 12; 10, 198, 및 12; 10, 199, 및 12; 10, 200, 및 12; 10, 201, 및 12; 10, 11, 및 119; 10, 11, 및 202; 및 10, 11, 및 203으로부터 선택된 아미노산 서열 중 적어도 하나에서 다르다.

[0226] 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인은 다음으로부터 선택된 CDR1, CDR2 및 CDR3의 조합을 포함하거나 구성된 VHH 단편이다: 서열번호: 10, 11 및 12; 13, 11, 및 12; 14, 11, 및 12; 15, 11, 및 12; 16, 11, 및 12; 17, 11, 및 12; 10, 18, 및 12; 10, 19, 및 12; 10, 20, 및 12; 10, 21, 및 12; 10, 22, 및 12; 10, 23, 및 12; 10, 24, 및 12; 10, 25, 및 12; 10, 26, 및 12; 10, 27, 및 12; 10, 28, 및 12; 10, 29, 및 12; 10, 30, 및 12; 10, 31, 및 12; 10, 32, 및 12; 10, 33, 및 12; 10, 11, 및 34; 10, 11, 및 35; 10, 11, 및 36; 10, 11 및 37; 10, 11, 및 38; 10, 11, 및 39; 10, 11, 및 40; 15, 11, 및 36; 15, 21, 및 12; 10, 41, 및 12; 10, 20, 및 36; 111, 11, 및 12; 112, 11, 및 12; 10, 113, 및 12; 10, 114, 및 12; 10, 11, 및 115; 10, 11, 및 116; 10, 11, 및 117; 118, 11, 및 119; 75, 76, 및 77; 75, 76, 및 78; 75, 76, 및 79; 75, 76, 및 80; 75, 76, 및 81; 75, 76, 및 82; 75, 76, 및 83; 182, 11, 및 12; 14, 27, 및 12; 14, 11, 및 34; 14, 11, 및 35; 14, 11, 및 37; 183, 11, 및 36; 16, 27, 및 12; 16, 11, 및 34; 16, 11, 및 35; 16, 11, 및 37; 184, 11, 및 36; 10, 27, 및 34; 10, 27, 및 35; 10, 27, 및 37; 15, 27, 및 36; 185, 11, 및 12; 118, 11, 및 12; 186, 11, 및 12; 10, 187, 및 12; 10, 188, 및 12; 10, 189, 및 12; 10, 190, 및 12; 10, 191, 및 12; 10, 192, 및 12; 10, 193, 및 12; 10, 194, 및 12; 10, 195, 및 12; 10, 196, 및 12; 10, 197, 및 12; 10, 198, 및 12; 10, 199, 및 12; 10, 200, 및 12; 10, 201, 및 12; 10, 11, 및 119; 10, 11, 및 202; 및 10, 11, 및 203으로, 여기서 하나 이상의 CDR 내의 하나 이상의 아미노산이 알라닌 또는 히스티딘으로 치환됨.

[0227] 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인은 서열번호: 10, 11 및 12; 13, 11, 및 12; 14, 11, 및 12; 15, 11, 및 12; 16, 11, 및 12; 17, 11, 및 12; 10, 18, 및 12; 10, 19, 및 12; 10, 20, 및 12; 10, 21, 및 12; 10, 22, 및 12; 10, 23, 및 12; 10, 24, 및 12; 10, 25, 및 12; 10, 26, 및 12; 10, 27, 및 12; 10, 28, 및 12; 10, 29, 및 12; 10, 30, 및 12; 10, 31, 및 12; 10, 32, 및 12; 10, 33, 및 12; 10, 11, 및 34; 10, 11, 및 35; 10, 11, 및 36; 10, 11 및 37; 10, 11, 및 38; 10, 11, 및 39; 10, 11, 및 40; 15, 11, 및 36; 15, 21, 및 12; 10, 41, 및 12; 10, 20, 및 36; 111, 11, 및 12; 112, 11, 및 12; 10, 113, 및 12; 10, 114, 및 12; 10, 11, 및 115; 10, 11, 및 116; 10, 11, 및 117; 118, 11, 및 119; 75, 76, 및 77; 75, 76, 및 78; 75, 76, 및 79; 75, 76, 및 80; 75, 76, 및 81; 75, 76, 및 82; 75, 76, 및 83; 182, 11, 및 12; 14, 27, 및 12; 14, 11, 및 34; 14, 11, 및 35; 14, 11, 및 37; 183, 11, 및 36; 16, 27, 및 12; 16, 11, 및 34; 16, 11, 및 35; 16, 11, 및 37; 184, 11, 및 36; 10, 27, 및 34; 10, 27, 및 35; 10, 27, 및 37; 15, 27, 및 36; 185, 11, 및 12; 118, 11, 및 12; 186, 11, 및 12; 10, 187, 및 12; 10, 188, 및 12; 10, 189, 및 12; 10, 190, 및 12; 10, 191, 및 12; 10, 192, 및 12; 10, 193, 및 12; 10, 194, 및 12; 10, 195, 및 12; 10, 196, 및 12; 10, 197, 및 12; 10, 198, 및 12; 10, 199, 및 12; 10, 200, 및 12; 10, 201, 및 12; 10, 11, 및 119; 10, 11, 및 202; 10, 11, 및 203으로부터 선택된 CDR1, CDR2 및 CDR3의 조합을 포함하거나 구성된 VHH 단편이다.

[0228] 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인은 서열번호: 42-74, 84-90, 120-127 및 204-249로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 VHH 단편이다. 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인은 서열번호: 42-74, 84-90, 120-127 및 204-249로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 VHH 단편이다.

[0229] 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인은 IgE에 특이적으로 결합한다. 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인은 IgE에 특이적으로 결합하고 Fab, scFv 및 sdAb로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인은 IgE에 특이적으로 결합하고 Fab 또는 scFv이다.

[0230] 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인은 서열번호: 108의 아미노산 서열을 포함하는 VH의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 아미노산 서열을 포함하고 서열번호: 107의 아미노산 서열을 포함하는 VL의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 아미노산 서열을 포함하는 Fab 또는 scFv이다.

[0231] 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인은 VHCDR1, VHCDR2, VHCDR3, VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3의 조합을 포함하는 Fab 또는 scFv이며 여기서 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산은 서열번호: 101, 102, 103, 104, 105 및 106으로부터 선택된 아미노산 서열 중 적어도 하나에서 다르다. 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인은 서열번호: 101, 102, 103, 104, 105 및 106으로부터 선택된 VHCDR1, VHCDR2, VHCDR3, VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3의 조합을 포함하는 Fab 또는 scFv이다.

[0232] 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인은 VHCDR1, VHCDR2, VHCDR3, VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3의 조합으로 구성된 Fab 또는 scFv이며 여기서 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산은 서열번호: 101, 102, 103, 104, 105 및 106으로부터 선택된 아미노산 서열 중 적어도 하나에서 다르다. 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인은 서열번호: 101, 102, 103, 104, 105 및 106으로부터 선택된 VHCDR1, VHCDR2, VHCDR3 VLCDR1, VLCDR2 및 VLCDR3의 조합으로 구성된 Fab 또는 scFv이다.

[0233] 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인은 VH 및 VL을 포함하는 Fab 또는 scFv이며, 여기서 VH는 서열번호: 108의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호: 107의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인은 VH 및 VL을 포함하는 Fab 또는 scFv이며, 여기서 VH는 서열번호: 108의 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호: 107의 아미노산 서열을 포함한다.

[0234] 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인은 VH 및 VL을 포함하는 Fab 또는 scFv이며, 여기서 VH는 서열번호: 108로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고, 여기서 VL은 서열번호: 107로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성된다. 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인은 VH 및 VL을 포함하는 Fab 또는 scFv이고, 여기서 VH는 서열번호: 108의 아미노산 서열로 구성되고 여기서 VL은 서열번호: 107의 아미노산 서열로 구성된다.

[0235] **링커**

[0236] 항원-결합 도메인은 FcRn 결합 분자(예를 들어, Fc 도메인)의 N-말단 또는 C-말단에 연결될 수 있다. 대안적으로, 항원-결합 도메인은 N-말단 또는 C-말단이외의 다른 위치에서 FcRn 결합 분자(예를 들어, Fc 도메인)에 연결될 수 있다.

[0237] 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인은 FcRn 결합 분자에 비-공유적으로 연결될 수 있다. 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인은 FcRn 결합 분자에 공유적으로 연결될 수 있다.

[0238] 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인은 FcRn 결합 분자의 N-말단 또는 C-말단에 직접적으로 연결(예를 들어, 융합)될 수 있다. 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인은 링커를 통해 FcRn 결합 분자의 N-말단 또는 C-말단에 연결된다. 일부 구체예에서, 링커는 비-절단성 링커이다.

[0239] 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인은 Fc 도메인의 N-말단 또는 C-말단에 직접적으로 연결(예를 들어, 융합)될 수 있다. 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인은 링커를 통해 Fc 도메인의 N-말단 또는 C-말단에 연결된다. 일부 구체예에서, 링커는 비-절단성 링커이다. 본원에서 사용되는 용어 "비-절단성 링커"는 주어진 효소, 화학적 작용제, 또는 광조사 중 하나 이상에 의해 쉽게 절단되지 않는 링커를 지칭한다. 일부 구체예에서, 효소는 프로테아제이다.

[0240] 일부 구체예에서, 링커는 예를 들어 화학적 가교제와 같은 합성 화합물 링커이다. 시중에서 이용가능한 적합한

가교제의 비-제한적 예로는 N-하이드록시숙신이미드(NHS), 디숙신이미딜수베레이트(DSS), 비스(설포숙신이미딜)수베레이트(BS3), 디티오비스(숙신이미딜프로피오네이트)(DSP), 디티오비스(설포숙신이미딜프로피오네이트)(DTSSP), 에틸렌글리콜 비스(설포숙신이미딜숙신네이트)(EGS), 에틸렌글리콜 비스(설포숙신이미딜숙신네이트)(설포-EGS), 디숙신이미딜 타르트레이트(DST), 디설포숙신이미딜 타르트레이트(설포-DST), 비스[2-(설포숙신이미도옥시카보닐옥시)에틸]설폰(BSOCOES), 및 비스[2-(설포숙신이미도옥시카보닐옥시)에틸]설폰(설포-BSOCOES)이 포함된다.

[0241] 상기 기술된 바와 같이, 본원에서 개시된 Fc 도메인은 힌지 영역의 일부를 포함할 수 있다. 따라서 항원-결합 도메인은 이 힌지 영역을 통해 Fc 도메인의 N-말단에 연결될 수 있다. 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인의 C-말단과 Fc 도메인의 N-말단 사이에 하나 이상의 아미노산이 포함된다. 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인의 C-말단과 Fc 도메인의 N-말단 사이에 포함된 하나 이상의 아미노산은 천연 힌지 영역의 아미노산이다. 일부 구체예에서, 항원-결합 도메인의 C-말단은 힌지 영역 또는 이의 일부를 통해 Fc 도메인의 N-말단에 융합된다. 일부 구체예에서, 힌지 영역은 IgG 힌지 영역, 예컨대 인간 IgG 힌지 영역이다.

[0242] 일부 구체예에서, 링커는 펩티드 링커이다. 펩티드 링커의 예는 잘 알려져 있고, 당업계의 기술자는 항원-결합 도메인을 FcRn 결합 분자, 예를 들어 Fc 도메인에 연결하는 데 사용하기에 적합한 펩티드 링커를 선택할 수 있다.

[0243] 펩티드 링커는 임의의 길이일 수 있다. 일부 구체예에서, 링커 펩티드 서열의 길이 및 아미노산 조성은 FcRn/항원-결합 분자의 원하는 활성을 달성하기 위해 폴리펩티드 도메인의 방향 및/또는 근접성을 서로에 대해 변화시키도록 최적화될 수 있다. 일부 구체예에서, 펩티드 링커는 약 1 내지 약 100개 아미노산 길이, 약 8 내지 약 40개 아미노산 길이, 또는 약 15개 아미노산 내지 약 25개 아미노산 길이이다. 일부 구체예에서, 펩티드 링커는 약 1 내지 100개 아미노산 길이, 약 8 내지 40개 아미노산 길이, 또는 약 15 내지 25개 아미노산 길이이다. 일부 구체예에서, 펩티드 링커는 약 8개 아미노산 길이, 약 9개 아미노산 길이, 약 10개 아미노산 길이, 약 11개 아미노산 길이, 약 12개 아미노산 길이, 약 13개 아미노산 길이, 약 14개 아미노산 길이, 약 15개 아미노산 길이, 약 16개 아미노산 길이, 약 17개 아미노산 길이, 약 18개 아미노산 길이, 약 19개 아미노산 길이, 약 20개 아미노산 길이, 약 21개 아미노산 길이, 약 22개 아미노산 길이, 약 23개 아미노산 길이, 약 24개 아미노산 길이, 약 25개 아미노산 길이, 약 26개 아미노산 길이, 약 27개 아미노산 길이, 약 28개 아미노산 길이, 약 29개 아미노산 길이, 약 30개 아미노산 길이, 약 31개 아미노산 길이, 약 32개 아미노산 길이, 약 33개 아미노산 길이, 약 34개 아미노산 길이, 약 35개 아미노산 길이, 약 36개 아미노산 길이, 약 37개 아미노산 길이, 약 38개 아미노산 길이, 약 39개 아미노산 길이, 또는 약 40개 아미노산 길이이다. 일부 구체예에서, 펩티드 링커는 8개 아미노산 길이, 9개 아미노산 길이, 10개 아미노산 길이, 11개 아미노산 길이, 12개 아미노산 길이, 13개 아미노산 길이, 14개 아미노산 길이, 15개 아미노산 길이, 16개 아미노산 길이, 17개 아미노산 길이, 18개 아미노산 길이, 19개 아미노산 길이, 20개 아미노산 길이, 21개 아미노산 길이, 22개 아미노산 길이, 23개 아미노산 길이, 24개 아미노산 길이, 25개 아미노산 길이, 26개 아미노산 길이, 27개 아미노산 길이, 28개 아미노산 길이, 29개 아미노산 길이, 30개 아미노산 길이, 31개 아미노산 길이, 32개 아미노산 길이, 33개 아미노산 길이, 34개 아미노산 길이, 35개 아미노산 길이, 36개 아미노산 길이, 37개 아미노산 길이, 38개 아미노산 길이, 39개 아미노산 길이, 또는 40개 아미노산 길이이다.

[0244] 일부 구체예에서, 펩티드 링커는 글리신 및/또는 세린 잔기(예를 들어, 글리신-세린 링커 또는 GS 링커)만을 함유한다. 이러한 펩티드 링커의 예는 다음을 포함한다: Gly(x) Ser, 여기서 x는 0 내지 6임; 또는 Ser Gly(x), 여기서 x는 0 내지 6임; (Gly Gly Gly Gly Ser)n, 여기서 n은 1 이상의 정수임; 및 (Ser Gly Gly Gly Gly)n, 여기서 n은 1 이상의 정수임. 일부 구체예에서, 펩티드 링커는 (GGGGS)n 및 (SGGGG)n으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 n은 1 내지 8이다. 일부 구체예에서, 링커 펩티드는 아미노산 서열 GSG(전통적인 Gly/Ser 링커 펩티드 반복의 접합부에서 발생함)가 존재하지 않도록 변형된다. 예를 들어, 일부 구체예에서, 펩티드 링커는 (GGGXX)nGGGGS 및 GGGGS(XGGGS)n으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 X는 서열 안으로 삽입될 수 있고 서열 GSG를 포함하는 폴리펩티드를 생성하지 않는 임의의 아미노산이고, n은 0 내지 4이다. 일부 구체예에서, 링커 펩티드의 서열은 (GGGX1X2)nGGGGS이고 X1은 P이고 X2는 S이고 n은 0 내지 4이다. 일부 다른 구체예에서, 링커 펩티드의 서열은 (GGGX1X2)nGGGGS이고 X1은 G이고 X2는 Q이고 n은 0 내지 4이다. 일부 다른 구체예에서, 링커 펩티드의 서열은 (GGGX1X2)nGGGGS이고 X1은 G이고 X2는 A이고 n은 0 내지 4이다. 또 다른 구체예에서, 링커 펩티드의 서열은 GGGGS(XGGGS)n이고 X는 P이고 n은 0 내지 4이다. 일부 구체예에서, 개시내용의 링커 펩티드는 아미노산 서열 $(GGGGA)_2GGGGS$를 포함하거나 이로 구성된다.

일부 구체예에서, 링커 펩티드는 아미노산 서열 $(GGGGQ)_2GGGGS$를 포함하거나 이로 구성된다. 다른 구체예에서,

링커 펩티드는 아미노산 서열 $(GGGPS)_2GGGGS$를 포함하거나 이로 구성된다. 다른 구체예에서, 링커 펩티드는 아미노산 서열 $GGGGS(PGGGS)_2$를 포함하거나 이로 구성된다. 또 다른 구체예에서, 링커 펩티드는 아미노산 서열 GSGGS 또는 SGGSGS를 포함하거나 이로 구성된다. 일부 구체예에서, 링커 펩티드는 아미노산 서열 GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS(서열번호: 136), GGGGSGGGGS(서열번호: 180), 또는 GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS(서열번호: 181)를 포함하거나 이로 구성된다.

[0245] 일부 구체예에서, 펩티드 링커는 약 20 또는 약 30개 아미노산 길이의 GS 링커이다. 일부 구체예에서, 펩티드 링커는 약 20 또는 30개 아미노산 길이의 GS 링커이다.

[0246] **중쇄 분자**

[0247] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자는 본원에 기술된 제1 중쇄를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 제1 중쇄는 링커에 의해 연결된 Fc 도메인과 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자는 추가로 본원에 기술된 제2 중쇄를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 제2 중쇄는 링커에 의해 연결된 Fc 도메인과 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, 제2 중쇄는 Fc 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, 제1 및 제2 중쇄는 동일하다. 일부 구체예에서, 제1 및 제2 중쇄는 상이하다.

[0248] 일부 구체예에서, 제1 및 제2 중쇄는 동일한 Fc 도메인을 갖는다. 일부 구체예에서, 제1 및 제2 중쇄는 서로 다른 Fc 도메인을 갖는다. 일부 구체예에서, 제1 중쇄는 Fc 도메인과 항원 결합 도메인을 포함하는 반면, 제2 중쇄는 Fc를 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, 제1 중쇄는 Fc 도메인과 항원 결합 도메인을 포함하는 반면, 제2 중쇄는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인이나 링커를 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, 제1 중쇄는 Fc 도메인, 항원 결합 도메인 및 링커를 포함하는 반면, 제2 중쇄는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인이나 링커를 포함하지 않는다.

[0249] 일부 구체예에서, 항원 결합 도메인은 Fc 도메인의 N-말단에 연결된다. 일부 구체예에서, 항원 결합 도메인은 Fc 도메인의 C-말단에 연결된다. 일부 구체예에서, 항원 결합 도메인은 Fc 도메인의 N-말단 또는 C-말단이외의 다른 위치에 연결된다.

[0250] 일부 구체예에서, 항원 결합 도메인은 Fc 도메인의 N-말단에 융합된다. 일부 구체예에서, 항원 결합 도메인은 Fc 도메인의 C-말단에 융합된다. 일부 구체예에서, 항원 결합 도메인은 Fc 도메인의 N-말단 또는 C-말단이외의 다른 위치에 융합된다.

[0251] 일부 구체예에서, 항원 결합 도메인은 링커에 의해 Fc 도메인의 N-말단에 연결된다. 일부 구체예에서, 항원 결합 도메인은 링커에 의해 Fc 도메인의 C-말단에 연결된다. 일부 구체예에서, 항원 결합 도메인은 링커에 의해 Fc 도메인의 N-말단 또는 C-말단이외의 다른 위치에 연결된다.

[0252] 일부 구체예에서, 항원 결합 도메인은 펩티드 링커에 의해 Fc 도메인의 N-말단에 융합된다. 일부 구체예에서, 항원 결합 도메인은 펩티드 링커에 의해 Fc 도메인의 C-말단에 융합된다. 일부 구체예에서, 항원 결합 도메인은 펩티드 링커에 의해 Fc 도메인의 N-말단 또는 C-말단이외의 다른 위치에 융합된다.

[0253] 일부 구체예에서, Fc 도메인은 서열번호: 1-9 중 임의의 하나의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, Fc 도메인은 서열번호: 1-9 중 임의의 하나의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성된다.

[0254] 일부 구체예에서, Fc 도메인은 서열번호: 1-9 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, Fc 도메인은 서열번호: 1-9 중 임의의 하나의 아미노산 서열로 구성된다.

[0255] 일부 구체예에서, 제1 및 제2 중쇄는 동일한 Fc 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, 제1 및 제2 중쇄 둘 모두는 서열번호: 1-3 중 임의의 하나의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, 제1 및 제2 중쇄 둘 모두는 서열번호: 1-3 중 임의의 하나의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성된 Fc 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, 제1 및 제2 중쇄 둘 모두는 서열번호: 1-3 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, 제1 및 제2 중쇄 둘 모두 서열번호: 1-3 중 임의의 하나의 아미노산 서열로 구성된 Fc 도메인을 포함한다.

[0256] 일부 구체예에서, 제1 및 제2 중쇄는 서로 다른 Fc 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, 제1 중쇄는 서열번호:

4-6 중 임의의 하나의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하고, 제2 중쇄는 서열번호: 7-9 중 임의의 하나의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, 제1 중쇄는 서열번호: 4-6 중 임의의 하나의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성된 Fc 도메인을 포함하고, 제2 중쇄는 서열번호: 7-9 중 임의의 하나의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성된 Fc 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, 제1 중쇄는 서열번호: 4-6 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하고, 제2 중쇄는 서열번호: 7-9 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, 제1 중쇄가 서열번호: 4의 아미노산 서열 또는 이의 변이체를 포함하는 Fc 도메인을 포함하는 경우, 제2 중쇄는 서열번호: 7의 아미노산 서열 또는 이의 변이체를 포함하는 Fc 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, 제1 중쇄가 서열번호: 5의 아미노산 서열 또는 이의 변이체를 포함하는 Fc 도메인을 포함하는 경우, 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열 또는 이의 변이체를 포함하는 Fc 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, 제1 중쇄가 서열번호: 6의 아미노산 서열 또는 이의 변이체를 포함하는 Fc 도메인을 포함하는 경우, 제2 중쇄는 서열번호: 9 또는 이의 변이체를 포함하는 Fc 도메인을 포함한다.

[0257] 일부 구체예에서, 제1 및 제2 중쇄는 추가로 펩티드 링커를 포함한다. 일부 구체예에서, 제1 및 제2 중쇄는 추가로 동일한 펩티드 링커를 포함한다. 일부 구체예에서, 제1 및 제2 중쇄는 추가로 다른 펩티드 링커를 포함한다. 일부 구체예에서, 제1 중쇄는 Fc 도메인, 펩티드 링커 및 항원 결합 도메인을 포함하고 제2 중쇄는 Fc 도메인을 포함하지만 펩티드 링커 또는 항원 결합 도메인은 포함하지 않는다. 제1 및 중쇄에 의해 인코딩된 펩티드 링커는 본원에 기술된 임의의 것일 수 있다. 일부 구체예에서, 링커는 서열번호: 136, 180 또는 181의 아미노산 서열을 포함한다.

[0258] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자는 **표 6**으로부터 선택된 아미노산 서열 또는 그 변이체를 포함한다.

[0259] **표 6**

[0260]

클론	서열	서열번호:
#1	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRAFGMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	137
#2	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSAGMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	138
#3	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFAMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	139
#4	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGASWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	140
#5	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMAWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	141
#6	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSAI SGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	142
#7	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSA SGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	143
#8	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSI AGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	144
#9	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSI SASGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	145

[0261]

#10	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGAGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	146
#11	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGSASDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	147
#12	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGADTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	148
#13	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSATLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	149
#14	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDALYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	150
#15	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTAYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	151
#16	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTLAADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	152
#17	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTLYAASVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	153
#18	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTLYADAVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	154
#19	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTLYADSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	155

[0262]

#20	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTLYADSVAGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	156
#21	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTLYADSVKARFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	157
#22	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIAGSLSRSSQGTLVTVSS	158
#23	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGASLSRSSQGTLVTVSS	159
#24	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGALSRSSQGTLVTVSS	160
#25	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSASRSSQGTLVTVSS	161
#26	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLARSSQGTLVTVSS	162
#27	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSASSQGTLVTVSS	163
#28	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGTLSRSSQGTLVTVSS	164
#29	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFAMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGALSRSSQGTLVTVSS	165

#30	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFAMSWVRQAPGKGPEWVSSI SASGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	166
#31	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSI AASGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	167
#32	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSI AGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGALSRSSQGTLVTVSS	168
#33	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSHGMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	169
#34	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGHSWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	170
#35	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGSHSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	171
#36	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTHYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	172
#37	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIHGSLSRSSQGTLVTVSS	173
#38	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGHSLSRSSQGTLVTVSS	174
#39	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSHSRSSQGTLVTVSS	175

[0263]

#40	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFHMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGHLSRSSQGTLVTVSS	176
#41	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSAGASWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	250
#42	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSAGMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTAYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	251
#43	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSAGMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIAGSLSRSSQGTLVTVSS	252
#44	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSAGMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGASLSRSSQGTLVTVSS	253
#45	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSAGMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSASRSSQGTLVTVSS	254
#46	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSAAMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGALSRSSQGTLVTVSS	255
#47	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGASWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTAYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	256
#48	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGASWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIAGSLSRSSQGTLVTVSS	257
#49	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGASWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGASLSRSSQGTLVTVSS	258

[0264]

#50	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGASWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSASRSSQGTLVTVSS	259
#51	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFAASWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGALSRSSQGTLVTVSS	260
#52	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTAYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIAGSLSRSSQGTLVTVSS	261
#53	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTAYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSASRSSQGTLVTVSS	262
#54	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTAYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSASRSSQGTLVTVSS	263
#55	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFAMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTAYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGALSRSSQGTLVTVSS	264
#56	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASHFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	265
#57	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGHTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	266
#58	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFHFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	267
#59	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTHRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	268

[0265]

#60	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFHSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	269
#61	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRHFGMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	270
#62	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFHMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	271
#63	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMHWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	272
#64	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSHI SGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	273
#65	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSH SGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	274
#66	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSI HGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	275
#67	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSI SHSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	276
#68	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGHGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	277
#69	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGHDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	278

[0266]

#70	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGS**H**TLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	279
#71	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSD**H**LYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	280
#72	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTL**H**ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	281
#73	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTLY**H**DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	282
#74	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTLYA**H**SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	283
#75	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTLYAD**H**VKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	284
#76	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTLYADS**H**KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	285
#77	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTLYADSV**H**GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	286
#78	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTLYADSVK**H**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	287
#79	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYY**C**H**I**GGSLSRSSQGTLVTVSS	288

[0267]

#80	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCT**H**GGSLSRSSQGTLVTVSS	289
#81	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGG**H**LSRSSQGTLVTVSS	290
#82	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSL**H**RSSQGTLVTVSS	291
#83	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLS**H**SSQGTLVTVSS	292
#84	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSR**H**SQGTLVTVSS	293
#85	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRS**H**QGTLVTVSS	294
#86	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSI SGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSS**H**GTLVTVSS	295

[0268]

[0269] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자는 서열번호: 137-176 및 250-295 중 임의의 하나의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자는 서열번호: 137-176 및 250-295 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된다.

[0270] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자는 서열번호: 137-176 및 250-295 중 임의의 하나의 아미노산 서열 또는 이의 변이체 및 C-말단에 추가된 하나 이상의 아미노산을 포함한다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자는 서열번호: 137-176 및 250-295 중 임의의 하나의 아미노산 서열 또는 이의 변이체 및 A, AG, GG 및 PP로부터 선택된 C-말단에 추가된 하나 이상의 아미노산을 포함한다.

[0271] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 137-176 및 250-295 중 임의의 하나의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고, FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 임의적으로, FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된다.

[0272] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 137-176 및 250-295 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는

다. 임의적으로, FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된다.

[0273] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 137의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 137의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0274] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 137의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 137의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0275] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 138의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 138의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0276] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 138의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 138의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0277] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 139의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 139의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0278] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 139의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 139의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0279] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 140의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 140의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0280] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 140의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 140의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0281] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 141의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 141의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0282] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 141의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 141의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0283] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 142의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 142의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0284] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 142의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 142의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0285] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 143의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 143의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0286] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 143의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 143의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0287] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 144의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 144의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0288] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 144의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 144의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0289] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 145의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 145의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0290] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 145의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 145의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0291] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 146의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부

구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 146의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0292] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 146의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 146의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0293] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 147의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 147의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0294] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 147의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 147의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0295] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 148의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 148의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0296] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 148의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 148의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0297] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 149의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 149의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0298] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 149의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 149의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0299] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 150의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 150의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0300] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 150의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 150의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0301] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 151의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 151의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0302] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 151의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 151의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0303] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 152의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 152의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0304] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 152의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 152의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0305] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 153의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 153의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0306] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 153의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 153의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0307] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 154의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 154의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0308] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 154의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 154의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0309] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 155의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 155의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0310] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 155의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결

합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 155의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0311] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 156의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 156의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0312] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 156의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 156의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0313] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 157의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 157의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0314] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 157의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 157의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0315] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 158의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 158의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0316] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 158의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 158의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0317] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 159의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 159의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0318] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 159의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 159의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0319] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 160의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 160의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%,

90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0320] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 160의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 160의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0321] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 161의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 161의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0322] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 161의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 161의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0323] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 162의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 162의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0324] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 162의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 162의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0325] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 163의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 163의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0326] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 163의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 163의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0327] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 164의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 164의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0328] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 164의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 164의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0329] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 165의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%,

85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 165의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0330] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 165의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 165의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0331] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 166의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 166의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0332] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 166의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 166의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0333] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 167의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 167의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0334] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 167의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 167의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0335] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 168의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 168의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0336] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 168의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 168의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0337] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 170의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 170의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0338] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 170의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포

함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 170의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0339] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 171의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 171의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0340] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 171의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 171의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0341] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 172의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 172의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0342] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 172의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 172의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0343] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 173의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 173의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0344] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 173의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 173의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0345] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 174의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 174의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0346] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 174의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 174의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0347] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 175의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 175의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열

번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0348] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 175의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 175의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0349] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 176의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 176의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0350] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 176의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 176의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0351] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 250의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 250의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0352] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 250의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 250의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0353] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 251의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 251의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0354] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 251의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 251의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0355] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 252의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 252의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0356] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 252의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 252의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0357] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 253의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는

서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 253의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0358] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 253의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 253의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0359] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 254의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 254의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0360] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 254의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 254의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0361] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 255의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 255의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0362] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 255의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 255의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0363] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 256의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 256의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0364] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 256의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 256의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0365] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 257의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 257의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0366] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 257의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 257의 아미노산 서열로 구성되

고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0367] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 258의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 258의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0368] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 258의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 258의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0369] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 259의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 259의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0370] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 259의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 259의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0371] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 260의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 260의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0372] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 260의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 260의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0373] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 261의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 261의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0374] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 261의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 261의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0375] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 262의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 262의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0376] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 262의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 262의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0377] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 263의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 263의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0378] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 263의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 263의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0379] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 264의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 264의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0380] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 264의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 264의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0381] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 265의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 265의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0382] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 265의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 265의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0383] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 266의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 266의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0384] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 266의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 266의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0385] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 267의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부

구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 267의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0386] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 267의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 267의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0387] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 268의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 268의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0388] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 268의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 268의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0389] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 269의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 269의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0390] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 269의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 269의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0391] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 270의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 270의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0392] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 270의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 270의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0393] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 271의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 271의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0394] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 271의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 271의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0395] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 272의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 272의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0396] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 272의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 272의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0397] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 273의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 273의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0398] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 273의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 273의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0399] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 274의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 274의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0400] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 274의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 274의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0401] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 275의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 275의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0402] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 275의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 275의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0403] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 276의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 276의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0404] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 276의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결

합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 276의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0405] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 277의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 277의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0406] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 277의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 277의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0407] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 278의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 278의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0408] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 278의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 278의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0409] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 279의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 279의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0410] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 279의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 279의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0411] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 280의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 280의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0412] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 280의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 280의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0413] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 281의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 281의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%,

90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0414] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 281의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 281의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0415] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 282의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 282의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0416] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 282의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 282의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0417] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 283의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 283의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0418] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 283의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 283의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0419] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 284의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 284의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0420] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 284의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 284의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0421] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 285의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 285의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0422] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 285의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 285의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0423] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 286의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%,

85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 286의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0424] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 286의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 286의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0425] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 287의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 287의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0426] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 287의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 287의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0427] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 288의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 288의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0428] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 288의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 288의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0429] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 289의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 289의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0430] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 289의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 289의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0431] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 290의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 290의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0432] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 290의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포

함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 290의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0433] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 291의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 291의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0434] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 291의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 291의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0435] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 292의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 292의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0436] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 292의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 292의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0437] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 293의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 293의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0438] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 293의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 293의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0439] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 294의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 294의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0440] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 294의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 294의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0441] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 295의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 295의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열

번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0442] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 295의 아미노산 서열을 포함하고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 제1 중쇄는 서열번호: 295의 아미노산 서열로 구성되고 FcRn/항원-결합 분자의 제2 중쇄는 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된다.

[0443] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자는 본원에 기술된 바와 같은 서열번호: 137-176 및 250-295 중 임의의 하나의 아미노산 서열 또는 이의 변이체 및 C-말단에 추가된 하나 이상의 아미노산을 포함한다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자는 본원에 기술된 바와 같은 서열번호: 137-176 및 250-295 중 임의의 하나의 아미노산 서열 또는 이의 변이체 및 A, AG, GG 및 PP로부터 선택된 C-말단에 추가된 하나 이상의 아미노산을 포함한다.

[0444] **폴리뉴클레오티드, 벡터 및 생산 방법**

[0445] 개시내용은 또한 본원에 기술된 FcRn/항원-결합 분자 또는 이의 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 제공한다. 일부 구체예에서, 폴리뉴클레오티드는 개시내용의 항원-결합 도메인을 인코딩한다. 일부 구체예에서, 폴리뉴클레오티드는 개시내용의 FcRn 결합 분자를 인코딩한다. 일부 구체예에서, 폴리뉴클레오티드는 개시내용의 Fc 영역을 인코딩한다. 일부 구체예에서, 폴리뉴클레오티드는 개시내용의 Fc 도메인을 인코딩한다. 일부 구체예에서, 폴리뉴클레오티드는 항원-결합 도메인, FcRn 결합 분자 및 링커 중 하나 이상을 인코딩한다. 일부 구체예에서, 폴리뉴클레오티드는 항원-결합 도메인 및 FcRn 결합 분자, 및 임의적으로 링커를 인코딩한다. 일부 구체예에서, 폴리뉴클레오티드는 항원-결합 도메인, Fc 영역 및 링커 중 하나 이상을 인코딩한다. 일부 구체예에서, 폴리뉴클레오티드는 항원-결합 도메인 및 Fc 영역, 및 임의적으로 링커를 인코딩한다. 일부 구체예에서, 폴리뉴클레오티드는 하나의 항원-결합 도메인 및 Fc 영역을 포함하는 FcRn/항원-결합 분자를 인코딩한다. 일부 구체예에서, 폴리뉴클레오티드는 항원-결합 도메인, Fc 도메인 및 링커 중 하나 이상을 인코딩한다. 일부 구체예에서, 폴리뉴클레오티드는 항원-결합 도메인 및 Fc 도메인, 및 임의적으로 링커를 인코딩한다. 일부 구체예에서, 폴리뉴클레오티드는 하나의 항원-결합 도메인 및 하나 이상의 Fc 도메인을 포함하는 FcRn/항원-결합 분자를 인코딩한다. 일부 구체예에서, 폴리뉴클레오티드는 개시내용의 하나 이상의 중쇄를 인코딩한다.

[0446] 본원에서 사용되는 "단리된" 폴리뉴클레오티드 또는 핵산 분자는 핵산 분자의 천연 공급원(예를 들어, 마우스 또는 인간)에 존재하는 다른 핵산 분자로부터 분리된 것이다. 더욱이, cDNA 분자와 같은 "단리된" 핵산 분자는 재조합 기술에 의해 생산될 때 다른 세포 물질 또는 배양 배지가 실질적으로 없거나, 화학적으로 합성될 때 화학적 전구체 또는 다른 화학물질이 실질적으로 없을 수 있다. 예를 들어, "실질적으로 없는"이라는 언어에는 약 15%, 10%, 5%, 2%, 1%, 0.5% 또는 0.1% 미만(특히, 약 10% 미만)의 다른 물질, 예를 들어 세포 물질, 배양 배지, 다른 핵산 분자, 화학적 전구체 및/또는 다른 화학물질을 갖는 폴리뉴클레오티드 또는 핵산 분자의 제제가 포함된다. 구체예에서, 본원에 기술된 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 분자(들)는 단리되거나 정제된다.

[0447] 한 양태에서, 본원에서는 본원에 기술된 FcRn 결합 분자 또는 FcRn/항원-결합 분자를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드가 제공된다. 다른 양태에서, 본원에서는 본원에 기술된 항원 결합 도메인을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드가 제공된다. 다른 양태에서, 본원에서는 본원에 기술된 FcRn/항원-결합 분자를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드가 제공된다. 다른 양태에서, 본원에서는 본원에 기술된 FcRn/HSA 결합 분자를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드가 제공된다.

[0448] 폴리뉴클레오티드는 본원에 기술된 항원-결합 도메인의 FR 및 CDR을 포함하는 sdAb(예를 들어, VHH 단편), Fab 단편, scFv, VH 또는 VL을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함할 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 또한 본원에 기술된 항체 모방체를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 폴리뉴클레오티드는 본원에 기술된 항원-결합 도메인의 FR 및 CDR을 포함하는 VHH 단편을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 폴리뉴클레오티드는 본원에 기술된 항원 결합 도메인의 VL FR 및 CDR을 포함하는 경쇄를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열 또는 본원에 기술된 항원 결합 도메인의 VH FR 및 CDR을 포함하는 중쇄 및/또는 본원에 기술된 Fc 도메인을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함할 수 있다. 구체예에서, 폴리뉴클레오티드는 본원에 기술된 항원 결합 도메인의 VH, VL, 중쇄 및/또는 경쇄를 인코딩한다. 구체예에서, 폴리뉴클레오티드는 본원에 기술된 항원 결합 도메인의 제1 VH 및 제1 VL을 인코딩한다. 구체예에서, 폴리뉴클레오티드는 본원에 기술된 항원-결합 도메인의 제2 VH 및 제2 VL을 인코딩한다. 구체예에서, 폴리뉴클레오티드는 본원에 기술된 항원-결합 도메인의 제1 중쇄 및 제1 경쇄를 인코딩한다. 구체예에서, 폴리뉴클레오티드는 본원에 기술된 항원-결합 도메인의 제2 중쇄 및 제2 경쇄를 인코딩한다. 구체예에서, 폴리뉴클레오티드는 본원에 기술된 항원-결합

도메인의 VH 및/또는 VL, 또는 중쇄 및/또는 경쇄를 인코딩한다.

[0449] 일부 구체예에서, 폴리뉴클레오티드는 본원에 기술된 제1 중쇄를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 제1 중쇄는 링커에 의해 연결된 Fc 도메인과 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, 폴리뉴클레오티드는 본원에 기술된 제2 중쇄를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 제2 중쇄는 링커에 의해 연결된 Fc 도메인과 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, 제1 및 제2 중쇄는 동일하다. 일부 구체예에서, 제1 및 제2 중쇄는 상이하다.

[0450] 일부 구체예에서, 제1 및 제2 중쇄는 동일한 Fc 도메인을 갖는다. 일부 구체예에서, 제1 및 제2 중쇄는 상이한 Fc 도메인을 갖는다. 일부 구체예에서, 제2 중쇄는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인을 포함하지 않는 반면, 제1 중쇄는 Fc 도메인과 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, 제2 중쇄는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인 또는 링커를 포함하지 않는 반면, 제1 중쇄는 Fc 도메인과 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 구체예에서, 제2 중쇄는 Fc 도메인을 포함하지만 항원 결합 도메인 또는 링커를 포함하지 않는 반면, 제1 중쇄는 Fc 도메인과 항원 결합 도메인 및 링커를 포함한다.

[0451] 일부 구체예에서, 폴리뉴클레오티드는 서열번호: 1-9 중 임의의 하나의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 폴리뉴클레오티드는 서열번호: 1-9 중 임의의 하나의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열로 구성된다.

[0452] 일부 구체예에서, 폴리뉴클레오티드는 서열번호: 1-9 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 폴리뉴클레오티드는 서열번호: 1-9 중 임의의 하나의 아미노산 서열로 구성된 Fc 도메인을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0453] 일부 구체예에서, 폴리뉴클레오티드는 2개 이상의 Fc 도메인을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 폴리뉴클레오티드는 2개 Fc 도메인을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 폴리뉴클레오티드는 제1 Fc 도메인을 인코딩하는 제1 뉴클레오티드 서열과 제2 Fc 도메인을 인코딩하는 제2 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 제1 뉴클레오티드 서열과 제2 뉴클레오티드 서열은 별개의 핵산 분자에 포함된다. 일부 구체예에서, 제1 뉴클레오티드 서열과 제2 뉴클레오티드 서열은 동일한 핵산 분자에 포함된다.

