



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

(11) 공개번호 10-2022-0122653  
(43) 공개일자 2022년09월02일

- |   |  |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/>C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)<br/>C07K 14/705 (2006.01) G01N 33/68 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/>C07K 16/2878 (2013.01)<br/>C07K 14/70521 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2022-7022869</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2020년12월04일<br/>심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2022년07월04일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2020/063492</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2021/113776<br/>국제공개일자 2021년06월10일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>62/945,065 2019년12월06일 미국(US)<br/>(뒷면에 계속)</p> | <p>(71) 출원인<br/>주노 세리퓨티크스 인코퍼레이티드<br/>미국 워싱턴 98109 시애틀 스위트 1200 텍스터 애비뉴 노스 400</p> <p>(72) 발명자<br/>하우스킨스, 콜린<br/>미국, 워싱턴 98109, 시애틀 스위트 1200 텍스터 애비뉴 노스 400<br/>해링턴, 김벌리<br/>미국, 워싱턴 98109, 시애틀 스위트 1200 텍스터 애비뉴 노스 400</p> <p>(74) 대리인<br/>특허법인이룸리온</p> |
|---|--|

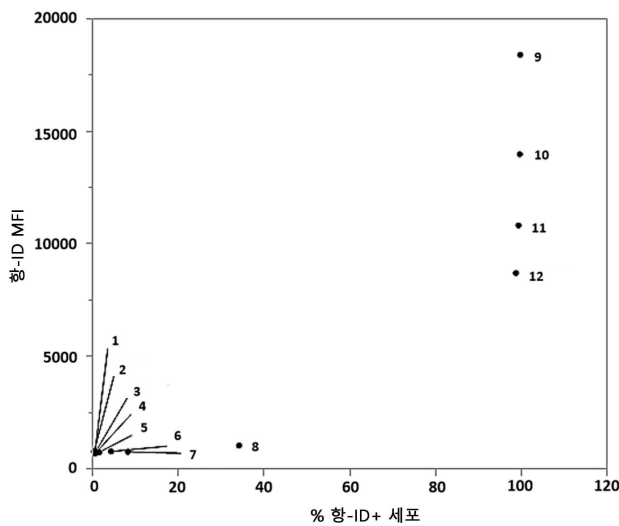
전체 청구항 수 : 총 178 항

(54) 발명의 명칭 BCMA-표적 결합 도메인에 대한 항-이디오타입 항체 및 관련 조성물 및 방법

**(57) 요약**

항-BCMA 항체 모이어티, 특히 키메라 항원 수용체 (CAR)를 포함한 재조합 수용체에 존재하는 항-BCMA 항체 모이어티를 특이적으로 인식하는 항-이디오타입 항체가 제공된다. 본 개시내용은 또한 이러한 재조합 수용체를 발현하는 세포, 예컨대 항-BCMA CAR T 세포를 특이적으로 식별 및/또는 선택하기 위한 항-이디오타입 항체의 용도에 관한 것이다. 본 개시내용은 추가로 이러한 세포를 특이적으로 활성화시키기 위한 항-이디오타입 항체의 용도에 관한 것이다.

**대표도**



(52) CPC특허분류

**G01N 33/6854** (2013.01)  
A61K 2039/505 (2013.01)  
C07K 2317/33 (2013.01)  
C07K 2317/622 (2013.01)  
C07K 2317/92 (2013.01)  
C07K 2319/03 (2013.01)

(30) 우선권주장

63/061,763 2020년08월05일 미국(US)  
63/109,839 2020년11월04일 미국(US)

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은:

서열번호 74 또는 104에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열번호 75 또는 105에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 76 또는 106에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 영역; 및

서열번호 81 또는 111에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 82 또는 112에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 83 또는 113에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

을 포함하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

#### 청구항 2

항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은:

서열번호 84 또는 114의 아미노산 서열 내에 함유된 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 아미노산 서열들을 각각 포함하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 VH 영역; 및

서열번호 85 또는 115의 아미노산 서열 내에 함유된 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 아미노산 서열들을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

을 포함하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

#### 청구항 3

항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은:

서열번호 84 또는 114에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역; 및

서열번호 85 또는 115에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역;

을 포함하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

#### 청구항 4

항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은:

서열번호 84 또는 114에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역; 및

서열번호 85 또는 115에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역;

을 포함하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

#### 청구항 5

제2항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 VH 영역은 서열번호 74 또는 104에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열번호 75 또는 105에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 76 또는 106에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하고; 및

상기 VL 영역은 서열번호 81 또는 111에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 82 또는 112에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 83 또는 113에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

#### 청구항 6

제1항 내지 제3항 및 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 VH 영역은 서열번호 84에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 상기 VL 영역은 서열번호 85에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; 또는

상기 VH 영역은 서열번호 114에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 상기 VL 영역은 서열번호 115에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

#### 청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 VH 영역은 서열번호 84에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 상기 VL 영역은 서열번호 85에 제시된 아미노산 서열을 포함하고; 또는

상기 VH 영역은 서열번호 114에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 상기 VL 영역은 서열번호 115에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

#### 청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 VH 영역은 서열번호 74에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열번호 75에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 76에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하고; 및

상기 VL 영역은 서열번호 81에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 82에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 83에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

#### 청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 VH 영역은 서열번호 84에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 영역은 서열번호 85에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

#### 청구항 10

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 VH 영역은 서열번호 104에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열번호 105에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 106에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하고; 및

상기 VL 영역은 서열번호 111에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 112에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 113에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

#### 청구항 11

제1항 내지 제7항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 VH 영역은 서열번호 114에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 영역은 서열번호 115에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

#### 청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 인간 BCMA에 결합하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

#### 청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 25에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 26에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

#### 청구항 14

제13항에 있어서,

상기 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 단일 사슬 단편인, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

#### 청구항 15

제14항에 있어서,

상기 단일 사슬 단편은 상기 VH 영역 및 상기 VL 영역 사이에 위치하는 가요성 링커를 포함하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

#### 청구항 16

제15항에 있어서,

상기 개요성 링커는 서열번호 14에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

#### 청구항 17

제14항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 단일 사슬 단편은 단일 사슬 가변 단편(scFv)이고, 선택적으로 상기 scFv는 서열번호 27에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

#### 청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편은 상기 표적 항체 또는 항원-결합 단편의 CDR의 전부 또는 일부 내 또는 이를 포함하는 에피토프에 결합하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

#### 청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항-BCMA 표적 항체 또는 항원-결합 단편은 CAR의 세포의 부분의 항원-결합 도메인 내에 있거나 이에 포함되고; 및/또는

항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편은 CAR의 세포의 부분의 항원-결합 도메인 내에 포함되거나 이에 포함된 항-BCMA 표적 항체 또는 항원-결합 단편에 결합하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

#### 청구항 20

제17항 또는 제18항에 있어서,

상기 scFv는 CAR의 세포의 부분 내에 있거나 이에 포함되고; 및/또는

항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편은 CAR의 세포의 부분 내에 포함되거나 이에 포함된 상기 scFv에 결합하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

#### 청구항 21

제19항 또는 제20항에 있어서,

상기 CAR은 스페이서를 통해 항원-결합 도메인에 연결된 막관통 도메인을 더 포함하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

#### 청구항 22

제21항에 있어서,

상기 스페이서는 면역글로불린 스페이서이고, 선택적으로 상기 스페이서는 서열번호 50에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 23**

제21항 또는 제22항에 있어서,

상기 막관통 도메인은 선택적으로 인간 CD28인 CD28의 막관통 부분을 포함하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 24**

제21항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 상기 CAR의 스페이서 도메인 내의 에피토프에 결합하지 않는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 25**

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 선택적으로 인간 CD28인 CD28 또는 이의 일부에 결합하지 않거나 특이적으로 결합하지 않는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 26**

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 선택적으로 인간 IgG1 Fc 도메인인 Fc 도메인 내의 에피토프에 결합하지 않는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 27**

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 상기 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 특이적으로 결합하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 28**

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항-이디오타입 항체는 상기 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 대하여 (약) 100 nM, 50 nM, 40 nM, 30 nM, 25 nM, 20 nM, 19 nM, 18 nM, 17 nM, 16 nM, 15 nM, 14 nM, 13 nM, 12 nM, 11 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM, 6 nM, 5 nM, 4 nM, 3 nM, 2 nM 또는 1 nM 이거나 미만인 해리 상수를 갖는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 29**

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 선택적으로 또 다른 CAR의 세포외 항원-결합 도메인에 포함되는, 또 다른 항-BCMA 항체와 교차-반응하지 않는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 30**

제29항에 있어서,

상기 또 다른 항-BCMA 항체는:

- (i) 서열번호 25에 제시된 아미노산 서열과 90% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역, 및/또는 서열번호 26에 제시된 아미노산 서열과 90% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함하고; 및/또는
- (ii) 서열번호 13에 제시된 아미노산 서열과 90% 미만의 서열 동일성을 갖는 scFv를 포함하고; 및/또는
- (iii) 서열번호 15에 제시된 CDR-H1 아미노산 서열과 상이한 1, 2, 3 또는 4개 또는 그 이상의 아미노산 잔기를 갖는 CDR-H1, 및/또는 서열번호 16에 제시된 CDR-H2 아미노산 서열과 상이한 1, 2, 3 또는 4개 또는 그 이상의 아미노산 잔기를 갖는 CDR-H2, 및/또는 서열번호 17에 제시된 CDR-H3 아미노산 서열과 상이한 1, 2, 3 또는 4개 또는 그 이상의 아미노산 잔기를 갖는 CDR-H3, 및/또는 서열번호 22에 제시된 CDR-L1 아미노산 서열과 상이한 1, 2, 3 또는 4개 또는 그 이상의 아미노산 잔기를 갖는 CDR-L1, 및/또는 서열번호 23에 제시된 CDR-L2 아미노산 서열과 상이한 1, 2, 3 또는 4개 또는 그 이상의 아미노산 잔기를 갖는 CDR-L2, 및/또는 서열번호 24에 제시된 CDR-L3 아미노산 서열과 상이한 1, 2, 3 또는 4개 또는 그 이상의 아미노산 잔기를 갖는 CDR-L3을 포함하고; 및/또는
- (iv) 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 결합하는 인간 BCMA의 에피토프와 동일하지 않은 인간 BCMA의 에피토프에 결합하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 31**

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 상기 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 CAR의 작용제인, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 32**

제31항에 있어서,

상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 가용성 형태일 때 CAR의 작용제인, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 33**

제31항 또는 제32항에 있어서,

상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 지지체 또는 고정상(stationary phase)에 고정될 때 CAR의 작용제인, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 34**

제33항에 있어서,

상기 지지체는 플레이트인, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 35**



제33항에 있어서,

상기 지지체는 비드인, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

### 청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 대한 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 결합은 인간 BCMA 또는 인간 BCMA-Fc에 의해 차단되지 않는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

### 청구항 37

제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서,

상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은:

서열번호 28 또는 52에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열번호 29 또는 53에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 30 또는 54에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 영역; 및

서열번호 35 또는 59에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 36 또는 60에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 37 또는 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

을 포함하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

### 청구항 38

제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서,

상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은:

서열번호 38 또는 62의 아미노산 서열 내에 함유된 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 아미노산 서열들을 각각 포함하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 VH 영역; 및

서열번호 39 또는 63의 아미노산 서열 내에 함유된 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 아미노산 서열들을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;

을 포함하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

### 청구항 39

제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서,

상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은:

서열번호 38 또는 62에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역; 및

서열번호 39 또는 63에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역;

을 포함하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 40**

제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서,

상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은:

서열번호 38 또는 62에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역; 및

서열번호 39 또는 63에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역

을 포함하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 41**

제38항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 VH 영역은 서열번호 28 또는 52에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열번호 29 또는 53에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 30 또는 54에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하고; 및

상기 VL 영역은 서열번호 35 또는 59에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 36 또는 60에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 37 또는 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 42**

제37항, 제38항 및 제41항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 VH 영역은 서열번호 38 또는 62에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; 및

상기 VL 영역은 서열번호 39 또는 63에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 43**

제37항 내지 제39항, 제41항 및 제42항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 VH 영역은 서열번호 38 또는 62에 제시된 아미노산 서열을 포함하고; 및

상기 VL 영역은 서열번호 39 또는 63에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 44**

제37항 내지 제39항, 제41항 및 제42항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 VH 영역은 서열번호 38에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 상기 VL 영역은 서열번호 39에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; 또는

상기 VH 영역은 서열번호 62에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하

며, 상기 VL 영역은 서열번호 63에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 45**

제37항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 VH 영역은 서열번호 38에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 상기 VL 영역은 서열번호 39에 제시된 아미노산 서열을 포함하고; 또는

상기 VH 영역은 서열번호 62에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 상기 VL 영역은 서열번호 63에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 46**

제37항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 VH 영역은 서열번호 28에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열번호 29에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 30에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하고; 및

상기 VL 영역은 서열번호 35에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 36에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 37에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 47**

제37항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 VH 영역은 서열번호 38에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 영역은 서열번호 39에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 48**

제37항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 VH 영역은 서열번호 52에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열번호 53에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 54에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하고; 및

상기 VL 영역은 서열번호 59에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 60에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 49**

제37항 내지 제45항 및 제48항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 VH 영역은 서열번호 62에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 영역은 서열번호 63에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 50**

제37항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 인간 BCMA에 결합하고, 상기 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 인간 BCMA에 결합하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 51**

제37항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 11에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 12에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함하고; 및

상기 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 25에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 26에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 52**

제51항에 있어서,

상기 제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 제1 단일 사슬 단편이고, 상기 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 제2 단일 사슬 단편인, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 53**

제52항에 있어서,

상기 제1 단일 사슬 단편은 상기 VH 영역 및 상기 VL 영역 사이에 위치하는 가요성 링커를 포함하고, 상기 제2 단일 사슬 단편은 상기 VH 영역 및 상기 VL 영역 사이에 위치하는 가요성 링커를 포함하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 54**

제53항에 있어서,

상기 제1 단일 사슬 단편 및/또는 상기 제2 단일 사슬 단편의 상기 가요성 링커는 서열번호 14에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 55**

제52항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 제1 단일 사슬 단편은 제1 scFv이고, 상기 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 제2 단일 사슬 단편은 제2 scFv인, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 56**

제55항에 있어서,

상기 제1 scFv는 서열번호 13에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 상기 제2 scFv는 서열번호 27에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 57**

제37항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은:

제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 항원-결합 단편의 CDR의 전부 또는 일부 내 또는 이를 포함하는 에피토프; 및

제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 항원-결합 단편의 CDR의 전부 또는 일부 내 또는 이를 포함하는 에피토프;

에 결합하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 58**

제37항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 항원-결합 단편은 제1 CAR의 세포의 부분의 항원-결합 도메인 내에 있거나 이에 포함되고; 및/또는

상기 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편은 제1 CAR의 세포의 부분의 항원-결합 도메인 내에 포함되거나 이에 포함된 상기 제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 항원-결합 단편에 결합하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 59**

제37항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 항원-결합 단편은 제2 CAR의 세포의 부분의 항원-결합 도메인 내에 있거나 이에 포함되고; 및/또는

상기 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편은 제2 CAR의 세포의 부분의 항원-결합 도메인 내에 포함되거나 이에 포함된 상기 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 항원-결합 단편에 결합하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 60**

제37항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제1 scFv는 제1 CAR의 세포의 부분 내에 있거나 이에 포함되고; 및/또는

상기 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편은 제1 CAR의 세포의 부분 내에 포함되거나 이에 포함된 제1 scFv에 결합하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 61**

제37항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제2 scFv는 제2 CAR의 세포의 부분 내에 있거나 이에 포함되고; 및/또는

상기 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편은 제2 CAR의 세포의 부분 내에 포함되거나 이에 포함된 제2 scFv에 결합하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 62**

제58항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제1 CAR은 스페이서를 통해 상기 항원-결합 도메인에 연결된 막관통 도메인을 더 포함하고, 및/또는 상기 제2 CAR은 스페이서를 통해 상기 항원-결합 도메인에 연결된 막관통 도메인을 더 포함하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

### 청구항 63

제62항에 있어서,

상기 제1 CAR 및/또는 상기 제2 CAR의 스페이서는 면역글로불린 스페이서이고, 선택적으로 상기 스페이서는 서열번호 50에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

### 청구항 64

제62항 또는 제63항에 있어서,

상기 제1 CAR 및/또는 상기 제2 CAR의 막관통 도메인은 선택적으로 인간 CD28인 CD28의 막관통 부분을 포함하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

### 청구항 65

제62항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 상기 제1 CAR 및/또는 상기 제2 CAR의 스페이서 도메인 내의 에피토프에 결합하지 않는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

### 청구항 66

제37항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 선택적으로 인간 CD28인 CD28 또는 이의 일부에 결합하지 않거나 특이적으로 결합하지 않는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

### 청구항 67

제37항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 선택적으로 인간 IgG1 Fc 도메인인 Fc 도메인 내의 에피토프에 결합하지 않는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

### 청구항 68

제37항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 상기 제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 상기 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 특이적으로 결합하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

### 청구항 69

제37항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항-이디오타입 항체는 상기 제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및/또는 상기 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 대하여 (약) 100 nM, 50 nM, 40 nM, 30 nM, 25 nM, 20 nM, 19 nM, 18 nM, 17 nM, 16 nM, 15 nM, 14 nM, 13 nM, 12 nM, 11 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM, 6 nM, 5 nM, 4 nM, 3 nM, 2 nM 또는 1 nM이거나 미만인 해리 상수를 갖는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 70**

제37항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 상기 제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 제1 CAR의 작용제이고, 및/또는 상기 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 제2 CAR의 작용제인, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 71**

제70항에 있어서,

상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 가용성 형태일 때 상기 제1 CAR 및/또는 상기 제2 CAR의 작용제이고; 및/또는

상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 지지체 또는 고정상에 고정될 때 상기 제1 CAR 및/또는 상기 제2 CAR의 작용제이고, 선택적으로 상기 지지체 또는 고정상은 플레이트 또는 비드인, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 72**

제37항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및/또는 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 대한 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 결합은 인간 BCMA 또는 인간 BCMA-Fc에 의해 차단되지 않는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 73**

제1항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서,

중쇄 및/또는 경쇄의 면역글로불린 불변 영역의 적어도 일부를 포함하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 74**

제73항에 있어서,

상기 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편은 CH2 및 CH3 도메인을 포함하는 Fc 영역 또는 Fc의 일부를 포함하는 중쇄 불변 영역 및/또는 CL 도메인을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 75**

제73항 또는 제74항에 있어서,

상기 면역글로불린 불변 영역은 IgG, 선택적으로 IgG1로부터 유래된, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 76**

제74항 또는 제75항에 있어서,

상기 경쇄 불변 영역은 카파 경쇄로부터 유래된, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 77**

제1항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서,

은전한(intact) 항체 또는 전장 항체인, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 78**

제1항 내지 제36항 및 제73항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은:

서열번호 86에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 87에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 또는

서열번호 116에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 117에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;

를 포함하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 79**

제1항 내지 제36항 및 제73항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은:

서열번호 86에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 87에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 또는

서열번호 116에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 117에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;

를 포함하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 80**

제1항 내지 제9항, 제12항 내지 제36항 및 제73항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 86에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 87에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 81**



제1항 내지 제7항, 제10항 내지 제36항 및 제73항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 116에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 117에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

#### 청구항 82

제37항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은:

서열번호 40 또는 64에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및

서열번호 41 또는 65에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;

를 포함하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

#### 청구항 83

제37항 내지 제77항 및 제82항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은:

서열번호 40에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 41에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 또는

서열번호 64에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 65에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;

를 포함하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

#### 청구항 84

제37항 내지 제77항, 제82항 및 제83항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은:

서열번호 40 또는 64에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및

서열번호 41 또는 65에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;

를 포함하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

#### 청구항 85

제37항 내지 제77항 및 제82항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은:

서열번호 40에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 41에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 또는

서열번호 64에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 65에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;

를 포함하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

#### 청구항 86

제37항 내지 제47항, 제50항 내지 제77항 및 제82항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은

서열번호 40에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 41에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

#### 청구항 87

제37항 내지 제45항, 제48항 내지 제77항 및 제82항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은

서열번호 64에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 65에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

#### 청구항 88

제1항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서,

항원-결합 단편인, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

#### 청구항 89

제88항에 있어서,

상기 항원-결합 단편은 Fab 단편, F(ab')<sub>2</sub> 단편, Fab' 단편, Fv 단편, scFv, 및 단일 도메인 항체 중에서 선택되는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

#### 청구항 90

제1항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서,

인간화된, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

#### 청구항 91

제1항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서,

재조합인, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

#### 청구항 92

제1항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서,

단일 클론인, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

**청구항 93**

접합체로서,

제1항 내지 제92항 중 어느 한 항의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 이중 분자 또는 모이어티를 포함하는, 접합체.

