



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0093141
(43) 공개일자 2022년07월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2878 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2022-7017380
(22) 출원일자(국제) 2020년11월04일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년05월24일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/058939
(87) 국제공개번호 WO 2021/092056
국제공개일자 2021년05월14일
(30) 우선권주장
19207293.2 2019년11월05일
유럽특허청(EPO)(EP)
20179573.9 2020년06월11일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니
미국, 뉴저지 08543-4000, 프린스턴, 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드
(72) 발명자
버제스, 마이클
미국, 캘리포니아 94122, 샌프란시스코, 10번 애브뉴 1755
헤게, 크리스틴
미국, 캘리포니아 94010, 벨링게임, 하워드 애브뉴 616
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
최덕규

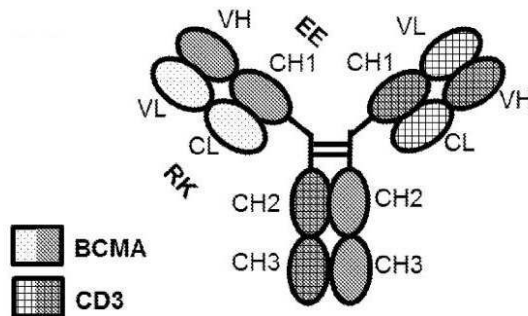
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 BCMA 및 CD3에 대한 항체 치료 방법(METHODS OF TREATMENT WITH ANTIBODIES AGAINST BCMA AND CD3)

(57) 요약

본 발명은 CD3 및 BCMA에 결합하는 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체를 사용한 용량-증량 투여 요법을 사용하여 BCMA 발현과 관련된 장애(예: BCMA-발현 B-세포 암, 예를 들어 다발성 골수종)를 갖는 환자를 치료하는 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1a



(52) CPC특허분류

A61P 35/02 (2018.01)

C07K 16/2809 (2013.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2039/545 (2013.01)

A61K 2039/55 (2013.01)

C07K 2317/31 (2013.01)

C07K 2317/55 (2013.01)

(72) 발명자

다타, 카우시크

미국, 뉴저지 07974, 뉴 프로비던스 , 우드바인 서
클 274

보스, 아이작

미국, 워싱턴 98199, 시애틀, 웨스트 러프너 스트
리트 3717

뷰, 민 디엠

스위스, 월러루 8832, 펠렌레인스트라쎄 28

명세서

청구범위

청구항 1

환자에서 BCMA 발현과 관련된 장애를 치료하는데 사용하기 위한 BCMA 및 CD3에 결합하는 다중특이적 항체로서, 상기 치료는:

- (i) 다중특이적 항체의 하나 이상의 개시 용량이 환자에게 투여되는 개시 단계; 및
- (ii) 다중특이적 항체의 제1 유지 용량이 환자에게 투여되고, 선택적으로 다중특이적 항체의 적어도 하나의 추가 유지 용량이 뒤따르는 유지 단계;

를 포함하는 투여 요법에서 다중특이적 항체의 투여를 포함하고,

상기 각각의 유지 용량은 하나 이상의 개시 용량보다 큰 것을 특징으로 하는 다중특이적 항체.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 다중특이적 항체는 이중특이적 항체이고, 선택적으로 상기 이중특이적 항체는 항-BCMA 항체의 2개의 Fab 단편, 항-CD3 항체의 1개의 Fab 단편, 및 1개의 Fc 부분을 포함하는 3가 이중특이적 항체이고, 상기 이중특이적 항체는 BCMA Fab-Fc-CD3 Fab-BCMA Fab 형식인 것을 특징으로 하는 다중특이적 항체.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 항-BCMA 항체 또는 그의 항원 결합 단편은:

- a) SEQ ID NO:10의 VH 영역 및 SEQ ID NO:12의 VL 영역,
- b) SEQ ID NO:10의 VH 영역 및 SEQ ID NO:13의 VL 영역,
- c) SEQ ID NO:10의 VH 영역 및 SEQ ID NO:14의 VL 영역,
- d) SEQ ID NO:38의 VH 영역 및 SEQ ID NO:12의 VL 영역,
- e) SEQ ID NO:39의 VH 영역 및 SEQ ID NO:12의 VL 영역,
- f) SEQ ID NO:40의 VH 영역 및 SEQ ID NO:12의 VL 영역, 또는
- g) SEQ ID NO:9의 VH 영역 및 SEQ ID NO:11의 VL 영역,

으로 구성된 군으로부터 선택된 VH 및 VL을 포함하는 것을 특징으로 하는 다중특이적 항체.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-CD3 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO:7의 VH 영역 및 SEQ ID NO:8의 VL 영역을 포함하는 것을 특징으로 하는 다중특이적 항체.

청구항 5

제2항에 있어서, 상기 이중특이적 항체는 중쇄 및 경쇄 폴리펩티드 SEQ ID NO:48, SEQ ID NO:55, SEQ ID NO:56, 및 SEQ ID NO:57(x2)를 포함하는 것을 특징으로 하는 다중특이적 항체.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개시 단계는 단일 고정 용량을 포함하고, 선택적으로 상기 단일 고정 용량은 약 1.5mg 내지 4.5mg, 예를 들어 약 3mg인 것을 특징으로 하는 다중특이적 항체.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 유지 용량은 약 4.5mg 내지 7.5mg, 예를 들어 약 6mg의 고정 용량인 것을 특징으로 하는 다중특이적 항체.

청구항 8

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개시 단계는 단일 고정 용량을 포함하고, 선택적으로 상기 단일 고정 용량은 약 4.5mg 내지 7.5mg, 예를 들어 약 6mg인 것을 특징으로 하는 다중특이적 항체.

청구항 9

제1항 내지 제6항 및 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 유지 용량은 약 8.5mg 내지 11.5mg, 약 10mg의 고정 용량인 것을 특징으로 하는 다중특이적 항체.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가 유지 용량은 제1 유지 용량과 동일한 것을 특징으로 하는 다중특이적 항체.

청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가 유지 용량은 제1 유지 용량보다 큰 것을 특징으로 하는 다중특이적 항체.

청구항 12

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가 유지 용량은 약 8.5mg 내지 11.5mg, 예를 들어 약 10mg의 고정 용량인 것을 특징으로 하는 다중특이적 항체.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 다중특이적 항체의 투여와 관련된 유해 사례가 발생했거나 발생할 위험이 있고, 그리고 상기 치료는:

- a) 스테로이드, 예를 들어 코르티코스테로이드;
- b) GM-CSF, IL-10, IL-10R, IL-6, IL-6 수용체(IL-6R), IFN γ , IFNGR, IL-2, IL-2R/CD25, MCP-1, CCR2, CCR4, MIP1 β , CCR5, TNF알파, TNFR1, IL-1, 및 IL-1 R알파/IL-1베타 중에서 선택되는 사이토카인 수용체 또는 사이토카인의 길항제;
- c) 조절 T 세포(Treg) 집단을 감소시키는 분자, 예를 들어, 시클로포스파미드;
- d) 해열제, 진통제, 및/또는 항생제; 및/또는

e) 발작 예방제, 예를 들어 레비티라세탐;

의 투여를 추가로 포함하고,

상기 길항제는 항체 또는 항원-결합 단편, 소분자, 단백질 또는 펩티드 및 핵산으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 다중특이적 항체.

청구항 14

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 BCMA 발현과 관련된 장애는 다발성 골수종과 같은 BCMA-발현 B-세포 암인 것을 특징으로 하는 다중특이적 항체.

청구항 15

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 다중특이적 항체는 정맥 내 투여되는 것을 특징으로 하는 다중특이적 항체.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2019년 11월 5일에 출원된 유럽특허출원 No. 19207293.2 및 2020년 6월 11일에 출원된 유럽특허출원 No. 20179573.9의 권리를 주장하며, 이들 각각의 내용은 그 전체가 참조로 여기에 포함된다.

[0003] 전자적으로 제출된 서열 목록 참조

[0004] 이 출원은 2020년 11월 4일에 생성되고 크기가 68,146바이트인 "14247-608-228_Sequence_Listing.TXT"라는 제목의 텍스트 파일로 이 출원과 함께 제출된 SEQ ID NO:목록을 참조로 통합한다.

[0005] 발명의 분야

[0006] 본 발명은 BCMA 발현과 관련된 장애(예를 들어, BCMA-발현 B-세포 암, 예컨대 다발성 골수종(multiple myeloma))의 치료에 사용하기 위한 BCMA 및 CD3에 대한 항체에 관한 것이다.

배경 기술

[0007] 발명의 배경

[0008] BCMA 및 CD3에 대한 다중특이적(예: 이중특이적) 항체가 알려져 있으며 놀라운 치료 효능을 입증했다. 그러나 이러한 항체는 부작용, 특히 사이토카인 방출 증후군(CRS)과 관련될 수 있다. 따라서, 유리한 유익성-리스크(benefit-risk) 프로파일을 달성하는 투여 요법이 필요하다.

발명의 내용

[0009] 발명의 요약

[0010] 본 발명은 BCMA 발현(예: 다발성 골수종(multiple myeloma)과 같은 BCMA 발현 B-세포 암)과 관련된 장애를 갖는 환자를 CD3 및 BCMA에 결합하는 다중특이적(multispecific)(예: 이중특이적(bispecific)) 항체와 함께 용량 증량 투여 요법(dose-escalation dosing regimens)을 사용하여 치료하는 방법에 관한 것이다. 이 투여 요법(dosage regimen)은 사이토카인 방출(cytokine release)의 약화로 인한 독성을 상당히 감소시킨다.

[0011] 따라서, 일 측면에서, 본 발명은 환자(예: 인간)에서 BCMA 발현과 관련된 장애(예: BCMA-발현 B-세포암, 예를 들어 다발성 골수종)를 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 치료는 다음을 포함하는 투여 요법에서 BCMA 및 CD3에 결합하는 다중특이적(예: 이중특이적) 항체의 투여를 포함한다: (i) 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 하나 이상의 개시 용량(starting dose)이 환자에게 투여되는 개시 단계; 및 (ii) 다중특이적(예를 들어,

이중특이적) 항체의 제1 유지 용량이 환자에게 투여되고, 선택적으로 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 적어도 하나의 추가 유지 용량이 뒤따르는 유지 단계(maintenance phase)로서, 여기서 각각의 유지 용량은 하나 이상의 개시 용량보다 크다.

[0012] 또 다른 측면에서, 본 발명은 환자(예: 인간)에서의 BCMA 발현(예: BCMA-발현 B-세포암, 예를 들어 다발성 골수종)과 관련된 장애를 치료하는데 사용하기 위한 BCMA 및 CD3에 결합하는 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체를 제공하며, 여기서 치료는 다음을 포함하는 투여 요법에서 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 투여를 포함한다: (i) 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 하나 이상의 개시 용량이 환자에게 투여되는 개시 단계; 및 (ii) 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 제1 유지 용량이 환자에게 투여되고, 선택적으로 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 적어도 하나의 추가 유지 용량이 뒤따르는 유지 단계로서,

[0013] 여기서 각각의 유지 용량은 하나 이상의 개시 용량보다 크다.

[0014] 일부 구체예에서, 하나 이상의 개시 용량은 약 1.5mg 내지 4.5mg; 약 2mg 내지 4mg; 약 2.5mg 내지 3.5mg, 예를 들어 약 3mg의 고정 용량(fixed dose)을 포함한다. 바람직한 구체예에서, 하나 이상의 개시 용량은 약 1.5mg 내지 4.5mg; 약 2mg 내지 4mg; 약 2.5mg 내지 3.5mg, 예를 들어 약 3mg의 단일 고정 용량(single fixed dose)을 포함한다.

[0015] 일부 구체예에서, 제1 유지 용량은 약 4.5mg 내지 7.5mg; 약 5mg 내지 6mg; 약 5.5mg 내지 6.5mg, 예를 들어 약 6mg의 고정 용량으로 투여될 수 있다.

[0016] 일부 구체예에서, 적어도 하나의 추가 유지 용량은 제1 유지 용량과 동일하다. 일부 구체예에서, 유지 용량은 약 4.5mg 내지 7.5mg; 약 5mg 내지 6mg; 약 5.5mg 내지 6.5mg, 예를 들어 약 6mg의 고정 용량으로 투여될 수 있다. 따라서, 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 개시 용량은 약 3mg의 (예를 들어, 단일) 고정 용량이고 각각의 유지 용량은 약 6mg의 고정 용량이다.

[0017] 일부 구체예에서, 적어도 하나의 추가 유지 용량은 제1 유지 용량보다 더 크다. 일부 구체예에서, 제1 유지 용량은 약 4.5mg 내지 7.5mg; 약 5mg 내지 6mg; 약 5.5mg 내지 6.5mg, 예를 들어 약 6mg의 고정 용량으로 투여될 수 있고, 적어도 하나의 추가 유지 용량은 약 8.5mg 내지 11.5mg; 약 9mg 내지 11mg; 약 9.5mg 내지 10.5mg, 예를 들어 약 10mg의 고정 용량이다. 따라서, 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 개시 용량은 약 3mg의 (예를 들어, 단일(single)) 고정 용량이고, 제1 유지 용량은 약 6mg의 고정 용량이고, 적어도 하나의 추가 유지 용량은 약 10mg의 고정 용량이다.

[0018] 일부 구체예에서, 하나 이상의 개시 용량은 약 4.5mg 내지 7.5mg; 약 5mg 내지 7mg; 약 6.5mg 내지 7.5mg, 예를 들어 약 6mg의 고정 용량을 포함한다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 개시 용량은 약 4.5mg 내지 7.5mg; 약 5mg 내지 7mg; 약 5.5mg 내지 6.5mg, 예를 들어 약 6mg의 단일 고정 용량(single fixed dose)이다.

[0019] 일부 구체예에서, 제1 유지 용량은 약 8.5mg 내지 11.5mg; 약 9mg 내지 11mg; 약 9.5mg 내지 10.5mg, 예를 들어 약 10mg의 고정 용량으로 투여될 수 있다.

[0020] 일부 구체예에서, 적어도 하나의 추가 유지 용량은 제1 유지 용량과 동일하다. 일부 구체예에서, 유지 용량은 약 8.5mg 내지 11.5mg; 약 9mg 내지 11mg; 약 9.5mg 내지 10.5mg, 예를 들어 약 10mg의 고정 용량으로 투여될 수 있다. 따라서, 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 개시 용량은 약 6mg의 고정 용량이고 각각의 유지 용량은 약 10mg의 고정 용량이다.

[0021] 일부 구체예에서, 적어도 하나의 추가 유지 용량은 제1 유지 용량보다 더 크다. 따라서, 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 개시 용량은 약 6mg의 고정 용량이고, 제1 유지 용량은 약 10mg의 고정 용량이고, 적어도 하나의 추가 유지 용량은 약 10mg 초과와 고정 용량이다.

[0022] 일부 구체예에서, 환자는 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 투여와 관련된 유해 사례(adverse event)가 발생했거나 발생할 위험이 있고, 여기서 치료는 다음의 투여를 추가로 포함한다: a) 스테로이드, 예를 들어 코르티코스테로이드; b) GM-CSF, IL-10, IL-10R, IL-6, IL-6 수용체(IL-6R), IFN γ , IFNGR, IL-2, IL-2R/CD25, MCP-1, CCR2, CCR4, MIR1b, CCR5, TNF α , TNFR1, IL-1, 및 IL-1R α /IL-1 β 중에서 선택되는 사이토카인 수용체 또는 사이토카인의 길항제로서, 여기서 길항제는 항체, 항체-결합 단편, 소분자, 단백질 또는 펩타이드 및 핵산으로부터 선택됨; c) 조절 T 세포(Treg) 집단을 감소시키는 분자, 예를 들어, 시클로포스파미드; d) 해열제, 진통제 및/또는 항생제; 및/또는 e) 발작 예방제, 예: 레비티라세탐.

[0023] 일부 구체예에서, 코르티코스테로이드(corticosteroid)는 텍사메타손 또는 메틸프레드니솔론이다. 일부 구체예

에서, 길항제는 토실리주맙(tocilizumab) 및/또는 실룩시맙(siltuximab)이다.

- [0024] 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체는 정맥 내(intravenously) 또는 피하(subcutaneously)로 투여된다. 바람직한 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체는 정맥 내 투여된다.
- [0025] 일부 구체예에서, BCMA 발현과 관련된 장애는 다발성 골수종과 같은 BCMA-발현 B-세포 암이다. 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체는 단일요법(monotherapy)으로서 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체는 하나 이상의 추가 치료제와의 조합 요법(combination therapy)으로서 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가 치료제는 탈리도마이드(thalidomide) 및 그의 면역치료 유도체(immunotherapeutic derivative), 항-CD38 항체, 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체, 감마 세크레타제 억제제(GSI), 항-BCMA 항체 약물 접합체(antibody drug conjugate) 및 항-BCMA CAR T-세포 요법으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.
- [0026] 특정 구체예에서, "대상체(subject)" 또는 "환자"는 인간이다.
- [0027] 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체는 SEQ ID NO:17의 CDR3H 영역 및 SEQ ID NO:20의 CDR3L 영역 및 CDR1H, CDR2H, CDR1L, 및 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택된 CDR2L 영역 조합을 포함하는 항-BCMA 항체, 또는 그의 항원 결합 단편을 포함한다:
- [0028] a) SEQ ID NO:21의 CDR1H 영역 및 SEQ ID NO:22의 CDR2H 영역, SEQ ID NO:23의 CDR1L 영역, 및 SEQ ID NO:24의 CDR2L 영역;
- [0029] b) SEQ ID NO:21의 CDR1H 영역 및 SEQ ID NO:22의 CDR2H 영역, SEQ ID NO:25의 CDR1L 영역, 및 SEQ ID NO:26의 CDR2L 영역;
- [0030] c) SEQ ID NO:21의 CDR1H 영역 및 SEQ ID NO:22의 CDR2H 영역, SEQ ID NO:27의 CDR1L 영역, 및 SEQ ID NO:28의 CDR2L 영역;
- [0031] d) SEQ ID NO:29의 CDR1H 영역 및 SEQ ID NO:30의 CDR2H 영역, SEQ ID NO:31의 CDR1L 영역, 및 SEQ ID NO:32의 CDR2L 영역;
- [0032] e) SEQ ID NO:34의 CDR1H 영역 및 SEQ ID NO:35의 CDR2H 영역, SEQ ID NO:31의 CDR1L 영역, 및 SEQ ID NO:32의 CDR2L 영역;
- [0033] f) SEQ ID NO:36의 CDR1H 영역 및 SEQ ID NO:37의 CDR2H 영역, SEQ ID NO:31의 CDR1L 영역, 및 SEQ ID NO:32의 CDR2L 영역; 및
- [0034] g) SEQ ID NO:15의 CDR1H 영역 및 SEQ ID NO:16의 CDR2H 영역, SEQ ID NO:18의 CDR1L 영역, 및 SEQ ID NO:19의 CDR2L 영역.
- [0035] 일부 구체예에서, 항-BCMA 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택된 VH 및 VL을 포함한다:
- [0036] a) SEQ ID NO:10의 VH 영역 및 SEQ ID NO:12의 VL 영역,
- [0037] b) SEQ ID NO:10의 VH 영역 및 SEQ ID NO:13의 VL 영역,
- [0038] c) SEQ ID NO:10의 VH 영역 및 SEQ ID NO:14의 VL 영역,
- [0039] d) SEQ ID NO:38의 VH 영역 및 SEQ ID NO:12의 VL 영역,
- [0040] e) SEQ ID NO:39의 VH 영역 및 SEQ ID NO:12의 VL 영역,
- [0041] f) SEQ ID NO:40의 VH 영역 및 SEQ ID NO:12의 VL 영역, 또는
- [0042] g) SEQ ID NO:9의 VH 영역 및 SEQ ID NO:11의 VL 영역.
- [0043] 특히 바람직한 구체예에서, 항-BCMA 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO:10의 VH 영역 및 SEQ ID NO:14의 VL 영역을 포함한다.
- [0044] 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체는 항-CD3 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함하고, SEQ ID NO:1, 2, 및 3의 중쇄 CDR을 각각 중쇄 CDR1H, CDR2H, 및 CDR3H로서 포함하는 가변 도메인 VH 및

SEQ ID NO:4, 5, 및 6의 경쇄 CDR을 각각 경쇄 CDR1L, CDR2L, 및 CDR3L로서 포함하는 가변 도메인 VL을 포함한다. 일부 구체예에서, 항-CD3 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO:7의 VH 영역 및 SEQ ID NO:8의 VL 영역을 포함한다.

[0045] 특히 바람직한 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체는 SEQ ID NO:10의 VH 영역 및 SEQ ID NO:14의 VL 영역을 포함하는 항-BCMA 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함하고, SEQ ID NO:7의 VH 영역 및 SEQ ID NO:8의 VL 영역을 포함하는 항-CD3 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함한다.

[0046] 일부 구체예에서, 다중특이적 항체는 이중특이적 항체이다. 일부 구체예에서, 이중특이적 항체는 2가(1+1 형식)이다. 일부 구체예에서, 2가 이중특이적 항체는 CD3 Fab-BCMA Fab 형식을 갖는다(즉, Fc가 존재하지 않는 경우). 대안적으로, 2가 이중특이적 항체는 Fc-CD3 Fab-BCMA Fab; Fc-BCMA Fab-CD3 Fab; 또는 BCMA Fab-Fc-CD3 Fab 형식을 갖는다(즉, Fc가 존재하는 경우). 바람직한 구체예에서, 2가 이중특이적 항체는 BCMA Fab-Fc-CD3 Fab 형식을 갖는다. 일부 구체예에서, 이중특이적 항체는 3가(2+1 형식)이다. 일부 구체예에서, 3가 이중특이적 항체는 CD3 Fab-BCMA Fab-BCMA Fab; 또는 BCMA Fab-CD3 Fab-BCMA Fab 형식을 갖는다(즉, Fc가 존재하지 않는 경우). 대안적으로, 3가 이중특이적 항체는 BCMA Fab-Fc-CD3 Fab-BCMA Fab; BCMA Fab-Fc-BCMA Fab-CD3 Fab; 또는 CD3 Fab-Fc-BCMA Fab-BCMA Fab 형식을 가질 수 있다(즉, Fc가 존재하는 경우). 바람직한 구체예에서, 3가 이중특이적 항체는 BCMA Fab-Fc-CD3 Fab-BCMA Fab 형식을 갖는다.

[0047] 일부 구체예에서, 항-CD3 Fab는 경쇄 및 중쇄를 포함하고, 여기서 경쇄는 가변 도메인 VH 및 불변 도메인 CL을 포함하는 교차 경쇄이고, 여기서 중쇄는 가변 도메인 VL 및 불변 도메인 CH1을 포함하는 교차 중쇄이다.

[0048] 일부 구체예에서, 항-BCMA Fab 단편의 CH1 도메인은 아미노산 변형 K147E/D 및 K213E/D(EU 넘버링에 따름) 및 아미노산 변형 E123K/R/H 및 Q124K/R/H(Kabat에 따라 넘버링됨)를 갖는 CL 도메인을 포함하는 상응하는 면역글로불린 경쇄를 포함한다.

[0049] 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체는 Fc를 더 포함한다. 일부 구체예에서, Fc는 IgG1 Fc이다. 일부 구체예에서, (예를 들어, IgG1) Fc는 제1 불변 도메인 CH2 및 CH3을 포함하는 제1 Fc 체인, 및 제2 불변 도메인 CH2 및 CH3을 포함하는 제2 Fc 체인을 포함하고, 여기서:

[0050] a) 제1 CH3 도메인은 변형 T366S, L368A 및 Y407V, 또는 그의 보존적 치환(EU 넘버링에 따름)을 포함하고; 그리고

[0051] b) 제2 CH3 도메인은 변형 T366W, 또는 그의 보존적 치환(EU 넘버링에 따름)을 포함한다.

[0052] 일부 구체예에서, (예를 들어, IgG1) Fc는 다음을 포함한다:

[0053] a) 변형 L234A, L235A, 및 P329G(EU 넘버링에 따름); 및/또는

[0054] b) 변형 D356E 및 L358M(EU 넘버링에 따름).

[0055] 추가 구체예에서, 본 발명에 따른 이중특이적 항체는 하기 서열번호(SEQ ID NO)를 갖는다:

[0056] i. 83A10-TCBcv: 45, 46, 47 (x2), 48 (도 2a)

[0057] ii. 21-TCBcv: 48, 49, 50, 51 (x2) (도 2a)

[0058] iii. 22-TCBcv: 48, 52, 53, 54 (x2) (도 2a)

[0059] iv. 42-TCBcv: 48, 55, 56, 57 (x2) (도 2a)

[0060] 바람직한 구체예에서, 본 발명에 따른 이중특이적 항체는 42-TCBcv이다. 본 발명의 측면 및 구체예는 첨부된 청구범위에 기재되어 있다. 본 발명의 이들 및 다른 측면 및 구체예가 또한 본 명세서에 기재되어 있다.

도면의 간단한 설명

[0061] 본 발명은 이제 첨부된 도면을 참조하여 보다 상세하게 설명될 것이다.

도 1은 Fab BCMA-Fc-Fab CD3 형식의 CD3 및 BCMA에 결합하는 Fab 단편을 포함하는, 본 발명에서 사용하기 위한 상이한 형식의 이중특이적 2가 항체를 예시한다. CD3 Fab는 경쇄 불일치(mispairing) 및 부산물(side-products)을 줄이기 위해 VH-VL 교차(crossover)를 포함할 수 있다. 아미노산 치환 "RK/EE"는 CL-CH1에 도입되어 생산 시 경쇄 불일치/부산물을 줄일 수 있다.

CD3 Fab 및 BCMA Fab는 유연한 링커로 서로 연결될 수 있다.

도 2는 Fab BCMA-Fc-Fab CD3-Fab BCMA (A,B); Fab BCMA-Fc-Fab BCMA-Fab CD3 (C,D) 형식으로 CD3 및 BCMA에 결합하는 Fab 단편을 포함하는, 본 발명에서 사용하기 위한 이중특이적 3가 항체의 상이한 형식을 예시한다. CD3 Fab는 경쇄 불일치 및 부산물을 줄이기 위해 VH-VL 교차를 포함할 수 있다. 아미노산 치환 "RK/EE"는 CL-CH1에 도입되어 생산 시 경쇄 불일치/부산물을 줄일 수 있다. CD3 Fab 및 BCMA Fab는 유연한 링커로 서로 연결될 수 있다.

도 3은 Fc-Fab CD3 -Fab BCMA(A, B); Fc -Fab BCMA-Fab CD3(C, D) 형식으로 CD3 및 BCMA에 결합하는 Fab 단편을 포함하는, 본 발명에서 사용하기 위한 이중특이적 3가 항체의 상이한 형식을 예시한다. CD3 Fab는 경쇄 불일치(mispairing) 및 부산물(side-product)을 줄이기 위해 VH-VL 교차를 포함할 수 있다. 아미노산 치환 "RK EE"는 CL-CH1에 도입되어 생산 시 경쇄 불일치/부산물을 줄일 수 있다. CD3 Fab 및 BCMA Fab는 유연한 링커로 서로 연결될 수 있다.

도 4는 실시예 1 및 2의 재발성/불응성 다발성 골수종(RRMM)에서 CC-93269의 임상 연구에서 모든 대상체에 걸친 사이토카인 방출 증후군 사건을 예시한다.

도 5는 실시예 1 및 2의 재발성/불응성 다발성 골수종(RRMM)에서 CC-93269의 임상 연구에서 모든 대상체에 걸친 사이토카인 방출 증후군 사건의 빈도를 예시한다.

도 6은 실시예 3에 기술된 바와 같이 CC-93269-유도 사이토카인 분비에 대한 텍사메타손의 효과를 예시한다. 사이토카인(pg/mL)은 3중 샘플의 평균 $\pm$ 표준 편차로 그래프로 표시된다.

H929, MM1S, KMS12-PE, 및 SKMM2는 BCMA 발현 골수종 세포주이다. Dex = dexamethasone.

도 7은 실시예 3에 기재된 바와 같이 BCMA-발현 골수종 세포주(H929, MM. IS, KMS12-PE, 및 SKMM2)의 CC-93269-유도 용해에 대한 텍사메타손의 효과를 예시한다. 살아있는 종양 세포의 백분율은 3중 샘플의 평균 $\pm$ 표준 편차로 그래프로 표시된다.(Dex=dexamethasone.)

도 8은 실시예 3에 기술된 바와 같이 CC-93269-유도된 T 세포 증식 및 활성화에 대한 텍사메타손의 효과를 예시한다. 증식은 T 세포 단독 배양과 비교하여 종양 세포주와의 공동 배양 후 CellTrace Violet의 희석을 나타내는 CD4⁺/CD8⁺ T 세포의 백분율로 측정된다. CD4⁺ 및 CD8⁺ T 세포에서 활성화 마커 CD25, CD69, 및 HLA-DR의 발현은 T-세포 단독 배양과 비교하여 종양 세포주와의 공동 배양 후 활성화 마커를 발현하는 CD4⁺/CD8⁺ T-세포의 백분율로 측정된다. 활성화 마커의 증식 및 발현은 모두 3중 샘플의 평균 $\pm$ 표준 편차로 그래프로 표시된다. SKMM2는 BCMA를 발현하는 골수종 세포주이다. (Dex = dexamethasone).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0062] 발명의 상세한 설명

[0063] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 관사 "a" 및 "an"은 관사의 문법적 대상의 하나 또는 하나 초과(예를 들어, 적어도 하나)를 지칭할 수 있다.

[0064] "약"은 일반적으로 측정의 특성 또는 정밀도를 고려할 때 측정된 양에 대해 허용 가능한 오차 정도를 의미할 수 있다. 예시적인 오차 정도는 주어진 값 또는 값 범위의 20퍼센트(%) 이내, 일반적으로 10% 이내, 보다 일반적으로 5% 이내이다.

[0065] 본 명세서에서 하나 이상의 특징을 "포함하는(comprising)" 것으로 설명된 구체에는 또한 이러한 특징을 "이들로 구성되는(consisting of)" 및/또는 "필수적으로 이들로만 구성되는(consisting essentially of)" 대응하는 구체예의 개시(disclosure)로서 고려될 수 있다.

[0066] 농도, 양, 부피, 백분율(퍼센트), 및 기타 수치 값은 범위 형식으로 여기에 표시될 수 있다.

[0067] 그러한 범위 형식은 단지 편의와 간결함을 위해 사용되며 범위의 한계로서 명시적으로 언급된 숫자 값뿐만 아니라 그 범위 내의 각 숫자 값과 하위 범위가 명시적으로 인용된 것처럼 모든 개별 숫자 값 또는 하위 범위를 포함하도록 유연하게 해석되어야 함을 이해해야 한다.

[0068] 치료 방법

- [0069] 본 발명은 부분적으로 CD3 및 BCMA에 결합하는 다중특이적(예: 이중특이적) 항체를 사용한 용량 증량 투여 요법(dose-escalation dosing regimens)을 사용하여 BCMA 발현과 관련된 장애(예: BCMA-발현 B-세포암, 예를 들어 다발성 골수종)를 갖는 환자를 치료하는 방법에 기초한다.
- [0070] 이 방법은 사이토카인 방출 증후군(CRS)과 같은 원치 않는 치료 효과를 줄이거나 억제함으로써 환자를 치료하면서 보다 유리한 이득-위험 프로파일(benefit-risk profile)을 달성할 것으로 예상된다. 특정 구체예에서, "대상체(subject)" 또는 "환자(patient)"는 인간이다.
- [0071] 본원에 사용된 "BCMA 발현과 관련된 장애(disorder associated with BCMA expression)"는 향상된 BCMA 발현과 상관관계가 있는 형질 세포 장애(plasma cell disorder) 또는 B 세포 장애이다.
- [0072] 형질 세포 장애에는 BCMA-발현 B-세포암, 형질세포종(plasmacytoma), 형질 세포 백혈병(plasma cell leukemia), 다발성 골수종(multiple myeloma), 거대글로불린혈증(macroglobulinemia), 아밀로이드증(amyloidosis), 발덴스트롬 거대글로불린혈증(Waldenstrom's macroglobulinemia), 고립성 골 형질세포종(solitary bone plasmacytoma), 골수 외 형질세포종(extramedullary plasmacytoma), 골경화성 골수종(osteosclerotic myeloma)(POEMS 증후군) 및 중쇄 질환 뿐 아니라 불명확한 중요성의 임상적으로 불분명한 단클론성 감마병증/스몰더링 다발성 골수종이 포함된다.
- [0073] 일부 구체예에서, B 세포 장애는 BCMA-발현 B-세포 암, 예컨대 다발성 골수종이다. 다발성 골수종은 골수 구획에 있는 비정상적인 형질 세포의 단클론 확장 및 축적을 특징으로 하는 형질 세포 악성 종양이다. 다발성 골수종은 또한 동일한 IgG 유전자 재배열 및 체세포 과돌연변이(somatic hypermutation)를 갖는 순환 클론 형질 세포를 포함한다. 다발성 골수종은 낮은 수준의 골수 형질 세포와 단일 클론 단백질을 특징으로 하는 MGUS(알려지지 않은 중요성의 단일클론 감마병증)라고 하는 무증상의 전암성 상태에서 발생한다. 다발성 골수종 세포는 낮은 속도로 증식한다. 다발성 골수종은 다중의 구조적 염색체 변화(예: 불균형 전위(unbalanced translocations))의 점진적인 발생으로 인해 초래된다. 다발성 골수종은 악성 형질 세포와 골수 미세 환경(예: 정상 골수 기질 세포(stromal cells))의 상호 작용을 포함한다. 활동성 다발성 골수종(active multiple myeloma)의 임상 징후는 단클론(monoclonal) 항체 스파이크, 골수를 과밀화하는 형질 세포(plasma cells), 용해성 골 병변(lytic bone lesions) 및 파골세포의 과도한 자극으로 인한 골 파괴를 포함한다(Dimopoulos & Terpos, Ann Oncol 2010; 21 suppl 7: vii143-150).
- [0074] 본 명세서에 사용된 용어 "치료(treatment)", "치료하는(treating)" 등은 원하는 약리학적 및/또는 생리학적 효과를 얻는 것을 의미한다. 바람직하게는, 효과는 치료적이며, 즉 효과는 질병 및/또는 질병에 기인하는 유해 증상(adverse symptom)을 부분적으로 또는 완전히 치료한다. 대안적으로, 약리학적(pharmacologic) 및/또는 생리학적 효과는 예방적일 수 있으며, 즉 효과가 질병 또는 그의 증상을 완전히 또는 부분적으로 예방할 수 있다.
- [0075] 따라서, 일 측면에서, 본 발명은 환자(예: 인간)에서 BCMA 발현과 관련된 장애(예: BCMA-발현 B-세포암, 예를 들어 다발성 골수종)를 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 치료는 다음을 포함하는 투여 요법에서 BCMA 및 CD3에 결합하는 다중특이적(예: 이중특이적) 항체의 투여를 포함한다:
- [0076] (i) 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 하나 이상의 개시 용량이 환자에게 투여되는 개시 단계(starting phase); 및
- [0077] (ii) 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 제1 유지 용량이 환자에게 투여되고, 선택적으로 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 적어도 하나의 추가 유지 용량이 뒤따르는 유지 단계로서, 여기서 각각의 유지 용량은 하나 이상의 개시 용량보다 크다.
- [0078] 또 다른 측면에서, 본 발명은 환자(예: 인간)에서 BCMA 발현과 관련된 장애(예: BCMA-발현 B-세포암, 예를 들어 다발성 골수종)를 치료하는데 사용하기 위한 BCMA 및 CD3에 결합하는 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체를 제공하며, 여기서 치료는 다음을 포함하는 투여 요법(dosing regimen)에서 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 투여를 포함한다:
- [0079] (i) 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 하나 이상의 개시 용량(starting dose)이 환자에게 투여되는 개시 단계(starting phase); 및
- [0080] (ii) 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 제1 유지 용량이 환자에게 투여되고, 선택적으로 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 적어도 하나의 추가 유지 용량이 뒤따르는 유지 단계(maintenance phase)로서; 여기서 각각의 유지 용량은 하나 이상의 개시 용량보다 크다.