[0454] 일부 구체예에서, 제1 및 제2 뉴클레오티드 서열은 동일한 Fc 도메인을 인코딩한다. 일부 구체예에서, 제1 및 제2 뉴클레오티드 서열 둘 모두는 서열번호: 1-3 중 임의의 하나의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 인코딩한다. 일부 구체예에서, 제1 및 제2 뉴클레오티드 서열 둘 모두는 서열번호: 1-3 중 임의의 하나의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성된 Fc 도메인을 인코딩한다. 일부 구체예에서, 제1 및 제2 뉴클레오티드 서열 둘 모두는 서열번호: 1-3 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 인코딩한다. 일부 구체예에서, 제1 및 제2 뉴클레오티드 서열 둘 모두는 서열번호: 1-3 중 임의의 하나의 아미노산 서열로 구성된 Fc 도메인을 인코딩한다.

[0455] 일부 구체예에서, 제1 및 제2 뉴클레오티드 서열은 서로 다른 Fc 도메인을 인코딩한다. 일부 구체예에서, 제1 뉴클레오티드 서열은 서열번호: 4-6 중 임의의 하나의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 인코딩하고, 제2 뉴클레오티드 서열은 서열번호: 7-9 중 임의의 하나의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 인코딩한다. 일부 구체예에서, 제1 뉴클레오티드 서열은 서열번호: 4-6 중 임의의 하나의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성된 Fc 도메인을 인코딩하고, 제2 뉴클레오티드 서열은 서열번호: 7-9 중 임의의 하나의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열로 구성된 Fc 도메인을 인코딩한다. 일부 구체예에서, 제1 뉴클레오티드 서열은 서열번호: 4-6 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 인코딩하고 제2 뉴클레오티드 서열은 서열번호: 7-9 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 도메인을 인코딩한다. 일부 구체예에서, 제1 뉴클레오티드 서열은 서열번호: 4-6 중 임의의 하나의 아미노산 서열로 구성된 Fc 도메인을 인코딩하고 제2 뉴클레오티드 서열은 서열번호: 7-9 중 임의의 하나의 아미노산 서열로 구성된 Fc 도메인을 인코딩한다. 일부 구체예에서, 제1 뉴클레오티드 서열이 서열번호: 4의 아미노산 서열 또는 이의 변이체를 인코딩하는 경우, 제2 뉴클레오티드 서열은 서열번호: 7

또는 이의 변이체를 인코딩한다. 일부 구체예에서, 제1 뉴클레오티드 서열이 서열번호: 5의 아미노산 서열 또는 이의 변이체를 인코딩하는 경우, 제2 뉴클레오티드 서열은 서열번호: 8 또는 이의 변이체를 인코딩한다. 일부 구체예에서, 제1 뉴클레오티드 서열이 서열번호: 6의 아미노산 서열 또는 이의 변이체를 인코딩하는 경우, 제2 뉴클레오티드 서열은 서열번호: 9 또는 이의 변이체를 인코딩한다.

[0456] 일부 구체예에서, 제1 뉴클레오티드 서열은 Fc 도메인과 항원 결합 도메인을 인코딩하고 제2 뉴클레오티드 서열은 Fc 도메인을 인코딩하지만 항원 결합 도메인은 인코딩하지 않는다. 제1 및/또는 제2 뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩된 항원 결합 도메인은 본원에 기술된 임의의 것일 수 있다.

[0457] 일부 구체예에서, 제1 및 제2 뉴클레오티드 서열은 또한 펩티드 링커를 인코딩한다. 일부 구체예에서, 제1 및 제2 뉴클레오티드 서열은 동일한 펩티드 링커를 인코딩한다. 일부 구체예에서, 제1 및 제2 뉴클레오티드 서열은 상이한 펩티드 링커를 인코딩한다. 일부 구체예에서, 제1 뉴클레오티드 서열은 Fc 도메인, 펩티드 링커 및 항원 결합 도메인을 인코딩하고 제2 뉴클레오티드 서열은 Fc 도메인을 인코딩하지만 펩티드 링커 또는 항원 결합 도메인은 인코딩하지 않는다. 일부 구체예에서, 제1 뉴클레오티드 서열은 항원 결합 도메인, 펩티드 링커 및 Fc 도메인을 인코딩하고 제2 뉴클레오티드 서열은 Fc 도메인을 인코딩하지만 펩티드 링커 또는 항원 결합 도메인은 인코딩하지 않는다. 제1 및/또는 제2 뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩된 펩티드 링커는 본원에 기술된 임의의 것일 수 있다. 일부 구체예에서, 링커는 서열번호: 136, 180 또는 181의 아미노산 서열을 포함한다.

[0458] 일부 구체예에서, 폴리뉴클레오티드는 서열번호: 109, 110, 137-176 및 250-295 중 임의의 하나의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 단백질을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0459] 일부 구체예에서, 폴리뉴클레오티드는 서열번호: 109, 110, 137-176 및 250-295 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 단백질을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0460] 일부 구체예에서, 제1 뉴클레오티드 서열은 서열번호: 109, 110, 137-176 및 250-295 중 임의의 하나의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 단백질을 인코딩하고 제2 뉴클레오티드 서열은 Fc 도메인을 인코딩하지만 항원 결합 도메인을 인코딩하지 않는다. 임의적으로, 제2 뉴클레오티드 서열은 서열번호: 8의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 단백질을 인코딩한다.

[0461] 일부 구체예에서, 제1 뉴클레오티드 서열은 서열번호: 109, 110, 137-176 및 250-295 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하는 단백질을 인코딩하고 제2 뉴클레오티드 서열은 Fc 도메인을 인코딩하지만 항원 결합 도메인을 인코딩하지 않는다. 임의적으로, 제2 뉴클레오티드 서열은 서열번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 단백질을 인코딩한다. 일부 구체예에서, 제1 뉴클레오티드 서열은 서열번호: 109, 110, 137-176 및 250-295 중 임의의 하나의 아미노산 서열로 구성된 단백질을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하고 제2 뉴클레오티드 서열은 Fc 도메인을 인코딩하지만 항원 결합 도메인을 인코딩하지 않는다. 임의적으로, 제2 뉴클레오티드 서열은 서열번호: 8의 아미노산 서열로 구성된 단백질을 인코딩한다.

[0462] 일부 구체예에서, 경쇄를 인코딩하는 제3 뉴클레오티드 서열이 제공된다. 일부 구체예에서, 제3 뉴클레오티드 서열은 서열번호: 107의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 단백질을 인코딩한다. 일부 구체예에서, 제3 뉴클레오티드 서열은 서열번호: 107의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 단백질을 인코딩한다.

[0463] 또한 상기 제공된 바와 같은 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드가 본원에 제공되며 이는 예를 들어 코돈/RNA 최적화, 이종 신호 서열로의 대체 및 mRNA 불안정성 요소의 제거에 의해 최적화된다. mRNA에 코돈 변화를 도입하고/하거나 억제 영역을 제거함에 의해 재조합 발현을 위한 최적화된 핵산을 생성하는 방법은, 예를 들어, 미국 특허 번호 5,965,726; 6,174,666; 6,291,664; 6,414,132; 및 6,794,498에 기술된 최적화 방법을 적용함에 의해 수행될 수 있으며, 따라서 이들 모두는 본원에 그 전체가 참조로 포함된다. 예를 들어, RNA 내의 잠재적 스플라이스 부위 및 불안정성 요소(예를 들어, A/T 또는 A/U 풍부 요소)는 핵산 서열에 의해 인코딩된 아미노산을 변경함에 없이 돌연변이되어 재조합 발현을 위한 RNA의 안정성을 증가시킬 수 있다. 변경은 예를 들어 동일한 아미노산에 대한 대체 코돈을 사용하는 유전 코드의 축퇴를 활용한다. 구체예에서, 보존적 돌연변이, 예를 들어 원래 아미노산과 유사한 화학 구조 및 특성 및/또는 기능을 갖는 유사한 아미노산을 인코딩하도록 하나 이상의 코돈을 변경하는 것이 바람직할 수 있다.

[0464] 당업계에 알려진 임의의 방법에 의해, 폴리뉴클레오티드가 얻어질 수 있고, 폴리뉴클레오티드의 뉴클레오티드

서열이 결정될 수 있다. 본원에 기술된 단백질을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열 및 이들 항체의 변형된 버전은 당업계에 잘 알려진 방법을 사용하여 결정될 수 있는데, 즉 특정 아미노산을 인코딩하는 것으로 알려진 뉴클레오티드 코돈은 단백질을 인코딩하는 핵산을 생성하는 그러한 방식으로 조립된다. 단백질을 인코딩하는 그러한 폴리뉴클레오티드는 화학적으로 합성된 올리고뉴클레오티드로부터 조립될 수 있으며(예를 들어, 본원에 그 전체가 참조로 포함된, Kutmeier G 등, (1994) *BioTechniques* 17: 242-6에 기술된 바와 같음), 이는 간단히 말하면 항체를 인코딩하는 서열의 일부를 함유하는 중첩하는 올리고뉴클레오티드의 합성, 이들 올리고뉴클레오티드의 어닐링 및 결찰, 그 다음 결찰된 올리고뉴클레오티드의 PCR에 의한 증폭을 포함한다.

[0465] 대안적으로, 본원에 기술된 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 당업계에서 잘 알려진 방법(예를 들어, PCR 및 기타 분자 클로닝 방법)을 사용하여 적합한 공급원으로부터 핵산(예를 들어, 하이브리도마)으로부터 생성될 수 있다. 예를 들어, 알려진 서열의 3' 및 5' 말단에 혼성화할 수 있는 합성 프라이머를 사용하는 PCR 증폭은 관심 폴리펩티드를 생성하는 하이브리도마 세포로부터 얻은 게놈 DNA를 사용하여 수행될 수 있다. 이러한 PCR 증폭 방법은 폴리펩티드를 인코딩하는 서열을 포함하는 핵산을 얻는 데 사용될 수 있다. 증폭된 핵산은 숙주 세포에서의 발현 및 추가 클로닝을 위해 벡터 안으로 클로닝될 수 있다.

[0466] 특정 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산을 함유하는 클론이 이용가능하지 않지만 폴리펩티드의 서열이 알려져 있는 경우, 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산은 화학적으로 합성되거나 적합한 공급원(예를 들어, 본원에 기술된 폴리펩티드를 발현하는 임의의 조직 또는 세포로부터 생성된 cDNA 라이브러리 또는 이로부터 단리된 핵산, 바람직하게는 폴리 A+ RNA)으로부터 서열의 3' 및 5' 말단에 혼성화할 수 있는 합성 프라이머를 사용한 PCR 증폭에 의하거나, 예를 들어 폴리펩티드를 인코딩하는 cDNA 라이브러리로부터 cDNA 클론을 식별하기 위해 특정 유전자 서열에 특이적인 올리고뉴클레오티드 프로브를 사용하여 클로닝함에 의해 얻어질 수 있다. PCR에 의해 생성된 증폭된 핵산은 그런 다음 당업계에서 잘 알려진 임의의 방법을 사용하여 복제가능한 클로닝 벡터 안으로 클로닝될 수 있다.

[0467] 본원에 기술된 단백질을 인코딩하는 DNA는 통상의 절차를 사용하여 쉽게 단리되고 서열분석될 수 있다. 하이브리도마 세포는 이러한 DNA의 공급원으로 기능할 수 있다. 일단 단리되면, DNA는 발현 벡터에 배치될 수 있으며, 그런 다음 대장균 세포, 원숭이 COS 세포, 중국 햄스터 난소(CHO) 세포(예를 들어, CHO GS System™(Lonza)으로부터 CHO 세포) 또는 달리는 본원에 기술된 단백질을 생성하지 않는 골수종 세포와 같은 숙주 세포 안으로 형질감염된다.

[0468] 또한 높은 엄격성, 중간 또는 낮은 엄격성 혼성화 조건 하에서 본원에 기술된 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드에 혼성화하는 폴리뉴클레오티드가 제공된다.

[0469] 혼성화 조건은 당업계에 기술되어 있고 당업계에서의 숙련자에게 알려져 있다. 예를 들어, 엄격한 조건 하에서 혼성화는 약 45℃에서 6x 염화나트륨/구연산나트륨(SSC)에서 필터-결합된 DNA에 혼성화에 이어서 약 50-65℃에서 0.2xSSC/0.1% SDS에서 한 번 이상 세정을 포함할 수 있다; 고도로 엄격한 조건 하에서 혼성화는 약 45℃에서 6xSSC에서 필터-결합된 핵산에 혼성화에 이어서 약 68℃에서 0.1xSSC/0.2% SDS에서 한 번 이상 세정을 포함할 수 있다. 다른 엄격한 혼성화 조건 하에서 혼성화는 당업계에서의 기술자에게 알려져 있으며, 예를 들어 Ausubel FM 등, eds., (1989) *Current Protocols in Molecular Biology*, Vol. I, Green Publishing Associates, Inc. and John Wiley& Sons, Inc., New York에서의 6.3.1-6.3.6 및 2.10.3 페이지를 참조할 수 있으며, 이는 본원에 그 전체가 참조로 포함된다.

[0470] 한 양태에서, 본원에는 본원에 기술된 단백질을 (예를 들어, 재조합적으로) 발현하는 세포(예를 들어, 숙주 세포) 및 관련된 폴리뉴클레오티드 및 발현 벡터가 제공된다. 본원에는 숙주 세포, 바람직하게는 포유류 세포(예를 들어, CHO 세포)에서 재조합 발현을 위해 본원에 기술된 단백질을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터(예를 들어, 발현 벡터)가 제공된다. 또한 본원에는 본원에 기술된 단백질을 재조합적으로 발현하기 위한 이러한 벡터를 포함하는 숙주 세포가 제공된다. 한 양태에서, 본원에는 숙주 세포로부터 폴리펩티드를 발현하는 것을 포함하는 본원에 기술된 단백질을 생산하는 방법이 제공된다.

[0471] 본원에 기술된 단백질의 재조합 발현은 일반적으로 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 함유하는 발현 벡터의 구축을 포함한다. 본원에 기술된 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 얻으면, 폴리펩티드의 생산을 위한 벡터는 당업계에 잘 알려진 기술을 사용하여 재조합 DNA 기술에 의해 생산될 수 있다. 따라서, 폴리펩티드 인코딩 뉴클레오티드 서열을 함유하는 폴리뉴클레오티드를 발현시켜 단백질을 제조하는 방법이 본원에 기술되어 있다. 당업자에게 잘 알려진 방법을 사용하여 폴리펩티드 코딩 서열과 적절한 전사 및 번역 제어 신호를 함유하는 발현 벡터를 구축할 수 있다. 이들 방법에는 예를 들어, 시험관내 재조합 DNA 기술, 합성 기술 및

생체내 유전자 재조합이 포함된다. 또한 프로모터에 작동적으로 연결된, 본원에 기술된 폴리펩티드를 함유하여 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 복제가능한 벡터가 제공된다. 예를 들어, 이러한 벡터는 개시내용의 제1 중쇄를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함할 수 있고(예를 들어, 그 전체가 본원에 참조로 포함된, 국제 공개 번호 WO 86/05807 및 WO 89/01036; 및 미국 특허 번호 5,122,464 참조), 개시내용의 제2 중쇄는 제1 중쇄, 제2 중쇄 또는 제1 및 제2 중쇄 둘 모두의 발현을 위해 이러한 벡터 안으로 클로닝될 수 있다.

[0472] 구체예에서, 벡터는 본원에 기술된 폴리펩티드의 sdAb, Fab 단편, scFv, VHH 단편, VH, VL, 중쇄, 및/또는 경쇄를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 벡터는 본원에 기술된 폴리펩티드의 VH 및 VL을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 벡터는 본원에 기술된 폴리펩티드의 중쇄 및 경쇄를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0473] 발현 벡터는 통상적인 기술에 의해 세포(예를 들어, 숙주 세포)로 전달될 수 있고 생성된 세포는 그 다음 통상적인 기술에 의해 배양되어 본원에 기술된 폴리펩티드 또는 이의 단편을 생산할 수 있다. 따라서 본원에 기술된 폴리펩티드를 함유하여 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 또는 이의 단편, 또는 이의 중쇄 또는 경쇄, 또는 이의 단편, 또는 본원에 기술된 단일 사슬 항체를 함유하는 숙주 세포가 제공되며, 숙주 세포에서 이러한 서열의 발현을 위해 프로모터에 작동적으로 연결된다.

[0474] 구체예에서, 숙주 세포는 상기 기술된 제1 뉴클레오티드 서열 중 하나와 제2 뉴클레오티드 서열 중 하나를 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 숙주 세포는 상기 기술된 제1 뉴클레오티드 서열 중 하나를 포함하는 제1 폴리뉴클레오티드와 상기 기술된 제1 뉴클레오티드 서열 중 하나를 포함하는 제2 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 숙주 세포는 상기 기술된 제1 뉴클레오티드 서열 중 하나와 제2 뉴클레오티드 서열 중 하나를 포함하는 제1 벡터를 포함한다. 다른 구체예에서, 숙주 세포는 상기 기술된 제1 뉴클레오티드 서열 중 하나와 제2 뉴클레오티드 서열 중 하나를 포함하는 제1 벡터, 및 상기 기술된 제1 뉴클레오티드 서열 중 하나를 포함하는 제2 폴리뉴클레오티드를 포함하는 제2 벡터를 포함한다.

[0475] 일부 구체예에서, 제1 숙주 세포에 의해 발현된 FcRn/항원-결합 분자는 제2 숙주 세포에 의해 발현된 FcRn/항원-결합 분자와 회합되어 2개-팔의 FcRn/항원-결합 분자를 형성한다. 일부 구체예에서, 제1 숙주 세포에 의해 발현된 FcRn/항원-결합 분자는 제2 숙주 세포에 의해 발현된 FcRn 결합 분자와 회합되어 1개-팔의 FcRn/항원-결합 분자를 형성한다. 일부 구체예에서, 본원에서는 이러한 제1 숙주 세포 및 이러한 제2 숙주 세포를 포함하는 숙주 세포의 모집단이 제공된다.

[0476] 일부 구체예에서, 본원에서는 FcRn/항원-결합 분자를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 제1 벡터, 및 FcRn/항원-결합 분자를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 제2 벡터를 포함하는 벡터의 모집단이 제공된다. 일부 구체예에서, 본원에서는 FcRn/항원-결합 분자를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 제1 벡터, 및 FcRn 결합 분자를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 제2 벡터를 포함하는 벡터의 모집단이 제공된다. 일부 구체예에서, 본원에서는 FcRn/항원-결합 분자를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 제1 벡터 및 FcRn/항원-결합 분자를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터의 모집단이 제공된다. 일부 구체예에서, 본원에서는 2개의 FcRn/항원-결합 분자를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 제1 벡터를 포함하는 벡터의 모집단이 제공된다.

[0477] 다양한 숙주-발현 벡터 시스템이 본원에 기술된 폴리펩티드를 발현하는 데 활용될 수 있다(예를 들어, 본원에 그 전체가 참조로 포함된, 미국 특허 번호 5,807,715호 참조). 이러한 숙주-발현 시스템은 관심 코딩 서열을 생산하고 후속적으로 정제할 수 있는 비히클을 나타내지만, 적절한 뉴클레오티드 코딩 서열로 형질전환되거나 형질감염될 때 본원에 기술된 폴리펩티드를 현장에서 발현할 수 있는 세포를 또한 나타낸다. 여기에는 예를 들어, FcRn/항원-결합 분자 코딩 서열을 함유하는 재조합 박테리오파지 DNA, 플라스미드 DNA, 또는 코스미드 DNA 발현 벡터로 형질전환된 박테리아(예를 들어, 대장균 및 B. 서브틸리스)와 같은 미생물; 예를 들어, FcRn/항원-결합 분자 코딩 서열을 함유하는 재조합 효모 발현 벡터로 형질전환된 효모(예를 들어, 사카로마이세스 및 피치아); 예를 들어, FcRn/항원-결합 분자 코딩 서열을 함유하는 재조합 바이러스 발현 벡터(예를 들어, 바큘로바이러스)로 감염된 곤충 세포 시스템; 예를 들어, 재조합 바이러스 발현 벡터(예를 들어, 콜리플라워 모자이크 바이러스, CaMV; 담배 모자이크 바이러스, TMV)로 감염되거나, 예를 들어, FcRn/항원-결합 분자 코딩 서열을 함유하는 재조합 플라스미드 발현 벡터(예를 들어, Ti 플라스미드)로 형질전환된 식물 세포 시스템(예를 들어, 클라미도모나스 라인하르티와 같은 녹조류); 또는 예를 들어, 포유류 세포의 게놈(예를 들어, 메탈로티오네인 프로모터) 또는 포유류 바이러스(예를 들어, 아데노바이러스 후기 프로모터, 백신 바이러스 7.5K 프로모터)로부터 유래된 프로모터를 함유하는 재조합 발현 작제물을 담지하는 포유류 세포 시스템(예를 들어, COS(예를 들어, COS1

또는 COS), CHO, BHK, MDCK, HEK 293, NSO, PER.C6, VERO, CRL7030, HsS78Bst, HeLa, NIH 3T3, HEK-293T, HepG2, SP210, R1.1, B-W, L-M, BSC1, BSC40, YB/20, 및 BMT10 세포)이 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 구체예에서, 본원에 기술된 FcRn/항원-결합 분자를 발현하기 위한 세포는 중국 햄스터 난소(CHO) 세포, 예를 들어 CHO GS System™(Lonza)으로부터 CHO 세포이다. 구체예에서, CHO 세포에 의해 생성된 중쇄 및/또는 경쇄는 피로글루타메이트에 의해 대체된 N-말단 글루타민 또는 글루타메이트 잔기를 가질 수 있다. 구체예에서, 본원에 기술된 폴리펩티드를 발현하기 위한 세포는 인간 세포, 예를 들어 인간 세포주이다. 구체예에서, 포유류 발현 벡터는 pOptiVEC™ 또는 pcDNA3.3이다. 구체예에서, 대장균과 같은 박테리아 세포 또는 진핵 세포(예를 들어, 포유류 세포)는 재조합 폴리펩티드의 발현에 사용된다. 예를 들어, CHO 세포와 같은 포유류 세포는 인간 거대세포 바이러스로부터 주요 중간 초기 유전자 프로모터 요소와 같은 벡터와 연계하여 항체에 대한 효과적인 발현 시스템이다(Foecking MK& Hofstetter H(1986) Gene 45: 101-5; 및 Cockett MI 등,(1990) *Biotechnology* 8(7): 662-7, 그 각각은 본원에 그 전체가 참조로 포함됨). 구체예에서, 본원에 기술된 폴리펩티드는 CHO 세포 또는 NSO 세포에 의해 생성된다. 구체예에서, 인간 FcRn에 대한 2개, 3개 또는 4개의 결합 부위를 포함하는 본원에 기술된 폴리펩티드를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열의 발현은 구성적 프로모터, 유도성 프로모터 또는 조직 특이적 프로모터에 의해 조절된다.

[0478] 박테리아 시스템에서, 다수의 발현 벡터는 발현되는 분자에 대해 의도된 용도에 의존하여 유리하게 선택될 수 있다. 예를 들어, 항체 분자의 약학적 조성물의 생성을 위해 이러한 폴리펩티드를 대량으로 생산할 때, 쉽게 정제되는 높은 수준의 융합 단백질 생성물의 발현을 지시하는 벡터가 바람직할 수 있다. 이러한 벡터에는 코딩 서열이 융합 단백질이 생성되도록 lac Z 코딩 영역과 프레임에서 벡터 안으로 개별적으로 결찰될 수 있는, 대장균 발현 벡터 pUR278(Ruether U& Mueller-Hill B (1983) *EMBO* J 2: 1791-1794); pIN 벡터(Inouye S& Inouye M (1985) *Nuc Acids Res* 13: 3101-3109; Van Heeke G& Schuster SM (1989) *J Biol Chem* 24: 5503-5509); 등이 포함되지만 이에 제한되지 않으며, 이들 모두는 본원에 그 전체가 참조로 포함되어 있다. 예를 들어, pGEX 벡터는 글루타치온 5-트랜스퍼라제(GST)와 융합 단백질로서 외래 폴리펩티드를 발현하는 데에도 사용될 수 있다. 일반적으로 이러한 융합 단백질은 가용성이고 매트릭스 글루타치온 아가로스 비드에 흡착 및 결합한 다음 유리 글루타치온의 존재에서 용출에 의하여 용리된 세포로부터 쉽게 정제될 수 있다. pGEX 벡터는 트롬빈 또는 인자 Xa 프로테아제 절단 부위를 포함하도록 설계되어 클로닝된 표적 유전자 생성물이 GST 모이어티로부터 방출될 수 있다.

[0479] 곤충 시스템에서, 예를 들어 오토그라파 캘리포니카 핵 다각체병 바이러스(AcNPV)는 외래 유전자를 발현하는 벡터로 사용될 수 있다. 이 바이러스는 스포도프테라 프루기페르다 세포에서 성장한다. 코딩 서열은 바이러스의 비-필수 영역(예를 들어, 다각체 유전자) 안으로 개별적으로 클로닝되어 AcNPV 프로모터(예를 들어, 다각체 프로모터)의 제어 하에 위치될 수 있다.

[0480] 포유류 숙주 세포에서, 다수의 바이러스-기반 발현 시스템이 활용될 수 있다. 아데노바이러스가 발현 벡터로 사용되는 경우, 관심 코딩 서열은 아데노바이러스 전사/번역 제어 복합체, 예를 들어, 후기 프로모터 및 삼부 리더 서열에 결찰될 수 있다. 이 키메라 유전자는 그런 다음 시험관내 또는 생체내 재조합에 의해 아데노바이러스 게놈에 삽입될 수 있다. 바이러스 게놈의 비-필수 영역(예를 들어, 영역 E1 또는 E3)에 삽입은 생존가능하고 감염된 숙주에서 분자를 발현할 수 있는 재조합 바이러스를 초래할 것이다(예를 들어, 그 전체가 본원에 참조로 포함된, Logan J& Shenk T(1984) *PNAS* 81(12): 3655-9 참조). 삽입된 코딩 서열의 효율적인 번역을 위해 특정 개시 신호가 또한 필요할 수 있다. 이들 신호에는 ATG 개시 코돈과 인접 서열이 포함된다. 더욱이 개시 코돈은 전체 삽입물의 번역을 보장하기 위해 원하는 코딩 서열의 판독 프레임과 위상이 맞아야 한다. 이들 외인성 번역 제어 신호와 개시 코돈은 천연 및 합성 둘 모두인 다양한 기원의 것일 수 있다. 발현의 효율성은 적절한 전사 증강제 요소, 전사 종결자 등의 함입에 의해 증강될 수 있다(예를 들어, 그 전체가 본원에 참조로 포함된, Bitter G 등, (1987) *Methods Enzymol*. 153: 516-544 참조).

[0481] 부가하여, 삽입된 서열의 발현을 조절하거나 유전자 생성물을 원하는 특정 방식으로 변형 및 처리하는 숙주 세포 균주를 선택할 수 있다. 단백질 생성물의 이러한 변형(예를 들어, 글리코실화) 및 처리(예를 들어, 절단)는 단백질의 기능에 중요할 수 있다. 다른 숙주 세포는 단백질 및 유전자 생성물의 번역-후 처리 및 변형에 대한 특징적이고 특정한 메커니즘을 갖는다. 발현된 외래 단백질의 올바른 변형 및 처리를 보장하기 위해 적절한 세포주 또는 숙주 시스템을 선택할 수 있다. 이 목적을 위해, 유전자 생성물의 일차 전사, 글리코실화 및 인산화의 적절한 처리를 위한 세포 기계를 보유한 진핵 숙주 세포가 사용될 수 있다. 이러한 포유류 숙주 세포에는 CHO, VERO, BHK, HeLa, MDCK, HEK 293, NIH 3T3, W138, BT483, Hs578T, HTB2, BT20 및 T47D, NSO(내인성으로 임의의 면역글로불린 사슬을 생성하지 않는 뮤어라인 골수종 세포주), CRL7030, COS(예를 들어, COS1 또는

COS), PER.C6, VERO, HsS78Bst, HEK-293T, HepG2, SP210, R1.1, B-W, L-M, BSC1, BSC40, YB/20, BMT10, 및 HsS78Bst 세포가 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 구체예에서, 본원에 기술된 단백질은 CHO 세포와 같은 포유류 세포에서 생성된다.

[0482] 구체예에서, 본원에 기술된 폴리펩티드는 푸코스 함량이 감소되거나 푸코스 함량이 없는 항체의 일부를 포함한다. 이러한 단백질은 당업자에게 알려진 기술을 사용하여 생산될 수 있다. 예를 들어, 단백질은 푸코실화 능력이 부족하거나 결하는 세포에서 발현될 수 있다. 일 예에서, α1,6-푸코실트랜스퍼라제의 두 대립유전자 모두의 녹아웃을 갖는 세포주를 사용하여 푸코스 함량이 감소된 항체를 생산할 수 있다. Potelligent® 시스템(Lonza)은 푸코스 함량이 감소된 항체를 생산하기 위해 사용할 수 있는 이러한 시스템의 예이다.

[0483] 재조합 단백질의 장기 고수율 생산을 위해, 안정한 발현 세포를 생성할 수 있다. 예를 들어, 본원에 기술된 단백질을 안정적으로 발현하는 세포주를 조작할 수 있다. 구체예에서, 본원에서 제공된 세포는 항원-결합 도메인, FcRn/항원-결합 분자, 또는 FcRn 결합 분자를 안정적으로 발현하며 이는 본원에 기술된 1개-팔의 폴리펩티드를 형성하기 위해 회합한다.

[0484] 특정 양태에서, 바이러스 복제 기점을 함유하는 발현 벡터를 사용하는 대신, 숙주 세포는 적절한 발현 제어 요소(예를 들어, 프로모터, 인핸서, 서열, 전사 종결자, 폴리아데닐화 부위 등)에 의해 제어되는 DNA와 선택가능한 마커로 형질전환될 수 있다. 외래 DNA/폴리뉴클레오티드의 도입에 이어서, 조작된 세포는 농후화된 배지에서 1 내지 2일 동안 성장하도록 허용될 수 있고 그 다음 선택 배지로 전환된다. 재조합 플라스미드에서의 선택가능한 마커는 선택에 대한 내성을 부여하고 세포가 플라스미드를 그 염색체 안으로 안정적으로 통합하고 초점을 형성하도록 성장할 수 있게 하며, 이는 차례로 세포주로 클로닝되고 확장될 수 있다. 이 방법은 본원에 기술된 인간 FcRn에 대한 2개, 3개 또는 4개의 결합 부위를 포함하는 폴리펩티드 또는 이의 단편을 발현하는 세포주를 조작하는 데 유리하게 사용될 수 있다. 이러한 조작된 세포주는 폴리펩티드와 직접 또는 간접적으로 상호작용하는 조성물의 스크리닝 및 평가에 특히 유용할 수 있다.

[0485] 헤르페스 심플렉스 바이러스 티미딘 키나제(Wigler M 등, (1977) Cell 11(1): 223-32), 히폭산틴구아닌 포스포리보실트랜스퍼라제(Szybalska EH& Szybalski W (1962) *PNAS* 48(12): 2026-2034) 및 아데닌 포스포리보실트랜스퍼라제(Lowy I 등, (1980) Cell 22(3): 817-23) 유전자를 각각 tk-, hgprt- 또는 aprt-세포에 포함하지만 이에 제한되지 않는 다수의 선택 시스템을 사용할 수 있으며, 이들 모두 본원에 그 전체가 참고로 포함된다. 또한, 항대사제 내성은 다음 유전자에 대한 선택의 기초로 사용될 수 있다: 메토트렉세이트에 대한 내성을 부여하는 dhfr(Wigler M 등, (1980) *PNAS* 77(6): 3567-70; O'Hare K 등, (1981) *PNAS* 78: 1527-31); 미코페놀산에 대한 내성을 부여하는 gpt(Mulligan RC& Berg P (1981) PNAS 78(4): 2072-6); 아미노글리코사이드 G-418에 대한 내성을 부여하는 neo(Wu GY& Wu CH (1991) *Biotherapy* 3: 87-95; Tolstoshev P (1993) *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 32: 573-596; Mulligan RC (1993) *Science* 260: 926-932; 및 Morgan RA & Anderson WF (1993) *Ann Rev Biochem* 62: 191-217; Nabel GJ & Felgner PL (1993) *Trends Biotechnol* 11(5): 211-5); 및 히그로마이신에 대한 내성을 부여하는 hygro(Santerre RF 등, (1984) Gene 30(1-3): 147-56), 이들 모두는 본원에 그 전체가 참고로 포함됨. 재조합 DNA 기술 분야에서 일반적으로 알려진 방법은 원하는 재조합 클론을 선택하는 데 일상적으로 적용될 수 있고 이러한 방법은 예를 들어 Ausubel FM 등(eds.), *Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley& Sons,* NY(1993); Kriegler M, Gene *Transfer and Expression, A Laboratory Manual*, Stockton Press, NY(1990); 및 Dracopoli NC 등(eds.), Current Protocols in Human Genetics, John Wiley& Sons, NY(1994)에서의 12장과 13장; Colbère-Garapin F 등(1981) *J Mol Biol* 150: 1-14에 기술되어 있으며, 이들 모두 본원에 그 전체가 참조로 포함되어 있다.

[0486] 폴리펩티드의 발현 수준은 벡터 증폭에 의해 증가될 수 있다(리뷰를 위해 Bebbington CR & Hentschel CCG, The use of vectors based on gene amplification for the expression of cloned genes in mammalian cells in DNA cloning, p. 163-188. In DNA Cloning, Vol III, A Practical Approach. D. M. Glover(Ed.)(Academic Press, New York, 1987)을 참조하며, 이는 본원에 그 전체가 참고로 포함된다). 벡터 시스템에서의 마커가 증폭가능할 경우, 숙주 세포의 배양에 존재하는 억제제의 수준에서의 증가는 마커 유전자의 카피의 수를 증가시킬 것이다. 증폭된 영역은 관심 유전자와 연관되어 있으므로 폴리펩티드의 생산도 증가할 것이다(Crouse GF 등, (1983) *Mol Cell Biol* 3: 257-66, 이는 본원에 그 전체가 참고로 포함됨).

[0487] 숙주 세포는 본원에 기술된 2개 이상의 발현 벡터로 공동-형질감염될 수 있다. 두 벡터는 폴리펩티드의 동등한 발현을 가능하게 하는 동일한 선택가능한 마커, 예컨대 제1 중쇄 및 제2 중쇄 폴리펩티드를 함유할 수 있다. 숙주 세포는 2개 이상의 발현 벡터의 다른 양으로 공동-형질감염될 수 있다. 예를 들어, 숙주 세포는 제1 발현 벡

터와 제2 발현 벡터의 다음 비율 중 임의의 하나로 형질감염될 수 있다: 약 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:12, 1:15, 1:20, 1:25, 1:30, 1:35, 1:40, 1:45, 또는 1:50.

[0488] 대안적으로, 두 폴리펩티드 모두를 인코딩하고 발현할 수 있는 단일 벡터가 사용될 수 있다. 코딩 서열은 cDNA 또는 게놈 DNA를 포함할 수 있다. 발현 벡터는 모노시스트론 또는 멀티시스트론일 수 있다. 멀티시스트론 핵산 작제물은 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 유전자/뉴클레오티드 서열, 또는 2-5, 5-10, 또는 10-20개의 유전자/뉴클레오티드 서열의 범위를 인코딩할 수 있다. 예를 들어, 바이시스트론 핵산 작제물은 다음 순서로 프로모터, 제1 유전자 및 제2 유전자를 포함할 수 있다. 이러한 발현 벡터에서, 두 유전자 모두의 전사는 프로모터에 의해 구동될 수 있는 반면, 제1 유전자로부터 mRNA의 번역은 캡-의존적 스캐닝 메커니즘에 의해 이루어질 수 있고, 제2 유전자로부터 mRNA의 번역은 캡-독립적 메커니즘, 예를 들어 IRES에 의해 이루어질 수 있다.

[0489] 본원에서 기술된 폴리펩티드가 재조합 발현에 의해 생산되면, 그것은 예를 들어 크로마토그래피(예를 들어, 이온 교환, 친화도, 특히 단백질 A 이후의 특정 항원에 대한 친화도 및 사이징 컬럼 크로마토그래피), 원심분리, 차등 용해도 또는 단백질의 정제를 위한 임의의 다른 표준 기술에 의한, 단백질의 정제에 대해 당업계에 알려진 임의의 방법에 의해 정제될 수 있다. 더욱이, 본원에서 기술된 폴리펩티드는 본원에 기술되거나 달리는 정제를 용이하게 하기 위해 당업계에 알려진 이종 폴리펩티드 서열에 융합될 수 있다.

[0490] 구체예에서, 본원에 기술된 폴리펩티드는 단리되거나 정제된다. 구체예에서, 단리된 폴리펩티드는 단리된 폴리펩티드와 다른 항원 특이성을 갖는 다른 폴리펩티드가 실질적으로 없는 것이다. 예를 들어, 특정 구체예에서, 본원에 기술된 단백질의 제제는 세포 물질 및/또는 화학적 전구체가 실질적으로 없다. "세포 물질이 실질적으로 없는"이라는 언어에는 폴리펩티드가 단리되거나 재조합적으로 생산되는 세포의 세포 성분으로부터 분리된 폴리펩티드의 제제가 포함된다. 따라서, 세포 물질이 실질적으로 없는 폴리펩티드는 이종 단백질(본원에서 "오염 단백질"로도 지칭됨)이 약 30%, 20%, 10%, 5%, 2%, 1%, 0.5% 또는 0.1%(건조 중량 기준) 미만인 폴리펩티드의 제제 및/또는 폴리펩티드의 변이체, 예를 들어 폴리펩티드의 다른 번역-후 변형된 형태 또는 폴리펩티드의 다른 상이한 버전(예를 들어, 폴리펩티드 단편)을 포함한다. 폴리펩티드가 재조합적으로 생산되는 경우, 그것은 또한 일반적으로 배양 배지가 실질적으로 없으며, 즉 배양 배지는 단백질 제제의 부피의 약 20%, 10%, 2%, 1%, 0.5% 또는 0.1% 미만을 나타낸다. 폴리펩티드가 화학적 합성에 의해 생산될 때, 그것은 일반적으로 화학적 전구체 또는 다른 화학물질이 실질적으로 없으며, 즉 그것은 단백질의 합성에 관여하는 화학적 전구체 또는 다른 화학물질로부터 분리된다. 따라서, 이러한 단백질의 제제는 관심 분자 이외의 화학적 전구체 또는 화합물이 약 30%, 20%, 10% 또는 5%(건조 중량 기준) 미만이다. 구체예에서, 본원에 기술된 폴리펩티드는 단리되거나 정제된다.

[0491] 본원에 기술된 폴리펩티드는 단백질의 합성에 대해 당업계에 알려진 임의의 방법에 의해, 예를 들어, 화학 합성 또는 재조합 발현 기술에 의해 생산될 수 있다. 본원에 기술된 방법은 달리 명시되지 않는 한 분자 생물학, 미생물학, 유전자 분석, 재조합 DNA, 유기 화학, 생화학, PCR, 올리고뉴클레오티드 합성 및 변형, 핵산 혼성화 및 당업계의 기술 내의 관련된 분야에서의 통상적인 기술을 이용한다. 이들 기술은 예를 들어 본원에 인용된 참고문헌에 기술되어 있으며 문헌에 완전히 설명되어 있다. 예를 들어, Maniatis T 등, (1982) *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press; Sambrook J 등, (1989), *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Second Edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press; Sambrook J 등, (2001) *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Ausubel FM 등, *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons (1987년 및 연간 업데이트); *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons (1987년 및 연간 업데이트); Gait (ed.) (1984) *Oligonucleotide Synthesis: A Practical Approach*, IRL Press; Eckstein (ed.) (1991) *Oligonucleotides and Analogues: A Practical Approach*, IRL Press; Birren B 등, (eds.) (1999) *Genome Analysis: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press를 참조하며, 이들 모두 본원에 그 전체가 참조로 포함되어 있다.

[0492] 구체예에서, 본원에 기술된 폴리펩티드는 예를 들어 합성, DNA 서열의 유전자 조작을 통한 생성을 포함하는 임의의 수단에 의해 제조, 발현, 생성 또는 단리된다. 구체예에서, 이러한 폴리펩티드는 동물 또는 포유류(예를 들어, 인간)의 생체내 항체 생식세포 레퍼토리 내에 자연적으로 존재하지 않는 서열(예를 들어, DNA 서열 또는 아미노산 서열)을 포함한다.