**청구항 94**

제93항에 있어서,

상기 이중 분자 또는 모이어티는 표지(label)인, 접합체.

**청구항 95**

제94항에 있어서,

상기 표지는 형광 염료, 형광 단백질, 방사성 동위원소, 발색단, 금속 이온, 금 입자, 은 입자, 자성 입자, 폴리펩타이드, 효소, 스트렙타비딘, 비오틴, 발광 화합물 및 올리고뉴클레오타이드로부터 선택되는, 접합체.

**청구항 96**

제94항에 있어서,

상기 이중 분자 또는 모이어티는 단백질, 펩타이드, 핵산 또는 소분자이고, 이는 선택적으로 독소 또는 스트렙-태그(Strep-Tag)이거나 이를 포함하는, 접합체.

**청구항 97**

핵산 분자(들)로서,

제1항 내지 제92항 중 어느 한 항의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 중쇄 및/또는 경쇄를 암호화하는, 핵산 분자(들).

**청구항 98**

제97항에 있어서,

(i) 서열번호 62에 제시된 중쇄 가변 영역, (ii) 서열번호 62에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역; 또는 (iii) (i) 또는 (ii)의 퇴화(degenerate) 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열; 및

(iv) 서열번호 63에 제시된 경쇄 가변 영역, (v) 서열번호 63에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 영역; 또는 (vi) (iv) 또는 (v)의 퇴화(degenerate) 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열;

을 포함하는, 핵산 분자(들).

**청구항 99**

제97항에 있어서,

(i) 서열번호 84에 제시된 중쇄 가변 영역, (ii) 서열번호 84에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일

성을 갖는 중쇄 가변 영역; 또는 (iii) (i) 또는 (ii)의 퇴화(degenerate) 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열; 및

(iv) 서열번호 85에 제시된 경쇄 가변 영역, (v) 서열번호 85에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 영역; 또는 (vi) (iv) 또는 (v)의 퇴화(degenerate) 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열;

을 포함하는, 핵산 분자(들).

#### 청구항 100

제97항에 있어서,

(i) 서열번호 114에 제시된 중쇄 가변 영역, (ii) 서열번호 114에 제시된 뉴클레오타이드의 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역; 또는 (iii) (i) 또는 (ii)의 퇴화(degenerate) 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열; 및

(iv) 서열번호 115에 제시된 경쇄 가변 영역, (v) 서열번호 115에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 영역; 또는 (vi) (iv) 또는 (v)의 퇴화(degenerate) 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열;

을 포함하는, 핵산 분자(들).

#### 청구항 101

제97항에 있어서,

(i) 서열번호 38에 제시된 중쇄 가변 영역, (ii) 서열번호 38에 제시된 뉴클레오타이드 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역; 또는 (iii) (i) 또는 (ii)의 퇴화(degenerate) 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열; 및

(iv) 서열번호 39에 제시된 경쇄 가변 영역, (v) 서열번호 39에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 영역; 또는 (vi) (iv) 또는 (v)의 퇴화(degenerate) 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열;

을 포함하는, 핵산 분자(들).

#### 청구항 102

제97항에 있어서,

(i) 서열번호 64에 제시된 중쇄, (ii) 서열번호 64에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 중쇄; 또는 (iii) (i) 또는 (ii)의 퇴화(degenerate) 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열; 및

(iv) 서열번호 65에 제시된 경쇄, (v) 서열번호 65에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 경쇄; 또는 (vi) (iv) 또는 (v)의 퇴화(degenerate) 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열;

을 포함하는, 핵산 분자(들).

#### 청구항 103

제97항에 있어서,

(i) 서열번호 86에 제시된 중쇄, (ii) 서열번호 86에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 중쇄; 또는 (iii) (i) 또는 (ii)의 퇴화(degenerate) 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열; 및

(iv) 서열번호 87에 제시된 경쇄, (v) 서열번호 87에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 경쇄; 또는 (vi) (iv) 또는 (v)의 퇴화(degenerate) 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열;  
을 포함하는, 핵산 분자(들).

#### 청구항 104

제97항에 있어서,

(i) 서열번호 116에 제시된 중쇄, (ii) 서열번호 116에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 중쇄; 또는 (iii) (i) 또는 (ii)의 퇴화(degenerate) 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열; 및

(iv) 서열번호 117에 제시된 경쇄, (v) 서열번호 117에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 경쇄; 또는 (vi) (iv) 또는 (v)의 퇴화(degenerate) 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열;

을 포함하는, 핵산 분자(들).

#### 청구항 105

제97항에 있어서,

(i) 서열번호 40에 제시된 중쇄, (ii) 서열번호 40에 제시된 뉴클레오타이드 서열과 적어도 90% 서열 갖는 중쇄; 또는 (iii) (i) 또는 (ii)의 퇴화(degenerate) 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열; 및

(iv) 서열번호 41에 제시된 경쇄, (v) 서열번호 41에 제시된 뉴클레오타이드 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 경쇄; 또는 (vi) (iv) 또는 (v)의 퇴화(degenerate) 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열;

을 포함하는, 핵산 분자(들).

#### 청구항 106

제97항 내지 제105항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 중쇄 및/또는 경쇄를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 신호 서열을 포함하는, 핵산 분자(들).

#### 청구항 107

제97항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 핵산 분자(들)는 서열번호 42, 43, 48, 49, 66 내지 69, 88 내지 91 및 118 내지 121로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, 핵산 분자(들).

#### 청구항 108

백터로서,

제97항 내지 제107항 중 어느 한 항의 핵산 분자(들)를 포함하는, 백터.

#### 청구항 109

세포로서,

제1항 내지 제92항 중 어느 한 항의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 제97항 내지 제107항 중 어

는 한 항의 핵산 분자(들), 또는 제108항의 벡터를 포함하는, 세포.

#### 청구항 110

항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 제조하는 방법으로서,

제97항 내지 제107항 중 어느 한 항의 핵산 분자(들) 또는 제108항의 벡터에 의해 암호화된 중쇄 및/또는 경쇄를 적합한 숙주 세포에서 발현시키는 단계 및 상기 항체를 회수 또는 분리시키는 단계를 포함하는, 방법.

#### 청구항 111

항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 제조하는 방법으로서,

중쇄 및/또는 경쇄가 발현되는 조건 하에 제109항의 세포를 배양하는 단계 및 상기 항체를 회수 또는 분리시키는 단계를 포함하는, 방법.

#### 청구항 112

제110항 또는 제111항의 방법에 의해 제조된 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

#### 청구항 113

조성물로서,

제1항 내지 제92항 중 어느 한 항의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 제93항 내지 제96항 중 어느 한 항의 접합체, 또는 제109항의 세포를 포함하는, 조성물.

#### 청구항 114

제113항에 있어서,

약학적으로 허용 가능한 부형제를 더 포함하는, 조성물.

#### 청구항 115

키트로서,

제1항 내지 제92항 중 어느 한 항의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 제93항 내지 제96항 중 어느 한 항의 접합체, 제97항 내지 제107항 중 어느 한 항의 핵산 분자(들) 중 하나 이상 및 선택적으로, 사용을 위한 지침을 포함하는, 키트.

#### 청구항 116

제115항에 있어서,

상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 접합체를 고정시키기 위한 시약 또는 지지체를 더 포함하며,

여기서 상기 시약 또는 지지체는 비드, 컬럼, 마이크로웰, 스틱, 필터, 스트립 또는 가용성 올리고머 스트랩타 비딘 뮤테인 시약인, 키트.

### 청구항 117

표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 검출하는 방법으로서,

(a) 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 조성물을 상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 특이적으로 결합하는 제1항 내지 제92항 중 어느 한 항의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 제93항 내지 제96항 중 어느 한 항의 접합체와 접촉시키는 단계; 및

(b) 상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합된 상기 항-이디오타입 항체를 검출하는 단계;

를 포함하는, 방법.

### 청구항 118

제117항에 있어서,

상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 세포에 결합되거나 세포의 표면 상에 발현되고, 상기 (b)에서의 검출은 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 결합된 세포를 검출하는 것을 포함하는, 방법.

### 청구항 119

제118항에 있어서,

상기 세포는 상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 CAR을 그의 표면 상에 발현하는, 방법.

### 청구항 120

표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 CAR을 검출하는 방법으로서,

(a) 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 CAR을 발현하는 세포를 상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 특이적으로 결합하는 제1항 내지 제92항 중 어느 한 항의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 제93항 내지 제96항 중 어느 한 항의 접합체와 접촉시키는 단계; 및

(b) 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 결합된 세포를 검출하는 단계;

를 포함하는, 방법.

### 청구항 121

제120항에 있어서,

상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 검출을 위해 직접적으로 또는 간접적으로 표지되는, 방법.

### 청구항 122

세포 집단으로부터 세포를 선택하는 방법으로서,

(a) 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 CAR을 발현하는 세포 집단 또는 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합된 세포를 상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 특이적으로 결합하는 제1항 내지 제92항 중 어느 한 항의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 제93항 내지 제96항 중 어느 한 항의 접합체와 접촉시키는 단계; 및

(b) 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 결합된 세포를 선택하는 단계;  
를 포함하는, 방법.

**청구항 123**

제122항에 있어서,  
상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 결합된 세포는 친화성-기반 분리에 의해 선택되는, 방법.

**청구항 124**

제123항에 있어서,  
상기 친화성-기반 분리는 면역친화성-기반 분리인, 방법.

**청구항 125**

제123항 또는 제124항에 있어서,  
상기 친화성-기반 분리는 유세포 분석에 의한 것인, 방법.

**청구항 126**

제123항 또는 제124항에 있어서,  
상기 친화성-기반 분리는 자기 활성화된 세포 분류(magnetic activated cell sorting)에 의한 것인, 방법.

**청구항 127**

제123항 또는 제124항에 있어서,  
상기 친화성-기반 분리는 친화성 크로마토그래피를 포함하는, 방법.

**청구항 128**

제127항 또는 제127항에 있어서,  
상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 지지체 또는 고정상에 가역적으로 결합 또는 고정되는,  
방법.

**청구항 129**

세포를 자극하는 방법으로서,  
표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 CAR을 발현하는 세포를 포함하는 투입 조성물을 상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 특이적으로 결합하는 제1항 내지 제92항 중 어느 한 항의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 제93항 내지 제96항 중 어느 한 항의 접합체와 함께 인큐베이션하고, 이로써 자극된 세포를 포함하는 산출 조성물을 생성하는 단계를 포함하는, 방법.



**청구항 130**

세포 조성물을 제조하는 방법으로서,

- (a) CAR을 암호화하는 핵산 분자(들)를 세포 내로 도입하고, 이로써 투입 조성물을 생성하는 단계; 및
  - (b) 상기 투입 조성물을 상기 CAR의 항원 수용체에 특이적으로 결합하는 제1항 내지 제92항 중 어느 한 항의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 제93항 내지 제96항 중 어느 한 항의 접합체와 함께 인큐베이션하고, 이로써 세포 조성물을 제조하는 단계;
- 를 포함하는, 방법.

**청구항 131**

제130항에 있어서,

상기 (a)에서의 도입은 바이러스 형질도입, 전위, 전기천공 또는 화학적 형질감염에 의해 상기 핵산 분자(들)를 상기 세포 내로 도입하는 것을 포함하는, 방법.

**청구항 132**

제130항 또는 제131항에 있어서,

상기 (a)에서의 도입은 상기 핵산 분자(들)를 포함하는 바이러스 벡터로의 형질도입에 의해 상기 핵산 분자(들)를 상기 세포 내로 도입하는 것을 포함하고, 선택적으로 상기 바이러스 벡터는 레트로바이러스 벡터 또는 렌티바이러스 벡터인, 방법.

**청구항 133**

제130항 또는 제131항에 있어서,

상기 (a)에서의 도입은 상기 핵산 분자(들)를 포함하는 트랜스포존으로의 전위에 의해 상기 핵산 분자(들)를 상기 세포 내로 도입하는 것을 포함하는, 방법.

**청구항 134**

제130항 또는 제131항에 있어서,

상기 (a)에서의 도입은 상기 핵산 분자(들)를 포함하는 벡터의 전기천공 또는 형질감염에 의해 상기 핵산 분자(들)를 상기 세포 내로 도입하는 것을 포함하는, 방법.

**청구항 135**

제130항 내지 제134항 중 어느 한 항에 있어서,

- (a) 단계 전에 상기 세포를 활성화시키는 단계를 더 포함하는, 방법.

**청구항 136**

제135항에 있어서,

상기 세포를 활성화시키는 단계는 상기 세포를 CD3의 작용제 및 선택적으로 CD28의 작용제와 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 137**

제136항에 있어서,

상기 세포를 활성화시키는 단계는 상기 세포를 작용성 항-CD3 및 항-CD28 항체를 포함하는 시약과 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 138**

제130항 내지 제137항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 인큐베이션은 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 상기 CAR에 결합하는 조건 하에서 수행되고, 이로써 상기 투입 조성물 중 하나 이상의 세포에서 신호를 유도 또는 조절하는, 방법.

**청구항 139**

제130항 내지 제138항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 세포는 T 세포를 포함하는, 방법.

**청구항 140**

제139항에 있어서,

상기 T 세포는 CD4+ 및/또는 CD8+ T 세포를 포함하는, 방법.

**청구항 141**

제130항 내지 제140항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 고체 지지체에 고정되며, 상기 고체 지지체는 선택적으로 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 가역적으로 결합할 수 있는 복수의 결합 부위를 포함하는 시약을 포함하거나 이에 접합되는 것인, 방법.

**청구항 142**

제130항 내지 제140항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 가용성 시약에 고정되며, 상기 가용성 시약은 선택적으로 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 가역적으로 결합할 수 있는 복수의 결합 부위이거나 이를 포함하는 것인, 방법.

**청구항 143**

제141항 또는 제142항에 있어서,

상기 시약은 스트렙타비딘 뮤테인을 포함하는, 방법.

**청구항 144**

제130항 내지 제143항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 인큐베이션은 적어도 (약) 5분, 10분, 30분, 60분, 2시간, 6시간, 12시간, 24시간, 36시간, 48시간, 72시간 또는 96시간 동안 수행되는, 방법.

#### 청구항 145

제130항 내지 제144항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 투입 조성물은 상기 조성물 내 총 세포의 백분율로서 (약) 60% 미만, (약) 50% 미만, (약) 40% 미만, (약) 30% 미만, (약) 20% 미만 또는 (약) 10% 미만의 CAR-발현 세포를 포함하는, 방법.

#### 청구항 146

제130항 내지 제145항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 산출 조성물 내 CAR-발현 세포의 수는 상기 투입 조성물 내 CAR-발현 세포의 수에 비해 1.2배, 1.5배, 2.0배, 3.0배, 4.0배, 5.0배, 10배 또는 그 이상 증가되고; 및/또는

상기 산출 조성물 내 CAR-발현 세포의 백분율은 상기 조성물 내 총 세포에 비해 10%, 20%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 그 이상 증가되는, 방법.

#### 청구항 147

제130항 내지 제146항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 도입 및/또는 인큐베이션 전에, 상기 세포는 CAR-발현 세포를 위해 선택 또는 농축되지 않는, 방법.

#### 청구항 148

항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 정제하는 방법으로서,

(a) 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 조성물을 상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 특이적으로 결합하는 제1항 내지 제92항 중 어느 한 항의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 제93항 내지 제96항 중 어느 한 항의 접합체와 접촉시키는 단계; 및

(b) 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 복합체를 분리시키는 단계; 및  
를 포함하는, 방법.

#### 청구항 149

제148항에 있어서,

상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 복합체는 친화성-기반 분리에 의해 분리되는, 방법.

#### 청구항 150

제149항에 있어서,

상기 친화성-기반 분리는 면역친화성-기반 분리인, 방법.

**청구항 151**

제150항에 있어서,

상기 친화성-기반 분리는 자성-기반 분리인, 방법.

**청구항 152**

제150항에 있어서,

상기 친화성-기반 분리는 친화성 크로마토그래피를 포함하는, 방법.

**청구항 153**

세포를 고갈시키는 방법으로서,

표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 특이적으로 결합하는 제1항 내지 제92항 중 어느 한 항의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 제93항 내지 제96항 중 어느 한 항의 접합체를 포함하는 조성물을 대상체에 투여하는 단계, 상기 대상체는 상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 CAR을 발현하는 세포를 투여받았음,

를 포함하는, 방법.

**청구항 154**

제153항에 있어서,

상기 고갈은 항체-의존적 세포-매개 세포독성(ADCC)을 통해 발생하는, 방법.

**청구항 155**

제117항 내지 제154항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 단일 사슬 단편인, 방법.

**청구항 156**

제155항에 있어서,

상기 단일 사슬 단편은 scFv인, 방법.

**청구항 157**

제117항 내지 제156항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 11에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 12에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함하는, 방법.

**청구항 158**

제157항에 있어서,

상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 scFv이고, 상기 VH 영역 및 상기 VL 영역은 가요성 링커에 의해 접합되는, 방법.

**청구항 159**

제158항에 있어서,

상기 가요성 링커는 서열번호 14에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 상기 scFv는 서열번호 13에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

**청구항 160**

제117항 내지 제156항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 25에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 26에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함하는, 방법.

**청구항 161**

제160항에 있어서,

상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 scFv이고, 상기 VH 영역 및 상기 VL 영역은 가요성 링커에 의해 접합되는, 방법.

**청구항 162**

제161항에 있어서,

상기 가요성 링커는 서열번호 14에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 상기 scFv는 서열번호 27에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

**청구항 163**

제조품으로서,

제1항 내지 제92항 중 어느 한 항의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 제93항 내지 제96항 중 어느 한 항의 접합체, 및 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 사용하기 위한 지침을 포함하되,

상기 지침은:

표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 CAR을 검출하고; 및/또는

세포 집단으로부터, 상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 CAR을 발현하는 조작된 세포를 선택 또는 농축하고; 및/또는

상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 CAR을 발현하는 세포를 포함하는 투입 조성물을 자극하는, 제조품.

#### 청구항 164

제조품으로서,

표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 CAR의 세포외 도메인을 포함하는 결합 시약, 상기 세포외 도메인 또는 이의 일부는 상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함함; 및

제1항 내지 제92항 중 어느 한 항의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 제93항 내지 제96항 중 어느 한 항의 접합체;

를 포함하는, 제조품.