- [0081] 다중특이적(예: 이중특이적) 항체의 개시 용량 투여는 사이토카인 방출의 감소로 인해 독성을 유의하게 감소시킨다.
- [0082] 일부 구체예에서, 개시 단계는 단일 고정 용량을 포함한다. 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 개시 용량은 약 1.5mg 내지 4.5mg; 약 2mg 내지 4mg; 약 2.5mg 내지 3.5mg, 예를 들어 약 3mg의 단일 고정 용량이다. 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 개시 용량은 약 4.5mg 내지 7.5mg; 약 5mg 내지 6mg; 약 5.5mg 내지 6.5mg, 예를 들어 약 6mg의 단일 고정 용량이다.
- [0083] 다른 구체예에서, 개시 단계는 동일한 농도의 2개 이상의 개시 용량을 포함한다. 개시 용량이 동일한 농도의 2회 이상의 용량으로 투여되는 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 개시 용량은 약 1.5mg 내지 4.5mg, 약 2mg 내지 4mg, 약 2.5mg 내지 3.5mg, 예를 들어 약 3mg의 고정 용량으로 투여될 수 있다. 대안적으로, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 개시 용량은 약 1.5mg 내지 4.5mg, 약 2mg 내지 4mg, 약 2.5mg 내지 3.5mg, 예를 들어, 약 6mg의 고정 용량으로 투여될 수 있다.
- [0084] 다중특이적(예: 이중특이적) 항체의 개시 용량(예: 제1 개시 용량) 투여 후 환자에게 유해 사례(예: CRS 또는 감염)가 발생하는 경우, 후속 개시 용량(예: 제2 개시 용량)이 유해 사례를 유발한 개시 용량 후 12주까지 환자에게 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 후속 개시 용량은 유해 사례를 유발한 개시 용량 후 10주까지, 8주까지, 6주까지, 4주까지, 2주까지, 예를 들어 1주까지 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 후속 개시 용량은 유해 사례를 유발한 개시 용량과 동일한 농도 또는 더 낮은 농도일 수 있다.
- [0085] 개시 단계(starting phase)의 마지막 개시 용량(starting dose)을 투여한 후 환자에게 유해 사례(예: CRS 또는 감염)가 발생하는 경우, 개시 단계는 유해 사례를 유발한 개시 용량 후 최대 12주까지 환자에게 추가 개시 용량을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 추가 개시 용량은 유해 사례를 유발한 개시 용량 후 10주, 8주, 6주, 4주, 2주, 예를 들어 1주까지 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 추가 개시 용량은 유해 사례를 유발한 개시 용량과 동일한 농도 또는 더 낮은 농도일 수 있다.
- [0086] 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 제1 유지 용량은 약 4.5mg 내지 7.5mg; 약 5mg 내지 6mg; 약 5.5mg 내지 6.5mg, 예를 들어 약 6mg의 고정 용량으로 투여될 수 있다. 따라서, 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 개시 용량은 약 3mg의(예를 들어, 단일) 고정 용량이고 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 제1 유지 용량은 약 6mg의 고정 용량이다.
- [0087] 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 제1 유지 용량은 약 8.5mg 내지 11.5mg; 약 9mg 내지 11mg; 약 9.5mg 내지 10.5mg, 예를 들어 약 10mg의 고정 용량으로 투여될 수 있다. 따라서, 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 개시 용량은 약 6mg의(예를 들어, 단일) 고정 용량이고 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 제1 유지 용량은 약 10mg의 고정 용량이다.
- [0088] 일부 구체예에서, 유지 단계는 동일한 농도 또는 증가하는 농도의 2회 이상의 유지 용량을 포함한다.
- [0089] 일부 구체예에서, 유지 단계는 약 4.5mg 내지 약 25mg, 바람직하게는 약 4.5mg 내지 약 11.5mg의 2회 이상의 유지 용량을 포함한다. 일부 구체예에서, 유지 단계는 약 4.5mg 내지 약 7.5mg; 약 5mg 내지 약 6mg; 약 5.5mg 내지 약 6.5mg, 예를 들어 약 6mg의 2회 이상의 유지 용량을 포함한다. 일부 구체예에서, 유지 단계는 약 8.5mg 내지 약 11.5mg; 약 9mg 내지 약 11mg; 약 9.5mg 내지 약 10.5mg, 예를 들어 약 10mg의 2회 이상의 유지 용량을 포함한다. 일부 구체예에서, 유지 단계는 약 6mg 내지 약 11.5mg, 약 6.5mg 내지 약 11mg, 약 7mg 내지 약 10.5mg, 예를 들어 약 7.5mg 내지 약 10mg, 예를 들어 약 10mg의 2회 이상의 유지 용량을 포함한다. 일부 구체예에서, 유지 단계는 약 18.5mg 내지 21.5mg; 약 19mg 내지 21mg; 약 19.5mg 내지 20.5mg, 예를 들어 약 20mg의 2회 이상의 유지 용량을 포함한다.
- [0090] 유지 용량이 동일한 농도의 2회 이상의 용량으로 투여되는 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 유지 용량은 약 4.5mg 내지 7.5mg; 약 5mg 내지 6mg; 약 5.5mg 내지 6.5mg, 예를 들어 약 6mg의 고정 용량으로 투여될 수 있다. 따라서, 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 개시 용량은 약 3mg의(예를 들어, 단일) 고정 용량이고 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 유지 용량은 약 6mg의 고정 용량이다.
- [0091] 유지 용량이 동일한 농도의 2회 이상의 용량으로 투여되는 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 유지 용량은 약 8.5mg 내지 11.5mg; 약 9mg 내지 11mg; 약 9.5mg 내지 10.5mg, 예를 들어 약 10mg의 고정 용량으로 투여될 수 있다. 따라서, 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 개시 용량

은 약 6mg의 (예를 들어, 단일) 고정 용량이고, 다중특이적 (예를 들어, 이중특이적) 항체의 유지 용량은 약 10mg의 고정 용량이다.

[0092] 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 유지 용량은 증가하는 농도(즉, 증가하는 용량)의 2회 이상의 용량으로 투여된다. 이 경우, 후속 용량은 최대 용량에 도달할 때까지 특정 증분 또는 가변 증분으로 증량할 수 있으며, 이 시점에서 투여를 중단하거나 최대 용량에서 계속할 수 있다. 따라서, 유지 용량이 증가하는 농도로 투여되는 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 제1 유지 용량은 개시 용량보다 더 크고, 다중특이적(예: 이중특이적) 항체의 후속(예를 들어, 제2, 제3, 제4, 또는 제5) 유지 용량은 제1 유지 용량보다 더 크다. 예를 들어, 다중특이적(예: 이중특이적) 항체의 제1 유지 용량은 개시 용량보다 크고, 다중특이적(예: 이중특이적) 항체의 제2 유지 용량(들)은 제1 유지 용량과 동일하고 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 제3(및 임의의 후속) 유지 용량(들)은 제2 유지 용량보다 크다.

[0093] 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 제1 유지 용량은 약 4.5mg 내지 7.5mg; 약 5mg 내지 6mg; 약 5.5mg 내지 6.5mg, 예를 들어 약 6mg의 고정 용량으로 투여될 수 있고, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 후속(예를 들어, 제2, 제3, 제4, 또는 제5) 유지 용량은 약 8.5mg 내지 11.5mg; 약 9mg 내지 11mg; 약 9.5mg 내지 10.5mg, 예를 들어 약 10mg의 고정 용량으로 투여될 수 있다.

[0094] 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 제1 유지 용량은 약 8.5mg 내지 11.5mg; 약 9mg 내지 11mg; 약 9.5mg 내지 10.5mg, 예를 들어 약 10mg의 고정 용량으로 투여될 수 있고, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 후속(예를 들어, 제2, 제3, 제4 또는 제5) 유지 용량은 제1 유지 용량보다 더 많은 고정 용량으로 투여될 수 있다.

[0095] 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 제2 유지 용량은 제1 유지 용량보다 더 크다. 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 제1 유지 용량은 약 4.5mg 내지 7.5mg; 약 5mg 내지 6mg; 약 5.5mg 내지 6.5mg, 예를 들어 약 6mg의 고정 용량으로 투여될 수 있고, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 제2 유지 용량은 약 8.5mg 내지 11.5mg; 약 9mg 내지 11mg; 약 9.5mg 내지 10.5mg, 예를 들어 약 10mg의 고정 용량으로 투여될 수 있다. 따라서, 일부 구체예에서, 개시 용량은 약 3mg의 (예를 들어, 단일) 고정 용량이고, 제1 유지 용량은 약 6mg의 고정 용량이고, 제2 유지 용량은 약 10mg의 고정 용량이다. 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 후속(예를 들어, 제3, 제4, 또는 제5) 유지 용량은 제2 유지 용량과 동일하거나 더 클 수 있다.

[0096] 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 제1 유지 용량은 약 8.5mg 내지 11.5mg; 약 9mg 내지 11mg; 약 9.5mg 내지 10.5mg, 예를 들어 약 10mg의 고정 용량으로 투여될 수 있고, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 제2 유지 용량은 제1 유지 용량보다 더 많은 고정 용량으로 투여될 수 있다. 따라서, 일부 구체예에서, 개시 용량은 약 6mg의 (예를 들어, 단일) 고정 용량이고, 제1 유지 용량은 약 10mg의 고정 용량이고, 제2 유지 용량은 제1 유지 용량보다 더 큰 고정 용량이다. 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 후속(예를 들어, 제3, 제4, 또는 제5) 유지 용량은 제2 유지 용량과 동일하거나 더 클 수 있다.

[0097] 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 유지 용량은 2가지 농도, 즉 제1 농도 및 최대 용량 농도로 투여된다. 일부 구체예에서, 제1 유지 용량은 약 4.5mg 내지 7.5mg; 약 5mg 내지 7mg; 약 5.5mg 내지 6.5mg, 예를 들어 약 6mg의 고정 용량으로 투여될 수 있고, 그리고 다중특이적(예: 이중특이적) 항체의 후속(예: 제2) 유지 용량이 최대 용량 농도로 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 최대 용량 농도는 약 8.5mg 내지 11.5mg; 약 9mg 내지 11mg; 약 9.5mg 내지 10.5mg, 예를 들어 약 10mg의 고정 용량이다. 따라서, 일부 구체예에서, 개시 용량은 약 3mg의 (예를 들어, 단일) 고정 용량이고, 제1 유지 용량은 약 6mg의 고정 용량이고, 후속(예를 들어, 제2) 유지 용량은 최대 용량이고, 이는 약 10mg의 고정 용량이다. 최대 유지 용량이 피하 투여되는 경우, 최대 용량 농도는 약 18.5mg 내지 21.5mg; 약 19mg 내지 21mg; 약 19.5mg 내지 20.5mg, 예를 들어 약 20mg의 고정 용량일 수 있다.

[0098] 일부 구체예에서, 제1 유지 용량은 약 8.5mg 내지 11.5mg; 약 9mg 내지 11mg; 약 9.5mg 내지 10.5mg, 예를 들어 약 10mg의 고정 용량으로 투여될 수 있고, 다중특이적(예: 이중특이적) 항체의 후속(예: 제2) 유지 용량은 최대 용량 농도로 투여될 수 있다. 따라서, 일부 구체예에서, 개시 용량은 약 6mg의 (예를 들어, 단일) 고정 용량이고, 제1 유지 용량은 약 10mg의 고정 용량이고, 후속(예를 들어, 제2) 유지 용량은 최대 용량이고, 이는 제1 유지 용량보다 크다.

[0099] 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 제1 유지 용량은 개시 용량 후 1-21일, 예를 들어

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 또는 14일 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 제1 유지 용량은 개시 용량 후 2일에 환자에게 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 제1 유지 용량은 개시 용량 후 3일에 환자에게 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 제1 유지 용량은 개시 용량 후 7일에 환자에게 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 제1 유지 용량은 개시 용량 후 14일에 환자에게 투여될 수 있다.

[0100] 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 제2 유지 용량은 제1 유지 용량 후 1-21일, 예를 들어 2, 4, 7, 또는 14일에 환자에게 투여된다. 따라서, 제1 유지 용량이 개시 용량 후 2일 후인 구체예에서, 제2 유지 용량은 제1 유지 용량 후 2일에 투여될 수 있고, 선택적으로 제3 유지 용량은 제2 유지 용량 후 3일에 투여될 수 있다.

[0101] 제1 유지 용량이 개시 용량 후 3일에 투여되는 구체예에서, 제2 유지 용량은 제1 유지 용량 후 4일에 투여될 수 있다. 제1 유지 용량이 개시 용량 후 7일에 투여되는 구체예에서, 제2(및 선택적으로 후속) 유지 용량(들)은 제1 유지 용량 후 7일에 투여될 수 있다. 제1 유지 용량이 개시 용량 후 14일에 투여되는 구체예에서, 제2(및 선택적으로 후속) 유지 용량(들)은 제1 유지 용량 후 14일에 투여될 수 있다.

[0102] 본 발명의 임의의 측면의 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 유지 용량(예를 들어, 제1, 제2, 제3, 또는 후속 유지 용량)의 투여 후에 환자가 유해 사례(예를 들어, CRS 또는 감염)를 발생시키는 경우, 다음 유지 용량은 유해 사례를 유발한 유지 용량 후 최대 12주까지 환자에게 투여할 수 있다. 일부 구체예에서, 다음 유지 개시 용량은 유해 사례를 유발한 개시 용량 후 예를 들어, 10주 후, 8주 후, 6주 후, 4주 후, 2주 후, 예를 들어 1주 후까지 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 다음 유지 용량은 유해 사례를 유발한 유지 용량과 동일한 농도 또는 더 낮은 농도일 수 있다.

[0103] 본 발명의 임의의 측면의 일부 구체예에서, 제3 및 후속 유지 용량은 약 1주일에 1회 또는 더 긴 투여 간격으로 투여된다. 본 명세서에 사용된 "투여 간격(dosing interval)"은 환자에게 투여되는 다중 용량 사이에 경과하는 시간의 양을 의미한다. 다중특이적(예: 이중특이적) 항체의 유지 용량(예: 제3 또는 후속 유지 용량) 투여 후 이상 반응(예: CRS 또는 감염)이 발생한 경우, 다음 유지 용량을 환자에게 투여한 날에 투여 간격을 재설정할 수 있다.

[0104] 본 발명의 임의의 측면의 일부 구체예에서, 제3 및 후속 유지 용량에 대한 투여 간격은 약 1주일에 1회일 수 있다. 본 명세서에 사용된 "주간 투여 간격(weekly dosing interval)"은 5-9, 6-9, 7-9, 5-8, 5-7, 6-8, 6-7, 7-8, 바람직하게는 7일마다를 포함한다. 일부 구체예에서, 제3 및 후속 유지 용량에 대한 투여 간격은 약 격주로 1회일 수 있다. 본 명세서에 사용된 "격주 투여 간격(biweekly dosing interval)"은 12-16, 13-16, 14-16, 12-15, 12-14, 13-15, 13-14, 14-15, 바람직하게는 14일마다를 포함한다. 일부 구체예에서, 제3 및 후속 유지 용량에 대한 투여 간격은 약 3주마다 1회일 수 있다. 본 명세서에 사용된 "3주 투여 간격"은 19-23, 20-23, 21-23, 19-22, 19-21, 20-22, 20-21, 21-22, 바람직하게는 21일마다를 포함한다. 일부 구체예에서, 제3 및 후속 유지 용량에 대한 투여 간격은 약 4주마다 1회일 수 있다. 본 명세서에 사용된 "4주 투여 간격"은 26-30, 27-30, 28-30, 26-29, 26-28, 27-29, 27-28, 28-29, 바람직하게는 28일마다를 포함한다. 일부 구체예에서, 제3 및 후속 유지 용량에 대한 투여 간격은 약 월 1회일 수 있다.

[0105] 본 발명의 임의의 측면의 일부 구체예에서, 제3 및 후속 유지 용량에 대한 투여 간격은 매주 투여 간격, 격주 투여 간격, 3주 투여 간격, 및 4주 투여 간격 중 하나 이상의 조합일 수 있다. 일부 구체예에서, 제3 및 후속 유지 용량에 대한 투여 간격은 매주 투여 간격, 격주 투여 간격, 및 4주 투여 간격의 조합일 수 있다.

[0106] 본 발명의 임의의 측면의 일부 구체예에서, 제3 및 후속 유지 용량은 매주 투여 간격(예를 들어, 7일마다), 이어서 격주 투여 간격(예를 들어, 14일마다), 이어서 3주 투여 간격(예를 들어, 21일마다)으로 투여되고, 그 다음 4주 투여 간격(예: 28일마다)으로 투여된다. 일부 구체예에서, 제3 및 후속 유지 용량은 매주 투여 간격(예를 들어, 7일마다), 그 다음 격주 투여 간격(예를 들어, 14일마다), 이어서 4주 투여 간격(예를 들어, 28일마다)으로 투여된다.

[0107] 본 발명의 임의의 측면의 일부 구체예에서, 치료는 28일의 적어도 하나의 치료 주기를 포함한다. 본 명세서에 사용된 "치료 주기(treatment 주기)"는 28일이다. 개시 용량이 유해 사례(예: CRS 또는 감염)의 결과로 제1 치료 주기의 28일 이후에 투여되는 경우, 제1 치료 주기는 개시 용량이 환자에게 투여된 날에 다시 시작될 수 있다. 유지 용량이 유해 사례(예: CRS 또는 감염)의 결과로 현재 치료 주기의 28일 이후에 투여되는 경우, 다음

치료 주기는 유지 용량이 환자에게 투여된 날에 시작될 수 있다. 일부 구체예에서, 치료는 제1 치료 주기를 포함하며, 여기서 개시 용량은 제1 일에 고정 용량으로 환자에게 투여되고, 유지 용량은 후속적으로 3주 연속 매주 투여 간격(예를 들어, 7일마다)으로 투여된다(예: 8, 15, 22일). 유지 용량은 후속 치료 주기에서 매주 또는 더 긴 투여 간격으로 계속 투여될 수 있다.

[0108] 본 발명의 임의의 측면의 일부 구체예에서, 치료는 제2 치료 주기를 포함하며, 여기서 유지 용량은 매주 투여 간격으로(예를 들어, 1, 8, 15, 및 22일에) 투여된다. 추가 구체예에서, 환자는 1-5, 1-3, 1-2, 2-3개의 추가 치료 주기, 바람직하게는 2회의 추가 치료 주기(제1 치료 주기에 추가하여) 동안 매주 투여 간격을 유지한다. 일부 구체예에서, 치료는 제2 및 제3 치료 주기를 포함하며, 여기서 유지 용량은 매주 투여 간격으로(예를 들어, 1, 8, 15, 및 22일에) 투여된다.

[0109] 본 발명의 임의의 측면의 일부 구체예에서, 유지 용량은 주간 치료 주기(들) 완료 후 치료 주기에서 격주 투여 간격으로(예를 들어, 1일 및 15일에) 투여될 수 있다. 추가 구체예에서, 환자는 1-5, 1-3, 1-2, 2-3 격주 치료 주기, 바람직하게는 3 격주 치료 주기 동안 격주 투여 간격을 유지한다. 일부 구체예에서, 치료는 제4, 제5, 및 제6 치료 주기를 포함하고, 여기서 유지 용량은 격주 투여 간격으로(예를 들어, 1일 및 15일에) 투여된다.

[0110] 본 발명의 임의의 측면의 일부 구체예에서, 유지 용량은 후속 치료 주기에서 3주 투여 간격으로 투여될 수 있으며(예를 들어, 후속 주기는 순서 (a), (b), 및 (c)를 따르며, 여기서 유지 용량은 격주 치료 주기(들) 완료 후 주기 (a)의 1일 및 22일, 주기 (b)의 15일 및 주기 (c)의 8일에 투여된다. 추가 구체예에서, 환자는 1, 2, 또는 3 치료 주기 동안 3주의 투여 간격을 유지한다.

[0111] 본 발명의 임의의 측면의 일부 구체예에서, 유지 용량은 격주 치료 주기(들) 완료 후 후속 치료 주기에서 4주 투여 간격으로(예를 들어, 1일에) 투여될 수 있다. 대안적인 구체예에서, 유지 용량은 3주 치료 주기(들) 완료 후 후속 치료 주기에서 4주 투여 간격으로(예를 들어, 1일에) 투여될 수 있다. 추가 구체예에서, 환자는 적어도 1주기 동안 4주 투여 간격을 유지한다. 일부 환자는 남은 평생 동안 계속 치료를 받는다.

[0112] 일부 구체예에서, 치료는 다음을 포함한다:

[0113] (i) 개시 용량이 1일에 투여되고 유지 용량이 8, 15, 및 22일에 투여되는 제1 치료 주기;

[0114] (ii) 유지 용량이 매주 투여 간격으로(예를 들어, 1, 8, 15, 및 22일에) 투여되는 제2 및 제3 치료 주기;

[0115] (iii) 유지 용량이 격주 투여 간격(예: 1일 및 15일)으로 투여되는 제4 내지 제6 치료 주기; 그리고

[0116] (iv) 유지 용량이 4주 투여 간격으로 투여되는(예: 1일차) 제7 및 후속 주기

[0117] 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체(예를 들어, "42-TCBcv")는 표 1에 기재된 요법에 따라 환자에게 투여될 수 있다.

표 1

주기 1	주기 2-3	주기 4-6	주기 7+
1일에 개시 용량 8, 15, 22일에 유지 용량	1, 8, 15, 22일에 유지 용량	1, 15일에 유지 용량	1일에 유지 용량

[0119] 대안적 구체예에서, 치료는 제1 치료 주기를 포함하며, 여기서 개시 용량은 1일에 고정 용량으로서 환자에게 투여되고, 제1 유지 용량은 개시 용량 후 3일(예를 들어, 제4 일)에 투여되고, 제2 유지 용량은 제1 유지 용량 후 4일(예: 8일)에 투여되고, 제3 및 제4 유지 용량은 매주 간격(예: 15 및 22일)에 투여된다. 유지 용량은 후속 치료 주기에서 매주 또는 더 긴 투여 간격으로 계속 투여될 수 있다.

[0120] 본 발명의 임의의 측면의 일부 구체예에서, 치료는 제2 치료 주기를 포함하며, 여기서 유지 용량은 매주 투여 간격으로(예를 들어, 1, 8, 15, 및 22일에) 투여된다. 추가 구체예에서, 환자는 1-5, 1-3, 1-2, 2-3 추가 치료 주기 동안, 바람직하게는 (제1 치료 주기에 더하여) 추가적 2 치료 주기 동안, 주간 투여 상태를 유지한다. 일부 구체예에서 치료는 유지 용량이 주간 투여 간격(예를 들어, 1, 8, 15, 22일)으로 투여되는 제2 및 제3 치료 주기를 포함한다.

[0121] 본 발명의 임의의 측면의 일부 구체예에서, 유지 용량은 주간 치료 주기(들) 완료 후 치료 주기에서 격주 투여

간격으로 (예를 들어, 1일 및 15일에) 투여될 수 있다. 추가 구체예에서, 환자는 1-5, 1-3, 1-2, 2-3주 치료 주기, 바람직하게는 3격주 치료 주기 동안 격주 투여 간격을 유지한다.

[0122] 일부 구체예에서, 치료는 제4, 제5, 및 제6 치료 주기를 포함하고, 여기서 유지 용량은 격주 투여 간격으로(예를 들어, 1일 및 15일에) 투여된다.

[0123] 본 발명의 임의의 측면의 일부 구체예에서, 유지 용량은 격주 치료 주기(들) 완료 후 후속 치료 주기에서 4주 투여 간격으로(예를 들어, 1일에) 투여될 수 있다. 추가 구체예에서, 환자는 적어도 1주기 동안 4주 투여 간격을 유지한다. 일부 환자는 남은 평생 동안 계속 치료를 받는다.

[0124] 일부 구체예에서, 치료는 다음을 포함한다:

[0125] (i) 개시 용량이 1일에 투여되고 유지 용량이 4, 8, 15, 및 22일에 투여되는 제1 치료 주기;

[0126] (ii) 유지 용량이 매주 투여 간격으로(예를 들어, 1, 8, 15 및 22일에) 투여되는 제2 및 제3 치료 주기;

[0127] (iii) 유지 용량이 격주 투여 간격(예: 1일 및 15일에)으로 투여되는 제4 내지 제6 치료 주기; 및

[0128] (iv) 유지 용량이 4주 투여 간격으로 투여되는 제7 및 후속 주기(예: 1일에)

[0129] 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체(예를 들어, "42-TCBcv")는 표 2에 기재된 요법에 따라 환자에게 투여될 수 있다.

표 2

주기 1	주기 2-3	주기 4-6	주기 7+
1일에 개시 용량 4, 8, 15, 22일에 유지 용량	1, 8, 15, 22일에 유지 용량	1, 15일에 유지 용량	1일에 유지 용량

[0131] 대안적 구체예에서, 치료는 제1 치료 주기를 포함하며, 여기서 개시 용량은 제1일에 고정 용량으로서 환자에게 투여되고, 제1 유지 용량은 개시 용량 후 2일(예를 들어, 제3 일)에 투여되고, 제2 유지 용량은 제1 유지 용량 후 2일(예: 5일)에 투여되고, 제3 유지 용량은 제1 유지 용량 후 3일(예: 8일)에, 제4 및 제5 유지 용량은 매주 간격(예: 15일 및 22일)으로 투여된다. 유지 용량은 후속 치료 주기에서 매주 또는 더 긴 투여 간격으로 계속 투여될 수 있다.

[0132] 본 발명의 임의의 측면의 일부 구체예에서, 치료는 제2 치료 주기를 포함하며, 여기서 유지 용량은 매주 투여 간격으로 (예를 들어, 1, 8, 15, 및 22일에) 투여된다. 추가 구체예에서, 환자는 1-5, 1-3, 1-2, 2-3개의 추가 치료 주기, 바람직하게는 2회의 추가 치료 주기(제1 치료 주기에 추가하여) 동안 매주 투여 간격을 유지한다. 일부 구체예에서, 치료는 제2 및 제3 치료 주기를 포함하며, 여기서 유지 용량은 매주 투여 간격으로 (예를 들어, 1, 8, 15, 및 22일에) 투여된다.

[0133] 본 발명의 임의의 측면의 일부 구체예에서, 유지 용량은 주간 치료 주기(들) 완료 후 치료 주기에서 격주 투여 간격으로 (예를 들어, 1일 및 15일에) 투여될 수 있다. 추가 구체예에서, 환자는 1-5, 1-3, 1-2, 2-3주 치료 주기, 바람직하게는 3주 격주 치료 주기 동안 격주 투여 간격을 유지한다. 일부 구체예에서, 치료는 제4, 제5, 및 제6 치료 주기를 포함하고, 여기서 유지 용량은 격주 투여 간격으로(예를 들어, 1일 및 15일에) 투여된다.

[0134] 본 발명의 임의의 측면의 일부 구체예에서, 유지 용량은 격주 치료 주기(들) 완료 후 후속 치료 주기에서 4주 투여 간격으로(예를 들어, 1일에) 투여될 수 있다. 추가 구체예에서, 환자는 적어도 1주기 동안 4주 투여 간격을 유지한다. 일부 환자는 남은 평생 동안 계속 치료를 받는다.

[0135] 일부 구체예에서, 치료는 다음을 포함한다:

[0136] (i) 개시 용량이 1일에 투여되고 유지 용량이 3, 5, 8, 15, 및 22일에 투여되는 제1 치료 주기;

[0137] (ii) 유지 용량이 매주 투여 간격으로(예를 들어, 1, 8, 15, 및 22일) 투여되는 제2 및 제3 치료 주기;

[0138] (iii) 유지 용량이 격주 투여 간격(예: 1일 및 15일)으로 투여되는 제4 내지 제6 치료 주기; 및

[0139] (iv) 유지 용량이 4주 투여 간격으로 투여되는 제7 및 후속 주기(예: 1일차).

[0140] 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체(예를 들어, "42-TCBcv")는 표 3에 기재된 요법에 따라 환자에게 투여될 수 있다.

표 3

주기 1	주기 2-3	주기 4-6	주기 7+
1일에 개시 용량 3, 5, 8, 15, 22일에 유지 용량	1, 8, 15, 22일에 유지 용량	1, 15일에 유지 용량	1일에 유지 용량

[0142] 표 1, 표 2, 또는 표 3에 기재된 요법의 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 유지 용량은 동일한 농도의 2회 이상의 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 개시 용량은 약 1.5mg 내지 4.5mg; 약 2mg 내지 4mg; 약 2.5mg 내지 3.5mg, 예를 들어 약 3mg의 고정 용량이다. 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 제1 및 후속 유지 용량은 약 4.5mg 내지 7.5mg; 약 5mg 내지 7mg; 약 5.5mg 내지 6.5mg, 예를 들어 약 6mg의 고정 용량이다. 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 개시 용량은 약 3mg의 (예를 들어, 단일) 고정 용량이고 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 제1 및 후속 유지 용량은 약 6mg의 고정 용량이다.

[0143] 표 1, 표 2, 또는 표 3에 기재된 요법의 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 유지 용량은 동일한 농도의 2회 이상의 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 개시 용량은 약 4.5mg 내지 7.5mg; 약 5mg 내지 6mg; 약 5.5mg 내지 6.5mg, 예를 들어 약 6mg의 고정 용량이다. 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 제1 및 후속 유지 용량은 약 8.5mg 내지 11.5mg; 약 9mg 내지 11mg; 약 9.5mg 내지 10.5mg, 예를 들어 약 10mg의 고정 용량이다. 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 개시 용량은 약 6mg의 고정 용량이고 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 제1 및 후속 유지 용량은 약 10mg의 고정 용량이다.

[0144] 일부 구체예에서, 다중특이적 (예를 들어, 이중특이적) 항체 (예를 들어, "42-TCBcv")는 표 4에 기재된 요법에 따라 환자에게 투여될 수 있다.

표 4

주기 1	주기 2-3	주기 4-6	주기 7+
1일에 개시 용량(예: 약 3 또는 6mg) 8, 15, 22일에 최대 유지 용량 (예: 약 6 또는 10mg)	1, 8, 15, 22일에 최대 유지 용량 (예: 약 6 또는 10mg)	1, 15일에 최대 유지 용량 (예: 약 6 또는 10mg)	1일에 최대 유지 용량 (예: 약 6 또는 10mg)

[0146] 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체(예를 들어, "42-TCBcv")는 표 5에 기재된 요법에 따라 환자에게 투여될 수 있다.

표 5

주기 1	주기 2-3	주기 4-6	주기 7+
1일에 개시 용량 (예: 약 3 또는 6mg) 4, 8, 15, 22일에 최대 유지 용량 (예: 약 6 또는 10mg)	1, 8, 15, 22일에 최대 유지 용량 (예: 약 6 또는 10mg)	1, 15일에 최대 유지 용량 (예: 약 6 또는 10mg)	1일에 최대 유지 용량 (예: 약 6 또는 10mg)

[0148] 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체(예를 들어, "42-TCBcv")는 표 6에 제시된 요법에 따라 환자에게 투여될 수 있다.

표 6

[0149]	주기 1	주기 2-3	주기 4-6	주기 7+
	1일에 개시 용량 (예: 약 3 또는 6mg) 3, 5, 8, 15, 22일에 최대 유지 용량 (예: 약 6 또는 10mg)	1, 8, 15, 22일에 최대 유지 용량 (예: 약 6 또는 10mg)	1, 15일에 최대 유지 용량 (예: 약 6 또는 10mg)	1일에 최대 유지 용량 (예: 약 6 또는 10mg)

[0150] 표 1, 표 2, 또는 표 3에 기재된 요법의 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 유지 용량은 2회 이상의 용량 증가 농도로 투여된다.

[0151] 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 개시 용량은 약 1.5mg 내지 4.5mg; 약 2mg 내지 4mg; 약 2.5mg 내지 3.5mg, 예를 들어 약 3mg의 고정 용량이다. 일부 구체예에서, 제1 유지 용량은 약 4.5mg 내지 7.5mg; 약 5mg 내지 7mg; 약 5.5mg 내지 6.5mg, 예를 들어 약 6mg의 고정 용량으로 투여될 수 있고, 다중특이적(예: 이중특이적) 항체의 제2(및 선택적으로 후속) 유지 용량(들)은 약 8.5mg 내지 11.5mg; 약 9mg 내지 11mg; 약 9.5mg 내지 10.5mg, 예를 들어 약 10mg의 고정 용량으로 투여될 수 있다. 따라서, 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 개시 용량은 약 3mg의 (예를 들어, 단일) 고정 용량이고, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 제1 유지 용량은 약 6mg의 고정 용량이며, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 제2(및 선택적으로 후속) 유지 용량(들)은 약 10mg의 고정 용량이다.

[0152] 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 개시 용량은 약 4.5mg 내지 7.5mg; 약 5mg 내지 7mg; 약 5.5mg 내지 6.5mg, 예를 들어 약 6mg의 고정 용량이다. 일부 구체예에서, 제1 유지 용량은 약 8.5mg 내지 11.5mg; 약 9mg 내지 11mg; 약 9.5mg 내지 10.5mg, 예를 들어 약 10mg의 고정 용량으로 투여될 수 있고, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 제2(및 선택적으로 후속) 유지 용량(들)은 제1 유지 용량보다 더 큰 고정 용량으로 투여될 수 있다. 따라서, 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 개시 용량은 약 6mg의 고정 용량이고, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 제1 유지 용량은 약 10mg의 고정 용량이고, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 제2(및 선택적으로 후속) 유지 용량(들)은 제1 유지 용량보다 크다.

[0153] 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체(예를 들어, "42-TCBcv")는 표 7에 기재된 요법에 따라 환자에게 투여될 수 있다.