[0493] **약학적 조성물**

[0494] 한 양태에서, 본 개시내용은 항체-매개된 장애(예를 들어, 자가항체-매개된 장애)를 치료하는 방법에 사용하기 위한 본원에 개시된 바와 같은 FcRn/항원-결합 분자를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 특정 구체예에서,

이들 조성물은 FcRn 결합 분자와 항원-결합 도메인을 포함하는 FcRn/항원-결합 분자를 포함한다. 일부 구체예에서, FcRn 결합 분자는 FcRn 길항제이다. 일부 구체예에서, FcRn 길항제는 FcRn에 대한 면역글로불린의 Fc 영역의 결합을 억제하는 변이체 Fc 영역 또는 이의 FcRn 결합 단편을 포함하거나 이로 구성된다. 일반적으로, 이들 FcRn 길항제는 생체내에서 FcRn에 대한 Fc-함유 작용제(예를 들어, 항체 및 이뮤노어드헤신)의 결합을 억제하며, 이는 Fc-함유 작용제의 분해 속도를 증가시키고, 동시적으로 이들 작용제의 혈청 수준을 감소시킨다.

[0495] 본 개시내용의 FcRn/항원-결합 분자는 전체 길이 IgG의 분자량(MW 약 150kDa)의 약 1/3인 약 50kDa에서 약 140kDa까지의 범위인 분자량을 갖는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자는 약 60kDa에서 약 104kDa까지의 분자량을 갖는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자는 60kDa에서 104kDa까지의 분자량을 갖는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자는 약 60kDa의 분자량을 갖는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자는 약 104kDa의 분자량을 갖는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자는 60kDa의 분자량을 갖는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자는 104kDa의 분자량을 갖는다.

[0496] 일부 구체예에서, 본 개시내용의 FcRn/항원-결합 분자는 전체 길이 IgG의 분자량(MW 약 150kDa)의 약 1/3인 약 50kDa에서 약 140kDa까지의 범위인 예측된 분자량을 갖는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자는 약 60kDa에서 약 104kDa까지의 예측된 분자량을 갖는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자는 60kDa에서 104kDa까지의 예측된 분자량을 갖는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자는 약 60kDa의 예측된 분자량을 갖는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자는 약 104kDa의 예측된 분자량을 갖는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자는 60kDa의 예측된 분자량을 갖는다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자는 104kDa의 예측된 분자량을 갖는다.

[0497] 본원에서 개시된 제형에는 단위 복용량 형태의 제제에 사용될 수 있는 약학적 조성물(예를 들어, 대상체 또는 환자에 대한 투여에 적합한 조성물)의 제조에 유용한 대량 약물 조성물이 포함된다. 구체예에서, 발명의 조성물은 약학적 조성물이다. 이러한 조성물은 발명의 하나 이상의 예방적 또는 치료적 작용제(예를 들어, FcRn/항원-결합 분자)(또는 다른 예방적 또는 치료적 작용제)의 예방적으로 또는 치료적으로 유효한 양 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함한다.

[0498] 일부 구체예에서 약학적 조성물은 근육내, 정맥내, 피내, 복강내, 피하, 경막외, 비강, 경구, 직장, 국소, 흡입, 협측(예를 들어, 설하), 및 경피 투여를 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 적합한 투여 경로를 통해 대상체에 대한 투여를 위해 제형화된다. 구체예에서, 약학적 조성물은 대상체에 대한 정맥내 투여에 적합하도록 제형화된다. 구체예에서, 약학적 조성물은 대상체에 대한 피하 투여에 적합하도록 제형화된다.

[0499] **치료 방법**

[0500] 개시내용은 또한 대상체에게 개시내용에 따른 FcRn/항원-결합 분자의 치료적으로 유효한 양 또는 동일한 것을 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는 대상체에서의 항체-매개된 장애(예를 들어, 자가항체-매개된 장애)를 치료하는 방법을 제공한다.

[0501] 일부 구체예에서, 항체-매개된 장애는 자가면역 질환이다. 일부 구체예에서, 자가면역 질환은 다음으로 구성된 군으로부터 선택된다: 이종성 췌도 이식 거부, 원형 탈모증, 강직성 척추염, 항인지질 항체 증후군, 자가면역 애디슨병, 알츠하이머병, 항중성구 세포질 자가항체(ANCA), 부신의 자가면역 질환, 자가면역 용혈성 빈혈, 자가면역 간염, 자가면역 심근염, 자가면역 호중구 감소증, 자가면역 난소염 및 고환염, 면역성 혈소판 감소증(ITP 또는 특발성 혈소판 감소성 자반증, 특발성 혈소판 감소성 자반증, 면역 매개된 혈소판 감소증, 또는 원발성 면역성 혈소판 감소증), 자가면역성 두드러기, 베체트병, 수포성 천포창(BP), 심근병, 캐슬만병, 복강 스프루-피부염, 만성 피로 면역 기능장애 증후군, 만성 염증성 탈수초성 다발신경병증(CIDP), 처그-스트라우스 증후군, 흉터성 천포창, CREST 증후군, 저온 응집소 질환, 크론병, 확장성 심근병, 원반상 루푸스, 후천성 표피수포증, 필수 혼합 냉이글로불린혈증, 인자 VIII 결핍, 섬유근육통-섬유근염, 사구체신염, 그레이브스병, 길랭-바레 증후군, 굿파스처 증후군, 이식편대숙주병(GVHD), 하시모토 갑상선염, A형 혈우병, 특발성 염증성 근병증(IIM), 특발성 막성 신경병증, 특발성 폐 섬유증, IgA 신경병증, IgM 다발신경병증, 면역-매개된 괴사성 근병증(IMNM), 청소년 관절염, 가와사키병, 편평태선, 경화태선, 홍반성 루푸스, 루푸스 신염, 메니에르병, 혼합 결합 조직 질환, 점막 유천포창, 다발성 경화증, 1형 당뇨병, 다초점성 운동 신경병증(MMN), 중증 근무력증(MG), 전신성 중증 근무력증(gMG), 근염, 부신생물성 수포성 유천포창, 임신성 유천포창, 심상성 천포창(PV), 잎상 천포창(PF), 악성 빈혈, 결절성 다발동맥염, 다발연골염, 다분절성 증후군, 류마티스성 다발성 근육통, 다발성 근염, 피부근염(DM), 괴사성 자가면역 근병증(NAM), 항합성효소 증후군(ASyS), 원발성 무감마글로불린혈증, 원발성 담관성 간경변, 건선, 건선성 관절염, 재발성 다발연골염, 레이노 현상, 라이터 증후군, 류마티스 관절염, 육아종증,

경피증, 쇼그렌 증후군, 고형 장기 이식 거부, 강직성-인격 증후군, 전신성 홍반 루푸스, 타카야스 동맥염, 중독성 표피괴사증(TEN), 스티븐스-존슨 증후군(SJS), 측두 동맥염/거대 세포 동맥염, 혈전성 혈소판 감소성 자반증, 궤양성 대장염, 포도막염, 피부염 포진성 혈관염, 항중성구 세포질 항체-연관된 혈관염, 백반증, 및 베게너 과립종증.

[0502] 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자는 항체 Fc 영역에 대한 FcRn 결합을 길항한다. 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자는 알부민에 대한 FcRn 결합을 길항하지 않는다.

[0503] 개시내용은 대상체에게 개시내용에 따른 치료적으로 유효한 양의 FcRn/항원-결합 분자 또는 동일한 것을 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는 대상체에서의 혈청 IgG를 감소시키는 방법을 제공한다. 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 투여에 이어서 대상체에서 적어도 하나의 IgG 하위유형이 감소된다. 일부 구체예에서, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 또는 이의 임의의 조합이 감소된다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 투여는 FcRn/항원-결합 분자의 단회 투여(예를 들어, 단회 치료적 투여)이다. 구체예에서, 혈청 IgG의 수준은 혈청 IgG의 기준선 수준과 비교하여 FcRn/항원-결합 분자의 투여에 이어서 대상체의 감소된다.

[0504] 구체예에서, 기준선 혈청 IgG 수준과 비교하여 적어도 약 40%의 총 혈청 IgG 감소가 얻어진다. 구체예에서, 기준선 혈청 IgG 수준과 비교하여 적어도 약 45%의 총 혈청 IgG 감소가 얻어진다. 구체예에서, 기준선 혈청 IgG 수준과 비교하여 적어도 약 50%의 총 혈청 IgG 감소가 얻어진다. 구체예에서, 기준선 혈청 IgG 수준과 비교하여 적어도 약 55%의 총 혈청 IgG 감소가 얻어진다. 구체예에서, 기준선 혈청 IgG 수준과 비교하여 적어도 약 60%의 총 혈청 IgG 감소가 얻어진다. 구체예에서, 기준선 혈청 IgG 수준과 비교하여 적어도 약 65%, 약 70%, 약 75% 또는 약 80%의 총 혈청 IgG 감소가 얻어진다. 구체예에서, 기준선 혈청 IgG 수준과 비교하여 적어도 약 65%의 총 혈청 IgG 감소가 얻어진다. 구체예에서, 기준선 혈청 IgG 수준과 비교하여 적어도 약 70%의 총 혈청 IgG 감소가 얻어진다. 구체예에서, 기준선 혈청 IgG 수준과 비교하여 적어도 약 75%의 총 혈청 IgG 감소가 얻어진다. 구체예에서, 기준선 혈청 IgG 수준과 비교하여 적어도 약 80%의 총 혈청 IgG 감소가 얻어진다.

[0505] 구체예에서, 혈청 IgG 수준은 기준선 혈청 IgG 수준과 비교하여 FcRn/항원-결합 분자의 투여에 이어서 대상체에서 감소된다. 구체예에서, 기준선 혈청 IgG 수준과 비교하여 약 40%의 총 혈청 IgG 감소가 얻어진다. 구체예에서, 기준선 혈청 IgG 수준과 비교하여 약 45%의 총 혈청 IgG 감소가 얻어진다. 구체예에서, 기준선 혈청 IgG 수준과 비교하여 약 50%의 총 혈청 IgG 감소가 얻어진다. 구체예에서, 기준선 혈청 IgG 수준과 비교하여 약 55%의 총 혈청 IgG 감소가 얻어진다. 구체예에서, 기준선 혈청 IgG 수준과 비교하여 약 60%의 총 혈청 IgG 감소가 얻어진다. 구체예에서, 기준선 혈청 IgG 수준과 비교하여 약 65%, 약 70%, 약 75% 또는 약 80%의 총 혈청 IgG 감소가 얻어진다. 구체예에서, 기준선 혈청 IgG 수준과 비교하여 약 65%의 총 혈청 IgG 감소가 얻어진다. 구체예에서, 기준선 혈청 IgG 수준과 비교하여 약 70%의 총 혈청 IgG 감소가 얻어진다. 구체예에서, 기준선 혈청 IgG 수준과 비교하여 약 75%의 총 혈청 IgG 감소가 얻어진다. 구체예에서, 기준선 혈청 IgG 수준과 비교하여 약 80%의 총 혈청 IgG 감소가 얻어진다.

[0506] 구체예에서, FcRn의 수준은 FcRn의 기준선 수준과 비교하여 FcRn/항원-결합 분자의 투여에 이어서 대상체에서 감소되지 않는다. 구체예에서, 기준선 FcRn 수준과 비교하여 약 1%, 2%, 3%, 4% 또는 5% 미만의 FcRn 감소가 관찰된다. 구체예에서, 기준선 FcRn 수준과 비교하여 약 10% 미만의 FcRn 감소가 관찰된다.

[0507] 구체예에서, 알부민의 수준은 알부민의 기준선 수준과 비교하여 FcRn/항원-결합 분자의 투여에 이어서 대상체에서 감소되지 않는다. 구체예에서, 기준선 알부민 수준과 비교하여 약 1%, 2%, 3%, 4% 또는 5% 미만의 알부민 감소가 관찰된다. 구체예에서, 기준선 알부민 수준과 비교하여 약 10% 미만의 알부민 감소가 관찰된다.

[0508] 구체예에서, 환자의 혈청 샘플에서 총 IgG, FcRn/항원-결합 분자, FcRn, 또는 알부민은 생물분석 방법을 사용하여 분석된다. 구체예에서, 환자의 혈청 샘플에서 총 IgG, FcRn/항원-결합 분자, FcRn, 또는 알부민은 ELISA 또는 자동 진단 분석기(IVD)를 사용하여 분석된다. 구체예에서, 환자의 혈청 샘플에서 총 IgG, FcRn/항원-결합 분자, FcRn, 또는 알부민은 ELISA를 사용하여 분석된다. 구체예에서, 환자의 혈청 샘플에서 총 IgG, FcRn/항원-결합 분자, FcRn, 또는 알부민은 자동 진단 분석기(IVD)를 사용하여 분석된다. 구체예에서, 환자의 혈액 샘플에서 총 FcRn은 생물 분석 방법, 바람직하게는 유세포분석, 현미경 또는 면역블롯을 사용하여 분석된다.

[0509] 일부 구체예에서, 총 혈청 IgG의 감소는 감소 곡선의 백분율 아래 면적(AUEC)에 의해 측정된다. 일부 구체예에서, 총 혈청 IgG의 감소는 총 혈청 IgG의 클리어런스(CL)에 의해 측정된다.

[0510] 일부 구체예에서, 총 혈청 IgG의 클리어런스는 FcRn/항원-결합 분자의 투여에 이어서 대상체에서 증가된다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 단회 치료적 투여에 이어서 대상체에서 총 혈청 IgG의 클리어런스는 에

프가르티기모드의 단회 치료적 투여에 이어서 대상체에서 총 혈청 IgG의 클리어런스와 유사하다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 단회 치료적 투여에 이어서 대상체에서 총 혈청 IgG의 클리어런스는 에프가르티기모드의 단회 치료적 투여에 이어서 대상체에서 총 혈청 IgG의 클리어런스와 유사하거나 동일하다. 일부 구체예에서, 총 혈청 IgG의 클리어런스는 에프가르티기모드의 단회 치료적 투여에 이어서 총 혈청 IgG의 클리어런스와 비교하여 FcRn/항원-결합 분자의 단회 치료적 투여에 이어서 대상체에서 증가된다. 일부 구체예에서, 총 혈청 IgG의 클리어런스는 에프가르티기모드의 단회 치료적 투여에 이어서 총 혈청 IgG의 클리어런스와 비교하여 FcRn/항원-결합 분자의 단회 치료적 투여에 이어서 대상체에서 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 100%, 적어도 125%, 적어도 150%, 또는 적어도 200%만큼 증가된다.

[0511] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 단회 투여에 이어서 대상체에서 총 혈청 IgG의 클리어런스는 동등한 양의 에프가르티기모드의 단회 투여에 이어서 대상체에서 총 혈청 IgG의 클리어런스와 비슷하다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 단회 투여에 이어서 대상체에서 총 혈청 IgG의 클리어런스는 동등한 양의 에프가르티기모드의 단회 투여에 이어서 대상체에서 총 혈청 IgG의 클리어런스와 유사하거나 동일하다. 일부 구체예에서, 총 혈청 IgG의 클리어런스는 동등한 양의 에프가르티기모드의 단회 투여에 이어서 총 혈청 IgG의 클리어런스와 비교하여 FcRn/항원-결합 분자의 단회 투여에 이어서 대상체에서 증가된다. 일부 구체예에서, 총 혈청 IgG의 클리어런스는 동등한 양의 에프가르티기모드의 단회 투여에 이어서 총 혈청 IgG의 클리어런스와 비교하여 FcRn/항원-결합 분자의 단회 투여에 이어서 대상체에서 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 100%, 적어도 125%, 적어도 150%, 또는 적어도 200%만큼 증가된다.

[0512] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 클리어런스는 에프가르티기모드의 단회 치료적 투여에 이어서 에프가르티기모드의 클리어런스와 비교하여 FcRn/항원-결합 분자의 단회 치료적 투여에 이어서 대상체에서 감소된다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 클리어런스는 에프가르티기모드의 단회 치료적 투여에 이어서 에프가르티기모드의 클리어런스와 비교하여 FcRn/항원-결합 분자의 단회 치료적 투여에 이어서 대상체에서 적어도 1-배수, 적어도 1.5-배수, 적어도 2-배수, 적어도 3-배수, 적어도 4-배수, 적어도 5-배수, 적어도 6-배수, 적어도 7-배수, 적어도 8-배수, 적어도 9-배수, 적어도 10-배수, 적어도 12-배수, 적어도 15-배수, 또는 적어도 20-배수 감소된다.

[0513] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 클리어런스는 동등한 양의 에프가르티기모드의 단회 투여에 이어서 에프가르티기모드의 클리어런스와 비교하여 FcRn/항원-결합 분자의 단회 투여에 이어서 대상체에서 감소된다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 클리어런스는 동등한 양의 에프가르티기모드의 단회 투여에 이어서 에프가르티기모드의 클리어런스와 비교하여 FcRn/항원-결합 분자의 단회 투여에 이어서 대상체에서 적어도 1-배수, 적어도 1.5-배수, 적어도 2-배수, 적어도 3-배수, 적어도 4-배수, 적어도 5-배수, 적어도 6-배수, 적어도 7-배수, 적어도 8-배수, 적어도 9-배수, 적어도 10-배수, 적어도 12-배수, 적어도 15배 또는 적어도 20-배수 감소된다.

[0514] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 클리어런스는 FcRn/항원-결합 분자의 단회 투여에 이어서 대상체에서 약 0.2, 약 0.19, 약 0.18, 약 0.17, 약 0.16, 약 0.15, 약 0.14, 약 0.13, 약 0.12, 약 0.11, 약 0.1, 약 0.09, 약 0.08, 약 0.07, 약 0.06 또는 약 0.05l/h 미만이다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 클리어런스는 FcRn/항원-결합 분자의 단회 투여에 이어서 대상체에서 0.2, 0.19, 0.18, 0.17, 0.16, 0.15, 0.14, 0.13, 0.12, 0.11, 0.1, 0.09, 0.08, 0.07, 0.06 또는 0.05l/h 미만이다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 클리어런스는 FcRn 길항제의 단회 투여에 이어서 약 0.05 내지 약 0.2l/h의 범위이다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 클리어런스는 FcRn/항원-결합 분자의 단회 투여에 이어서 대상체에서 약 0.2, 약 0.19, 약 0.18, 약 0.17, 약 0.16, 약 0.15, 약 0.14, 약 0.13, 약 0.12, 약 0.11, 약 0.1, 약 0.09, 약 0.08, 약 0.07, 약 0.06 또는 약 0.05l/h이다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 클리어런스는 FcRn 길항제의 단회 투여에 이어서 0.05 내지 0.2 l/h의 범위이다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 클리어런스는 FcRn/항원-결합 분자의 단회 투여에 이어서 대상체에서 0.2, 0.19, 0.18, 0.17, 0.16, 0.15, 0.14, 0.13, 0.12, 0.11, 0.1, 0.09, 0.08, 0.07, 0.06 또는 0.05l/h이다.

[0515] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 $t_{1/2,z}$는 에프가르티기모드의 단회 치료적 투여에 이어서 에프가르티기모드의 $t_{1/2,z}$와 비교하여 FcRn/항원-결합 분자의 단회 치료적 투여에 이어서 대상체에서 증가된다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 $t_{1/2,z}$는 에프가르티기모드의 단회 치료적 투여에 이어서 에프가르티기모드의 $t_{1/2,z}$

와 비교하여 FcRn/항원-결합 분자의 단회 치료적 투여에 이어서 대상체에서 적어도 0.5-배수, 적어도 1-배수, 적어도 1.5-배수, 적어도 2-배수, 적어도 3-배수, 적어도 4-배수, 적어도 5-배수, 적어도 6-배수, 적어도 7-배수, 적어도 8-배수, 적어도 9-배수, 적어도 10-배수, 적어도 12-배수, 적어도 15배 또는 적어도 20-배수 증가된다.

[0516] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 $t_{1/2,z}$는 동등한 양의 에프가르티기모드의 단회 투여에 이어서 에프가르티기모드의 $t_{1/2,z}$와 비교하여 FcRn/항원-결합 분자의 단회 투여에 이어서 대상체에서 증가된다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 $t_{1/2,z}$는 동등한 양의 에프가르티기모드의 단회 투여에 이어서 에프가르티기모드의 $t_{1/2,z}$와 비교하여 FcRn/항원-결합 분자의 단회 투여에 이어서 대상체에서 적어도 0.5-배수, 적어도 1-배수, 적어도 1.5-배수, 적어도 2-배수, 적어도 3-배수, 적어도 4-배수, 적어도 5-배수, 적어도 6-배수, 적어도 7-배수, 적어도 8-배수, 적어도 9-배수, 적어도 10-배수, 적어도 12-배수, 적어도 15-배수, 또는 적어도 20-배수 증가된다.

[0517] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 $t_{1/2,z}$는 FcRn/항원-결합 분자의 단회 투여에 이어서 대상체에서 약 3일, 약 3.5일, 약 4일, 약 4.5일, 약 5일, 약 5.5일, 약 6일, 약 6.5일, 약 7일, 약 7.5일, 약 8일, 약 8.5일, 약 9일, 약 9.5일, 약 10일, 약 10.5일, 약 11일, 약 11.5일, 약 12일, 약 12.5일, 약 13일, 약 13.5일, 약 14일, 약 14.5일, 약 15일, 약 15.5일, 약 16일, 약 16.5일, 약 17일, 약 17.5일, 약 18일, 약 18.5일, 약 19일, 약 19.5일, 약 20일, 약 20.5일, 약 21일, 약 21.5일, 약 22일, 약 22.5일, 약 23일, 약 23.5일, 약 24일, 약 24.5일, 약 25일, 약 25.5일, 약 26일, 약 26.5일, 약 27일, 약 27.5일, 약 28일, 약 28.5일, 약 29일, 약 29.5일, 또는 약 30일보다 크다.

[0518] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 $t_{1/2,z}$는 FcRn/항원-결합 분자의 단회 투여에 이어서 대상체에서 3일, 3.5일, 4일, 4.5일, 5일, 5.5일, 6일, 6.5일, 7일, 7.5일, 8일, 8.5일, 9일, 9.5일, 10일, 10.5일, 11일, 11.5일, 12일, 12.5일, 13일, 13.5일, 14일, 14.5일, 15일, 15.5일, 16일, 16.5일, 17일, 17.5일, 18일, 18.5일, 19일, 19.5일, 20일, 20.5일, 21일, 21.5일, 22일, 22.5일, 23일, 23.5일, 24일, 24.5일, 25일, 25.5일, 26일, 26.5일, 27일, 27.5일, 28일, 28.5일, 29일, 29.5일 또는 30일보다 크다.

[0519] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 $t_{1/2,z}$는 약 3일에서 약 30일의 범위에 있다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 $t_{1/2,z}$는 FcRn/항원-결합 분자의 단회 투여에 이어서 대상체에서 약 3일, 약 3.5일, 약 4일, 약 4.5일, 약 5일, 약 5.5일, 약 6일, 약 6.5일, 약 7일, 약 7.5일, 약 8일, 약 8.5일, 약 9일, 약 9.5일, 약 10일, 약 10.5일, 약 11일, 약 11.5일, 약 12일, 약 12.5일, 약 13일, 약 13.5일, 약 14일, 약 14.5일, 약 15일, 약 15.5일, 약 16일, 약 16.5일, 약 17일, 약 17.5일, 약 18일, 약 18.5일, 약 19일, 약 19.5일, 약 20일, 약 20.5일, 약 21일, 약 21.5일, 약 22일, 약 22.5일, 약 23일, 약 23.5일, 약 24일, 약 24.5일, 약 25일, 약 25.5일, 약 26일, 약 26.5일, 약 27일, 약 27.5일, 약 28일, 약 28.5일, 약 29일, 약 29.5일 또는 약 30일이다.

[0520] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 $t_{1/2,z}$는 3일에서 30일의 범위에 있다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자의 $t_{1/2,z}$는 FcRn/항원-결합 분자의 단회 투여에 이어서 대상체에서 3일, 3.5일, 4일, 4.5일, 5일, 5.5일, 6일, 6.5일, 7일, 7.5일, 8일, 8.5일, 9일, 9.5일, 10일, 10.5일, 11일, 11.5일, 12일, 12.5일, 13일, 13.5일, 14일, 14.5일, 15일, 15.5일, 16일, 16.5일, 17일, 17.5일, 18일, 18.5일, 19일, 19.5일, 20일, 20.5일, 21일, 21.5일, 22일, 22.5일, 23일, 23.5일, 24일, 24.5일, 25일, 25.5일, 26일, 26.5일, 27일, 27.5일, 28일, 28.5일, 29일, 29.5일, 또는 30일이다.

[0521] 일부 구체예에서, 개시내용의 1개-팔의 FcRn/항원-결합 분자는 2개-팔의 FcRn/항원-결합 분자(예컨대, 예를 들어, 전체 길이 항체)보다 더 효율적으로 항원을 쓸어낸다. 일부 구체예에서, 1개-팔의 FcRn/항원-결합 분자는 상응하는 2개-팔의 FcRn/항원-결합 분자보다 더 효율적으로 항원을 쓸어낸다. 다시 말해, 일부 구체예에서는 2개-팔의 FcRn/항원-결합 분자의 한 팔의 제거는 2개-팔의 FcRn/항원-결합 분자보다 더 효율적으로 항원을 쓸어내는 분자를 생성한다.

[0522] 본원에서 사용되는 "쓸어내다"는 분자가 혈청에서 항원을 제거하는 능력을 지칭한다. "쓸어냄"은 pH-민감성 항원 결합과 중성 또는 생리적 pH에서 적어도 임계 수준의 FcRn에 대한 결합 둘 모두를 갖는 분자(예컨대, 예를 들어, 항체)에 의해 수행될 수 있다. 예를 들어, 쓸어내는 분자는 항원-결합 도메인을 통해 항원에 결합하고 Fc

영역을 통해 FcRn에 결합하여, 항원/쓸어냄 항체 복합체의 세포 내재화를 초래할 수 있다. 그런 다음 항원은 산성 엔도솜에서 복합체로부터 방출되어 분해될 수 있다. 일부 구체예에서, 더 이상 항원에 결합되지 않은 쓸어내는 분자는 세포에 의해 혈청 안으로 다시 (예를 들어, 세포외배출에 의해) 방출될 수 있다.

[0523] 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자는 추가 치료제와 동시적으로 또는 순차적으로 대상체에게 투여된다. 구체예에서, 추가 치료제는 항염증제이다. 구체예에서, 추가 치료제는 코르티코스테로이드이다. 구체예에서, 추가 치료제는 리툭시맙, 다클리주맙, 바실릭시맙, 무로모나브-CD3, 인플릭시맙, 아달리무맙, 오말리주맙, 에팔리주맙, 나탈리주맙, 토실리주맙, 에쿨리주맙, 골리무맙, 카나키누맙, 우스테키누맙 또는 벨리무맙이다. 구체예에서, 추가 치료제는 백혈구 고갈제이다.

[0524] 구체예에서, 추가 치료제는 B-세포 고갈제이다. 구체예에서, B-세포 고갈제는 항체이다. 구체예에서, B-세포 고갈 항체는 CD10, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD24, CD37, CD53, CD70, CD72, CD74, CD75, CD77, CD79a, CD79b, CD80, CD81, CD82, CD83, CD84, CD85, 또는 CD86에 특이적으로 결합하는 항체이다.

[0525] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자는 정맥내로 투여된다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자는 주 1회, 2주 1회, 3주 1회, 4주 1회, 월 1회 또는 6주 1회 정맥내로 투여된다.

[0526] 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자는 피하로 투여된다. 일부 구체예에서, FcRn/항원-결합 분자는 주 1회, 2주 1회, 3주 1회, 4주 1회, 월 1회 또는 6주 1회 피하 주사로 투여된다.

[0527] **실시예**

[0528] 다음 실시예는 예시를 위해 제공되고 제한을 위한 것이 아니다.

[0529] **실시예 1: 시노몰구스 원숭이에서 항-HSA-ABDEG의 약동학/약력학**

[0530] MHC 클래스 I-관련된 수용체인 FcRn은 IgG(Ghetie 등, (1996) *Immunology Today* 18(12): 592-8) 및 알부민(Chaudhury 등, (2003) *Journal of Experimental Medicine* 197(3): 315-22)의 혈청 수준을 조절하는 데 중심적인 역할을 수행하고, 예를 들어 내피세포, 상피세포 및 조혈세포 예컨대, 단핵구, 대식세포, 수지상 세포 및 B 세포에서 곳곳으로 발현된다. IgG의 Fc 부분은 산성 pH(<6.5)에서 FcRn에 높은 친화도로 결합하지만 생리학적 pH(7.4)에서는 결합하지 않는다(Rodewald R., (1976) *Journal of Cell Biology* 71(2): 666-9). 돌연변이된 인간 IgG1-유래된 항체(MST-HN)는 FcRn에 더 높은 친화도와 감소된 pH 의존성으로 결합하고 FcRn-매개된 이송을 위해 야생형 IgG와 효과적으로 경쟁하여 마우스에서 IgG 수준이 빠른 감소를 초래한다(Vaccaro 등, (2005) *Nature Biotechnology* 23(10): 1283-8). 인간의 경우, 이러한 FcRn 차단제(또는 IgG 분해를 증강시키는 항체에 대해, "ABDEG")는 다중의 치료적 상황, 예를 들어, 전신성 홍반 루푸스, 중증 근무력증, 및 면역성 혈소판감소성 자반증(ITP) 또는 기타 항체-매개된 질환과 같은 자가면역 질환에서 자가반응성 항체의 클리어런스에서 바람직할 수 있다.

[0531] 에프가르티기모드는 ABDEG Fc 조작 기술을 활용하는 인간 IgG1 Fc-단편이다. 그의 추정되는 생체내 작용 메커니즘은 IgG 분해를 초래하는 FcRn-매개된 IgG 재순환의 구성적 차단이다. 에프가르티기모드의 효능은 대부분 그 약동학적 특성에 의존한다. 이 이유로 에프가르티기모드 분자의 반감기를 더욱 개선하여 더 낮은 용량 및/또는 덜 빈번한 투여를 허용할 수 있는 방법을 모색하는 것이 바람직하다. 약동학적 특성을 개선하는 효과적인 수단은 장수명 혈장 단백질에 결합함에 의한 것이다. 알부민은 혈장에서 가장 풍부한 단백질이고, 인간에서 19일의 반감기를 가지고 치료적 펩티드/단백질을 위한 최적의 비히클을 나타낼 수 있다.

[0532] 에프가르티기모드의 반감기를 더욱 연장하고 그 클리어런스를 지연시키기 위한 노력으로 에프가르티기모드의 두 Fc 도메인 모두의 N-말단에서, HSA-포적화 VHH 단편인 A1b23(서열번호: 42)을 융합하는 것(TA-A1b23-Fc-ABDEG)을 선택했다(**도 1**). A1b23은 본원에 그 전체가 참조로 포함된 WO 2012/175400에 기술되어 있다. TA-A1b23-Fc-ABDEG의 전체 길이 서열은 다음과 같다:

[0533] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSL
SRSSQGTLVTVSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT
VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPG(서열번호: 177).

[0534] 연구의 목적은 5mg/kg 또는 20mg/kg의 시노몰구스 원숭이에 대한 단회 정맥내 투여 후 TA-A1b23-Fc-ABDEG의 약동학 및 약력학 특성의 평가였다.

[0535] 시노몰구스 혈청에서 TA-A1b23-Fc-ABDEG의 측정 외에도, TA-A1b23-Fc-ABDEG에 대한 항-약물 항체(ADA)의 결정은 약물 노출에 미치는 임의의 영향을 조사하기 위해 수행되었다. Fc-ABDEG 분자의 두 Fc 도메인 모두의 N-말단에 항-HSA VHH 단편의 융합은 이 Fc-ABDEG(TA-A1b23-Fc-ABDEG)의 반감기와 효능(변경된 PD 프로파일(내인성 IgG 감소))이 에프가르티기모드와 비교하여 연장될 것으로 예상되었다.

[0536] 수컷 시노몰구스 원숭이(*Macaca fascicularis*)를 2개의 시험 그룹인, 그룹 1과 그룹 2로 나누었으며, 각각 대략적으로 동일한 평균 체중(가성-무작위 체중 계층화 절차)과 나이브 병력을 가진 원숭이 3마리로 구성되었다. 그룹 1과 그룹 2 둘 모두는 각각 20 및 5mg/kg b.w.로 TA-A1b23-Fc-ABDEG의 단회 정맥내 볼러스 주사(오른팔의 두 정맥)로 치료했다. 이 연구에 대한 용량 수준의 선택은 에프가르티기모드를 사용한 이전 연구를 기반으로 했다.

[0537] 혈액 샘플은 PK/PD/면역원성 측정을 위해 다음에서 수집되었다: 시험 1일차(TD1)(용량-전), TD1(투약 이전), TD1(5분), TD2(투약 후 24시간), TD3, TD4, TD6, TD8, TD11, TD15, TD18, TD22, TD29, TD36, 및 TD43. 전혈은 혈청 분리 튜브에 수집되었고 혈액 샘플은 원심분리 전 대략 30분 동안 실온에서 응고되도록 두었다. 원심분리 직후 혈청 샘플을 3 x 150 μL 분취량으로 분취하고 분석을 위해 배송될 때까지 -70℃ 이하에서 보관했다.

[0538] 약동학은 샌드위치 ELISA 방법을 사용하여 TA-A1b23-Fc-ABDEG 혈청 농도를 측정하여 평가했다. 간단히 말해서, 마우스 항-ABDEG 항체를 96-웰 면역 플레이트 상에 코팅하고 비-특이적 결합 부위를 차단했다. 다음으로, 100% 혈청 샘플을 정량화의 농도 범위(또는 적어도 최소 필요 희석(MRD))로 희석하고 신선한 교정 표준 및 품질 관리(QC) 샘플 세트와 함께 면역 플레이트 상에 첨가했다. 마지막에, TA-A1b23-Fc-ABDEG 수준은 HRP-접합된 염소 항-인간 Fc F(ab')2와 발색 기질 테트라메틸벤지딘(TMB)의 후속하는 첨가에 의해 시각화했다. 효소적 반응은 황산으로 중단시키고 450nm에서 광학 밀도 값을 Tecan 플레이트 판독기를 사용하여 기록했다.

[0539] 약력학은 샌드위치 ELISA 방법을 사용하여 총 시노몰구스 원숭이 IgG 혈청 수준을 측정하여 평가했다. 간단히 말해서, 다클론성 항-원숭이 IgG 항체(감마 사슬 특이적)를 96-웰 면역 플레이트 상에 코팅하고 비-특이적 결합 부위를 차단했다. 다음으로, 100% 혈청 샘플을 정량화의 농도 범위로 희석하고 신선한 교정 표준 및 품질 관리(QC) 샘플 세트와 함께 면역 플레이트 상에 첨가했다. 혈청 토끼 IgG의 총 수준은 HRP-접합된 염소 항-토끼 Fc F(ab')2와 발색 기질 테트라메틸벤지딘(TMB)의 후속하는 첨가에 의해 검출하고 시각화했다. 효소적 반응은 황산으로 중단시키고 450nm에서 광학 밀도 값을 Tecan 플레이트 판독기를 사용하여 기록했다.

[0540] 분자의 인간 IgG1 부분, ABDEG 치환 또는 항-HSA 모이어티에 대한 면역원성은 샌드위치 ELISA 방법을 사용하여 측정했다. 간단히 말해서, TA-A1b23-Fc-ABDEG를 96-웰 면역 플레이트 상에 코팅하고 비-특이적 결합 부위를 차단했다. 시노몰구스 원숭이 연구의 여러 투여-후 시점으로부터 혈청 샘플의 희석액을 적용했다. 항-약물 항체(ADA)는 HRP-접합된 항-원숭이 IgG 단일클론 항체(감마 사슬 특이적)와 발색 기질 테트라메틸벤지딘(TMB)의 후속하는 첨가에 의해 검출하고 시각화했다. 광학 밀도 값은 Tecan 플레이트 판독기를 사용하여 기록했다.

[0541] 약동학 데이터는 항-HSA VHH 단편(A1b23)에 대한 접합에 의한 Fc-ABDEG 반감기의 명확한 개선을 밝혔으며, 이는 20mg/kg 및 5mg/kg 용량의 경우 각각 평균 26.5일 및 28.2일로 다양한 군에서 13.4일에서 54일 사이의 범위였다(**도 2**). 용량 그룹 또는 단일 동물당 평가된 약동학 매개변수(반감기($T_{1/2}$), C_{max}, 곡선 아래 면적(AUC), 용량 비례 인자(DPF))에 대한 개요가 각각 **표 S1** 및 **표 S2**에 제시되어 있다. DPF 계산은 획득한 AUC 값을 기반으로 했다. AUC는 GraphPad Prism 7에 의해 계산했으며 여기서 기준선은 y=0으로 설정되었고 기준선 아래 또는 최소 Y에서 최대 Y까지의 거리의 10% 미만에 도달하는 피크는 무시했다. 반감기는 GraphPad Prism 7에서도 10일차까지 2상 붕괴 모델을 사용하여 계산했다(ADA는 14일차부로 됨). **표 S1**에 표시된 바와 같이, 용량 그룹당 평균 반감기, C_{max} 및 AUC는 용량 그룹당 개별 원숭이의 투여-후 시점당 평균 TA-A1b23-Fc-ABDEG 혈청 농도(n=2 중복, 연구 샘플 희석당 1x 중복)를 기준으로 계산했다(값은 **표 S2**에 표시됨).

[0542] **표 S1: 용량 그룹당 TA-A1b23-Fc-ABDEG의 평균 약동학적 매개변수**

그룹	투여	C_{max} (μg/mL)	AUC (h.μg/mL)	$T_{1/2}$ (d)	DPF
1	TA-A1b23-Fc-ABDEG (20 mg/kg IV)	664 ± 90	6638 ± 1997	27*	0.9
2	TA-A1b23-Fc-ABDEG (5 mg/kg IV)	155 ± 30	1851 ± 532	28 ± 23	1.0

[0543]

[0544] 결과는 PK 매개변수당 1 중복(n=1 중복, 용량 그룹당 원숭이 3마리)의 평균 ± SD를 보여준다.

[0545] * 원숭이 c1과 c3의 경우 정확한 2상 붕괴 적합을 확립할 수 없으므로 하나의 값만 포함했다(**표 S2** 참조).

[0546] **표 S2: 개별 동물당 TA-Alb23-Fc-ABDEG의 약동학적 매개변수**

[0547]

그룹	투여	동물	C_{max} (μg/mL)	AUC (d.μg/mL)	AUC (h.μg/mL)	$T_{1/2}$ (d)*	$T_{1/2}$ (h)*
1	TA-Alb23-Fc-ABDEG (20 mg/kg IV)	C1	671 ± 81.1	8695	208680	ND**	ND**
		C2	570.7 ± 187.4	4708	112992	26.5	636
		C3	749.6 ± 90.3	6510	156240	ND**	ND**
2	TA-Alb23-Fc-ABDEG (5 mg/kg IV)	C4	153.3 ± 4.3	1465	35160	13.4	322
		C5	126.0 ± 3.5	2458	58992	54.4	1306
		C6	186.7 ± 19.9	1629	39096	16.9	406

[0548] 결과는 PK 매개변수당 2 중복(n=2 중복, 중복에서 2x 연구 샘플 희석)의 평균 ± SD를 보여준다.

[0549] * $T_{1/2}$은 10일차까지 2상 붕괴를 사용하여 결정했다(ADA는 14일차부로 됨).

[0550] ** 2상 붕괴 피팅은 모호했고 정확한 $T_{1/2}$ 값을 얻을 수 없었다.

[0551] 정맥내 투여 후 TA-Alb23-Fc-ABDEG의 PK 프로파일은 에프가르티기모드와 비교하여 Fc-ABDEG 분자의 극적으로 증가된 반감기를 보여주었다. 계산된 Cmax 값은 마카크 시노몰구스의 추정된 평균 혈액 부피인 65mL/kg을 고려할 때 예상되는 범위 내에 있다. 20 및 5mg/kg 용량 그룹에 대해 예측된 Cmax는 각각 559 및 140 μg/mL였다. TA-Alb23-Fc-ABDEG 분자에 대한 반감기는 20mg/kg 및 5mg/kg 용량 그룹에 대해 각각 26.5일 및 28.2일인 반면 에프가르티기모드의 경우 대략 1.5일이다. TA-Alb23-Fc-ABDEG 혈청 수준의 명확한 감소가 대부분 동물에서 10일차부로 관찰되었으며, 이는 그 순간부로 항-약물 항체의 검출가능한 수준과 상관관계가 있다. AUC 값은 투여된 용량에 따라 선형적으로 증가하는 것으로 나타났으며, 이는 5mg/kg 및 20mg/kg 그룹 사이의 DPF가 0.9인 것으로 입증되었다.