#### 청구항 165

제164항에 있어서,

상기 결합 시약은 제1 결합 시약이고,

상기 제조품은 상기 CAR의 세포외 도메인 또는 이의 일부를 포함하는 제2 결합 시약을 더 포함하는, 제조품.

#### 청구항 166

제164항 또는 제165항에 있어서,

상기 제1 및 제2 결합 시약의 상기 CAR의 세포외 도메인 또는 이의 일부는 동일한, 제조품.

#### 청구항 167

제164항 내지 제166항 중 어느 한 항에 있어서,

면역분석을 사용하여 결합 시약에 결합하는 분자의 존재 또는 부재에 대해 샘플을 분석하기 위해, 결합 시약, 선택적으로 제1 및 제2 결합 시약을 사용하기 위한 지침을 더 포함하고,

선택적으로 상기 면역분석은 브리지(bridge) 또는 샌드위치(sandwich) 면역분석이고, 선택적으로 상기 샘플은 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 CAR로 조작된 세포를 포함하는 세포 요법이 투여된 대상체로부터 유래되는, 제조품.

#### 청구항 168

제164항 내지 제167항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 결합 시약, 선택적으로 상기 제1 및/또는 제2 결합 시약은 검출가능하게 표지되거나 검출가능한 신호를 생산할 수 있는, 제조품.

#### 청구항 169

제165항 내지 제168항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제1 및 제2 결합 시약 중 하나는 고체 지지체에 부착되거나 고체 지지체에 부착될 수 있고, 상기 제1 및 제2 결합 시약 중 다른 하나는 검출가능한 표지이거나 검출가능한 신호를 생산할 수 있는, 제조품.

**청구항 170**

제169항에 있어서,

상기 제조품은 고체 지지체를 더 포함하고, 선택적으로 상기 제1 및 제2 결합 시약 중 하나는 비오틴에 직접적으로 또는 간접적으로 연결되며, 상기 고체 지지체는 스트랩타비딘-코팅된 표면을 포함하는, 제조품.

**청구항 171**

제163항 내지 제170항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 단일 사슬 단편인, 제조품.

**청구항 172**

제171항에 있어서,

상기 단일 사슬 단편은 scFv인 제조품.

**청구항 173**

제163항 내지 제172항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 11에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 12에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함하는, 제조품.

**청구항 174**

제173항에 있어서,

상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 scFv이고, 상기 VH 영역 및 상기 VL 영역은 가요성 링커에 의해 결합되는, 제조품.

**청구항 175**

제174항에 있어서,

상기 가요성 링커는 서열번호 14에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 상기 scFv는 서열번호 13에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 제조품.

**청구항 176**

제163항 내지 제172항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 25에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 26에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함하는, 제조품.

**청구항 177**

제176항에 있어서,

상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 scFv이고, 상기 VH 영역 및 상기 VL 영역은 가요성 링커에 의해 결합되는, 제조품.

합되는, 제조품.

**청구항 178**

제177항에 있어서,

상기 가요성 링커는 서열번호 14에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 상기 scFv는 서열번호 27에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 제조품.

**발명의 설명**

**기술 분야**

- [0001] 관련 출원에 대한 상호 참조
- [0002] 본 출원은 “BCMA-표적 결합 도메인에 대한 항-이디오타입 항체 및 관련 조성물 및 방법”이라는 명칭으로 2019년 12월 6일자 출원된 미국 가출원 제62/945,065호, “BCMA-표적 결합 도메인에 대한 항-이디오타입 항체 및 관련 조성물 및 방법”이라는 명칭으로 2020년 8월 5일자 출원된 미국 가출원 제63/061,763호 및 “BCMA-표적 결합 도메인에 대한 항-이디오타입 항체 및 관련 조성물 및 방법”이라는 명칭으로 2020년 11월 4일자 출원된 미국 가출원 제63/109,839호에 대한 우선권을 주장하며, 그 내용들은 모든 목적을 위하여 그 전체가 참조로 포함된다.
- [0003] 서열 목록의 참조 포함
- [0004] 본 출원은 전자 형식의 서열 목록과 함께 제출된다. 서열 목록은 2020년 11월 21일자 생성된 735042017940SeqList.txt라는 명칭의 파일로 제공되며, 이의 크기는 84,302 bytes이다. 서열 목록 내 전자 형식의 정보는 그 전체가 참조로 포함된다.
- [0005] 본 개시내용은 일부 측면에서 항-BCMA 항체 모이어티, 특히 키메라 항원 수용체 (chimeric antigen receptor, CAR)를 포함한 재조합 수용체에 존재하는 항-BCMA 항체 모이어티에 결합 또는 이를 인식하는 항-이디오타입 항체에 관한 것이다. 본 개시내용은 또한 이러한 재조합 수용체를 발현하는 세포, 예컨대 항-BCMA CAR T 세포를 특이적으로 식별, 검출 또는 선택하기 위한 항-이디오타입 항체의 용도에 관한 것이다. 본 개시내용은 추가로 이러한 세포를 특이적으로 활성화시키기 위한 항-이디오타입 항체의 용도에 관한 것이다.

**배경 기술**

- [0006] 재조합 수용체, 예컨대 세포의 항체 항원-결합 도메인을 함유하는 키메라 항원 수용체 (CAR)를 발현하는 조작된 세포를 사용하는 입양 세포 요법을 위한 방법이 이용가능하다. 대상체에 대해 시험관 내 또는 생체 내에서 이러한 세포의 활성을 평가하기 위한 다양한 전략이 이용가능하다. CAR-발현 세포의 활성을 특이적으로 평가하기 위한 개선된 방법이 필요하다. 상기 필요를 충족시키는 시약, 조성물 및 제조품이 제공된다.

**발명의 내용**

- [0007] 항체 단편, 예컨대 scFv, 및 이를 함유하는 키메라 분자, 예컨대 키메라 항원 수용체를 포함하는 항체 및 이의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식하는 제제가 본원에서 제공된다. 제제가 결합된 표면, 예컨대 고체 표면, 예를 들어 플레이트 또는 비드를 포함하는 것을 포함하는 이러한 제제를 함유하는 조성물 및 제조품이 또한 제공된다. 또한 구현예 중에서 항체 또는 키메라 분자를 함유하거나 함유하는 것으로 의심되는 세포 또는 요법의 검출, 사용, 조작 및/또는 자극, 예컨대 CAR-발현 세포의 검출, 자극 또는 사용을 포함하는, 이러한 제제, 조성물 및 제조품을 사용하는 용도 및 방법이 본원에서 제공된다.
- [0008] 일부 구현예에서, 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합 또는 이를 인식하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 본원에서 제공되며, 여기서 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은: 서열번호 84 또는 114에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역; 및 서열번호 85 또는 115에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다.



- [0009] 일부 구현예에서, 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합 또는 이를 인식하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 본원에서 또한 제공되며, 여기서 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은: 서열번호 84 또는 114에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역; 및 서열번호 85 또는 115에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다.
- [0010] 일부 구현예에서, 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합 또는 이를 인식하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 본원에서 또한 제공되며, 여기서 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은: 서열번호 74 또는 104에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열번호 75 또는 105에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 76 또는 106에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 영역; 및 서열번호 81 또는 111에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 82 또는 112에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 83 또는 113에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.
- [0011] 일부 구현예에서, 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합 또는 이를 인식하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 본원에서 또한 제공되며, 여기서 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은: 서열번호 84 또는 114의 아미노산 서열 내에 함유된 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 아미노산 서열들을 각각 포함하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 VH 영역; 및 서열번호 85 또는 115의 아미노산 서열 내에 함유된 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 아미노산 서열들을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;을 포함한다.
- [0012] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 VH 영역은 서열번호 74 또는 104에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열번호 75 또는 105에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 76 또는 106에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하고; 및 상기 VL 영역은 서열번호 81 또는 111에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 82 또는 112에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 83 또는 113에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함한다.
- [0013] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 VH 영역은 서열번호 74에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열번호 75에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 76에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하고; 및 상기 VL 영역은 서열번호 81에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 82에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 83에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함한다.
- [0014] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 VH 영역은 서열번호 84에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 영역은 서열번호 85에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0015] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 VH 영역은 서열번호 104에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열번호 105에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 106에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하고; 및 상기 VL 영역은 서열번호 111에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 112에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 113에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함한다.
- [0016] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 VH 영역은 서열번호 114에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 영역은 서열번호 115에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0017] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 VH 영역은 서열번호 84에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 상기 VL 영역은 서열번호 85에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 VH 영역은 서열번호 114에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 상기 VL 영역은 서열번호 115에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0018] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 VH 영역은 서열번호 84에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 영역은 서열번호 85에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 VH 영역은 서열번호 114에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 영역은 서열번호 115에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0019] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은: 서열번호 86에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 87에 제시된 아미노산

서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 116에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 117에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

- [0020] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은: 서열번호 86에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 87에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 116에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 117에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0021] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 25에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 26에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 단일 사슬 단편이다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 단일 사슬 단편은 VH 영역 및 VL 영역 사이에 위치하는 가요성 링커를 포함한다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 가요성 링커는 서열번호 14에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 단일 사슬 단편은 단일 사슬 가변 단편 (single chain variable fragment, scFv)이다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, scFv는 서열번호 27에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0022] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편은 상기 표적 항체 또는 항원-결합 단편의 CDR의 전부 또는 일부 내 또는 이를 포함하는 에피토프에 결합 또는 이를 인식한다.
- [0023] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 항-BCMA 표적 항체 또는 항원-결합 단편은 CAR의 세포의 부분의 항원-결합 도메인 내에 있거나 이에 포함된다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편은 CAR의 세포의 부분의 항원-결합 도메인 내에 포함되거나 이에 포함된 항-BCMA 표적 항체 또는 항원-결합 단편에 결합한다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편은 CAR의 세포의 부분의 항원-결합 도메인 내에 포함되거나 이에 포함된 항-BCMA 표적 항체 또는 항원-결합 단편에 특이적으로 결합한다.
- [0024] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 scFv는 CAR의 세포의 부분 내에 있거나 이에 포함된다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편은 CAR의 세포의 부분 내에 포함되거나 이에 포함된 scFv에 결합한다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편은 CAR의 세포의 부분 내에 포함되거나 이에 포함된 scFv에 특이적으로 결합한다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 CAR은 스페이서를 통해 항원-결합 도메인에 연결된 막관통 도메인을 더 포함한다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 스페이서는 면역글로불린 스페이서이다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 스페이서는 서열번호 50에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 막관통 도메인은 CD28의 막관통 부분을 포함한다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, CD28의 막관통 부분은 인간 CD28이다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편은 상기 CAR의 스페이서 도메인 내의 에피토프에 결합하지 않는다.
- [0025] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편은 CD28 또는 이의 일부에 결합하지 않거나 특이적으로 결합하지 않는다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, CD28 또는 이의 일부는 인간 CD28이다.
- [0026] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편은 상기 Fc 도메인 내의 에피토프에 결합하지 않는다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, Fc 도메인은 인간 IgG1 Fc 도메인이다.
- [0027] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 인간 BCMA에 결합 또는 이를 인식한다.
- [0028] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편은 또 다른 항-BCMA 항체와 교차-반응하지 않는다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 또 다른 항-BCMA 항체는 또 다른 CAR의 세포의 항원-결합 도메인에 포함된다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 또 다른 항-BCMA 항체는: 서열번호 25에 제시된 아미노산 서열과 90% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역, 및/또는 서열번호 26에 제시된 아미노산 서열과 90% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 또 다른 항-BCMA 항체는 서열번호 13에 제시된 아미노산 서열과 90% 미만의 서열 동일성을 갖는 scFv를 포함한다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 또 다른 항-BCMA 항체는 서열번호 15에 제시된 CDR-H1

아미노산 서열과 상이한 1, 2, 3 또는 4개 또는 그 이상의 아미노산 잔기를 갖는 CDR-H1, 및/또는 서열번호 16에 제시된 CDR-H2 아미노산 서열과 상이한 1, 2, 3 또는 4개 또는 그 이상의 아미노산 잔기를 갖는 CDR-H2, 및/또는 서열번호 17에 제시된 CDR-H3 아미노산 서열과 상이한 1, 2, 3 또는 4개 또는 그 이상의 아미노산 잔기를 갖는 CDR-H3, 및/또는 서열번호 22에 제시된 CDR-L1 아미노산 서열과 상이한 1, 2, 3 또는 4개 또는 그 이상의 아미노산 잔기를 갖는 CDR-L1, 및/또는 서열번호 23에 제시된 CDR-L2 아미노산 서열과 상이한 1, 2, 3 또는 4개 또는 그 이상의 아미노산 잔기를 갖는 CDR-L2, 및/또는 서열번호 24에 제시된 CDR-L3 아미노산 서열과 상이한 1, 2, 3 또는 4개 또는 그 이상의 아미노산 잔기를 갖는 CDR-L3을 포함한다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 또 다른 항-BCMA 항체는 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 결합 또는 인식하는 인간 BCMA의 에피토프와 동일하지 않은 인간 BCMA의 에피토프에 결합 또는 이를 인식한다.

[0029] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 상기 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 CAR의 작용제이다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편은 가용성 형태일 때 CAR의 작용제이다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편은 지지체 또는 고정상에 고정될 때 상기 CAR의 작용제이다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 지지체 또는 고정상은 플레이트 또는 비드이다.

[0030] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 상기 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 특이적으로 결합한다.

[0031] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 항-이디오타입 항체는 상기 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 대하여 (약) 100 nM, 50 nM, 40 nM, 30 nM, 25 nM, 20 nM, 19 nM, 18 nM, 17 nM, 16 nM, 15 nM, 14 nM, 13 nM, 12 nM, 11 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM, 6 nM, 5 nM, 4 nM, 3 nM, 2 nM 또는 1 nM이거나 미만인 결합 친화도(EC50) 및/또는 해리 상수를 갖는다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 항-이디오타입 항체는 상기 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 대하여 (약) 100 nM, 50 nM, 40 nM, 30 nM, 25 nM, 20 nM, 19 nM, 18 nM, 17 nM, 16 nM, 15 nM, 14 nM, 13 nM, 12 nM, 11 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM, 6 nM, 5 nM, 4 nM, 3 nM, 2 nM 또는 1 nM이거나 미만인 해리 상수를 갖는다.

[0032] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 대한 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 결합은 인간 BCMA 또는 인간 BCMA-Fc에 의해 차단되지 않는다.

[0033] 일부 구현예에서, 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합 또는 이를 인식하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 본원에서 또한 제공되며, 여기서 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은: 서열번호 38 또는 62에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역; 및 서열번호 39 또는 63에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 본원에 기재된 바와 같이 표적 항체 1 또는 표적 항체 2의 VH 및 VL 서열을 포함하고, 또는 표적 항체 1 또는 표적 항체 2의 CDR을 갖는 VH 및 VL을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA 표적 항체 또는 항원-결합 단편에 결합 또는 이를 인식하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편 둘 모두에 결합하며, 제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 항원-결합 단편은 표적 항체 1의 VH 및 VL 서열을 포함하거나, 표적 항체 1 내에 함유된 CDR을 포함하고, 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 항원-결합 단편은 표적 항체 2의 VH 및 VL 서열을 포함하거나, 표적 항체 2 내에 함유된 CDR을 포함한다.

[0034] 일부 구현예에서, 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합 또는 이를 인식하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 본원에서 또한 제공되며, 여기서 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은: 서열번호 38 또는 62에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역; 및 서열번호 39 또는 63에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 본원에 기재된 바와 같이 표적 항체 1 또는 표적 항체 2의 VH 및 VL 서열을 포함하고, 또는 표적 항체 1 또는 표적 항체 2의 CDR을 갖는 VH 및 VL을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA 표적 항체 또는 항원-결합 단편에 결합 또는 이를 인식하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편 둘 모두에 결합하며, 제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 항원-결합 단편은 표적 항체 1의 VH 및 VL 서열을 포함하거나, 표적 항체 1 내에 함유된 CDR을 포함하고, 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 항원-결합 단편은 표적 항체 2의 VH 및 VL 서열을 포함하거나, 표적 항체 2 내에 함유된 CDR을 포함한다.

- [0035] 일부 구현예에서, 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합 또는 이를 인식하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 본원에서 또한 제공되며, 여기서 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은: 서열번호 28 또는 52에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열번호 29 또는 53에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 30 또는 54에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 영역; 및 서열번호 35 또는 59에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 36 또는 60에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 37 또는 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 본원에 기재된 바와 같이 표적 항체 1 또는 표적 항체 2의 VH 및 VL 서열을 포함하고, 또는 표적 항체 1 또는 표적 항체 2의 CDR을 갖는 VH 및 VL을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA 표적 항체 또는 항원-결합 단편에 결합 또는 이를 인식하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편 둘 모두에 결합하며, 제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 항원-결합 단편은 표적 항체 1의 VH 및 VL 서열을 포함하거나, 표적 항체 1 내에 함유된 CDR을 포함하고, 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 항원-결합 단편은 표적 항체 2의 VH 및 VL 서열을 포함하거나, 표적 항체 2 내에 함유된 CDR을 포함한다.
- [0036] 일부 구현예에서, 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합 또는 이를 인식하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 본원에서 또한 제공되며, 여기서 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은: 서열번호 38 또는 62의 아미노산 서열 내에 함유된 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 아미노산 서열들을 각각 포함하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 VH 영역; 및 서열번호 39 또는 63의 아미노산 서열 내에 함유된 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 아미노산 서열들을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 VL 영역;을 포함한다. 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 본원에 기재된 바와 같이 표적 항체 1 또는 표적 항체 2의 VH 및 VL 서열을 포함하고, 또는 표적 항체 1 또는 표적 항체 2의 CDR을 갖는 VH 및 VL을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA 표적 항체 또는 항원-결합 단편에 결합 또는 이를 인식하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편 둘 모두에 결합하며, 제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 항원-결합 단편은 표적 항체 1의 VH 및 VL 서열을 포함하거나, 표적 항체 1 내에 함유된 CDR을 포함하고, 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 항원-결합 단편은 표적 항체 2의 VH 및 VL 서열을 포함하거나, 표적 항체 2 내에 함유된 CDR을 포함한다.
- [0037] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 제공된 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편의 VH 영역은 서열번호 28 또는 52에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열번호 29 또는 53에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 30 또는 54에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하고; 상기 VL 영역은 서열번호 35 또는 59에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 36 또는 60에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 37 또는 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함한다.
- [0038] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 제공된 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편의 VH 영역은 서열번호 28에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열번호 29에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 30에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하고; 상기 VL 영역은 서열번호 35에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 36에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 37에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함한다.
- [0039] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 제공된 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편의 VH 영역은 서열번호 38에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 영역은 서열번호 39에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0040] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 제공된 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편의 VH 영역은 서열번호 52에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열번호 53에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 54에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하고; 상기 VL 영역은 서열번호 59에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 60에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함한다.
- [0041] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 제공된 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편의 VH 영역은 서열번호 62에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 영역은 서열번호 63에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0042] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 제공된 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편의 VH 영역은 서열번호 38 또는 62에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 상기 VL 영역은 서열번호 39 또는 63에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.