표 7

[0154]	주기 1	주기 2-3	주기 4-6	주기 7+
	1일에 개시 용량 (예: 3 또는 6mg) 8일에 제1 유지 용량 (예: 6 또는 10mg) 15, 22일에 최대 유지 용량 (예: 10 또는 10+mg)	1, 8, 15, 22일에 최대 유지 용량 (예: 10 또는 10+mg)	1, 15일에 최대 유지 용량 (예: 10 또는 10+mg)	1일에 최대 유지 용량 (예: 10 또는 10+mg)

[0155] 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체(예를 들어, "42-TCBcv")는 표 8에 기재된 요법에 따라 환자에게 투여될 수 있다.

표 8

[0156]	주기 1	주기 2-3	주기 4-6	주기 7+
	1일에 개시 용량 1 (예: 3 또는 6mg) 4일에 제1 유지 용량 (예: 6 또는 10mg) 8, 15, 22일에 최대 유지 용량 (예: 10 또는 10+mg)	1, 8, 15, 22일에 최대 유지 용량 (예: 10 또는 10+mg)	1, 15일에 최대 유지 용량 (예: 10 또는 10+mg)	1일에 최대 유지 용량 (예: 10 또는 10+mg)

[0157] 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체(예를 들어, "42-TCBcv")는 표 9에 기재된 요법에 따라 환자에게 투여될 수 있다.

표 9

[0158]	주기 1 1일에 개시 용량 (예: 3 또는 6mg) 3일에 제1 유지 용량 (예: 6 또는 10mg) 5, 8, 15, 22일에 최대 유지 용량 (예: 10 또는 10+mg)	주기 2-3 1, 8, 15, 22일에 최대 유지 용량 (예: 10 또는 10+mg)	주기 4-6 1, 15일에 최대 유지 용량 (예: 10 또는 10+mg)	주기 7+ 1일에 최대 유지 용량 (예: 10 또는 10+mg)
--------	---	---	--	---

[0159] 본 발명의 임의의 측면의 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체는 정맥 내 또는 피하로 투여된다. 이와 관련하여, 데이터(나타내지 않음)는 다중특이적(예: 이중특이적) 항체(예: "42-TCBcv")의 피하 투여가 정맥 내 투여에 필적할만한 생체이용률(bioavailability)을 갖는다는 것을 시사한다.

[0160] 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 개시 용량 및 제1 유지 용량은 정맥 내 투여될 수 있고, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 후속(예를 들어, 제2, 제3, 제4 또는 제5) 유지 용량은 피하 투여될 수 있다.

[0161] 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체(예를 들어, "42-TCBcv")는 표 1-9에 기재된 임의의 요법에 따라 환자에게 투여될 수 있으며, 여기서 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 개시 용량 및 제1 유지 용량은 정맥 내 투여될 수 있고, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 후속(예를 들어, 제2, 제3, 제4, 또는 제5) 유지 용량은 피하 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체(예를 들어, "42-TCBcv")는 표 1-9에 기재된 임의의 요법에 따라 환자에게 투여될 수 있으며, 여기서 주기 1-2는 정맥 내 투여될 수 있고, 주기 3+는 피하 투여될 수 있다.

[0162] 다중특이적(예: 이중특이적) 항체(예: "42-TCBcv")의 용량이 피하 투여되는 경우, 최대 용량 농도는 약 18.5mg 내지 21.5mg; 약 19mg 내지 21mg; 약 19.5mg 내지 20.5mg, 예를 들어 약 20mg의 고정 용량일 수 있다.

[0163] 본 발명의 임의의 측면의 바람직한 구체예에서, 다중특이적 (예를 들어, 이중특이적) 항체는 정맥 내 투여된다.

[0164] **고용량의 다중특이적(예: 이중특이적) 항체**

[0165] 또 다른 측면에서, 본 발명은 환자(예를 들어, 인간)에서 BCMA 발현과 관련된 장애(예를 들어 BCMA-발현 B-세포 암, 예를 들어 다발성 골수종)를 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 치료는 환자에게 BCMA 및 CD3에 결합하는 다중특이적(예: 이중특이적) 항체의 제1 유지 용량, 그 후 선택적으로 다중특이적(예: 이중특이적) 항체의 하나 이상의 추가 유지 용량(들)의 투여를 포함한다.

[0166] 또 다른 측면에서, 본 발명은 환자(예를 들어 인간)에게, BCMA 발현과 관련된 장애(예를 들어 BCMA-발현 B-세포 암, 예를 들어 다발성 골수종)를 치료하기 위한 용도로 BCMA 및 CD3에 결합하는 다중특이적(예: 이중특이적) 항체를 제공하며, 여기서 치료는 환자에게 다중특이적(예: 이중특이적) 항체의 제1 유지 용량을 투여한 후, 선택적으로 다중특이적(예: 이중특이적) 항체의 하나 이상의 추가 유지 용량(들)을 투여하는 것을 포함한다.

[0167] 일부 구체예에서, 제1 유지 용량은 약 4.5mg 내지 약 11.5mg의 농도를 가질 수 있다(본 명세서에서 '고용량의 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체'로 지칭됨). 일부 구체예에서, 제1 유지 용량은 6mg 초과, 6.5mg 초과, 7mg 초과, 예를 들어 7.5mg 이상의 고정 용량이다. 일부 구체예에서, 제1 유지 용량은 약 6mg 내지 약 11.5mg, 약 6.5mg 내지 약 11mg, 약 7mg 내지 약 10.5mg, 예를 들어, 약 7.5mg 내지 약 10mg의 고정 용량이다. 일부 구체예에서, 제1 유지 용량은 약 8.5mg 내지 11.5mg; 약 9mg 내지 약 11mg; 약 9.5mg 내지 약 10.5mg, 예를 들어 약 10mg의 고정 용량이다. 대안적 구체예에서, 제1 유지 용량은 약 4.5mg 내지 약 7.5mg; 약 5mg 내지 약 6mg; 약 5.5mg 내지 약 6.5mg, 예를 들어 약 6mg의 고정 용량이다.

[0168] 일부 구체예에서, 제1 유지 용량의 투여 후에 등급 >3의 CRS 이벤트가 발생하지 않고, 바람직하게는 등급 >2의 CRS 이벤트가 발생하지 않고, 바람직하게는 등급 >1의 CRS 이벤트가 발생하지 않고, 바람직하게는 등급 1 이상의 CRS 이벤트가 발생하지 않고, 바람직하게는 CRS 사건이 발생하지 않고, 선택적으로 여기서 제1 유지 용량이 텍사메타손 예방 없이 투여된다.

[0169] 치료가 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 하나 이상의 추가 유지 용량(들), 즉 적어도 제2 유지 용량을 포함하는 구체예에서, 제2 유지 용량은 환자에게 1-21일, 예를 들어 제1 유지 용량 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,

8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 또는 21일 투여될 수 있다.

- [0170] 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 제2 유지 용량은 제1 유지 용량 후 7일에 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 제2 유지 용량은 제1 유지 용량 후 14일에 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 2차 유지 용량의 투여 후 등급 >3의 CRS 이벤트는 발생하지 않고, 바람직하게는 등급 >2의 CRS 이벤트는 발생하지 않고, 바람직하게는 등급 >1의 CRS 이벤트는 발생하지 않으며, 바람직하게는 등급 1 이상의 CRS 이벤트는 발생하지 않고, 바람직하게는 CRS 사건이 발생하지 않고, 선택적으로 여기서 제2 유지 용량이 텍사메타손 예방 없이 투여된다.
- [0171] 치료는 1-21일, 예를 들어, 제2 유지 용량 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 또는 21일에 환자에게 투여되는 다중특이적(예를 들어 이중특이적) 항체의 제3 유지 용량을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 제3 유지 용량은 제2 유지 용량 후 7일에 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 제3 유지 용량은 제2 유지 용량 후 14일에 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 3차 유지 용량의 투여 후 등급 >3의 CRS 사건은 발생하지 않고, 바람직하게는 등급 >2의 CRS 사건은 발생하지 않고, 바람직하게는 등급 >1의 CRS 사건은 발생하지 않고, 바람직하게는 등급 1 이상의 CRS 사건은 발생하지 않으며, 바람직하게는 CRS 사건이 발생하지 않고, 선택적으로 여기서 제3 유지 용량이 텍사메타손 예방 없이 투여된다.
- [0172] 일부 구체예에서, 치료는 추가 유지 용량, 예를 들어 제4, 제5, 제6 유지 용량의 투여를 포함한다.
- [0173] 치료가 제4 유지 용량을 포함하는 일부 구체예에서, 치료는 제1 치료 주기를 포함하고, 선택적으로 여기서 제1 유지 용량은 제1 일에 고정 용량으로 환자에게 투여되고, 추가 유지 용량은 후속적으로 연속 3주 동안(예: 8, 15, 및 22일에) 매주 투여 간격(예: 7일마다) 투여된다.
- [0174] 일부 구체예에서, 치료는 후속 치료 주기, 예를 들어 제2, 제3, 제4, 제5, 여섯 번째, 제7 치료 주기를 포함한다. 치료가 후속 치료 주기를 포함하는 일부 구체예에서, 유지 용량은 후속 치료 주기에서 매주 또는 더 긴 투여 간격으로 계속 투여된다.
- [0175] 일부 구체예에서, 치료는 다음을 포함한다:
- [0176] (i) 제1 유지 용량이 1일에 투여되고 추가 유지 용량이 8, 15, 및 22일에 투여되는 제1 치료 주기;
- [0177] (ii) 유지 용량이 매주 투여 간격으로(예를 들어, 1, 8, 15, 및 22일에) 투여되는 제2 및 제3 치료 주기;
- [0178] (iii) 유지 용량이 격주 투여 간격(예: 1일 및 15일)으로 투여되는 제4 내지 제6 치료 주기; 및
- [0179] (iv) 유지 용량이 4주 투여 간격으로(예를 들어, 1일에) 투여되는 제7 및 후속 주기.
- [0180] 따라서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체(예를 들어, "42-TCBcv")가 "개시 용량" 대신 투여되는 제1 유지 용량과 함께 표 1에 기재된 요법에 따라 환자에게 투여될 수 있음이 이해될 것이다.
- [0181] 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가 유지 용량(들)은 제1 유지 용량과 동일한 농도의 고정 용량이다. 환자가 유지 용량(예: 제1, 제2, 제3, 제4 유지 용량) 투여 후 유해 사례(예: CRS)가 발생하는 경우 후속 유지 용량(예: 제2, 제3, 제4, 또는 제5 유지 용량)은 유해 사례(예: CRS)를 유발한 유지 용량보다 농도가 더 낮을 수 있다.
- [0182] **유해 사례(Adverse Events)**
- [0183] 본 발명의 임의의 측면의 일부 구체예에서, 환자는 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 투여와 관련된 유해 사례(adverse event)를 발병하거나 발병할 위험이 있다. 유해 사례는 사이토카인-유발 독성(예: 사이토카인 방출 증후군(CRS)), 주입 관련 반응(IRR), 매크로파지 활성화 증후군(MAS), 신경학적 독성, 중증 중앙 용해 증후군(TLS), 호중구 감소증(neutropenia), 혈소판 감소증(thrombocytopenia), 간 효소 증대(elevated liver enzymes), 박테리아 감염, 바이러스 감염 및/또는 중추신경계(CNS) 독성 등일 수 있다. 특정 구체예에서, 유해 사례는 CRS이다.
- [0184] 환자가 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 투여와 관련된 유해 사례를 발병하거나 발병할 위험이 있는 경우, 본 발명의 임의의 측면에 따른 치료는 유해 사례의 발병 또는 발병 위험을 예방, 지연, 감소, 또는 약화시키는 제제의 투여를 추가로 포함한다. 제제(agent)는 다중특이적(예: 이중특이적) 항체로 치료를 시작하기 전(예: 유해 사례 발생 위험을 예방하거나 감소시키기 위한 예방으로) 또는 다중특이적(예: 이중특이적) 항체(예: 유해 사례 발생에 대한 반응하여)로 치료하는 동안 환자에게 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 제제는 코르티

코스테로이드와 같은 스테로이드를 포함한다. 본 명세서에 사용된 "코르티코스테로이드"는 콜레스테롤로부터 유도될 수 있고 수소화된 시클로펜타노퍼히드로페난트렌 고리(ring) 시스템을 특징으로 하는 임의의 천연 발생 또는 합성 스테로이드 호르몬을 의미한다. 자연적으로 발생하는 코르티코스테로이드는 일반적으로 부신피질(adrenal cortex)에서 생성된다. 합성 코르티코스테로이드는 할로겐화될 수 있다. 활성에 필요한 작용기(functional groups)는 D4의 이중 결합, C3 케톤 및 C20 케톤을 포함한다. 코르티코스테로이드는 글루코코르티코이드 및/또는 미네랄코르티코이드 활성을 가질 수 있다. 예시적인 코르티코스테로이드의 예는 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 프레드니손, 트리암시놀론, 베타메타손, 부테소니드, 및 텍사메타손을 포함한다. 일부 구체예에서, 제제는 텍사메타손이다.

[0185] 일부 구체예에서, 제제는 GM-CSF, IL-10, IL-10R, IL-6, IL-6 수용체(IL-6R), IFN γ , IFNGR, IL-2, IL-2R/CD25, MCP-1, CCR2, CCR4, MIR1b, CCR5, TNF α , TNFR1, IL-1 (e.g. IL-1 α , IL-1 β , IL-1RA), 및 IL-1 수용체(IL-1R)로부터 선택된 사이토카인 또는 사이토카인 수용체의 길항제를 포함하며, 여기서 길항제는 항체 또는 항원-결합 단편, 소분자, 단백질 또는 펩타이드 및 핵산으로부터 선택된다. 길항제는 항-IL-6 항체 및/또는 항-IL6R 항체일 수 있다. 예를 들어, 길항제는 토실리주맙, 실투시맙, 클라자키주맙, 사틸루맙, 올로키주맙, 엘실리모맙, ALD518/BMS-945429, 시루쿠맙(CNT0 136), CPSI-2634, ARGX-109, 렌질루맙, FE1011 및 FM101로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 길항제는 토실리주맙 및/또는 실투시맙이다. 대안적으로, 길항제는 항-IL-1 길항제 및/또는 항-IL-1R 길항제, 예를 들어 아나킨라일 수 있다.

[0186] 일부 구체예에서, 작용제는 조절 T 세포(Treg) 집단을 감소시키는 분자를 포함한다. Treg 세포의 수를 감소(예를 들어, 고갈)시키는 제제는 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어 CD25 고갈(depletion), 시클로포스파미드 투여, 항-CTLA4 항체 및 글루코코르티코이드-유도 TNLR 계열 관련 유전자(GITR) 기능 조절을 포함한다. GITR은 활성화된 T 세포에서 상향 조절되는 TNLR 슈퍼패밀리의 일원으로 면역 체계를 강화한다. 일부 구체예에서, 치료는 시클로포스파미드의 투여를 포함한다.

[0187] 일부 구체예에서, 유해 사례의 발병 또는 발병 위험을 치료, 예방, 지연, 감소, 또는 약화시킬 수 있는 제제는 유해 사례에 대한 예방적 치료로서 다중특이적(예를 들어 이중특이적) 항체의 개시에 앞서 환자에게 하나 이상의 용량으로 투여된다.

[0188] 일부 구체예에서, 유해 사례의 발병 또는 발병 위험을 치료, 예방, 지연, 감소, 또는 약화시킬 수 있는 제제는 유해 사례에 대한 예방적 치료로서 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 1회 이상의 용량과 조합하여 환자에게 투여된다. 제제는 하나 이상의 용량으로 연속적으로(전 및/또는 후에), 및/또는 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체와 동시에 투여될 수 있다.

[0189] 일부 구체예에서, 유해 사례의 발병 또는 발병 위험을 치료, 예방, 지연, 감소, 또는 약화시킬 수 있는 제제는 유해 사례에 대한 예방적 치료로서 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 제1 용량과 조합하여 환자에게 투여된다. 제제는 하나 이상의 용량으로 연속적으로(전 및/또는 후에), 및/또는 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체와 동시에 투여될 수 있다.

[0190] 일부 구체예에서, 유해 사례의 발병 또는 발병 위험을 치료, 예방, 지연, 감소, 또는 약화시킬 수 있는 제제는 유해 사례에 대한 예방으로서 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 용량 증가 각각과 조합하여 환자에게 투여된다. 제제는 하나 이상의 용량으로 연속적으로(전 및/또는 후에), 및/또는 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체와 동시에 투여될 수 있다.

[0191] 치료가 다중특이적(예를 들어 이중특이적) 항체의 제1 유지 용량 및 하나 이상의 추가 유지 용량(들)의 투여를 포함하는 일부 구체예에서, 유지 용량은 다음을 포함하는 용량 요법(dosing regimen)으로 투여된다:

[0192] (i) 제1 유지 용량, 및 선택적으로 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 하나 이상의 추가 유지 용량(들)이 예방적 치료와 조합하여 환자에게 투여되는 개시 단계, 그리고 이어서,

[0193] (ii) 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 하나 이상의 유지 용량(들)이 환자에게 투여되는 유지 단계로, 여기서 예방적 치료는 다중특이적(예를 들어 이중특이적) 항체의 유지 용량과 연속적으로(전 및/또는 후에) 및/또는 동시에 1회 이상의 용량으로서 환자에게 제제를 투여하는 것을 포함하고, 여기서 제제는 치료할 수 있다. 사이토카인 유발 독성(예: CRS)의 발병 또는 발병 위험을 치료, 예방, 지연, 감소, 또는 약화시킬 수 있다.

[0194] 다중특이적(예: 이중특이적) 항체를 개시 단계에서 예방적 치료와 조합하여 투여하면 사이토카인 방출의 감쇠로 인해 독성이 유의하게 감소한다. 따라서, 개시 단계의 유지 용량은 본 명세서에 기술된 바와 같이 고용량의, 예를 들어 약 8.5mg 내지 11.5mg, 약 9mg 내지 11mg, 약 9.5mg 내지 10.5mg, 예를 들어 약 10mg의 다중특이적(예

를 들어, 이중특이적) 항체를 포함할 수 있음이 이해될 것이다.

- [0195] 바람직한 구체예에서, 예방적 치료는 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 유지 용량 전에 제제(예를 들어, CRS 제제)의 적어도 1회 용량의 투여를 포함한다. 일부 구체예에서, 예방적 치료는 유지 용량 전에 제제(예: CRS 제제)의 1회 이상의 용량(예를 들어, 2회 용량)의 투여 및 유지 용량 후에 제제(예: CRS 제제)의 1회 이상의 용량을 투여하는 것을 포함한다.
- [0196] 본 발명의 임의의 측면의 일부 구체예에서, 예방적 치료는 유해 사례(예: CRS)의 발병 또는 발병 위험을 예방, 지연, 감소, 또는 약화시키기에 충분한 양으로 제제(예: CRS 작용제)를 투여하는 것을 포함한다.
- [0197] 본 발명의 임의의 측면의 일부 구체예에서, 예방적 치료는 텍사메타손과 같은 코르티코스테로이드의 투여를 포함한다. 일부 구체예에서, 텍사메타손은 약 10-20mg의 용량으로, 바람직하게는 정맥 내로 투여된다. 텍사메타손이 사이토카인 유발 독성(예: CRS)에 대한 예방적 치료로 투여되는 구체예에서, 바람직하게는 텍사메타손은 본 발명의 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체에 의해 유도되는 사이토카인(예: GM-CSF, IL-2, 및/또는 TNF- α)의 분비를 약화시키기에 충분한 양으로 투여된다.
- [0198] 본 발명의 임의의 측면의 일부 구체예에서, 예방적 치료는 IL-6, IL-6 수용체(IL-6R), IL-1 (예: IL-1a, IL-1b, IL-1RA), 및/또는 IL-1 수용체(IL-1R)와 같은 사이토카인 수용체 또는 사이토카인의 길항제의 투여를 포함하며, 여기서 길항제는 항체 또는 항원-결합 단편, 소분자, 단백질 또는 펩타이드 및 핵산으로부터 선택된다.
- [0199] 본 발명의 임의의 측면의 일부 구체예에서, 예방적 치료는 항-IL-6 길항제 항체 및/또는 항-IL-6R 길항제 항체, 예를 들어, 토실리주맙을 포함한다. 일부 구체예에서, 토실리주맙은 바람직하게는 정맥 내로 약 8mg/kg의 1회 이상의 용량으로 환자에게 투여된다. 바람직한 구체예에서, 토실리주맙은 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체보다 적어도 30분 전에 투여된다. 토실리주맙이 사이토카인 유도 독성(예: CRS)에 대한 예방적 치료로서 투여되는 구체예에서, 바람직하게는 토실리주맙은 본 발명의 다중특이적(예: 이중특이적) 항체에 의해 유도된 IL-6 수용체 신호전달을 약화시키기에 충분한 양으로 투여된다.
- [0200] 특정 구체예에서, 개시 단계는 예방적 치료와 조합하여 환자에게 각각 투여되는 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 제1 및 제2 유지 용량을 포함하고, 여기서 예방적 치료는 유지 용량의 적어도 30분 전에 투여된 단일 용량의 토실리주맙을 포함하고, 선택적으로 여기서 제2 유지 용량은 제1 유지 용량 후 7일에 환자에게 투여된다.
- [0201] 본 발명의 임의의 측면의 일부 구체예에서, 예방적 치료는 항-IL-1 길항제 및/또는 항-IL-1R 길항제, 예를 들어, 아나킨라를 포함한다. 일부 구체예에서, 아나킨라는 사이토카인 유도 독성(예: CRS)에 대한 예방적 치료로서 바람직하게는 본 발명의 다중특이적(예: 이중특이적) 항체에 의해 유도된 IL-1 수용체 신호전달을 약화시키기에 충분한 양으로 투여된다. 아나킨라는 약 100mg(예: 100mg $\pm$ 20%)의 용량으로, 바람직하게는 피하 투여할 수 있다. 일부 구체예에서, 아나킨라는 약 100mg의 용량으로 환자에게 바람직하게는 피하 투여된다. 일부 구체예에서, 예방적 치료는 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체 전에 투여되는 적어도 1회 용량의 아나킨라, 및 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체 후에 투여되는 적어도 1회 용량의 아나킨라를 포함한다.
- [0202] 아나킨라는 다중특이적(예: 이중특이적) 항체 투여 전 약 16시간 내지 약 2시간 사이에 하나 이상의 고정 용량(들)으로 환자에게 투여될 수 있고, 선택적으로 다중특이적 항체(예: 이중특이적) 항체 투여 후 약 20시간 내지 약 22시간 사이에 고정 용량으로 투여될 수 있다. 본 발명의 임의의 측면의 일부 구체예에서, 아나킨라는 다음과 같이 투여된다:
- [0203] (i) 다중특이적(예를 들어 이중특이적) 항체 투여 전 약 16시간 내지 약 8시간 사이의 고정 용량; 및/또는
- [0204] (ii) 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체 투여 전 약 4시간 내지 약 2시간 사이의 고정 용량으로, 선택적으로 추가 고정 용량의 아나킨라가 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체 투여 후 약 20시간 내지 약 22시간 사이에 투여된다.
- [0205] 특정 구체예에서, 개시 단계는 예방적 치료와 조합하여 환자에게 각각 투여되는 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 제1 및 제2 유지 용량을 포함하며, 여기서
- [0206] (i) 제1 유지 용량은 다음과 조합하여 투여되고-유지 용량 전 약 16시간 내지 약 8시간 사이에 아나킨라의 제1 용량; 유지 용량 전 약 4시간 내지 약 2시간 사이에 아나킨라의 제2 용량; 및 유지 용량 후 약 20시간 내지 약 22시간 사이에 아나킨라의 제3 용량; 및

- [0207] (ii) 제2 유지 용량은 다음과 조합하여 투여된다-유지 용량 전 약 4시간 내지 약 2시간 사이에 아나킨라의 제4 용량; 및 유지 용량 후 약 20시간 내지 약 22시간 사이에 아나킨라의 제5 용량으로서, 선택적으로 여기서 제2 유지 용량은 제1 유지 용량 후 7일에 환자에게 투여된다.
- [0208] 본 발명의 임의의 측면의 일부 구체예에서, 예방적 치료는 토실리주맙(예를 들어, 약 8mg/kg, 바람직하게는 정맥 내)과 함께 덱사메타손(예를 들어, 약 10-20mg, 바람직하게는 정맥 내)의 투여를 포함한다. 일부 구체예에서, 예방적 치료는 아나킨라(예를 들어, 약 100mg, 바람직하게는 피하)와 함께 덱사메타손(예를 들어, 약 10-20mg, 바람직하게는 정맥 내)의 투여를 포함한다.
- [0209] 본 발명의 임의의 측면의 일부 구체예에서, 예방적 치료는 해열제, 진통제, 항바이러스제, 및/또는 항생제의 투여를 비롯한 대증적 지원(symptomatic support)의 투여를 포함한다. 일부 구체예에서, 대증적 지원은 항바이러스제(예: 아시클로비르, 오셀타미비르, 자나미비르, 및/또는 등가물) 및/또는 항생제(예: 트리메토프림-설파메톡사졸, 레보플록사신, 및/또는 등가물)의 투여를 포함한다. 일부 구체예에서, 예방적 치료는 발작 예방제(예를 들어, 레벤티라세탐)의 투여를 포함한다. 대증적 지원 및/또는 발작 예방제는 유해 사례의 발병 또는 발병 위험을 치료, 예방, 지연, 감소, 또는 약화시킬 수 있는 제제에 추가하여 투여될 수 있다.
- [0210] 본 발명의 임의의 측면의 일부 구체예에서, 유해 사례의 발병 또는 발병 위험을 치료, 예방, 지연, 감소, 또는 약화시킬 수 있는 제제는 환자가 다중특이적(예: 이중특이적) 항체의 투여와 관련된 유해 사례를 발병하는 경우 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 치료는 치료량, 또는 유해 사례(예를 들어, CRS) 또는 그의 증상을 부분적으로 또는 완전히 경감시키거나 개선하기에 충분한 양의 제제의 투여를 포함한다.
- [0211] 환자가 본 발명의 다중특이적(예: 이중특이적) 항체의 투여 후 유해 사례(예: CRS)를 발생시키는 경우, 치료는 항-IL-6R 길항제 항체, 예를 들어 토실리주맙의 투여를 더 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 토실리주맙은 약 8mg/kg의 단일 용량으로, 바람직하게는 정맥 내로 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 치료는 IL-6R 길항제 항체, 예를 들어, 토실리주맙의 1회 이상의 추가 용량을 환자에게 투여하는 것을 더 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 토실리주맙은 바람직하게는 정맥 내로 약 8mg/kg의 1회 이상의 추가 용량으로 환자에게 투여된다.
- [0212] 일부 구체예에서, 환자가 본 발명의 다중특이적(예: 이중특이적) 항체의 투여 후 유해 사례(예: CRS)를 발생시키는 경우, 치료는 항-IL-1 길항제 및/또는 항-IL-1R 길항제, 예를 들어 아나킨라의 투여를 더 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 아나킨라는 약 100mg의 하나 이상의 고정 용량으로 환자에게 바람직하게는 피하 투여된다. 일부 구체예에서, 아나킨라는 1일 2회, 바람직하게는 약 100mg의 고정 용량으로, 바람직하게는 피하로 환자에게 투여된다.
- [0213] 일부 구체예에서, 유해 사례(예: CRS)가 발생하는 경우 치료는 IL-6 길항제 항체, 예를 들어 실투시맙의 투여를 더 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 실투시맙은 약 11mg/kg의 단일 용량으로, 바람직하게는 정맥 내로 환자에게 투여된다.
- [0214] 일부 구체예에서, 유해 사례(예: CRS)가 발생하는 경우 치료는 메틸프레드니솔론 또는 덱사메타손과 같은 코르티코스테로이드를 환자에게 투여하는 것을 더 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 덱사메타손은 약 10-20mg의 용량으로, 바람직하게는 정맥 내로 투여된다. 일부 구체예에서, 메틸프레드니솔론은 1일 약 1mg/kg 내지 1일 약 5mg/kg, 예를 들어, 1일 약 2mg/kg의 용량으로 투여된다.
- [0215] 일부 구체예에서, 추가 치료는 CRS의 스테이지(stage)에 기초할 수 있다. CRS의 등급 및 처리를 위해 공통 CTCAE CRS 등급 척도의 수정이 설정되었으며 표 10에 자세히 설명되어 있다.

표 10

[0216] 사이토카인 방출 증후군(Cytokine Release Syndrome)의 등급 및 치료

	증상/ 징후(Signs)	CRS 등급 1 (경증)	CRS 등급 2 (보통)	CRS 등급 3 (중증)	CRS 등급 4 (생명 위험)
활력 징후(Vital Signs)	Temp ≥ 38° C	긍정	임의	임의	임의
	Systolic blood pressure (SBP) ≤ 90mmHg	부정	정맥주사(IV) 수액 또는 단일 저용량 승압제(vasopressor)에 반응	고용량 또는 다중 승압제가 필요함	생명-위협
	O2 sat > 90%에 대해 산소 필요	부정	FiO2 < 40%	FiO2 ≥ 40%	인공호흡기 지원 필요

장기 독성(Organ Toxicity)	등급 1	등급 2	등급 3 또는 등급 4 경엽 (transaminitis)	등급 4
-----------------------	------	------	---------------------------------------	------

- [0217] 예를 들어, 환자가 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 투여 후 2등급 CRS를 갖는 구체예에서, 치료는 항-IL-6 길항제 항체, 및/또는 항-IL-6R 길항제 항체 예를 들어 토실리주맙의 1차 용량의 투여를 포함하는 1차 치료의 투여를 더 포함할 수 있다. 일부 예에서, 토실리주맙은 약 8mg/kg의 단일 용량으로 환자에게 정맥 내 투여된다.
- [0218] 환자가 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 투여 후 2등급 CRS를 갖는 대안적 구체예에서, 치료는 항-IL-1 길항제 및/또는 항-IL-1R 길항제, 예를 들어 아나킨라의-하나 이상의 고정 용량(들)의 투여를 포함하는 1차 치료의 투여를 더 포함할 수 있다.-항체의 하나 이상의 고정 용량(들)의 투여를 포함하는 1차 치료의 투여를 추가로 포함할 수 있다. 아나킨라는 약 100mg(예: 100mg $\pm$ 20%)의 용량으로, 바람직하게는 피하 투여할 수 있다. 일부 구체예에서, 아나킨라는 약 100mg의 하나 이상의 고정 용량(들)으로, 바람직하게는 피하로 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 아나킨라는 1일 2회, 바람직하게는 약 100mg의 고정 용량으로, 바람직하게는 피하로 환자에게 투여된다.
- [0219] 환자가 다중특이적(예: 이중특이적) 항체 투여 후 2등급 CRS의 급속한 발병 또는 3등급 이상의 CRS를 발병하는 경우, 치료는 다음을 포함하는 1차 치료제의 투여를 더 포함할 수 있다:
- [0220] (i) 항-IL-6 길항제 항체 및/또는 항-IL-6R 길항제 항체, 예를 들어 토실리주맙; 및
- [0221] (ii) 코르티코스테로이드, 예를 들어 텍사메타손 또는 메틸프레드니솔론.
- [0222] 일부 구체예에서, 토실리주맙은 약 8mg/kg의 용량으로 환자에게 정맥 내 투여된다.
- [0223] 대안적으로, 환자에서 다중특이적(예: 이중특이적) 항체 투여 후 2등급 CRS의 급속한 발병 또는 3등급 이상의 CRS 발병이 있는 경우, 치료는 다음을 포함하는 1차 치료제(first line treatment)의 투여를 더 포함할 수 있다:
- [0224] (i) 항-IL-1 길항제 및/또는 항-IL-1R 길항제, 예를 들어 아나킨라; 및
- [0225] (ii) 코르티코스테로이드, 예를 들어 텍사메타손 또는 메틸프레드니솔론.
- [0226] 일부 구체예에서, 아나킨라는 약 100mg의 하나 이상의 고정 용량(들)으로, 바람직하게는 피하로 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 아나킨라는 1일 2회, 바람직하게는 약 100mg의 고정 용량으로, 바람직하게는 피하로 환자에게 투여된다.
- [0227] 코르티코스테로이드는 (i) 항-IL-6 길항제 항체 및/또는 항-IL-6R 길항제 항체, 예를 들어 토실리주맙, 또는 (ii) 항-IL-1 길항제 및/또는 항-IL-1R 길항제, 예를 들어 아나킨라와 연속적으로(전 또는 후에) 또는 동시에 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 코르티코스테로이드는 텍사메타손이다. 일부 구체예에서, 텍사메타손은 약 10-20mg의 용량으로, 바람직하게는 정맥 내로 투여된다. 일부 구체예에서, 코르티코스테로이드는 메틸프레드니솔론이다. 일부 구체예에서, 메틸프레드니솔론은 1일 약 1mg/kg 내지 1일 약 5mg/kg까지, 예를 들어, 1일 약 2mg/kg의 용량으로 투여된다.
- [0228] 일부 구체예에서, 1차 치료(first line treatment)는 해열제, 진통제, 및/또는 항생제의 투여를 포함하는 CRS에 대한 대증적 지원(symptomatic support)의 투여를 포함한다. 일부 구체예에서, 1차 치료는 발작 예방제(seizure prophylaxis)(예: 레벤티라세탐)의 투여를 포함한다. 대증적 지원 및/또는 발작 예방제는 유해 사례의 발병 또는 발병 위험을 치료, 예방, 지연, 감소, 또는 약화시킬 수 있는 제제에 추가하여 투여될 수 있다.
- [0229] 본 발명의 임의의 측면의 일부 구체예에서, 환자가 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 용량(예를 들어, 개시 용량 또는 유지 용량)의 투여 후에 CRS가 발생하는 경우, 다음 용량(예를 들어, 다음 개시 용량 또는 다음 유지 용량)은 독성이 본 명세서에 기술된 바와 같이 등급 <1에 도달할 때 환자에게 투여될 수 있다. 환자가 CRS를 발병하는 대안적인 구체예에서, 독성이 베이스라인 수준에 도달할 때 다음 용량이 환자에게 투여될 수 있다.
- [0230] CRS가 1차 치료에 반응하여 해소되지 않거나 악화되는 경우, 치료는 다음을 포함하는 2차 치료의 투여를 추가로 포함할 수 있다:

- [0231] (i) 항-IL-6 길항제 항체 및/또는 항-IL-6R 길항제 항체, 예를 들어, 토실리주맙의 1회 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 또는 5회 이상)의 추가 용량; 및
- [0232] (ii) 1회 이상(예: 1회, 2회, 3회, 4회, 또는 5회 이상)의 추가 용량의 코르티코스테로이드, 예를 들어 텍사메타손 또는 메틸프레드니솔론.
- [0233] 일부 구체예에서, 토실리주맙의 하나 이상의 추가 용량은 약 8mg/kg의 용량으로 환자에게 정맥 내 투여된다. 코르티코스테로이드는 항-IL-6 길항제 항체 및/또는 항-IL-6R 길항제 항체, 예를 들어 토실리주맙과 연속적으로(전 또는 후에) 또는 동시에 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 코르티코스테로이드는 텍사메타손이다. 일부 구체예에서, 텍사메타손은 약 10-20mg의 용량으로, 바람직하게는 정맥 내로 투여된다.
- [0234] 일부 구체예에서, 코르티코스테로이드는 메틸프레드니솔론이다. 일부 구체예에서, 메틸프레드니솔론은 1일 약 1mg/kg 내지 1일 약 5mg/kg, 예를 들어, 1일 약 2mg/kg의 용량으로 투여된다.
- [0235] CRS가 2차 치료에 반응하여 해결되지 않거나 악화되는 경우, 치료는 GM-CSF, IL-10, IL-1 OR, IL-6, IL-6 수용체(IL-6R), IFN γ , IFN γ R, IL-2, IL-2R CD25, MCP-1, CCR2, CCR4, MIR1b, CCR5, TNF α , TNFR1, IL-1 (예를 들어 IL-1a, IL-1b, IL-1RA), 및 IL-1 수용체(IL-1R) 중에서 선택된 사이토카인 수용체 또는 사이토카인의 길항제의 투여를 포함하는 3차 치료의 투여를 추가로 포함할 수 있으며, 여기서 길항제는 항체 또는 항원-결합 단백질, 소분자, 단백질, 또는 펩타이드 및 핵산으로부터 선택된다. 길항제는 항-IL-6 항체 및/또는 항-IL6R 항체일 수 있다.
- [0236] 예를 들어, 길항제는 토실리주맙, 실룩시맙, 클라자키주맙, 사릴루맙, 올로키주맙, 엘실리모맙, ALD518/BMS-945429, 시루쿠맙(CNTO 136), CPSI-2634, ARGX-109, 렌질루맙, FE301, 및 FM101으로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 3차 치료는 실룩시맙의 투여를 포함한다.
- [0237] 일부 구체예에서, 실룩시맙은 약 11mg/kg의 단일 용량으로, 바람직하게는 정맥 내로 환자에게 투여된다. 대안적으로, 길항제는 항-IL-1 길항제 및/또는 항-IL-1R 길항제, 예를 들어, 아나킨라일 수 있다.
- [0238] CRS가 3차 치료에 반응하여 해결되지 않거나 악화되는 경우, 치료는 조절 T 세포(Treg) 집단을 감소시키는 분자의 투여를 포함하는 4차 치료의 투여를 더 포함할 수 있다. Treg 세포의 수를 감소시키는(예를 들어, 고갈시키는) 분자는 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어 CD25 고갈, 시클로포스파미드 투여, 항-CTLA4 항체 및 글루코코르티코이드-유도 TNLR 패밀리 관련 유전자(GITR) 기능 조절을 포함한다. GITR은 활성화된 T 세포에서 상향 조절되는 TNLR 슈퍼패밀리의 일원이며, 이는 면역 체계를 강화한다. 일부 구체예에서, 제4차 치료는 시클로포스파미드의 투여를 포함한다.
- [0239] 일부 구체예에서, 유해 사례(예를 들어, 호중구 감소증(neutropenia), 감염)가 발생하는 경우, 치료는 해열제, 진통제, 항바이러스제, 및/또는 항생제의 투여를 포함하는 대증적 지원을 더 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 발작 예방제(예: 레벤티라세탐)가 환자에게 투여될 수 있다. 환자가 호중구 감소증(예: 적어도 3등급 호중구 감소증)이 발생하는 경우, 치료는 항생제(예: 레보플록사신 또는 등가물) 투여를 더 포함할 수 있다. 환자가 바이러스 감염(예: 인플루엔자)에 걸리면 치료는 오셀타미비르, 자나미비르, 및/또는 등가물의 투여를 더 포함할 수 있다.
- [0240] 본 발명의 임의의 측면의 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체의 용량(예를 들어, 개시 용량 또는 유지 용량)의 투여 후에 환자가 바이러스 감염(예: 인플루엔자 A/B, SARS-CoV-2), 다음 용량(예: 다음 개시 용량 또는 다음 유지 용량)은 감염 증상이 해결될 때 환자에게 투여될 수 있다. 환자가 바이러스 감염을 일으키는 대안적 구체예에서, 다음 용량은 예를 들어 바이러스 감염에 대한 음성 테스트, 예를 들어 음성 PCR 바이러스 패널, 및/또는 바이러스 감염의 양성 테스트, 예를 들어 양성 CPR 바이러스 패널 후 최소 14일에 투여될 수 있다.
- [0241] 바이러스 패널(예: PCR 바이러스 패널)은 인플루엔자 A/B, 호흡기 세포융합 바이러스, 파라인플루엔자 바이러스, 메타뉴모바이러스, 아데노바이러스, 및/또는 SARS-CoV-2에 대해 테스트할 수 있다.
- [0242] **다중특이적 항체**
- [0243] 본 발명의 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체는 BCMA 및 CD3에 특이적으로 결합한다.
- [0244] "BCMA 및 CD3에 대한 항체(antibody against BCMA and CD3)", "항-BCMA 항-CD3 항체(anti-BCMA anti-CD3 antibody)" 또는 "BCMA 및 CD3에 결합하는 항체"라는 용어는 항체가 치료제로서 유용하도록 충분한 친화성을 가

지고 BCMA 및 CD3에 결합할 수 있는 다중특이적 항체(예: 이중특이적 항체)를 의미한다. 이는 BCMA에 결합하는 제1 항체 또는 항원-결합 단편 및 CD3에 결합하는 제2 항체 또는 항원-결합 단편을 포함하는 분자를 제조함으로써 달성된다.

- [0245] 이러한 다중특이적 항체는 삼중특이성 항체 또는 이중특이적 항체일 수 있다. 바람직한 구체예에서, 다중특이적 항체는 이중특이적 항체이다.
- [0246] 본 명세서에 사용된 용어 "BCMA"는 BCMA; TR17_HUMAN, TNFRSF17 (UniProt Q02223)로도 공지된 인간 B 세포 성숙 항원(human B cell maturation antigen)에 관한 것이고, 이는 분화된 형질 세포(plasma cells)에서 우선적으로 발현되는 종양 괴사 수용체(tumor necrosis receptor) 슈퍼패밀리의 구성원이다. BCMA의 세포 외 도메인은 아미노산 1-54(또는 5-51)의 UniProt에 따라 구성된다. 본 명세서에 사용된 용어 "BCMA에 대한 항체", "항 BCMA 항체", 또는 "BCMA에 결합하는 항체"는 BCMA의 세포 외 도메인에 특이적으로 결합하는 항체에 관한 것이다.
- [0247] 용어 "BCMA에 특이적으로 결합하는"은 항체가 BCMA를 표적화하는데 치료제로서 유용하도록 충분한 친화도로 정의된 표적에 결합할 수 있는 항체를 지칭한다. 일부 구체예에서, BCMA에 특이적으로 결합하는 항체는 다른 항원에 결합하지 않거나, 생리학적 효과를 생성하기에 충분한 친화도로 다른 항원에 결합하지 않는다.
- [0248] 일부 구체예에서, 관련되지 않은 비-BCMA 단백질에 대한 항-BCMA 항체의 결합 정도는, 예를 들어 표면 플라즈몬 공명(SPR), 예를 들어, Biacore® ELISA(enzyme-linked immunosorbent), FACS(flow cytometry)에 의해 측정된 것과 같이 항체에 대한 결합보다 약 10배 바람직하게는 > 100배 더 작다. 한 구체예에서 BCMA에 결합하는 항체는 10^8 M 이하, 바람직하게는 10^8 M 내지 10^{13} M, 바람직하게는 10^9 M 내지 10^{13} M의 해리 상수(Kd)를 갖는다.
- [0249] 일 구체예에서, 항-BCMA 항체는 상이한 종으로부터의 BCMA, 바람직하게는 인간 및 사이노몰구스, 추가로 바람직하게는 또한 마우스 및 래트(rat) BCMA에 보존된 BCMA의 에피토프에 결합한다.
- [0250] 바람직하게는 항-BCMA 항체는 인간 BCMA 및 비-인간 포유동물 기원의 BCMA, 바람직하게는 사이노몰구스, 마우스, 및/또는 래트로부터의 BCMA로 이루어진 BCMA 그룹에 특이적으로 결합한다. 항-BCMA 항체는 플레이트-결합 BCMA를 사용하여 인간 BCMA에 대한 결합에 대해 ELISA에 의해 분석된다. 이 분석을 위해, 플레이트-결합된 BCMA의 양은, 바람직하게는 항-BCMA 항체의 1.5pg/mL 및 0.1pM 내지 200nM 범위의 농도(들)가 사용된다.
- [0251] 용어 "CD3"은 인간 CD3 단백질 다중-서브유닛 복합체(multi-subunit complex)를 지칭한다. CD3 단백질 다중 서브유닛 복합체는 6개의 독특한 폴리펩타이드 체인으로 구성된다. 따라서 이 용어는 CD3 γ 체인(SwissProt P09693), CD3 δ 체인(SwissProt P04234), 2개의 CD3 ϵ 체인(SwissProt P07766), 및 1개의 CD3 ζ 체인 동종이량체(SwissProt 20963)를 포함하며, 이는 T 세포 수용체 α 및 β 체인과 연관된다. 이 용어는 "전장(full-length)"의, 처리되지 않은 CD3, 뿐만 아니라 세포(T 세포 포함)에 의해 자연적으로 발현되거나 이러한 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자 또는 cDNA로 형질감염된(transfected) 세포에서 발현될 수 있는 임의의 CD3 변이체, 이소형(isoform), 및 종 상동체(species homolog)를 포괄한다.
- [0252] 용어 "CD3에 특이적으로 결합하는"은 항체가 CD3을 표적화하는데 치료제로서 유용하도록 충분한 친화도로 정의된 표적에 결합할 수 있는 항체를 지칭한다. 일부 구체예에서, CD3에 특이적으로 결합하는 항체는 다른 항원에 결합하지 않거나, 생리학적 효과를 생성하기에 충분한 친화도로 다른 항원에 결합하지 않는다.
- [0253] 본 발명의 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체는 SPR, 예를 들어 CD3 결합용 Biacore®에 의해 분석될 수 있다. 일부 구체예에서, 이중특이적 항체는 바람직하게는 Biacore 8K를 사용하여 25°C에서 측정된 표면 플라즈몬 공명 분석(surface plasmon resonance assay)에 의해 측정시 약 10^7 M 이하의 해리 상수(KD), 약 10^8 M 이하의 KD, 약 10^9 M 이하의 KD, 약 10^{10} M의 KD, 약 10^{11} M 이하의 KD, 또는 약 10^{12} M 이하의 KD로 인간 CD3에 결합한다. 바람직한 구체예에서, 이중특이적 항체는 약 10^8 M 이하의 해리 상수(KD)로 인간 CD3에 결합한다.
- [0254] 본 명세서에서 용어 "항체(antibody)"는 원하는 항원-결합 활성을 나타내는 한 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 다중특이적 항체(예를 들어, 이중특이적 항체), 및 항체 단편을 포함하나 이에 제한되지 않는 다양한 항체 구조를 포함한다.
- [0255] "중쇄(heavy chain)"는 중쇄 가변 영역(heavy chain variable region)(본 명세서에서 "VH"로 약칭됨) 및 중쇄 불변 영역(heavy chain constant region)(본 명세서에서 "CH"로 약칭됨)을 포함한다. 중쇄 불변 영역은 중쇄 불변 도메인 CH1, CH2, 및 CH3(항체 클래스 IgA, IgD, 및 IgG) 및 선택적으로 중쇄 불변 도메인 CH4(항체 클래스

스 IgE 및 IgM)를 포함한다.

- [0256] "경쇄"는 경쇄 가변 도메인(본 명세서에서 "VL"로 약칭) 및 경쇄 불변 도메인(본 명세서에서 "CL"으로 약칭)을 포함한다. 가변 영역 VH 및 VL은 프레임워크 영역(LR)이라고 하는 더 보존된 영역이 산재되어 있는 상보성 결정 영역(CDR)이라고 하는 초가변 영역으로 추가로 세분될 수 있다. 각각의 VH 및 VL은 아미노 말단에서 카르복시 말단으로 LR1, CDR1, LR2, CDR2, LR3, CDR3, LR4의 순서로 배열된 3개의 CDR과 4개의 LR로 구성된다. 중쇄 및 경쇄의 "불변 도메인(constant domains)"은 항체가 표적에 결합하는 데 직접적으로 관여하지 않지만 다양한 이펙터 기능을 나타낸다.
- [0257] 항체와 그의 표적 항원 또는 에피토프 간의 결합은 상보성 결정 영역(CDR)에 의해 매개된다. CDR은 항원 결합 부위를 형성하는 항체 중쇄 및 경쇄의 가변 영역 내에 위치하는 서열 가변성이 높은 영역이다. CDR은 항원 특이성의 주요 결정 요인이다. 전형적으로, 항체 중쇄 및 경쇄는 각각 비연속적으로 배열된 3개의 CDR을 포함한다. 항체 중쇄 및 경쇄 CDR3 영역은 본 발명에 따른 항체의 결합 특이성/친화성에서 특히 중요한 역할을 하므로 본 발명의 추가 측면을 제공한다.
- [0258] 본 명세서에 사용된 용어 "항원 결합 단편(antigen binding fragment)"은 1, 2, 또는 3개의 경쇄 CDR, 및/또는 1, 2, 또는 3개의 중쇄 CDR을 포함하는 항원 결합 폴리펩타이드의 임의의 천연-발생 또는 인공적으로 구성된 구성을 포함하며, 여기서 폴리펩타이드는 항원에 결합할 수 있다. 따라서, 이 용어는 온전한 항체가 결합하는 항원에 결합하는 온전한 항체의 일부를 포함하는 온전한 항체 이외의 분자를 지칭한다. 항체 단편의 예는 Ev, Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂; 디아바디; 선형 항체; 단일쇄 항체 분자(예: scFv); 및 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체를 포함하나 이에 국한되지는 않는다.
- [0259] 용어 "Fab 단편(Fab fragment)" 및 "Fab"는 본 명세서에서 상호교환가능하게 사용되며 단일 경쇄(즉, 불변 도메인 CL 및 VL) 및 단일 중쇄(즉, 불변 도메인 CH1 및 VH)를 함유한다. Fab 단편의 중쇄는 다른 중쇄와 디설파이드 결합(disulfide bond)을 형성할 수 없다.
- [0260] "Fab¹ 단편(Fab¹ fragment)"은 단일 경쇄 및 단일 중쇄를 포함하지만, CH1 및 VH 외에도 "Fab¹ 단편"은 체인간(inter-chain) 디설파이드 결합의 형성에 요구되는 CH1 및 CH2 도메인 사이의 중쇄의 영역을 함유한다. 따라서, 2개의 "Fab¹ 단편"은 디설파이드 결합의 형성을 통해 결합하여 F(ab')₂ 분자를 형성할 수 있다.
- [0261] "F(ab')₂ 단편"은 2개의 경쇄 및 2개의 중쇄를 포함한다. 각 체인은 2개의 중쇄 사이에 체인간 디설파이드 결합의 형성에 필요한 불변 영역의 일부를 포함한다.
- [0262] "Fv 단편(Fv fragment)"은 중쇄 및 경쇄의 가변 영역만을 포함한다. 그것은 불변 영역을 포함하지 않는다.
- [0263] "단일 -도메인 항체(single -domain antibody)"는 단일 항체 도메인 단위(예를 들어, VH 또는 VL)를 함유하는 항체 단편이다.
- [0264] "단일쇄 Fv(single-chain Fv)("scFv")는 단일쇄를 형성하기 위해 함께 연결된 항체의 VH 및 VL 도메인을 함유하는 항체 단편이다. 폴리펩타이드 링커가 일반적으로 scFv의 VH 및 VL 도메인을 연결하는 데 사용된다.
- [0265] TandAb[®]로도 알려진 "탠덤(tandem) scFv"는 유연한 펩타이드 링커를 사용하여 탠덤 배향으로 2개의 scFv를 공유 결합하여 형성된 단일쇄 Fv 분자이다.
- [0266] "이중특이적 T 세포 인게이지어(bi-specific T cell engager)("BiTE[®])는 단일 펩타이드 체인에 2개의 단일쇄 가변 단편(scFv)으로 구성된 융합 단백질이다. scFv 중 하나는 CD3 수용체를 통해 T 세포에 결합하고 다른 하나는 종양 세포 항원에 결합한다.
- [0267] "디아바디(diabody)"는 동일한 체인 상의 2개의 도메인 사이의 페어링(pairing)을 허용하기에 너무 짧은 펩타이드 링커에 의해 연결된 동일한 폴리펩타이드 체인(VH-VL) 상의 경쇄 가변 도메인(VL)에 연결된 중쇄(VH) 가변 도메인을 포함하는 작은 2가 및 이중특이적 항체 단편이다(Kipriyanov, Int. J. Cancer 77 (1998), 763-772). 이것은 다른 체인의 상보적 도메인과의 페어링을 강제하고 2개의 기능성 항원 결합 부위를 가진 이량체 분자의 조립을 촉진한다.
- [0268] "DARPin"은 이중특이적 안키린 반복 분자(ankyrin repeat molecule)이다. DARPin은 인간 게놈에서 발견될 수 있고 가장 풍부한 유형의 결합 단백질 중 하나인 천연 안키린 단백질에서 파생된다. DARPin 라이브러리 모듈은 초기 디자인을 위해 229개의 안키린 반복을 사용하고 후속 개선을 위해 또 다른 2200을 사용하는 천연 안키린

반복 단백질 서열로 정의된다. 그 모듈은 DARPIn 라이브러리의 빌딩 블록 역할을 한다. 라이브러리 모듈은 인간 게놈 서열과 유사하다. DARPIn은 4~6개의 모듈로 구성된다. 각 모듈이 약 3.5kDa로 평균 DARPIn의 크기는 16~21kDa이다. 결합제(binders)의 선택은 리보솜 디스플레이에 의해 수행되며, 이는 완전히 무세포이며 문헌 He M. and Taussig ML, Biochem Soc Trans. 2007, Nov;35(Pt 5):962-5 에 기술되어 있다.

[0269] CDR의 서열은 당업계에 공지된 임의의 넘버 시스템을 참조하여 식별될 수 있으며, the Kabat system (Kabat, E. A., et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th ed., Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991); the Chothia system (Chothia & Lesk, "Canonical Structures for the Hypervariable Regions of Immunoglobulins," J. Mol. Biol. 196, 901-917 (1987)); 또는 the IMGT system (Lefranc et al., "IMGT Unique Numbering for Immunoglobulin and Cell Receptor Variable Domains and Ig superfamily V-like domains," Dev. Comp. Immunol. 27, 55-77 (2003)) 등을 예로 들 수 있다.

표 11

[0270] CDR 정의

	Kabat	Chothia	IMGT
VH CDR1	31-35	26-32	27-38
VH CDR2	50-65	52-56	56-65
VH CDR3	95-102	95-102	105-117
VL CDR1	24-34	24-34	27-38
VL CDR2	50-56	50-56	56-65
VL CDR3	89-97	89-97	105-117

[0271] 본 발명에서 논의된 중쇄 불변 영역 아미노산 위치의 경우, 넘버링은 Edelman, G.M., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 63 (1969) 78-85에 따른다. Edelman의 EU 넘버링은 Kabat et al.(1991)(상기)에도 명시되어 있다. 따라서 중쇄의 맥락에서 "Kabat에 명시된 EU 지수", "EU 지수", "Kabat의 EU 인덱스", 또는 "EU 넘버링"이라는 용어는 Edelman et al.((1991)에 명시된 인간 IgG1 EU 항체를 기반으로 하는 잔기(residue) 넘버링 시스템을 의미한다. Kabat et al. (1991). 경쇄 불변 영역 아미노산 서열에 사용되는 넘버링 시스템은 Kabat et al. (상기)에서 유사하게 제시된다. 따라서, 본 명세서에서 사용된 "Kabat에 따라 넘버링이 된"은 Kabat et al. (상기)에 기재된 Kabat마트를 지칭한다(상기).

[0272] 본 발명의 항체 및 그의 항원-결합 단편은 재조합 수단에 의해 임의의 종으로부터 유래될 수 있다. 예를 들어, 항체 또는 항원-결합 단편은 마우스, 래트, 염소, 말, 돼지, 소, 닭, 토끼, 낙타과, 당나귀, 인간, 또는 이들의 키메라 버전(chimeric versions)일 수 있다. 인간에 대한 투여에 사용하기 위해, 비-인간 유래 항체 또는 항원-결합 단편은 인간 환자에게 투여 시 덜 항원성이도록 유전적으로 또는 구조적으로 변경될 수 있다.

[0273] 인간 또는 인간화 항체, 특히 재조합 인간 또는 인간화 항체가 특히 바람직하다.

[0274] 용어 "인간화 항체(humanized antibody)"는 프레임워크 또는 "상보성 결정 영역"(CDR)이 모 면역글로불린의 것과 비교하여 상이한 특이성의 면역글로불린의 CDR을 포함하도록 변형된 항체를 지칭한다. 예를 들어, 뮤린(murine) CDR은 "인간화 항체"를 제조하기 위해 인간 항체의 프레임워크 영역에 이식될 수 있다. 예를 들어, Riechmann, L., et al., Nature 332 (1988) 323-327; 및 Neuberger, M.S., et al., Nature 314 (1985) 268-270 참조. 일부 구체예에서, "인간화 항체(humanized antibodies)"는 불변 영역이 특히 C1q 결합 및/또는 Fc 수용체(FcR) 결합과 관련하여 본 발명에 따른 항체의 특성을 생성하도록 원래 항체의 불변 영역으로부터 추가로 변형되거나 변경된 것들이다.

[0275] "인간 항체(human antibody)"라는 용어는 인간 또는 인간 세포에 의해 생성되거나 인간 항체 레퍼토리 또는 다른 인간 항체-코딩 서열을 이용하는 비인간 공급원으로부터 유래된 항체의 아미노산 서열에 상응하는 아미노산 서열을 갖는 것이다. 인간 항체의 이러한 정의는 비인간 항원-결합 잔기를 포함하는 인간화 항체를 구체적으로 배제한다. 인간 항체는 파지-디스플레이(phage-display) 라이브러리를 포함하여 당업계에 공지된 다양한 기술을 사용하여 생성될 수 있다.

[0276] 용어 "키메라 항체(chimeric antibody)"는 일반적으로 재조합 DNA 기술에 의해 제조되는, 하나의 공급원 또는 종으로부터의 가변 영역, 즉 결합 영역 및 상이한 공급원 또는 종으로부터 유래된 불변 영역의 적어도 일부를 포함하는 항체를 지칭한다. 뮤린 가변 영역 및 인간 불변 영역을 포함하는 키메라 항체가 바람직하다. 본 발명

에 포함되는 "키메라 항체(chimeric antibodies)"의 다른 바람직한 형태는 불변 영역이 원래 항체의 불변 영역에서 변형되거나 변경되어 특히 C1q 결합 및/또는 Fc 수용체(FcR) 결합에 관하여 본 발명에 따른 성질들을 생성한다. 이러한 키메라 항체는 또한 "클래스-전환 항체(class-switched antibodies)"로 지칭된다. 키메라 항체는 면역글로불린 가변 영역을 암호화하는 DNA 단편 및 면역글로불린 불변 영역을 암호화하는 DNA 단편을 포함하는 발현된 면역글로불린 유전자의 생성물이다. 통상적인 재조합 DNA 및 유전자 형질감염(gene transfection) 기술을 포함하는 키메라 항체를 생산하는 방법은 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, Morrison, S.L., et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81 (1984) 6851-6855; 미국 특허 제5,202,238호 및 제5,204,244호 참조.

- [0277] 용어 "Fc 영역(Fc region)" 및 "Fc"는 본 명세서에서 상호교환가능하게 사용되며 2개의 Fc 체인에 의해 형성되는 천연 면역글로불린의 부분을 지칭한다. 각각의 "Fc 체인(Fc chain)"은 불변 도메인 CH2 및 불변 도메인 CH3을 포함한다. 각각의 Fc 체인은 또한 힌지 영역(hinge region)을 포함할 수 있다. 천연 Fc 영역은 동종이량체이다. 일부 구체예에서, Fc 영역은 Fc 이종이량체화(heterodimerization)를 시행하기 위한 변형을 함유할 수 있다.
- [0278] 용어 "Fc 부분(Fc part)"은 Fc 영역에 상응하는 본 발명의 항체 또는 그의 항원 결합 단편의 부분을 지칭한다.
- [0279] 중쇄 불변 영역에는 IgA, IgG, IgD, IgE, 및 IgM으로 분류되는 5가지 주요 클래스가 있으며, 각각은 이소형(isotype)으로 지정된 특징적인 이펙터 기능을 가지고 있다. 예를 들어, IgG는 IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4로 알려진 4개의 하위 클래스로 분리된다. Ig 분자는 여러 부류의 세포 수용체와 상호작용한다. 예를 들어, IgG 분자는 항체의 IgG 클래스, 즉 Fc γ RI, Fc γ RII, 및 Fc γ RIII에 대해 특이적인 3가지 클래스의 Fc γ 수용체(Fc γ R)와 상호작용한다. Fc γ R 수용체에 대한 IgG의 결합을 위한 중요한 서열은 CH2 및 CH3 도메인에 위치하는 것으로 보고되었다.
- [0280] 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 임의의 이소형, 즉 IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM, 및 4-체인 면역글로불린(Ig) 구조의 합성 다량체일 수 있다. 바람직한 구체예에서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 IgG 이소형이다. 항체 또는 항원-결합 단편은 임의의 IgG 서브클래스, 예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 이소형일 수 있다. 바람직한 구체예에서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 IgG1 이소형의 것이다.
- [0281] 일부 구체예에서, 항체는 IgG 이소형의 중쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 구체예에서, 항체는 IgG 이소형인 중쇄 불변 영역의 일부를 포함한다. 일부 구체예에서, IgG 불변 영역 또는 그의 일부는 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 불변 영역이다. 바람직하게는, IgG 불변 영역 또는 그의 부분은 IgG1 불변 영역이다.
- [0282] 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 람다 경쇄(lambda light chain) 또는 카파(kappa) 경쇄를 포함할 수 있다.
- [0283] 바람직한 구체예에서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 카파 경쇄인 경쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원-결합 단편은 카파 불변 영역인 경쇄 불변 영역(CL)을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0284] 일부 구체예에서, 항체는 카파 가변 영역인 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하는 경쇄를 포함한다. 바람직하게는, 카파 경쇄는 카파 VL인 VL 및 카파 CL인 CL을 포함한다.
- [0285] 대안적으로, 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 람다 경쇄인 경쇄를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원-결합 단편은 람다 불변 영역인 경쇄 불변 영역(CL)을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 항체는 람다 가변 영역인 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0286] 조작된 항체 및 그의 항원-결합 단편은 VH 및/또는 VL 내의 프레임워크 잔기에 변형이 이루어진 것을 포함한다. 이러한 변형은 예를 들어 항체의 면역원성을 감소시키고 및/또는 항체 생산 및 정제를 개선하기 위해 항체의 특성을 개선할 수 있다.
- [0287] 본 명세서에 개시된 항체 및 그의 항원-결합 단편은 당업계에 공지된 통상적인 기술, 예를 들어 아미노산 결실(들), 삽입(들), 치환(들), 부가(들), 및/또는 단독으로 또는 조합하여 조합(들) 및/또는 당업계에 공지된 임의의 다른 변형(들)을 포함한다. 면역글로불린 체인의 아미노산 서열의 기초가 되는 DNA 서열에 이러한 변형을 도입하는 방법은 당업자에게 잘 알려져 있다.
- [0288] 본 발명의 항체 및 그의 항원-결합 단편은 또한 공유 부착(covalent attachment)이 항체가 그의 에피토프에 결합하는 것을 방해하지 않도록 변형된(예를 들어, 항체에 대한 임의의 유형의 분자의 공유 부착에 의해) 유도체를 포함하며, 그렇지 않으면 항체의 생물학적 활성을 손상시킨다.

- [0289] 적합한 유도체의 예는 피코실화 항체, 글리코실화 항체, 아세틸화 항체, PEG화(PEGylated) 항체, 인산화(phosphorylated) 항체, 및 아미드화 항체를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.
- [0290] 본 명세서의 어디에서든 정의된 바와 같이 본 발명의 항체 또는 항원-결합 단편에 대하여 아미노산 서열(들)의 변이가 적어도 75%, 보다 바람직하게는 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 가장 바람직하게는 적어도 99%의 서열 동일성을 유지한다면, 본 발명의 항체의 아미노산 서열의 사소한 변이는 본 발명에 포함되는 것으로 고려된다.
- [0291] 본 발명의 항체는 보존 또는 비보존 위치에서 한 종의 아미노산 잔기가 다른 종의 상응하는 잔기로 치환된 변이체를 포함할 수 있다. 일 구체예에서, 비보존적 위치의 아미노산 잔기는 보존적 또는 비보존적 잔기로 치환된다. 특히, 보존적 아미노산 대체가 고려된다.
- [0292] "보존적 아미노산 치환(conservative amino acid substitution)"은 아미노산 잔기가 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기로 대체되는 것이다. 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기의 패밀리는 당업계에 정의되어 있고, 염기성 측쇄(예: 라이신, 아르기닌 또는 히스티딘), 산성 측쇄(예: 아스파르트산 또는 글루탐산), 전하를 띠지 않는 극성 측쇄(예: 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 티로신, 또는 시스테인), 비극성 측쇄(예: 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌, 또는 트립토판), 베타-분지형 측쇄(예: 트레오닌, 발린, 이소류신), 및 방향족 측쇄(예: 티로신, 페닐알라닌, 트립토판, 또는 히스티딘)를 포함한다. 따라서, 폴리펩타이드의 아미노산이 동일한 측쇄 패밀리의 다른 아미노산으로 대체되는 경우, 아미노산 치환은 보존적인 것으로 간주된다. 본 발명의 항체에 보존적으로 변형된 변이체의 포함은 다른 형태의 변이체, 예를 들어 다형성(polymorphic) 변이체, 중간 상동체(interspecies homologs), 및 대립유전자(alleles)를 배제하지 않는다.
- [0293] "비보존적 아미노산 치환"은 (i) 전기양성 측쇄를 갖는 잔기(예: Arg, His, 또는 Lys)가 전기음성 잔기(예: Glu 또는 Asp)를 대신하거나 이에 의해 치환되거나, ii) 친수성 잔기(예: Ser 또는 Thr)가 소수성 잔기(예: Ala, Leu, Ile, Phe, 또는 Val)로 치환되거나, (iii) 시스테인 또는 프롤린이 임의의 다른 잔기에 대해 또는 잔기에 의해 치환되거나, 또는 (iv) 부피가 큰 소수성 또는 방향족 측쇄를 갖는 잔기(예: Val, His, Ile, 또는 Trp)가 더 작은 측쇄(예: Ala 또는 Ser)를 갖거나 측쇄가 없는(예: Gly) 것으로 또는 이에 의해 치환되거나 한 것들을 포함한다.
- [0294] **항체 형식**
- [0295] 다중특이적, 예를 들어, 이중특이적 항체에 대한 형식은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 이중특이적 항체 형식은 Kontermann RE, mAbs 4:2 1-16 (2012); Holliger P., Hudson PJ, Nature Biotech.23 (2005) 1126-1136, Chan AC, Carter PJ Nature Reviews Immunology 10, 301-316 (2010) 및 Cuesta AM et al., Trends Biotech 28 (2011) 355-362에 기술되어 있다.
- [0296] 본 발명의 다중특이적, 예를 들어 이중특이적 항체는 임의의 형식을 가질 수 있다. 다중특이적 및 이중특이적 항체 형식은 예를 들어 다가 단일쇄 항체, 디아바디, 트리아바디, 및 추가 항원 결합 도메인(예: 단일쇄 Fv, 텐덤 scFv, VH 도메인 및/또는 VL 도메인, Fab, 또는 (Fab)₂)이 DARPin과 같은 항체 모방체 뿐만 아니라 하나 이상의 펩타이드-링커를 통해 연결되는 전장 항체의 불변 도메인 구조를 가지는 항체들을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 발명의 다중특이적, 예를 들어, 이중특이적 항체는 이중특이적 T 세포 인계이저(BITE[®])와 같은 scFv의 형식을 갖는다. 일부 구체예에서, 본 발명의 항체는 BCMA에 결합하는 제1 도메인, T 세포 항원(예: CD3)에 결합하는 제2 도메인, 및 각각 힌지를 포함하는 2개의 폴리펩타이드 단량체를 포함하는 제3 도메인, CH2 도메인, 및 CH3 도메인을 포함하며, 여기서 2개의 폴리펩타이드 단량체는 펩타이드 링커(예: (힌지-CH2-CH3 -링커-힌지-CH2-CH3))를 통해 서로 융합된다.
- [0297] 항체의 "가(valency)"는 결합 도메인의 수를 나타낸다. 이와 같이, 용어 "2가(bivalent)", "3가(trivalent)", 및 "다가(multivalent)"는 각각 2개의 결합 도메인, 3개의 결합 도메인, 및 다중 결합 도메인의 존재를 나타낸다. 본 발명의 다중특이적, 예를 들어, 이중특이적 항체는 각각의 표적 항원에 결합할 수 있는 하나 이상의 결합 도메인을 가질 수 있다(즉, 항체는 3가 또는 다가임). 바람직한 구체예에서, 본 발명의 다중특이적, 예를 들어, 이중특이적 항체는 각각의 표적 항원의 동일한 에피토프에 결합할 수 있는 하나 이상의 결합 도메인을 갖는다. 일부 구체예에서, 본 발명의 다중특이적, 예를 들어, 이중특이적 항체는 각각의 표적 항원 상의 상이한 에피토프에 결합할 수 있는 하나 이상의 결합 도메인을 갖는다.
- [0298] 본 발명의 다중특이적, 예를 들어, 이중특이적 항체는 2가, 3가, 또는 4가이다. 바람직한 구체예에서, 다중특이적, 예를 들어, 이중특이적 항체는 3가이고, 바람직하게는 여기서 3가 항체는 BCMA에 대해 2가이다. 따라서, 이

중특이적 항체는 3가일 수 있고, 여기서 3가 항체는 BCMA에 대해 2가이다.