[0552] IgG 감소는 적지만 용량-의존성이다; 5mg/kg의 용량에서는 약력학적 효과가 관찰되지 않는다. TA-Alb23-Fc-ABDEG의 20mg/kg 용량에서 IgG 클리어런스 효과를 관찰할 수 있었으며; 기준선 값(C3 제외 시)과 비교하여 IgG 수준에서 최대로 25% 감소였다. 게다가 최대 PD 효과에 도달하는 시간(T_{min})이 매우 길다. 5mg/kg 및 20mg/kg 용량 그룹의 경우 각각 21일 및 28일이 걸린다.

[0553] 5 또는 20mg/kg b.w. TA-Alb23-Fc-ABDEG의 단회 용량 후 시노몰구스 혈청에서 총 IgG 수준은 **도 3a-3b**에 용량-전 수준과 비교하여 도시되어 있다. 다양한 동물의 약력학적 매개변수는 **표 S3** 및 **표 S4**에 표시되어 있다.

[0554] **표 S3: 개별 동물당 TA-Alb23-Fc-ABDEG의 약력학적 매개변수**

[0555]

그룹	투여	동물	C_{min} (용량-전에 대한 %)	평균 C_{min} (용량-전에 대한 %)	T_{min} (일)
1	TA-Alb23-Fc-ABDEG (20 mg/kg IV)	C1	68.0	74.1 ± 9.2 *68.8 ± 1.2	14
		C2	69.7		21
		C3	84.7*		3
2	TA-Alb23-Fc-ABDEG (5 mg/kg IV)	C4	89.6	86.0 ± 3.6	17
		C5	82.5		28
		C6	86.0		14

[0556] 결과는 PD 매개변수당 2 중복(n=2 중복, 중복에서 2x 연구 샘플 희석)의 평균 ± SD를 보여준다.

[0557] * C3은 분석에서 제외되었다.

[0558] **표 S4: 용량 그룹당 TA-Alb23-Fc-ABDEG의 평균 약력학적 매개변수**

투여	C_{min} (용량-전에 대한 %)	T_{min} (일)
20 mg/kg TA-Alb23-Fc-ABDEG	74.1 ± 9.2 *68.8 ± 1.2	12.7 ± 9.1 *17.5 ± 4.9
5 mg/kg TA-Alb23-Fc-ABDEG	86.0 ± 3.6	19.7 ± 7.4

[0559]

[0560] 결과는 PD 매개변수당 1 중복(n=1 중복, 용량 그룹당 원숭이 3마리)의 평균 ± SD를 보여준다.

[0561] * C3은 분석에서 제외되었다.

[0562] TA-Alb23-Fc-ABDEG로 처리된 모든 동물은 10일차부로 항-약물 항체를 발전시켰다. 동물의 면역 반응은 **도 4**에 도시되어 있다. 인간 IgG1 부분, ABDEG 치환 또는 분자의 항-HSA 모이어티에 대한 항체가 시노몰구스 혈청 연구 샘플에 존재할 때, OD450에서의 증가가 검출될 수 있다. 두 투약 그룹 모두에서 TA-Alb23-Fc-ABDEG 분자의 주입 후 10일차부로 모든 동물에서 ADA 발전이 관찰되었다. C2, C3 및 C6은 다른 원숭이보다 상당히 더 높은 OD 신호와 더 두드러진 면역 반응을 보였으며, 그것들은 동일한 용량 그룹으로부터 유래하지 않았기 때문에, 아마도 투여된 TA-Alb23-Fc-ABDEG 용량(5mg/kg 대 20mg/kg)과 관련되지 않는다.

[0563] 이 연구의 목적은 시노몰구스 원숭이에서 5mg/kg 및 20mg/kg의 단회 정맥내 볼러스 주사 후 2개-팔의 N-말단 항-HSA-Fc-ABDEG(TA-Alb23-Fc-ABDEG)의 약동학, 약력학 및 면역원성 특성을 결정하는 것이었다. Fc-ABDEG의 N-말단에 2개의 항-HSA VHH 단편의 추가는 에프가르티기모드에 비해 분자의 반감기와 효능이 연장될 것으로 예측되었다. 이 연구에서 TA-Alb23-Fc-ABDEG의 PK 프로파일은 에프가르티기모드에 비해 Fc-ABDEG 분자의 증가된 반감기를 입증했다. TA-Alb23-Fc-ABDEG 분자에 대한 반감기는 20mg/kg 및 5mg/kg 용량 그룹에 대해 각각 26.5일 및 28.2일인 반면, 에프가르티기모드의 경우 대략 1.5일이다. 그러나, TA-Alb23-Fc-ABDEG 분자는 두 투여 그룹 모두에서 내인성 시노몰구스 혈청 IgG에 대한 최소한의 영향을 미쳤다(관찰된 최대 감소는 용량-전 수준과 비교하여 25%였다; 20mg/kg 용량 그룹). 이는 20mg/kg 에프가르티기모드의 투여가 주사 후 첫 10일 이내에 총 혈청 IgG의 적어도 50% 감소를 초래한 시노몰구스 원숭이에서 다른 연구의 데이터와는 매우 대조적이다. 시험관내 시험은 TA-Alb23-Fc-ABDEG의 기능성은 에프가르티기모드에 비해 낮은 것을 시사했다. 더욱이, 가속화된 TA-Alb23-Fc-ABDEG 클리어런스가 대부분의 동물에서 10일차부로 관찰되었으며, 이는 해당 시점부로 항-약물 항체의 검출 가능한 수준과 상응한다.

[0564] **실시예 2: 시노몰구스 원숭이에서 Fc-ABDEG-항-HSA의 약동학/약력학**

[0565] 실시예 1에서 기술된 바와 같이, 그 N-말단에서 HSA를 표적화하는 VHH 단편 Alb23(N-말단 상에 2개의 Alb23 알부민-결합 팔을 갖는 Alb23-Fc-ABDEG)과 융합된 에프가르티기모드(Fc-ABDEG 단편)는 시노몰구스 원숭이에서 증가된 반감기를 입증했지만 내인성 시노몰구스 IgG의 클리어런스에 대한 눈에 띄는 약력학적 효과는 없었다. Fc-ABDEG의 N-말단 상에 항-HSA VHH 단편을 배치하면 분자의 Fc-ABDEG 부분이 FcRn을 점유하는 것을 방지할 수 있고, 따라서 FcRn에 결합하기 위해 내인성 IgG와 덜 효율적으로 경쟁할 수 있다고 가정했다. 따라서, 이 연구에서 에프가르티기모드는 에프가르티기모드의 C-말단에 있는 2개 Alb23 VHH와 융합되었다(TA-Fc-ABDEG-Alb23)(**도 5**). TA-Fc-ABDEG-Alb23의 전체 길이 서열은 다음과 같다:

[0566] DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS(서열번호: 178).

[0567] 이전에, TA-Fc-ABDEG-Alb23(C-말단 상에 항-HSA VHH 단편)로 장기화된 PK가 인간 FcRn 및 인간 알부민 형질전환 AlbuMus 마우스에서 관찰되었다. 중요한 점은 동일한 모델에서, Fc-ABDEG-Alb23는 또한 TA-Alb23-Fc-ABDEG(N-말단 상에 항-HSA VHH 단편)와 대조적으로 순환하는 사전장입된 인간 IgG의 클리어런스에 대한 현저한 PD 효과를 입증하였다. 이들 발견은 시노몰구스 원숭이에서 TA-Fc-ABDEG-Alb23(C-말단 상에 항-HSA VHH 단편)의 추가 연구를 가능하게 했다.

[0568] 이 연구에서 동물에 적용된 절차는 PharmaLegacy Laboratories IACUC에서 검토 및 승인했다. 간단히 말해서, 총 6마리의 나이브 암컷 시노몰구스 원숭이(2.5-5kg)를 무작위로 2개 그룹으로 할당하였다. 원숭이에는 30mg/kg 또는 75mg/kg TA-Fc-ABDEG-Alb23을 두정정맥 또는 대퇴정맥을 통해 IV로 단회-투약했다. 혈액 샘플은 **표 S5**에 기술된 일정에 따라 PD, PK, ADA, 알부민 분석, 뿐만 아니라 혈액학, 임상 생화학, 및 응고 분석을 위해 4주 동안

치료 전(용량-전)과 치료 후에 수집했다.

[0569] **표 S5: 샘플 수집 요약**

샘플	시점	용도
혈청	용량-전 D-7, D-1, -5 분, 및 용량 후 5 분, 2, 6, 24, 48, 72, 120, 168, 240, 336, 408, 504, 648 시간	PD
혈청	PD 와 동일한 일정	PK
혈청	용량-전 D-7, 및 용량 후 72, 168, 336, 648 시간	ADA
혈청	PD 와 동일한 일정	알부민 시험
전혈	용량-전 D-7, -5 분, 및 용량 후 6 24, 336, 648 시간	혈액학: WBC, RBC, HCT, MCV, RDW, HGB, MCH, MCHC, PLT, MPV, MON, NEUT, LYM, ESO, BAS
혈청	용량-전 D-7, -5 분, 및 용량 후 6 24, 336, 648 시간	임상 화학: ALT, AST, ALP, GGT, CK, CRE, TP, ALB, GLB, A/G, TBIL, CHOL, TG, GLU, UREA, Ca, P, Na, K, Cl, HDL, LDL
혈장	용량-전 D-7, -5 분, 및 용량 후 6 24, 336, 648 시간	응고: APTT, PT, TT, Fib, D-이량체

[0570]

[0571] 약력학은 적격 샌드위치 ELISA를 사용하여 총 시노몰구스 원숭이 IgG 혈청 수준을 측정함에 의해 평가했다. 간단히 말해서, 재조합 마우스 항-원숭이 IgG(Southern Biotech, 카탈로그 번호 4700-01, 1° H3418-SH51)를 96-웰 면역플레이트 상에 0.5㎍/mL로 코팅했다. 연구 혈청 샘플을 1:500000으로 희석하고 코팅된 면역플레이트 상에서 신선한 10-점 시노몰구스 원숭이 IgG 교정 곡선(MyBioSource, 카탈로그 번호 MBS135162, LOT CY-GF-816) 및 3개의 동결 품질 관리(QC) 샘플: HQC, 희석 QC(100% 시노몰구스 원숭이 혈청을 1:500000으로 희석), 및 LQC와 함께 22℃에서 온도 조절된 쉐이킹 인큐베이터에서 2시간 동안 인큐베이션했다. IgG는 마우스 항-원숭이 IgG HRP-접합(Southern Biotech, 카탈로그 번호 4700-05, 1° H3418-YG59D)에 의해 1시간 동안 검출했다. 플레이트는 테트라메틸벤지딘(TMB) 기질을 대략적으로 15분 동안 첨가하여 현상했다. 효소적 반응은 황산으로 중단시키고 450nm에서 광학 밀도 값은 Tecan 플레이트 판독기를 사용하여 기록했다. 풀링된 시노몰구스 원숭이 혈청을 사용했다. ELISA 방법은 교정 범위, 정밀도, 정확도, 특이성, 희석 선형성, 및 약물 간섭과 관련하여 사내에서 완전히 적격화되었다.

[0572] 원숭이 혈청에서의 TA-Fc-ABDEG-Alb23의 농도는 샌드위치 전기화학발광 면역검정(ECLIA) 방법을 사용하여 결정했다. 간단히 말해서, 비특이적 결합 부위를 차단한 후, 스트렙타비딘 코팅된 96-웰 MSD SECTOR 플레이트를 바이오틴화된 마우스 항-ABDEG로 1시간 동안 코팅했다. 다음으로, 100% 연구 혈청 샘플을 정량화의 농도 범위 또는 적어도 필요한 최소 희석(MRD)으로 희석하고 100% 풀링된 원숭이 혈청과 두 세트의 냉동 QC 샘플(HQC, MQC 및 LQC)에서 새로운 12-점 교정 곡선으로 200000ng/mL에서 390ng/mL까지의 TA-Fc-ABDEG-Alb23(Evitria, #903724.1, E17404, 12214-SEC)과 함께 면역 플레이트 상에서 22℃에서 1시간 동안 온도 조절된 쉐이킹 인큐베이터에서 인큐베이션했다. TA-Fc-ABDEG-Alb23은 30분 동안 술포-태그가 붙은 VHH 단편의 후속 첨가에 의해 검출했다. TA-Fc-ABDEG-Alb23의 수준은 MSD 판독기를 사용하여 1x MSD READ 완충액에서 5-분 인큐베이션 단계 후에 발전했다. 적용된 ECLIA 방법은 교정 범위, 정밀도, 정확도, 매트릭스 효과, 선택성, 희석 선형성 및 안정성과 관련하여 사내에서 목적에 적합하게 적격화되었다. 이 방법의 MRD는 1:50으로 설정되었고 민감도(LLOQ)는 100% 혈청에서 390.6ng/mL이었다.

[0573] 비-구획 PK 분석(NCA)은 Phoenix® WinNonlin® 버전 8.3(Copyright ⓒ 1998 - 2020, Certara L.P., USA)을 사용하여 수행했다. NCA 분석은 동물당 개별 혈장 농도에 대해 수행했다. Phoenix® WinNonlin®에서 NCA 계산 방법 "선형 상향 로그 하향" 및 용량 옵션 "IV 볼러스"를 적용하였다.

[0574] TA-Fc-ABDEG-Alb23에 대한 면역 반응의 존재는 샌드위치 ELISA를 사용하여 측정되었다. 간단히 말해서, TA-Fc-ABDEG-Alb23은 96-웰 면역 플레이트 상에 1㎍/mL로 코팅되었고 비-특이적 결합 부위는 1% 카제인-PBS(G-Bioscience, Part #097B, Lot #212206)로 차단되었다. 0.1% 카제인-PBS에서 용량-전과 용량-후에 1:10000 희석의 시노몰구스 원숭이 혈청을 적용하고 쉐이킹 인큐베이터에서 1시간 동안 인큐베이션했다. 플레이트를 세정하고, 1:10000 희석에서의 마우스 항-원숭이 IgG-HRP(Southern Biotech, #4700-05, 클론 SB108a, H3418-YG59D)를

첨가하고 1시간 동안 인큐베이션했다. 플레이트는 TMB 기질을 10분 동안 첨가하여 현상했다. 효소적 반응은 황산으로 중단하고 450nm에서 광학 밀도 값을 Tecan 플레이트 판독기를 사용하여 기록했다.

[0575] 혈청에서의 알부민 농도는 브로모크레졸 그린(BCG) 비색 검정을 사용하여 결정했다. 간단히 말해서, 100% 연구 혈청 샘플 3μL를 BCG 시약(0.05M 석신산 완충액, 2.4g/L Brij™ 35, 1.8e-4M BCG) 300μL와 혼합하고 37℃에서 1분 동안 인큐베이션했다. 알부민 수준은 600nm에서 마이크로플레이트 흡광도 판독기에 의해 측정했다. 연구 샘플은 49.6g/L에서 알부민 표준 및 10, 27, 44, 60g/L에서 인간 알부민(Wako Diagnostics/Chemicals)을 갖는 QC 샘플 세트와 함께 분석했다. 혈청 알부민 농도는 다음 공식에 의해 계산했다: 알부민 농도(g/L) = ((OD 샘플 - OD 블랭크)/(OD 표준 - OD 블랭크)) X 표준의 농도(g/L). TA-Fc-ABDEG-Alb23은 이 검정에서 간섭을 보이지 않았다.

[0576] 30 및 75mg/kg 용량에서 단회 IV 투여 후 TA-Fc-ABDEG-Alb23의 약력학적 효과를 평가하기 위해, **표 S5**의 출혈 계획에 따라 기준선(용량-전) 및 용량-후에 혈청 샘플에서의 총 순환 IgG의 수준을 결정했다. 획득한 IgG 농도는 TA-Fc-ABDEG-Alb23 투여 이전 5분(0일차, -5분)에 용량-전 대비 백분율로 플롯팅되었다(**도 6a-6b**). TA-Fc-ABDEG-Alb23은 30 및 75mg/kg의 용량 그룹에서의 개별 원숭이에서 각각, IgG C_{min}으로 정의된, 46% 및 51%의 관찰된 최대 총 IgG 감소로 총 순환 IgG의 클리어런스에 대한 뚜렷한 PD 효과를 입증하였다(**도 6a-6b, 표 S6**). 30 및 75mg/kg의 용량 그룹에서의 평균 총 혈청 IgG C_{min}은 각각 60.9±7.7% 및 54.2±4.5%였고, C_{min}까지의 평균 시간(T_{min})은 각각 11.3±5.1일 및 12.3±4.0일이었다. 전반적으로, TA-Fc-ABDEG-Alb23을 투약한 6마리의 원숭이 중 4마리(G1-1, G1-2, G2-2, G2-3)의 경우 IgG 수준이 감소한 상태로 유지되었으며 기준선으로의 회복은 21 및 27일차 사이에만 관찰되었다.

[0577] TA-Fc-ABDEG-Alb23 투여 후 원숭이에서 발달된 ADA의 잠재적 역할은 배제할 수 없고 총 순환 IgG에 대한 PD 효과를 해석할 때 고려해야 한다. 두 원숭이, G1-3과 G2-1은 주사-후 10일차 후에 IgG 수준이 증가하여 이들 원숭이에서 PD 효과의 지속기간을 관찰하고 이에 대해 결론 내리기 어렵게했다. 원숭이 G2-2는 예상치 못한 IgG 고갈 프로파일을 보였다: 5 및 7일차 사이에 IgG 수준이 기준선 수준으로 다시 증가한 후 IgG 수준이 다시 감소했다. 이 편차 프로파일의 이유는 명확하지 않고 ADA 발달과 관련이 있을 수 있다.

[0578] G1-1, G1-2 및 G1-3, 그리고 G2-1, G2-2 및 G2-3에 각각 30 또는 75mg/kg 용량으로 TA-Fc-ABDEG-Alb23을 투약했다. IgG C_{min}은 용량-전에 대한 %(0일차 -5분에 대한 %)로 표현하여, TA-Fc-ABDEG-Alb23 투여 후 개별 원숭이에서 검출된 총 순환 IgG의 최소 수준(가장 깊은 PD 반응)을 나타낸다. IgG T_{min}은 IgG C_{min}이 관찰된 연구 일자를 나타낸다(**표 S6**).

[0579] **표 S6: 시노몰구스 원숭이에서 TA-Fc-ABDEG-Alb23의 약력학적 매개변수의 요약**

그룹	TA-Fc-ABDEG-Alb23, 용량, 경로	동물 ID	IgG C_{min}, %	그룹 평균 IgG C_{min} ± SD, %	IgG T_{min}, 일수	그룹 평균 IgG T_{min} ± SD, 일
1	30 mg/kg, IV	G1-1	54.6	60.9 ± 7.7	10	11.3 ± 5.1
		G1-2	58.6		17	
		G1-3	69.4		7	
2	75 mg/kg, IV	G2-1	56.9	54.2 ± 4.5	10	12.3 ± 4.0
		G2-2	56.8		17	
		G2-3	49		10	

[0580]

[0581] 30 및 75mg/kg 용량에서 단회 IV 투여 후 TA-Fc-ABDEG-Alb23의 PK 프로파일을 평가하기 위해, TA-Fc-ABDEG-Alb23 수준은 **표 S5**의 출혈 계획에 따라 혈청 용량-후 샘플에서 결정되었다. 얻은 TA-Fc-ABDEG-Alb23 농도는 연구의 과정 동안 시간에 걸쳐서 플롯팅되었다(**도 7a-7b**). 30mg/kg 투약 그룹의 경우, 3마리 중 2마리의 원숭이가 G1-3의 경우 7일차, G1-2의 경우 14일차에 시작하는 TA-Fc-ABDEG-Alb23 수준의 가파른 비-선형적 감소를 보였다. 75mg/kg 투약 그룹의 모든 원숭이는 G2-2의 경우 7일차부로, G2-1 및 G2-3의 경우 10일차부로 시작하는 TA-Fc-ABDEG-Alb23 수준의 비슷하게 급격한 감소를 보였다. TA-Fc-ABDEG-Alb23 농도는 21일차에도 모든 원숭이의 혈청에서 여전히 정량화할 수 있었다. 두 용량 그룹 모두에서의 주사 후 약 1주일에 어느 정도 시작하는 관찰된 Fc-ABDEG-Alb23의 순환으로부터 갑작스러운 비-선형적 제거는 아마도 ADA에 의해 매개되었을 수 있다. ADA를 분석하고 아래에서 자세히 설명한다.

[0582] ADA가 검출된 혈청(**도 8a-8b**)에서 TA-Fc-ABDEG-A1b23 농도의 대부분이 언급된 예상치 못한 급격한 농도 하락과 함께 비정상적인 시간-농도를 초래했기 때문에, NCA 분석으로부터 ADA-양성 값을 제외하는 것이 정당하다고 간주되었다. 무효한 AUC_{inf}의 경우 노출의 비교를 위해, 0 내지 10일로부터 부분 AUC인 $AUC_{(0-10)}$을 계산했다. 동물 G2-2의 경우 t_{last}가 5일이었기 때문에 10-일 값을 외삽해야 했다. C_{max}, $AUC_{(0-10)}$ 및 $t_{1/2,z}$(말단 반감기)에 대한 값은 **표 S7**에 요약되어 있다. 30mg/kg에 대하여 75mg/kg에서 평균 C_{max}와 평균 $AUC_{(0-10)}$의 비율이 C_{max}의 경우 2.4이고 $AUC_{(0-10)}$의 경우 2.5로 용량의 2.5 비율에 가까웠고 평균 용량-정규화된 값 사이에는 관련 차이가 없었기 때문에 C_{max}와 $AUC_{(0-10)}$ 둘 모두는 용량 비례 방식으로 용량으로 증가했다. C_{max}에 대한 측정된 값은 시노몰구스 마카크에서 순환 혈액 부피를 55mL/kg(범위 55-75mL/kg)으로 고려했을 때 투여된 용량에 대해 예상되는 계산된 C_{max} 값(각각 30 및 75mg/kg에 대해 991㎍/mL 및 2479㎍/mL)과 잘 일치했다. 두 용량 모두에 대해 평균 최종 반감기가 대략적으로 10일로 나타났다. 최종 반감기의 변동성은 중간 내지 높지만 이는 이후 시점에서 ADA로 인한 짧은 관찰 시간에 의해 기인할 수 있다. 모든 동물에서 $AUC_{\%extr}$가 >20% AUC_{inf}이므로 신뢰할 수 없는 것으로 간주되어 사용해서는 안 된다.

[0583] G1-1, G1-2 및 G1-3, 그리고 G2-1, G2-2 및 G2-3에는 각각 30 또는 75mg/kg 용량에서의 TA-Fc-ABDEG-A1b23을 투약했다. C_{max}는 주사-후 5분에 PK ELISA로 측정했다. 노출의 비교를 위해 0 내지 10일의 부분 AUC인 $AUC_{(0-10)}$을 계산했다. $t_{1/2,z}$는 말단 제거 단계 반감기이다(**표 S7**).

[0584] **표 S7: 시노몰구스 원숭이에서 TA-Fc-ABDEG-A1b23의 약동학적 매개변수의 요약**

그룹	Fc-ABDEG-Alb23, 용량, 경로	동물 ID	C_{max}, μg/ml		$AUC_{(0-10)}$, 일 *μg/ml		$t_{1/2,z}$, 일	
			개별 ± SD	그룹 평균 ± SD	개별 ± SD	그룹 평균 ± SD	개별 ± SD	그룹 평균 ± SD
1	30 mg/kg i.v.	G1-1	1106 ± 20	1044 ± 117	6209	5696 ± 817	15	9.7 ± 5.3
		G1-2	1117 ± 48		6124		9.3	
		G1-3	909 ± 24		4754		4.5	
2	75 mg/kg i.v.	G2-1	2647 ± 66	2466 ± 371	14488	13945 ± 1400	13	10 ± 3.7
		G2-2	2039 ± 54		12356		6.1	
		G2-3	2712 ± 33		14993		12	

[0585]

[0586] 연구의 과정 동안 TA-Fc-ABDEG-A1b23에 대한 면역 반응을 평가하기 위해, ADA의 존재는 1:10000 희석된 혈청 샘플을 사용한 샌드위치 ELISA에 의해 분석되었다(**도 8a-8b**). TA-Fc-ABDEG-A1b23에 대한 ADA는 7-14일차부로 연구에 포함된 모든 원숭이에서 관찰되었다. 이 방법으로 더 높은 용량의 TA-Fc-ABDEG-A1b23으로 ADA 반응의 수준에서 증가는 관찰되지 않았다. 주목할 점은, 30mg/kg 용량 그룹에서의 다른 원숭이와 비교하여 14일차에 원숭이 G1-3에서 가장 높은 ADA 신호가 검출되었다. 원숭이 G2-2는 이 연구에서의 모든 동물 중에서, 주사-후 7일차에서 이미 ADA를 갖는, 가장 빨리 검출된 반응을 보였다.

[0587] 시노몰구스 원숭이에 투여 후 알부민 수준에 대한 TA-Fc-ABDEG-A1b23의 잠재적 영향을 평가하기 위해, 연구 기간 전반에 걸쳐서 총 혈청 알부민 수준을 **표 S5**의 계획에 따라 기준선(용량-전)과 용량-후에 96-웰 플레이트 포맷에서의 BCG 검정으로 측정했다. 얻은 알부민 농도를 TA-Fc-ABDEG-A1b23 투여 이전 0일차, -5분에서 용량-전 대비 백분율로 플롯팅하였다(**도 9a-9b**). 3 동물 중 2(30mg/kg 그룹)인, 원숭이 G1-1과 G1-3의 경우, 혈청 알부민 수준은 각각 14 및 27일차에 용량-전 대비 82%와 67%로 최대 하락(알부민 C_{min})을 보였다(**표 S8**). 이 하락은 연구가 끝날 때 기준선으로 돌아오지 않았다. 원숭이 G1-2(75mg/kg 그룹)도 용량-전 수준와 비교하여 전반적으로 알부민의 하락을 보였으며 가장 낮은 수준은 21일차에 검출되었다. 75mg/kg 그룹에서의 원숭이는 G2-1, G2-2 및 G2-3의 경우 각각 21, 17 및 17일차에 용량-전 수준에 대해 72%, 82% 및 84%로 떨어진 알부민 수준의 하락을 보였다. 원숭이 G2-2 및 G2-3의 경우, 알부민 수준은 G2-1에 대비하여 27일차에 기준선으로 돌아왔다.

[0588] 부가적으로, 알부민 농도는 자동화된 생물분석기를 사용하지만 동일한 BCG 키트로 용량-전(-7일차, 0일차 -5분) 및 용량-후(0일차 6시간, 1일차, 14일차, 27일차)에 혈액 생화학 패널의 일부로 분석되었다. 이 형식의 BCG 검정에서 알부민 수준의 최대 하락은 14일차에 관찰되었다(**표 S9** 및 **S10**). 전반적으로 두 BCG 검정 형식(96-웰 플레이트 및 생물석기) 모두는 14일차에서 비교하여 TA-Fc-ABDEG-A1b23 투여 후 알부민 수준의 하락에서 유사한 추세를 보였다.

[0589] **표 S8: 96-웰 플레이트 형식에서 BCG 검정으로 측정한 관찰된 알부민 수준의 요약**

그룹	Fc-ABDEG-Alb23, 용량	동물 ID	알부민 C_{min}, %	알부민 T_{min}, 일
1	30 mg/kg i.v.	G1-1	82	14
		G1-2	93	21
		G1-3	67	27
2	75 mg/kg i.v.	G2-1	72	21
		G2-2	82	17
		G2-3	84	17

[0590]

[0591] **표 S8**에서 G1-1, G1-2, 및 G1-3, 그리고 G2-1, G2-2, 및 G2-3에 각각 30 또는 75mg/kg 용량에서 TA-Fc-ABDEG-A1b23을 투약했다. 알부민 C_{min}은 용량-전 대비 백분율(0일차 -5분에 대한 %)로 표현하여, TA-Fc-ABDEG-A1b23 투여 후 개별 원숭이에서 검출된 혈청 알부민의 최소 수준을 나타낸다. 알부민 T_{min}은 알부민 C_{min}이 관찰될 때 연구의 일자를 나타낸다.

[0592] **표 S9: 2가지 다른 형식: 96-웰 플레이트와 생물분석기에서 BCG 검정으로부터 결과의 비교**

원숭이	96-웰 플레이트, mg/mL						생물분석기, mg/mL					
	-7 일차	-5 분	6 시간	1 일차	14 일차	27 일차	-7 일차	-5 분	6 시간	1 일차	14 일차	27 일차
G1-1	36.3	36.7	35.1	34.6	30.1	34.1	45.6	45.9	45.6	43.4	38.1	39.6
G1-2	32.6	28.2	31.6	30.4	28.8	27.9	43.2	43.2	43.9	42.2	39.6	39.2
G1-3	32.7	34.6	32.0	32.7	24.4	23.3	41.6	40.8	40.4	40.4	32.5	32.0
G2-1	41.3	39.6	40.7	37.4	31.8	32.2	46.7	43.3	45.1	43.3	35.6	38.9
G2-2	31.6	33.3	34.7	34.0	29.4	33.0	39.7	34.8	38.0	36.3	32.0	34.5
G2-3	37.4	35.8	38.0	37.8	32.1	35.0	43.5	43.8	43.4	42.2	37.3	40.5

[0593]

[0594] **표 S9**에서, 용량-전(-7일차, 0일차 -5분) 및 용량-후(0일차 6시간, 1일차, 14일차, 27일차)에서 절대 농도(mg/mL)는 96-웰 플레이트 또는 생물분석기인, 2가지 기술을 사용하여 측정된 것을 보여준다. 14일차에 혈액 생화학 패널(생물분석기)에서 사용된 시점 중에서 알부민의 최대 감소가 검출되었다.

[0595] **표 S10: 2가지 다른 형식: 96-웰 플레이트와 생물분석기에서 BCG 검정으로부터 결과의 비교**

원숭이	96-웰 플레이트, %						생물분석기, %					
	-7 일차	-5 분	6 시간	1 일차	14 일차	27 일차	-7 일차	-5 분	6 시간	1 일차	14 일차	27 일차
G1-1	98.9	100.0	95.7	94.4	82.0	92.8	99.3	100.0	99.3	94.6	83.0	86.3
G1-2	115.3	100.0	111.9	107.6	101.9	98.7	100.0	100.0	101.6	97.7	91.7	90.7
G1-3	94.5	100.0	92.7	94.7	70.7	67.3	102.0	100.0	99.0	99.0	79.7	78.4
G2-1	104.4	100.0	102.8	94.7	80.4	81.4	107.9	100.0	104.2	100.0	82.2	89.8
G2-2	95.0	100.0	104.4	102.1	88.4	99.0	114.1	100.0	109.2	104.3	92.0	99.1
G2-3	104.3	100.0	106.0	105.6	89.5	97.8	99.3	100.0	99.1	96.3	85.2	92.5

[0596]

[0597] **표 S10**에서, 용량-전(0일차 -5분)에 대한 퍼센트는 96-웰 플레이트 또는 생물분석기인, 2가지 기술을 사용하여 측정된 용량-전(-7일차, 0일차 -5분) 및 용량-후(0일차 6시간, 1일차, 14일차, 27일차) 시점에 대해 나타나 있다. 14일차에 혈액 생화학 패널(생물분석기)에서 사용된 시점 중에서 알부민의 최대 감소가 검출되었다.

[0598] 연구의 목적은 시노몰구스 원숭이에서 TA-Fc-ABDEG-A1b23(30 또는 75mg/kg)의 단회 용량의 총 혈청 IgG의 클리어런스 및 PK에 대한 PD 효과를 평가하는 것뿐만 아니라 그 안전성 및 내약성을 탐색적으로 평가하는 것이었다. 그 C-말단에 2개의 알부민 결합 A1b23 VHH 단편으로 융합된 TA-Fc-ABDEG-A1b23은 이전에 평가된 TA-A1b23-Fc-ABDEG(Fc-ABDEG의 N-말단 상에 배치된 2개 A1b23)와 대조적으로 총 순환 IgG의 클리어런스에 대한 현저한 PD 효과를 입증하였다. TA-Fc-ABDEG-A1b23의 더 높은 용량으로 IgG 클리어런스의 깊이와 지속시간의 관점에서 개선된

PD 효과가 관찰되지 않았다.

[0599] PK의 관점에서, C_{max}와 노출에서 용량-관련된 증가가 TA-Fc-ABDEG-A1b23에 의해 입증되었으며; C_{max}와 $AUC_{(0-10)}$ 둘 모두는 용량 비례 방식으로 용량으로 증가했다. C_{max}에 대한 측정된 값은 시노몰구스 마카크에 대한 계산된 C_{max} 값과 잘 일치했다. 두 용량 모두에 대해 대략적으로 10일의 평균 최종 반감기가 발견되었으며, 이는 시노몰구스 원숭이에서의 에프가르티기모드의 반감기(1-2일 또는 16-44시간)보다 상당히 길다. 14일차까지 TA-Fc-ABDEG-A1b23의 PK 프로파일에서 높은 변동성은 아마도 ADA에 관련되어 있다. 프로파일이 벗어나기 시작했을 때 모든 동물이 ADA-양성인 것으로 나타나, TA-Fc-ABDEG-A1b23의 진정한 제거율을 결정하는 것을 어렵게 했다.

[0600] 이 연구에서 모든 원숭이에서 치료 용량과 독립적으로 혈청 알부민에서 감소가 관찰되었으며, 최대 효과는 기준선에서 약 ~20-30% 감소했다. BCG 검정의 다른 형식을 사용했을 때 결과에서 약간의 변동이 관찰되었다. 그럼에도 불구하고, 알부민의 하락에서 주요 추세는 이 연구에서 보존되었다.

[0601] **실시예 3: pH-의존성 항-알부민 VHH 단편의 생성**

[0602] 이전 실험에서는 Fc-ABDEG의 N-말단 또는 C-말단에서 2개-팔의 A1b23 VHH의 약력학 및 약동학을 탐구했다. pH-의존성 항-알부민 VHH 단편의 생성 및 특성화는 여기에 기술되어 있다.

[0603] 간단히 말해서, 2마리 라마를 인간 및 마우스 혈청 알부민으로 면역화하고 파지 디스플레이 라이브러리를 생성했다(VHH/scFv). 선택은 pH 5.5에서 파지 결합 및 HSA 및 MSA로 pH 7.4에서 용출(대조군으로서 트립신)로 수행했다. 스크리닝은 ELISA/Biacore 및 Biacore(인간, 마우스 및 시노몰구스 원숭이 혈청 알부민)에 의해 수행했다.

[0604] 하나의 클론인 2H11은 우수한 pH-의존성을 보였고, 마우스 및 시노몰구스 혈청 알부민과 교차 반응성이 없었고, 단리된 DII에 결합하지 않았으며, A1b23과 경쟁하지 않았다. 2H11은 모든 3개 CDR의 알라닌 스캐닝을 거쳤다. 생성된 변이체 VHH 단편은 2개-팔의 Fc-ABDEG-20GS-Cterm 융합체로 생산되었고 FcRn ELISA QC; 칩 상에 인간, 시노몰구스 및 마우스 알부민이 있는 Biacore(3000)(선택 기준: pH 5.5에서 결합 유지, pH 7.4에서 결합 감소); 및 칩 상에 Fc-ABDEG-VHH가 있는 Biacore T200(선택 기준: pH 7.4에서 가장 낮은 친화도, pH 5.5에서 가장 높은 친화도)에 의해 분석되었다.

[0605] 2H11의 CDR3 영역에서의 돌연변이는 pH 5.5에서 양호한 결합을 유지하면서 pH 7.4에서 결합을 감소시킴을 통해 pH-의존성을 증가시켰다. HSA에 대한 2H11 결합은 또한 CDR3 알라닌 스캐닝에 의해 영향을 받았다; pH 7.4 대 pH 5.5에서 다른 결합을 보이는 변이체의 패널이 식별되었다.

[0606] 선택된 2H11 변이체로부터 데이터는 **표 S11**에 제공되어 있다.

[0607] **표 S11: 칩(Biacore 3000) 상의 알부민과 Fc-ABDEG의 C-말단에서 융합된 2H11 변이체의 분석**

클론	HSA				
	Kd pH5.5, 1/s	R0 pH5.5, RU	Kd pH 7.4, 1/s	R0 pH7.4, RU	R0 5.5/7.4
2H11 모체	**1.60E-04**	**351**	**7.2E-04**	**115**	**3**
2H11-v15	1.74E-03	235	2.5E-03	0.635	370
2H11-v3	1.35E-04	164	2.9E-03	8.24	19.9
2H11-v12	9.72E-05	93.9	1.2E-03	6.32	14.9
2H11-v9	**0.0389***	**77.9**	**1.1E-02***	**0.26**	**300**
2H11-v16	3.01E-03	8.91	1.93E-03	0.571	16
2H11-v8	**1.39E-03**	**1.16**	**NA**	**0.57**	**2**

[0608]

[0609] * 오프-레이트(off-rate)의 차이가 기록됨.

[0610] 2H11 모체 VHH 단편 및 선택 변이체, 뿐만 아니라 A1b23 VHH 단편에 대한 서열은 아래 **표 S12** 및 **S13**에 제공되

어 있다.

[0611] **표 S12: 알부민에 결합하는 VHH 단편의 CDR 서열**

클론	CDR1	서열번호.	CDR2	서열번호.	CDR3	서열번호.
2H11 모체	SNTMG	75	AITWSGGTTYYADSVKG	76	EGPKWEPWNGIYHPADFGS	77
2H11-v9	SNTMG	75	AITWSGGTTYYADSVKG	76	EGPKWEPW**A**GIYHPADFGS	78
2H11-v8	SNTMG	75	AITWSGGTTYYADSVKG	76	EGPKWEP**A**NGIYHPADFGS	79
2H11-v15	SNTMG	75	AITWSGGTTYYADSVKG	76	EGPKWEPWNGIYHPA**A**FGS	80
2H11-v3	SNTMG	75	AITWSGGTTYYADSVKG	76	EG**A**KWEPWNGIYHPADFGS	81
2H11-v12	SNTMG	75	AITWSGGTTYYADSVKG	76	EGPKWEPWNGI**A**HPADFGS	82
2H11-v16	SNTMG	75	AITWSGGTTYYADSVKG	76	EGPKWEPWNGIYHPAD**A**GS	83
Alb23	SFGMS	10	SISGSGSDTLYADSVKG	11	GGSLSR	12

[0612]

[0613] **표 S13: 알부민-결합 VHH 단편 서열**

클론	VHH	서열번호.
2H11 모체	ELQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFRSNTMGWFRQAPGKEREFVAAITWSGGTTYYADS VKGRFAISGDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAAEGPKWEPWNGIYHPADFGSWGQGTQVT VSS	84
2H11-v9	ELQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFRSNTMGWFRQAPGKEREFVAAITWSGGTTYYADS VKGRFAISGDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAAEGPKWEPW**A**GIYHPADFGSWGQGTQVT VSS	85
2H11-v8	ELQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFRSNTMGWFRQAPGKEREFVAAITWSGGTTYYADS VKGRFAISGDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAAEGPKWEP**A**NGIYHPADFGSWGQGTQVT VSS	86
2H11-v15	ELQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFRSNTMGWFRQAPGKEREFVAAITWSGGTTYYADS VKGRFAISGDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAAEGPKWEPWNGIYHPA**A**FGSWGQGTQVT VSS	87
2H11-v3	ELQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFRSNTMGWFRQAPGKEREFVAAITWSGGTTYYADS VKGRFAISGDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAAEG**A**KWEPWNGIYHPADFGSWGQGTQVT VSS	88
2H11-v12	ELQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFRSNTMGWFRQAPGKEREFVAAITWSGGTTYYADS VKGRFAISGDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAAEGPKWEPWNGI**A**HPADFGSWGQGTQVT VSS	89
2H11-v16	ELQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFRSNTMGWFRQAPGKEREFVAAITWSGGTTYYADS VKGRFAISGDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAAEGPKWEPWNGIYHPAD**A**GSWGQGTQVT VSS	90
Alb23	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	42

[0614]

[0615] **실시예 4: Fc-ABDEG-Alb23 분자에서 다양한 GS-링커 길이의 평가**

[0616] 이전 실험에서는 Fc-ABDEG의 N-말단 대신 C-말단에서 2개의 VHH 단편을 배치함에 의해 약력학에서 개선을 예시했다. 본 연구는 기능적 분자를 얻기 위해 Fc-ABDEG와 C-말단 항-HSA VHH 단편 사이에 링커가 필요한 경우의 효과를 평가하기 위해 수행되었다. 시험된 다양한 ABDEG-기반 분자의 목록은 아래 **표 S14**에 제공되어 있다.