- [0043] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 제공된 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편의 VH 영역은 서열번호 38에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 상기 VL 영역은 서열번호 39에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 제공된 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편의 VH 영역은 서열번호 62에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 상기 VL 영역은 서열번호 63에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0044] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 제공된 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편의 VH 영역은 서열번호 38 또는 62에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 영역은 서열번호 39 또는 63에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0045] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 제공된 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편의 VH 영역은 서열번호 38에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 영역은 서열번호 39에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 제공된 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편의 VH 영역은 서열번호 62에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 영역은 서열번호 63에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0046] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은: 서열번호 40 또는 64에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 서열번호 41 또는 65에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0047] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은: 서열번호 40에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 41에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 64에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 65에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0048] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은: 서열번호 40 또는 64에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 서열번호 41 또는 65에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은: 서열번호 40에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 41에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편은: 서열번호 64에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 65에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0049] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 일부 경우에 제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 11에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 12에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 일부 경우에 제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 단일 사슬 단편이다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 단일 사슬 단편은 VH 영역 및 VL 영역 사이에 위치하는 가요성 링커를 포함한다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 가요성 링커는 서열번호 14에 제시된 아미노산 서열이거나 이를 포함한다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편(일부 경우에 제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편)은 scFv인 단일 사슬 단편이다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, scFv는 서열번호 13에 제시된 아미노산 서열을 갖거나 포함한다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-BCMA 표적 항체 또는 항원-결합 단편, 일부 경우에 제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 항원-결합 단편은 CAR의 세포의 부분의 항원-결합 도메인 내에 있거나 이에 포함된다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편은 CAR의 세포의 부분의 항원-결합 도메인 내에 포함되거나 이에 포함된 항-BCMA 표적 항체 또는 항원-결합 단편(예: scFv)에 결합한다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편은 CAR의 세포의 부분의 항원-결합 도메인 내에 포함되거나 이에 포함된 항-BCMA 표적 항체 또는 항원-결합 단편(예: scFv)에 특이적으로 결합한다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 CAR의 세포의 부분 내에 있거나 이에 포함되는 항원-결합 도메인은 scFv이다. 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편은 CAR의 세포의 부분 내에 포함되거나 이에 포함된 scFv에 결합 또는 이를 인식한다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 항-BCMA 표적 항체 또는 항원-결합 단편, 일부 경우에 제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 인간 BCMA에 결합, 예컨대 결합, 또는 이를 인식한다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 항-BCMA 표적 항체 또는 항원-결합 단편, 일부 경우에 제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결

합 단편은 인간 BCMA에 결합, 예컨대 결합, 또는 이를 인식한다.

[0050]

임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 일부 경우에 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 25에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 26에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 일부 경우에 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 단일 사슬 단편이다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 단일 사슬 단편은 VH 영역 및 VL 영역 사이에 위치하는 가요성 링커를 포함한다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 가요성 링커는 서열번호 14에 제시된 아미노산 서열이거나 이를 포함한다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편(일부 경우에 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편)은 scFv이다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, scFv는 서열번호 27에 제시된 아미노산 서열을 갖거나 포함한다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-BCMA 표적 항체 또는 항원-결합 단편, 일부 경우에 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 항원-결합 단편은 CAR의 세포의 부분의 항원-결합 도메인 내에 있거나 이에 포함된다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편은 CAR의 세포의 부분의 항원-결합 도메인 내에 포함되거나 이에 포함된 항-BCMA 표적 항체 또는 항원-결합 단편(예: scFv)에 결합한다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편은 CAR의 세포의 부분의 항원-결합 도메인 내에 포함되거나 이에 포함된 항-BCMA 표적 항체 또는 항원-결합 단편(예: scFv)에 특이적으로 결합한다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 CAR의 세포의 부분 내에 있거나 이에 포함되는 항원-결합 도메인은 scFv이다. 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편은 CAR의 세포의 부분 내에 포함되거나 이에 포함된 scFv에 결합 또는 이를 인식한다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 항-BCMA 표적 항체 또는 항원-결합 단편, 일부 경우에 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 인간 BCMA에 결합, 예컨대 결합, 또는 이를 인식한다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 항-BCMA 표적 항체 또는 항원-결합 단편, 일부 경우에 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 인간 BCMA에 결합, 예컨대 결합, 또는 이를 인식한다.

[0051]

임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편은: 항-BCMA 표적 항체 또는 항원-결합 단편(일부 경우에 제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 항원-결합 단편 및/또는 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 항원-결합 단편)의 CDR의 전부 또는 일부 내 또는 이를 포함하는 에피토프에 결합 또는 이를 인식한다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편은: 제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 항원-결합 단편의 CDR의 전부 또는 일부 내 또는 이를 포함하는 에피토프에 결합 또는 이를 인식한다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편은: 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 항원-결합 단편의 CDR의 전부 또는 일부 내 또는 이를 포함하는 에피토프에 결합 또는 이를 인식한다. 일부 구현예에서, 제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 항원-결합 단편 및 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 항원-결합 단편에서 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편에 의해 인식되는 에피토프는 동일하거나 중첩된다.

[0052]

임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 항-BCMA 표적 항체 또는 항원-결합 단편(예: scFv)은 CAR(표적 CAR로도 불림)의 세포의 부분의 항원-결합 도메인 내에 포함되거나 이에 포함된다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 제1 및 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 항원-결합 단편(예: scFv) 둘 다는 제1 CAR 및 제2 CAR (제1 표적 CAR 및 제2 표적 CAR로도 불림)의 세포의 부분의 항원-결합 도메인 내에 포함되거나 이에 포함된다. 일부 구현예에서, CAR은 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 예컨대, 예를 들어, 서열번호 13 또는 서열번호 27에 제시된, scFv이거나 이를 포함하는 항원-결합 도메인을 함유하는 세포의 도메인; 막관통 도메인 및 CD3제타 신호전달 도메인 및 공자극 신호 전달 도메인을 함유하는 세포내 신호전달 도메인을 함유한다. 일부 구현예에서, 공자극 신호 전달 도메인은 CD28, 예컨대 인간 CD28 유래의 세포내 신호 전달 도메인이다. 일부 구현예에서, 공자극 신호 전달 도메인은 4-1BB, 예컨대 인간 4-1BB 유래의 세포내 신호 전달 도메인이다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, CAR 또는 제1 및 제2 CAR은 개별적으로, 스페이서를 통해 항원-결합 도메인에 연결된 막관통 도메인 및 ITAM-함유 신호전달 도메인 및 공자극 수용체 유래 세포내 신호전달 도메인을 함유하는 세포내 신호 전달 영역을 더 함유한다. 일부 구현예에서, 세포내 신호 전달 도메인은 CD3제타 신호 전달 도메인이다. 일부 구현예에서, 공자극 수용체 유래 세포내 신호전달 도메인은 4-1BB 신호전달 도메인이다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 표적 CAR, 또는 개별적으로 제1 CAR 및/또는 제2 CAR의 스페이서는 면역글로불린 스페이서이다. 일부 구현예에서, 스페이서는 서열번호 50에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편은 상기 CAR의 스페이서 도메인 내의 에피토프에 결합하지 않는다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편은 상기 CAR의 스페이서 도메인 내의 에피토프에 결합하지 않는다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편은 상기 제1 CAR 및/또는 제2 CAR의 스페이서 도메인 내의 에피토프에 결합하지 않는다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서

서, 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편은 상기 제1 CAR 및 제2 CAR의 스페이서 도메인 내의 에피토프에 결합하지 않는다.

- [0053] 임의의 상기 구현예 중 일부에서 CAR, 또는 개별적으로 제1 CAR 및/또는 제2 CAR의 막관통 도메인은 CD28의 막관통 부분을 포함한다. 일부 구현예에서, 막관통 도메인은 인간 CD28의 막관통 도메인이다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편은 선택적으로 인간 CD28인 CD28 또는 이의 일부에 결합하지 않거나 특이적으로 결합하지 않는다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편은 인간 CD28 또는 이의 일부에 결합하지 않거나 특이적으로 결합하지 않는다.
- [0054] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편은 상기 Fc 도메인 내의 에피토프에 결합하지 않는다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, Fc 도메인은 인간 IgG1 Fc 도메인이다.
- [0055] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편은 표적 CAR, 일부 경우에 제1 표적 CAR 또는 제2 표적 CAR의 작용제 항체이다. 일부 구현예에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 상기 제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 제1 CAR의 작용제 항체이고, 및/또는 상기 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 제2 CAR의 작용제이다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편은 가용성 형태일 때 작용제이다. 일부 구현예에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 지지체 또는 고정상, 예컨대 상기 지지체 또는 고정상은 플레이트 또는 비드임,에 고정될 때 작용제이다.
- [0056] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 상기 제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 상기 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 특이적으로 결합한다.
- [0057] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 항-이디오타입 항체는 상기 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 대하여 (약) 100 nM, 50 nM, 40 nM, 30 nM, 25 nM, 20 nM, 19 nM, 18 nM, 17 nM, 16 nM, 15 nM, 14 nM, 13 nM, 12 nM, 11 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM, 6 nM, 5 nM, 4 nM, 3 nM, 2 nM 또는 1 nM이거나 미만인 결합 친화도(EC50) 및/또는 해리 상수를 갖는다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 항-이디오타입 항체는 상기 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 대하여 (약) 100 nM, 50 nM, 40 nM, 30 nM, 25 nM, 20 nM, 19 nM, 18 nM, 17 nM, 16 nM, 15 nM, 14 nM, 13 nM, 12 nM, 11 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM, 6 nM, 5 nM, 4 nM, 3 nM, 2 nM 또는 1 nM이거나 미만인 해리 상수를 갖는다. 일부 구현예에서, 상기 항-이디오타입 항체는 제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에의 결합에 대해 동일 또는 실질적으로 동일한 결합 친화도(EC50) 및/또는 해리 상수를 갖는다.
- [0058] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및/또는 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 대한 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 결합은 인간 BCMA 또는 인간 BCMA-Fc에 의해 차단되지 않는다.
- [0059] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 인간화된다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 재조합이다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 단일 클론이다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항원-결합 단편이다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 항원-결합 단편은 Fab 단편, F(ab')<sub>2</sub> 단편, Fab' 단편, Fv 단편, scFv, 및 단일 도메인 항체 중에서 선택된다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 면역글로불린 불변 영역의 적어도 일부를 포함한다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 면역글로불린 불변 영역의 적어도 일부는 CH2 및 CH3 도메인을 포함하는 Fc 영역 또는 Fc의 일부를 포함한다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 불변 영역은 인간 IgG로부터 유래된다.
- [0060] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 중쇄 및/또는 경쇄의 면역글로불린 불변 영역의 적어도 일부를 포함한다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편은 CH2 및 CH3 도메인을 포함하는 Fc 영역 또는 Fc의 일부를 포함하는 중쇄 불변 영역 및/또는 CL 도메인을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함한다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 불변 영역은 IgG, 선택적으로 IgG1로부터 유래된다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 불변 영역은 IgG1로부터 유래된다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 불변 영역은 카파 경쇄로부터 유래된다.
- [0061] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 온전한(intact) 항체 또는



전장 항체이다.

- [0062] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 임의의 구현예의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 이중 분자 또는 모이어티를 포함하는 접합체가 또한 본원에서 제공된다. 상기 임의의 구현예 중 일부에서, 상기 이중 분자 또는 모이어티는 표지(label)이다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 표지는 형광 염료, 형광 단백질, 방사성 동위원소, 발색단, 금속 이온, 금 입자, 은 입자, 자성 입자, 폴리펩타이드, 효소, 스트렙타비딘, 비오틴, 발광 화합물 및 올리고뉴클레오타이드로부터 선택된다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 이중 분자 또는 모이어티는 단백질, 펩타이드, 핵산 또는 소분자이고, 이는 선택적으로 독소 또는 스트렙-태그(Strep-Tag)이거나 이를 포함한다. 상기 임의의 구현예 중 일부에서, 상기 이중 분자 또는 모이어티는 스트렙-태그(Strep-Tag)이다.
- [0063] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 임의의 구현예의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 중쇄 및/또는 경쇄를 암호화하는 핵산 분자(들)가 또한 본원에서 제공된다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 핵산 분자(들)은 (i) 서열번호 62에 제시된 중쇄 가변 영역, (ii) 서열번호 62에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역; 또는 (iii) (i) 또는 (ii)의 퇴화(degenerate) 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열; 및 (iv) 서열번호 63에 제시된 경쇄 가변 영역, (v) 서열번호 63에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 영역; 또는 (vi) (iv) 또는 (v)의 퇴화(degenerate) 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열;을 포함한다.
- [0064] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 핵산 분자(들)은 (i) 서열번호 84에 제시된 중쇄 가변 영역, (ii) 서열번호 84에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역; 또는 (iii) (i) 또는 (ii)의 퇴화(degenerate) 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열; 및 (iv) 서열번호 85에 제시된 경쇄 가변 영역, (v) 서열번호 85에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 또는 (vi) (iv) 또는 (v)의 퇴화(degenerate) 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열;을 포함한다.
- [0065] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 핵산 분자(들)은 (i) 서열번호 114에 제시된 중쇄 가변 영역, (ii) 서열번호 114에 제시된 뉴클레오타이드의 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역; 또는 (iii) (i) 또는 (ii)의 퇴화(degenerate) 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열; 및 (iv) 서열번호 115에 제시된 경쇄 가변 영역, (v) 서열번호 115에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 또는 (vi) (iv) 또는 (v)의 퇴화(degenerate) 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열;을 포함한다.
- [0066] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 핵산 분자(들)은 (i) 서열번호 38에 제시된 중쇄 가변 영역, (ii) 서열번호 38에 제시된 뉴클레오타이드 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역; 또는 (iii) (i) 또는 (ii)의 퇴화(degenerate) 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열; 및 (iv) 서열번호 39에 제시된 경쇄 가변 영역, (v) 서열번호 39에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 또는 (vi) (iv) 또는 (v)의 퇴화(degenerate) 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열;을 포함한다.
- [0067] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 핵산 분자(들)은 (i) 서열번호 64에 제시된 중쇄, (ii) 서열번호 64에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 중쇄; 또는 (iii) (i) 또는 (ii)의 퇴화(degenerate) 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열; 및 (iv) 서열번호 65에 제시된 경쇄, (v) 서열번호 65에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 경쇄; 또는 (vi) (iv) 또는 (v)의 퇴화(degenerate) 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열;을 포함한다.
- [0068] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 핵산 분자(들)은 (i) 서열번호 86에 제시된 중쇄, (ii) 서열번호 86에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 중쇄; 또는 (iii) (i) 또는 (ii)의 퇴화(degenerate) 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열; 및 (iv) 서열번호 87에 제시된 경쇄, (v) 서열번호 87에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 경쇄; 또는 (vi) (iv) 또는 (v)의 퇴화(degenerate) 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열;을 포함한다.
- [0069] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 핵산 분자(들)은 (i) 서열번호 116에 제시된 중쇄, (ii) 서열번호 116에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 중쇄; 또는 (iii) (i) 또는 (ii)의 퇴화(degenerate) 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열; 및 (iv) 서열번호 117에 제시된 경쇄, (v) 서열번호 117에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 경쇄; 또는 (vi) (iv) 또는 (v)의 퇴화(degenerate) 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열;을 포함한다.
- [0070] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 핵산 분자(들)은 (i) 서열번호 40에 제시된 중쇄, (ii) 서열번호 40에 제시된



뉴클레오타이드 서열과 적어도 90% 서열 갖는 중쇄; 또는 (iii) (i) 또는 (ii)의 퇴화(degenerate) 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열; 및 (iv) 서열번호 41에 제시된 경쇄, (v) 서열번호 41에 제시된 뉴클레오타이드 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 경쇄; 또는 (vi) (iv) 또는 (v)의 퇴화(degenerate) 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열;을 포함한다.

- [0071] 임의의 상기 구현에 중 일부에서, 상기 중쇄 및/또는 경쇄를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 신호 서열을 포함한다.
- [0072] 임의의 상기 구현에 중 일부에서, 상기 핵산 분자(들)는 서열번호 42, 43, 48, 49, 66 내지 69, 88 내지 91 및 118 내지 121로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0073] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 임의의 구현예의 핵산 분자(들)를 포함하는 벡터가 또한 본원에서 제공된다.
- [0074] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 임의의 구현예의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 본원에 제공된 임의의 구현예의 핵산 분자(들) 또는 본원에 제공된 임의의 구현예의 벡터를 포함하는 세포가 또한 본원에서 제공된다.
- [0075] 일부 구현예에서, 상기 구현에 중 어느 하나의 핵산 분자(들) 또는 상기 구현에 중 어느 하나의 벡터에 의해 암호화된 중쇄 및/또는 경쇄를 적합한 숙주 세포에서 발현시키는 단계 및 상기 항체를 회수 또는 분리시키는 단계를 포함하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 제조하는 방법이 또한 본원에서 제공된다.
- [0076] 일부 구현예에서, 중쇄 및/또는 경쇄가 발현되는 조건 하에 임의의 상기 구현예의 세포를 배양하는 단계 및 상기 항체를 회수 또는 분리시키는 단계를 포함하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 제조하는 방법이 또한 본원에서 제공된다.
- [0077] 일부 구현예에서, 임의의 상기 구현예의 방법에 의해 제조된 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 또한 본원에서 제공된다.
- [0078] 일부 구현예에서, 상기 구현에 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 상기 구현에 중 어느 하나의 접합체 또는 상기 구현에 중 어느 하나의 세포를 포함하는 조성물이 또한 본원에서 제공된다.
- [0079] 상기 임의의 구현에 중 일부에서, 조성물은 약학적으로 허용 가능한 부형제를 더 포함한다.
- [0080] 일부 구현예에서, 상기 구현에 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 상기 구현에 중 어느 하나의 접합체, 상기 구현에 중 어느 하나의 핵산 분자(들) 중 하나 이상 및 선택적으로, 사용을 위한 지침을 포함하는 키트가 또한 본원에서 제공된다.
- [0081] 임의의 상기 구현에 중 일부에서, 상기 키트는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 접합체를 고정시키기 위한 시약 또는 지지체를 더 포함하며, 여기서 상기 시약 또는 지지체는 비드, 컬럼, 마이크로웰, 스틱, 필터, 스트립 또는 가용성 올리고머 스트랩타비딘 뮤테인 시약이다.
- [0082] 일부 구현예에서, 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 검출하는 방법이 또한 본원에서 제공되며, 상기 방법은: (a) 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 조성물을 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 특이적으로 결합하는 상기 구현에 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 상기 구현에 중 어느 하나의 접합체와 접촉시키는 단계; 및 (b) 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합된 항-이디오타입 항체를 검출하는 단계를 포함한다. 임의의 상기 구현에 중 일부에서, 상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 세포에 결합되거나 세포의 표면 상에 발현되고, 상기 (b)에서의 검출은 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 결합된 세포를 검출하는 것을 포함한다. 임의의 상기 구현에 중 일부에서, 상기 세포는 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 CAR을 그의 표면 상에 발현한다.
- [0083] 일부 구현예에서, 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 CAR을 검출하는 방법이 또한 본원에서 제공되며, 상기 방법은: (a) 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 CAR을 발현하는 세포를 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 특이적으로 결합하는 상기 구현에 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 상기 구현에 중 어느 하나의 접합체와 접촉시키는 단계; 및 (b) 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 결합된 세포를 검출하는 단계를 포함한다. 임의의 상기 구현에 중 일부에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 검출을 위해 직접적으로 또는 간접적으로 표지된다.
- [0084] 일부 구현예에서, 세포 집단으로부터 세포를 선택하는 방법이 또한 본원에서 제공되며, 상기 방법은: (a) 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 CAR을 발현하는 세포 집단 또는 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단

편에 결합된 세포를 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 특이적으로 결합하는 상기 구현예 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 상기 구현예 중 어느 하나의 접합체와 접촉시키는 단계; 및 (b) 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 결합된 세포를 선택하는 단계를 포함한다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 결합된 세포는 친화성-기반 분리에 의해 선택된다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 친화성-기반 분리는 면역친화성-기반 분리이다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 친화성-기반 분리는 유세포 분석에 의한 것이다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 친화성-기반 분리는 자기 활성화된 세포 분류(magnetic activated cell sorting)에 의한 것이다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 친화성-기반 분리는 친화성 크로마토그래피를 포함한다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 지지체 또는 고정상에 가역적으로 결합 또는 고정된다.