- [0299] 다중 특이적, 예를 들어, 이중특이적 항체는 단일 종의 전장일 수 있거나 키메라화 또는 인간화될 수 있다. 2개 이상의 항원-결합 도메인을 갖는 항체의 경우, 단백질이 2개의 상이한 항원에 대한 결합 도메인을 갖는 한 일부 결합 도메인은 동일할 수 있다.
- [0300] 본 발명의 다중특이적, 예를 들어, 이중특이적 항체는 이중특이적 이중이량체 형식을 가질 수 있다. 일부 구체예에서, 이중특이적 항체는 2개의 상이한 중쇄 및 2개의 상이한 경쇄를 포함한다. 다른 구체예에서, 다중특이적, 예를 들어, 이중특이적 항체는 2개의 동일한 경쇄와 2개의 상이한 중쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 발명의 다중특이적, 예를 들어, 이중특이적 항체는 중쇄 및 경쇄(HC/LC)의 두 쌍 중 하나가 CD3에 특이적으로 결합하고 다른 하나는 BCMA에 특이적으로 결합한다.
- [0301] 본 발명의 이중특이적 항체가 2가인 구체예에서, 이들은 1개의 항-BCMA 항체 및 1개의 항-CD3 항체 (본 명세서에서 "1+1" 형식으로 지칭됨)를 포함할 수 있다.
- [0302] BCMA 및 CD3 항체가 Fab인 구체예에서, 1+1 형식의 2가 이중특이적 항체는 CD3 Fab-BCMA Fab 형식을 가질 수 있다 (즉, Fc가 존재하지 않는 경우). 대안적으로, 이중특이적 항체는 Fc-CD3 Fab-BCMA Fab; Fc-BCMA Fab-CD3 Fab; 또는 BCMA Fab-Fc-CD3 Fab 형식을 가질 수 있다(즉, Fc가 존재하는 경우). 바람직한 구체예에서, 2가 이중특이적 항체는 BCMA Fab-Fc-CD3 Fab 형식을 갖는다.
- [0303] "CD3 Fab-BCMA Fab"는 CD3 Fab가 그것의 N-말단을 통해 BCMA Fab의 C-말단에 결합됨을 의미한다.
- [0304] "Fc-BCMA Fab-CD3 Fab"는 BCMA Fab가 그것의 C-말단을 통해 Fc의 N-말단에 결합되고 CD3 Fab가 그것의 C-말단을 통해 BCMA Fab의 N-말단에 결합됨을 의미한다. "Fc-CD3 Fab-BCMA Fab"는 CD3 Fab가 그것의 C-말단을 통해 Fc의 N-말단에 결합되고, BCMA Fab가 그것의 C-말단을 통해 CD3 Fab의 N-말단에 결합됨을 의미한다.
- [0305] "BCMA Fab-Fc-CD3 Fab"는 BCMA 및 CD3 Fab 단편이 그들의 C-말단을 통해 Fc의 N-말단에 결합된다는 것을 의미한다.
- [0306] 본 발명의 이중특이적 항체가 3가인 구체예에서, 이들은 2개의 항-BCMA 항체 및 1개의 항-CD3 항체 (본 명세서에서 "2+1" 형식으로 지칭됨)를 포함할 수 있다.
- [0307] BCMA 및 CD3 항체가 Fab인 구체예에서, 2+1 형식의 3가 이중특이적 항체는 CD3 Fab-BCMA Fab-BCMA Fab; 또는 BCMA Fab-CD3 Fab-BCMA Fab(즉, Fc가 존재하지 않는 경우) 형식을 가질 수 있다. 대안적으로, 이중특이적 항체는 BCMA Fab-Fc-CD3 Fab-BCMA Fab; BCMA Fab-Fc-BCMA Fab-CD3 Fab; 또는 CD3 Fab-Fc-BCMA Fab-BCMA Fab(즉, Fc가 존재하는 경우) 형식을 가질 수 있다. 바람직한 구체예에서, 3가 이중특이적 항체는 BCMA Fab-Fc-CD3 Fab-BCMA Fab 형식을 갖는다.
- [0308] "CD3 Fab-BCMA Fab-BCMA Fab"는 CD3 Fab가 그것의 C-말단을 통해 제1 BCMA Fab의 N-말단에 결합되고, 제1 BCMA Fab가 그것의 C-말단을 통해 제2 BCMA Fab의 N-말단에 결합됨을 의미한다.
- [0309] "BCMA Fab-CD3 Fab-BCMA Fab"는 제1 BCMA Fab가 그것의 C-말단을 통해 CD3 Fab의 N-말단에 결합되고, CD3 Fab가 그것의 C-말단을 통해 제2 BCMA Fab의 N-말단에 결합됨을 의미한다.
- [0310] "BCMA Fab-Fc-CD3 Fab-BCMA Fab"는 제1 BCMA Fab 및 CD3 Fab가 그들의 C-말단을 통해 Fc의 N-말단에 결합되고, 제2 BCMA Fab가 그것의 C-말단을 통해 CD3 Fab의 N-말단에 결합됨을 의미한다.
- [0311] "BCMA Fab-Fc-BCMA Fab-CD3 Fab"는 제1 BCMA Fab 및 제2 BCMA Fab가 그들의 C-말단을 통해 Fc의 N-말단에 결합되고, CD3 Fab가 그것의 C-말단을 통해 제2 BCMA Fab의 N-말단에 결합됨을 의미한다.
- [0312] "CD3 Fab-Fc-BCMA Fab-BCMA Fab"는 CD3 Fab 및 제1 BCMA Fab가 그들의 C-말단을 통해 Fc의 N-말단에 결합되고, 제2 BCMA Fab가 그것의 C-말단을 통해 제1 BCMA Fab의 N-말단에 결합됨을 의미한다.
- [0313] 일부 구체예에서, 본 발명의 이중특이적 항체는 BCMA에 특이적으로 결합하는 1개 이하의 BCMA Fab, 및 CD3에 특이적으로 결합하는 1개 이하의 CD3 Fab 및 1개 이하의 Fc 부분을 포함할 수 있다.
- [0314] 일부 구체예에서, 이중특이적 항체는 CD3에 특이적으로 결합하는 1개 이하의 CD3 Fab, BCMA에 특이적으로 결합하는 2개 이하의 BCMA Fab 및 1개 이하의 Fc 부분을 포함한다. 일부 구체예에서, 1개 이하의 CD3 Fab 및 1개 이하의 BCMA Fab가 Fc 부분에 연결되고, 연결은 Fc 부분의 힌지 영역에 대한 Fab(들)의 C-말단 결합을 통해 수행된다. 일부 구체예에서, 제2 BCMA Fab는 그것의 C-말단을 통해 CD3 Fab의 N-말단 또는 Fc 부분의 힌지 영역에

연결되고 따라서 이중특이적 항체의 Fc 부분과 CD3 Fab 사이에 있다.

- [0315] 2개의 BCMA Fab를 포함하는 구체예에서, BCMA Fab는 바람직하게는 동일한 항체로부터 유래되고 바람직하게는 CDR 서열, 가변 도메인 서열 VH 및 VL 및/또는 불변 도메인 서열 CH1 및 CL에서 동일하다. 바람직하게는, 2개의 BCMA Fab의 아미노산 서열은 동일하다.
- [0316] 본 발명의 이중특이적 항체는 또한 Fab 대신 scFv를 포함할 수 있다. 따라서, 일부 구체예에서, 이중특이적 항체는 각각의 Fab가 상응하는 scFv로 대체되는 상기 형식 중 임의의 하나를 갖는다.
- [0317] 구성 요소, 예를 들어, 본 발명의 이중특이적 항체의 Fab 단편은 최신 기술에 따른 적절한 링커를 사용하여 화학적으로 함께 연결될 수 있다. 바람직한 구체예에서, (Gly4-Ser1)₂ 링커가 사용된다(Desplancq DK et al, Protein Eng. 1994 Aug;7(8): 1027-33 및 Mack M. et al, PNAS July 18, 1995 vol. 92 no 15 7021-7025). 본 명세서에 사용된 "화학적으로 연결된(chemically linked)"(또는 "연결된")은 구성요소가 공유 결합에 의해 연결됨을 의미한다. 링커는 펩타이드 링커이기 때문에 이러한 공유 결합은 일반적으로 생화학적 재조합 수단에 의해 수행된다. 예를 들어, 항체가 Fc를 포함하는 경우 각각의 Fab 단편, 링커 및 Fc 부분쇄의 VL 및/또는 VH 도메인을 암호화하는 핵산을 사용하여 결합을 수행할 수 있다.
- [0318] 링커가 사용되는 경우, 이 링커는 제1 및 제2 도메인 각각이 서로 독립적으로 차등 결합 특이성을 유지할 수 있도록 하기에 충분한 길이 및 서열일 수 있다.
- [0319] **항체 서열**
- [0320] 일부 구체예에서, 다중특이적 (예를 들어, 이중특이적) 항체는 SEQ ID NO:17의 CDR3H 영역 및 SEQ ID NO:20의 CDR3L 영역 및 다음의 군으로부터 선택되는 CDR1H, CDR2H, CDR1L, 및 CDR 영역 조합을 포함하는 항-BCMA 항체, 또는 그의 항원 결합 단편을 포함한다:
- [0321] a) SEQ ID NO:21의 CDR1H 영역 및 SEQ ID NO:22의 CDR2H 영역, SEQ ID NO:23의 CDR1L 영역, 및 SEQ ID NO:24의 CDR2L 영역,
- [0322] b) SEQ ID NO:21의 CDR1H 영역 및 SEQ ID NO:22의 CDR2H 영역, SEQ ID NO:25의 CDR1L 영역, 및 SEQ ID NO:26의 CDR2L 영역,
- [0323] c) SEQ ID NO:21의 CDR1H 영역 및 SEQ ID NO:22의 CDR2H 영역, SEQ ID NO 27의 CDR1L 영역, 및 SEQ ID NO:28의 CDR2L 영역,
- [0324] d) SEQ ID NO:29의 CDR1H 영역 및 SEQ ID NO:30의 CDR2H 영역, SEQ ID NO:31의 CDR1L 영역, 및 SEQ ID NO:32의 CDR2L 영역,
- [0325] e) SEQ ID NO:34의 CDR1H 영역 및 SEQ ID NO:35의 CDR2H 영역, SEQ ID NO:31의 CDR1L 영역, 및 SEQ ID NO:32의 CDR2L 영역,
- [0326] f) SEQ ID NO:36의 CDR1H 영역 및 SEQ ID NO:37의 CDR2H 영역, SEQ ID NO:31의 CDR1L 영역, 및 SEQ ID NO:32의 CDR2L 영역, 및
- [0327] g) SEQ ID NO:15의 CDR1H 영역 및 SEQ ID NO:16의 CDR2H 영역, SEQ ID NO:18의 CDR1L 영역, 및 SEQ ID NO:19의 CDR2L 영역.
- [0328] 바람직한 구체예에서, 다중특이적(예를 들어 이중특이적) 항체는 SEQ ID NO:21의 CDR1H 영역, SEQ ID NO:22의 CDR2H 영역 및 SEQ ID NO:17의 CDR3H 영역을 포함하는 VH 영역 및 SEQ ID NO:20의 CDR3L 영역 및 다음의 군으로부터 선택된 CDR1L 및 CDR2L 영역 조합을 포함하는 VL 영역을 포함하는 항-BCMA 항체, 또는 그의 항원 결합 단편을 포함한다:
- [0329] i) SEQ ID NO:27의 CDR1L 영역 및 SEQ ID NO:28의 CDR2L 영역;
- [0330] ii) SEQ ID NO:23의 CDR1L 영역 및 SEQ ID NO:24의 CDR2L 영역; 또는
- [0331] iii) SEQ ID NO:25의 CDR1L 영역 및 SEQ ID NO:26의 CDR2L 영역.
- [0332] 특히 바람직한 구체예에서, 다중특이적 (예를 들어 이중특이적) 항체는 항-BCMA 항체, 또는 그의 항원 결합 단편을 포함하며, SEQ ID NO:21의 CDR1H 영역, SEQ ID NO:22의 CDR2H 영역 및 SEQ ID NO:17의 CDR3H 영역을 포함하는 VH 영역 및 SEQ ID NO:27의 CDR1L 영역, SEQ ID NO:28의 CDR2L 영역 및 SEQ ID NO:20의 CDR3L 영역을 포

함하는 VL 영역을 포함한다.

- [0333] 일부 구체예에서, 다중특이적 (예를 들어 이중특이적) 항체는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 VH 및 VL을 포함하는 항-BCMA 항체, 또는 그의 항원 결합 단편을 포함한다:
- [0334] a) SEQ ID NO:10의 VH 영역 및 SEQ ID NO:12의 VL 영역,
- [0335] b) SEQ ID NO:10의 VH 영역 및 SEQ ID NO:13의 VL 영역,
- [0336] c) SEQ ID NO:10의 VH 영역 및 SEQ ID NO:14의 VL 영역,
- [0337] d) SEQ ID NO:38의 VH 영역 및 SEQ ID NO:12의 VL 영역,
- [0338] e) SEQ ID NO:39의 VH 영역 및 SEQ ID NO:12의 VL 영역,
- [0339] f) SEQ ID NO:40의 VH 영역 및 SEQ ID NO:12의 VL 영역, 또는
- [0340] g) SEQ ID NO:9의 VH 영역 및 SEQ ID NO:11의 VL 영역.
- [0341] 특히 바람직한 구체예에서, 항-BCMA 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO:10의 VH 영역 및 SEQ ID NO:14의 VL 영역을 포함한다.
- [0342] 일부 구체예에서, 다중특이적 (예를 들어, 이중특이적) 항체는 항-CD3 항체, 또는 그의 항원 결합 단편을 포함한다.
- [0343] 항-CD3 항체의 예는 OKT3, TR66, APA 1/1, SP34, CH2527, WT31, 7D6, UCHT-1, Leu-4, BC-3, H2C, HuM291(비실리주맵), Hu291(PDL), ChAglyCD3(오텔릭시주맵), hOKT3yl(Ala-Ala)(테플리주맵), 및 NI-0401(포랄루맵)을 포함한다.
- [0344] 생성된 제1 항-CD3 항체는 CD3 도메인에 결합하는 뮤린 항체인 OKT3(무로모나브-CD3)이었다. 후속 항-CD3 항체는 인간화 또는 인간 항체, 및 조작된 항체, 예를 들어 변형된 Fc 영역을 포함하는 항체를 포함한다.
- [0345] 항-CD3 항체는 단일 폴리펩타이드 체인 상의 에피토프, 예를 들어 APA 1/1 또는 SP34(Yang SJ, The Journal of Immunology (1986) 137: 1097-1100), 또는 CD3의 둘 이상의 서브유닛에 위치한 형태적 에피토프 (conformational epitope)를 인식할 수 있는데, 예로서 WT31, 7D6, UCHT-1(W02000041474 참조), 및 Leu-4를 들 수 있다. BC-3(Anasetti et al., Transplantation 54: 844(1992)) 및 H2C(W02008119567A2)를 비롯하여 여러 항-CD3 항체를 사용하여 임상 시험이 수행되었다.
- [0346] 임상 개발 중인 항-CD3 항체에는 HuM291(비실리주맵)(Norman et al., Transplantation. 2000 Dec 27;70(12):1707-12.) Hu291(PDL), ChAglyCD3(오텔릭시주맵)(H Waldmann), hOKT3yl(Ala-Ala)(테플리주맵)(J Bluestone and Johnson and Johnson) 및 (NI-0401) 포랄루맵(Foralumab)이 포함된다.
- [0347] 임의의 항-CD3 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 본 발명의 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체에 사용하기에 적합할 수 있다. 예를 들어, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체는 OKT3, TR66, APA 1/1, SP34, CH2527, WT31, 7D6, UCHT-1, Leu-4, BC-3, H2C, HuM291 (비실리주맵), Hu291 (PDL), ChAglyCD3 (오텔릭시주맵), liOKT3g1 (Ala-Ala) (테플리주맵), 및 NI-0401 (포랄루맵)으로부터 선택된 항-CD3항체를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 본 발명의 다중특이적 (예를 들어, 이중특이적) 항체는 인간화 SP34 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함한다.
- [0348] 일부 바람직한 구체예에서, 항-CD3 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 SP34로부터 유래될 수 있고 항체 SP34와 에피토프 결합과 관련하여 유사한 서열 및 동일한 특성을 가질 수 있다.
- [0349] 일부 구체예에서, 다중특이적 (예를 들어 이중특이적) 항체는 항-CD3 항체, 또는 그의 항원 결합 단편을 포함하고, 이는 SEQ ID NO:1, 2, 및 3의 중쇄 CDR을 각각 중쇄 CDR1H, CDR2H, 및 CDR3H로서 포함하는 가변 도메인 VH 및 SEQ ID NO:4, 5, 및 6의 경쇄 CDR을 각각 경쇄 CDR1L, CDR2L, 및 CDR3L로서 포함하는 가변 도메인 VL을 포함한다. 일부 구체예에서 다중특이적(예를 들어 이중특이적) 항체는 항-CD3 항체 및 그의 항원 결합 단편을 포함하고, 이는 SEQ ID NO:7 (VH) 및 SEQ ID NO:8 (VL)의 가변 도메인을 포함한다.
- [0350] 일부 구체예에서, 다중특이적 (예를 들어, 이중특이적) 항체는 항-BCMA 항체, 또는 그의 항원 결합 단편을 포함하고, 이는 SEQ ID NO:17의 CDR3H 영역 및 SEQ ID NO:20의 CDR3L 영역 및 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택된 CDR1H, CDR2H, CDR1L, 및 CDR2L 영역의 조합을 포함한다:

- [0351] a) SEQ ID NO:21의 CDR1H 영역 및 SEQ ID NO:22의 CDR2H 영역, SEQ ID NO:23의 CDR1L 영역, 및 SEQ ID NO:24의 CDR2L 영역,
- [0352] b) SEQ ID NO:21의 CDR1H 영역 및 SEQ ID NO:22의 CDR2H 영역, SEQ ID NO:25의 CDR1L 영역, 및 SEQ ID NO:26의 CDR2L 영역,
- [0353] c) SEQ ID NO:21의 CDR1H 영역 및 SEQ ID NO:22의 CDR2H 영역, SEQ ID NO:27의 CDR1L 영역, 및 SEQ ID NO:28의 CDR2L 영역,
- [0354] d) SEQ ID NO:29의 CDR1H 영역 및 SEQ ID NO:30의 CDR2H 영역, SEQ ID NO:31의 CDR1L 영역, 및 SEQ ID NO:32의 CDR2L 영역,
- [0355] e) SEQ ID NO:34의 CDR1H 영역 및 SEQ ID NO:35의 CDR2H 영역, SEQ ID NO:31의 CDR1L 영역, 및 SEQ ID NO:32의 CDR2L 영역,
- [0356] f) SEQ ID NO:36의 CDR1H 영역 및 SEQ ID NO:37의 CDR2H 영역, SEQ ID NO:31의 CDR1L 영역, 및 SEQ ID NO:32의 CDR2L 영역, 및
- [0357] g) SEQ ID NO:15의 CDR1H 영역 및 SEQ ID NO:16의 CDR2H 영역, SEQ ID NO:18의 CDR1L 영역, 및 SEQ ID NO:19의 CDR2L 영역, 및
- [0358] SEQ ID NO:1의 CDR1H 영역, SEQ ID NO:2의 CDR2H 영역, SEQ ID NO:3의 CDR3H 영역, SEQ ID NO:3의 CDR1L 영역, SEQ ID NO:5의 CDR2L 영역, 및 SEQ ID NO:6의 CDR3L 영역을 포함하는 항-CD3 항체, 또는 그의 항원 결합 단편.
- [0359] 특히 바람직한 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체는 다음을 포함한다: SEQ ID NO:21의 CDR1H 영역, SEQ ID NO:22의 CDR2H 영역 및 SEQ ID NO:17의 CDR3H 영역을 포함하는 VH 영역, 및 SEQ ID NO:27의 CDR1L 영역, SEQ ID NO:28의 CDR2L 영역 및 SEQ ID NO:20의 CDR3L 영역을 포함하는 VL 영역을 포함하는 항-BCMA 항체 또는 그의 항원 결합 단편; 및 SEQ ID NO:1의 CDR1H 영역, SEQ ID NO:2의 CDR2H 영역, SEQ ID NO:3의 CDR3H 영역, SEQ ID NO:4의 CDR1L 영역, SEQ ID NO:5의 CDR2L 영역 및 SEQ ID NO:6의 CDR3L 영역을 포함하는 항-CD3 항체, 또는 그의 항원 결합 단편.
- [0360] 일부 구체예에서, 다중특이적(예를 들어 이중특이적) 항체는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 VH 및 VL을 포함하는 항-BCMA 항체, 또는 그의 항원 결합 단편을 포함한다:
- [0361] a) SEQ ID NO:10의 VH 영역 및 SEQ ID NO:12의 VL 영역,
- [0362] b) SEQ ID NO:10의 VH 영역 및 SEQ ID NO:13의 VL 영역,
- [0363] c) SEQ ID NO:10의 VH 영역 및 SEQ ID NO:14의 VL 영역,
- [0364] d) SEQ ID NO:38의 VH 영역 및 SEQ ID NO:12의 VL 영역,
- [0365] e) SEQ ID NO:39의 VH 영역 및 SEQ ID NO:12의 VL 영역,
- [0366] f) SEQ ID NO:40의 VH 영역 및 SEQ ID NO:12의 VL 영역, 및 SEQ ID NO:7의 VH 영역 및 SEQ ID NO:8의 VL 영역을 포함하는 항-CD3 항체 또는 그의 항원 결합 단편.
- [0367] 특히 바람직한 구체예에서, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체는 SEQ ID NO:10의 VH 영역 및 SEQ ID NO:14의 VL 영역을 포함하는 항-BCMA 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 및 SEQ ID NO:7의 VH 영역 및 SEQ ID NO:8의 VL 영역을 포함하는 항-CD3 항체, 또는 그의 항원 결합 단편을 포함한다.
- [0368] **Fc**
- [0369] 본 발명의 본 발명의 다중특이적, 예를 들어, 이중특이적 항체는 Fc를 가질 수 있거나 Fc를 갖지 않을 수 있다. 바람직한 구체예에서, 본 발명의 다중특이적 항체는 Fc, 바람직하게는 인간 Fc를 포함한다.
- [0370] 특정 구체예에서, Fc는 변이체 Fc, 예를 들어 모 Fc 서열(예를 들어, 변이를 생성하기 위해 후속적으로 변형되는 비변형 Fc 폴리펩타이드)에 비해 바람직한 구조적 특징 및/또는 생물학적 활성을 제공하기 위해 변형된(예: 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입)에 의해)된 Fc 서열이다.
- [0371] 따라서, 본 발명의 다중특이적 항체, 예를 들어 이중특이적 항체는 전형적으로 항체의 하나 이상의 기능적 특성, 예를 들어 혈청 반감기, 보체 고정, Fc 수용체 결합, 및/또는 항원-의존성 세포독성을 변경하기 위해 하

나 이상의 변형을 포함하는 Fc를 포함할 수 있다. Fc는 본 발명의 항체에서 항-BCMA 및/또는 항-CD3 Fab 단편에 연결될 수 있다.

[0372] Fc의 존재는 항체의 제거 반감기를 연장시키는 이점이 있다. 본 발명의 항체, 예를 들어 이중특이적 항체는 마우스 또는 시노몰구스 원숭이, 바람직하게는 시노몰구스 원숭이에서 12시간 초과, 바람직하게는 3일 이상의 제거 반감기를 가질 수 있다. 일부 구체예에서, 본 발명의 항체, 예를 들어 이중특이적 항체는 약 1 내지 12일의 제거 반감기를 가지며, 이는 적어도 주 1회 또는 2회 투여를 허용한다.

[0373] 감소된 이펙터 기능

[0374] 바람직하게는, 본 발명의 이중특이적 항체는 FcR 및 C1q 결합을 피하고 ADCC/CDC를 최소화하기 위한 변형을 포함하는 Fc 영역(예를 들어, IgG1 서브클래스의)을 포함한다. 이것은 이중특이적 항체가 순수하게 이펙터 세포의 강력한 기전(예를 들어 T 세포, 림프관/활성화)에 의해 종양 세포 사멸 효능을 매개한다는 이점을 제공한다. 따라서 FcR을 발현하는 이펙터 세포 및 보체 시스템에 대한 효과와 같은 추가 작용 기전이 방지되고 주입 관련 반응과 같은 부작용의 위험이 감소한다. 바람직한 구체예에서, 본 발명의 항체, 예를 들어 이중특이적 항체는 IgG, 특히 IgG1, 변형 L234A, L235A, 및 P329G(EU 넘버링에 따름)를 포함하는 Fc 영역을 포함한다.

[0375] 이종이량체화(Heterodimerization)

[0376] 본 발명의 다중특이적, 예를 들어, 이중특이적 항체는 이종다량체성 항체일 수 있다. 이러한 이종다량체성 항체는 항체의 정확한 조립을 촉진하기 위해 항체 체인 사이의 상호작용에 관여하는 영역의 변형을 포함할 수 있다.

[0377] 예를 들어, 본 발명의 이중특이적 항체는 Fc 이종이량체화를 시행하기 위해 CH2 및 CH3 도메인에 하나 이상의 변형(들)을 갖는 Fc를 포함할 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 본 발명의 이중특이적 항체는 Fab 단편의 중쇄와 경쇄 사이의 우선적인 페어링(pairing)을 촉진하기 위해 CH1 및 CL 영역에 변형을 포함할 수 있다.

[0378] 이종이량체화를 촉진하기 위한 많은 전략이 존재한다. 이러한 전략에는 두 체인이 서로 호환 가능하여 이종이량체를 형성할 수 있지만 각 체인이 자체적으로 이량체화할 수 없도록 2개의 항체 체인 각각에 비대칭 상보적 변형을 도입하는 것이 포함될 수 있다. 그러한 변형은 삽입, 결실, 보존적 및 비보존적 치환 및 재배열을 포함할 수 있다.

[0379] 이종이량체화는 하전된 잔기의 도입에 의해 촉진되어 제1 항체 체인과 제2 항체 체인 사이에 유리한 정전기적 상호작용을 생성할 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 양으로 하전된 아미노산 아미노산은 제1 항체 체인에 도입될 수 있고, 하나 이상의 음으로 하전된 아미노산은 제2 항체 체인의 상응하는 위치에 도입될 수 있다.

[0380] 대안적으로 또는 추가로, 이종이량체화는 접촉 잔기 사이에 입체 장애를 도입함으로써 촉진될 수 있다. 예를 들어, 부피가 큰 측쇄를 갖는 하나 이상의 잔기가 제1 항체 체인에 도입될 수 있고, 부피가 큰 측쇄를 수용할 수 있는 하나 이상의 잔기가 제2 항체 체인에 도입될 수 있다.

[0381] 대안적으로 또는 추가로, 이종이량체 형성을 동종이량체 형성보다 엔트로피적으로 및 엔탈피적으로 유리하게 만들기 위해 체인 사이의 인터페이스(interface)에서 친수성 및 소수성 잔기에 하나 이상의 변형(들)을 도입함으로써 이종이량체화를 촉진할 수 있다.

[0382] 이종이량체화를 촉진하기 위한 추가 전략은 각 체인이 상응하는 재배열을 포함하는 체인과만 상호부합성(compatibility)을 유지하도록 항체 체인의 일부를 재배열하는 것이다. 예를 들어, CrossMab 기술은 올바른 체인 결합(chain association)을 가능하게 하기 위해 항체 도메인의 교차(crossover)를 기반으로 한다. 다음과 같은 3가지 주요 CrossMab 형식이 있다: (i) VH 및 VL이 교환되고 CH1 및 CL이 교환되는 CrossMab^{Fab}; (ii) VH 및 VL이 교환된 CrossMab^{VH-VL}; 및 (iii) CH1 및 CL이 교환되는 CrossMab^{CH1-CL} (Klein et al, 2016. MABS, 8(6): 1010-1020).

[0383] 일부 구체예에서, 본 발명의 이중특이적 항체는 VH 및 VL의 교환을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 항체, 예를 들어 본 발명의 이중특이적 항체는 CH1 및 CL의 교환을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 항체, 예를 들어 본 발명의 이중특이적 항체는 VH 및 VL의 교환 및 CH1 및 CL의 교환을 포함할 수 있다.

[0384] 바람직한 구체예에서, 항체, 예를 들어 본 발명의 이중특이적 항체는 VH 및 VL의 교환을 포함한다.

[0385] 이종이량체화를 촉진하기 위한 다른 접근법에는 가닥 교환 조작된(strand exchange engineered) 도메인(SEED)의 사용이 포함된다(Davis et al., 2010. Protein Eng Des Sel, 23(4); 195-202).

- [0386] 항체 안정성에 대한 영향을 최소화하면서 조립 효율을 최대화하기 위해 위 전략의 조합을 사용할 수 있다.
- [0387] **Fc 이종이량체화(Fc Heterodimerization)**
- [0388] 일부 구체예에서, 다중특이적 항체, 예를 들어, 본 발명의 이종특이적 항체는 이종이량체 Fc를 가질 수 있고, 예를 들어 이들은 항-BCMA 항체로부터 유래하는 하나의 중쇄 및 항-CD3 항체로부터 유래하는 하나의 중쇄를 포함할 수 있다.
- [0389] 항체, 예를 들어 본 발명의 이종특이적 항체는 제1 CH2 및/또는 CH3 도메인과 제2 CH2 및/또는 CH3 도메인의 연관(association)을 촉진하는 하나 이상의 변형(들)을 포함하는 이종이량체 Fc를 포함할 수 있다. 바람직한 구체예에서, 하나 이상의 변형(들)은 예를 들어 CH3 도메인에 대한 비대칭 변형을 초래함으로써 제1 CH3 도메인과 제2 CH3 도메인의 연관을 촉진한다.
- [0390] 하나 이상의 변형(들)은 아미노산 삽입, 결실, 보존적 및 비보존적 치환 및 재배열, 및 이들의 조합으로부터 선택된 변형을 포함할 수 있다.
- [0391] 일반적으로 제1 CH3 도메인과 제2 CH3 도메인은 각각의 CH3 도메인(또는 이를 포함하는 중쇄)이 더 이상 자체적으로 동종이량체화할 수 없지만 상보적으로 조작된 다른 CH3 도메인과 강제로 이종이량체화되도록 둘 다 상보적인 방식으로 조작된다(따라서 제1 및 제2 CH3 도메인은 이종이량체화되고 2개의 제1 또는 2개의 제2 CH3 도메인 사이에 동종이량체가 형성되지 않음).
- [0392] 다중 특이적, 예를 들어 본 발명의 이종특이적 항체는 하나 이상의 "노브-인-홀(knob-into-holes)" 변형(들)을 갖는 Fc를 포함할 수 있으며, 이는 예를 들어 WO 96/027011, Ridgway, J.B., et al., Protein Eng. 9 (1996) 617-621, Merchant, A.M. et al., Nat. Biotechnol. 16 (1998) 677-68, 및 WO 98/050431에 상세히 기술되어 있다.
- [0393] 이 방법에서, 2개의 CH3 도메인의 상호작용 표면은 이들 2개의 CH3 도메인을 함유하는 2개의 Fc 체인의 이종이량체화를 증가시키기 위해 변경된다. 두 개의 CH3 도메인(두 개의 Fc 체인의) 중 하나는 "노브(knob)"가 될 수 있고 다른 하나는 "홀(hole)"이 될 수 있다.
- [0394] 따라서, 본 발명의 이종특이적 항체는 2개의 CH3 도메인을 포함할 수 있고, 여기서 제1 Fc 체인의 제1 CH3 도메인 및 제2 Fc 체인의 제2 CH3 도메인은 각각 항체 CH3 도메인 사이의 원래 인터페이스를 포함하는 인터페이스에서 만나고, 여기서 상기 인터페이스는 항체의 형성을 촉진하도록 변경된다.
- [0395] 일부 구체예에서:
- [0396] (i) 하나의 Fc 체인의 CH3 도메인이 변경되어, 다른 Fc 체인의 CH3 도메인의 원래 인터페이스와 만나는 한 Fc 체인의 CH3 도메인의 원래 인터페이스 내에서 아미노산 잔기가 더 큰 측쇄 부피를 갖는 아미노산 잔기로 대체되며, 이에 의해 다른 Fc 체인의 CH3 도메인의 인터페이스 내의 공동에 위치할 수 있는 한 Fc 체인의 CH3 도메인의 인터페이스 내에 돌기를 생성하고; 그리고
- [0397] ii) 다른 Fc 체인의 CH3 도메인이 변경되어, 한 Fc 체인의 CH3 도메인의 원래 인터페이스와 만나는 다른 Fc 체인의 CH3 도메인의 원래 인터페이스 내에서, 아미노산 잔기가 아미노 더 작은 측쇄 부피를 갖는 아미노산 잔기로 대체되고, 그래서 하나의 Fc 체인의 CH3 도메인의 인터페이스 내 돌출부가 위치가능한 다른 Fc 체인의 CH3 도메인의 인터페이스 내에 공동을 생성한다.
- [0398] 바람직하게는, 더 큰 측쇄 부피를 갖는 상기 아미노산 잔기는 아르기닌(R), 페닐알라닌(F), 티로신(Y), 트립토판(W)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0399] 일부 구체예에서, 본 발명의 다중특이적, 예를 들어, 이종특이적 항체는 위치 T366, L368, 및 Y407에서의 변형(들), 예를 들어 T366S, L368A, 및 Y407V(EU 넘버링에 따름)을 포함하는 제1 CH3 도메인을 포함한다.
- [0400] 일부 구체예에서, 본 발명의 다중특이적, 예를 들어, 이종특이적 항체는 위치 T366에서의 변형("노브 변형")을 포함하는 제2 CH3 도메인, 예를 들어 T366W(EU 넘버링에 따라 번호가 지정됨).
- [0401] 특히 바람직한 구체예에서, 본 발명의 다중특이적, 예를 들어, 이종특이적 항체는 변형 T366S, L368A, 및 Y407V, 또는 그의 보존적 치환을 포함하는 제1 CH3 도메인, 및 변형 T366W 또는 그의 보존적 치환을 포함하는 제2 CH3 도메인(EU 넘버링에 따름)을 포함한다.
- [0402] 일 구체예에서, 본 발명의 다중특이적, 예를 들어, 이종특이적 항체는 표 12에 제시된 변형을 포함하는 제1 CH3

도메인 및 표 12에 제시된 변형을 포함하는 제2 CH3 도메인을 포함한다.

표 12

[0403] "노브에서 홀 안으로" 변형

제1 CH3 도메인		제2 CH3 도메인	
Kabat	EU 넘버링	Kabat	EU 넘버링
T389S	T366S	T389W	T366W
L391A	L368A		
Y438V	Y407V		

[0404] 이중이량체화를 시행하기 위한 CH3 변형을 위한 다른 기술이 본 발명의 대안으로 고려되며, 예를 들어 W096/27011, W098/050431, EP1870459, W02007/110205, W02007/147901, W02009/089004, W02010/129304, W02011/90754, W02011/143545, W02012/058768, W02013/157954, W02013/157953, 및 W02013/096291의 기재를 참고할 수 있다.

[0405] 일부 구체예에서, 본 발명에 따른 이중특이적 항체는 IgG2 이소형이고 W02010/129304에 기재된 이중이량체화 접근법이 사용될 수 있다.

[0406] **기타 Fc 변형**

[0407] 일부 구체예에서, 본 발명의 이중특이적 항체는 Fc를 포함할 수 있으며, 여기서 두 CH3 도메인은 두 CH3 도메인 사이의 디설파이드 가교가 형성될 수 있도록 각 CH3 도메인의 상응하는 위치에서 아미노산으로서 시스테인(C)의 도입에 의해 변경된다. 시스테인은 CH3 도메인 중 하나의 위치 349에 도입될 수 있고 다른 CH3 도메인의 위치 354에 도입될 수 있다(EU 넘버링에 따름). 바람직하게는, 위치 354에 도입된 시스테인은 제1 CH3 도메인에 있고 위치 349에 도입된 시스테인은 제2 CH3 도메인에 있다(EU 넘버링에 따름).