[0617] **표 S14: 이 연구에 사용된 ABDEG-기반 분자**

전체 명칭	설명
TA-Fc-ABDEG-Alb23	Fc-ABDEG의 C-말단에 20GS 링커를 통해 융합된 2개 Alb23 VHH 단편
TA-Fc-ABDEG-Alb23 (mod)	기능적으로 중립적인 점 돌연변이를 함유하는 Fc-ABDEG의 C-말단에 20GS 링커를 통해 융합된 2개 Alb23 VHH 단편
TA-Fc-ABDEG-0GS-Alb23 (mod)	기능적으로 중립적인 점 돌연변이를 함유하는 Fc-ABDEG의 C-말단에 직접적으로(링커 없음) 융합된 2개 Alb23 VHH 단편

[0618]

[0619] *방법*

[0620] 간단히 말해서, 대략적으로 15주에서의 총 16마리(수컷(12)과 암컷(4))의 AlbuMus 마우스를 무작위로 4개 그룹으로 할당하였다. AlbuMus 마우스는 혈청 알부민/신생아 Fc 수용체 마우스 모델(hFcRn+/+, hAlb+/+)에 대해 이중-인간화되었다. Fcgrt와 hAlb는 녹인되어 내인성 마우스 프로모터 하에서 발현된다. 마우스에는 시험 항목의 투여 이전에 인간 IgG(추적자 IgG)로 IP 단회-투약되었다. 0일차에 마우스에는 지정된 그룹과 **표 S15**의 용량에 따라 IV 주사되었다(주사 부피 200 μL, 참조 중량 30g). TA-Fc-ABDEG-Alb23(mod), TA-Fc-ABDEG-Alb23 및 TA-Fc-ABDEG-0GS-Alb23(mod)에 대한 30mg/kg 용량은 시험 항목의 MW(~75kDa)에 기반하여 선택되었다.

[0621] 모든 동물은 투약 전에 미리 체중을 측정하고 그 체중에 따라 투약했다. 혈액 샘플은 시험 항목의 투약 전(투여-전, 0일차, -1시간)과 치료 후 14일 동안 PD, PK, ADA 및 알부민 판독을 위해 수집했다(**표 S15** 참조)(모든 시점에 대해). 혈액 샘플은 혈청으로 처리하고 그룹당 96-웰 플레이트(폴리프로필렌)에 첨가했다.

[0622] **표 S15: 그룹 및 투약 섭생**

그룹	N	시험 물질	용량, mg/kg	투여 경로	혈액 샘플링 시간
A	4	PBS	-	IV, 단일 용량	-1시간, 5분, 1일, 2일, 3일, 4일, 7일, 9일, 14일
B	4	TA-Fc-ABDEG-Alb23 (mod)	30	IV, 단일 용량	-1시간, 5분, 1일, 2일, 3일, 4일, 7일, 9일, 14일
C	4	TA-Fc-ABDEG-Alb23	30	IV, 단일 용량	-1시간, 5분, 1일, 2일, 3일, 4일, 7일, 9일, 14일
D	4	TA-Fc-ABDEG-0GS-Alb23 (mod)	30	IV, 단일 용량	-1시간, 5분, 1일, 2일, 3일, 4일, 7일, 9일, 14일

[0623]

[0624] 마우스에 시험 항목의 투여 이전에 추적자 IgG 및 hIVIg를 주사하여 IgG 수준을 재구성했다. 0일차에 마우스에는 지정된 그룹에 따라 시험 항목을 주사하고 14일의 과정에 걸쳐서 추적했다.

[0625] 추적자 IgG 혈청 수준은 샌드위치 ELISA를 사용하여 결정했다. Nunc MaxiSorp F-바닥 플레이트(Thermo Fisher Scientific, Cat. 44-24004-21)를 추적자 IgG에 대한 특정 항원으로 밤새(4℃) 코팅하고 비-특이적 결합 부위를 1% 카제인-PBS(Bio-Rad, Cat. #1610783)로 차단했다. 연구 혈청 샘플은 1/100 및 1/4000(주사-후 시간에 의존함)으로 희석하고 신선한 11-점 hIgG1(Evitria ##32101.1 - SEC) 표준화곡선 및 3개 품질 관리(QC) 샘플(HQC, MQC, LQC)과 함께 면역 플레이트에서 1시간 동안 인큐베이션했다. IgG 추적자는 결합되고 염소 항-hIgG, Fc-특이적(abcam #98595)에 의해 1시간 동안 검출되었다. 플레이트는 대략적으로 7분 동안 3,3',5,5'-테트라메틸벤지딘(TMB) 기질을 첨가하여 현상했다. 효소적 반응은 황산(H_2SO_4)으로 중단되었고 450nm에서 광학 밀도 값은 Tecan 플레이트 판독기를 사용하여 기록되었다. 데이터 분석을 위해, 얻은 값은 GraphPad Prism(로그(효능제) 대 반응 -- 가변 기울기(4개 매개변수), 최소 제곱법)에서 11-점 캘리브레이터 곡선에서 역계산되었다. 추적자 IgG 농도는 측정된 절대값(μg/mL)과 용량-전(시험 물질 주사 1시간 이전, 0일차, -1시간)에 대한 백분율로 플롯팅되었다.

[0626] 인간 IgG 혈청 수준은 샌드위치 ELISA를 사용하여 결정했다. Nunc MaxiSorp F-바닥 플레이트(Thermo Fisher Scientific, Cat. 44-24004-21)를 마우스 항-인간 람다 경쇄(Sigma-Aldrich L6522, 클론 HP-6054)로 밤새(4℃) 코팅하고 비-특이적 결합 부위를 1% 카제인-PBS(Bio-Rad, Cat. #1610783)로 차단했다. 연구 혈청 샘플을 1/5000 및 1/1000(주사-후 시간에 의존함)으로 희석하고 신선한 11-점 hIgG(IVIg, CSL Behring(Privigen Lot. P100071321)) 표준화곡선 및 3개 품질 관리(QC) 샘플(HQC, MQC, LQC)과 함께 면역 플레이트에서 1시간 동안 인큐베이션했다. hIgG는 염소 항-인간 IgG, Fc-특이적(abcam #98595)에 의해 1시간 동안 결합되고 검출되었다. 플레이트는 대략적으로 9분 동안 3,3',5,5'-테트라메틸벤지딘(TMB) 기질을 첨가함에 의해 현상했다. 효소적 반응은 황산(H_2SO_4)으로 중단되었고 450nm에서 광학 밀도 값은 Tecan 플레이트 판독기를 사용하여 기록되었다. 데이터 분석을 위해, 얻은 값은 GraphPad Prism(로그(효능제) 대 반응 -- 가변 기울기(4개 매개변수), 최소 제곱법)에서 11-점 캘리브레이터 곡선에서 역계산되었다. hIgG는 측정된 절대값(μg/mL)과 용량-전(시험 물질 주사 1시간 이전, 0일차, -1시간)에 대한 백분율로 플롯팅되었다.

[0627] TA-Fc-ABDEG-Alb23, TA-Fc-ABDEG-Alb23(mod) 및 TA-Fc-ABDEG-0GS-Alb23(mod)을 포함하는 ABDEG-기반 분자의 농도는 샌드위치 ELISA 방법을 사용하여 결정했다. 간단히 말해서, Nunc MaxiSorp F-바닥 플레이트(Thermo Fisher Scientific, Cat. 44-24004-21)를 밤새(4℃) 뉴트라비딘(Thermo Fisher Scientific, Lot VI312512)으로 코팅하고 비특이적 결합 부위를 1% 카제인-PBS(G Biosciences, Part#097B, Lot# 210104)로 차단했다. 항-ABDEG-비오틴(10x 몰 초과)을 1시간 동안 포획했다. 다음으로, 100% 연구 혈청 샘플을 정량화의 농도 범위 또는 적어도 필요한 최소 희석(MRD)으로 희석했다. ABDEG-기반 약물 분자로의 표준화곡선 및 품질 관리(QC) 샘플

(HQC, MQC 및 LQC)을 100% AlbuMus 혈청에 스파이킹하고 MRD 100을 적용하기 전에 실온 RT에서 30분 동안 사전-인큐베이션했다. 샘플은 신선한 표준화곡선과 두 세트의 QC 샘플(HQC, MQC 및 LQC)과 함께 면역 플레이트에서 2시간 동안 인큐베이션했다. ABDEG-기반 약물 분자는 염소 항-인간 IgG-Fc(HRP)(Abcam #ab98595, Lot GR3345397-1)의 후속하는 첨가에 의해 1시간 동안 검출했다. 플레이트는 대략적으로 20분 동안 TMB 기질을 첨가함에 의해 현상되었다. 효소적 반응은 0.5M H_2SO_4로 중단되었고 450nm에서 광학 밀도 값은 Tecan 플레이트 판독기를 사용하여 기록되었다. 데이터 분석을 위해, 얻은 값은 GraphPad Prism(비선형 회귀; 비대칭 시그모이드, 5PL, X는 농도)에서 11-점 캘리브레이터 곡선에서 역계산되었다. 농도는 각 시험된 분자에 대해 측정된 절대값(㎍/mL)으로 플롯팅되었다.

[0628] 시험 항목에 대한 면역 반응을 샌드위치 ELISA를 사용하여 측정했다. TA-Fc-ABDEG-Alb23(mod), TA-Fc-ABDEG-0GS-Alb23(mod) 및 TA-Fc-ABDEG-Alb23을 96-웰 면역 플레이트에 1 ㎍/mL로 코팅하고 비-특이적 결합 부위를 차단했다. 마우스 혈청(용량-전 및 용량-후 혈청 샘플)의 1/100 희석을 적용했다. 샘플을 1시간 동안 인큐베이션하고 HRP-접합된 염소 항-마우스 Fab2(HRP Peroxidase AffiniPure F(ab')$_2$ Fragment Goat Anti-Mouse IgG, F(ab')$_2$ Fragment Specific, Jackson ImmunoResearch, Cat. 115-036-072)에 의해 1시간 동안 쉐이킹 인큐베이터에서 검출했다. 신호는 TMB 기질을 7분 동안 첨가하여 현상했다. 효소적 반응은 H_2SO_4로 중단되었고 450nm에서 광학 밀도 값은 Tecan 플레이트 판독기를 사용하여 기록되었다.

[0629] 혈청 샘플에서 알부민 수준은 샌드위치 ELISA를 사용하여 평가되었다. 96-웰 ELISA 플레이트에 1.0㎍/mL의 염소 항-인간 알부민(Sigma, A1151)을 코팅하고 4℃에서 O/N으로 인큐베이션했다. 비-특이적 결합 부위는 1%(w/v) 카제인을 갖는 1xPBS로 1시간 동안 실온에서 차단했다. 연구 혈청 샘플은 1/1,000,000으로 희석하고 신선한 11-점 HSA(Sigma-A3782) 표준화곡선과 3개 품질 관리(QC) 샘플(HQC, MQC, LQC)과 함께 면역 플레이트에서 1시간 동안 인큐베이션했다. 결합된 HSA는 HRP-접합된 다클론 염소 항-HSA 항체(Bethyl, A80-129P)를 사용하여 검출했다. ELISA는 100㎕의 TMB 기질을 첨가하여 현상했고, 효소적 반응은 H_2SO_4로 중단했다. 450nm에서 광학 밀도 값은 Tecan 플레이트 판독기를 사용하여 기록했다. 데이터 분석을 위해, 얻은 값은 GraphPad Prism(로그(효능제) 대 반응 -- 가변 기울기(4개 매개변수), 최소 제곱법)에서 11-점 캘리브레이터 곡선에서 역계산되었다. 알부민 농도는 측정된 절대값(㎍/mL)과 용량-전(시험 물질 주사 1시간 이전, 0일차, -1시간)에 대한 백분율로 플롯팅되었다.

[0630] *결과*

[0631] IgG를 고갈시키는 시험된 3가지 ABDEG-장착된 약물의 효능을 평가하기 위해, 시간에 걸친 PD 효과를 측정했다. 측정된 추적자 IgG 농도는 시험 물질 주사 1시간 이전(0일차, -1시간)에 용량-전에 대한 백분율로 처리 그룹당 플롯팅되었다(**도 10a**). TA-Fc-ABDEG-Alb23과 TA-Fc-ABDEG-0GS-Alb23(mod)이 각각 주사된 그룹으로부터 2마리 마우스 및 1마리 마우스는 빈약한 주사 품질에 기인하여 제외했다. 모든 시험 물질에서 1일차에서 시작하여 PBS 대조군과 비교하여 명확한 ABDEG 효과가 관찰되었다. 전반적으로, TA-Fc-ABDEG-0GS-Alb23(mod)은 그 20GS 대응물 및 TA-Fc-ABDEG-Alb23에 비해 덜 강력한 PD 효과를 보여준다. TA-Fc-ABDEG-Alb23(mod)과 TA-Fc-ABDEG-Alb23은 유사한 IgG 고갈 효능을 보여준다. 측정된 추적자 IgG의 수준은 7일차에 시작하여 ELISA 판독의 LLOQ 미만이었으며, 이에 의해 정확한 판독이 더 이상 보장되지 않았다.

[0632] IgG를 고갈시키는 시험된 3가지 ABDEG-장착된 약물의 효능을 평가하기 위해, 시간에 걸친 PD 효과를 제2 추적자 항체(hIVIg)에 의해 측정하였다. 측정된 농도는 시험 물질 주사 1시간 이전(0일차, -1시간)에 용량-전에 대한 백분율로 처리 그룹당 플롯팅되었다(**도 10b**). 상기와 같이, TA-Fc-ABDEG-Alb23 및 TA-Fc-ABDEG-0GS-Alb23(mod)이 각각 주사된 그룹으로부터 2마리 마우스 및 1마리 마우스는 빈약한 주사 품질에 기인하여 제외했다. 총 혈청 IgG 추적자 판독은 hIgG1 추적자 PD 효과에 대한 모든 결론인: TA-Fc-ABDEG-0GS-Alb23(mod)에 대해 관찰된 약간 더 나쁜 PD 효과 및 TA-Fc-ABDEG-Alb23(mod) 및 TA-Fc-ABDEG-Alb23에 의한 유사한 IgG 고갈의 징후를 확인한다.

[0633] 단회 IV 투여 후 시험 항목의 PK 프로파일을 평가하기 위해, 마우스 혈청에서의 그 수준을 **표 S15**의 출혈 계획에 따라 용량-후 결정했다. 얻은 값을 ㎍/mL로 플롯팅했다. TA-Fc-ABDEG-Alb23과 TA-Fc-ABDEG-0GS-Alb23(mod) 사이의 PK 프로파일에서 명확한 차이는 관찰되지 않았다. 7일차에 시작하여 비-선형 PK 프로파일이 관찰되었으며, 이는 0일차에 주사된 인간 ABDEG에 대한 면역원성 반응을 나타낸다. TA-Fc-ABDEG-Alb23(mod)의 경우 1일차에 겉보기에 더 빠르고 더 큰 감소가 측정되었고, 그 후 PK 프로파일은 TA-Fc-ABDEG-Alb23 및 TA-Fc-ABDEG-0GS-Alb23(mod)과 매우 유사했다. 이 시험 항목의 경우, PK 프로필에 대한 ADA 간섭은 관찰되지 않았다(**도 11**).

개별 마우스의 PK 프로파일에 대한 ADA 발달의 영향에 대한 개요는 **도 12**에서 찾을 수 있다. 전반적으로 측정된 PD 효과와 혈청 반감기 사이에 명확한 상관관계는 발견되지 않았다. 모든 시험된 분자에 대해, 전체 연구(14일) 동안 혈청에서 농도를 정량화할 수 있었다. 총 3마리의 마우스가 주사-후 5분에 상대적으로 낮은 포획 C_{max}를 보였다. 분자당 평균 혈청 농도에 대한 영향이 관찰되지 않았기 때문에 동물을 분석에서 제외하지 않았다.

[0634] AlbuMus 마우스에 대한 투여 후 TA-Fc-ABDEG-A1b23(mod), TA-Fc-ABDEG-A1b23 및 TA-Fc-ABDEG-0GS-A1b23(mod)의 알부민 수준에 대한 잠재적 영향을 평가하기 위해, 총 인간 혈청 알부민 수준을 연구 전반에 걸쳐 기준선(용량-전)과 용량-후에 **표 S15**의 계획에 따라 측정했다. 측정된 알부민 농도는 시험 항목 투여 이전 용량-전(0일차, -1시간)에 대해 백분율로 플롯팅되었다(**도 13**). 연구의 과정 동안 PBS와 TA-Fc-ABDEG-0GS-A1b23(mod)(30mg/kg)으로 처리한 대조군 마우스에서 알부민 수준에서의 의미 있는 감소는 관찰되지 않았다. 유사한 알부민 감소가 TA-Fc-ABDEG-A1b23(mod)(30mg/kg)과 TA-Fc-ABDEG-A1b23(30mg/kg)으로 처리한 마우스에서 관찰되었다. 더 자세하게는, 혈청 알부민 수준은 TA-Fc-ABDEG-A1b23(mod)을 주사한 그룹의 경우 7일차에 용량-전에 대해 18±5%의 최대 감소를 보였다. 알부민 수준은 10일차와 14일차 사이에 기준선으로 돌아왔다. 모든 그룹에서 알부민 농도에서의 오버슈트가 관찰되었다. 전반적으로, 데이터는 TA-Fc-ABDEG-A1b23(mod)을 TA-Fc-ABDEG-0GS-A1b23(mod)과 비교할 때 링커 길이가 알부민 수준에 영향을 미칠 수 있음을 나타낸다.

[0635] 이 연구의 목적은 Fc-ABDEG 부분과 C-말단 항-알부민 VHH 단편 사이의 링커가 연장된 혈장 반감기 및 순환으로부터 사전-장입된 인간 IgG의 효율적인 고갈을 위해 필요한지 평가하는 것이었다. 단회 정맥내 주사 후 링커 길이가 다른 ABDEG-A1b23 분자의 PD 및 PK 효과를 AlbuMus 마우스에서 시험했다. PBS 대조군과 비교하여 모든 시험 항목에서 대해 명확한 ABDEG 효과가 관찰되었다. 30mg/kg 용량에서 TA-Fc-ABDEG-0GS-A1b23(mod)에 의해 매개된 PD 효과는 TA-Fc-ABDEG-A1b23(mod) 및 TA-Fc-ABDEG-A1b23에 비해 덜 두드러졌다. 이 연구에서는 7일차부터 시작하는 ADA의 발달이 관찰되었다. TA-Fc-ABDEG-A1b23(mod) 및 TA-Fc-ABDEG-A1b23의 경우 최대 18%로 알부민 감소가 관찰된 반면, TA-Fc-ABDEG-0GS-A1b23(mod)의 경우 알부민 수준에서의 감소는 나타나지 않았다. 그러나, 시간에 걸쳐서 검출된 알부민 수준에서의 높은 변동성으로 인해 주요 결론을 내릴 수 없었다. 전반적으로, PD 효과 및 PK 프로파일과 관련하여 링커 길이가 다른 ABDEG-A1b23 분자 간에는 의미 있는 차이가 관찰되지 않았다.

[0636] **실시예 5: OA-Fc-ABDEG-VHH 분자의 시험관내 특성화**

[0637] 이전 실험은 Fc-ABDEG의 N-말단 대신 C-말단에 2개의 VHH 단편을 배치함에 의해 약력학에서의 개선을 입증했다. 그러나, 2개-팔의 C-말단 VHH-Fc-ABDEG 분자(TA-Fc-ABDEG-A1b23)는 시노몰구스 원숭이에게 투여했을 때 혈청 알부민 수준을 약 20-30% 감소시켰다(실시예 2). 한 가지 가설은 혈청 알부민 감소가 FcRn의 가교에 기인한다는 것이다. 이 가능성을 탐구하기 위해, 결합가를 줄이고 따라서 가교를 줄이기 위해 1개-팔의 Fc-ABDEG-VHH 분자가 발달되었다. 이러한 분자는 또한 입체 장애를 감소시킬 수 있다. 본 실험은 2개-팔의 Fc-ABDEG-VHH 분자에 대한 1개-팔의 Fc-ABDEG-VHH 분자의 시험관내 특성을 비교하기 위해 수행되었다. 시험된 다양한 ABDEG-기반 분자 목록은 아래 **표 S16**에 제공되어 있고 대표적인 분자의 개략도는 **도 14**에 도시되어 있다.

[0638] **표 S16: 이 연구에 사용된 ABDEG-기반 분자**

전체 명칭	설명
TA-Fc-ABDEG-Alb23	Fc-ABDEG의 C-말단에 20GS 링커를 통해 융합된 2개 Alb23 VHH 단편
OA-Fc-ABDEG-Alb23	Fc-ABDEG의 C-말단에 20GS 링커를 통해 융합된 1개 Alb23 VHH 단편
TA-Fc-ABDEG-2H11	Fc-ABDEG의 C-말단에 20GS 링커를 통해 융합된 2개 2H11 VHH 단편
OA-Fc-ABDEG-2H11	Fc-ABDEG의 C-말단에 20GS 링커를 통해 융합된 1개 2H11 VHH 단편
TA-Fc-ABDEG-2H11v8	Fc-ABDEG의 C-말단에 20GS 링커를 통해 융합된 2개 2H11-CDR3v8 VHH 단편
OA-Fc-ABDEG-2H11v8	Fc-ABDEG의 C-말단에 20GS 링커를 통해 융합된 1개 2H11-CDR3v8 VHH 단편
TA-Fc-ABDEG-2H11v9	Fc-ABDEG의 C-말단에 20GS 링커를 통해 융합된 2개 2H11-CDR3v9 VHH 단편
OA-Fc-ABDEG-2H11v9	Fc-ABDEG의 C-말단에 20GS 링커를 통해 융합된 1개 2H11-CDR3v9 VHH 단편
TA-Alb23-Fc-ABDEG	Fc-ABDEG의 N-말단에 천연 인간 IgG1 힌지를 통해 융합된 2개 Alb23 VHH 단편
OA-Alb23-Fc-ABDEG	Fc-ABDEG의 N-말단에 천연 인간 IgG1 힌지를 통해 융합된 1개 Alb23 VHH 단편

[0639]

[0640] 이전 연구에서는 두 Fc 도메인 모두(2개-팔의 것)의 C-말단에서 Fc-ABDEG에 융합된 Alb23 VHH 단편의 pH-의존적 알부민 결합을 예시했다(데이터 미표시). Biacore T200(알부민 코팅됨, OA-Fc-ABDEG-VHH가 날아감)을 사용하여 Fc 도메인 중 하나(1개-팔의 것)의 C-말단에 융합된 하나의 Alb23 VHH 단편을 갖는 Fc-ABDEG 분자에 대한 동일한 것이 여기에 나타나 있다. 데이터는 **도 15a-15b**에 나타나 있다.

[0641] FcRn 분해에 대한 1개-팔의 Fc-ABDEG-VHH의 영향을 결정하기 위해, 세포-기반 FcRn 분해 검정을 알부민의 존재 또는 부재에서 사용했다. 간단히 말해서, HEK FcRn WT GFP+ 세포/웰을 96-웰 마이크로플레이트 상에 37℃에서 성장 배지(DMEM + 10% FBS + P/S + L-글루타민)에서 하룻밤 동안 시딩했다. Fc-ABDEG-VHH 분자를 세포에 첨가하기 이전에 37℃, 5% CO_2에서 30분 동안 처리 배지(DMEM + 1% BSA + P/S + L-글루타민)에서 1:4 비율에서의 인간 혈청 알부민(HSA)과 사전-인큐베이션했다. 세포와 함께 Fc-ABDEG-VHH/HSA 혼합물 또는 Fc-ABDEG-VHH의 인큐베이션 후, 플레이트를 그 다음 얼음 위에 두고 트립신에 의해 세포를 수확했다. 수확한 세포를 FACS 플레이트로 옮겨 원심분리했다. LD 염색(1:800)을 FACS 완충액에 첨가하고 4℃에서 15분간 인큐베이션했다. 세포를 세정하고 원심분리하고 FACS 완충액에 재현탁시켰다. GFP 신호를 측정하고 처리되지 않은 대조군과 비교했다.

[0642] 결과는 **도 16a-16b**에 도시되어 있으며 알부민의 존재에서 FcRn 분해 효과가 1개-팔의 작제물에서 개선된다는 것을 예시한다. 더욱이, HSA(예를 들어, 2H11 및 그 변이체)에 대한 친화도가 감소하면 **도 17**에 도시된 바와 같이 FcRn 분해가 더욱 개선되었다.

[0643] 다음으로, FcRn 점유를 알부민의 존재 또는 부재에서 세포-기반된 FcRn 점유 검정을 사용하여 시험했다. 간단히 말해서, 시험 항목(Fc-ABDEG-VHH 분자)을 FACS 완충액에서 37℃, pH 7.4에서 HSA와 함께 30분 동안 사전-인큐베이션했다. 세포(HEK FcRn mut 또는 U937)를 96-웰 마이크로플레이트에 도말했다. 세포를 FACS 완충액에서 37℃, pH 7.4에서 쉐이킹하면서 2시간 동안 시험 물질과 함께 인큐베이션했다. 그런 다음 플레이트를 얼음 위로 즉시 옮기고 세포를 4℃에서 원심분리하여 수집했다. 세포는 pH 6에서 FACS 완충액에서 생존력을 위해 염색한 다음 pH 6에서 투과성 완충액에 고정/투과성화했다. 고정/투과성화된 세포는 그 다음 투과성 완충액에서 4℃, pH 6에서 30분 동안 인큐베이션에 의해 유리 FcRn을 염색하기 위해 항-FcRn-Fab AF647로 세포내로 염색했다. 세포는 FACS로 분석했으며 분석 직전까지 얼음 위에 유지되도록 보장했다.

[0644] HEK293-FcRn-L322A/L323A 세포(FcRn-L322A/L323A로 형질감염된 HEK293 세포)에서 알부민의 존재 또는 부재에서 OA-Fc-ABDEG-VHH 분자로 FcRn 점유는 **표 S17**에 나타나 있다. 데이터는 기술적 중복으로 수행한 1-7개의 독립적인 실험의 평균 ± SEM으로 제시된다. N-말단으로 위치된 Alb23은 에프가르티기모드와 비교하여 알부민의 존재

에서 손상된 FcRn 점유를 보였다. C-말단으로 위치된 Alb23은 에프가르티기모드와 유사한 알부민의 존재에서 작제물의 FcRn 점유를 개선했다. 마지막으로, TA-Fc-ABDEG-Alb23 작제물과 비교하여 OA-Fc-ABDEG-Alb23 분자에 대해 약간 개선된 FcRn 점유가 관찰되었다.

[0645] **표 S17: HEK293-FcRn-mut 세포에서 알부민의 존재 또는 부재에서 Fc-ABDEG-VHH 분자와의 인큐베이션 후 FcRn 점유**

명칭	알부민	IC50 ± SEM, nM	% 최대 점유± SEM
에프가르티기모드 (n=3)	+	16.1 ± 3.1	57.7 ± 5.3
에프가르티기모드 (n=2)	-	6.8 ± 1.4	
TA-Alb23-Fc-ABDEG (n=6)	+	78.3 ± 2.9	43.4 ± 2.2
TA-Alb23-Fc-ABDEG (n=2)	-	19.9 ± 0.3	
OA-Alb23-Fc-ABDEG (n=1)	+	87.6	45.6
OA-Alb23-Fc-ABDEG (n=1)	-	11.8	-
TA-Fc-ABDEG-Alb23 (n=7)	+	33 ± 8.8	63.8 ± 2.3
TA-Fc-ABDEG-Alb23 (n=3)	-	20.2 ± 4.8	
OA-Fc-ABDEG-Alb23 (n=2)	+	11.5 ± 2.3	67.9 ± 0.2
OA-Fc-ABDEG-Alb23 (n=1)	-	6.4	

[0646]

[0647] U937 세포(내인성으로 FcRn을 발현함)에서 알부민의 존재 또는 부재에서 OA-Fc-ABDEG-VHH 분자로 FcRn 점유는 **표 S18**에 나타나 있다. 데이터는 기술적 중복으로 수행한 1-4개의 독립적인 실험의 평균 ± SEM으로 제시된다. HEK293-FcRn-mut 세포로 얻은 결과와 유사하게, N-말단으로 위치된 Alb23은 에프가르티기모드와 비교하여 알부민의 존재에서 손상된 FcRn 점유를 보였다. C-말단으로 위치된 Alb23은 에프가르티기모드와 유사한 알부민의 존재에서 FcRn 점유를 개선한다. TA-Fc-ABDEG-Alb23 작제물과 비교하여 OA-Fc-ABDEG-VHH 분자에 대해 약간 개선된 FcRn 점유가 관찰되었다.

[0648] **표 S18: U937 세포에서 알부민의 존재에서 Fc-ABDEG-VHH 분자와의 인큐베이션 후 FcRn 점유**

명칭	알부민	IC50 ± SEM, nM	% 최대 점유± SEM
에프가르티기모드 (n=2)	+	4.8 ± 0.1	56.8 ± 6.4
TA-Alb23-Fc-ABDEG (n=4)	+	389 ± 77	39.1 ± 4.1
TA-Alb23-Fc-ABDEG (n=1)	-	7.5	
OA-Alb23-Fc-ABDEG (n=1)	+	25.0	51.1
OA-Alb23-Fc-ABDEG (n=1)	-	8.5	
TA-Fc-ABDEG-Alb23 (n=3)	+	14.5 ± 3.5	69.7 ± 6.4
OA-Fc-ABDEG-Alb23 (n=3)	+	5.2 ± 1.5	67.4 ± 4.8

[0649]

[0650] **실시예 6: Tg32-hFc 마우스에서 OA-Fc-ABDEG-Alb23의 약동학/약력학**

[0651] 이전 실험은 Fc-ABDEG의 N-말단 대신 C-말단에 2개의 VHH 단편을 배치하여 약력학에서의 개선을 예시했다. 그러나, 2개-팔의 C-말단 VHH-Fc-ABDEG 분자(TA-Fc-ABDEG-Alb23)는 시노몰구스 원숭이에게 투여했을 때 혈청 알부민 수준을 약 20-30% 감소시켰다(실시예 2). 본 실험은 2개-팔의 Fc-ABDEG-VHH 분자에 대해 1개-팔의 Fc-ABDEG-VHH 분자의 PK와 PD를 비교하기 위해 수행되었다. FTg32-hFc 마우스(B6.Cg-Tg(B6.Cg-

Tg(FCGRT)32DcrFcgrt^{tm1Dcr}Ighg1$^{em2(IGHGH1)Mvw}$/MvwJ)는 Jackson Laboratories(JAX)에 의해 만들어지고 기술되었다(Low, B.E., 등, MAbs, 2020, 12(1):1829334). Low와 그의 동료들은 CRISPR/Cas9-매개된 상동-지향된 복구를 사용하여 인간 FcRn 형질전환 Tg32 마우스 변형에 인간 *IGHG1* Fc 도메인을 장착했다. 이 대체는 마우스에서 생리학적으로 관련 있는 수준에서 인간 IgG1 Fc-마우스 IgG Fab_2 키메라 항체(chIgG1)를 생성하는 마우스가 초래했고, 이는 Low 등에서 면역화에 의해 더욱 강화되는 것으로 나타났다. chIgG1 항체는 인간 Fc(CH2-CH3)와 힌지 도메인(마우스 IgG1 CH2-CH3 및 힌지 대체)을 함유하는 반면, Fab 팔은 여전히 뮤어라인 유래의 것이다. 이 모델을 사용하면 ABDEG의 약력학적 효과를 내인성 chIgG1(IgG 사전장입 없음)에서 측정할 수 있다. Tg32-hFc 마우스 모델은 이전에 ABDEG-장착된 분자의 PK 및 PD 특성을 연구하기 위해 평가되었다.

[0652] 이 연구의 제1 목적은 단회 복강내 주사 후 1개-팔의 Fc-ABDEG-Alb23(OA-Fc-ABDEG-Alb23) 결합 혈청 알부민(인간, 마우스, 시노몰구스 원숭이 교차-반응성)의 PD 및 PK 특성을 평가하는 것이었다. 이 연구의 제2 목적은 순환하는 알부민 수준에 대한 OA-Fc-ABDEG-Alb23 분자의 효과를 평가하는 것이었다. 순환하는 chIgG1의 클리어런스(PD 효과), 뿐만 아니라 시험 항목의 PK, 순환하는 알부민의 수준 및 항약물 항체(ADA)가 분석되었다. 시험된 다양한 ABDEG-기반 분자에 대한 설명은 위의 **표 S16**에 제공되었으며 대표적인 분자의 개략도는 **도 14**에 도시되어 있다.

[0653] *방법*

[0654] 간단히 말해서, 총 19마리의 나이브 수컷 Tg32-hFc 마우스를 무작위로 4개 그룹으로 할당하였다. 마우스에는 **표 S19**에 지정된 그룹과 용량에 따라 복강내로 단회-투약하였다(주사 부피 200 μL, 참조 중량 30g). TA-Fc-ABDEG-Alb23 및 TA-Alb23-Fc-ABDEG의 경우 30mg/kg 용량, 및 OA-Fc-ABDEG-Alb23의 경우 25mg/kg 용량이 이의 등몰 용량을 얻기 위해 시험 항목의 MW에 기반하여 선택되었다(**도 14**). 모든 동물은 투약 전에 사전-계량하였고 그 체중에 따라 투약했다. 혈액 샘플은 시험 항목의 투약 전(용량-전, d-3)과 치료 후 14일 동안 PD, PK, ADA 및 알부민 판독을 위해 수집했다(**표 S19**).

[0655] 혈액 샘플을 혈청으로 처리하여 96-웰 플레이트(폴리프로필렌)에 첨가하고 -80℃에서 보관했다.

[0656] **표 S19: 그룹 및 투약 섭생**

그룹	N	시험 물질	용량, mg/kg	투여 경로	혈액 샘플링 시간
A	4	PBS	-	IP, 단일 용량	-3일, 0일+1시간, 1일, 2일, 3일, 4일, 7일, 10일, 14일
B	5	TA-Fc-ABDEG-Alb23	30	IP, 단일 용량	-3일, 0일+1시간, 1일, 2일, 3일, 4일, 7일, 10일, 14일
C	5	TA-Alb23-Fc-ABDEG	30	IP, 단일 용량	-3일, 0일+1시간, 1일, 2일, 3일, 4일, 7일, 10일, 14일
D	5	OA-Fc-ABDEG-Alb23	25	IP, 단일 용량	-3일, 0일+1시간, 1일, 2일, 3일, 4일, 7일, 10일, 14일

[0657]

[0658] ChIgG1 혈청 수준은 샌드위치 ELISA를 사용하여 결정했다. 간단히 말해서, Nunc MaxiSorp F-바닥 플레이트(Thermo Fisher Scientific, Cat. 44-24004-21)를 뉴트라비딘(Thermo Fisher Scientific, Lot VI312512)으로 하룻밤(4℃) 동안 코팅하고 비-특이적 결합 부위는 1% 카제인-PBS(Bio-Rad, Cat. #1610783, 배치 64412107)로 차단했다. 인간 바이오틴화된 Fab 클론(WT Fc에 특이적으로 결합하고 ABDEG 돌연변이가 있는 Fc에는 결합하지 않음)을 1시간 동안 포획했다. 연구 혈청 샘플을 1/500 및 1/2000으로 희석하고 신선한 11-점 chIgG1 표준화곡선(사내에서 생성) 및 4개 동결 품질 관리(QC) 샘플(HQC, MQC, LQC 및 희석 QC(100% 나이브 Tg32-hFc 혈청을 1/4000으로 희석))과 함께 면역 플레이트에서 1시간 동안 인큐베이션했다. ChIgG1은 결합되어 염소 항-마우스 카파 HRP(Southern Biotech, 1050-05)에 의해 1시간 동안 결합하고 검출했다. 플레이트는 대략적으로 16분 동안 3,3',5,5'-테트라메틸벤지딘(TMB) 기질을 첨가함에 의해 현상했다. 효소적 반응은 황산(H_2SO_4)으로 중단되었고 450nm에서 광학 밀도 값은 Tecan 플레이트 판독기를 사용하여 기록되었다. 모든 인큐베이션 단계는 온도 조절된

쉐이킹 인큐베이터(22℃)에서 수행되었다. ELISA 방법은 희석 선형성, 정밀도, 정확성, 견고성 및 약물 간섭에 대해 시험되었다. 데이터 분석을 위해, 얻은 값은 GraphPad Prism(로그(효능제) 대 반응 -- 가변 기울기(4개 매개변수), 최소 제곱법)에서 11-점 캘리브레이터 곡선에서 역계산되었다. ChIgG1은 측정된 절대값(μg/mL)과 용량-전(시험 물질 주사 3일 이전, -3일차)에 대한 백분율로 플롯팅되었다.

[0659] TA-Fc-ABDEG-A1b23, TA-A1b23-Fc-ABDEG 및 OA-Fc-ABDEG-A1b23을 포함하는 ABDEG-기반 약물 분자의 농도는 샌드위치 ELISA 방법을 사용하여 결정했다. 간단히 말해서, Nunc MaxiSorp F-바닥 플레이트(Thermo Fisher Scientific, Cat. 44-24004-21)를 항-HN(ABDEG) hFab로 하룻밤(4℃) 동안 코팅하고 비특이적 결합 부위를 1% 카제인-PBS(Bio-Rad, #1610783)로 차단했다. 다음으로, 100% 연구 혈청 샘플을 정량화의 농도 범위 또는 적어도 필요한 최소 희석(MRD)으로 희석했다. ABDEG-기반 약물 분자로의 표준화곡선 및 품질 관리(QC) 샘플(HQC, MQC 및 LQC)을 100% C57Bl/6 혈청에 스파이킹하고 MRD 100을 적용하기 전에 실온에서 30분 동안 사전-인큐베이션했다. 샘플을 신선한 표준화곡선과 두 세트의 QC 샘플(HQC, MQC 및 LQC)과 함께 면역 플레이트에서 1시간 동안 인큐베이션했다. ABDEG-기반 약물 분자는 1시간 동안 항-HN-비오틴의 첨가에 의해 검출했다. 후속하는 검출은 Strep-HRP(BD Biosciences, Cat. # 554066)에 의해 30분 동안 수행했다. 플레이트는 TA-Fc-ABDEG-A1b23, TA-A1b23-Fc-ABDEG 및 OA-Fc-ABDEG-A1b23에 대해 각각 대략적으로 10분 및 15분 동안 TMB 기질을 첨가함에 의해 현상되었다. 효소적 반응은 0.5M H_2SO_4로 중단되었고 450nm에서 광학 밀도 값, ref620은 Tecan 플레이트 판독기를 사용하여 기록되었다. 모든 인큐베이션 단계는 온도 조절된 쉐이킹 인큐베이터(22℃)에서 진행했다. 데이터 분석을 위해, 얻은 값은 GraphPad Prism 비선형 회귀분석에서 11-점 캘리브레이터 곡선에서 역계산되었다; 비대칭(5개 매개변수), X는 로그(농도)이다.

[0660] 시험 항목에 대한 면역 반응을 샌드위치 ELISA를 사용하여 측정했다. 간단히 말해서, TA-Fc-ABDEG-A1b23, TA-A1b23-Fc-ABDEG 및 OA-Fc-ABDEG-A1b23을 96-웰 면역 플레이트에 1μg/mL로 코팅하고 비-특이적 결합 부위를 차단했다. 마우스 혈청(용량-전 및 용량-후 혈청 샘플)의 1/100 희석을 적용했다. 샘플을 1시간 동안 인큐베이션하고 HRP-접합된 염소 항-마우스 Fab2(HRP Peroxidase AffiniPure F(ab')$_2$ Fragment Goat Anti-Mouse IgG, F(ab')$_2$ Fragment Specific, Jackson ImmunoResearch, Lot. 147275, Cat. 115-036-072)에 의해 1시간 동안 쉐이킹 인큐베이터에서 검출했다. 신호는 TMB 기질을 8분간 첨가함에 의해 현상되었다. 효소적 반응은 H_2SO_4로 중단되었고 450nm에서 광학 밀도 값은 Tecan 플레이트 판독기를 사용하여 기록되었다.

[0661] 혈청 샘플에서의 알부민 수준을 샌드위치 ELISA를 사용하여 평가했다. 간단히 말해서, 96-웰 ELISA 플레이트를 1.0μg/mL의 다클론 항-MSA 항체(Abcam, #ab19194)로 코팅하고 4℃에서 ON 인큐베이션했다. 비-특이적 결합 부위는 1%(w/v) 카제인을 갖는 PBS로 실온에서 1시간 동안 차단했다. 연구 혈청 샘플을 1/1,000,000으로 희석하고 신선한 11-점 MSA(Sigma-A3559) 표준화곡선과 3개 품질 관리(QC) 샘플(HQC, MQC, LQC)과 함께 면역 플레이트에서 1시간 동안 인큐베이션했다. 결합된 MSA는 염소로부터의 HRP-접합된 다클론 항-MSA 항체(Abcam, #ab19195, 1:40000)를 사용하여 검출했다. ELISA는 100μL의 TMB 기질을 첨가함에 의해 현상되었고, 효소적 반응은 H_2SO_4로 중단되었다. 450nm에서의 광학 밀도 값은 Tecan 플레이트 판독기를 사용하여 기록되었다. 450nm에서 생성물의 흡광도는 샘플에 존재하는 알부민 분석물의 양에 비례하고 4-매개변수 표준 곡선이 생성된다. 그런 다음 테스트 샘플에서의 알부민 농도는 샘플과 병행하여 생성된 표준 곡선으로부터 그 흡광도를 보간함에 의해 정량화되었다. 샘플 희석을 인수분해한 후, 원래 샘플에서의 알부민 농도를 계산했다. 얻은 값은 GraphPad Prism(로그(효능제) 대 반응 -- 가변 기울기(4개 매개변수), 최소 제곱법)에서 11-점 캘리브레이터 곡선에서 역계산되었다. 알부민 농도는 측정된 절대값(μg/mL)과 용량-전(시험 물질 주사 3일 이전, -3일차)에 대한 백분율로 플롯팅되었다.