- [0085] 일부 구현예에서, 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 CAR을 발현하는 세포를 포함하는 조성물을 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 특이적으로 결합하는 상기 구현예 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 상기 구현예 중 어느 하나의 접합체와 함께 인큐베이션하고, 이로써 자극된 세포를 포함하는 산출 조성물을 생성하는 단계를 포함하는, 세포를 자극하는 방법이 또한 본원에서 제공된다.
- [0086] 일부 구현예에서, 세포 조성물을 제조하는 방법이 또한 본원에서 제공되며, 상기 방법은: (a) CAR을 암호화하는 핵산 분자(들)를 세포 내로 도입하고, 이로써 투입 조성물을 생성하는 단계; 및 (b) 투입 조성물을 상기 CAR의 항원 수용체에 특이적으로 결합하는 상기 구현예 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 상기 구현예 중 어느 하나의 접합체와 함께 인큐베이션하고, 이로써 세포 조성물을 제조하는 단계를 포함한다.
- [0087] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 (a)에서의 도입은 바이러스 형질도입, 전위, 전기천공 또는 화학적 형질 감염에 의해 상기 핵산 분자(들)를 상기 세포 내로 도입하는 것을 포함한다.
- [0088] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 (a)에서의 도입은 상기 핵산 분자(들)를 포함하는 바이러스 벡터로의 형질도입에 의해 상기 핵산 분자(들)를 상기 세포 내로 도입하는 것을 포함하고, 선택적으로 상기 바이러스 벡터는 레트로바이러스 벡터 또는 렌티바이러스 벡터이다. 일부 구현예에서, 상기 바이러스 벡터는 레트로바이러스 벡터 또는 렌티바이러스 벡터이다.
- [0089] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 (a)에서의 도입은 상기 핵산 분자(들)를 포함하는 트랜스포존으로의 전위에 의해 상기 핵산 분자(들)를 상기 세포 내로 도입하는 것을 포함한다.
- [0090] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 (a)에서의 도입은 상기 핵산 분자(들)를 포함하는 벡터의 전기천공 또는 형질감염에 의해 상기 핵산 분자(들)를 상기 세포 내로 도입하는 것을 포함한다.
- [0091] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 방법은 (a) 단계 전에 상기 세포를 활성화시키는 단계를 더 포함한다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 세포를 활성화시키는 단계는 상기 세포를 CD3의 작용제 및 선택적으로 CD28의 작용제와 접촉시키는 단계를 포함한다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 세포를 활성화시키는 단계는 상기 세포를 CD3의 작용제와 접촉시키는 단계를 포함한다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 세포를 활성화시키는 단계는 상기 세포를 CD28의 작용제와 접촉시키는 단계를 포함한다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 세포를 활성화시키는 단계는 상기 세포를 작용성 항-CD3 및 항-CD28 항체를 포함하는 시약과 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0092] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 인큐베이션은 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 상기 CAR에 결합하는 조건 하에서 수행되고, 이로써 상기 투입 조성물 중 하나 이상의 세포에서 신호를 유도 또는 조절한다.
- [0093] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 세포는 T 세포를 포함한다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, T 세포는 CD4+ 및/또는 CD8+ T 세포를 포함한다.
- [0094] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 고체 지지체에 고정되며, 상기 고체 지지체는 선택적으로 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 가역적으로 결합할 수 있는 복수의 결합 부위를 포함하는 시약을 포함하거나 이에 접합된다.
- [0095] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 가용성 시약에 고정되며, 상기 가용성 시약은 선택적으로 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 가역적으로 결합할

수 있는 복수의 결합 부위이거나 이를 포함한다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 시약은 스트렙타비딘 뮤테인을 포함한다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 인큐베이션은 적어도 (약) 5분, 10분, 30분, 60분, 2시간, 6시간, 12시간, 24시간, 36시간, 48시간, 72시간 또는 96시간 동안 수행된다.

- [0096] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 투입 조성물은 상기 조성물 내 총 세포의 백분율로서 (약) 60% 미만, (약) 50% 미만, (약) 40% 미만, (약) 30% 미만, (약) 20% 미만 또는 (약) 10% 미만의 CAR-발현 세포를 포함한다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 산출 조성물 내 CAR-발현 세포의 수는 상기 투입 조성물 내 CAR-발현 세포의 수에 비해 1.2배, 1.5배, 2.0배, 3.0배, 4.0배, 5.0배, 10배 또는 그 이상 증가된다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 산출 조성물 내 CAR-발현 세포의 백분율은 상기 조성물 내 총 세포에 비해 10%, 20%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 그 이상 증가된다.
- [0097] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 도입 및/또는 인큐베이션 전에, 상기 세포는 CAR-발현 세포를 위해 선택 또는 농축되지 않는다.
- [0098] 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 정제하는 방법이 또한 본원에서 제공되며, 상기 방법은: (a) 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 조성물을 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 특이적으로 결합하는 상기 구현예 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 상기 구현예 중 어느 하나의 접합체와 접촉시키는 단계; 및 (b) 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 복합체를 분리시키는 단계를 포함한다.
- [0099] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 복합체는 친화성-기반 분리에 의해 분리된다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 친화성-기반 분리는 면역친화성-기반 분리이다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 친화성-기반 분리는 자성-기반 분리이다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 친화성-기반 분리는 친화성 크로마토그래피를 포함한다.
- [0100] 일부 구현예에서, 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 특이적으로 결합하는 상기 구현예 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 상기 구현예 중 어느 하나의 접합체를 포함하는 조성물을 대상체에 투여하는 단계, 상기 대상체는 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 CAR을 발현하는 세포를 투여받았음을 포함하는, 세포를 고갈시키는 방법이 또한 본원에서 제공된다.
- [0101] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 고갈은 항체-의존적 세포-매개 세포독성 (ADCC)을 통해 발생한다.
- [0102] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 단일 사슬 단편이다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 단일 사슬 단편은 scFv를 포함한다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 단일 사슬 단편은 scFv이다.
- [0103] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 11에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 12에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다.
- [0104] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 scFv이고, 상기 VH 영역 및 상기 VL 영역은 가요성 링커에 의해 접합된다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 가요성 링커는 서열번호 14에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 상기 scFv는 서열번호 13에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0105] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 25에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 26에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다.
- [0106] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 scFv이고, 상기 VH 영역 및 상기 VL 영역은 가요성 링커에 의해 접합된다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 가요성 링커는 서열번호 14에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 상기 scFv는 서열번호 27에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0107] 일부 구현예에서, 제조품이 또한 본원에서 제공되며, 상기 제조품은 상기 구현예 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 상기 구현예 중 어느 하나의 접합체, 및 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 사용하기 위한 지침을 포함하며, 상기 지침은: 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 CAR을 검출하고; 및/또는 세포 집단으로부터, 상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 CAR을 발현하는 조작된 세포를 선택 또는 농축하고; 및/또는 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 CAR을 발현하는 세포를 포함하는 투입 조성물을 자극한다.
- [0108] 일부 구현예에서, 제조품이 또한 본원에서 제공되며, 상기 제조품은: 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포

함하는 CAR의 세포의 도메인을 포함하는 결합 시약, 상기 세포의 도메인 또는 이의 일부는 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함함; 및 상기 구현예 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 상기 구현예 중 어느 하나의 집합체를 포함한다.

- [0109] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 결합 시약은 제1 결합 시약이고,
- [0110] 상기 제조품은 상기 CAR의 세포의 도메인 또는 이의 일부를 포함하는 제2 결합 시약을 더 포함한다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 제1 및 제2 결합 시약의 상기 CAR의 세포의 도메인 또는 이의 일부는 동일하다.
- [0111] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 제조품은 면역분석을 사용하여 결합 시약에 결합하는 분자의 존재 또는 부재에 대해 샘플을 분석하기 위해, 결합 시약, 선택적으로 제1 및 제2 결합 시약을 사용하기 위한 지침을 더 포함하고, 선택적으로 상기 면역분석은 브리지(bridge) 또는 샌드위치(sandwich) 면역분석이고, 선택적으로 상기 샘플은 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 CAR로 조작된 세포를 포함하는 세포 요법이 투여된 대상체로부터 유래된다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 결합 시약, 선택적으로 상기 제1 및/또는 제2 결합 시약은 검출가능하게 표시되거나 검출가능한 신호를 생산할 수 있다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 제1 및 제2 결합 시약 중 하나는 고체 지지체에 부착되거나 고체 지지체에 부착될 수 있고, 상기 제1 및 제2 결합 시약 중 다른 하나는 검출가능한 표시이거나 검출가능한 신호를 생산할 수 있다.
- [0112] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 제조품은 고체 지지체를 더 포함하고, 선택적으로 상기 제1 및 제2 결합 시약 중 하나는 비오틴에 직접적으로 또는 간접적으로 연결되며, 상기 고체 지지체는 스트랩타비딘-코팅된 표면을 포함한다.
- [0113] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 단일 사슬 단편이다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 단일 사슬 단편은 scFv를 포함한다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 단일 사슬 단편은 scFv이다.
- [0114] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 11에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 12에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다.
- [0115] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 scFv이고, 상기 VH 영역 및 상기 VL 영역은 가요성 링커에 의해 접합된다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 가요성 링커는 서열번호 14에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 상기 scFv는 서열번호 13에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0116] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 25에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 26에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다.
- [0117] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 scFv이고, 상기 VH 영역 및 상기 VL 영역은 가요성 링커에 의해 접합된다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 가요성 링커는 서열번호 14에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 상기 scFv는 서열번호 27에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

**도면의 간단한 설명**

- [0118] 도 1은 항-ID 항체를 항-BCMA CAR 1로 조작된 T 세포와 인큐베이션한 후 결합 수준을 검출함으로써, 항-ID 항체가 항-BCMA CAR 1로 조작된 T 세포에 특이적으로 결합하는 능력에 대해 평가된 분석의 결과를 도시한다.  
 도 2는 항-ID 항체를 항-BCMA CAR 1 또는 항-BCMA CAR 2로 조작된 T 세포와 인큐베이션한 후 결합 수준을 검출함으로써, 항-ID 항체가 항-BCMA CAR 1 또는 항-BCMA CAR 2로 조작된 T 세포에 특이적으로 결합하는 능력에 대해 평가된 분석의 결과를 도시한다. 또한, 항-BCMA CAR-발현 Jurkat 세포를 대조군으로서, 항-BCMA CAR 1 및 항-BCMA CAR 2 둘 다에 결합할 수 있는 재조합 BCMA-Fc (이의 C-말단에서 IgG의 Fc 영역에 융합된 가용성 인간 BCMA) 융합 폴리펩타이드로 염색하였다.  
 도 3a 및 도 3b는 항-ID 항체를 항-BCMA CAR 1 또는 항-BCMA CAR 2로 조작된 T 세포와 인큐베이션한 후 결합 수준을 검출함으로써, 항-ID 항체가 항-BCMA CAR 1 또는 항-BCMA CAR 2로 조작된 T 세포에 특이적으로 결합하는 능력에 대해 평가된 분석의 결과를 도시한다. 또한 세포를 대조군으로서, 항-BCMA CAR 1 및 항-BCMA CAR 2 둘 다에 결합할 수 있는 재조합 BCMA-Fc로 염색하였다.  
 도 4a 및 도 4b는 재조합 BCMA-Fc 융합 폴리펩타이드가 특정 항-ID 항체 (클론 15, 19 및 23)의 항-BCMA CAR 2에 대한 결합을 차단할 수 있는지 여부를 평가한 분석 결과를 도시한다.



도 5a 내지 도 5c는 가용성 항-ID 항체 또는 플레이트-결합된 항-ID 항체와 함께 인큐베이션된 리포터 세포주를 사용하여, T 세포 자극에 대한 그의 효능 활성화에 대해 특정 항-ID 항체를 시험한 분석의 결과를 도시한다.

도 6은 플레이트-결합된 항-ID 항체 클론 16과의 인큐베이션 및 이에 의한 자극 동안 항-BCMA CAR 2를 발현하는 CAR T 세포의 평균 성장 곡선(평균 세포 컨플루언스(CELLULAR CONFLUENCE)%)을 나타낸다. 오차 막대는 평균의 표준 오차를 나타낸다. 오차 막대는 평균의 표준 오차를 나타낸다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0119] 항-BCMA 항체 모이어티 (예컨대 키메라 항원 수용체를 포함한 재조합 수용체에 존재하는 항-BCMA 항체 모이어티)에 결합 또는 이를 인식하는 제제, 예컨대 항-이디오타입 항체 및 항원-결합 단편이 본원에서 제공된다. 또한, 표적 항체 또는 단편, 예컨대 항-BCMA CAR T 세포를 발현하거나 포함하는 세포를 특이적으로 식별, 선택, 및/또는 자극 및/또는 활성화시키는 것을 포함하는, 이러한 제제의 용도 및 사용 방법, 및 이를 포함하는 조성물 및 제조품이 제공된다. 일부 구현예에서, 제공된 항체는 다양한 항-BCMA CAR, 예컨대 세포 표면에 결합되거나 그 상에서 발현되는 CAR의 특이적 식별 및/또는 선택하는 데 사용될 수 있고, 또한 표적 CAR, 예컨대 CAR T 세포를 발현하는 세포를 특이적으로 활성화시키는 데 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 표적 항체 1로 지정된 항-BCMA 항체 또는 그로부터 유래된 항체 단편(상기 항체로부터 유래된 가변 영역을 함유하는 항체 및 CAR 포함) 및/또는 그에 함유된 이디오토프를 함유하는 항체에 특이적인 항체가 제공된다. 일부 구현예에서, 표적 항체 2로 지정된 항-BCMA 항체 또는 그로부터 유래된 항체 단편(상기 항체로부터 유래된 가변 영역을 함유하는 항체 및 CAR 포함) 및/또는 그에 함유된 이디오토프를 함유하는 항체에 특이적인 항체가 제공된다. 일부 구현예에서, 표적 항체 1로 지정된 항-BCMA 항체 또는 그로부터 유래된 항체 단편, 및 표적 항체 2로 지정된 항-BCMA 항체 또는 그로부터 유래된 항체 단편 둘 다(상기 항체로부터 유래된 가변 영역을 함유하는 항체 및 CAR 포함) 및/또는 그에 함유된 이디오토프를 함유하는 항체에 특이적인 항체가 제공된다.
- [0120] 일부 구현예에서, 항-BCMA 항체 및 상기 항-BCMA 항체로부터 유래된 가변 영역을 함유하는 CAR을 포함하는, 항-BCMA 항체 또는 그로부터 유래된 항체 단편 및/또는 그에 함유된 이디오토프를 함유하는 항-BCMA 항체에 특이적인 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공된다. 일부 구현예에서, 항-BCMA 항체 및 상기 항-BCMA 항체로부터 유래된 가변 영역을 함유하는 CAR을 포함하는, 표적 항체 1로 지정된 항-BCMA 항체 또는 그로부터 유래된 항체 단편 및/또는 그에 함유된 이디오토프를 함유하는 항체에 특이적인 항-이디오타입 항체가 제공된다. 일부 구현예에서, 항-BCMA 항체 및 상기 항-BCMA 항체로부터 유래된 가변 영역을 함유하는 CAR을 포함하는, 표적 항체 2로 지정된 항-BCMA 항체 또는 그로부터 유래된 항체 단편 및/또는 그에 함유된 이디오토프를 함유하는 항체에 특이적인 항-이디오타입 항체가 제공된다. 일부 구현예에서, 항-BCMA 항체 및 상기 항-BCMA 항체로부터 유래된 가변 영역을 함유하는 CAR을 포함하는, 표적 항체 1로 지정된 항-BCMA 항체 또는 그로부터 유래된 항체 단편, 및 표적 항체 2로 지정된 항-BCMA 항체 또는 그로부터 유래된 항체 단편 및/또는 그에 함유된 이디오토프를 함유하는 항체에 특이적인 항-이디오타입 항체가 제공된다.
- [0121] 제공된 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 재조합 수용체 (예를 들어, CAR)에 존재하는 표적 항체를 검출, 동정 또는 선택 또는 식별; 표적 항체를 함유하는 세포의 도메인 및 세포내 신호전달 도메인을 갖는 재조합 수용체 (예를 들어, CAR)를 함유 또는 발현하는 조작된 세포의 활성을 작용; 또는 예를 들어 조작된 세포에 의해 발현된 재조합 수용체에 존재하는 표적 항체의 이의 표적 항원에 대한 결합을 길항 또는 차단하는 능력을 기반으로 포함하여 다양한 목적을 위한 시약으로서 이용될 수 있다.
- [0122] 일부 구현예에서, 조작된 세포, 예컨대 항-BCMA CAR T 세포에 의해 또는 그 상에서 발현된 재조합 수용체 (예를 들어, CAR)의 일부로서 표적 항체 또는 단편을 발현하거나 포함하는 조작된 세포를 특이적으로 검출, 식별 또는 선택하는 것을 포함하는, 이러한 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 용도 및 사용 방법, 및 이를 포함하는 조성물 및 제조품이 제공된다. 일부 구현예에서, 제공된 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 다양한 항-BCMA CAR, 예컨대 세포 표면에 결합되거나 그 상에서 발현된 CAR의 특이적 식별 및/또는 선택을 위해 사용될 수 있다.
- [0123] 일부 구현예에서, 항-BCMA 표적 항체 및 세포내 신호전달 도메인을 함유하는 세포의 도메인을 갖는 재조합 수용체 (예를 들어, CAR)를 함유하거나 발현하는 조작된 세포를 작용, 자극 또는 활성화시키기 위한, 이러한 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 용도 및 사용 방법, 및 이를 포함하는 조성물 및 제조품이 제공된다. 상기 구현예에서, 제공된 항-이디오타입 항체 및 이의 항원-결합 단편은 조작된 세포에 의해 또는 그 상에서 발현된 재조합 수용체 (예를 들어, CAR)의 세포외 도메인의 일부로서 함유된 표적 항체 또는 단편에 대

한 결합이 조작된 세포를 자극 또는 활성화시키는 작용 활성을 초래하는 항-이디오타입 항체 및 항원-결합 단편이다. 일부 구현예에서, 재조합 수용체에서 구성된 표적 항체에 대한 결합은 세포에서 전사 인자 또는 다른 신호전달 분자의 활성화, 조작된 세포의 증식, 시토키인의 생산, 세포독성 활성 또는 다른 이펙터 활성을 초래하는 하류 신호전달 사건을 개시 또는 매개하기 위해 재조합 수용체의 신호전달 도메인을 활성화시킨다. 일부 구현예에서, 제공된 항체는 표적 CAR을 발현하는 세포, 예컨대 CAR T 세포를 특이적으로 자극 또는 활성화시키는 데 사용될 수 있다.