[0408] Fc는 D356E, L358M, N384S, K392N, V397M, 및 V422I(EU 넘버링에 따름)와 같은 변형을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 두 CH3 도메인은 D356E 및 L358M(EU 넘버링에 따름)을 포함한다.

[0409] **경쇄 및 중쇄 이중이량체화**

[0410] 본 발명의 다중특이적, 예를 들어, 이중특이적 항체에서, 면역글로불린 중쇄 및 경쇄 중 하나 이상은 하나 이상의 변형(들), 예를 들어, 중쇄 및 경쇄가 동시 발현되거나 동시 생성될 때 특정 중쇄와 특정 경쇄의 우선적인 페어링을 촉진할 수 있는 아미노산 변형들을 포함할 수 있다. 이러한 변형은 BCMA에 대한 결합과 같은 생물학적 특성을 변경하지 않고 상당히 개선된 생산/정제를 제공할 수 있다. 특히, 아미노산 교환과 같은 하나 이상의 변형(들)의 도입에 의해 경쇄 불일치 및 생산에서의 부산물의 형성이 현저히 감소될 수 있으므로 수율이 증가하고 정제가 용이해진다.

[0411] 아미노산 교환은 경쇄 불일치, Bence-Jones 유형의 부산물을 감소시키는 반대 전하(예를 들어, CH1/CL 인터페이스에서)를 갖는 하전된 아미노산의 치환일 수 있다.

[0412] 바람직한 구체예에서, 하나 이상의 변형(들)은 경쇄 및 중쇄 이중이량체화를 보조하는 것은 CDR 외부의 경쇄 및 중쇄에서의 아미노산 변형이다.

[0413] 하나 이상의 변형(들)은 항-BCMA 항체 또는 그의 항원-결합 단편에 존재할 수 있다. 대안적으로, 하나 이상의 변형(들)은 항-CD3 항체 또는 그의 항원 결합 단편에 존재할 수 있다. 바람직한 구체예에서, 하나 이상의 변형(들)은 항-BCMA 항체 또는 그의 항원-결합 단편에 존재한다.

[0414] 일부 구체예에서, 본 발명의 다중특이적, 예를 들어, 이중특이적 항체는 아미노산 변형 K147E/D 및 K213E/D(EU 넘버링에 따름)를 갖는 CH1 도메인을 포함하는 면역글로불린 중쇄 및 아미노산 변형 E123K/R/H 및 Q124K/R/H(Kabat에 따라 넘버링됨)를 갖는 CL 도메인을 포함하는 상응하는 면역글로불린 경쇄를 포함한다. 바람직하게는, CH1 도메인은 아미노산 변형 K147E 및 K213E(EU 넘버링에 따름) 또는 그의 보존적 치환을 포함하고, 상응하는 CL 도메인은 아미노산 변형 E123R 및 Q124K 또는 그의 보존적 치환(Kabat에 따라 넘버링됨)을 포함한다. 이러한 다중 특이적, 예를 들어 이중특이적 항체는 고수율(high yield)로 생산할 수 있고 쉽게 정제할 수 있다.

- [0415] 일 구체예에서, 표 13에 기재된 아미노산 변형은 BCMA 항체 또는 CD3 항체에 있을 수 있다.
- [0416] 일 구체예에서, 본 발명의 이중특이적 항체는 2가이고, 하나의 항-BCMA 항체 또는 그의 항원-결합 단편 및 하나의 항-CD3 항체 또는 그의 항원-결합 단편 ("1+1" 형식)을 포함하며, 여기서:
- [0417] (a) BCMA 항체 또는 그의 항원-결합 단편(예: BCMA Fab)은 표 13에 제시된 아미노산 변형을 갖는 CH1 도메인 및 표 13의 아미노산 변형을 갖는 상응하는 CL 도메인을 포함하고; 또는
- [0418] (b) CD3 항체 또는 그의 항원-결합 단편(예: CD3 Fab)은 표 13에 제시된 아미노산 변형을 갖는 CH1 도메인 및 표 13의 아미노산 변형을 갖는 상응하는 CL 도메인을 포함한다.
- [0419] 일 구체예에서, 본 발명의 이중특이적 항체는 3가이고 2개의 항-BCMA 항체 또는 그의 항원-결합 단편 및 1개의 항-CD3 항체 또는 그의 항원-결합 단편 ("2+1" 형식)을 포함하며, 여기서:
- [0420] (a) BCMA 항체 또는 그의 항원-결합 단편(예: BCMA Fab) 중 하나 또는 둘 모두는 표 13에 기재된 아미노산 변형을 갖는 CH1 도메인 및 표 13의 아미노산 변형을 갖는 상응하는 CL 도메인을 포함하고; 또는
- [0421] (b) CD3 항체(예: CD3 Fab)는 표 13에 제시된 아미노산 변형을 갖는 CH1 도메인 및 표 13의 아미노산 변형을 갖는 상응하는 CL 도메인을 포함한다.
- [0422] 특히, 각각의 BCMA 항체(예: BCMA Fab)는 표 13에 제시된 아미노산 변형을 갖는 CH1 도메인 및 표 13의 아미노산 변형을 갖는 상응하는 CL 도메인을 포함할 수 있다.

표 13

- [0423] 경쇄 및 중쇄 이중이량체화 변형

CH1 도메인		CL 도메인	
Kabat	EU 넘버링	Kabat	EU 넘버링
K145E	K147E	E123R	E123R
K221E	K213E	Q124K	Q124K

- [0424] 바람직한 구체예에서, 본 발명의 다중특이적, 예를 들어, 이중특이적 항체는 표 12에 기재된 변형과 조합되는 표 13에 기재된 변형을 포함한다. 따라서, 일 구체예에서, 본 발명의 이중특이적 항체는 2가(bivalent)이고, 다음을 포함한다:
- [0425] (a) 하나의 항-BCMA 항체 또는 그의 항원 결합 단편 및 하나의 항-CD3 항체 또는 그의 항원 결합 단편("1+1" 형식)으로, 여기서
- [0426] (i) BCMA 항체 또는 그의 항원 결합 단편(예: BCMA Fab)은 아미노산 변형 K147E 및 K213E를 포함하는 CH1 도메인, 및 아미노산 변형 E123R 및 Q124K를 포함하는 상응하는 CL 도메인(즉, 표 13에 명시된 변형)을 포함하고, 또는
- [0427] (ii) CD3 항체 또는 그의 항원-결합 단편(예: CD3 Fab)은 아미노산 변형 K147E 및 K213E를 포함하는 CH1 도메인, 및 아미노산 변형 E123R 및 Q124K를 포함하는 상응하는 CL 도메인(즉, 표 13에 제시된 변형)을 포함하고; 및 변형 T366S, L368A, 및 Y407V를 포함하는 제1 CH3 도메인, 및 변형 T366W를 포함하는 제2 CH3 도메인(즉, 표 12에 제시된 변형)을 포함한다.
- [0428] 일 구체예에서, 본 발명의 이중특이적 항체는 3가(trivalent)이고 다음을 포함한다:
- [0429] (a) 2개의 항-BCMA 항체 또는 그의 항원 결합 단편 및 1개의 항-CD3 항체 또는 그의 항원-결합 단편("2+1" 형식)으로, 여기서
- [0430] (i) BCMA 항체 또는 그의 항원-결합 단편(예: BCMA Fab) 중 하나 또는 둘 모두는 아미노산 변형 K147E 및 K213E를 포함하는 CH1 도메인, 및 아미노산 변형 E123R 및 Q124K를 포함하는 상응하는 CL 도메인(즉, 표 13에 제시된 변형)을 포함하고, 또는
- [0431] (ii) CD3 항체 또는 그의 항원-결합 단편(예: CD3 Fab)은 아미노산 변형 K147E 및 K213E를 포함하는 CH1 도메인, 및 아미노산 변형 E123R 및 Q124K를 포함하는 상응하는 CL 도메인(즉, 표 13에 제시된 변형)을 포함하고; 그리고

- [0432] (b) 변형 T366S, L368A, 및 Y407V를 포함하는 제1 CH3 도메인, 및 변형 T366W(즉, 표 12에 제시된 변형)을 포함하는 제2 CH3 도메인이 또한 포함된다.
- [0433] 특히, 각각의 BCMA 항체(예: BCMA Fab)는 표 13에 제시된 아미노산 변형을 갖는 CH1 도메인 및 표 13의 아미노산 변형을 갖는 상응하는 CL 도메인을 포함할 수 있다. 바람직한 구체예에서, 제1 Fc 체인은 Fc의 N-말단에서 제1 항-BCMA 항체의 C-말단에 결합되고, 제2 Fc 체인은 Fc의 N-말단에서 항-CD3 항체의 C-말단에 결합된다.
- [0434] 본 발명의 다중특이적, 예를 들어, 이중특이적 항체는 아미노산 티로신(Y), 글루탐산(E), 세린(S), 및 히스티딘(H)의 군으로부터 선택되는 VL 영역의 위치 49에서 아미노산 치환 및/또는 트레오닌(T) 또는 알라닌(A)인 VL 영역의 위치 74에서의 아미노산 치환을 더 포함할 수 있다.
- [0435] **CrossMab**
- [0436] 본 발명의 다중특이적, 예를 들어, 이중특이적 항체는 CrossMab 기술을 포함할 수 있다. CrossMab 기술은 올바른 체인 결합을 가능하게 하기 위해 항체 도메인의 교차를 기반으로 한다. 그것은 다중특이적 항체 형성을 촉진하는 데 사용된다. 다음과 같은 3가지 주요 CrossMab 형식이 있다: (i) VH 및 VL이 교환되고 CH1 및 CL이 교환되는 CrossMab^{Fab}; (ii) VH 및 VL이 교환되는 CrossMab^{VH-VL}; 및 (iii) CH1 및 CL이 교환되는 CrossMab^{CH1-CL} (Klein et al., 2016. MABS, 8(6): 1010-1020).
- [0437] CrossMab 기술은 최신 기술로 알려져 있다. 가변 도메인 VL 및 VH 또는 불변 도메인 CL 및 CH1이 서로 대체된 이중특이적 항체는 W02009080251 및 W02009080252에 기재되어 있다.
- [0438] 본 발명의 다중특이적, 예를 들어, 이중특이적 항체 내의 하나 이상의 항체 또는 그의 항원-결합단편에서, 가변 도메인 VL 및 VH 또는 불변 도메인 CL 및 CH1은 서로 대체될 수 있다.
- [0439] 일부 구체예에서, 본 발명의 항체, 예를 들어 이중특이적 항체는 VH 및 VL의 교환 및 CH1 및 CL의 교환을 포함할 수 있다. 따라서 본 발명의 다중특이적, 예를 들어 이중특이적 항체는 교차 경쇄(crossover light chain) 및 교차 중쇄(crossover heavy chain)를 포함할 수 있다. 본 명세서에 사용된 "교차 경쇄"는 VH-CL, VL-CH1, 또는 VH-CH1을 포함할 수 있는 경쇄이다. 본 명세서에 사용된 "교차 중쇄"는 VL-CH1, VH-CL, 또는 VL-CL을 포함할 수 있는 중쇄이다.
- [0440] 일부 측면에서, 본 발명의 항-BCMA 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 및 항-CD3 항체 및 그의 항원-결합 단편을 포함하는 다중 특이적, 예를 들어 이중특이적 항체가 제공되며, 여기서 다중특이적, 예를 들어, 이중특이적 항체는 다음을 포함한다:
- [0441] (a) CD3에 특이적으로 결합하는 항체의 경쇄 및 중쇄; 및
- [0442] (b) BCMA에 특이적으로 결합하는 항체의 경쇄 및 중쇄로서, 여기서 가변 도메인 VL 및 VH 및/또는 불변 도메인 CL 및 CH1은 (i) 항-BCMA 항체; 및/또는 (ii) 항-CD3 항체에서 서로에 의해 대체된다.
- [0443] 일부 구체예에서, 항-CD3 항체 또는 그의 항원 결합 단편의 가변 도메인 VL 및 VH 또는 불변 도메인 CL 및 CH1은 서로에 의해 대체된다. 보다 바람직하게는, 항-CD3 항체 또는 그의 항원 결합 단편의 가변 도메인 VL 및 VH는 서로에 의해 대체된다.
- [0444] 1+1 형식의 이중특이적 항체가 CD3 Lab -BCMA Lab (즉 Lc가 존재하지 않을 때); Lc-CD3 Lab-BCMA Lab; Lc-BCMA Lab-CD3 Lab; 또는 BCMA Lab-Lc-CD3 Lab 형식을 가지는 구체예들에서, 이중특이적 항체는 예를 들어 CrossMab^{Fab}, Cross Mab^{VH-VL} 또는 CrossMab^{CH1-CL}과 같은 CrossMab 형식을 가질 수 있다. BCMA Fab은 예를 들어 CrossMab^{Fab}, CrossMab^{VH-VL} 또는 CrossMab^{CH1-CL}과 같은 CrossMab 형식을 가질 수 있다. 대안적으로, CD3 Fab는 예를 들어, CrossMab^{Fab}, CrossMab^{VH-VL}, 또는 CrossMab^{CH1-CL}과 같은 CrossMab 형식을 가질 수 있다. 바람직한 구체예에서, 이중특이적 항체의 CD3 Fab는 CrossMab^{VH VL} 형식을 포함한다.
- [0445] CrossMab 기술을 포함하는 2+1 형식을 갖는 본 발명의 이중특이적 항체가 특히 바람직하다. 따라서, 2+1 형식의 3가 이중특이적 항체가 CD3 Fab-BCMA Fab-BCMA Fab; BCMA Fab-CD3 Fab-BCMA Fab (즉 Fc가 없을 때); BCMA Fab-Fc-CD3 Fab-BCMA Fab; BCMA Fab-Fc-BCMA Fab-CD3 Fab; 또는 CD3 Fab-Fc-BCMA Fab-BCMA Fab의 형식을 갖는 구체예들에서, 이중특이적 항체는 CrossMab 형식, 예를 들어 CrossMab^{Fab}, CrossMab^{VH-VL}, 또는 CrossMab^{CH1-CL}과 같은 형식을 포함할 수 있다. BCMA Fab는 CrossMab 형식, 예를 들어 CrossMab^{Fab}, CrossMab^{VH-VL}, 또는 CrossMab^{CH1-}

^{CL} 형식을 가질 수 있다. 대안적으로, CD3 Fab는 CrossMab 형식, 예를 들어, CrossMab^{Fab}, CrossMab^{VH-VL}, 또는 CrossMab^{CH1-CL} 형식을 가질 수 있다. 바람직한 구체예에서, 이중특이적 항체의 CD3 Fab는 CrossMab^{VH-VL} 형식을 포함한다.

[0446] 일부 구체예에서, 1+1 형식을 갖는 본 발명의 이중특이적 항체는 CrossMab 기술을 포함하지 않으며, 즉 항-BCMA 항체도 항-CD3 항체도 가변 도메인 VF 및 VH 또는 불변 도메인 CF 및 CH1가 서로에 의해 대체되지 않는다.

[0447] 예시적인 구체예들

[0448] 예시적인 구체예들이 도 1-3에 제시되어 있다.

[0449] 일 구체예에서, 본 발명에 따른 이중특이적 항체는 항-CD3 항체의 하나의 Fab 단편, 항-BCMA 항체의 하나의 Fab 단편 및 BCMA Fab-Fc-CD3 Fab 형식에 따른 하나의 Fc 부분을 포함하는 2가 이중특이적 항체이다. 항-BCMA Fab 단편은 표 13에 제시된 아미노산 변형을 포함한다. 항-CD3 Fab 단편은 경쇄 및 중쇄를 포함하고, 여기서 경쇄는 가변 도메인 VH 및 불변 도메인 CF를 포함하는 교차 경쇄(crossover light chain)이고, 여기서 중쇄는 가변 도메인 VF 및 불변 도메인 CH1를 포함하는 교차 중쇄이다. 이 구체예는 도 1a에 도시되어 있다.

[0450] 일 구체예에서, 본 발명에 따른 이중특이적 항체는 항-CD3 항체의 하나의 Fab 단편, 항-BCMA 항체의 하나의 Fab 단편 및 BCMA Fab-Fc-CD3 Fab 형식에 따른 하나의 Fc 부분을 포함하는 2가 이중특이적 항체이다. 항-CD3 Fab 단편은 (a) 경쇄 및 중쇄를 포함하고, 여기서 경쇄는 가변 도메인 VH 및 불변 도메인 CF를 포함하는 교차 경쇄이고, 여기서 중쇄는 가변 도메인 VF 및 불변 도메인 CH1을 포함하는 교차 중쇄이고; 및 또한 (b) 표 13에 제시된 아미노산 변형을 포함한다. 이 구체예는 도 1b에 예시되어 있다.

[0451] 일 구체예에서, 본 발명에 따른 이중특이적 항체는 항-CD3 항체의 Fab 단편 1개, 항-BCMA 항체의 Fab 단편 2개 및 BCMA Fab-Fc-CD3 Fab-BCMA Fab 형식에 따른 Fc 부분 1개를 포함하는 3가 이중특이적 항체이다.

[0452] 각각의 항-BCMA Fab 단편은 표 13에 제시된 아미노산 변형을 포함한다. 항-CD3 Fab 단편은 경쇄 및 중쇄를 포함하고, 여기서 경쇄는 가변 도메인 VH 및 불변 도메인 CF를 포함하는 교차 경쇄이고, 여기서 중쇄는 가변 도메인 VF 및 불변 도메인 CH1을 포함하는 교차 중쇄이다. 이 구체예는 도 2a에 도시되어 있다.

[0453] 일 구체예에서, 본 발명에 따른 이중특이적 항체는 항-CD3 항체의 Fab 단편 1개, 항-BCMA 항체의 Fab 단편 2개 및 BCMA Fab-Fc-CD3 Fab-BCMA Fab 형식에 따른 Fc 부분 1개를 포함하는 3가 이중특이적 항체이다. 항-CD3 Fab 단편은 (a) 경쇄 및 중쇄를 포함하고, 여기서 경쇄는 가변 도메인 VH 및 불변 도메인 CF를 포함하는 교차 경쇄이고, 여기서 중쇄는 가변 도메인 VF 및 불변 도메인 CH1을 포함하는 교차 중쇄이고; 및 또한 (b) 표 13에 제시된 아미노산 변형이다. 이 구체예는 도 2b에 예시되어 있다.

[0454] 일 구체예에서, 본 발명에 따른 이중특이적 항체는 항-CD3 항체의 Fab 단편 1개, 항-BCMA 항체의 Fab 단편 2개 및 BCMA Fab-Fc-BCMA Fab-CD3 Fab 형식에 따른 Fc 부분 1개를 포함하는 3가 이중특이적 항체이다. 각각의 항-BCMA Fab 단편은 표 13에 제시된 아미노산 변형을 포함한다. 항-CD3 Fab 단편은 경쇄 및 중쇄를 포함하고, 여기서 경쇄는 가변 도메인 VH 및 불변 도메인 CF를 포함하는 교차 경쇄이고, 여기서 중쇄는 가변 도메인 VF 및 불변 도메인 CH1을 포함하는 교차 중쇄이다. 이 구체예는 도 2c에 예시되어 있다.

[0455] 일 구체예에서, 본 발명에 따른 이중특이적 항체는 항-CD3 항체의 Fab 단편 1개, 항-BCMA 항체의 Fab 단편 2개 및 BCMA Fab-Fc-BCMA Fab-CD3 Fab 형식에 따른 Fc 부분 1개를 포함하는 3가 이중특이적 항체이다. 항-CD3 Fab 단편은 (a) 경쇄 및 중쇄를 포함하고, 여기서 경쇄는 가변 도메인 VH 및 불변 도메인 CF를 포함하는 교차 경쇄이고, 여기서 중쇄는 가변 도메인 VF 및 불변 도메인 CH1을 포함하는 교차 중쇄이고; 및 또한 (b) 표 13에 제시된 아미노산 변형을 포함한다. 이 구체예는 도 2d에 도시되어 있다.

[0456] 일 구체예에서, 본 발명에 따른 이중특이적 항체는 1개의 항-CD3 항체의 1개의 Fab 단편, 항-BCMA 항체의 1개의 Fab 단편 및 Fc-CD3 Fab-BCMA Fab 형식에 따른 1개의 Fc 부분을 포함하는 2가 이중특이적 항체이다. 항-BCMA Fab 단편은 표 13에 제시된 아미노산 변형을 포함한다. 항-CD3 Fab 단편은 경쇄 및 중쇄를 포함하고, 여기서 경쇄는 가변 도메인 VH 및 불변 도메인 CF를 포함하는 교차 경쇄이고, 여기서 중쇄는 가변 도메인 VF 및 불변 도메인 CH1을 포함하는 교차 중쇄이다. 이 구체예는 도 3a에 도시되어 있다.

[0457] 일 구체예에서, 본 발명에 따른 이중특이적 항체는 하나의 항-CD3 항체의 Fab 단편, 항-BCMA 항체의 하나의 Fab 단편 및 Fc-CD3 Fab-BCMA Fab 형식에 따른 하나의 Fc 부분을 포함하는 2가 이중특이적 항체이다. 항-CD3 Fab 단편은 (a) 경쇄 및 중쇄를 포함하고, 여기서 경쇄는 가변 도메인 VH 및 불변 도메인 CL을 포함하는 교차 경쇄이

고, 여기서 중쇄는 가변 도메인 VL 및 불변 도메인 CH1을 포함하는 교차 중쇄이고; 및 또한 (b) 표 13에 제시된 아미노산 변형을 포함한다. 이 구체예는 도 3b에 예시되어 있다.

[0458] 일 구체예에서, 본 발명에 따른 이중특이적 항체는 항-CD3 항체의 하나의 Fab 단편, 항-BCMA 항체의 하나의 Fab 단편 및 Fc-BCMA Fab-CD3 Fab 형식에 따른 하나의 Fc 부분을 포함하는 2가 이중특이적 항체이다. 항-BCMA Fab 단편은 표 13에 제시된 아미노산 변형을 포함한다. 항-CD3 Fab 단편은 경쇄 및 중쇄를 포함하고, 여기서 경쇄는 가변 도메인 VH 및 불변 도메인 CL을 포함하는 교차 경쇄이고, 여기서 중쇄는 가변 도메인 VL 및 불변 도메인 CH1을 포함하는 교차 중쇄이다. 이 구체예는 도 3c에 도시되어 있다.

[0459] 일 구체예에서, 본 발명에 따른 이중특이적 항체는 항-CD3 항체의 하나의 Fab 단편, 항-BCMA 항체의 하나의 Fab 단편 및 Fc-BCMA Fab-CD3 Fab 형식에 따른 하나의 Fc 부분을 포함하는 2가 이중특이적 항체이다. 항-CD3 Fab 단편은 (a) 경쇄 및 중쇄를 포함하고, 여기서 경쇄는 가변 도메인 VH 및 불변 도메인 CL을 포함하는 교차 경쇄이고, 여기서 중쇄는 가변 도메인 VL 및 불변 도메인 CH1을 포함하는 교차 중쇄이고; 및 또한 (b) 표 13에 제시된 아미노산 변형을 포함한다. 이 구체예는 도 3d에 예시되어 있다.

[0460] 일 구체예에서, 도 2에 예시된 항체는 표 12에 제시된 변형을 추가로 포함한다.

[0461] 일 측면에서, 본 발명에 따른 이중특이적 항체는 항-CD3 항체의 Fab 단편 1개, 항-BCMA 항체의 Fab 단편 2개 및 BCMA Fab-Fc-CD3 Fab-BCMA Fab 형식에 따른 Fc 부분 1개를 포함하는 3가 이중특이적 항체이다. 항-CD3 Fab 단편은 경쇄 및 중쇄를 포함하고, 여기서 경쇄는 가변 도메인 VH 및 불변 도메인 CL을 포함하는 교차 경쇄이고, 여기서 중쇄는 가변 도메인 VL 및 불변 도메인 CH1을 포함하는 교차 중쇄이다. 각각의 항-BCMA Fab 단편은 경쇄 및 중쇄를 포함하고, 여기서 중쇄는 아미노산 변형 K147E 및 K213E(EU 넘버링에 따름)를 포함하는 CH1 도메인을 포함하고, 여기서 경쇄는 아미노산 변형 E123R 및 Q124K(Kabat에 따라 넘버링됨)(즉, 표 13에 제시된 변형)을 포함하는 대응되는 CL 도메인을 포함한다. Fc 부분은 제1 Fc 체인 및 제2 Fc 체인을 포함하고, 여기서 제1 Fc 체인은 제1 불변 도메인 CH2 및 제1 불변 도메인 CH3을 포함하고, 제2 Fc 체인은 제2 불변 도메인 CH2 및 제2 불변 도메인 CH3을 포함한다. 제1 Fc 체인은 Fc의 N-말단에서 제1 항-BCMA Fab의 C-말단에 결합되고, 제2 Fc 체인은 Fc의 N-말단에서 항-CD3 Fab의 C-말단에 결합된다. 제1 CH3 도메인은 변형 T366S, L368A, 및 Y407V("홀 변형")를 포함하고 제2 CH3 도메인은 변형 T366W("노브 변형")(EU 넘버링에 따름)(즉, 표 12에 제시된 변형)를 포함한다. 추가로, 두 Fc 체인은 모두 변형 L234A, L235A, 및 P329G, 및 선택적으로 D356E 및 L358M(EU 넘버링에 따름)을 더 포함한다. 선택적으로, 제1 CH3 도메인은 아미노산 변형 S354C를 추가로 포함하고, 제2 CH3 도메인은 아미노산 변형 Y349C(EU 넘버링에 따름)를 추가로 포함하여 두 CH3 도메인 사이에 디설파이드 가교가 형성되도록 한다.

[0462] 일부 구체예에서, 항-BCMA Fab 단편은 SEQ ID NO:17의 CDR3H 영역 및 SEQ ID NO:20의 CDR3L 영역 및 다음의 군으로부터 선택된 CDR1H, CDR2H, CDR1L, 및 CDR2L 영역 조합을 포함한다:

[0463] a) SEQ ID NO:21의 CDR1H 영역 및 SEQ ID NO:22의 CDR2H 영역, SEQ ID NO:23의 CDR1L 영역, 및 SEQ ID NO:24의 CDR2L 영역,

[0464] b) SEQ ID NO:21의 CDR1H 영역 및 SEQ ID NO:22의 CDR2H 영역, SEQ ID NO:25의 CDR1L 영역, 및 SEQ ID NO:26의 CDR2L 영역,

[0465] c) SEQ ID NO:21의 CDR1H 영역 및 SEQ ID NO:22의 CDR2H 영역, SEQ ID NO:27의 CDR1L 영역, 및 SEQ ID NO:28의 CDR2L 영역,

[0466] d) SEQ ID NO:29의 CDR1H 영역 및 SEQ ID NO:30의 CDR2H 영역, SEQ ID NO:31의 CDR1L 영역, 및 SEQ ID NO:32의 CDR2L 영역,

[0467] e) SEQ ID NO:34의 CDR1H 영역 및 SEQ ID NO:35의 CDR2H 영역, SEQ ID NO:31의 CDR1L 영역, 및 SEQ ID NO:32의 CDR2L 영역,

[0468] f) SEQ ID NO:36의 CDR1H 영역 및 SEQ ID NO:37의 CDR2H 영역, SEQ ID NO:31의 CDR1L 영역, 및 SEQ ID NO:32의 CDR2L 영역, 및

[0469] g) SEQ ID NO:15의 CDR1H 영역 및 SEQ ID NO:16의 CDR2H 영역, SEQ ID NO:18의 CDR1L 영역, 및 SEQ ID NO:19의 CDR2L 영역.

[0470] 그리고 항-CD3 Fab 단편은 SEQ ID NO:1의 CDR1H 영역, SEQ ID NO:2의 CDR2H 영역, SEQ ID NO:3의 CDR3H 영역,

SEQ ID NO:4의 CDR1L 영역, CDR2L 영역, SEQ ID NO:5의 CDR3L 영역 및 SEQ ID NO:6의 CDR3L 영역을 포함한다.

[0471] 일부 구체예에서, 항-BCMA Fab 단편은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 VH 및 VL을 포함한다:

[0472] a) SEQ ID NO:10의 VH 영역 및 SEQ ID NO:12의 VL 영역,

[0473] b) SEQ ID NO:10의 VH 영역 및 SEQ ID NO:13의 VL 영역,

[0474] c) SEQ ID NO:10의 VH 영역 및 SEQ ID NO:14의 VL 영역,

[0475] d) SEQ ID NO:38의 VH 영역 및 SEQ ID NO:12의 VL 영역,

[0476] e) SEQ ID NO:39의 VH 영역 및 SEQ ID NO:12의 VL 영역,

[0477] f) SEQ ID NO:40의 VH 영역 및 SEQ ID NO:12의 VL 영역, 또는

[0478] g) SEQ ID NO:9의 VH 영역 및 SEQ ID NO:11의 VL 영역; 및

[0479] 항-CD3 Fab 단편은 SEQ ID NO:7의 VH 영역 및 SEQ ID NO:8의 VL 영역을 포함한다.

[0480] 추가 구체예에서, 본 발명에 따른 이중특이적 항체는 다음 SEQ ID NO(하기 표 14a 및 15b에 언급된 바와 같음)들을 포함한다:

[0481] 83A10-TCBcv: 45, 46, 47 (x2), 48 (도 2a)

[0482] 21-TCBcv: 48, 49, 50, 51 (x2) (도 2a)

[0483] 22-TCBcv: 48, 52, 53, 54 (x2) (도 2a)

[0484] 42-TCBcv: 48, 55, 56, 57 (x2) (도 2a)

[0485] 본 명세서에 사용된 용어 "83A10-TCBcv"는 SEQ ID NO:45, SEQ ID NO:46, SEQ ID NO:47(2x), 및 SEQ ID NO:48의 그것의 중쇄 및 경쇄 조합에 의해 특정되고, 도 2a에 도시되고 EP14179705에 기재된 바와 같이 BCMA 및 CD3에 특이적으로 결합하는 이중특이적 항체를 지칭한다.

[0486] 본 명세서에 사용된 용어 "21-TCBcv, 22-TCBcv, 42-TCBcv"는 SEQ ID NO:48, SEQ ID NO:49, SEQ ID NO:50, 및 SEQ ID NO:51 (2x)의 그것의 중쇄 및 경쇄 조합에 의해 특정된 것과 같은 Mab21, SEQ ID NO:48, SEQ ID NO:52, SEQ ID NO:53, 및 SEQ ID NO:54 (2x)의 그것의 중쇄 및 경쇄 조합에 의해 특정된 바와 같은 Mab 22, SEQ ID NO:48, SEQ ID NO:55, SEQ ID NO:56, 및 SEQ ID NO:57-(2x)의 그것의 중쇄 및 경쇄 조합에 의해 특정된 것과 같은 Mab42의 각각의 이중특이적 항체를 지칭하고, 도 2a 에 도시되고 WO 2017/021450에 기재된 것과 같다.

[0487] 바람직한 구체예에서, 이중특이적 항체는 42-TCBcv이다.

[0488] 약학 조성물(Pharmaceutical Compositions)

[0489] 본 발명의 다중특이적, 예를 들어, 이중특이적 항체는 약학 조성물로서 환자에게 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명은 또한 본 발명의 다중특이적, 예를 들어, 이중특이적 항체 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0490] 본 명세서에 사용된 용어 "약학적으로 허용가능한(pharmaceutically acceptable)"은 연방 또는 주 정부의 규제 기관에 의해 승인되었거나, 미국 약전, 유럽 약전 또는 동물, 보다 특히 인간에서의 사용에 대해 일반적으로 인정되는 기타 약전(pharmacopeia)에 나열된 것을 의미한다.

[0491] 적합한 부형제의 예는 물, 식염수, 인산염 완충 식염수, 텍스트로스, 글리세롤, 에탄올 등, 뿐만 아니라 이들의 임의의 조합 중 하나 이상을 포함한다. 많은 경우에, 당, 다가알코올 또는 염화나트륨과 같은 등장화제를 조성물에 포함시키는 것이 바람직한 것이다. 특히, 적합한 부형제의 관련 예에는 (1) 약 1mg/mL 내지 25mg/mL 인간 혈청 알부민을 함유하거나 함유하지 않는 pH 약 7.4의 돌베코 인산염 완충 식염수, (2) 0.9% 식염수(0.9% w/v 염화나트륨(NaCl)), 및 (3) 5%(w/v) 텍스트로스를 포함하고, 트립타민과 같은 항산화제 및 Tween 20[®]과 같은 안정화제를 함유할 수도 있다.

[0492] 당해 분야의 숙련가는 본 발명의 다중특이적, 예를 들어, 이중특이적 항체와 함께 사용하기 위한 부형제 또는 부형제의 적절한 선택은 약학 조성물의 원하는 특성에 의존할 것임을 이해할 것이다.

[0493] **단일 요법 및 요법의 조합(Monotherapies and Combinations Therapies)**

[0494] 일부 구체예에서, 치료는 단일 요법(monotherapy)으로서 환자에 대한 본 발명의 다중특이적, 예를 들어, 이중특이적 항체의 투여를 포함한다.

[0495] 일부 구체예에서, 치료는 조합 요법(combination therapy)으로서 환자에게 본 발명의 다중특이적, 예를 들어, 이중특이적 항체를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조합 요법은 본 발명의 다중특이적, 예를 들어, 이중특이적 항체 및 하나 이상의 추가 치료제(therapeutic agents)를 투여하는 것을 포함한다. 용어 "조합 요법(combination therapy)"은 단일 환자에 대한 선택된 치료제의 투여를 포함하는 것을 의미하고, 체제가 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 또는 동일하거나 상이한 시간에 투여되는 치료를 포함하는 것으로 의도된다.

[0496] 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가 치료제는 탈리도마이드(thalidomide) 및 그의 면역치료 유도체, 항-CD38 항체, 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체, 감마 세크레타제 억제제(GSI), 항-BCMA 항체 약물 접합체 및 항-BCMA CAR T-세포 요법으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0497] 본 명세서에 사용된 용어 "항-CD38 항체(anti-CD38 antibody)"는 인간 CD38에 특이적으로 결합하는 항체에 관한 것이다. 본 발명의 일 구체예에서 항-CD38 항체는 다라투무맷(daratumumab)(US20150246123)이다. 본 발명의 일 구체예에서 항-CD38 항체는 이사투시맷(isatuximab)(SAR650984, US8877899)이다. 본 발명의 일 구체예에서 항-CD38 항체는 MOR202이다(WO 2012041800). 본 발명의 일 구체예에서 항-CD38 항체는 Ab79(US8362211)이다. 본 발명의 일 구체예에서 항-CD38 항체는 Ab19(US8362211)이다. 이러한 항-CD38 항체의 투여량은 최신 기술에 따라 수행되고 각각의 처방 정보에 설명되어 있다. 예를 들어 다라투무맷의 용량은 일반적으로 16mg/kg이다(www.ema.eurppa.eu).