[0662] *결과*

[0663] 알부민-결합 VHH 분자(2개-팔의 것 대 1개-팔의 것)의 PD 효과를 평가하기 위해, 연구의 과정 동안 내인성 순환 chIgG1의 수준을 측정했다. 측정된 chIgG1 농도는 치료 그룹당 시험 물질 주사 3일 이전(-3일차)에 용량-전에 대한 백분율로 플롯팅되었다(**도 18a**). chIgG1의 기준선 수준은 마우스마다 다르고 대부분 동물의 경우 WT 마우스에서 보고된 IgG1 수준에 대한 정상적인 생물학적 변동 아래에 있다.

[0664] 예상대로 전통적 생체내 데이터와 일치하여, chIgG1의 명확한 고갈이 TA-Fc-ABDEG-A1b23(30mg/kg)에 대해 관찰되었으며, 주사-후 4일차에 최대 고갈이 54.1±7.5%에 도달했다. 이전에 TA-Fc-ABDEG-A1b23의 PD 효과는 30mg/kg의 단회 IV 주사 후 용량-전에 대해 최대 IgG 클리어런스가 59.9±6.5%인 Tg32-hFc 마우스에서 입증되었다. OA-Fc-ABDEG-VHH 분자의 경우 더 두드러진 PD 효과가 관찰되었다: OA-Fc-ABDEG-A1b23(25mg/kg)의 경우

68.0±4.7%의 최대 IgG 고갈. PBS 대조군은 시간에 걸쳐서 안정적인 chIgG1 수준을 보였다.

[0665] chIgG1의 빈약한 고갈(22.7±8.4%)이 TA-A1b23-Fc-ABDEG(30mg/kg)에 대해 관찰되었다. 이는 시노몰구스 원숭이에서 관찰된 이 분자의 PD 효과의 결여와 일치한다(실시예 1). 일반적으로, chIgG1의 수준은 7일차와 10일차 사이에 기준선으로 돌아왔고, 10일차 이후에는 기준선을 넘는 chIgG1 수준이 오버슈트되었는데, 이는 ADA의 발달과 관련이 있을 수 있다(아래에서 자세히 설명됨).

[0666] 단회 IP 투여 후 시험 항목의 PK 프로파일을 평가하기 위해, 마우스 혈청에서의 그 수준은 **표 S19**의 출혈 계획에 따라 용량-후 결정되었다. 얻은 값은 다른 분자량에 기인하여 투여된 분자의 다른 mg/kg 용량을 보정하기 위해 몰 농도(nM)로 플롯팅되었다(**도 18b**). TA-Fc-ABDEG-A1b23은 전체 실험 과정에 걸쳐 안정적인 PK 프로파일을 보였다. OA-Fc-ABDEG-A1b23의 경우에도 유사한 안정적인 PK 프로필이 관찰되었다. 이들 결과는 Fc-ABDEG가 단 하나의 알부민 결합 VHH 단편으로 구제될 수 있음을 나타낸다.

[0667] TA-A1b23-Fc-ABDEG는 시험 항목 중에서 가장 양호한 PK 프로파일을 보였으며, 이는 순환에서 시간이 길어지는 원인이 되는 그 빈약한 PD 효과(빈약한 FcRn 점유)와 연관될 수 있다. 모든 시험된 분자의 경우, 전체 연구(14일) 동안 혈청에서 농도를 정량화할 수 있었다. 비-구획 분석의 수단에 의해 PK 매개변수의 공식 계산은 수행되지 않았다.

[0668] 면역원성 반응은 마우스에 인간 분자의 주사시 발달할 가능성이 높다. 연구의 과정에서 ADA의 존재를 평가하기 위해 ADA ELISA를 수행했다. 마우스 혈청 샘플을 1/100으로 희석하여 샌드위치 ELISA에 의해 측정했다. **도 19**는 시험 항목 혈청 농도(PK)에 대해 플롯팅된 그룹당 모든 개별 동물에 대한 유리 ADA 혈청 역가를 보여준다.

[0669] 전반적으로 시험 항목의 PK 프로파일에 대한 ADA의 영향은 극적이지 않았는데, 이는 ADA가 검출된 후 연구의 과정 동안 PK 프로파일이 안정적으로 유지되었기 때문이다. 부가적으로 7일차부터 시작하는 ADA의 발달은 잠재적으로 순환하는 chIgG1의 수준에 영향을 미칠 수 있고 ABDEG PD 효과의 지속시간을 해석하는 데 고려해야 한다.

[0670] Tg32hFc 마우스에 투여 후 2개-팔(TA) 또는 1개-팔(OA)의 Fc-ABDEG-VHH 분자의 알부민 수준에 대한 잠재적 영향을 평가하기 위해, 총 혈청 알부민 수준을 **표 S19**의 계획에 따라 기준선(용량-전)과 용량-후에 연구 전반에 걸쳐서 측정했다. 측정된 알부민 농도는 시험 항목 투여 이전(-3일차) 용량-전에 대한 백분율로 플롯팅되었다(**도 20**). 연구의 과정 동안 PBS로 처리한 대조군 마우스에서 알부민 수준에서의 현저한 감소는 관찰되지 않았다. TA-Fc-ABDEG-A1b23(30mg/kg)으로 처리한 마우스에서 알부민 감소가 관찰되었다. 더 자세히 말하면, 이 그룹의 경우 혈청 알부민 수준은 2일차부터 최대 10일차까지 용량-전에 대해 15%의 최저치를 보였다. 알부민 수준은 연구가 끝난 14일차에 기준선으로 돌아왔다. TA-A1b23-Fc-ABDEG(30mg/kg)로 처리한 마우스에서 주사 1시간 후에 최대 8% 감소가 관찰되었다. 알부민 수준은 이후로 3일차부터 기준선으로 돌아왔다. OA-Fc-ABDEG-A1b23으로 처리한 마우스는 시험 물질 주사 1시간 후에 유사한 알부민 감소를 보였다(14%). 그러나, OA-Fc-ABDEG-A1b23에 대해 관찰된 하락은 일시적일 뿐이었고 4일 후에 기준선으로 돌아왔다. 전반적으로, 알부민 농도에서의 가장 두드러지고 지속적인 감소는 TA-Fc-ABDEG-A1b23으로 처리 후에 검출되어, 시노몰구스 원숭이에서 이전에 발견을 확인했다. 이 데이터는 FcRn 분해 검정에서 얻은 실험 데이터에 의해 또한 강화된다. TA-Fc-ABDEG-A1b23은 FcRn-GFP 수준을 45-50% 감소시키는 것으로 나타난 반면 OA-Fc-ABDEG-2H11 및 변이체는 FcRn 수준에 의미 있는 영향을 미치지 않았다(실시예 5). 효과는 1개-팔의 분자로는 덜 두드러지고 일시적이었다.

[0671] 이 연구의 목적은 1개-팔의 Fc-ABDEG-VHH 작제물이 2개의 알부민-결합 VHH 단편(2개-팔의 것)을 갖는 TA-Fc-ABDEG-A1b23과 비교하여 Tg32-hFc 마우스에서 확장된 혈장 반감기와 순환으로부터 chIgG1의 효율적인 고갈을 보존하는지 여부를 평가하는 것이었다. 이 연구의 제2 목표는 순환하는 알부민 수준에 대한 OA-Fc-ABDEG-VHH 분자의 영향을 평가하는 것이었다. Tg32-hFc 마우스는 인간 FcRn 이식유전자를 가지고 생리학적으로 관련 있는 수준에서 인간 IgG1 Fc-마우스 IgG Fab2 키메라 항체를 생성한다. TA-Fc-ABDEG-A1b23 및 OA-Fc-ABDEG-A1b23의 단회 IP 용량 후 chIgG1의 명확한 고갈이 관찰되었으며 이후에 기준선으로 후속하여 돌아갔다. 평균적으로 OA-Fc-ABDEG-A1b23의 경우 14% 더 깊은 IgG 고갈이 관찰되었다. chIgG1의 매우 작은 고갈이 TA-A1b23-Fc-ABDEG에 대해 관찰되었으며 이는 전통적인 시노몰구스 원숭이 데이터와 일치한다. 모든 3가지 시험 항목은 실험의 과정에 걸쳐서 안정적인 PK 프로파일을 보였다. OA-Fc-ABDEG-A1b23의 혈청 PK 프로파일은 TA-Fc-ABDEG-A1b23과 매우 비슷했다. 이 효과는 단지 하나의 알부민 결합 팔을 함유함에도 불구하고 관찰되었다. 7일차부터 시작하는 ADA의 발달은 모든 분자에서 PK에 영향을 미침에 없이 관찰되었다. 순환하는 마우스 혈청 알부민에 대한 효과도 평가되었다. 알부민 농도에서 15% 감소가 TA-Fc-ABDEG-A1b23에 대해 관찰되었다. 실험이 끝날 때까지 수준이 기준선으로 돌아왔다. 알부민 수준에 대한 단지 일시적이고 덜 두드러진 효과가 OA-Fc-ABDEG-A1b23에 대해 관찰되었다. 결론적으로, 이 실험은 알부민-결합 VHH 단편 하나만 통합하면 Fc-ABDEG의 PK를 실질적으로 개선하고 Fc-

ABDEG가 효율적인 IgG 고갈을 매개할 수 있고 2개-팔의 TA-Fc-ABDEG-Alb23으로 관찰된 순환하는 알부민 수준에 대한 효과를 완화할 수 있음을 보여준다.

[0672] **실시예 7: AlbuMus 마우스에서 OA-Fc-ABDEG-VHH의 약동학/약력학**

[0673] 본 실험은 실시예 6에서 사용된 Tg32-hFc 마우스 모델(hFcRn +/+, chIgG1, MSA) 대신 AlbuMus 마우스 모델(hFcRn +/+, hSA +/+)에서 1개-팔의 Fc-ABDEG-VHH 분자의 PK 및 PD를 2개-팔의 Fc-ABDEG-VHH 분자에 비교하기 위해 수행되었다.

[0674] *방법*

[0675] 간단히 말해서, 총 20마리의 AlbuMus 마우스를 무작위로 4개 그룹으로 할당하였다. 마우스에는 **표 S20**의 지정된 그룹과 용량에 따라 정맥내로 단회-투약했다. 추적자 IgG는 시험 항목의 투여 이전에 모든 그룹에 투여했다. TA-Fc-ABDEG-Alb23 및 TA-Alb23-Fc-ABDEG의 경우 30mg/kg 용량, 및 OA-Fc-ABDEG-Alb23의 경우 25mg/kg 용량을 이의 등몰 용량을 갖도록 시험 항목의 MW에 기반하여 선택했다(**도 14**). 모든 동물은 투약 전에 사전-계량하고 그 체중에 따라 투약했다. 혈액 샘플은 시험 항목의 투약 전(용량-전, 0일차, -2시간)과 치료 후 7일 동안 PD, PK, ADA 및 알부민 판독을 위해 수집했다(**표 S20**).

[0676] 혈액 샘플을 혈청으로 처리하고 96-웰 플레이트(폴리프로필렌)에 첨가하고 -80℃에서 보관했다.

[0677] **표 S20: 그룹 및 투여 섭생**

그룹	N	시험 물질	용량, mg/kg	투여 경로	혈액 샘플링 시간
A	5	PBS	-	IV, 단일 용량	0일-2시간, 0일+30분, 1일, 2일, 4일, 7일
B	5	TA-Fc-ABDEG-Alb23	30	IV, 단일 용량	0일-2시간, 0일+30분, 1일, 2일, 4일, 7일
C	5	TA-Alb23-Fc-ABDEG	30	IV, 단일 용량	0일-2시간, 0일+30분, 1일, 2일, 4일, 7일
D	5	OA-Fc-ABDEG-Alb23	25	IV, 단일 용량	-0일-2시간, 0일+30분, 1일, 2일, 4일, 7일

[0678]

[0679] 추적자 IgG1 혈청 수준은 샌드위치 ELISA를 사용하여 결정하고 용량-전(시험 물질 주사 전날, 0일차 -2시간)에 대한 백분율로 플롯팅하였다.

[0680] TA-Fc-ABDEG-Alb23, TA-Alb23-Fc-ABDEG, OA-Fc-ABDEG-Alb23을 포함하는 ABDEG-기반 약물 분자의 농도는 샌드위치 ELISA 방법을 사용하여 결정했다. 간단히 말해서, Nunc MaxiSorp F-바닥 플레이트(Thermo Fisher Scientific, Cat. 44-24004-21)를 항-HN으로 밤새(4℃) 코팅하고 비특이적 결합 부위를 1% 카제인-PBS(Bio-Rad, #1610783)로 차단했다. 다음으로, 100% 연구 혈청 샘플을 정량화의 농도 범위 또는 적어도 필요한 최소 희석(MRD)으로 희석했다. ABDEG-기반 약물 분자를 갖는 표준화곡선과 품질 관리(QC) 샘플(HQC, MQC 및 LQC)을 100% 혈청에 스파이킹하고 MRD 100을 적용하기 전에 실온에서 30분 동안 사전-인큐베이션했다. 샘플은 신선한 표준화곡선과 두 세트의 QC 샘플(HQC, MQC 및 LQC)과 함께 면역 플레이트에서 1시간 동안 인큐베이션했다. ABDEG-기반 약물 분자는 1시간 동안 항-HN(ABDEG hFab-Biotin)의 첨가에 의해 검출했다. 후속적으로, hFab5-Biotin을 Strep-HRP(BD Biosciences, Cat. # 554066)에 의해 30분 동안 검출했다. 플레이트는 TA-Fc-ABDEG-Alb23, TA-Alb23-Fc-ABDEG 및 OA-Fc-ABDEG-Alb23에 대해 각각 대략적으로 10분 및 15분 동안 TMB 기질을 첨가함에 의해 현상되었다. 효소적 반응은 0.5M H_2SO_4로 중단되었고 450nm에서 광학 밀도 값, ref620은 Tecan 플레이트 판독기를 사용하여 기록되었다. 모든 인큐베이션 단계는 온도 조절된 쉐이킹 인큐베이터(22℃)에서 진행했다. 데이터 분석을 위해, 얻은 값은 GraphPad Prism 비선형 회귀분석에서 11-점 캘리브레이터 곡선에서 역계산되었다; 비대칭(5개 매개변수), X는 로그(농도)이다.

[0681] 시험 항목에 대한 면역 반응을 샌드위치 ELISA를 사용하여 측정했다. 간단히 말해서, TA-Fc-ABDEG-Alb23, TA-Alb23-Fc-ABDEG, 및 OA-Fc-ABDEG-Alb23을 96-웰 면역 플레이트에 1㎍/mL로 코팅하고 비-특이적 결합 부위를

차단했다. 마우스 혈청(용량-전 및 용량-후 혈청 샘플)의 1/100 희석을 적용했다. 샘플을 1시간 동안 인큐베이션하고 HRP-접합된 염소 항-마우스 Fab2(HRP Peroxidase AffiniPure F(ab')$_2$ Fragment Goat Anti-Mouse IgG, F(ab')$_2$ Fragment Specific, Jackson ImmunoResearch, Lot. 147275, Cat. 115-036-072)에 의해 1시간 동안 쉐이킹 인큐베이터에서 검출했다. 신호는 TMB 기질을 8분 동안 첨가함에 의해 현상되었다. 효소적 반응은 H_2SO_4로 중단되었고 450nm에서 광학 밀도 값을 Tecan 플레이트 판독기를 사용하여 기록되었다.

[0682] 혈청 샘플에서의 알부민 수준을 샌드위치 ELISA를 사용하여 평가했다. 간단히 말해서, 96-웰 ELISA 플레이트를 1.0㎍/mL의 다클론 항-MSA 항체(Abcam, #ab19194)로 코팅하고 4℃에서 하룻밤 동안 인큐베이션했다. 비-특이적 결합 부위는 1%(w/v) 카제인을 갖는 PBS로 실온에서 1시간 동안 차단했다. 연구 혈청 샘플을 1/1,000,000으로 희석하고 신선한 11-점 MSA(Sigma-A3559) 표준화곡선과 3개 품질 관리(QC) 샘플(HQC, MQC, LQC)과 함께 면역 플레이트에서 1시간 동안 인큐베이션했다. 결합된 MSA는 염소로부터 HRP-접합된 다클론 항-MSA 항체(Abcam, #ab19195, 1:40000)를 사용하여 검출했다. ELISA는 100㎕의 TMB 기질을 첨가함에 의해 전개되었고 효소적 반응은 H_2SO_4로 중단되었다. 450nm에서 광학 밀도 값을 Tecan 플레이트 판독기를 사용하여 기록되었다. 450nm에서 생성물의 흡광도는 샘플에 존재하는 알부민 분석물의 양에 비례하고 4-매개변수 표준 곡선이 생성되었다. 그런 다음 시험 샘플의 알부민 농도는 샘플과 병행하여 생성된 표준 곡선으로부터 그 흡광도를 보간함에 의해 정량화되었다. 샘플 희석을 인수분해한 후, 원래 샘플에서의 알부민 농도를 계산했다. 얻은 값은 GraphPad Prism(로그(효능제) 대 반응 -- 가변 기울기(4개 매개변수), 최소 제곱법)에서 11-점 캘리브레이터 곡선에서 역계산되었다. 알부민 농도는 측정된 절대값(㎍/mL)과 용량-전(시험 물질 주사 2시간 이전, 0일차, -2시간)에 대한 백분율로 플롯팅되었다.

[0683] *결과*

[0684] 알부민-결합 VHH 분자(2개-팔의 것 대 1개-팔의 것)의 PD 효과를 평가하기 위해, 추적자 IgG를 시험 물질로 처리하기 이전에 마우스에 투여했다. 추적자 IgG의 수준은 연구의 과정 동안 측정했다. 측정된 추적자 IgG 농도는 처리 그룹당 시험 물질 주사 2시간 이전(0일차, -2시간)에 용량-전 백분율로 플롯팅되었다(**도 21a**).

[0685] 예상대로 Tg32-hFc 마우스로부터의 데이터와 일치하게, IgG1의 명확한 고갈이 TA-Fc-ABDEG-A1b23(30mg/kg)에 대해 관찰되었다. 더 두드러진 PD 효과가 OA-Fc-ABDEG-A1b23에 대해 관찰되었다. IgG1의 빈약한 고갈이 TA-A1b23-Fc-ABDEG(30mg/kg)에 대해 관찰되었는데, 이는 시노몰구스 원숭이(실시예 1)와 Tg32-hFc 마우스에서 이 분자의 PD 효과의 관찰된 결여와 일치한다.

[0686] 단회 IV 투여 후 시험 항목의 PK 프로파일을 평가하기 위해, 마우스 혈청에서의 그 수준을 **표 S20**의 출혈 계획에 따라 용량-후 결정했다. 얻은 값은 다른 분자량에 기인하여 투여된 분자의 다른 mg/kg 용량을 보정하기 위해 몰 농도(nM)로 플롯팅되었다(**도 21b**). 이들 결과는 Fc-ABDEG가 단 하나의 알부민 결합 VHH 단편으로 구제될 수 있다는 Tg32-hFc 마우스로부터의 발견을 확증한다.

[0687] TA-A1b23-Fc-ABDEG는 시험 항목 중에서 가장 우수한 PK 프로파일을 보였으며, 이는 순환 시간이 연장되는 원인이 되는 그 빈약한 PD 효과(빈약한 FcRn 점유)와 관련이 있을 수 있다. 모든 시험된 분자의 경우, 전체 연구(7일) 동안 혈청에서 농도를 정량화할 수 있었다.

[0688] AlbuMus 마우스에 투여 후 알부민 수준에 대한 2개-팔(TA) 또는 1개-팔(OA)의 Fc-ABDEG-VHH 분자의 잠재적 영향을 평가하기 위해, 총 혈청 알부민 수준을 **표 S20**의 계획에 따라 연구 전반에 걸쳐 기준선(용량-전)과 용량-후에 측정했다. 측정된 알부민 농도는 시험 항목 투여 이전(0일차, -2시간) 용량-전에 대한 백분율로 플롯팅되었다.(**도 21c**). 연구의 과정 동안 PBS로 처리한 대조군 마우스에서 알부민 수준에서의 두드러진 감소는 관찰되지 않았다. TA-Fc-ABDEG-A1b23(30mg/kg)으로 처리한 마우스에서 알부민 감소가 관찰되었다. 더 자세히 설명하면, 이 그룹의 경우 혈청 알부민 수준은 2일차부터 7일차까지 용량-전에 대해 26%의 최저치를 보였다. OA-Fc-ABDEG-VHH 분자의 경우 알부민 수준에서 전혀 없는 또는 일시적(처음 3일로 제한됨) 감소가 관찰되었다. 전반적으로 알부민 농도에서의 가장 현저하고 지속적인 감소는 TA-Fc-ABDEG-A1b23으로 처리한 후에 검출되었으며, 이는 시노몰구스 원숭이와 Th32-hFc 마우스에서 이전 발견을 확인했다. 효과는 1개-팔의 분자에서는 덜 현저하고 일시적이었다.

[0689] 결론적으로, 이 실험은 단 하나의 알부민-결합 VHH 단편만을 통합하면 Fc-ABDEG의 PK를 실질적으로 개선하고, Fc-ABDEG가 효율적인 IgG 고갈을 매개할 수 있고, 2개-팔의 TA-Fc-ABDEG-A1b23으로 관찰된 순환하는 알부민 수준에 대한 효과를 개선할 수 있다는 Tg32-hFc 마우스에서 관찰된 결과를 입증한다.

[0690] **실시예 8: 알라닌/히스티딘 스캐닝에 의한 알부민에 대한 친화도가 감소한 Alb23 VHH 변이체의 식별**

[0691] 알부민에 대한 친화도가 낮은 VHH 단편이 Alb23과 함께 나타난 Fc-ABDEG에 융합될 때 FcRn 분해를 초래하지 않는다는 것을 입증하는 클론 2H11로부터 이전 데이터에 기반하여, 추가 발달을 위해 알부민에 대한 친화도가 감소한 Alb23 VHH 변이체를 식별하기 위해 Alb23 CDR의 알라닌 스캐닝과 히스티딘 스캐닝을 수행했다. Alb23 VHH 변이체 서열은 아래 **표 S21** 및 **S22**에 제공되어 있다.

[0692] **표 S21: Alb23 변이체의 CDR 서열**

[0693]

변이체	CDR1	서열번호.	CDR2	서열번호.	CDR3	서열번호.
Alb23 모체	SFGMS	10	SISGSGSDTLYADSVKG	11	GGSLSR	12
Alb23 S31A	**A**FGMS	13	SISGSGSDTLYADSVKG	11	GGSLSR	12
Alb23 F32A	S**A**GMS	14	SISGSGSDTLYADSVKG	11	GGSLSR	12
Alb23 G33A	SF**A**MS	15	SISGSGSDTLYADSVKG	11	GGSLSR	12
Alb23 M34A	SFG**A**S	16	SISGSGSDTLYADSVKG	11	GGSLSR	12
Alb23 S35A	SFGM**A**	17	SISGSGSDTLYADSVKG	11	GGSLSR	12
Alb23 S50A	SFGMS	10	**A**ISGSGSDTLYADSVKG	18	GGSLSR	12
Alb23 I51A	SFGMS	10	S**A**SGSGSDTLYADSVKG	19	GGSLSR	12
Alb23 S52A	SFGMS	10	SI**A**GSGSDTLYADSVKG	20	GGSLSR	12
Alb23 G53A	SFGMS	10	SIS**A**SGSDTLYADSVKG	21	GGSLSR	12
Alb23 S54A	SFGMS	10	SISG**A**GSDTLYADSVKG	22	GGSLSR	12
Alb23 G55A	SFGMS	10	SISGS**A**SDTLYADSVKG	23	GGSLSR	12
Alb23 S56A	SFGMS	10	SISGSG**A**DTLYADSVKG	24	GGSLSR	12
Alb23 D57A	SFGMS	10	SISGSGS**A**TLYADSVKG	25	GGSLSR	12
Alb23 T58A	SFGMS	10	SISGSGSD**A**LYADSVKG	26	GGSLSR	12
Alb23 L59A	SFGMS	10	SISGSGSDT**A**YADSVKG	27	GGSLSR	12
Alb23 Y60A	SFGMS	10	SISGSGSDTL**A**ADSVKG	28	GGSLSR	12
Alb23 D62A	SFGMS	10	SISGSGSDTLYA**A**SVKG	29	GGSLSR	12
Alb23 S63A	SFGMS	10	SISGSGSDTLYAD**A**VKG	30	GGSLSR	12
Alb23 V64A	SFGMS	10	SISGSGSDTLYADS**A**KG	31	GGSLSR	12
Alb23 K65A	SFGMS	10	SISGSGSDTLYADSV**A**G	32	GGSLSR	12
Alb23 G66A	SFGMS	10	SISGSGSDTLYADSVK**A**	33	GGSLSR	12
Alb23 G99A	SFGMS	10	SISGSGSDTLYADSVKG	11	**A**GSLSR	34
Alb23 G100A	SFGMS	10	SISGSGSDTLYADSVKG	11	G**A**SLSR	35
Alb23 S101A	SFGMS	10	SISGSGSDTLYADSVKG	11	GG**A**LSR	36

[0694]

Alb23 L102A	SFGMS	10	SISGSGSDTLYADSVKG	11	GGS**A**SR	37
Alb23 S103A	SFGMS	10	SISGSGSDTLYADSVKG	11	GGSL**A**R	38
Alb23 R104A	SFGMS	10	SISGSGSDTLYADSVKG	11	GGSLS**A**	39
Alb23 S101T	SFGMS	10	SISGSGSDTLYADSVKG	11	GG**T**LSR	40
Alb23 F32A/M34A	S**A**G**A**S	182	SISGSGSDTLYADSVKG	11	GGSLSR	12
Alb23 F32A/L59A	S**A**GMS	14	SISGSGSDT**A**YADSVKG	27	GGSLSR	12
Alb23 F32A/G99A	S**A**GMS	14	SISGSGSDTLYADSVKG	11	**A**GSLSR	34
Alb23 F32A/G100A	S**A**GMS	14	SISGSGSDTLYADSVKG	11	G**A**SLSR	35
Alb23 F32A/L102A	S**A**GMS	14	SISGSGSDTLYADSVKG	11	GGS**A**SR	37
Alb23 F32A/G33A/S101A	S**AA**MS	183	SISGSGSDTLYADSVKG	11	GG**A**LSR	36
Alb23 G33A/S101A	SF**A**MS	15	SISGSGSDTLYADSVKG	11	GG**A**LSR	36
Alb23 G33A/G53A	SF**A**MS	15	SIS**A**SGSDTLYADSVKG	21	GGSLSR	12
Alb23 M34A/L59A	SFG**A**S	16	SISGSGSDT**A**YADSVKG	27	GGSLSR	12
Alb23 M34A/G99A	SFG**A**S	16	SISGSGSDTLYADSVKG	11	**A**GSLSR	34
Alb23 M34A/G100A	SFG**A**S	16	SISGSGSDTLYADSVKG	11	G**A**SLSR	35
Alb23 M34A/L102A	SFG**A**S	16	SISGSGSDTLYADSVKG	11	GGS**A**SR	37
Alb23 M34A/G33A/S101A	SF**AA**S	184	SISGSGSDTLYADSVKG	11	GG**A**LSR	36
Alb23 S52A/G53A	SFGMS	10	SI**AA**SGSDTLYADSVKG	41	GGSLSR	12
Alb23 S52A/S101A	SFGMS	10	SI**A**GSGSDTLYADSVKG	20	GG**A**LSR	36
Alb23 L59A/G99A	SFGMS	10	SISGSGSDT**A**YADSVKG	27	**A**GSLSR	34
Alb23 L59A/G100A	SFGMS	10	SISGSGSDT**A**YADSVKG	27	G**A**SLSR	35
Alb23 L59A/L102A	SFGMS	10	SISGSGSDT**A**YADSVKG	27	GGS**A**SR	37
Alb23 L59A/G33A/S101A	SF**A**MS	15	SISGSGSDT**A**YADSVKG	27	GG**A**LSR	36

Alb23 S31H	**H**FGMS	185	SISGSGSDTLYADSVKG	11	GGSLSR	12
Alb23 F32H	S**H**GMS	111	SISGSGSDTLYADSVKG	11	GGSLSR	12
Alb23 G33H	SF**H**MS	118	SISGSGSDTLYADSVKG	11	GGSLSR	12
Alb23 M34H	SFG**H**S	112	SISGSGSDTLYADSVKG	11	GGSLSR	12
Alb23 S35H	SFGM**H**	186	SISGSGSDTLYADSVKG	11	GGSLSR	12
Alb23 S50H	SFGMS	10	**H**ISGSGSDTLYADSVKG	187	GGSLSR	12
Alb23 I51H	SFGMS	10	S**H**SGSGSDTLYADSVKG	188	GGSLSR	12
Alb23 S52H	SFGMS	10	SI**H**GSGSDTLYADSVKG	189	GGSLSR	12
Alb23 G53H	SFGMS	10	SIS**H**SGSDTLYADSVKG	190	GGSLSR	12
Alb23 S54H	SFGMS	10	SISG**H**GSDTLYADSVKG	191	GGSLSR	12
Alb23 G55H	SFGMS	10	SISGS**H**SDTLYADSVKG	113	GGSLSR	12
Alb23 S56H	SFGMS	10	SISGSG**H**DTLYADSVKG	192	GGSLSR	12
Alb23 D57H	SFGMS	10	SISGSGS**H**TLYADSVKG	193	GGSLSR	12
Alb23 T58H	SFGMS	10	SISGSGSD**H**LYADSVKG	194	GGSLSR	12
Alb23 L59H	SFGMS	10	SISGSGSDT**H**YADSVKG	114	GGSLSR	12
Alb23 Y60H	SFGMS	10	SISGSGSDTL**H**ADSVKG	195	GGSLSR	12
Alb23 A61H	SFGMS	10	SISGSGSDTLY**H**DSVKG	196	GGSLSR	12
Alb23 D62H	SFGMS	10	SISGSGSDTLYA**H**SVKG	197	GGSLSR	12
Alb23_S63H	SFGMS	10	SISGSGSDTLYAD**H**VKG	198	GGSLSR	12
Alb23 V64H	SFGMS	10	SISGSGSDTLYADS**H**KG	199	GGSLSR	12
Alb23 K65H	SFGMS	10	SISGSGSDTLYADSV**H**G	200	GGSLSR	12
Alb23 G66H	SFGMS	10	SISGSGSDTLYADSVK**H**	201	GGSLSR	12
Alb23 G99H	SFGMS	10	SISGSGSDTLYADSVKG	11	**H**GSLSR	115
Alb23 G100H	SFGMS	10	SISGSGSDTLYADSVKG	11	G**H**SLSR	116
Alb23 S101H	SFGMS	10	SISGSGSDTLYADSVKG	11	GG**H**LSR	119
Alb23 L102H	SFGMS	10	SISGSGSDTLYADSVKG	11	GGS**H**SR	117
Alb23 S103H	SFGMS	10	SISGSGSDTLYADSVKG	11	GGSL**H**R	202
Alb23 R104H	SFGMS	10	SISGSGSDTLYADSVKG	11	GGSLS**H**	203
Alb23G33H/S101H	SF**H**MS	118	SISGSGSDTLYADSVKG	11	GG**H**LSR	119

[0695]

[0696] 표 S22: Alb23 변이체 VHH 서열

클론	**VHH**	서열번호.
Alb23 모체	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	42
Alb23 S31A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFR**A**FGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	43
Alb23 F32A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRS**A**GMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	44
Alb23 G33A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSF**A**MSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	45
Alb23 M34A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFG**A**SWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	46
Alb23 S35A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGM**A**WVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	47
Alb23 S50A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVS**A**ISGSGSDTLYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	48
Alb23 I51A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSS**A**SGSGSDTLYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	49
Alb23 S52A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSI**A**GSGSDTLYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	50
Alb23 G53A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSIS**A**SGSDTLYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	51
Alb23 S54A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISG**A**GSDTLYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	52
Alb23 G55A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGS**A**SDTLYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	53
Alb23 S56A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSG**A**DTLYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	54

[0697]

Alb23 D57A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGS**A**TLYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	55
Alb23 T58A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSD**A**LYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	56
Alb23 L59A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDT**A**YADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	57
Alb23 Y60A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTL**A**ADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	58
Alb23 D62A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYA**A**SV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	59
Alb23 S63A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYAD**A**V KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	60
Alb23 V64A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADS**A** KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	61
Alb23 K65A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSV **A**GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	62
Alb23 G66A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSV K**A**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	63
Alb23 G99A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTI**A**GSLSRSSQGTLVTVSS	64
Alb23 G100A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIG**A**SLSRSSQGTLVTVSS	65
Alb23 S101A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGG**A**LSRSSQGTLVTVSS	66
Alb23 L102A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGS**A**SRSSQGTLVTVSS	67
Alb23 S103A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSL**A**RSSQGTLVTVSS	68

[0698]

Alb23 R104A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLS**A**SSQGTLVTVSS	69
Alb23 S101T	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGG**T**LSRSSQGTLVTVSS	70
Alb23 F32A/M34A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFR**A**G**A**SWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	204
Alb23 F32A/L59A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFR**A**GMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDT**A**YADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	205
Alb23 F32A/G99A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFR**A**GMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTI**A**GSLSRSSQGTLVTVSS	206
Alb23 F32A/G100A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFR**A**GMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIG**A**SLSRSSQGTLVTVSS	207
Alb23 F32A/L102A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFR**A**GMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGS**A**SRSSQGTLVTVSS	208
Alb23 F32A/G33A/S101A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFR**AA**MSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGG**A**LSRSSQGTLVTVSS	209
Alb23 G33A/S101A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSF**A**MSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGG**A**LSRSSQGTLVTVSS	71
Alb23 G33A/G53A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSF**A**MSWVRQAPGKGPEWVSSIS**A**SGSDTLYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	72
Alb23 M34A/L59A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFG**A**SWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDT**A**YADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	210

[0699]

Alb23 M34A/G99A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFG**A**SWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTI**A**GSLSRSSQGTLVTVSS	211
Alb23 M34A/G100A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFG**A**SWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIG**A**SLSRSSQGTLVTVSS	212
Alb23 M34A/L102A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFG**A**SWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGS**A**SRSSQGTLVTVSS	213
Alb23 M34A/G33A/S101A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSF**AA**SWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGG**A**LSRSSQGTLVTVSS	214
Alb23 S52A/G53A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSI**AA**SGSDTLYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	73
Alb23 S52A/S101A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSI**A**GSGSDTLYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGG**A**LSRSSQGTLVTVSS	74
Alb23 L59A/G99A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDT**A**YADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTI**A**GSLSRSSQGTLVTVSS	215
Alb23 L59A/G100A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDT**A**YADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIG**A**SLSRSSQGTLVTVSS	216
Alb23 L59A/L102A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDT**A**YADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGS**A**SRSSQGTLVTVSS	217
Alb23 L59A/G33A/S101A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSF**A**MSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDT**A**YADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGG**A**LSRSSQGTLVTVSS	218

[0700]

Alb23 G26H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**H**FTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	219
Alb23 F27H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG**H**TFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	220
Alb23 T28H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF**H**FRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	221
Alb23 F29H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFT**H**RSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	222
Alb23 R30H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF**H**SFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	223
Alb23 S31H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFR**H**FGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	224
Alb23 F32H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRS**H**GMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	120
Alb23 G33H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSF**H**MSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	225
Alb23 M34H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFG**H**SWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	121
Alb23 S35H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGM**H**WVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	226
Alb23 S50H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVS**H**ISGSGSDTLYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	227
Alb23 I51H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSS**H**SGSGSDTLYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	228
Alb23 S52H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSI**H**GSGSDTLYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	229
Alb23 G53H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSIS**H**SGSDTLYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	230

[0701]

Alb23 S54H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISG**H**GSDTLYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	231
Alb23 G55H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGS**H**SDTLYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	122
Alb23 S56H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSG**H**DTLYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	232
Alb23 D57H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGS**H**TLYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	233
Alb23 T58H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSD**H**LYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	234
Alb23 L59H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDT**H**YADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	123
Alb23 Y60H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTL**H**ADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	235
Alb23 A61H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLY**H**DSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	236
Alb23 D62H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYA**H**SV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	237
Alb23 S63H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYAD**H**V KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	238
Alb23 V64H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADS**H** KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	239
Alb23 K65H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSV **H**GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	240
Alb23 G66H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSV K**H**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS	241
Alb23 T97H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYC**H**IGGSLSRSSQGTLVTVSS	242

[0702]

Alb23 I98H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCT**H**GGSLSRSSQGTLVTVSS	243
Alb23 G99H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTI**H**GSLSRSSQGTLVTVSS	124
Alb23 G100H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIG**H**SLSRSSQGTLVTVSS	125
Alb23 S101H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGG**H**LSRSSQGTLVTVSS	244
Alb23 L102H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGS**H**SRSSQGTLVTVSS	126
Alb23 S103H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSL**H**RSSQGTLVTVSS	245
Alb23 R104H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLS**H**SSQGTLVTVSS	246
Alb23 S105H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSR**H**SQGTLVTVSS	247
Alb23 S106H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRS**H**QGTLVTVSS	248
Alb23 Q107H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSS**H**GTLVTVSS	249
Alb23G33H /S101H	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSF**H**MSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGG**H**LSRSSQGTLVTVSS	127

[0703]

[0704] 처음에, CDR1에서의 위치 G33, CDR2에서의 위치 S52 및 G53, 및 CDR3에서의 위치 S101을 표적화하는 Alb23 알라닌 변이체를 테스트했는데 이들 위치는 Alb1(Alb23과 동일한 CDR 서열을 함유함)과 혈청 알부민의 공동-결정화 데이터를 기반으로 알부민에 직접적으로 결합하는 것으로 예측되었기 때문이다(Jian M, Molecular Basis For The Cross-Species Specificity Of The Anti-Serum Albumin VHH M79 (2020) Thesis, California State University, Fresno). 8개의 Alb23 변이체를 Fc-ABDEG의 C-말단에서 융합시키고 pH 5.5 및 pH 7.4에서 그 알부민 결합 친화도(**표 S23**), 뿐만 아니라 FcRn 분해에 대한 그 효과(**도 22**)에 대해 테스트했다. 이들 연구는 상기 실시예에서 이미 기술된 바와 같이 Biacore(HSA 코팅됨, 용액 내 OA-Fc-ABDEG-VHH) 검정 및 FcRn 분해 검정을 사용하여 수행되었다.

[0705] **표 S23: OA-Fc-ABDEG-A1b23 변이체의 동역학적 및 정상-상태 알부민 결합**

명칭	pH 7.4		pH 5.5	
	동역학	안정	동역학	안정
	KD (M)	KD (M)	KD (M)	KD (M)
OA-Fc-ABDEG-A1b23	6.91E-08	1.53E-07	1.66E-08	3.27E-08
OA-Fc-ABDEG-A1b23-G33A	1.5E-07	8.63E-07	1.24E-07	1.45E-07
OA-Fc-ABDEG-A1b23-S52A	1.67E-07	2.73E-08	3.42E-08	4.95E-08
OA-Fc-ABDEG-A1b23-G53A	7.88E-08	1.58E-07	2.06E-08	3.67E-08
OA-Fc-ABDEG-A1b23-S101A	2.55E-07	3.53E-07	5.43E-08	6.75E-08
OA-Fc-ABDEG-A1b23-G33A/G53A	4.99E-07	7.67E-07	9.02E-08	1.35E-07
OA-Fc-ABDEG-A1b23-S52A/G53A	2.04E-07	2.98E-07	4.77E-08	6.59E-08
OA-Fc-ABDEG-A1b23-S101T	2.06E-07	3.15E-07	5.49E-08	7.08E-08
OA-Fc-ABDEG-A1b23-S52A/S101A	5.01E-07	5.79E-07	9.56E-08	1.24E-07

[0706]

[0707] 전반적으로, 시험된 8가지 변이체 중 어느 것도 OA-Fc-ABDEG-A1b23(모체)과 비교했을 때 HSA에 대한 현저한 감소된 친화도를 보이지 않았다. 변이체 OA-Fc-ABDEG-A1b23-G33A 및 OA-Fc-ABDEG-A1b23-S101A는 HSA 결합 친화도에서 가장 현저한 감소를 보였다(**표 S23**). 마찬가지로, 연구된 OA-Fc-ABDEG-A1b23 변이체 중 어느 것도 OA-Fc-ABDEG-A1b23(모체)과 비교하여 FcRn 분해에서 감소를 보이지 않았다(**도 22**).