[0124] 일부 측면에서, 제공된 항-이디오타입 항체는 CAR을 발현하는 세포, 특히 항-BCMA 항체 scFv 세포의 도메인을 함유하는 CAR 또는 인식된 이디오타입을 함유하는 세포를 검출, 식별, 조작 및/또는 영향을 미치고 및/또는 조작하기 위한 통상적인 시약과 비교하여 이점을 제공한다. 샘플에서 CAR 또는 CAR-발현 세포의 존재 또는 부재 또는 양의 특정 이용가능한 검출 방법 (및/또는 CAR의 자극 또는 조작)은 대용 분자, 예컨대 CAR을 코딩하는 구조체에 포함된 것의 존재 또는 부재 또는 양을 평가하여 그의 발현을 위한 간접적 또는 대용 마커로서 작용함으로써 수행된다. 특정 이용가능한 방법에서, 검출은 예를 들어 항원-결합 영역 이외의 유사하거나 동일한 도메인을 가질 수 있는 다른 CAR과 비교하여, 평가된 특정 CAR에 대해 특이적이 아닌 일반적 항체 시약 및/또는 시약을 사용하여 수행되고; 예를 들어, 상기 항체는 스페이서 또는 CAR 도메인이 유래된 중으로부터의 다른 도메인을 인식하는 항-중 항체, 및/또는 표적의 스페이서 영역 및 다른 키메라 수용체에서도 사용된 특정 성분을 인식하는 항체를 포함할 수 있다. CAR의 존재 또는 부재를 검출하도록 설계된 특정 이용가능한 방법에서, 검출은 CAR 불변 영역을 인식하는 제제를 사용하여 수행된다. 일부 경우에, 대리 분자 또는 마커에 대한 시약은 또한 조작된 세포 (예를 들어, CAR-T 세포)의 활성화를 특이적으로 자극하거나 유도하는 데 적합하지 않을 수 있는데, 그 이유는 대리 마커 또는 분자가 신호전달 도메인을 함유하지 않기 때문이거나, 신호전달 도메인이 CAR과 상이한 신호전달 경로를 통해 신호전달을 매개하기 때문이다. 특정 이용가능한 방법에서, CAR 세포는 일반적 시약, 예컨대 항-CD3/CD28 인식 제제의 사용을 통해 자극된다. 특정 방법은 CAR의 재조합 리간드 (예를 들어, BCMA-Fc)를 사용한다. 특정 문맥에서의 이러한 방법은 완전히 만족스럽지 않을 수 있고 및/또는 특정 제한을 가질 수 있다. 일부 경우에, CAR 리간드, 예컨대 BCMA는, 예를 들어, 복합 유세포 분석 패널에서 사용하기 위해 또는 작용제-매개 자극이 가용성 시약을 사용하여 요구되는 경우에 항상 완전히 효과적이지 않을 수 있다. 일부 경우에, CAR 리간드, 예컨대 BCMA 또는 BCMA-Fc는 항상 완전히 효과적이지 않을 수 있는데, 그 이유는 예를 들어 CAR에 대한 리간드의 친화도 또는 그의 포맷 또는 구조가 예를 들어, 복합 유세포 분석 패널에서 사용하기 위해 또는 작용제-매개 자극이 가용성 시약을 사용하여 요구되는 경우에 특정 용도에 최적이지 아닐 수 있기 때문이다. 개선된 민감도 및/또는 선택성을 제공하는 것들을 포함한 개선된 방법 및 제제가 필요하다. 상기 필요성을 충족시키는 구현예가 본원에서 제공된다.

[0125] 일부 구현예에서, 제공된 항-이디오타입 항체 및 항원-결합 단편은 표적 항체 리간드와 관련된 낮은 결합 친화도 및/또는 표적 항체 불변 영역에 대한 항체 시약과 관련된 비-특이적 결합과 관련된 쉘린지를 포함하는, 이들 쉘린지 중 하나 이상을 극복한다. 제공된 항-이디오타입 항체는 그의 표적 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 대해 높은 친화도 및 특이성 둘 다를 갖는 시약을 제공하는 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 항체는 CAR을 검출하거나 식별하기 위해 현재 이용가능한 BCMA-Fc 및 다른 시약과 비교하여, 그의 표적 항체 또는 항원-결합 단편, 예컨대 표적 항체 1로 지정된 항-BCMA 항체 및/또는 표적 항체 2로 지정된 항-BCMA 항체에 대해 더 큰 특이성 및 결합 친화도를 나타낸다.

[0126] 일부 구현예에서, 제공된 방법 및 용도는 이의 세포의 항원-결합 도메인의 일부로서 항-BCMA 표적 항체를 함유하는 재조합 수용체 (예를 들어, CAR)의 조작된 세포 상의 발현을 검출하거나 정량화하기 위한 것, 또는 재조합 수용체 (예를 들어, CAR)를 발현하는 조작된 세포의 기능적 활성을 평가하거나 모니터링하기 위한 것을 포함하는, 시험관 내 또는 생체 외 방법 및 용도를 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 방법 및 용도는 대상체에서 이러한 조작된 세포를 검출하기 위한 방법; 대상체에서 이러한 조작된 세포를 생체내에서 자극하거나 활성화시키기 위한 방법; 또는 일부 경우에 대상체에서 조작된 세포를 생체 내에서 제거하거나 사멸시키기 위한 방법을 포함하여, 항-BCMA 표적 항체가 세포의 도메인에 구성되어 있는 재조합 수용체 (예를 들어, CAR)를 발현하는 조작된 세포가 투여되었거나 투여될 대상체에게 항-이디오타입 항체를 투여하는 것을 수반하는 생체내 방법 및 용도를 포함한다. 추가로, 특정 실시예에서, 본원에 제공된 항-이디오타입 항체 및 항원-결합 단편은 그의 표적 항체 또는 항원-결합 단편을 포함하는 키메라 수용체의 작용제 또는 길항제로서 선택되어, 선택적 검출, 단리, 제거 및/또는 고갈 (예를 들어, 항체-의존성 세포-매개 세포독성을 통한 사멸, ADCC), 및/또는 그의 표면에 결합되거나 발현된 이러한 키메라 수용체를 갖는 세포의 자극 또는 활성화를 가능하게 한다. 표적 항체 1 또는 표적 항체 2로 지정된 항-BCMA 항체로부터 유래된 세포의 결합 도메인을 함유하는 CAR을 자극, 예컨대 활성화시키는 활성을 나타내는 항-이디오타입 항체 작용제가 본원에서 제공된다. 표적 항체 1 또는 표적 항체 2로 지정된 항-

BCMA 항체로부터 유래된 세포의 결합 도메인을 함유하는 CAR을 비활성화시키는 길항 활성을 나타내는 항-이디오타입 항체가 본원에서 제공된다. 일부 측면에서, 이러한 항체는 CAR-발현 세포를 생성 및 제조하기 위한 방법을 포함하여, 특이적 CAR-발현 세포를 자극 및 증폭시키는 방법에 사용될 수 있다.

[0127] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 항-이디오타입 항체 및 이의 항원-결합 단편은 그의 세포의 도메인에 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 함유하는 재조합 수용체, 예컨대 CAR의 작용제로서 선택되는 것이며, 상기 재조합 수용체 (예를 들어, CAR)가 그의 표면에 결합되거나 그의 표면 상에서 발현되는 세포의 선택적 자극 또는 활성화를 가능하게 한다. 일부 구현예에서, 항-BCMA 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로부터 유래된 세포의 결합 도메인을 함유하는 CAR을 자극, 예컨대 활성화시키는 활성을 나타내는 항-이디오타입 항체 작용제가 본원에서 제공된다. 일부 측면에서, 이러한 항체는 CAR-발현 세포를 특이적으로 자극 또는 활성화시키는 방법에 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 재조합 수용체 (예를 들어, CAR)는 작용제 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편에 의해 관여되는 경우에, 조작된 세포에서 하나 이상의 하류 신호전달 캐스캐이드를 유도 또는 활성화시켜 전사 인자의 증가된 활성화, 이펙터 유전자의 발현의 변경 또는 표적 단백질의 활성화 또는 억제, 세포에서의 인산화 또는 탈인산화 사건, 또는 하나 이상의 이펙터 기능을 초래할 수 있는 신호전달 도메인을 함유한다. 예를 들어, 표적 항-BCMA 항체를 함유하는 제공된 재조합 수용체는 CD3제타 신호전달 도메인 및 일부 경우에 공자극 신호전달 도메인 (예를 들어, 4-1BB 신호전달 도메인)을 갖는 세포내 도메인을 함유하는 항-BCMA CAR이다. 일부 구현예에서, T 세포 상에서 발현된 CAR에 대한 제공된 작용제 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편의 결합은 NF- $\kappa$ B 활성화, Nur77 발현의 상향조절, 염증성 사이토카인 생산 (예를 들어, IFN-감마, TNF-알파)의 유도, T 세포 증식, 및/또는 세포독성 활성 중 하나 이상을 초래한다. 예를 들어, 본원의 실시예에 제시된 바와 같이, 특정 항-이디오타입 항체 또는 항원 결합 단편은 Nur77 발현(예를 들어, 리포터 분석에서의 리포터 발현에 기초함), 사이토카인의 증식 및/또는 생산을 유도하는 능력을 포함하는, 표적 항-BCMA 항원-결합 도메인을 함유하는 CAR-T 세포를 자극 또는 활성화시키는 작용제 활성을 나타낸다. 일부 구현예에서, 자극 또는 활성화 방법은 재조합 수용체 (예를 들어, CAR)-의존성 또는 -특이적이다. 일부 구현예에서, 재조합 수용체 (예를 들어, CAR)-조작된 세포를 자극 또는 활성화시키는 방법은 시험관 내 또는 생체 외에서 수행될 수 있으며, 예컨대 CAR-발현 세포를 생성 및 제조하기 위한 방법을 비롯한, CAR-발현 세포를 특이적으로 자극 및 증폭시키는 방법에서 수행될 수 있다. 일부 구현예에서, 자극 또는 활성화 방법은 재조합 수용체 (예를 들어, CAR)-조작된 세포의 투여를 이전에 받은 대상체에서 생체 내에서 수행될 수 있으며, 예컨대 대상체에서 생체 내, 예를 들어 대상체에서 조작된 세포의 피크 수가 관찰된 시점에 또는 그 후에 조작된 세포의 증폭을 활성화(reinvigorate) 또는 유도하기 위해 수행될 수 있다.

[0128] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 대상체에서 세포의 사멸을 유도 또는 제거하는 방법에 사용될 수 있는 것이다. 이러한 실시예의 특정 측면에서, 항-이디오타입 항체는 Fc 영역을 함유하는 것이며, 예를 들어, 온전한 전장 항체이다. 일반적으로, Fc 영역은 항체-의존적 세포 세포독성(ADCC)을 매개할 수 있는, 예컨대 NK 세포 상에서 발현되는 활성화 Fc 수용체 (예를 들어, Fc $\gamma$ RIII)에 Fc의 결합을 통해 이펙터 기능을 담당한다. 일부 구현예에서, 제공된 항-이디오타입 항체에 의해 조작된 세포 상에서 발현된 재조합 수용체 (예를 들어, CAR)의 표적 항체에의 결합은 예를 들어 항체-의존성 세포-매개된 세포독성, ADCC를 통한 사멸에 의해, 생체 내 조작된 세포의 제거 및/또는 고갈을 초래한다. 일부 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 대상체에게 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편을 투여한 후, 예컨대 대상체가 조작된 세포의 투여를 받은 후의 시점에 생체 내에서 수행될 수 있다. 일부 구현예에서, 제공된 항-이디오타입 항체는 조작된 세포 (예를 들어, CAR)의 활성이 대상체에서 더 이상 필요하지 않은 시점, 예를 들어 대상체가 항염증제 또는 스테로이드에 의해 달리 해결될 수 없는 중증 독성의 하나 이상의 징후 또는 증상을 나타내는 경우에 대상체에 투여될 수 있다.

[0129] 또한, 제공된 항-이디오타입 항체 및 단편을 암호화하는 핵산, 및 이들 항-이디오타입 항체 및 단편을 발현하고 생산하기 위한 세포, 예컨대 재조합 세포가 제공된다. 또한, 항-이디오타입 항체 및 단편을 제조하고 사용하는 방법, 및 항-이디오타입 항체 및 단편을 발현하거나 함유하는 세포가 제공된다.

[0130] 본 출원에서 언급된 특허 문헌, 과학 논문 및 데이터베이스를 포함한 모든 출판물은 각각의 개별 출판물이 개별적으로 참조로 통합된 것과 동일한 정도로 모든 목적을 위해 그 전체가 참조로 포함된다. 본원에 제시된 정의가 본원에 참조로 포함된 특허, 출원, 공개된 출원 및 기타 출판물에 제시된 정의와 상반되거나 달리 부합하지 않는 경우, 본원에 제시된 정의가 본원에 참조로 포함된 정의보다 우선한다.

[0131] 본원에 사용된 섹션 제목은 단지 구성을 위한 목적이며 기재된 주제를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.



[0132] I. 항-이디오타입 항체

[0133] 일부 측면에서, 표적 항-BCMA 항체 모이어티에 결합하거나 이를 인식하는 결합 분자, 예컨대 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편("항-ID")이 제공된다. 일부 구현예에서, 제공된 항체는 하나 초과 표적 항-BCMA 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 예컨대 제1 표적 항-BCMA 항체 또는 이의 항원-결합 단편 상의 모이어티 및 제2 표적 항-BCMA 항체 또는 이의 항원-결합 단편 상의 모이어티에 결합하거나 이를 인식한다.

[0134] 일부 구현예에서, 표적 항-BCMA 항체 또는 항원-결합 단편은 공개된 국제 PCT 출원 번호 WO 2019/090003 또는 WO 2016/090320에 기재된 항체 또는 항원-결합 단편이다.

[0135] 일부 구현예에서, 본원에서 "표적 항체 1(Target Antibody 1)"로 지칭되는 표적 항체이거나 또는 그로부터 유래된 표적 항-BCMA 항체에 결합 또는 이를 인식하는 항-이디오타입 항체가 제공된다. 일부 구현예에서, 제공된 항체는 표적 항체 1과 동일한 CDR을 함유하는 표적 항체 1 또는 이의 항원-결합 단편에 결합 또는 이를 인식한다. 표적 항체 1은 서열번호 11에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 (VH) 영역 및 서열번호 12에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 (VL) 영역을 포함하는 항-BCMA 항체이다. 표적 항체 1은 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-H1), 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR-H2 및 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR-H3; 및 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-L1), 서열번호 9에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR-L2 및 서열번호 10에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR-L3을 포함한다. 일부 구현예에서, 표적 항체 1은 단일 사슬 단편이고, 여기서 단일 사슬 단편의 VH 영역 및 VL 영역은 서열번호 14에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 가요성 링커에 의해 연결된다. 일부 구현예에서, 표적 항체 1은 서열번호 13에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 단일 사슬 가변 단편(scFv)이다.

[0136] 본원에서 "표적 항체 2(Target Antibody 2)"로 지칭되는 표적 항체이거나 또는 그로부터 유래된 표적 항-BCMA 항체에 결합 또는 이를 인식하는 항-이디오타입 항체가 제공된다. 일부 구현예에서, 제공된 항체는 표적 항체 2와 동일한 CDR을 함유하는 표적 항체 2 또는 이의 항원-결합 단편에 결합 또는 이를 인식한다. 표적 항체 2는 서열번호 25에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 (VH) 영역 및 서열번호 26에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 (VL) 영역을 포함한다. 표적 항체 2는 서열번호 15에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, 서열번호 16에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR-H2 및 서열번호 17에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR-H3; 및 서열번호 22에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, 서열번호 23에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR-L2 및 서열번호 24에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR-L3을 포함한다. 일부 구현예에서, 표적 항체 2는 단일 사슬 단편이고, 여기서 단일 사슬 단편의 VH 영역 및 VL 영역은 서열번호 14에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 가요성 링커에 의해 연결된다. 일부 구현예에서, 표적 항체 2는 서열번호 27에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 scFv이다.

[0137] 일부 구현예에서, 제공된 항체는 서열번호 11에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 (VH) 영역, 및 서열번호 12에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 (VL) 영역을 포함하는 제1 표적 항-BCMA 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 인식하고, 서열번호 25에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 (VH) 영역, 및 서열번호 26에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 (VL) 영역을 포함하는 제2 표적 항-BCMA 항체를 인식한다. 일부 구현예에서, 제공된 항체는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR-H2, 및 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR-H3; 및 서열번호 8에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-L1), 서열번호 9에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR-L2, 및 서열번호 10에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR-L3을 포함하는 제1 표적 항-BCMA 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 인식하고, 서열번호 15에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, 서열번호 16에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR-H2, 및 서열번호 17에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR-H3; 및 서열번호 22에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, 서열번호 23에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR-L2, 및 서열번호 24에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR-L3을 포함하는 제2 표적 항-BCMA 항체를 인식한다. 일부 구현예에서, 제공된 항체는 서열번호 13에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 단일 사슬 가변 단편(scFv)인 제1 표적 항-BCMA 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 인식하고, 서열번호 27에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 scFv인 제2 표적 항-BCMA 항체를 인식한다.

[0138] 일부 구현예에서, 제공된 항체는 서열번호 11에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 (VH) 영역, 및 서열번호 12에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 (VL) 영역을 포함하는 제2 표적 항-BCMA 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 인식하고, 서열번호 25에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 (VH) 영역, 및 서열번호 26에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 (VL) 영역을 포함하는 제1 표적 항-BCMA 항체를 인식한다.



다. 일부 구현예에서, 제공된 항체는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR-H2, 및 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR-H3; 및 서열번호 8에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 상보성 결정 영역 1 (CDR-L1), 서열번호 9에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR-L2, 및 서열번호 10에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR-L3을 포함하는 제2 표적 항-BCMA 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 인식하고, 서열번호 15에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, 서열번호 16에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR-H2, 및 서열번호 17에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR-H3; 및 서열번호 22에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, 서열번호 23에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR-L2, 및 서열번호 24에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR-L3을 포함하는 제1 표적 항-BCMA 항체를 인식한다. 일부 구현예에서, 제공된 항체는 서열번호 13에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 단일 사슬 가변 단편 (scFv)인 제2 표적 항-BCMA 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 인식하고, 서열번호 27에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 scFv인 제1 표적 항-BCMA 항체를 인식한다.

[0139] 일부 구현예에서, 제공된 항-이디오타입 항체는 표적 항체 1 또는 표적 항체 2로부터 유래된 가변 도메인 (Fv), 예컨대 단일 사슬 Fv (scFv)에 결합 또는 이를 인식하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 Fv의 특정 에피토프 또는 영역, 일반적으로 하나 이상의 상보성 결정 영역을 포함하는 에피토프 또는 영역에 결합 또는 이를 인식한다. 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 Fv 과라토프와 중첩되는 에피토프 또는 영역에 결합 또는 이를 인식한다.

[0140] 일부 구현예에서, 제공된 항-이디오타입 항체는 표적 항체 1 또는 표적 항체 2로부터 유래된 가변 도메인 (Fv), 예컨대 단일 사슬 Fv (scFv)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함한다.

[0141] 일부 구현예에서, 제공된 항-이디오타입 항체는 표적 키메라 항원 수용체 (CAR)의 세포외 도메인의 일부로서 함유된 항-BCMA 모이어티에 결합하거나 이를 인식하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 표적 CAR은 표적 항체 분자 또는 표적 항체의 항원-결합 단편 또는 부분을 함유하는 항원-결합 부분을 함유한다. 일부 구현예에서, 표적 CAR은 표적 항체의 VH 및 VL 사슬로부터 유래된 scFv인 항원-결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 표적 항체로부터 유래된 scFv를 함유하는 항-BCMA CAR에 결합하거나 이를 인식하는 항-이디오타입 항체가 제공된다. CAR의 예시적인 특징은 하기에 추가로 기재된다. 일부 구현예에서, 표적 항체 1로부터 유래된 scFv를 함유하는 항-BCMA CAR에 결합하거나 이를 인식하는 항-이디오타입 항체가 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 표적 항체 2로부터 유래된 scFv를 함유하는 항-BCMA CAR에 결합하거나 이를 인식하는 항-이디오타입 항체가 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 표적 항체 1로부터 유래된 scFv를 함유하는 항-BCMA CAR 및 표적 항체 2로부터 유래된 scFv를 함유하는 항-BCMA CAR 둘 다에 결합하거나 이를 인식하는 항-이디오타입 항체가 본원에 제공된다.