[0498] 본 명세서에 사용된 용어 "탈리도마이드 화합물(thalidomide compound)" 또는 "탈리도마이드 및 면역치료학적 유도체(thalidomide and an immunotherapeutic derivative)"는 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1,3-디온 및 그의 면역치료 유도체에 관한 것이다. 본 발명의 구체예에서 탈리도마이드 화합물은 탈리도마이드(CAS 등록 번호 50-35-1), 레날리도마이드(CAS 등록 번호 191732-72-6), 포말리도마이드(CAS 등록 번호 19171-19-8), CC122(CAS 등록 번호 1398053-45-6) 및 CC-220(CAS 등록 번호 1323403-33-3) 및 각각의 염(바람직하게는 HC1 염 1:1)으로 이루어지는 군으로부터 선택된다. CC-122의 화학식은 2,6-피페리딘디온, 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-3(4H-퀴나졸리닐), 하이드로클로라이드(1:1)이고 CC-220의 화학식은 2,6-피페리딘디온, 3-[1,3-디히드로-4-[[4-(4-모르폴리닐메틸)페닐]메톡시]-1-옥소-2H-이소인돌-2-일]-, (3S)-, 하이드로클로라이드(1:1)이다. CC-220을 제조하는 방법은 예를 들어, US 20110196150에 기재되어 있으며, 그 전체 내용은 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0499] 탈리도마이드 화합물의 투여량은 최신 기술에 따라 수행되며 각각의 처방 정보에 설명되어 있다. 예를 들어 Revlimid®(레날리도마이드) 용량은 일반적으로 반복되는 28일 주기의 1-21일에 1일 1회 25mg이고(www.revlimid.com) 다발성 골수종 치료를 위한 POMALYST®(포말리도마이드) 용량은 일반적으로 1일 4mg이고 반복되는 28일 주기의 1-21일에 경구 투여된다(www.celgene.com). 일 구체예에서, 3-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-4H-퀴나졸리닐-3-일)-피페리딘-2,6-디온은 하루에 약 5 내지 약 50mg의 양으로 투여된다.

[0500] 일 구체예에서, CC-122 및 CC-220은 1일 약 5 내지 약 25mg의 양으로 투여된다. 또 다른 구체예에서, CC-122 및 CC-220은 1일 약 5, 10, 15, 25, 30, 또는 50mg의 양으로 투여된다. 또 다른 구체예에서, 10 또는 25mg의 CC-122 및 CC-220이 하루에 투여된다. 일 구체예에서, CC-122 및 CC-220은 1일 2회 투여된다.

[0501] 본 명세서에 사용된 용어 "항-PD-1 항체"는 인간 PD-1에 특이적으로 결합하는 항체에 관한 것이다.

[0502] 이러한 항체는 예를 들어 WO2015026634(MK-3475, 펌브롤리주맷), US7521051, US8008449, 및 US8354509에 기재되어 있다. 펌브롤리주맷(Keytruda®, MK-3475)은 또한 WO 2009/114335, Poole, R.M. Drugs (2014) 74: 1973; Seiwert, T., et al., J. Clin. Oncol. 32, 5s (suppl; abstr 6011)에도 기재되어 있다.

[0503] 본 발명의 일 구체예에서 PD-1 항체는 MK-3475(WHO Drug Information, Vol. 27, No. 2, pages 161-162 (2013))이고, 이는 WO 2015026634의 도 6에 나타난 종쇄 및 경쇄 아미노산 서열을 포함한다. 펌브롤리주맷(pembrolizumab)의 아미노산 서열은 WO2008156712(경쇄 CDR SEQ ID NO:15, 16, 및 17 및 종쇄 CDR SEQ ID NO:18, 19, 및 20)에 기재되어 있다. 본 발명의 일 구체예에서 PD-1 항체는 니볼루맷이다(BMS-936558, MDX 1106; WHO Drug Information, Vol. 27, No. 1, pages 68-69 (2013), WO2006/121168 WO2015026634에 제시된 아

미노산 서열). 본 발명의 일 구체예에서 PD-1 항체는 다음과 같다: 피딜리주맵(CT-011, hBAT, 또는 hBAT-1로도 알려짐; 아미노산 서열 WO2003/099196 참조; WO 2009/101611, Fried I. et al.; Neuro Oncol (2014) 16 (suppl 5): v111-v112.). 본 발명의 일 구체예에서 PD-1 항체는 MEDI-0680이다(AMP-514, WO2010/027423, WO2010/027827, WO2010/027828, Hamid O. et al.; J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr TPS3087). 본 발명의 일 구체예에서 PD-1 항체는 PDR001이다(Naing A. et al.; J Clin Oncol 34, 2016(suppl; abstr 3060). 본 발명의 일 구체예에서 PD-1 항체는 REGN2810이다(Papadopoulos KP et al.; J Clin Oncol 34, 2016(suppl; abstr 3024)). 본 발명의 일 구체예에서 PD-1 항체는 램브롤리주맵이다(WO2008/156712). 본 발명의 일 구체예에서 PD-1 항체는 WO2008/156712에 기재된 h409A11, h409A16, 또는 h409A17이다. 이러한 항-PD-1 항체의 투여량은 최신 기술에 따라 수행되고 각각의 처방 정보에 설명되어 있다. 예를 들어 Keytruda[®]는 일반적으로 3주마다 체중 kg 당 2mg의 농도로 투여된다(<http://ec.europa.eu/health/documents>).

[0504] 본 명세서에 사용된 용어 "항-PD-L1 항체(anti-PD-L1 antibody)"는 인간 PD-L1에 특이적으로 결합하는 항체에 관한 것이다. 이러한 항체는 예를 들어 WO2015026634, WO2013/019906, WO2010/077634, 및 US8383796에 기술되어 있다. 본 발명의 일 구체예에서 PD-L1 항체는 MPDL3280A(atezolizumab, YW243.55.S70, WO2010/077634, McDermott DF. et al., JCO 2016년 3월 10일 vol. 34 no. 8 833-84)이다. 본 발명의 일 구체예에서 PD-L1 항체는 MDX-1105이다(BMS-936559, WO2007/005874, Patrick A. Ott PA et al., DOI: 10.1158/1078-0432, Clinical Cancer Research-13-0143). 본 발명의 일 구체예에서 PD-L1 항체는 MEDI4736이다(durvalumab, WO 2016/040238 Gilbert J. et al., Journal for ImmunoTherapy of Cancer 20153(Suppl 2):P152). 본 발명의 일 구체예에서 PD-L1 항체는 MSB001071 8C이다(avelumab, Disis ML. et al., Journal of Clinical Oncology, Vol 33, No 15_suppl (May 20 Supplement), 2015: 5509). 본 발명의 일 구체예에서 PD-L1 항체는 WO2016007235에 기재된 바와 같은 SEQ ID NO:16의 VH 서열 및 SEQ ID NO:17의 VL 서열을 포함하는 항-PD-L1 항체이다. 이러한 항-PD-L1 항체의 투여량은 최신 기술에 따라 수행되고 각각의 처방 정보에 기재되어 있다. 예를 들어 아테졸리주맵은 일반적으로 1200mg의 농도로 3주마다 60분에 걸쳐 정맥 주입으로 투여된다(www.accessdata.fda.gov).

[0505] 본 명세서에 사용된 용어 "감마 세크레타제(gamma secretase)"는 감마 세크레타제 절단 서열을 갖는 기질에 결합하고, 감마 세크레타제 절단 부위에서 기질 절단 생성물을 생산하기 위하여 감마 세크레타제 절단 서열의 절단을 촉매하는 것을 포함하는 감마 세크레타제 활성을 나타내는 임의의 단백질 또는 단백질 복합체를 지칭한다. 일 구체예에서, 감마 세크레타제는 다음 서브유닛 중 하나 이상을 포함하는 단백질 복합체이다: 프레세닐린, 니카스트린, 감마-세크레타제 서브유닛 APH-1, 및 감마-세크레타제 서브유닛 PEN-2.

[0506] 본 명세서에 사용된 용어 "감마 세크레타제 억제제(gamma secretase inhibitor)" 또는 "GSI"는 감마 세크레타제의 발현 및/또는 기능을 억제하거나 감소시킬 수 있는 임의의 분자를 지칭한다. 특정 구체예에서, GSI는 감마 세크레타제의 서브유닛(예를 들어, 프레세닐린, 니카스트린, APH-1, 또는 PEN-2)의 발현 및/또는 기능을 감소시킨다. 염, 공결정, 결정형, 전구약물 등과 같은 임의의 형태의 "감마 세크레타제 억제제"가 이 용어에 포함된다. 일부 구체예에서, GSI는 항체 또는 항원-결합 단편, 소분자, 단백질 또는 펩타이드 및 핵산으로부터 선택된다.

[0507] 상기 구체예는 예시적인 것으로 이해되어야 한다. 추가 구체예가 예상된다. 임의의 일 구체예와 관련하여 설명된 임의의 특징은 단독으로, 또는 설명된 다른 특징과 조합하여 사용될 수 있으며, 또한 임의의 다른 구체예 또는 구체예들 중 임의의 다른 것의 하나 이상의 특징과 조합하여 사용될 수 있음을 이해해야 한다. 또한, 첨부된 특허청구범위에 정의된 본 발명의 범위를 벗어남이 없이 위에서 설명하지 않은 균등물 및 변형이 사용될 수도 있다.

[0508] 본 발명의 맥락에서 본 명세서에 기재된 항체 및 방법의 다른 사례 및 변형은 당업자에게 명백할 것이다. 다른 예 및 변형은 첨부된 청구범위에 기재된 바와 같이 본 발명의 범위 내에 있다. 여기에 인용된 모든 문서는 인용된 문서에 제공된 모든 데이터, 표, 도면 및 텍스트를 포함하여 각각 전체적으로 참조로 통합된다.

표 14

표 14a: 항체 서열

SEQ ID NO:	명칭	아미노산 서열
1	CD3 CDR1H	TYAMN
2	CD3 CDR2H	RIRSKYNNYATYYADSVKG
3	CD3 CDR3H	HGNFGNSYVSWFAY
4	CD3 CDR1L	GSSTGAVTTSNYAN
5	CD3 CDR2L	GTNKRAP
6	CD3 CDR3L	ALWYSLWV
7	CD3 VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMNWVR QAPGKGLEWVSRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFA YWGQGITLVTVSS
8	CD3 VL	QAVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWV QEKPGQAFRLIGGTNKRAPGTPARFSGSLGGKAALT LSGAQPEDEAEYYCALWYSLWVFGGGTKLTVL
9	83A10 VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVR QAPGKGLEWVSAISGGSTYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVLGWFDYWGQGITLV TVSS
10	Mab21 VH Mab22 VH Mab42 VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMGWV RQAPGKGLEWVSAISGPGSTYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVLGWFDYWGQGITLV TVSS
11	83A10 VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLE PEDFAVYYCQYGYPPDFTFGQGTKVEIK
12	Mab21 VL Mab27 VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSEYYLAWYQQ KPGQAPRLIEHASTRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLE PEDFAVYYCQYGYPPDFTFGQGTKVEIK

[0509]

	Mab33 VL Mab39 VL	
13	Mab22 VL	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSYYLAWYQQ KPGQAPRLLISGAGSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLE PEDFAVYYCQYGYPPDFTFGQGTKVEIK
14	Mab42 VL	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSDEYLSWYQQ KPGQAPRLLIHSASTRATGIPDRFSGSGSGTDFTLAISRLE PEDFAVYYCQYGYPPDFTFGQGTKVEIK
15	83A10 CDR1H	SYAMS
16	83A10 CDR2H	AISGSGGSTYYADSVKG
17	83A10 CDR3H Mab21 CDR3H Mab22 CDR3H Mab42 CDR3H Mab27 CDR3H Mab33 CDR3H Mab39 CDR3H	VLGWFDY
18	83A10 CDR1L	RASQSVSSSYLAW
19	83A10 CDR2L	YGASSRAT
20	83A10 CDR3L Mab21 CDR3L Mab22 CDR3L Mab42 CDR3L	QQYGYPPDFT
21	Mab21 CDR1H Mab22 CDR1H Mab42 CDR1H	DNAMG

[0510]

22	Mab21 CDR2H Mab22 CDR2H Mab42 CDR2H	AISGPGSSTYYADSVKG
23	Mab21 CDR1L	RASQSVSEYYLAW
24	Mab21 CDR2L	EHASTRAT
25	Mab22 CDR1L	RASQSVSSYYLAW
26	Mab22 CDR2L	SGAGSRAT
27	Mab42 CDR1L	RASQSVSDEYLSW
28	Mab42 CDR2L	HSASTRAT
29	Mab27 CDR1H	SAPMG
30	Mab27 CDR2H	AISYIGHTYYADSVKG
31	Mab27 CDR1L Mab33 CDR1L Mab39 CDR1L	RASQSVSEYYLA
32	Mab27 CDR2L Mab33 CDR2L Mab39 CDR2L	HASTRAT
33	Mab27 CDR3L Mab33 CDR3L Mab39 CDR3L	QQYGYPPDFT
34	Mab33 CDR1H	TNAMG
35	Mab33 CDR2H	AINRFGGSTYYADSVKG
36	Mab39 CDR1H	QNAMG

[0511]

37	Mab39 CDR2H	AISPTGFSTYYADSVKG
38	Mab27 VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSAPMGWVR QAPGKGLEWVS AISYIHTYYADSVKGRFTISRDN SKNT LYLQMNSLR AEDTAVYYCAKVLGWFDYWGQGTLVTV SS
39	Mab33 VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFYTNAMGWV RQAPGKGLEWVSAINRFGGSTYYADSVKGRFTISRDN SK KNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAKVLGWFDYWGQGTL VTVSS
40	Mab39 VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTQNAMGWV RQAPGKGLEWVS AISPTGFSTYYADSVKGRFTISRDN SK NTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAKVLGWFDYWGQGTLV TVSS
41	83A10 BCMA CH1 Mab21 BCMA CH1 Mab22 BCMA CH1 Mab42 BCMA CH1	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVEDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKVEPKSC
42	83A10 BCMA CL Mab21 BCMA CL Mab22 BCMA CL Mab42 BCMA CL	RTVAAPS VFIFPPSDRKLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
43	CD3 CH1	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKVEPKSC
44	CD3 CL	ASVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
45	83A10 knob HC	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVR QAPGKGLEWVS AISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SK NTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAKVLGWFDYWGQGTLV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVEDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVEPKSCDGGGSGGG

[0512]

		GSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYAN WVQEKPGQAFRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLLGGKAA LTLGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHCTPPCPAPE AAGGSPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
46	83A10 hole HC	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVR QAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVLGWFDYWGQGT TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVEDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVEPKSCDKTHCTPPCP APEAAGGSPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPR EPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
47	83A10 LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASRATGIPDRFSGSGSGTDFLTISRLE PEDFAVYYCQYGYPPDFTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDRKLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
48	CD3 LC	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMNWVR QAPGKGLEWVSRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFA YWGQGT LTVSSASVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC
49	Mab21 knob HC	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDNAMGWV RQAPGKGLEWVSAISGPGSGSTYYADSVKGRFTISRDN NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVLGWFDYWGQGT LTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVEDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS

[0513]

		LGTQTYICNVNHKPSNTKVDEKVEPKSCDGGGSGGG GSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYAN WVQEKPGQAFRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLLGGKAA LTLGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDEKVEPKSCDKHTCPCPAPE AAGGPSVFLFPPKPKDILMISRTPETCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
50	Mab21 hole HC	EVQLLES GGG LVQPGGSLRLSCAASGFTFSDNAMGWV RQAPGKGLWVSAISGPGSSTYYADSVKGRFTISRDN NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVLGWFYWGQGLV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVEDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDEKVEPKSCDKHTCPCP APEAAGGPSVFLFPPKPKDILMISRTPETCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPR EPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
51	Mab21 LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSEYYLAWYQQ KPGQAPRLIEHASTRATGIPDRFSGSGSGTDFLTISRLE PEDFAVYYCQYGYPPDFTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFI FPSSDRKLGSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWQVDNAL QSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSITLTLKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
52	Mab22 knob HC	EVQLLES GGG LVQPGGSLRLSCAASGFTFSDNAMGWV RQAPGKGLWVSAISGPGSSTYYADSVKGRFTISRDN NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVLGWFYWGQGLV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVEDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDEKVEPKSCDGGGSGGG GSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYAN WVQEKPGQAFRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLLGGKAA LTLGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDEKVEPKSCDKHTCPCPAPE

[0514]

		AAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPTEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
53	Mab22 hole HC	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDNAMGWV RQAPGKGLEWVSAISGPSSTYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVLGWFDYWGQGTLV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVEDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDEKVEPKSCDKHTCPCP APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPTEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPR EPQVCTLPSPRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
54	Mab22 LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSYLAWYQQ KPGQAPRLISGAGSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLE PEDFAVYYCQYGYPPDFTFGQGTKEIKRTVAAPSVFI FPPSDRKLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKSTYLSLSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
55	Mab42 knob HC	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDNAMGWV RQAPGKGLEWVSAISGPSSTYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVLGWFDYWGQGTLV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVEDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDEKVEPKSCDGGGSGGG GSQAVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSGTAVTTSNYAN WVQEKPGQAFRLIGGTNKRAPGTARFSGSLGGKAA LTLGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDEKVEPKSCDKHTCPCPAPE AAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPTEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0515]

56	Mab42 hole HC	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDNAMGWV RQAPGKGLEWVSAISGPSSTYYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVLGWFDYWGQGTLV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVEDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDEKVEPKSCDKHTCPCP APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPTEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPR EPQVCTLPSPRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
57	Mab42 LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSYLAWYQQ KPGQAPRLIHSASTRATGIPDRFSGSGSGTDFTLISRLE PEDFAVYYCQYGYPPDFTFGQGTKEIKRTVAAPSVFI FPPSDRKLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKSTYLSLSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

주) SEQ ID NO:20 및 SEQ ID NO:33는 동일

[0516]

표 14b: 항체 서열(짧은 목록)

	SEQ ID NO:							
CD3 항체	VH	VL	CDR1H	CDR2H	CDR3H	CDR1L	CDR2L	CDR3L
	7	8	1	2	3	4	5	6
BCMA 항체	VH	VL	CDR1H	CDR2H	CDR3H	CDR1L	CDR2L	CDR3L
83A10	9	11	15	16	17	18	19	20
Mab21	10	12	21	22	17	23	24	20
Mab22	10	13	21	22	17	25	26	20
Mab42	10	14	21	22	17	27	28	20
Mab27	38	12	29	30	17	31	32	33
Mab33	39	12	34	35	17	31	32	33
Mab39	40	12	36	37	17	31	32	33

[0517]

표 15

표15a: 추가적 구성체(construct)

	SEQ ID NO:			
단편/구성체	83A10	Mab21	Mab22	Mab42
BCMA CH1	41	41	41	41
BCMA CL	42	42	42	42
CD3 CH1	43	43	43	43
CD3 CL	44	44	44	44

[0518]

표 15b: 추가적 구성체(construct)

	SEQ ID NO:			
구성체	83A10	Mab21	Mab22	Mab42
BCMA VH_CH1cvx CD3 VL_CH1 Fcknob LALA PG (knob HC)	45	49	52	55
BCMAcv HC hole LALA PG (hole HC)	46	50	53	56
BCMAcv hum IgG1 LC (BCMA LC)	47	51	54	57
CD3 VH_CL (CD3 LC)	48	48	48	48

[0519]

[0520]

실시예

[0521]

이 실시예는 제한이 아니라 예시를 위해 제공된다.

[0522]

실시예 1: 재발성/불응성 다발성 골수종(RRMM)에서 CC-93269의 임상 연구: 코호트 1-7

[0523]

이 연구에는 사전 BCMA-유도 요법 없이 3회 이상의 사전 요법을 받은 19명의 RRMM 환자가 포함되었다. 사전 치료에는 자가 줄기 세포 이식, 동종 줄기 세포 이식, 레날리도마이드, 포말리도마이드, 보르테오미드, 카르필조미드, 및 다라투무맙(DARA)이 포함되었다. 모든 환자는 마지막 요법에 불응성인 MM을 가졌다.

[0524]

BCMA에 2가로, CD3에 1가로 특이적으로 결합하는 이중특이적 항체인 CC-93269(42-TCBcv)를, 28일 동안, 주기 1-3의 경우 1, 8, 15, 및 22일; 주기 4-6의 경우 1 및 15일; 주기 7 이상의 경우 1일에 2시간에 걸쳐 정맥 내

투여하였다. 14명의 환자는 각각의 간격으로 고정 용량의 CC-93269를 수용하였다: 0.15mg(코호트 1, n=1), 0.5mg(코호트 2, n=1), 1.5mg(코호트 3, n=1), 3mg(코호트 4, n=4), 6mg(코호트 5, n=3), 또는 10mg(코호트 6, n=4). 5명의 환자는 주기 1의 1일에 6mg의 개시 용량을 수용한 후, 주기 1의 8일 및 그 이후에 10mg의 용량을 수용하였다(코호트 7, n=5).

효능:

반응은 IMWG(International Myeloma Working Group) 균일 반응 기준(Rajkumar, 2011a; Kumar, 2016)을 사용하여 주기 2의 1일에 시작하는 모든 주기와 치료 종료 시 평가되었다. 평가 가능한 경우 최소잔류질환(MRD)은 EuroFlow 평가와 NGS(차세대 시퀀싱(next-generation sequencing))에 의해 평가되었다. MRD 음성은 10^5 개의 유핵 세포에서 1개 미만의 종양 세포의 최소 민감도가 달성된 경우에만 보고되었다.

6mg 이상의 CC-93269(코호트 5~7)로 치료받은 12명의 환자 중, 10명의 환자가 부분 반응(PR) 이상(전체 반응률: 83.3%)을 달성하였고, 그 중 7명(58.3%)은 매우 우수한 부분 반응(VGPR) 이상 및 4명(33.3%)은 엄격한 완전 반응(sCR)을 보였고; 9명(75.0%)의 환자가 MRD 음성 판정을 받았다(표 16). 반응까지의 중위 시간은 4.2주(범위 4.0-13.1)였다. 이 데이터는 6mg 이상의 CC-93269의 용량이 임상적으로 활성임을 제시하였다.

3mg의 연속 투여 후 코호트 4의 4명의 환자에서 어떠한 반응도 관찰되지 않았고(표 16), 이는 이 투여량이 최적 이 아닌 임상 활성과 관련되어 있음을 시사한다.

6mg 이상의 용량에서 약동학(PK) 데이터는 CC-93269의 다중 투여 후 노출의 큰 증가를 보여주었으며, 이는 첫 번째 투여 후 상당한 TMDD(target-mediated drug disposition) 및 BCMA-양성 골수종 세포의 제거를 시사한다. 이 현상은 3mg 용량에서는 관찰되지 않았다. 이러한 데이터는 3mg 용량이 대부분의 대상체에게 표적 포화가 아 니고 추가 안전 여유를 제공함을 시사한다.

표 16

효능, n (%)	< 6mg으로 치료받은 환자 (n = 7)	≥6mg으로 치료받은 환 자 (n = 12)	모든 환자 (N =19)
전체 반응 (PR 이상)	0 (0)	10 (83.3)	10 (52.6)
VGPR 이상	0 (0)	7 (58.3)	7 (36.8)
MRD 음성	NA	9 (75.0)	NA
최적 반응			
엄격한 완전 반응 + 완전 반 응 (sCR + CR)	0 (0)	4 (33.3)	4 (21.1)
매우 우수한 부분 반응 (VGPR)	0 (0)	3 (25.0)	3 (15.8)
부분 반응 (PR)	0 (0)	3 (25.0)	3 (15.8)
최소 반응 (MR)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
안정 병변 (SD)	4 (57.1)	0 (0)	4 (21.1)
진행 병 (PD)	2 (28.6)	1 (8.3)	3 (15.8)
평가할 수 없음	1 (14.3)	1 (8.3)	2 (10.5)

안전성:

CRS 예방은 첫 번째 용량에 대해 텍사메타손(최대 20mg의 정맥 주사 또는 등가물)으로 시행되었고 6mg 이상을 투여받는 환자의 경우 용량을 증량하였다. 코호트 1-4에서, 텍사메타손은 전투약(premedication)으로 사용되지 않았다.

환자는 CRS와 관련된 임상 징후 및 증상에 대해 모니터링되었고(Lee, 2014), CRS 이벤트는 일반적인 CTCAE CRS 등급 척도에 따라 등급이 매겨지고 치료되었다(Lee, 2015).

3mg 이하 CC-93269의 연속 투여는, CRS 예방제가 이 투여량으로 투여되지 않았음에도 불구하고, 내약성이 우수한 것으로 밝혀졌다. 최대 1등급의 사이토카인 방출 증후군이 3mg 이하 CC-93269의 고정 용량에서 관찰되었다(도 4).

- [0535] 6mg CC-93269의 연속 용량을 받은 코호트 6에서, 최대 등급 2의 CRS가 관찰되었고, 여기서 모든 CRS 이벤트는 주기 1에서 발생하였다. 첫 번째 용량으로 6mg CC-93269, 주기 1의 8일(코호트 7)에 10mg을 투여받은 1명의 환자는 CRS 환경의 연구에서 사망하였다. 이 환자에서, 3등급 CRS가 6mg의 주기 1의 1일에 첫 번째 투여 후 관찰되었고, 5등급 CRS가 10mg의 주기 1의 8일에 두 번째 투여 후 관찰되었다(도 4). 이 환자는 등록 당시 광범위한 골수 외 질환, 동시 감염(concurrent documented infection)(*Clostridium difficile*), 및 사망 당시 감염 의심이 있었다.
- [0536] 27건의 CRS 이벤트 중 8건(29.6%)은 텍사메타손으로 관리되었고 10건(37.0%)은 토실리주맙으로 관리되었다.
- [0537] **실시예 2: 재발성/불응성 다발성 골수종(RRMM)에서 CC-93269의 임상 연구: 코호트 8-9**
- [0538] 코호트 8과 9는 임상 활동과 전반적인 안전성 프로파일의 균형, 특히 첫 번째 주기에서 중증 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 위험을 최소화하기 위한 목표로 새로운 투여 요법을 받았다.
- [0539] CC-93269는 28일 동안, 주기 1-3의 경우 1, 8, 15, 및 22일; 주기 4-6의 경우 1 및 15일; 주기 7 이상의 경우 1일에 2시간에 걸쳐 정맥 내 투여되었다. 환자는 주기 1의 1일에 3mg의 개시 용량을 투여받은 다음, 주기 1의 8일 및 그 이후에 6mg의 용량을 투여받았다. 코호트 8(n=6) 및 9(n=5)는 골수 형질 세포의 백분율 및/또는 골수 외 질환의 존재에 따라 기준선 다발성 골수종 중앙 부담이 다르다(50% 이하의 골수 형질 세포 [생검 또는 흡인] 및 5 이하의 골수 외 병변을 갖는 대상체를 포함하는 코호트 8 및 50% 초과 골수 형질 세포 또는 5 초과 골수 외 병변을 갖는 대상체를 포함하는 코호트 9). 3등급 이상의 CRS를 경험한 코호트 1-7의 유일한 환자가 등록 시 광범위한 골수 외 질환을 가졌다는 근거에 기반하여 내약성의 가능한 차이를 평가하기 위해 중앙 부담이 더 낮고(코호트 8) 더 높은(코호트 9) 환자를 등록하였다.
- [0540] 안전성:
- [0541] 코호트 8과 9에서, 모든 환자는 첫 번째 용량, 두 번째 용량, 모든 용량 증량 전 및 주기 1 내지 6 사이에 발생한 2주 이상의 투여 중단 후에 CRS에 대한 예방으로 텍사메타손(최대 20mg의 정맥 주사 또는 등가물)을 투여받았다. 실시예 1의 코호트 1-7과 동일한 방식으로 CRS에 대해 환자를 모니터링하고 등급을 매기고 치료하였다.
- [0542] 3/6mg 투여 요법을 받은 11명의 환자 중 6명(54.5%)만이 CRS를 경험한 반면, 6mg, 6/10mg, 또는 10mg 용량을 투여받은 12명의 대상체 중 12명(100%)이 CRS를 경험하였다(실시예 1의 코호트 5~7). CRS 이벤트의 감소된 빈도 외에도, 코호트 8과 9에서 CRS의 중증도는 코호트 5-7과 비교하여 일반적으로 감소하였다. 코호트 8과 9에서 보고된 모든 CRS 이벤트는 1등급(n=6/8[75%]) 또는 2등급(n=2/8[25%])의 중증도를 나타내었고, 3등급 이상의 CRS 이벤트는 보고되지 않았다. 2등급 이상의 이벤트는 6mg, 6/10mg, 또는 10mg 용량을 투여받은 12명 대상체 중 6명(50%)과 비교하여 3/6mg을 투여받은 11명 대상체 중 2명(18.2%)에서만 보고되었다(도 4). 코호트 8과 9의 모든 CRS 이벤트는 토실리주맙 및/또는 텍사메타손을 포함한 표준 치료로 해결되었다.
- [0543] 더 낮은 중앙 부담(코호트 8)과 비교하여 더 높은 다발성 골수종 중앙 부담, 즉 골수 형질 세포 백분율 또는 골수 외 병변의 수(코호트 9)를 갖는 대상체에서 CRS 빈도 또는 중증도의 증가가 관찰되지 않았다.
- [0544] 실시예 1 및 2의 모든 코호트 1 내지 9에 걸쳐, CRS의 최초 발병까지의 시간 중간값은 1일이었고, CRS의 최초 발병까지의 최대 시간은 3일이었다. CRS 이벤트의 대부분은 C1D1의 첫 번째 용량에서 발생하였고(73.3%), C1D8의 두 번째 용량에서는 덜 빈번하게 발생하였으며(23.3%) 후속 용량에서는 거의 발생하지 않았고(2.7%, 여기서 등급 ≤2 이벤트로 제한됨), 이는 지속적인 투여로 CRS의 위험이 감소함을 시사한다(도 5).
- [0545] 실시예 1 및 2의 모든 코호트 1 내지 9에 걸쳐, CRS 이벤트의 기간 중간값은 2일(1 내지 7일 범위, 36개 이벤트 중 4개만이 3일 이상 지속됨)이었다.
- [0546] 효능:
- [0547] 반응은 실시예 1의 코호트 1-7과 동일한 방식으로 평가되었다. 코호트 8 및 9의 대상체(3mg의 개시 용량에 대해 ≥6mg의 유지 용량을 추가로 받은)는 실시예 1의 코호트 1 내지 4의 대상체(≤3mg의 유지 용량을 받음)와 비교하여 개선된 반응을 입증하였다.
- [0548] 최대 6mg(3/6mg 및 6mg)으로 치료한 환자의 객관적 반응율은 최대 10mg(6/10mg 및 10mg)으로 치료한 환자보다 낮았다. 최대 6mg(코호트 5, 8, 및 9)으로 치료된 환자 중 총 5건의 반응이 보고되어 35.7%의 객관적 예비 반응율이 나타났다. 10mg의 유지 용량으로 치료된 9명의 대상체(코호트 6 및 7) 중에서 총 8건의 반응이 보고되어 88.9%의 객관적 예비 반응율이 나타났다(표 17).

[0549] 이러한 데이터는 3/6mg으로 시작하는 투여 일정은 CRS를 감소시킬 수 있지만, 10mg의 더 높은 유지 용량이 효능을 개선하여, 3/6/10mg 요법을 뒷받침할 수 있음을 시사한다.

표 17

[0550]

효능, n (%)	최대 3mg으로 치료받은 환자 (n = 7)	최대 6mg으로 치료받은 환자 (n = 14)	최대 10mg으로 치료받은 환자 (n = 9)
전체 반응 (PR 이상)	0 (0)	5 (35.7)	8 (88.9)
최적 반응			
엄격한 완전 반응 + 완전 반응 (sCR + CR)	0 (0)	1 (7.1)	4 (44.4)
매우 우수한 부분 반응 (VGPR)	0 (0)	1 (7.1)	3 (33.3)
부분 반응 (PR)	0 (0)	3 (21.4)	1 (11.1)
최소 반응 (MR)	0 (0)	0 (0)	0
안정 병변 (SD)	4 (57.1)	1 (7.1)	0
진행 병 (PD)	2 (28.6)	5 (35.7)	0
평가할 수 없음	1 (14.3)	3 (21.4)	1 (11.1)

[0551] 실시예 3: MM 세포주의 CC-93269-매개 사이토카인 방출, T-세포 활성화, T-세포 증식, 및 재인도 용해 (redirected lysis)에 대한 텍사메타손의 효과

[0552]

ATCC(Manassa, VA)에서 구입한 4개의 BCMA-발현 종양 세포주(다발성 골수종 세포주: BCMA high-H929(카탈로그 번호 CRL-9068), BCMA A mid-SKMM2 및 -MM. 1S(카탈로그 번호 ACC-430) 및 BCMA low-KMS12-PE(카탈로그 번호 ACC-606))는 3명의 독립적인 건강한 공여자(Bloodworks Northwest, Seattle, WA)의 T-세포와 1:1의 E:T 비율, 즉 1 T 세포: 1 골수종 세포로 공동 배양되었다. 공동-배양물은 72시간 동안 임상적으로 관련된 용량의 텍사메타손(DEX: 0.0014 μ M-1 μ M) 또는 대조군 디메틸 설펍사이드(DMSO), 및 다양한 농도(6.4-500ng/mL; 0.033-2.6nM)의 CC-93269로 공동-처리되었다.

[0553]

텍사메타손은 Milliplex 인간 사이토카인/케모카인 자기 비드 다중 분석(Millipore Sigma, Temecula, MA)을 사용하고 제조업체의 권장 사항에 따라 측정된 바와 같이 IL-2(48.3-74.1%), GM-CSF(47.5-67.8%), 및 TNF- α (46.3-61.8%)의 CC-93269-매개 방출을 낮췄다. 감소율은 DMSO 대조군에 대한 1 μ M DEX의 공동-처리를 비교하여 테스트된 CC-93269의 최고 농도에서 결정되었다. ForeCyt 소프트웨어(Intellicyt)를 사용하여 2.29 내지 7500pg/mL 범위의 표준 곡선에 따라 사이토카인 수준을 계산하였다. CC-93269로 유도된 사이토카인 분비에 대한 텍사메타손의 효과는, 다음 공식에 따라, DMSO 대조군 및 테스트된 CC-93269의 최고 농도와 비교한 1 μ M 텍사메타손의 억제율을 계산하여 결정되었다: 억제율 = 100 x ([사이토카인 농도, DMSO 대조군]-[사이토카인 분비, 1 μ M 텍사메타손]) / [사이토카인 농도, DMSO 대조군].

[0554] 도 6은 한 명의 건강한 공여자의 공여자 T 세포와의 공동-배양물로부터의 사이토카인 분비를 예시하고; 3명의 독립적인 건강한 공여자 모두의 결과는 표 18에 요약되어 있다.