[0708] 다음으로, 3가지 CDR 모두에서의 다른 위치에서 A1b23 알라닌 변이체 플러스 하나의 추가 이중 돌연변이체(G33A/S101A)를 탐구했다. 22개 A1b23 VHH 변이체에 대한 온-레이트(on-rate)와 오프-레이트는 단일 사이클 동역학(SCK) 프로토콜에서 Biacore 8K+를 사용하여 SPR에 의해 평가했다. 인간, 시노몰구스 원숭이, 및 마우스 혈청 알부민 단백질은 CMS 칩 상에 고정화하고 VHH 변이체는 5 단계 2-배수 희석 시리즈(1XHBS-EP+ pH 7.4에서 6.25nM, 12.5nM, 25nM, 50nM, 및 100nM)에서 용액내에서 2분 동안 30 μL/분으로 주입했다. 완충액 단독 및 OA-Fc-ABDEG-A1b23은 대조군으로 포함되었다. 데이터는 아래 **표 S24-S26**에 나타나 있다.

[0709] **표 S24: pH 7.4에서 Alb23 VHH 변이체의 알부민 결합 친화도**

		인간 SA		시노 SA		마우스 SA	
	샘플	KD (nM)	Rmax (RU)	KD (nM)	Rmax (RU)	KD (nM)	Rmax (RU)
WT	**VHH-Alb23_모체 (#1)**	2.37	174.5	2.68	173.3	**28.65**	**167.0**
CDR1	Alb23 S31A (#2)	3.36	192.9	3.74	194.3	29.27	195.1
	Alb23 F32A (#3)	nd	nd	nd	nd	nd	2.4
	Alb23 M34A (#4)	174.77	225.1	182.44	222.3	148.57	46.7
	Alb23 S35A (#5)	4.95	192.4	5.24	185.5	37.57	174.5
CDR2	Alb23 S50A (#6)	2.33	191.9	2.60	193.0	19.00	168.6
	Alb23 I51A (#7)	5.17	179.4	5.53	179.3	42.29	170.4
	Alb23 S54A (#8)	2.81	177.6	3.13	176.5	25.58	165.8
	Alb23 S56A (#10)	3.33	190.7	3.65	184.3	37.71	166.2
	Alb23 D57A (#11)	5.58	194.1	6.25	195.7	50.56	198.7
	Alb23 T58A (#12)	5.97	172.7	6.83	172.5	57.08	176.7
	Alb23 L59A (#13)	50.97	177.7	55.62	181.6	353.52	154.2
	Alb23 Y60A (#14)	4.28	185.3	4.58	179.0	42.25	162.4
	Alb23 D62A (#15)	3.07	179.0	3.48	177.9	36.49	198.6
	Alb23 S63A (#16)	3.57	188.8	3.92	182.5	40.02	179.9
	Alb23 V64A (#17)	2.90	188.9	4.11	176.9	31.94	172.5
	Alb23 K65A (#18)	5.36	183.4	3.18	190.5	52.34	153.3
	Alb23 G66A (#19)	3.97	175.4	5.84	184.9	39.45	164.3
CDR3	Alb23 G99A (#20)	99.96	191.1	151.80	210.3	73.08	181.8
	Alb23 G100A (#21)	30.59	179.5	37.88	181.2	87.85	165.1
	Alb23 S103A (#23)	3.85	187.5	4.20	181.0	38.23	151.3
	Alb23 R104A (#24)	4.58	184.0	4.92	185.6	49.72	177.5
	Alb23 G33A/S101A (#25)	116.00	172.3	145.99	175.0	117.67	151.9

[0710]

[0711] **표 S25: pH 7.4 및 pH 5.5에서 Alb23 VHH 변이체의 인간 알부민 결합 친화도**

		인간 SA pH 7.4				인간 SA pH 5.5				
	샘플	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (nM)	Rmax (RU)	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (nM)	Rmax (RU)	KD pH 5.5/ pH 7.4
WT	**VHH-Alb23_모체 (#1)**	1.20E+06	2.83E-03	2.37	174.5	1.37E+06	1.95E-03	1.42	181.1	0.60
CDR1	Alb23 F32A (#3)	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
	Alb23 M34A (#4)	1.29E+06	2.26E-01	174.77	225.1	1.13E+06	8.37E-02	73.76	169.5	0.42
CDR2	Alb23 L59A (#13)	8.85E+05	4.51E-02	50.97	177.7	9.35E+05	2.68E-02	28.64	163.6	0.56
CDR3	Alb23 G99A (#20)	9.55E+05	9.54E-02	99.96	191.1	1.11E+06	4.73E-02	42.53	162.2	0.43
	Alb23 G100A (#21)	7.58E+05	2.32E-02	30.59	179.5	9.50E+05	1.84E-02	19.34	177.1	0.63
	Alb23 G33A/S101A (#25)	1.15E+06	1.33E-01	116	172.3	1.22E+06	6.72E-02	55.02	170.6	0.47

[0712]

[0713] **표 S26: pH 7.4 및 pH 5.5에서 Alb23 VHH 변이체의 시노몰구스 알부민 결합 친화도**

		시노 SA pH 7.4				시노 SA pH 5.5				
	샘플	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (nM)	Rmax (RU)	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (nM)	Rmax (RU)	KD pH 5.5/ pH 7.4
WT	**VHH-Alb23_모체 (#1)**	1.06E+06	2.86E-03	2.68	173.3	1.32E+06	1.74E-03	1.32	172.1	0.49
CDR1	Alb23 F32A (#3)	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
	Alb23 M34A (#4)	1.95E+06	3.56E-01	182.44	222.3	1.09E+06	8.31E-02	76.0	177.6	0.42
CDR2	Alb23 L59A (#13)	7.97E+05	4.44E-02	55.62	181.6	9.40E+05	2.41E-02	25.65	168.2	0.46
CDR3	Alb23 G99A (#20)	5.33E+05	8.09E-02	151.8	210.3	1.05E+06	4.95E-02	47.18	163.4	0.31
	Alb23 G100A (#21)	7.01E+05	2.66E-02	37.88	181.2	9.05E+05	1.95E-02	21.49	173.5	0.57
	Alb23 G33A/S101A (#25)	8.81E+05	1.29E-01	145.99	175	1.15E+06	7.11E-02	61.59	176.4	0.42

[0714]

[0715] 평가된 Alb23 VHH 돌연변이체 중 6개는 모체 Alb23 VHH 단편과 비교하여 친화도에서 적어도 10-배수 감소로 알부민에 결합했다: F32A, M34A, L59A, G99A, G100A 및 G33A/S101A(**표 S24**).

[0716] **실시예 9: 다른 표적에 결합하는 OA-Fc-ABDEG 분자의 시험관내 특성화**

[0717] 상기 실시예에 나타난 Fc-ABDEG에 융합된 1개-팔의 알부민-결합 VHH 단편에 대해 관찰된 놀라운 이점의 관점에서, 다른 표적에 지향된 다른 항원-결합 분자가 Fc-ABDEG에 1개-팔의 양식으로 융합될 때 동일한 유리한 PD/PK 효과를 입증할지 여부를 결정하는 것이 흥미로웠다.

[0718] 실제로, 초기 연구에서는 N-말단에서 Fc-ABDEG에 천연 IgG1 힌지를 통해 부착된 하나의 Fab 단편을 함유하는 OA-HEL-ABDEG가 FcRn 점유에서 2-배수 향상을 보이며, 에프가르티기모드의 FcRn 점유와 유사한 수준에 도달하는 것을 나타냈다(TA-HEL-ABDEG의 IC50 = 14nM; OA-HEL-ABDEG = 7nM; 에프가르티기모드 = 6nM). HEL-ABDEG는 인간에서 발견되지 않는 항원인, 계란 리소자임에 특이적으로 결합하므로 이 분자의 항원-결합 팔(들)은 인간에서

발견되는 임의의 단백질에 결합하는 것으로 예상되지 않는다. HEL-ABDEG의 하나의 팔의 제거시 FcRn 점유에서의 향상은 적어도 부분적으로는 입체 장애에서의 감소에 기인될 수 있다고 믿어진다.

[0719] HEL의 CDR에 대한 아미노산 서열은 다음과 같다: VHCDR1 - GYGVN(서열번호: 91); VHCDR2 - MIWGDGNTDYNSALKS(서열번호: 92); VHCDR3 - ERDYRLDY(서열번호: 93); VLCDR1 - RASGNIHNYLA(서열번호: 94); VLCDR2 - YTTTLAD(서열번호: 95); 및 VLCDR3 - QHFWSTPRT(서열번호: 96).

[0720] 2가(TA) HEL-ABDEG의 아미노산 서열은 다음과 같다:

[0721] *HEL-Vk:*
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASGNIHNYLAWYQQKPGKAPKLLIYYTTTLADGVPSRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYCQHFWSTPRTFGQGT
KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP
VTKSFNRGEC(서열번호: 97)

[0722] *HEL-VH:*

[0723] QVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTGYGVNWVRQPPGRGLEWIGMIWGDGNTDYNSALKSRVTMLKDTSKNQFSLRLSSVTAADTAVYYCARERDYR
LDYWGQGSLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSC(서열번호: 98)

[0724] *HEL-VH-ABDEG:*

[0725] QVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTGYGVNWVRQPPGRGLEWIGMIWGDGNTDYNSALKSRVTMLKDTSKNQFSLRLSSVTAADTAVYYCARERDYR
LDYWGQGSLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGK(서열번호: 99)

[0726] 1개-팔(OA)의 HEL-ABDEG에 대한 아미노산 서열은 다음과 같다:

[0727] *HEL-Vk:*
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASGNIHNYLAWYQQKPGKAPKLLIYYTTTLADGVPSRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYCQHFWSTPRTFGQGT
KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP
VTKSFNRGEC(서열번호: 97)

[0728] *HEL-VH*:

[0729] QVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTGYGVNWVRQPPGRGLEWIGMIWGDGNTDYNSALKSRVTMLKDTSKNQFSLRLSSVTAADTAVYYCARERDYR
LDYWGQGSLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSC(서열번호: 98)

[0730] *HEL-VH-ABDEG-KNOB:*

[0731] QVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGFSLTGYGVNWVRQPPGRGLEWIGMIWGDGNTDYNSALKSRVTMLKDTSKNQFSLRLSSVTAADTAVYYCARERDYR
LDYWGQGSLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPG(서열번호: 100)

[0732] *Fc-Hole-ABDEG:*

[0733] DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFS
CSVMHEALKFHYTQKSLSLSPG(서열번호: 8)

[0734] 더욱이, 이전 연구에서는 항-IgE-ABDEG 전장 항체(mAb37)가 낮은 FcRn 점유(IC50 > 100nM)를 갖는 것으로 나타났다. mAb37은 이전에 WO/2020/208177에 기술되었으며, 그 내용은 본원에 그 전체가 참고로 포함된다. 3가지 mAb37 변이체 작제물이 개발되었다: (1) Fc 도메인 중 하나의 N-말단에 하나의 Fab 단편을 남아 있게 하는, 하나의 mAb37 Fab 단편이 제거된 1개-팔의 작제물(mAb37-OA-ABDEG); (2) 20GS 링커를 통해 각 Fc-도메인의 C-말단 단부에 2개의 mAb37 scFv가 융합된 2개-팔의 작제물(Fc-ABDEG-mAb37); 및 (3) 20GS 링커를 통해 하나의 Fc-

도메인의 C-말단 단부에 하나의 mAb37 scFv가 융합된 1개-팔의 작제물(OA-Fc-ABDEG-mAb37). FcRn 점유 및 분해는 본원에 다른 곳에서 기술된 바와 같이 시험관내 검정을 사용하여 측정되었다. FcRn 점유 결과는 아래 **표 S27** 및 **도 23a**에 나타나 있다. FcRn 분해 결과는 **도 23b**에 나타나 있다.

[0735] **표 S27: Fc-ABDEG-mAb37 변이체의 FcRn 점유**

[0736]

명칭	IC50
mAb37-ABDEG (모체)	3748
mAb37-OA-ABDEG	20
Fc-ABDEG-mAb37	6.2
OA-Fc-ABDEG-mAb37	3.9
에프가르티기모드	2.0

[0737] mAb37의 CDR에 대한 아미노산 서열은 다음과 같다: VHCDR1 - WHYLE(서열 번호: 101); VHCDR2 - EIDPGTFTTNYNEKFKA(서열 번호: 102); VHCDR3 - FSHFSGSNHDYFDY(서열 번호: 103); VLCDR1 - RASQSIGTNIH(서열 번호: 104); VLCDR2 - YASESIS(서열 번호: 105); 및 VLCDR3 - QQSWSWPTT(서열 번호: 106).

[0738] mAb37-OA-ABDEG에 대한 아미노산 서열은 다음과 같다:

[0739] *mAb37-VL:*

[0740] EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSIGTNIHWYQQKPGQAPRLLIYYASESISGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQSWSWPTTFGGGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC(서열번호: 107)

[0741] *mAb37-VH*:

[0742] QVQLVQSGAEVMKPGSSVKVSCKASGYTFSWYHLEWVRQAPGHCLEWMGEIDPGTFTTNYNEKFKARVTFTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARFSHF SGSNHDYFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSIGTNIHWYQQKPGQAPRLLIYYASESISGIPAR FSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQSWSWPTTFGCGTKVEIK(서열번호: 108)

[0743] *mAb37-VH-ABDEG-KNOB:*

[0744] QVQLVQSGAEVMKPGSSVKVSCKASGYTFSWYHLEWVRQAPGHGLEWMGEIDPGTFTTNYNEKFKARVTFTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARFSHF SGSNHDYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALKFHYTQKSLSLSPG(서열번호: 109)

[0745] *Fc-Hole-ABDEG:*

[0746] DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALKFHYTQKSLSLSPG(서열번호: 8)

[0747] OA-Fc-ABDEG-mAb37에 대한 아미노산 서열은 다음과 같다:

[0748] *knob-ABDEG-mAb37 scFv:*

[0749] DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALKFHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVMKPGSSVKVSCKASGYTFSWYHLEWVRQAPGHCLEWMGEIDPGTFTTNY NEKFKARVTFTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARFSHFSGSNHDYFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSVSPGERA TLSCRASQSIGTNIHWYQQKPGQAPRLLIYYASESISGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQSWSWPTTFGCGTKVEIK(서열번호: 110)

[0750] *Fc-Hole-ABDEG:*

[0751] DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFS

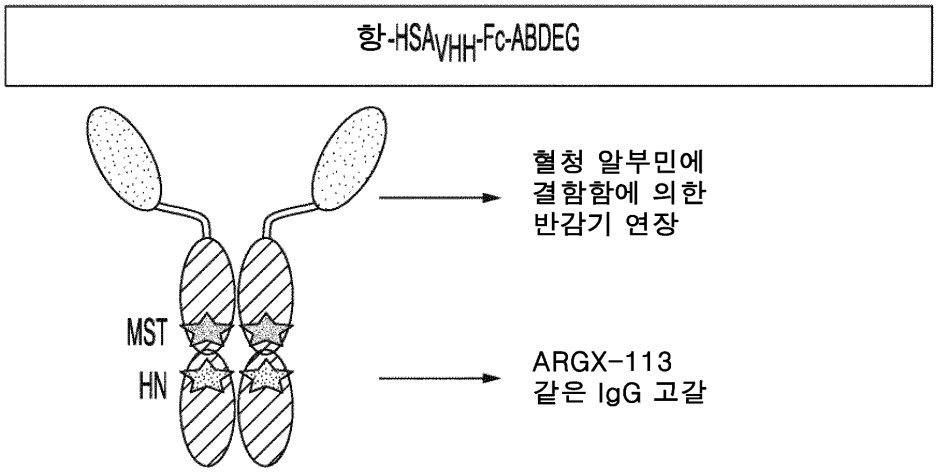
CSVMHEALKFHYTQKSLSLSPG(서열번호: 8)

[0752] ***

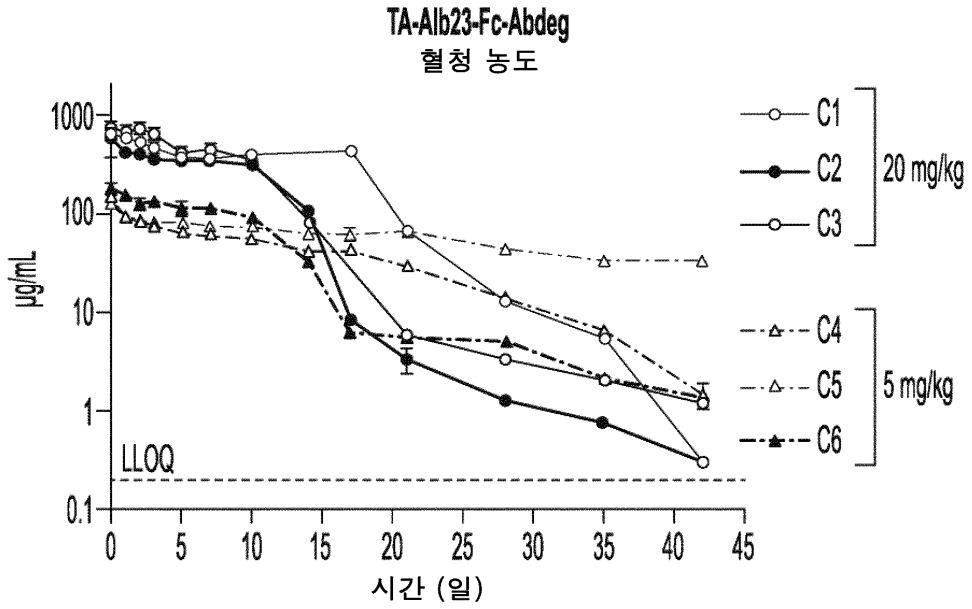
[0753] 발명은 본원에 기술된 구체적인 구체예에 의해 범주가 제한되지 않는다. 실제로, 기술된 것에 부가하여 발명의 다양한 변형은 전술한 설명 및 첨부 도면으로부터 당업자에게 명백해질 것이다. 이러한 변형은 첨부된 청구항의 범주 내에 포함되도록 의도된다.

도면

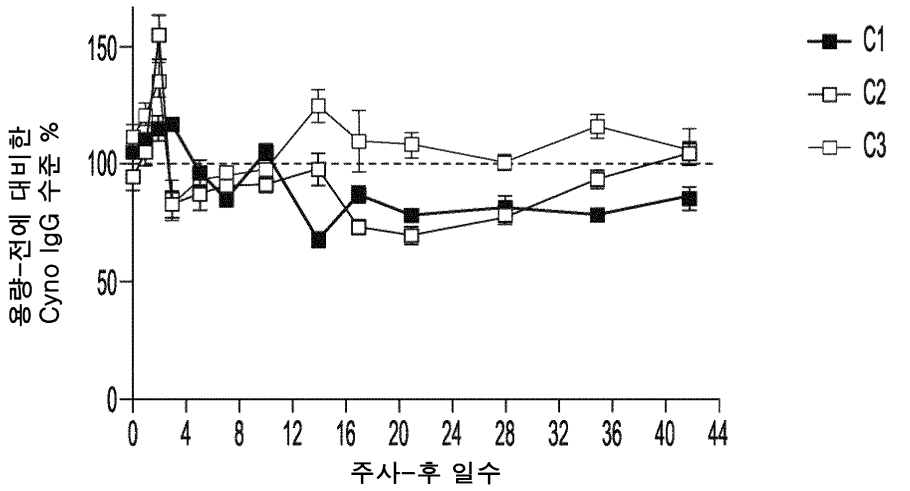
도면1



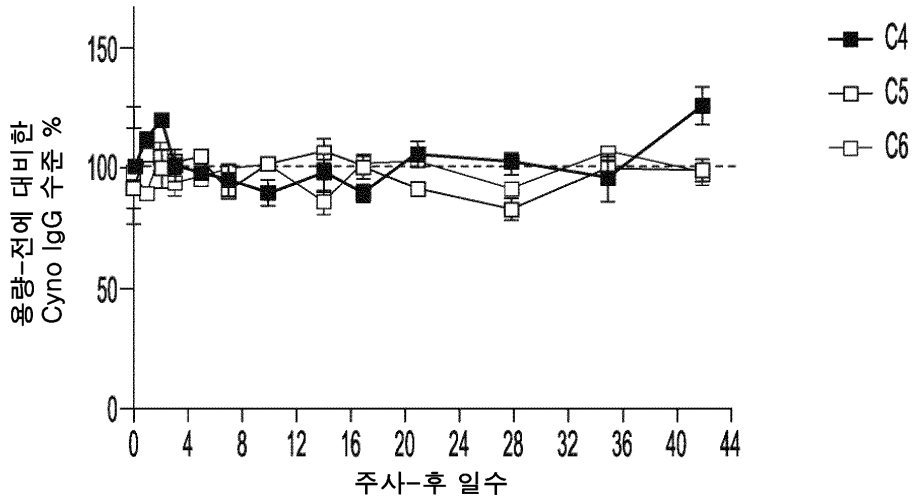
도면2



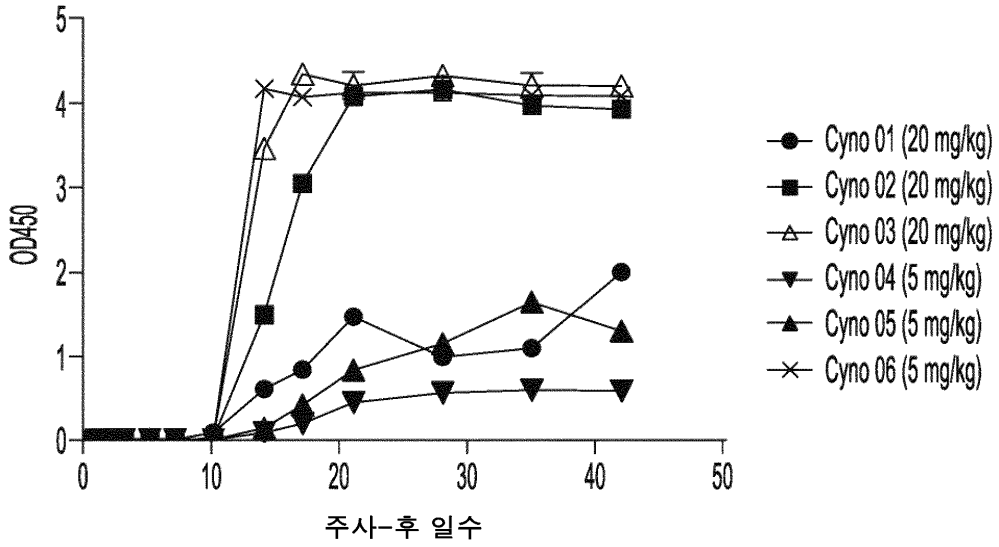
도면3a


용량-전에 대비한
Cyno IgG 수준 %
150
100
50
0
0
4
8
12
16
20
24
28
32
36
40
44
주사-후 일수
C1
C2
C3

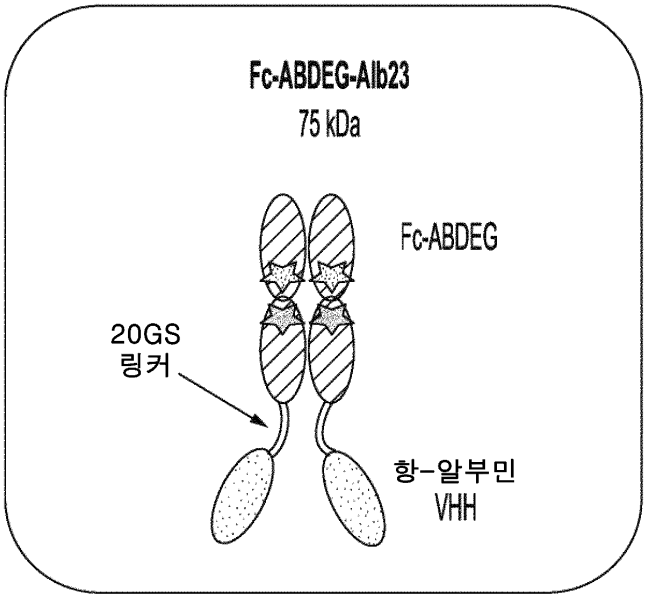
도면3b


용량-전에 대비한
Cyno IgG 수준 %
150
100
50
0
0
4
8
12
16
20
24
28
32
36
40
44
주사-후 일수
C4
C5
C6

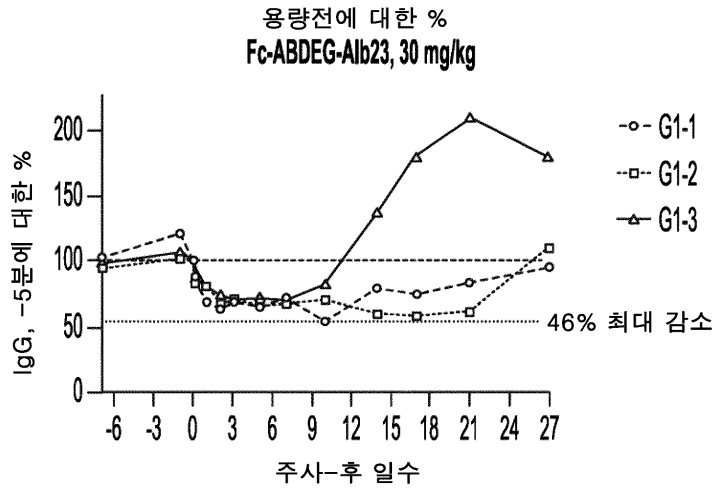
도면4


OD450
주사-후 일수
Cyno 01 (20 mg/kg)
Cyno 02 (20 mg/kg)
Cyno 03 (20 mg/kg)
Cyno 04 (5 mg/kg)
Cyno 05 (5 mg/kg)
Cyno 06 (5 mg/kg)

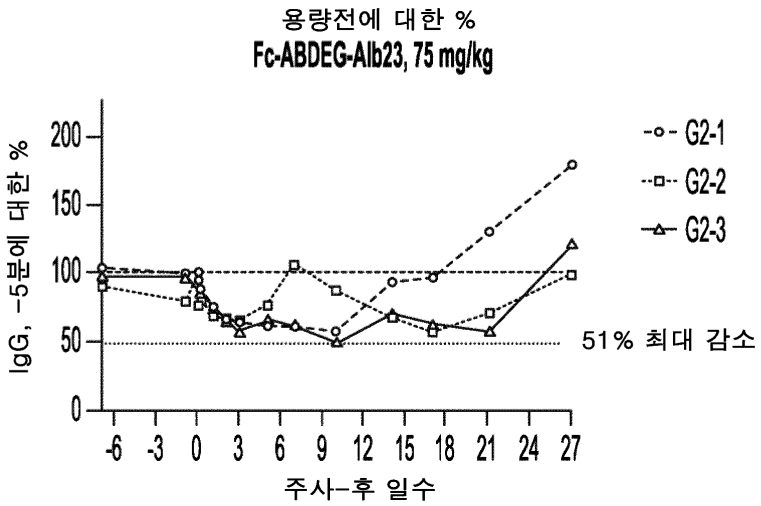
도면5


Fc-ABDEG-Alb23
75 kDa
Fc-ABDEG
20GS
링커
항-알부민
VHH

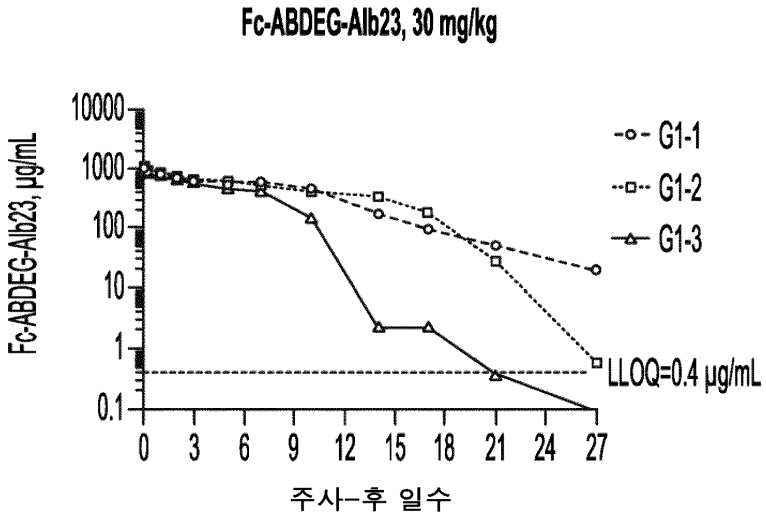
도면6a


용량전에 대한 %
Fc-ABDEG-Alb23, 30 mg/kg
IgG, -5분에 대한 %
200
150
100
50
0
-6 -3 0 3 6 9 12 15 18 21 24 27
주사-후 일수
G1-1
G1-2
G1-3
46% 최대 감소

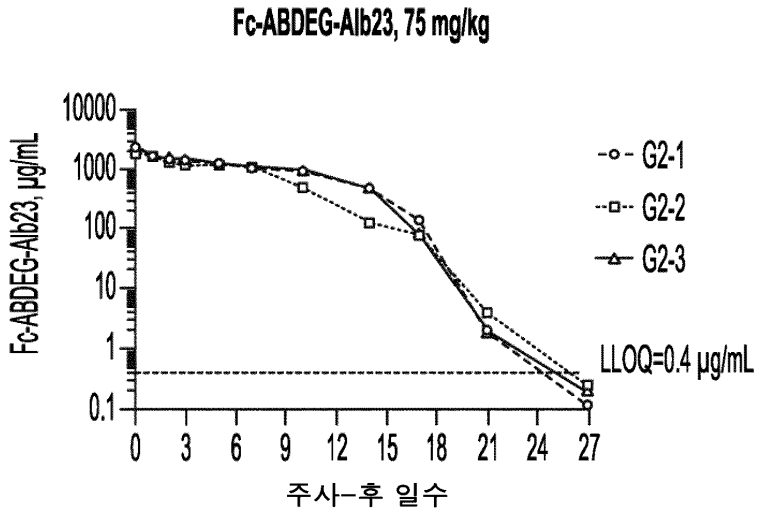
도면6b


용량전에 대한 %
Fc-ABDEG-Alb23, 75 mg/kg
IgG, -5분에 대한 %
200
150
100
50
0
-6 -3 0 3 6 9 12 15 18 21 24 27
주사-후 일수
G2-1
G2-2
G2-3
51% 최대 감소

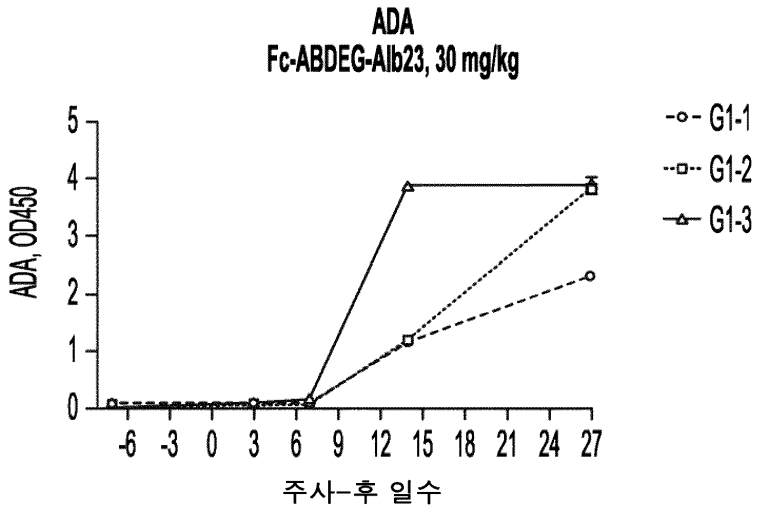
도면7a


Fc-ABDEG-Alb23, 30 mg/kg
Fc-ABDEG-Alb23, μg/mL
10000
1000
100
10
1
0.1
0
3
6
9
12
15
18
21
24
27
주사-후 일수
G1-1
G1-2
G1-3
LLOQ=0.4 μg/mL

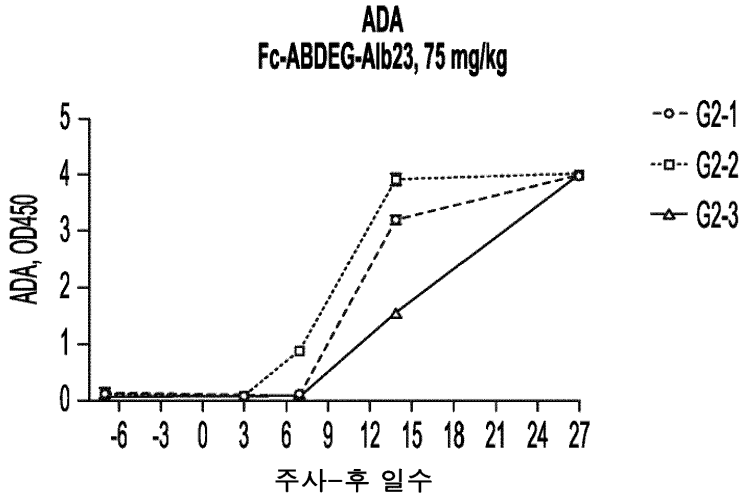
도면7b


Fc-ABDEG-Alb23, 75 mg/kg
Fc-ABDEG-Alb23, μg/mL
10000
1000
100
10
1
0.1
0
3
6
9
12
15
18
21
24
27
주사-후 일수
G2-1
G2-2
G2-3
LLOQ=0.4 μg/mL

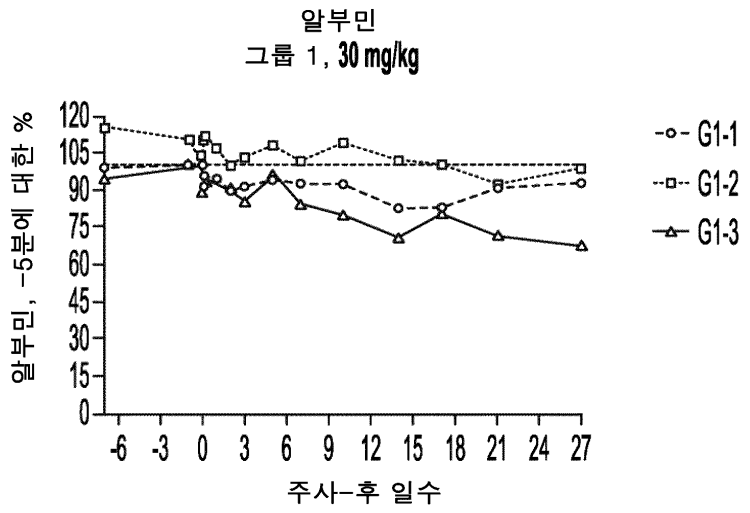
도면8a


ADA
Fc-ABDEG-Alb23, 30 mg/kg
ADA, OD450
0
1
2
3
4
5
-6
-3
0
3
6
9
12
15
18
21
24
27
주사-후 일수
G1-1
G1-2
G1-3

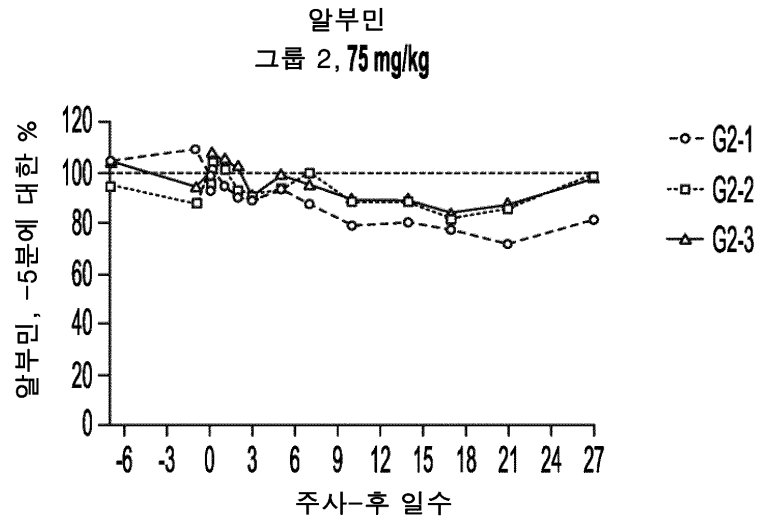
도면8b


ADA
Fc-ABDEG-Alb23, 75 mg/kg
ADA, OD450
0
1
2
3
4
5
-6
-3
0
3
6
9
12
15
18
21
24
27
주사-후 일수
G2-1
G2-2
G2-3

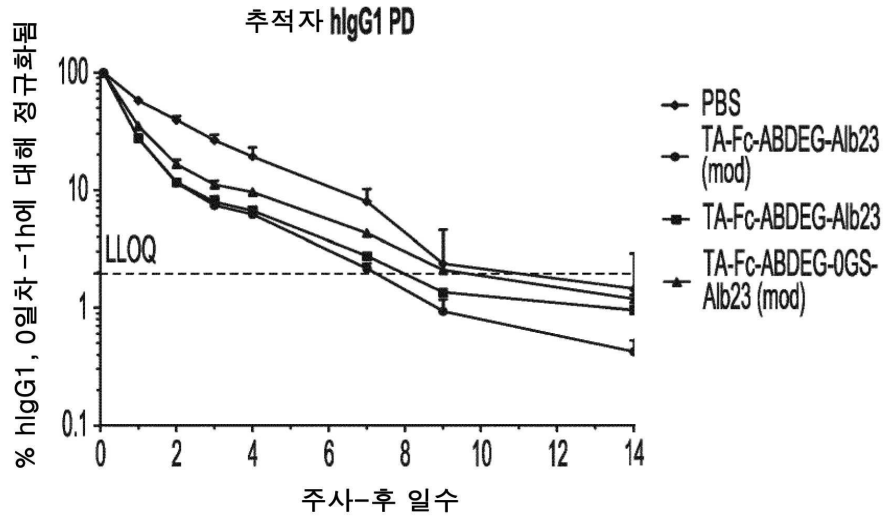
도면9a


알부민
그룹 1, 30 mg/kg
알부민, -5분에 대한 %
120
105
90
75
60
45
30
15
0
-6 -3 0 3 6 9 12 15 18 21 24 27
주사-후 일수
G1-1
G1-2
G1-3

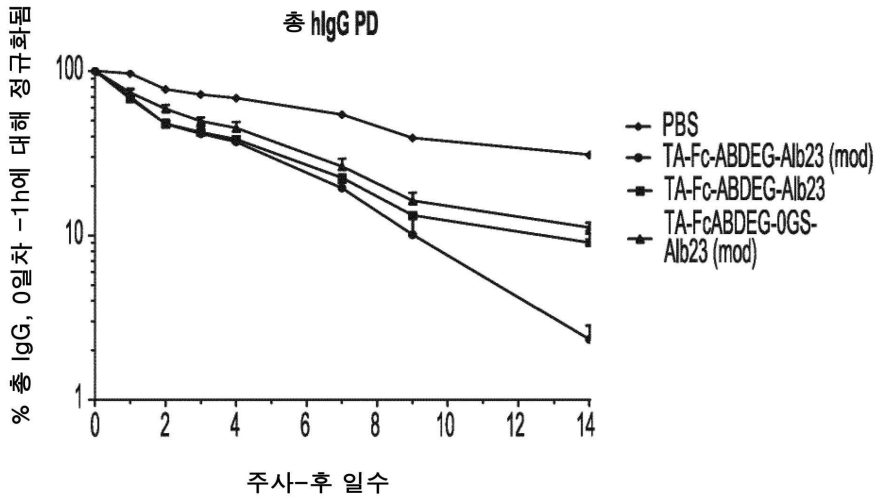
도면9b


알부민
그룹 2, 75 mg/kg
알부민, -5분에 대한 %
120
100
80
60
40
20
0
-6 -3 0 3 6 9 12 15 18 21 24 27
주사-후 일수
G2-1
G2-2
G2-3