[0142] 본 명세서에서 용어 “항체(antibody)”는 가장 넓은 의미로 사용되며, 온전한 항체 및 기능성(항원-결합) 항체 단편을 포함하는 다클론성 및 단클론성 항체를 포함하며, 단편 항원 결합(Fab) 단편, F(ab')<sub>2</sub> 단편, Fab' 단편, Fv 단편, 재조합 IgG(rIgG) 단편, 단일 사슬 가변 단편(scFv)을 포함한 단일 사슬 항체 단편 및 단일 도메인 항체(예를 들어, sdAb, sdFv, 나노바디(nanobody)) 단편을 포함한다. 상기 용어는 유전자 조작 및/또는 달리 변형된 형태의 면역글로불린, 예컨대 인트라바디(intrabodies), 펩티바디(peptibodies), 키메라 항체, 완전한 인간 항체, 인간화된 항체 및 이중 접합 항체, 다중 특이적(예를 들어, 이중 특이적) 항체, 디아바디(diabodies), 트리아바디(triabodies) 및 테트라바디(tetrabodies), 탠덤 디-scFv, 탠덤 트리-scFv를 포괄한다. 달리 언급되지 않는 한, 용어 “항체”는 이의 기능성 항체 단편을 포괄하는 것으로 이해되어야 한다. 상기 용어는 또한 IgG 및 이의 하위 클래스, IgM, IgE, IgA 및 IgD를 포함하는 임의의 클래스 또는 하위 클래스의 항체를 포함하는 온전한 또는 전장 항체를 포괄한다.

[0143] 용어 "항-이디오타입 항체(anti-idiotypic antibody)"는 항원-결합 단편과 같은 항체의 이디오프를 인식하고, 이에 표적화되고, 및/또는 결합하는, 이의 항원-결합 단편을 포함하는 항체를 지칭한다. 항체의 이디오프는 항체의 상보성 결정 영역(들)(CDR), 항체의 가변 영역, 및/또는 이러한 가변 영역 및/또는 이러한 CDR의 부분적인 부분 또는 부분들, 및/또는 상기의 임의의 조합 중 하나 이상 내의 잔기를 포함할 수 있지만, 반드시 이로 제한되는 것은 아니다. CDR은 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3으로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상일 수 있다. 항체의 가변 영역은 중쇄 가변 영역, 경쇄 가변 영역, 또는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역의 조합일 수 있다. 항체의 중쇄 가변 영역 및/또는 경쇄 가변 영역의 부분적인 단편 또는 일부는 항체의 중쇄 가변 영역 또는 경쇄 가변 영역 내의 2개 이상, 5개 이상, 또는 10개 이상의 인접 아미노산, 예를 들어, 약 2 내지 약 100, 약 5 내지 약 100, 약 10 내지 약 100, 약 2 내지 약 50, 약 5 내지 약 50, 또는 약 10 내지 약 50개의 인접 아미노산을 포함하는 단편일 수 있고; 상기 이디오프는 아미노산의 다중 비-인접 스트레치를 포함할 수 있다. 항체의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역의 부분적인 단편은 가변 영역 내의 2개 이상, 5

개 이상, 또는 10개 이상의 인접 아미노산, 예를 들어, 약 2 내지 약 100, 약 5 내지 약 100, 약 10 내지 약 100, 약 2 내지 약 50, 약 5 내지 약 50, 또는 약 10 내지 약 50개의 인접 아미노산을 포함하는 단편일 수 있고; 일부 구현예에서 하나 이상의 CDR 또는 CDR 단편을 함유한다. CDR 단편은 CDR 내의 연속적 또는 비-연속적인 2개 이상, 또는 5개 이상의 아미노산일 수 있다. 따라서, 항체의 이디오프는 항체의 중쇄 가변 영역 또는 경쇄 가변 영역 내의 하나 이상의 CDR 또는 하나 이상의 CDR 단편을 함유하는 약 2 내지 약 100, 약 5 내지 약 100, 약 10 내지 약 100, 약 2 내지 약 50, 약 5 내지 약 50, 또는 약 10 내지 약 50개의 인접 아미노산일 수 있다. 또 다른 구현예에서, 이디오프는 항체의 가변 영역, 예를 들어, CDR 부위에 위치하는 단일 아미노산일 수 있다.

[0144] 일부 구현예에서, 이디오프는 항체의 가변 부분 내의 임의의 단일 항원 결정기 또는 에피토프이다. 일부 경우에 이는 항체의 실제 항원-결합 부위와 중첩될 수 있고, 일부 경우에 이는 항체의 항원-결합 부위 외부의 가변 영역 서열을 포함할 수 있다. 항체의 개별 이디오프의 세트는 일부 구현예에서 상기 항체의 "이디오타입"으로 지칭된다.

[0145] 용어 "초가변 영역(hypervariable region)" 또는 "HVR" 과 동의어인 "상보성 결정 영역(complementarity determining region)" 및 "CDR" 은 항원 특이성 및/또는 결합 친화도를 부여하는 항체 가변 영역 내의 비인접 아미노산 서열을 지칭하는 것으로 당업계에 공지되어 있다. 일반적으로, 각각의 중쇄 가변 영역에는 3개의 CDR(CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3)이 있고 각각의 경쇄 가변 영역에는 3개의 CDR(CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3)이 있다. "프레임워크 영역(framework region)" 및 "FR" 은 중쇄 및 경쇄 가변 영역의 비-CDR 부분을 지칭하는 것으로 당업계에 공지되어 있다. 일반적으로, 각각의 전장 중쇄 가변 영역에는 4개의 FR(FR-H1, FR-H2, FR-H3 및 FR-H4)이 있고, 각각의 전장 경쇄 가변 영역에는 4개의 FR(FR-L1, FR-L2, FR-L3 및 FR-L4)이 있다.

[0146] 주어진 CDR 또는 FR의 정확한 아미노산 서열 경계는 문헌[Kabat et al. (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest," 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD ("Kabat" 넘버링 체계); Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273,927-948 ("Chothia" 넘버링 체계); MacCallum et al., J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996), "Antibody-antigen interactions: Contact analysis and binding site topography," J. Mol. Biol. 262, 732-745," ("Contact" 넘버링 체계); Lefranc MP et al., "IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains," Dev Comp Immunol, 2003 Jan;27(1):55-77 ("IMGT" 넘버링 체계); 및 Honegger A and Pluckthun A, "Yet another numbering scheme for immunoglobulin variable domains: an automatic modeling and analysis tool," J Mol Biol, 2001 Jun 8;309(3):657-70, ("Aho" 넘버링 체계)]에 기재된 것을 포함한 다수의 잘 알려진 체계 중 어느 하나를 사용하여 용이하게 결정될 수 있다.

[0147] 주어진 CDR 또는 FR의 경계는 식별에 사용된 체계에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, Kabat 체계는 구조적 정렬을 기반으로 하는 반면 Chothia 체계는 구조 정보를 기반으로 한다. Kabat 및 Chothia 체계 모두에 대한 넘버링은 삽입 문자, 예를 들어 "30a" 에 의해 수용되는 삽입(insertion) 및 일부 항체에서 나타나는 결실(deletion)이 있는 가장 일반적인 항체 영역 서열 길이에 기반한다. 이 두 체계는 상이한 위치에 특정 삽입 및 결실("삽입-결실(indel)")을 배치하여 차이가 있는 넘버링이 된다. Contact 체계는 복잡한 결정 구조의 분석에 기반하며 여러 관점에서 Chothia 넘버링 체계와 유사하다.

[0148] 하기 표 1은 Kabat, Chothia, 및 Contact 체계에 의해 각각 확인된 바와 같은 CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3 및 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3의 예시적인 위치 경계를 열거한다. CDR-H1의 경우, Kabat 및 Chothia 넘버링 체계 둘 다를 사용하여 잔기 넘버링이 나열된다. FR은 CDR 사이에 위치하며, 예를 들어 FR-L1은 CDR-L1과 CDR-L2 사이에 위치하는 식이다. 도시된 Kabat 넘버링 체계는 H35A 및 H35B에 삽입을 배치하기 때문에, 도시된 Kabat 넘버링 관례를 사용하여 넘버링될 때 Chothia CDR-H1 루프의 끝은 루프의 길이에 따라 H32와 H34 사이에서 변한다.

표 1

[0149]

CDR	Kabat	Chothia	Contact
CDR-L1	L24--L34	L24--L34	L30--L36
CDR-L2	L50--L56	L50--L56	L46--L55
CDR-L3	L89--L97	L89--L97	L89--L96
CDR-H1(Kabat 넘버링 <sup>1</sup> )	H31--H35B	H26--H32..34	H30--H35B
CDR-H1(Chothia 넘버링 <sup>2</sup> )	H31--H35	H26--H32	H30--H35

CDR-H2	H50--H65	H52--H56	H47--H58
CDR-H3	H95--H102	H95--H102	H93--H101

- [0150] 1 - Kabat et al. (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest," 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD
- [0151] 2 - Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273,927-948
- [0152] 따라서, 달리 명시되지 않는 한, 주어진 항체 또는 이의 영역, 예컨대 이의 가변 영역의 "CDR" 또는 "상보성 결정 영역(complementary determining region)" 또는 개별 지정 CDR(예를 들어, CDR-H1, CDR-H2)은 상기 언급된 체계 중 어느 하나에 의해 정의된 바와 같은 (또는 특정) 상보성 결정 영역을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, 특정 CDR(예를 들어, CDR-H3)이 주어진  $V_H$  또는  $V_L$  아미노산 서열에 있는 해당 CDR의 아미노산 서열을 함유한다고 언급될 경우, 상기 CDR은 전술한 체계 중 어느 하나에 의해 정의된 바와 같은 가변 영역 내의 해당 CDR(예를 들어, CDR-H3)의 서열을 갖는다고 이해된다. 일부 구현예에서, 특정 CDR 서열이 지정된다.
- [0153] 마찬가지로, 달리 명시되지 않는 한, 주어진 항체 또는 이의 영역, 예컨대 이의 가변 영역의 FR 또는 개별 지정 FR(들)(예를 들어, FR-H1, FR-H2)은 공지된 체계 중 어느 하나에 의해 정의된 바와 같은 (또는 특정) 프레임워크 영역을 포괄하는 것으로 이해되어야 한다. 일부 경우에, 특정 CDR, FR 또는 FR들 또는 CDR들의 식별을 위한 체계는 Kabat, Chothia, 또는 Contact 방법에 의해 정의된 바와 같이 CDR과 같이 명시된다. 다른 경우에, CDR 또는 FR의 특정 아미노산 서열이 제공된다.
- [0154] 용어 "가변 영역(variable region)" 또는 "가변 도메인(variable domain)"은 항체가 항원에 결합하는 데 관여하는 항체의 중쇄 또는 경쇄의 도메인을 지칭한다. 천연 항체의 중쇄 및 경쇄(각각  $V_H$  및  $V_L$ ) 가변 도메인은 일반적으로 유사한 구조를 가지며, 각각의 도메인은 4개의 보존된 프레임워크 영역(frame work region, FR) 및 3개의 CDR을 포함한다. (예를 들어, 문헌[Kindt et al. Kuby Immunology, 6th ed., W.H. Freeman and Co., 91 페이지 (2007)]을 참조한다). 단일  $V_H$  또는  $V_L$  도메인은 항원 결합 특이성을 부여하기에 충분할 수 있다. 또한, 특정 항원에 결합하는 항체는 상보적  $V_L$  또는  $V_H$  도메인 라이브러리를 각각 선별하기 위해 항원에 결합하는 항체로부터의  $V_H$  또는  $V_L$  도메인을 사용하여 단리될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Portolano et al., J. Immunol. 150:880-887 (1993); Clarkson et al., Nature 352:624-628 (1991)]을 참조한다.
- [0155] 제공된 항체 중에는 항체 단편이 있다. "항체 단편(antibody fragment)"은 온전한 항체가 결합하는 항원에 결합하는 온전한 항체의 일부를 포함하는 온전한 항체 이외의 분자를 지칭한다. 항체 단편의 예는 Fv, Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')<sub>2</sub>; 디아바디; 선형 항체; 단일 사슬 항체 분자 (예를 들어, scFv); 및 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 구체적인 구현예에서, 항체는 scFv와 같은, 가변 중쇄 영역 및/또는 가변 경쇄 영역을 포함하는 단일 사슬 항체 단편이다.
- [0156] 단일 도메인 항체는 항체의 중쇄 가변 도메인의 전부 또는 일부 또는 경쇄 가변 도메인의 전부 또는 일부를 포함하는 항체 단편이다. 특정 구현예에서, 단일 도메인 항체는 인간 단일 도메인 항체이다.
- [0157] 항체 단편은 온전한 항체의 단백질 가수 분해 소화 및 재조합 숙주 세포에 의한 생산을 포함하나 이에 한정되지 않는 다양한 기술에 의해 제조될 수 있다. 일부 구현예에서, 항체는 합성 링커, 예를 들어 펩타이드 링커에 의해 연결된 둘 이상의 항체 영역 또는 사슬을 갖는 것과 같이 자연적으로 발생하지 않고/거나 자연적으로 발생하는 온전한 항체의 효소 소화에 의해 생성되지 않을 수 있는 배열을 포함하는 단편과 같은 재조합으로 생성된 단편이다. 일부 측면에서, 항체 단편은 scFv이다.
- [0158] "인간화된(humanized)" 항체는, 모든 또는 실질적으로 모든 CDR 아미노산 잔기가 비인간 CDR로부터 유래되고 모든 또는 실질적으로 모든 프레임워크 영역 (FRs) 아미노산 잔기가 인간 FR로부터 유래된 항체이다. 일부 구현예에서, 비-인간 항체, 예를 들어 무인 항체의 인간화된 형태는 비-인간 면역글로불린으로부터 유래된 최소 서열을 함유하는 키메라 항체이다. 특정 구현예에서, 인간화된 항체는 비-인간 종으로부터의 하나 이상의 상보성 결정 영역 (CDR) 및 인간 면역글로불린 분자로부터의 프레임워크 영역 (FR)을 갖는 비-인간 종 유래의 항체이다. 일부 구현예에서, 인간화된 항체는 선택적으로 인간 항체로부터 유래된 항체 불변 영역의 적어도 일부를 포함할 수 있다. 비인간 항체의 "인간화된 형태(humanized form)"는 모체 비인간 항체의 특이성 및 친화도를 유지하면서, 통상적으로 인간에 대한 면역원성을 감소시키기 위해 인간화를 거친 비인간 항체의 변이체를

지칭한다. 일부 구현예에서, 인간화된 항체의 일부 FR 잔기는 비인간 항체(예를 들어, CDR 잔기가 유래된 항체)의 해당 잔기로 치환되어 예를 들어, 항체 특이성 또는 친화도가 회복되거나 개선된다. (예를 들어, Queen, U.S. Pat. No. 5,585,089 and Winter, U.S. Pat. No. 5,225,539.을 참조한다) 이러한 키메라 및 인간화 모노클로날 항체는 관련 기술분야에 공지된 재조합 DNA 기술에 의해 제조될 수 있다.

[0159] 특정 구현예에서, 인간화된 항체는 수용자의 중쇄 가변 영역으로부터의 잔기가 목적하는 특이성, 친화도, 및/또는 능력을 갖는 마우스, 래트, 토끼, 또는 비-인간 영장류와 같은 비-인간 종 (공여자 항체)의 중쇄 가변 영역으로부터의 잔기로 대체된 인간 면역글로불린 (수용자 항체)이다. 일부 경우에, 인간 면역글로불린의 FR 잔기는 상응하는 비-인간 잔기로 대체된다. 게다가, 인간화된 항체는 수용자 항체 또는 공여자 항체에서 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 인간 가변 중쇄 및 가변 경쇄를 암호화하는 핵산 서열은 비-인간 항체 서열 (공여자 서열)에서 각각의 CDR을 암호화하는 서열에 의해 인간 (수용자) 서열의 하나 이상의 CDR 서열을 대체하도록 변경된다. 일부 구현예에서, 인간 수용자 서열은 상이한 유전자로부터 유래된 FR을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 인간화된 항체는 적어도 1개, 및 전형적으로 2개의 가변 도메인을 실질적으로 모두 함유할 것이며, 여기서 모든 또는 실질적으로 모든 초가변 루프는 비-인간 면역글로불린의 것에 상응하고, 모든 또는 실질적으로 모든 FR은 인간 면역글로불린 서열의 것이다. 일부 구현예에서, 인간화된 항체는 전형적으로 인간 면역글로불린의 면역글로불린 불변 영역 (Fc)의 적어도 일부를 선택적으로 또한 포함할 것이다. 추가의 상세한 설명을 위해, 예를 들어 Jones et al., Nature 321:522-525 (1986); Riechmann et al., Nature 332:323-329 (1988); 및 Presta, Curr. Op. Struct. Biol. 2:593-596 (1992)을 참조한다. 또한, 예를 들어, Vaswani and Hamilton, Ann. Allergy, Asthma & Immunol. 1:105-115 (1998); Harris, Biochem. Soc. Transactions 23:1035-1038 (1995); Hurlle and Gross, Curr. Op. Biotech. 5:428-433 (1994); 및 미국 특허 번호 6,982,321 및 7,087,409를 참조하며, 본원에 참조로 포함된다. 일부 구현예에서, 인간화된 항-이디오타입 항체가 본원에 제공된다.

[0160] 특정 구현예에서, 항체, 예를 들어 항-이디오타입 항체는 인간화된다. 특정 구현예에서, 항체는 임의의 적합한 공지된 수단에 의해 인간화된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 인간화된 항체는 비-인간인 공급원으로부터 이의 내로 도입된 하나 이상의 아미노산 잔기를 가질 수 있다. 이들 비-인간 아미노산 잔기는 종종 "임포트(import)" 가변 도메인으로부터 전형적으로 취해지는 "임포트(import)" 잔기로서 지칭된다. 특정 구현예에서, 인간화는 본질적으로, 예컨대 인간 항체의 상응하는 서열에 대해 초가변 영역 서열을 치환함으로써, Winter 및 동료의 방법 (Jones et al. (1986) Nature 321:522-525; Riechmann et al. (1988) Nature 332:323-327; Verhoeyen et al. (1988) Science 239:1534-1536)에 따라 수행될 수 있다. 따라서, 이러한 "인간화된" 항체는 키메라 항체 (미국 특허 번호 4,816,567)이고, 여기서 실질적으로 보다 적은 온전한 인간 가변 도메인은 비-인간 종으로부터의 상응하는 서열에 의해 치환되었다. 특정 구현예에서, 인간화된 항체는 일부 초가변 영역 잔기 및 가능하게는 일부 FR 잔기가 설치류 항체의 유사한 부위로부터의 잔기에 의해 치환된 인간 항체이다.