표 18

[0555]

표적 세포주	CC-93269-유도된 사이토카인 분비에 대한 1 μ M DEX 후 감소율(%)					
	GM-CSF		IL-2		TNF- α	
	평균	SD	평균	SD	평균	SD
H929	67.8	8.1	74.1	8.6	61.8	9.6
MM1S	66.7	6.5	57.6	8.6	50.3	4.7
SKMM2	56.1	5.5	56.5	3.6	46.3	9.5
KMS12-PE	47.5	6.2	48.3	2.2	53.9	11.8

[0556] 텍사메타손은 BCMA+ 종양 세포주(예: 다발성 골수종 세포주)의 CC-93269-유도된 CD4 및 CD8 T 세포 활성화, 증식, 및 용해를 재인도하는 데 최소한의 영향을 미쳤다.

[0557] 도 7은 한 명의 건강한 공여자의 공여자 T 세포와 공동-배양 후 BCMA+ 종양 세포주의 CC-93269-유도된 재인도된 용해를 설명하고; 3명의 독립적인 건강한 공여자 모두의 결과가 표 19에 요약되어 있다. 96-웰 둥근 바닥 플레이트 및 100 μ L의 최종 부피에서, 다양한 농도의 텍사메타손과 조합된 다양한 농도의 CC-93269의 존재하에, 1×10^4 CellTrace Violet-표지 T-세포를 1×10^4 CellTrace CFSE-표지 표적 세포로 플레이팅하였다(7점 용량 반응). 공동 배양물을 37° C에서 5% CO₂와 함께 배양하였다. 72시간의 배양 후, 배양 상층액을 채취하고 -80° C에서 보관하였다. 세포는 실온에서 30분 동안 제조업체의 지침에 따라 Live/Dead Fixable Aqua Dead Cell Stain으로 표시되었다. 그 후, 세포는 50 μ L의 유동 염색 완충액의 최종 부피에서 세포 표면 마커: CD2, CD3, CD4, CD8, CD69, CD25, HLA-DR, 및 CD154에 대한 항체로 염색되었다. 세포 표면 분자에 대한 염색 후, 세포를 150 μ L 유동 염색 완충액으로 1회 세척하고, 50 μ L의 BD Cytotfix 고정 완충액에 재현탁하고, 실온에서 30분 동안 배양하였다. 세포를 IQUE Screener plus 기기(Intellicyt, Albuquerque, NM)에서의 분석을 위해 150 μ L의 유동 염색 완충액으로 세척하고 50 μ L의 유동 염색 완충액의 최종 부피에 재현탁하였다. 100% 생존율은 CC-93269 또는 텍사메타손을 첨가하지 않은 상태에서 살아있는 종양 세포의 절대 세포 수에 의해 결정되었고; 0개의 살아있는 세포의 절대 세포 수를 사용하여 종양 세포의 100% 사멸을 정의하였다. IC50은 지정된 노출 시간 후 기준선과 최대값 사이의 중간 반응을 억제하는 CC-93269의 농도를 나타낸다. IC50 값은 GraphPad Prism(버전 5.0) 소프트웨어를 사용하여 비선형 회귀 분석, S자형 용량-반응을 사용하여 계산되었다.

표 19

[0558]

표적 세포주	IC50 (ng/ml)				% 살아있는 종양 세포			
	DMSO		1 μ M Dex		DMSO		1 μ M Dex	
	평균	SD	평균	SD	평균	SD	평균	SD
H929	3.42	2.76	6.52	3.32	1.61	0.97	2.11	2.22
MM1S	0.21	0.24	3.31	3.83	1.5	0.79	0.98	0.27
SKMM2	0.09	0.08	0.34	0.32	2.68	0.01	3.5	0.24
KMS12-PE	0.2	0.13	3.61	2.48	3.71	1.09	5.8	2.66

[0559]

도 8은 한 명의 건강한 공여자의 공여자 T 세포와 공동-배양 후 CC-93269-유도된 T 세포 활성화 및 증식을 도시한다. CC-93269의 양 증가에 대한 반응으로 증식하는 CD4+ 및 CD8+ T-세포는, T-세포 단독 배양과 비교하여, 종양 세포주와 건강한 공여자 T-세포의 공동배양 후 CellTrace Violet의 희석을 나타낸 CD4+ 및 CD8+ T-세포의 백분율의 삼중 샘플의 평균 $\pm$ 표준 편차(SD)로 그래프화되었다. CC-93269의 증가량에 대한 반응으로 활성화 마커 CD69, CD25, HLA-DR, 및 CD154를 발현하는 CD4+ 및 CD8+ T-세포의 백분율은, T-세포 단독 배양과 비교하여, 종양 세포주와 건강한 공여자 T-세포의 공동배양 후 활성화 마커를 발현하는 CD4+ 및 CD8+ T-세포의 백분율의 삼중 샘플의 평균 $\pm$ SD로 그래프화되었다. 증식 데이터와 활성화 마커의 발현 모두는 ForCyt 소프트웨어(Intellicyt)를 사용하여 분석되었다.

[0560]

텍사메타손 공동 치료는 CC-93269-매개 세포독성 활성화에 대한 억제 영향은 최소화하였지만, 사이토카인 분비를 강력하게 억제하여, 사이토카인 방출 증후군의 임상 관리에 대한 잠재적인 이점을 나타낸다.

[0561]

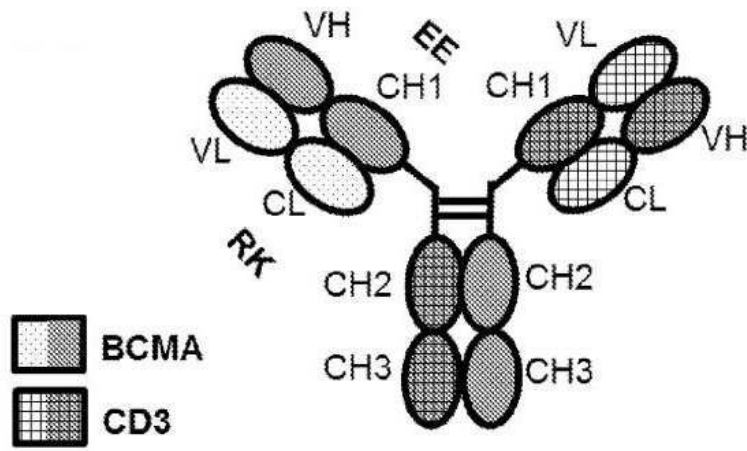
등가물

[0562]

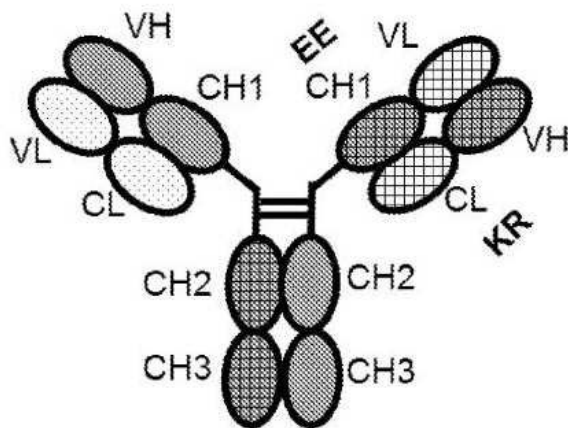
본 발명은 그 특정 실시예를 참조하여 상세하게 설명되지만, 기능적으로 등가인 변형이 본 발명의 범위 내에 있음이 이해될 것이다. 실제로, 본 명세서에 도시되고 설명된 것 이외에 본 발명의 다양한 변형이 전술한 설명 및 첨부 도면으로부터 당업자에게 명백할 것이다. 이러한 변형은 첨부된 청구항의 범위에 속하는 것으로 의도된다. 당업자는 일상적인 실험으로 본 명세서에 기재된 본 발명의 특정 실시예에 대한 많은 등가물을 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 이러한 등가물은 다음의 청구범위에 포함되도록 의도된다.

도면

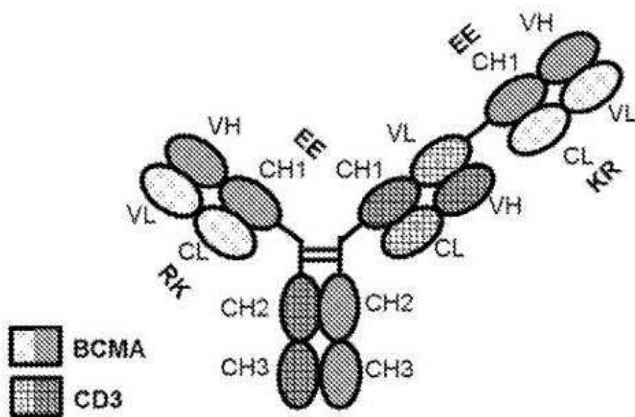
도면1a



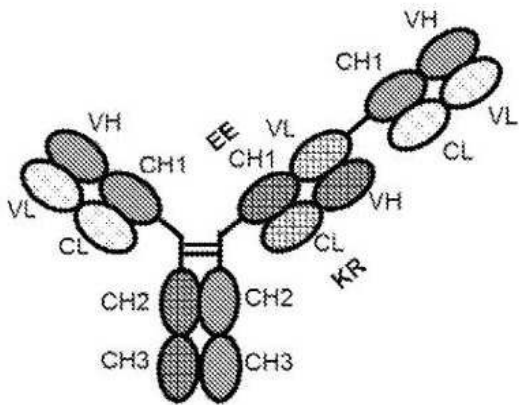
도면1b



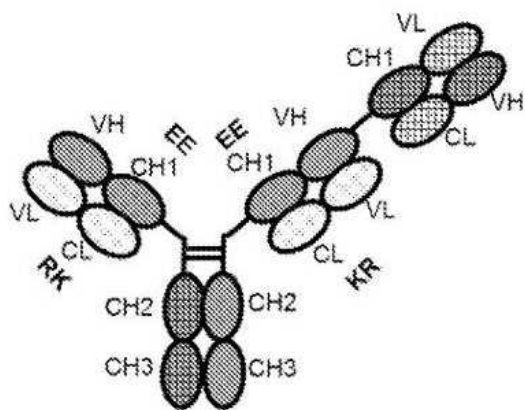
도면2a



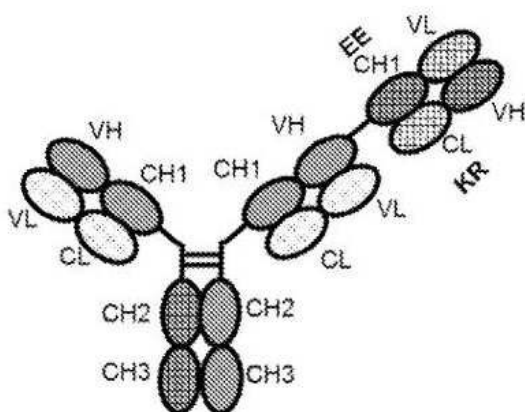
도면2b



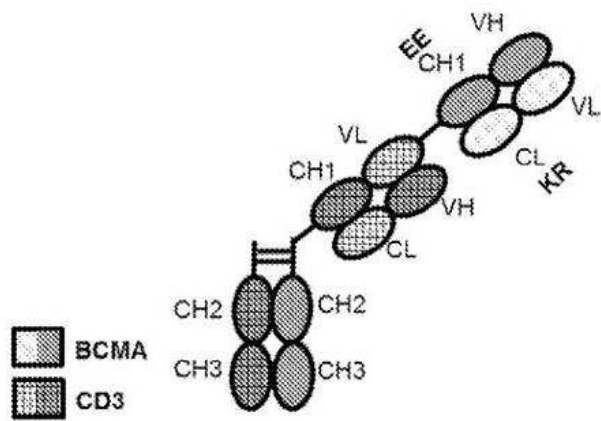
도면2c



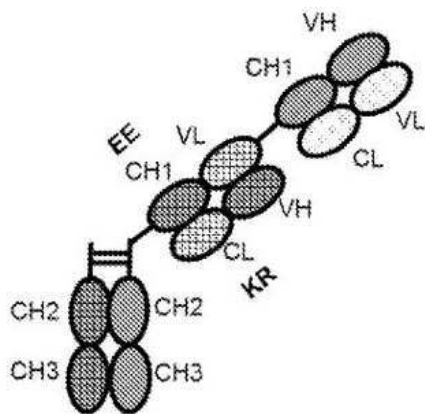
도면2d



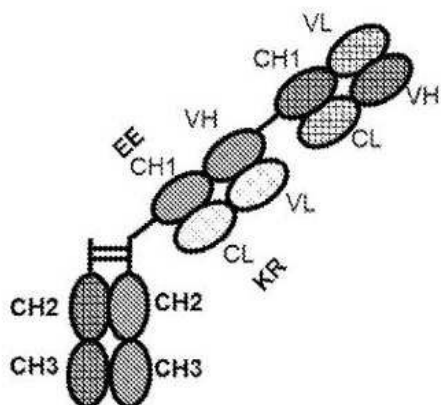
도면3a



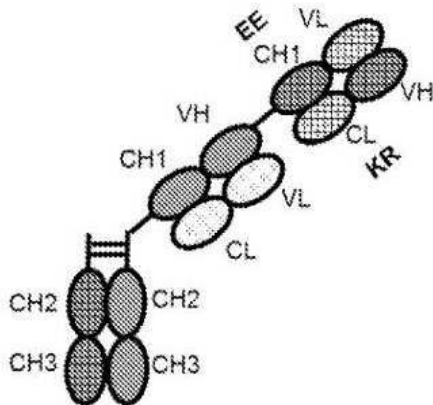
도면3b



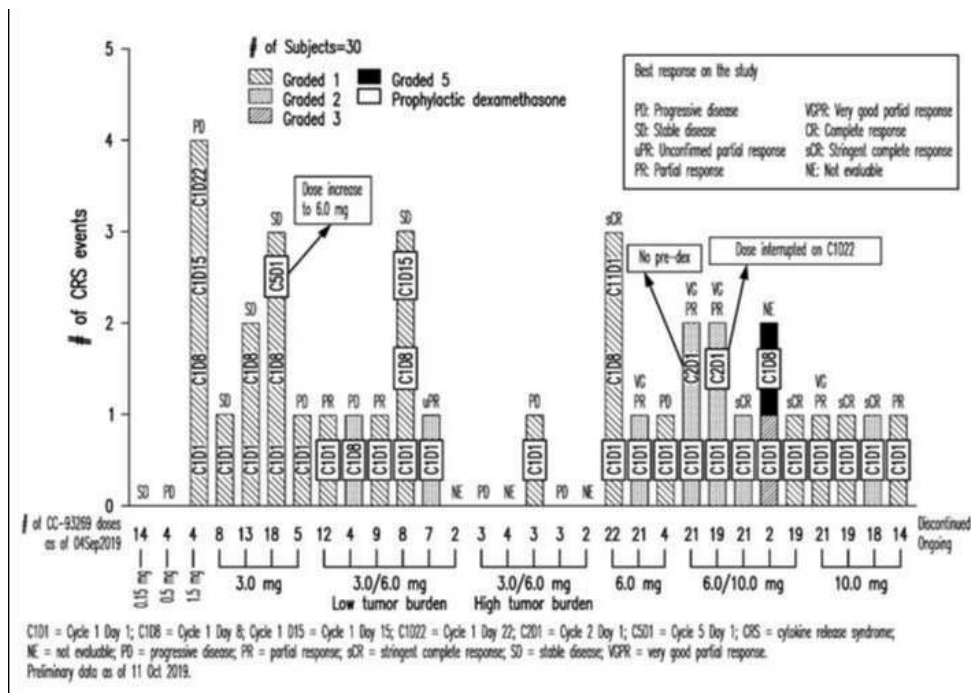
도면3c



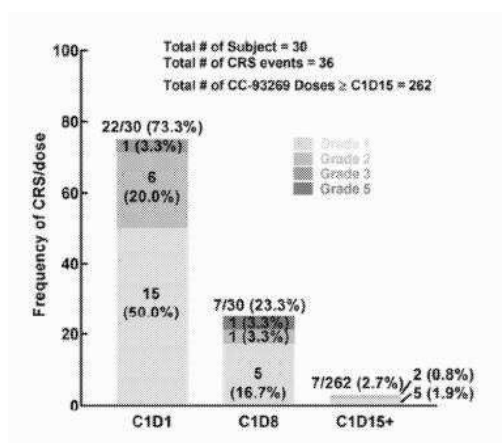
도면 3d



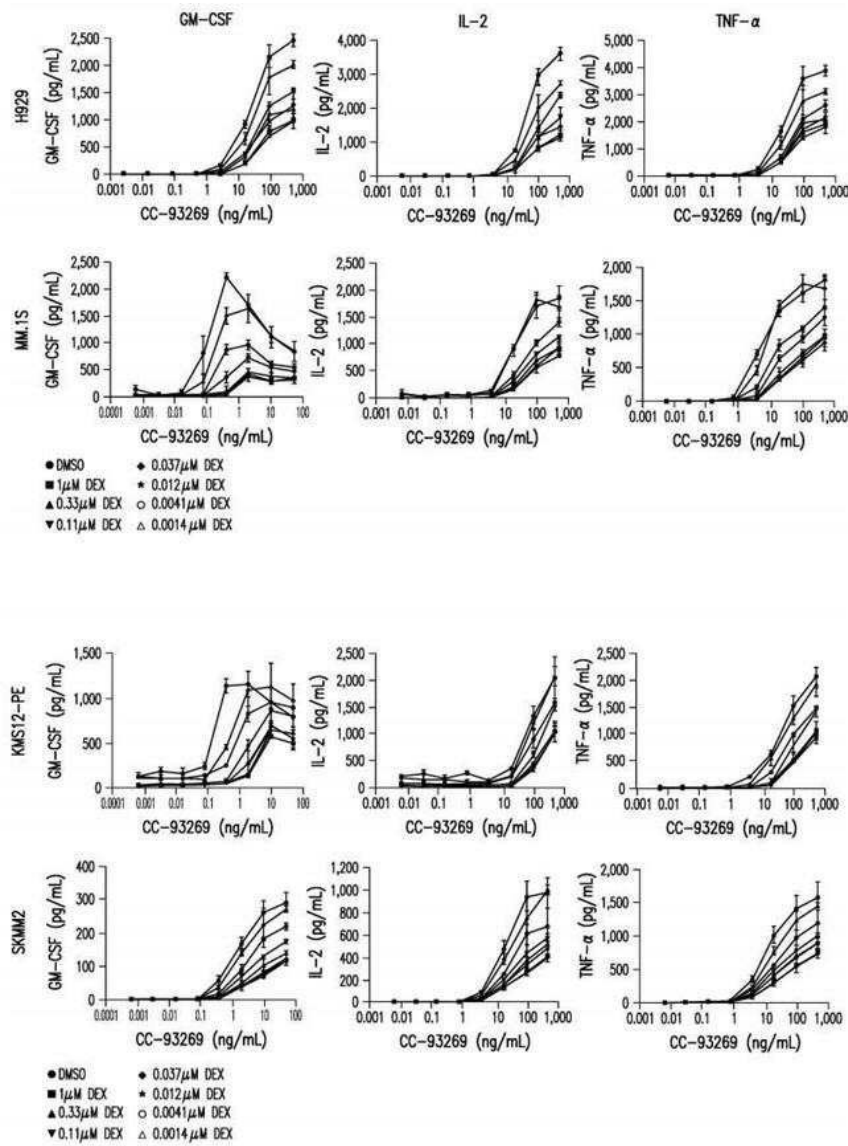
도면4



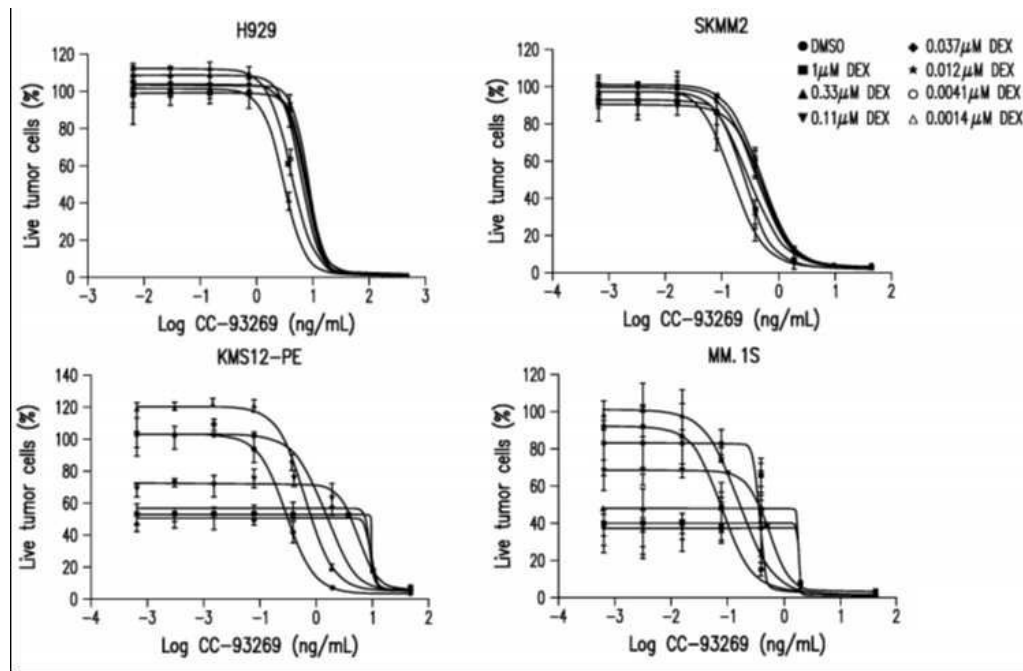
도면5



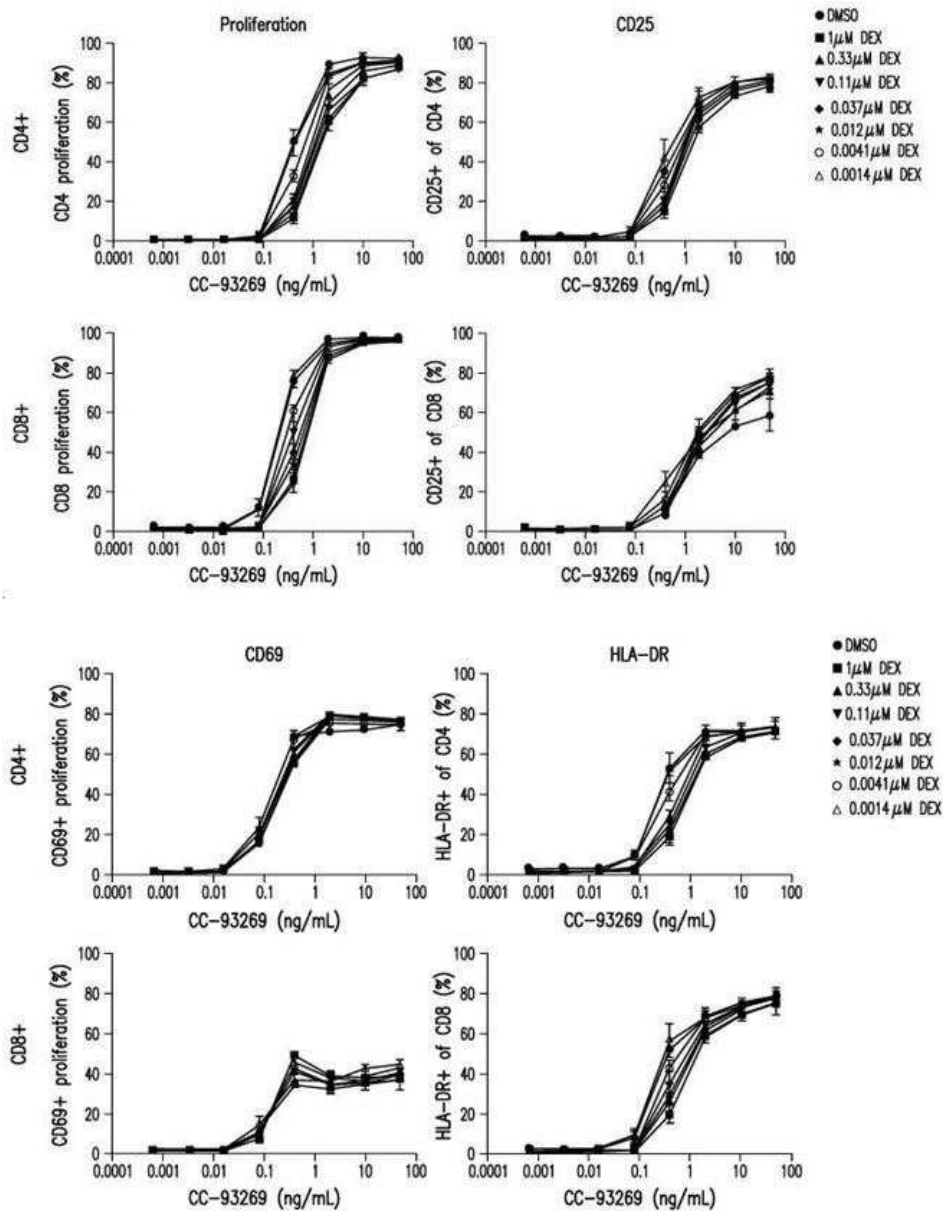
도면6



도면7



도면8



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> ENGMAB SARL,

Burgess, Michael

Hege, Kristen

Datta, Kaushik

Boss, Isaac

Vu, Minh Diem

<120> METHODS OF TREATMENT WITH ANTIBODIES AGAINST BCMA AND CD3

<130> 14247-608-228

<140> Not yet assigned

<141> 2020-04-11

<150> EP19207293.2

<151> 2019-05-11

<150> EP20179573.9

<151> 2019-11-06

<160> 57

<170> BiSSAP 1.3

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 1

Thr Tyr Ala Met Asn

1 5

<210

> 2

<211> 19

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 2

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

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 3

<211> 14

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 3

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 4

<211> 14

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 4

Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn

1 5 10

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 5

Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro

1 5

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 6

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val

1 5

<210> 7

<211> 125

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 7

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 8

<211> 109

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 8

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

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 9

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable region VH

<400> 9

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

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 10

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable region VH

<400> 10

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85

90

95

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

100

105

110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 11

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable region VL 83A10

<400> 11

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

<210> 12

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable region VL

<400> 12

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105

<210> 13

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable region VL Mab22

<400> 13

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

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

 100 105

<210> 14

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Variable region VL Mab42

<400> 14

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

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

<210>

15

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 83A10 CDR1H

<400> 15

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 16

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 83A10 CDR2H

<400> 16

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

1 5 10 15

Gly

<210> 17

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> CDRH3

<400> 17

Val Leu Gly Trp Phe Asp Tyr

1 5

<210> 18

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 83A10 CDR1L

<400> 18

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

1 5 10

<210> 19

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 83A10 CDR2L

<400> 19

Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 20

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> CDRL3

<400> 20

Gln Gln Tyr Gly Tyr Pro Pro Asp Phe Thr

1 5 10

<210> 21

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR1H

<400> 21

Asp Asn Ala Met Gly

1 5

<210> 22

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR2H

<400> 22

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

1 5 10 15

Gly

<210> 23

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Mab21 CDR1L

<400> 23

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

1 5 10

<210> 24

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Mab21 CDR2L

<400> 24

Glu His Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1 5

<210> 25

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Mab22 CDR1L

<400> 25

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

1 5 10

<210> 26

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Mab22 CDR2L

<400> 26

Ser Gly Ala Gly Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 27

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Mab42 CDR1L

<400> 27

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

1 5 10

<210> 28

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Mab42 CDR2L

<400> 28

His Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1 5

<210> 29

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Mab27 CDR1H

<400> 29

Ser Ala Pro Met Gly

1 5

<210> 30

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Mab27 CDR2H

<400> 30

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

1 5 10 15

<210> 31

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR1L

<400> 31

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

1 5 10

<210> 32

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR2L

<400> 32

His Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1 5

<210> 33

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR3L

<400> 33

Gln Gln Tyr Gly Tyr Pro Pro Asp Phe Thr

1 5 10

<210> 34

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Mab33 CDR1H

<400> 34

Thr Asn Ala Met Gly

1 5

<210> 35

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Mab33 CDR2H

<400> 35

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

1 5 10 15

Gly

<210> 36

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Mab39 CDR1H

<400> 36

Gln Asn Ala Met Gly

1 5

<210> 37

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Mab39 CDR2H

<400> 37

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

1 5 10 15

Gly

<210> 38

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Mab27 VH

<400> 38

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 39

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Mab33 VH

<400> 39

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 40

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Mab39 VH

<400> 40

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 41

<211> 103

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CH1 domain

<400> 41

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys

100

<210> 42

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CL domain

<400> 42

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 43

<211> 103

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CD3 CH1

<400> 43

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
100

<210> 44

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CD3 CL

<400> 44

Ala Ser Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

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

85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 45

<211> 671

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 83A10 knob HC

<400> 45

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Lys Val Asp Glu Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Gly Gly Gly Gly
 210 215 220

 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu
 225 230 235 240
 Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr
 245 250 255
 Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro
 260 265 270
 Gly Gln Ala Phe Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro
 275 280 285

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

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

 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
 420 425 430
 Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
 435 440 445
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val

450 455 460
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
465 470 475 480

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 485 490 495
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 500 505 510
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 515 520 525
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 530 535 540

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
545 550 555 560
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 565 570 575
Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu
 580 585 590
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 595 600 605

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 610 615 620
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
625 630 635 640
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 645 650 655
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 660 665 670

<210> 46

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 83A10 hole HC

<400> 46

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe

225 230 235 240
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

 245 250 255
 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

 260 265 270
 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

 275 280 285
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

 290 295 300
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320
 Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser

 325 330 335
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro

 340 345 350
 Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val

 355 360 365
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

 370 375 380
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400
 Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

 405 410 415
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

 420 425 430
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

 435 440 445

<210> 47

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 83A10 LC

<400> 47

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn

145 150 155 160

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 48

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CD3 LC

<400> 48

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

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

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

Ser Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

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

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Val
115 120 125

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

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
145 150 155 160

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
165 170 175

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

225 230

<210> 49

<211> 671

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Mab21 knob HC

<400> 49

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160
 Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
 165 170 175
 Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
 180 185 190
 Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
 195 200 205
 Lys Val Asp Glu Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Gly Gly Gly Gly
 210 215 220

 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu
 225 230 235 240
 Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr
 245 250 255
 Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro
 260 265 270
 Gly Gln Ala Phe Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro
 275 280 285

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

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

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
405 410 415

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
420 425 430

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
435 440 445

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val
450 455 460

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
465 470 475 480

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
485 490 495

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
500 505 510

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
515 520 525

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
530 535 540

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
545 550 555 560

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
565 570 575

Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu
580 585 590

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
595 600 605

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
610 615 620

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
625 630 635 640

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

645 650 655

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

660 665 670

<210> 50

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

 $\langle 220 \rangle$

<223> Mab21 hole HC

<400> 50

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190
 Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
 195 200 205
 Lys Val Asp Glu Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
 210 215 220
 Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe
 225 230 235 240
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255
 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
 260 265 270
 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 275 280 285
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 290 295 300
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320
 Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro
 340 345 350
 Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val
 355 360 365
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

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

420 425 430
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

 435 440 445
 <210> 51
 <211> 216
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Mab21 LC
 <400> 51
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Glu Tyr
 20 25 30
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45

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

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

				165				170				175			
Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys
180				185				190							
Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr
195				200				205							
Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys								
210				215											
<210> 52															
<211> 671															
<212> PRT															
<213> Artificial Sequence															
<220>															
<223> Mab22 knob HC															
<400> 52															
Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5				10				15			
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asp	Asn
20				25				30							
Ala	Met	Gly	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
35				40				45							
Ser	Ala	Ile	Ser	Gly	Pro	Gly	Ser	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
50				55				60							
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
65				70				75				80			
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
85				90				95							
Ala	Lys	Val	Leu	Gly	Trp	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val
100				105				110							
Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala
115				120				125							
Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu

130	135	140	
Val Glu Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly			
145	150	155	160
Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser			
	165	170	175
Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu			
	180	185	190
Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr			
195	200	205	
Lys Val Asp Glu Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Gly Gly Gly Gly			
210	215	220	
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu			
225	230	235	240
Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr			
	245	250	255
Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro			
260	265	270	
Gly Gln Ala Phe Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro			
275	280	285	
Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala			
290	295	300	
Leu Thr Leu Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys			
305	310	315	320
Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu			
	325	330	335
Thr Val Leu Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu			
340	345	350	
Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys			
355	360	365	
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser			
370	375	380	

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
385 390 395 400

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
405 410 415

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
420 425 430

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
435 440 445

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val
450 455 460

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
465 470 475 480

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
485 490 495

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
500 505 510

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
515 520 525

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
530 535 540

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
545 550 555 560

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
565 570 575

Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu
580 585 590

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
595 600 605

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
610 615 620

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

625 630 635 640
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
645 650 655

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
660 665 670

<210> 53

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Mab22 hole HC

<400> 53

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440 445

<210> 54

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Mab22 LC

<400> 54

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn

145						150						155						160						
Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser									
					165					170					175									
Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys									
					180					185					190									
Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr									
					195					200					205									
Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys																	
					210					215														
<210> 55																								
<211> 671																								
<212> PRT																								
<213> Artificial Sequence																								
<220>																								
<223> Mab42 knob HC																								
<400> 55																								
Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly									
1				5				10				15												
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asp	Asn									
					20					25					30									
Ala	Met	Gly	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val									
					35					40					45									
Ser	Ala	Ile	Ser	Gly	Pro	Gly	Ser	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val									
					50					55					60									
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr									
					65					70					75					80				
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys									
					85					90					95									
Ala	Lys	Val	Leu	Gly	Trp	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val									
					100					105					110									
Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala									

115 120 125
 Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
 130 135 140
 Val Glu Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
 145 150 155 160
 Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
 165 170 175
 Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
 180 185 190

 Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
 195 200 205
 Lys Val Asp Glu Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Gly Gly Gly Gly
 210 215 220
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu
 225 230 235 240
 Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr
 245 250 255

 Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro
 260 265 270
 Gly Gln Ala Phe Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro
 275 280 285
 Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala
 290 295 300
 Leu Thr Leu Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys
 305 310 315 320

 Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
 325 330 335
 Thr Val Leu Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
 340 345 350
 Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
 355 360 365

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
370 375 380

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
385 390 395 400

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
405 410 415

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
420 425 430

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
435 440 445

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val
450 455 460

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
465 470 475 480

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
485 490 495

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
500 505 510

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
515 520 525

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
530 535 540

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
545 550 555 560

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
565 570 575

Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu
580 585 590

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
595 600 605

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

610 615 620
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 625 630 635 640

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

<210> 56

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Mab42 hole HC

<400> 56

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

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

 85 90 95
 Ala Lys Val Leu Gly Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
 115 120 125
 Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
 130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400
Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

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

420 425 430
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440 445

<210> 57

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

 $\langle 220 \rangle$

<223> Mab42 LC

<400> 57

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

 Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
 145 150 155 160
 Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
 165 170 175
 Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
 180 185 190
 Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
 195 200 205

 Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215