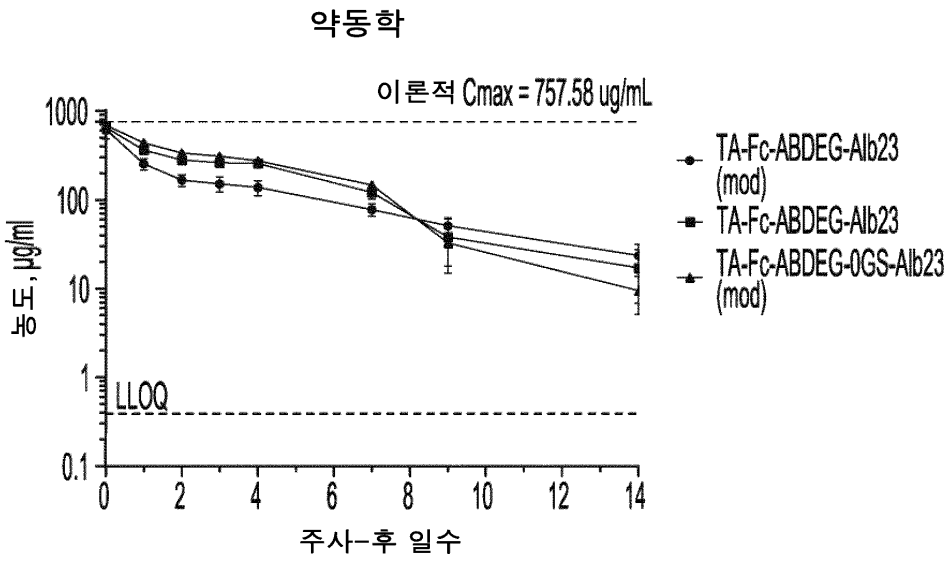
도면10a


추적자 hIgG1 PD
% hIgG1, 0일차 -1h에 대해 정규화됨
100
10
1
0.1
LLOQ
0
2
4
6
8
10
12
14
주사-후 일수
PBS
TA-Fc-ABDEG-Alb23 (mod)
TA-Fc-ABDEG-Alb23
TA-Fc-ABDEG-0GS-Alb23 (mod)

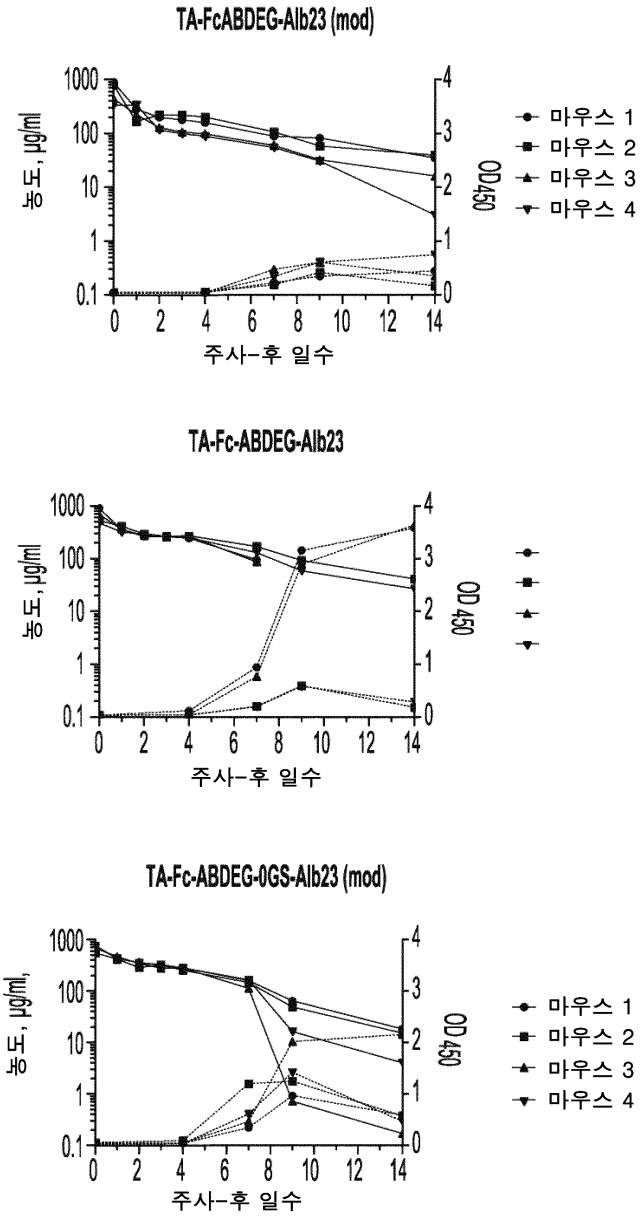
도면10b


총 hIgG PD
% 총 IgG, 0일차 -1h에 대해 정규화됨
100
10
1
0
2
4
6
8
10
12
14
주사-후 일수
PBS
TA-Fc-ABDEG-Alb23 (mod)
TA-Fc-ABDEG-Alb23
TA-FcABDEG-0GS-Alb23 (mod)

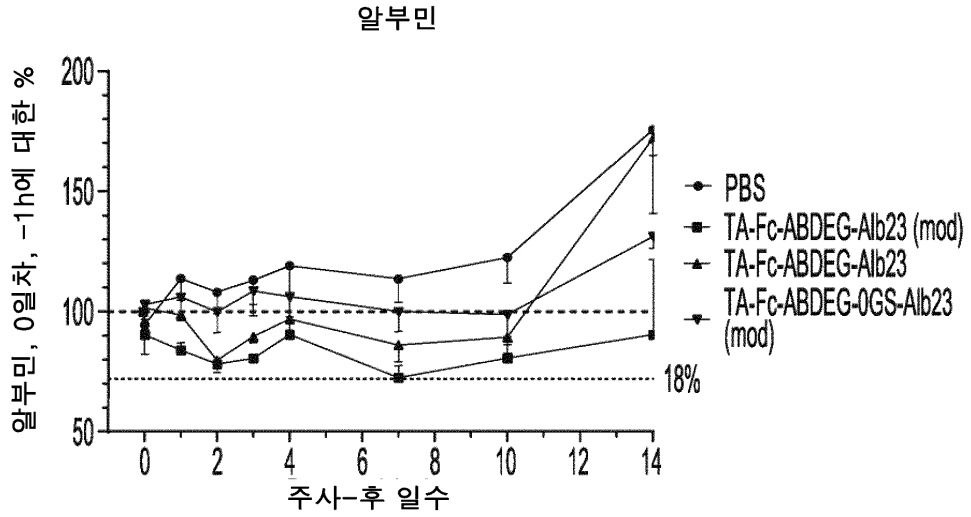
도면11


약동학
이론적 Cmax = 757.58 ug/mL
1000
100
10
1
0.1
LLOQ
0
2
4
6
8
10
12
14
주사-후 일수
TA-Fc-ABDEG-Alb23 (mod)
TA-Fc-ABDEG-Alb23
TA-Fc-ABDEG-0GS-Alb23 (mod)

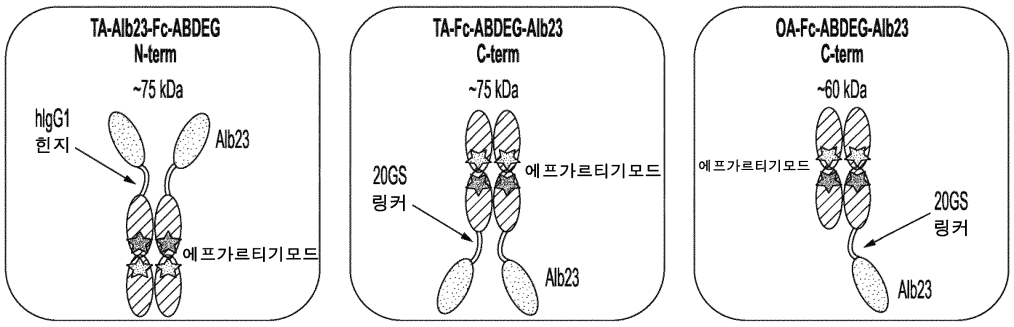
도면12


TA-FcABDEG-Alb23 (mod)
농도, μg/ml
OD450
주사-후 일수
마우스 1
마우스 2
마우스 3
마우스 4
TA-Fc-ABDEG-Alb23
농도, μg/ml
OD450
주사-후 일수
TA-Fc-ABDEG-0GS-Alb23 (mod)
농도, μg/ml,
OD450
주사-후 일수
마우스 1
마우스 2
마우스 3
마우스 4

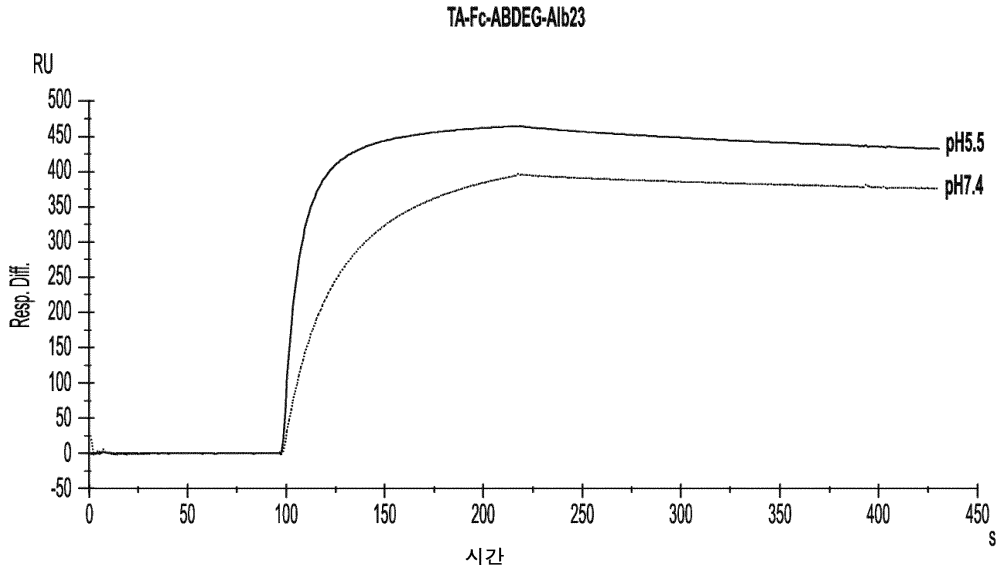
도면13



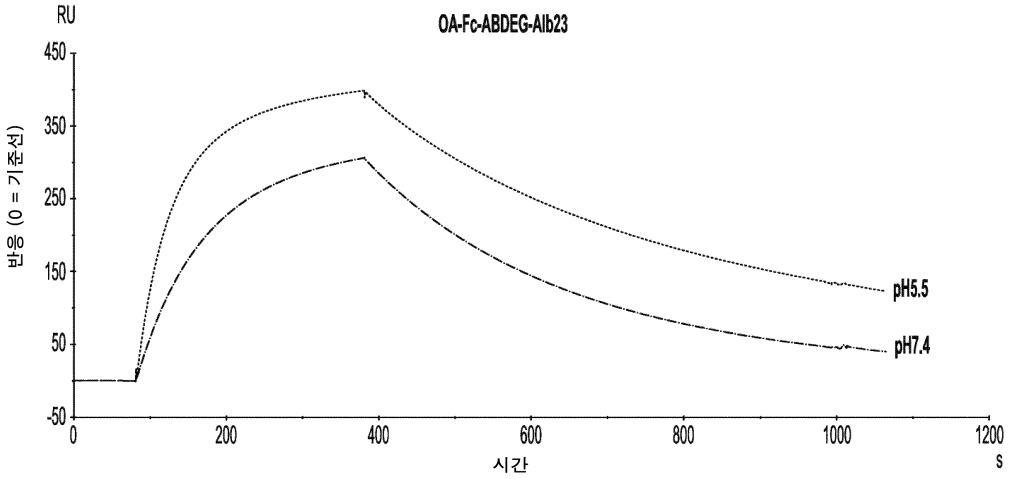
도면14



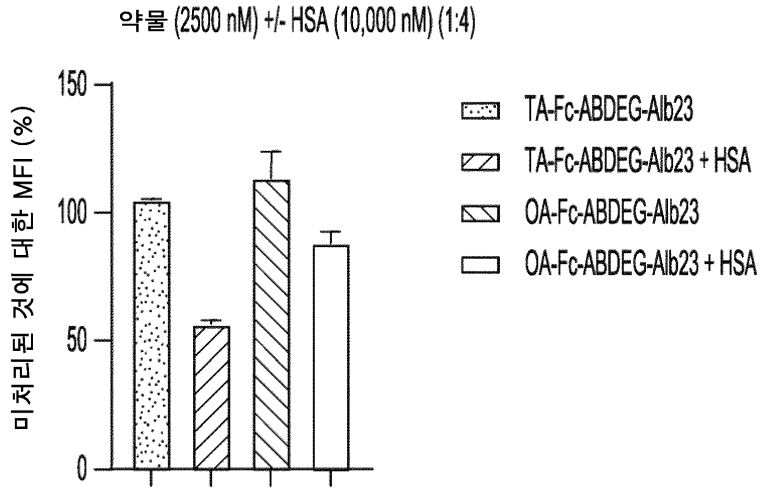
도면15a



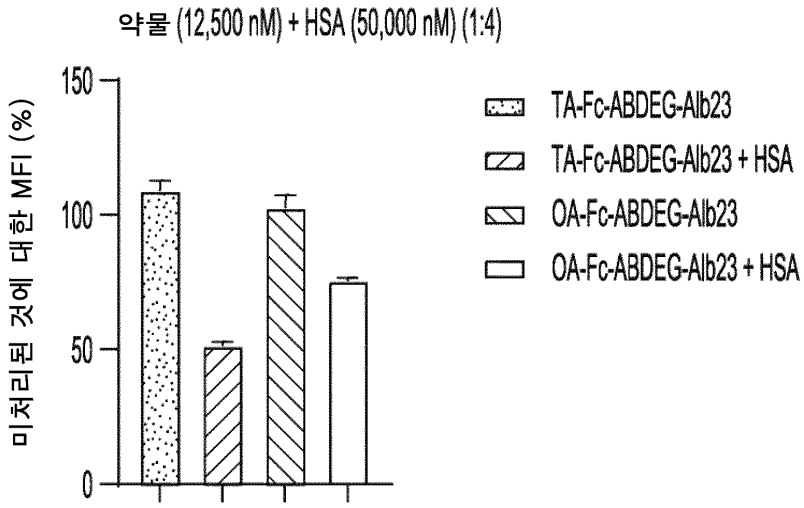
도면15b


RU
OA-Fc-ABDEG-Alb23
450
350
250
150
50
-50
반응 (0 = 기준선)
0
200
400
600
800
1000
1200
시간
s
pH5.5
pH7.4

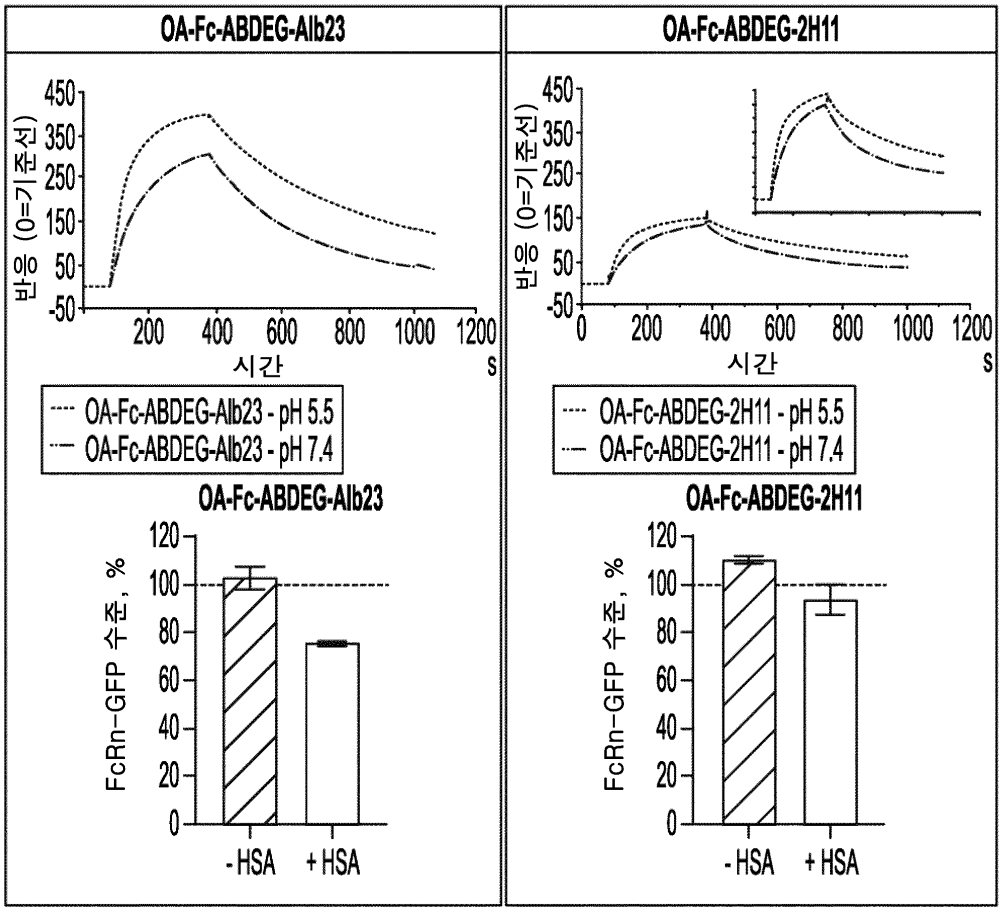
도면16a


약물 (2500 nM) +/- HSA (10,000 nM) (1:4)
미처리된 것에 대한 MFI (%)
150
100
50
0
TA-Fc-ABDEG-Alb23
TA-Fc-ABDEG-Alb23 + HSA
OA-Fc-ABDEG-Alb23
OA-Fc-ABDEG-Alb23 + HSA

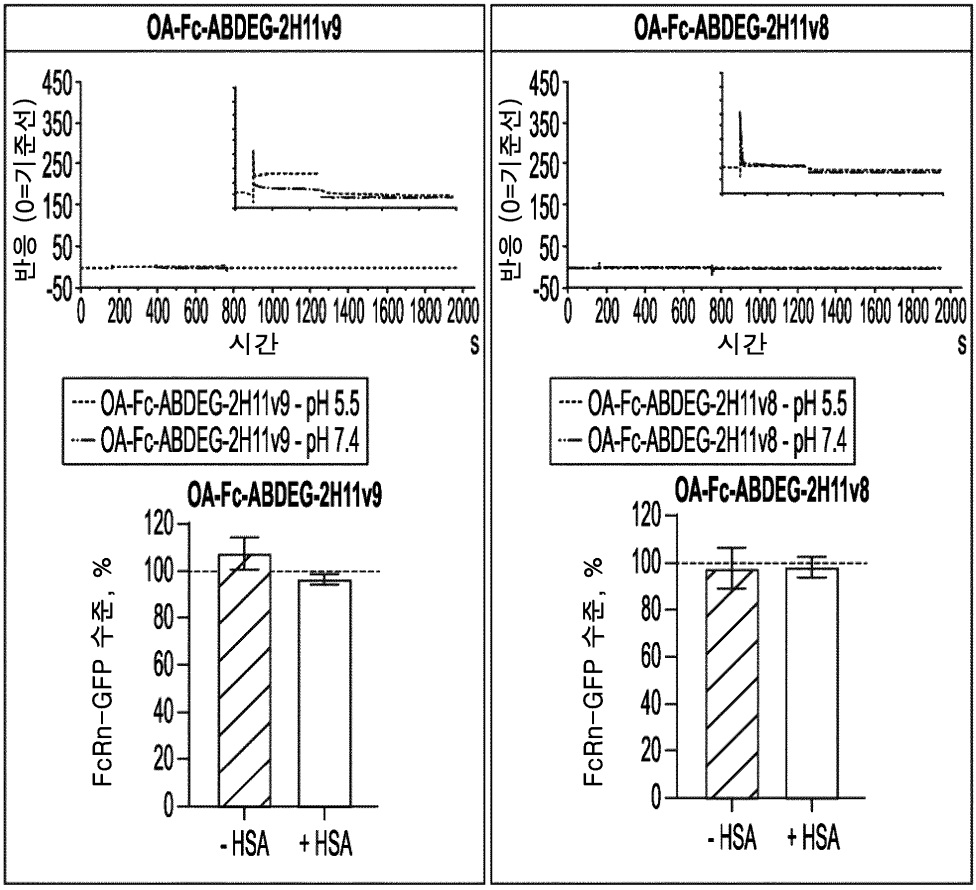
도면16b


약물 (12,500 nM) + HSA (50,000 nM) (1:4)
미처리된 것에 대한 MFI (%)
150
100
50
0
TA-Fc-ABDEG-Alb23
TA-Fc-ABDEG-Alb23 + HSA
OA-Fc-ABDEG-Alb23
OA-Fc-ABDEG-Alb23 + HSA

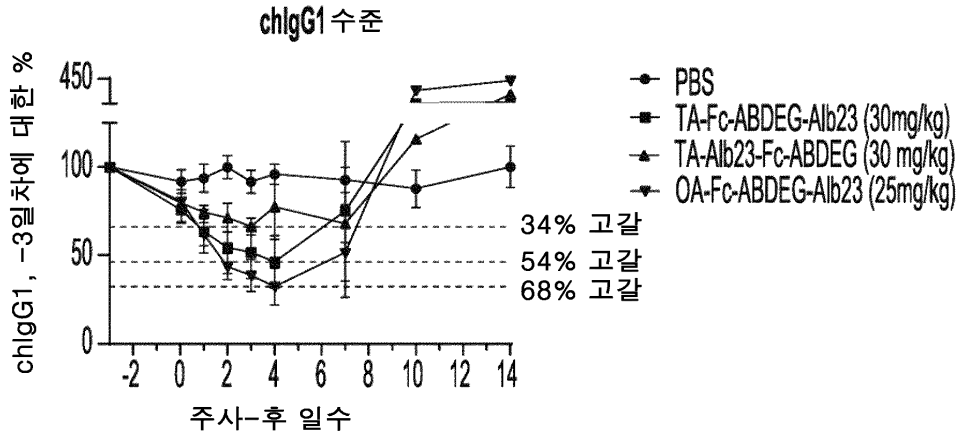
도면17a


OA-Fc-ABDEG-Alb23
OA-Fc-ABDEG-2H11
반응 (0=기준선)
시간
s
OA-Fc-ABDEG-Alb23 - pH 5.5
OA-Fc-ABDEG-Alb23 - pH 7.4
OA-Fc-ABDEG-2H11 - pH 5.5
OA-Fc-ABDEG-2H11 - pH 7.4
FcRn-GFP 수준, %
- HSA
+ HSA

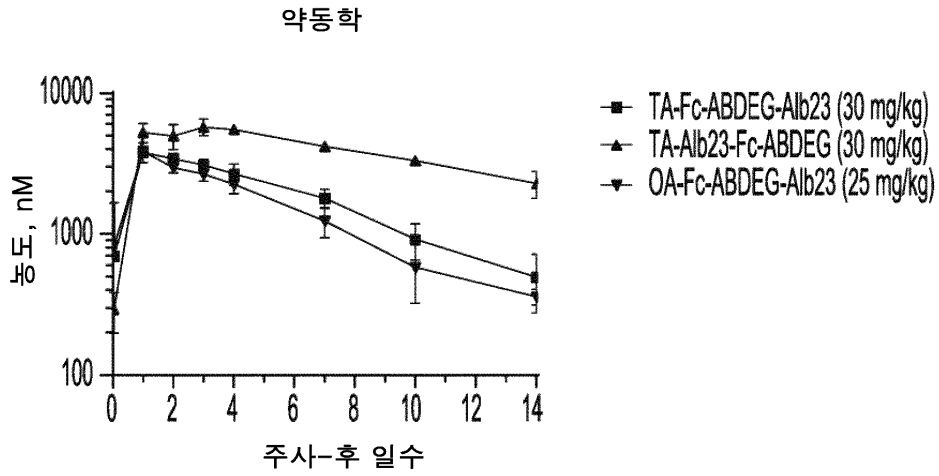
도면17b


OA-Fc-ABDEG-2H11v9
OA-Fc-ABDEG-2H11v8
반응 (0=기준선)
시간
s
OA-Fc-ABDEG-2H11v9 - pH 5.5
OA-Fc-ABDEG-2H11v9 - pH 7.4
OA-Fc-ABDEG-2H11v8 - pH 5.5
OA-Fc-ABDEG-2H11v8 - pH 7.4
FcRn-GFP 수준, %
- HSA
+ HSA

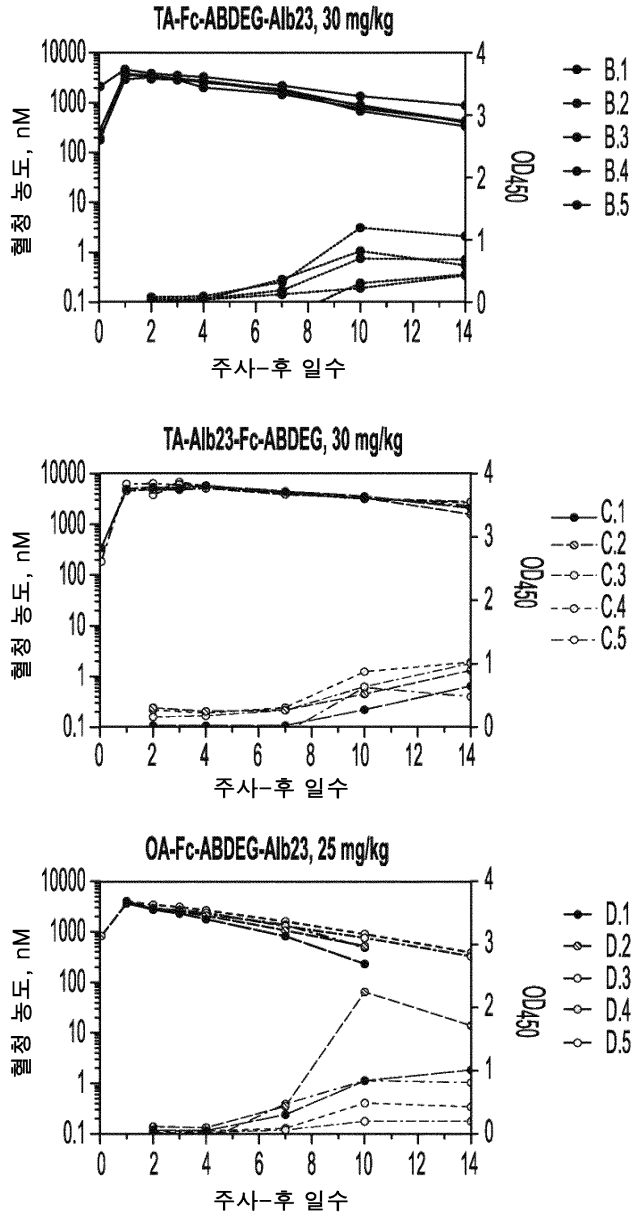
도면18a


chIgG1 수준
chIgG1, -3일차에 대한 %
주사-후 일수
PBS
TA-Fc-ABDEG-Alb23 (30mg/kg)
TA-Alb23-Fc-ABDEG (30 mg/kg)
OA-Fc-ABDEG-Alb23 (25mg/kg)
34% 고갈
54% 고갈
68% 고갈

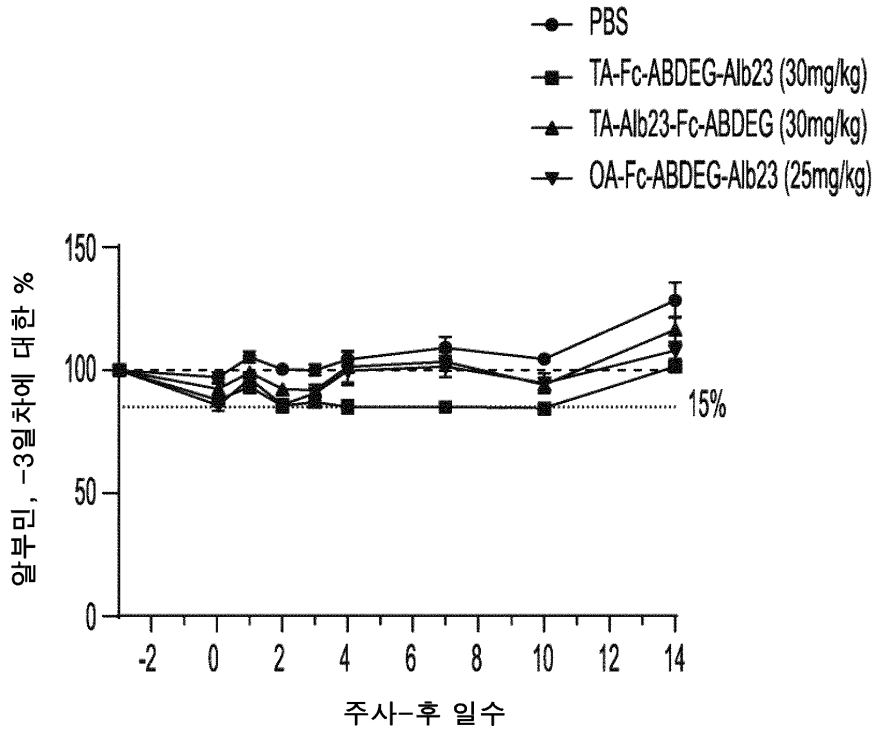
도면18b


약동학
10000
1000
100
농도, nM
0
2
4
6
8
10
12
14
주사-후 일수
TA-Fc-ABDEG-Alb23 (30 mg/kg)
TA-Alb23-Fc-ABDEG (30 mg/kg)
OA-Fc-ABDEG-Alb23 (25 mg/kg)

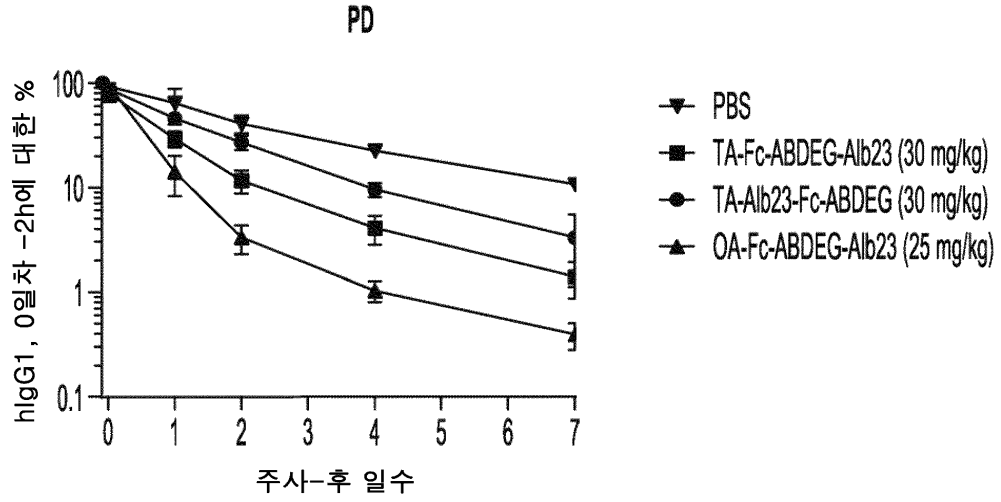
도면19


TA-Fc-ABDEG-Alb23, 30 mg/kg
혈청 농도, nM
OD450
주사-후 일수
B.1
B.2
B.3
B.4
B.5
TA-Alb23-Fc-ABDEG, 30 mg/kg
혈청 농도, nM
OD450
주사-후 일수
C.1
C.2
C.3
C.4
C.5
OA-Fc-ABDEG-Alb23, 25 mg/kg
혈청 농도, nM
OD450
주사-후 일수
D.1
D.2
D.3
D.4
D.5

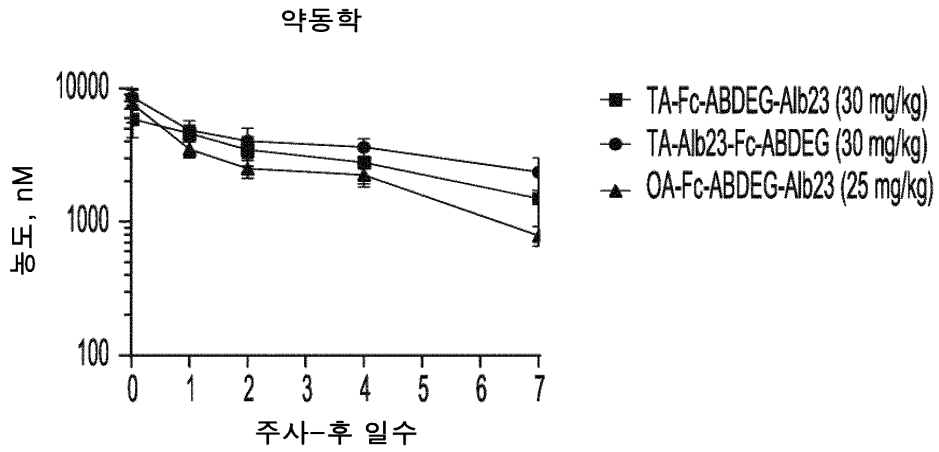
도면20


PBS
TA-Fc-ABDEG-Alb23 (30mg/kg)
TA-Alb23-Fc-ABDEG (30mg/kg)
OA-Fc-ABDEG-Alb23 (25mg/kg)
150
100
50
0
15%
알부민, -3일차에 대한 %
-2
0
2
4
6
8
10
12
14
주사-후 일수

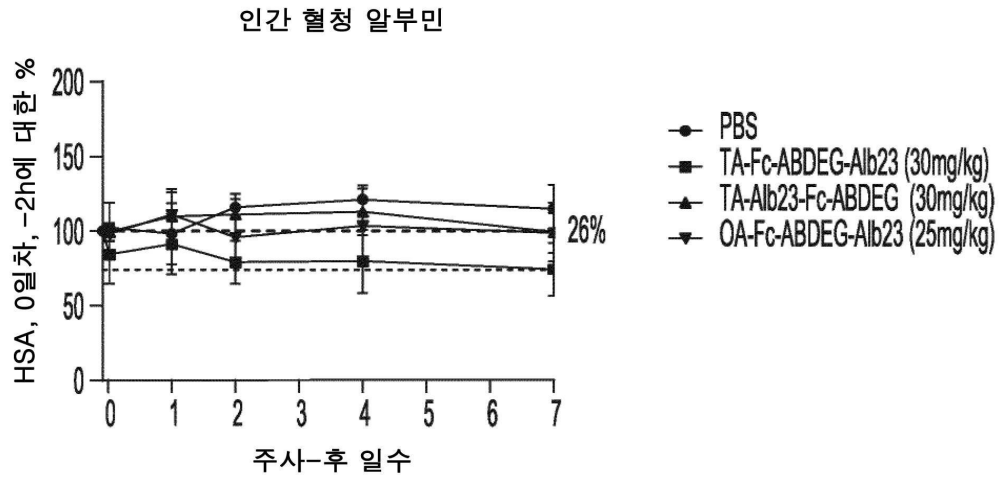
도면21a


PD
100
10
1
0.1
hIgG1, 0일차 -2h에 대한 %
0
1
2
3
4
5
6
7
주사-후 일수
PBS
TA-Fc-ABDEG-Alb23 (30 mg/kg)
TA-Alb23-Fc-ABDEG (30 mg/kg)
OA-Fc-ABDEG-Alb23 (25 mg/kg)

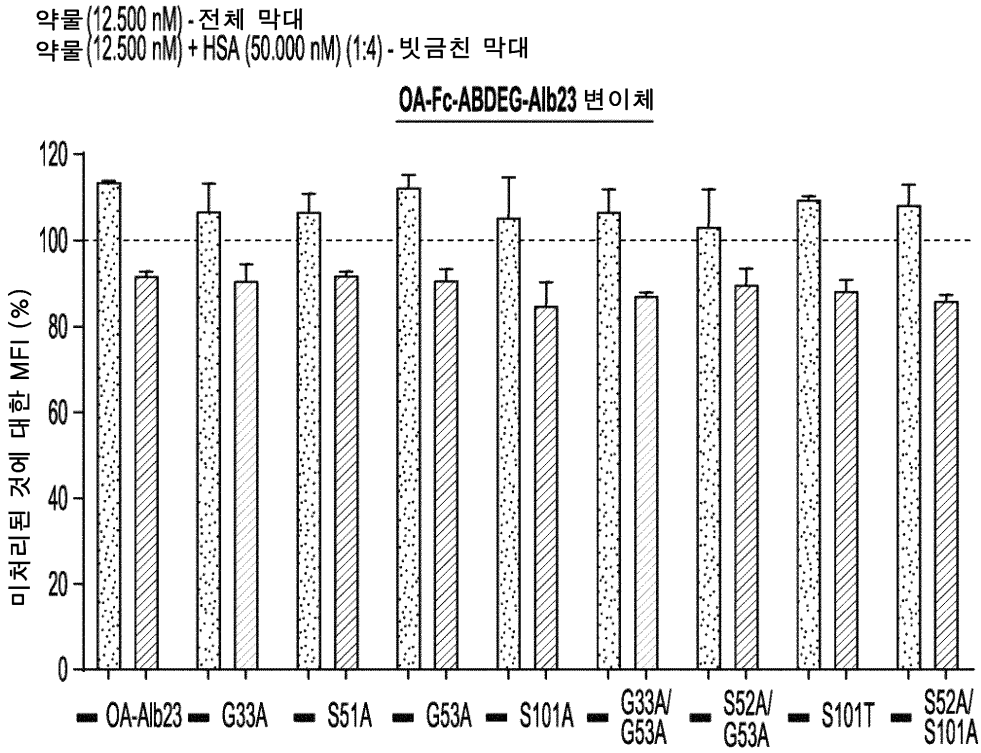
도면21b


약동학
10000
1000
100
농도, nM
0
1
2
3
4
5
6
7
주사-후 일수
TA-Fc-ABDEG-Alb23 (30 mg/kg)
TA-Alb23-Fc-ABDEG (30 mg/kg)
OA-Fc-ABDEG-Alb23 (25 mg/kg)

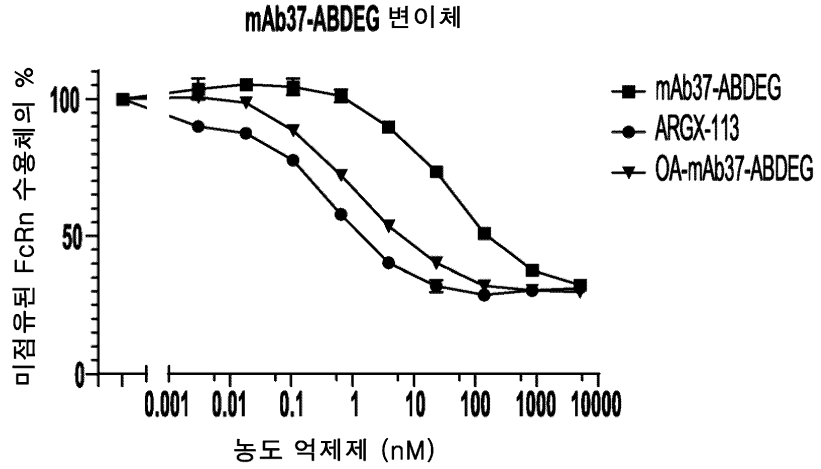
도면21c


인간 혈청 알부민
200
150
100
50
0
HSA, 0일차, -2h에 대한 %
26%
0
1
2
3
4
5
6
7
주사-후 일수
PBS
TA-Fc-ABDEG-Alb23 (30mg/kg)
TA-Alb23-Fc-ABDEG (30mg/kg)
OA-Fc-ABDEG-Alb23 (25mg/kg)

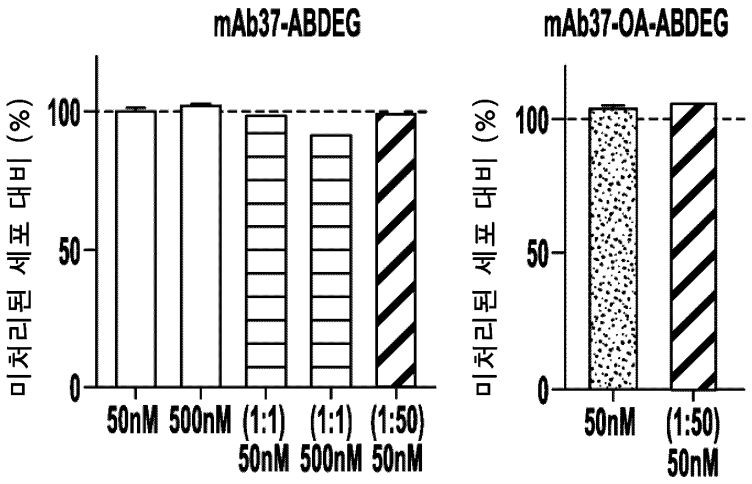
도면22


약물 (12.500 nM) - 전체 막대
약물 (12.500 nM) + HSA (50.000 nM) (1:4) - 빗금친 막대
OA-Fc-ABDEG-Alb23 변이체
미처리된 것에 대한 MFI (%)
120
100
80
60
40
20
0
OA-Alb23
G33A
S51A
G53A
S101A
G33A/ G53A
S52A/ G53A
S101T
S52A/ S101A

도면23a


mAb37-ABDEG 변이체
미접유된 FcRn 수용체의 %
100
50
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
농도 억제제 (nM)
mAb37-ABDEG
ARGX-113
OA-mAb37-ABDEG

도면23b


mAb37-ABDEG
mAb37-OA-ABDEG
미처리된 세포 대비 (%)
100
50
0
50nM
500nM
(1:1) 50nM
(1:1) 500nM
(1:50) 50nM
50nM
(1:50) 50nM

서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.