[0161] 전장 항체를 암호화하는 서열은 이어서 렌더링된 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열을 인간 불변 중쇄 및 불변 경쇄 영역에 연결함으로써 수득될 수 있다. 적합한 인간 불변 경쇄 서열은 카파 및 람다 불변 경쇄 서열을 포함한다. 적합한 인간 불변 중쇄 서열은 IgG1, IgG2 및 면역-자극 특성을 렌더링한 IgG1 돌연변이체를 암호화하는 서열을 포함한다. 이러한 돌연변이체는 보체 및/또는 항체 의존성 세포 세포독성을 활성화시키는 감소된 능력을 가질 수 있고, 미국 특허 번호 5,624,821; WO 99/58572, 미국 특허 번호 6,737,056에 기재되어 있다. 적합한 불변 중쇄는 또한 E233P, L234V, L235A, A327G, A330S, P331S 치환 및 잔기 236의 결실을 포함하는 IgG1을 포함한다. 또 다른 실시예에서, 전장 항체는 IgA, IgD, IgE, IgM, IgY 또는 IgW 서열을 포함한다.

[0162] 적합한 인간 공여자 서열은 마우스 공여자 서열에 의해 암호화된 펩타이드 서열을 인간 서열의 군, 바람직하게는 인간 배선 면역글로불린 유전자 또는 성숙 항체 유전자에 의해 암호화된 서열과의 서열 비교에 의해 결정될 수 있다. 서열 상동성이 높은, 바람직하게는 결정된 상동성이 가장 높은 인간 서열은 인간화 과정을 위한 수용자 서열로서 작용할 수 있다.

[0163] 마우스 CDR에 대한 인간 CDR의 교환 이외에, 인간 공여자 서열에서의 추가의 조작을 수행하여 최적화된 특성 (예컨대 항원의 친화도)을 갖는 인간화된 항체를 암호화하는 서열을 수득할 수 있다.

[0164] 또한, 변형된 인간 수용체 항체 가변 도메인 서열은 또한 비-인간 공여자 서열에 상응하는 경쇄 가변 영역의 4, 35, 38, 43, 44, 46, 58, 62, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 73, 85, 98번 위치 및 중쇄 가변 영역의 2, 4, 36, 39, 43, 45, 69, 70, 74, 75, 76, 78, 92번 위치의 (Kabat 넘버링 시스템에 따른) 하나 이상의 아미노산을 암호화하도록 할 수 있다(Carter and Presta, 미국 특허 번호 6,407,213).



- [0165] 특정 구현예에서, 항체는 항원에 대한 높은 친화도의 보유 및 다른 유리한 생물학적 특성을 갖는 인간화된 것이 일반적으로 바람직하다. 이러한 목적을 달성하기 위해, 일부 구현예에서, 인간화된 항체는 모 서열 및 인간화된 서열의 3차원 모델을 사용하여 모 서열 및 다양한 개념적 인간화된 생성물의 분석 방법에 의해 제조된다. 3차원 면역글로불린 모델은 통상적으로 입수가능하고 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 친숙하다. 선택된 후보 면역글로불린 서열의 가능한 3차원 입체배좌 구조를 예시하고 나타내는 컴퓨터 프로그램이 입수가능하다. 이들 디스플레이의 측면에서는 후보 면역글로불린 서열의 기능에서 잔기의 가능한 역할의 분석, 즉 후보 면역글로불린이 그의 항원에 결합하는 능력에 영향을 미치는 잔기의 분석을 허용한다. 이러한 방식으로, FR 잔기가 선택되고 수용체 및 도입된 서열로부터 조합되어, 목적하는 항체 특성, 예컨대 표적 항원(들)에 대한 증가된 친화도가 달성될 수 있다. 일반적으로, 추가변 영역 잔기는 항원 결합에 영향을 미치는 데 직접 및 가장 실질적으로 수반된다.
- [0166] 특정 구현예에서, 인간화된 항체를 제조하는 데 사용될 인간 가변 도메인, 즉 경쇄 및 중쇄 둘 다의 선택은 항원성을 감소시키는 데 중요할 수 있다. 소위 "최적화(best-fit)" 방법에 따르면, 설치류 항체의 가변 도메인의 서열은 공지된 인간 가변-도메인 서열의 전체 라이브러리에 대해 스크리닝된다. 이어서, 설치류의 서열과 가장 가까운 인간 서열은 인간화된 항체에 대한 인간 프레임워크로서 허용된다. 예를 들어, Sims et al. (1993) J. Immunol. 151:2296; Chothia et al. (1987) J. Mol. Biol. 196:901을 참조한다. 또 다른 방법은 경쇄 또는 중쇄의 특정 하위군의 모든 인간 항체의 컨센서스 서열로부터 유래된 특정 프레임워크를 사용한다. 동일한 프레임워크가 여러 상이한 인간화된 항체에 대해 사용될 수 있다. 예를 들어, Carter et al. (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89:4285; Presta et al. (1993) J. Immunol., 151:2623을 참조한다.
- [0167] 제공된 항체 중에는 인간 항체가 있다. "인간 항체(human antibody)"는 인간 또는 인간 세포 또는 인간 항체 라이브러리를 포함하는 인간 항체 레퍼토리 또는 다른 인간 항체-암호화 서열을 이용하는 비인간 공급원에 의해 생성된 항체의 아미노산 서열에 해당하는 아미노산 서열을 갖는 항체이다. 상기 용어는 모든 또는 실질적으로 모든 CDR이 비인간인 것과 같은 비인간 항원 결합 영역을 포함하는 비인간 항체의 인간화된 형태를 배제한다.
- [0168] 인간 항체는 항원 공격(antigenic challenge)에 반응하여 온전한 인간 항체 또는 인간 가변 영역을 갖는 온전한 항체를 생성하도록 변형된 형질전환동물(transgenic animal)에 면역을 투여함으로써 제조될 수 있다. 상기 동물은 통상적으로 내인성 면역글로불린 유전자 자리를 대체하거나 또는 동물의 염색체 내로 무작위 통합되거나 염색체 외에 존재하는 인간 면역글로불린 유전자 자리의 전부 또는 일부를 함유한다. 상기 형질전환동물에서, 내인성 면역글로불린 유전자 자리는 일반적으로 불활성화되어 있다. 인간 항체는 또한 인간 레퍼토리로부터 유래된 항체 암호화 서열을 함유하는 파지 디스플레이 및 무세포 라이브러리를 포함한, 인간 항체 라이브러리로부터 유래될 수 있다.
- [0169] 제공된 항체 중에는 단클론 항체 단편을 포함하는 단클론 항체가 있다. 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 "단클론 항체(monoclonal antibody)"는 실질적으로 균질한 항체의 집단 내에서 또는 이로부터 수득된 항체를 지칭하는데, 즉, 단클론 항체 체계의 생산 동안 발생하거나 자연적으로 발생하는 돌연변이를 함유하는 가능한 변이체(상기 변이체는 일반적으로 미미한 양으로 존재)를 제외하고 이 집단을 포함한 개별 항체는 동일하다. 통상적으로 상이한 에피토프를 겨냥하는 상이한 항체를 포함하는 다클론 항체 체계와는 대조적으로, 단클론 항체 체계의 각 단클론 항체는 항원 상의 단일 에피토프를 겨냥한다. 상기 용어는 임의의 특정 방법에 의한 항체의 생산을 요구하는 것으로 해석되어서는 안된다. 단클론 항체는 혼성세포, 재조합 DNA 방법, 파지 디스플레이 및 기타 항체 디스플레이 방법으로부터의 생성을 포함하되 이에 한정되지 않는 다양한 기술에 의해 제조될 수 있다.
- [0170] **A. 표적 항체 2에 대한 항-ID 항체**
- [0171] 일부 구현예에서, 상기 기재된 바와 같이, 표적 항체 2이거나, 또는 이의 항원-결합 단편이거나, 또는 그로부터 유래된 표적 항-BCMA 항체에 결합 또는 이를 인식하는 항-이디오타입 항체가 제공된다. 일부 구현예에서, 표적 항체 2이거나 그로부터 유래된 표적 항-BCMA 항체에 특이적으로 결합하는 항-이디오타입 항체가 제공된다. 예시적인 항체 또는 항원-결합 단편이 하기에 제공된다.
- [0172] 일부 구현예에서, 제공된 항-이디오타입 항체는 서열번호 25에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖는 VH 영역, 및 서열번호 26에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖는 VL 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식한다. 일부 구현예에서, 제공된 항-이디오타입 항체는 서열번호 25에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH 영역, 및 서열번호 26에 제시된 아미노산 서열을

갖는 VL 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식한다.

- [0173] 일부 구현예에서, 제공된 항-이디오타입 항체는 서열번호 25에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖는 VH 영역, 및 서열번호 26에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖는 VL 영역을 포함하는 표적 항-BCMA 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식한다. 일부 구현예에서, 제공된 항-이디오타입 항체는 서열번호 25에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH 영역, 및 서열번호 26에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함하는 표적 항-BCMA 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식한다.
- [0174] 일부 구현예에서, 제공된 항-이디오타입 항체는 서열번호 27에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 scFv에 결합하거나 이를 인식한다. 일부 구현예에서, 제공된 항-이디오타입 항체는 서열번호 27에 제시된 아미노산 서열을 갖는 scFv에 결합하거나 이를 인식한다.
- [0175] 일부 구현예에서, 제공된 항-이디오타입 항체는 서열번호 27에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 scFv인 표적 항-BCMA 항체에 결합하거나 이를 인식한다. 일부 구현예에서, 제공된 항-이디오타입 항체는 서열번호 27에 제시된 아미노산 서열을 갖는 scFv에 결합하거나 이를 인식한다.
- [0176] 일부 구현예에서, 제공된 항-이디오타입 항체는 서열번호 15에 기재된 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, 서열번호 16에 기재된 아미노산 서열을 갖는 CDR-H2, 및 서열번호 17에 기재된 아미노산 서열을 갖는 CDR-H3; 및 서열번호 22에 기재된 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, 서열번호 23에 기재된 아미노산 서열을 갖는 CDR-L2, 및 서열번호 24에 기재된 아미노산 서열을 갖는 CDR-L3을 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 결합하거나 이를 인식한다.
- [0177] 일부 구현예에서, 제공된 항-이디오타입 항체는 서열번호 15에 기재된 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, 서열번호 16에 기재된 아미노산 서열을 갖는 CDR-H2, 및 서열번호 17에 기재된 아미노산 서열을 갖는 CDR-H3; 및 서열번호 22에 기재된 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, 서열번호 23에 기재된 아미노산 서열을 갖는 CDR-L2, 및 서열번호 24에 기재된 아미노산 서열을 갖는 CDR-L3을 포함하는 표적 항-BCMA 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 결합하거나 이를 인식한다.
- [0178] 일부 구현예에서, 제공된 항-이디오타입 항체는 표적 항체 2와 동일한 이디오타입을 갖는 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식한다.
- [0179] 일부 구현예에서, 제공된 항-이디오타입 항체는 서열번호 84에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 85에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 표적 항체 2에 대한 결합에 대해 경쟁한다. 일부 구현예에서, 제공된 항-이디오타입 항체는 서열번호 114에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 115에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 표적 항체 2에 대한 결합에 대해 경쟁한다.
- [0180] 일부 구현예에서, 제공된 항-이디오타입 항체는 표적 항체 2와의 결합에 대해 경쟁하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식한다.
- [0181] 일부 구현예에서, 제공된 항-이디오타입 항체는 CAR 내에 함유된 표적 항체 2의 항원-결합 도메인에 결합하거나 이를 인식한다. 일부 구현예에서, 제공된 항-이디오타입 항체는 CAR 내에 함유된 바와 같이 표적 항체 2의 항원-결합 도메인에 결합하거나 이를 인식한다. 일부 구현예에서, CAR은 섹션 I에 설명된 바와 같다.
- [0182] 일부 구현예에서, 서열번호 84에 제시된 VH 영역 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성, 예컨대 그와 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 포함하는 VH 영역; 및 서열번호 85에 제시된 VL 영역 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성, 예컨대 그와 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 포함하는 VL 영역을 포함하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공된다.
- [0183] 일부 구현예에서, 서열번호 74에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열번호 75에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열번호 76에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 영역; 및 서열번호 81에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 82에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-

L2, 및 서열번호 83에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 영역을 포함하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공된다. 일부 구현예에서, 제공된 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 77에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열번호 78에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열번호 76에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 영역; 및 서열번호 81에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 82에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열번호 83에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 79에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열번호 80에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열번호 76에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 영역; 및 서열번호 81에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 82에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열번호 83에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0184] 일부 구현예에서, 서열번호 84에 기재된 VH 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3; 및 서열번호 85에 기재된 VL 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 제공된다.

[0185] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, VH 영역은 서열번호 84에 제시된 아미노산 서열의 FR1, FR2, FR3, 및/또는 FR4에 각각 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 프레임워크 영역 1 (FR1), FR2, FR3, 및/또는 FR4 서열을 함유한다. 일부 구현예에서, VH 영역은 서열번호 84에 제시된 아미노산 서열의 FR1, FR2, FR3, 및/또는 FR4에 각각 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 98%, 99% 서열 동일성을 갖는 프레임워크 영역 1 (FR1), FR2, FR3, 및/또는 FR4 서열을 함유한다. 일부 구현예에서, VH 영역은 서열번호 84에 제시된 아미노산 서열의 FR1, FR2, FR3, 및 FR4에 각각 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 98%, 99% 서열 동일성을 갖는 프레임워크 영역 1 (FR1), FR2, FR3, 및 FR4 서열을 함유한다.

[0186] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, VL 영역은 서열번호 85에 제시된 아미노산 서열의 FR1, FR2, FR3, 및/또는 FR4에 각각 적어도 90% 갖는 프레임워크 영역 1 (FR1), FR2, FR3 및/또는 FR4를 포함한다. 일부 구현예에서, VL 영역은 서열번호 85에 제시된 아미노산 서열의 FR1, FR2, FR3, 및/또는 FR4에 각각 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 98%, 99% 서열 동일성을 갖는 프레임워크 영역 1 (FR1), FR2, FR3, 및/또는 FR4 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VL 영역은 서열번호 85에 제시된 아미노산 서열의 FR1, FR2, FR3, 및 FR4에 각각 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 98%, 99% 서열 동일성을 갖는 프레임워크 영역 1 (FR1), FR2, FR3, 및 FR4 서열을 포함한다.

[0187] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, VH 영역은 서열번호 84에 제시된 아미노산 서열의 FR1, FR2, FR3, 및/또는 FR4에 각각 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 프레임워크 영역 1 (FR1), FR2, FR3, 및/또는 FR4 서열을 함유하고, VL 영역은 서열번호 85에 제시된 아미노산 서열의 FR1, FR2, FR3, 및/또는 FR4에 각각 적어도 90% 갖는 프레임워크 영역 1 (FR1), FR2, FR3 및/또는 FR4를 포함한다. 일부 구현예에서, VH 영역은 서열번호 84에 제시된 아미노산 서열의 FR1, FR2, FR3, 및/또는 FR4에 각각 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 98%, 99% 서열 동일성을 갖는 프레임워크 영역 1 (FR1), FR2, FR3, 및/또는 FR4 서열을 함유하고, VL 영역은 서열번호 85에 제시된 아미노산 서열의 FR1, FR2, FR3, 및/또는 FR4에 각각 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 98%, 99% 서열 동일성을 갖는 프레임워크 영역 1 (FR1), FR2, FR3, 및/또는 FR4 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VH 영역은 서열번호 84에 제시된 아미노산 서열의 FR1, FR2, FR3, 및 FR4에 각각 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 98%, 99% 서열 동일성을 갖는 프레임워크 영역 1 (FR1), FR2, FR3, 및 FR4 서열을 함유하고, VL 영역은 서열번호 85에 제시된 아미노산 서열의 FR1, FR2, FR3, 및/또는 FR4에 각각 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 98%, 99% 서열 동일성을 갖는 프레임워크 영역 1 (FR1), FR2, FR3, 및/또는 FR4 서열을 포함한다.

[0188] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, VH 영역은 서열번호 84에 제시된 아미노산 서열을 갖는다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, VL 영역은 서열번호 85에 제시된 아미노산 서열을 갖는다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, VH 영역은 서열번호 84에 제시된 아미노산 서열을 갖고, VL 영역은 서열번호 85에 제시된 아미노산 서열을 갖는다.

[0189] 일부 구현예에서, 표적 항체 2 또는 이의 항원-결합 단편에 특이적인 항-이디오타입 항체는 단일-사슬 항체 단편, 예컨대 scFv 또는 디아바디이다. 일부 구현예에서, 단일-사슬 항체는 2개의 항체 도메인 또는 영역, 예컨대

가변 중쇄 (VH) 영역 및 가변 경쇄 (VL) 영역을 연결하는 하나 이상의 링커를 포함한다. 링커는 전형적으로 펩타이드 링커, 예를 들어 가요성 및/또는 수용성 펩타이드 링커이다. 링커 중에는 글리신 및 세린 및/또는 일부 경우에는 트레오닌이 농축된 것이 있다. 일부 구현예에서, 링커는 또한 용해도를 향상시킬 수 있는 리신 및/또는 글루타메이트와 같은 하전된 잔기를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 또한 하나 이상의 프롤린을 포함한다.

- [0190] 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 온전한 항체 또는 전장 항체이다. 일부 구현예에서, 항-ID는 번역글로 불린 불변 영역, 예컨대 하나 이상의 불변 영역 도메인의 적어도 일부를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 불변 영역은 경쇄 불변 영역 (CL) 및/또는 중쇄 불변 영역 1 (CH1)을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-ID는 CH2 및/또는 CH3 도메인, 예컨대 Fc 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 인간 IgG, 예컨대 IgG1 또는 IgG4의 Fc 영역이다.
- [0191] 일부 구현예에서, 서열번호 86에 제시된 아미노산 서열 내에 함유된 중쇄 불변 영역, 및 서열번호 87에 제시된 아미노산 서열 내에 함유된 경쇄 불변 영역을 포함하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공된다. 일부 구현예에서, 서열번호 86에 제시된 아미노산 서열 내에 함유된 중쇄 불변 영역에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 중쇄 불변 영역, 및 서열번호 87에 제시된 아미노산 서열 내에 함유된 경쇄 불변 영역에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 경쇄 불변 영역을 포함하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공된다.
- [0192] 일부 구현예에서, 서열번호 86에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 87에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공된다.
- [0193] 일부 구현예에서, 서열번호 86에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 87에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 제공된다.
- [0194] 일부 구현예에서, 서열번호 114에 제시된 VH 영역 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성, 예컨대 그와 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 포함하는 VH 영역; 및 서열번호 115에 제시된 VL 영역 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성, 예컨대 그와 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 포함하는 VL 영역을 포함하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공된다.
- [0195] 일부 구현예에서, 서열번호 104에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열번호 105에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열번호 106에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 영역; 및 서열번호 111에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 112에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열번호 113에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 영역을 포함하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공된다. 일부 구현예에서, 제공된 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 107에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열번호 108에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열번호 106에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 영역; 및 서열번호 111에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 112에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열번호 113에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 109에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열번호 110에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열번호 106에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 영역; 및 서열번호 111에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 112에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열번호 113에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.
- [0196] 일부 구현예에서, 서열번호 114에 기재된 VH 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3; 및 서열번호 115에 기재된 VL 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 제공된다.
- [0197] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, VH 영역은 서열번호 114에 제시된 아미노산 서열의 FR1, FR2, FR3, 및/또는 FR4에 각각 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 프레임워크 영역 1 (FR1), FR2, FR3, 및/또는 FR4 서열을 함유한다. 일부 구현예에서, VH 영역은 서열번호 114에 제시된 아미노산 서열의 FR1, FR2, FR3, 및/또는 FR4에 각각 적어



도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 98%, 99% 서열 동일성을 갖는 프레임워크 영역 1 (FR1), FR2, FR3, 및/또는 FR4 서열을 함유한다. 일부 구현예에서, VH 영역은 서열번호 114에 제시된 아미노산 서열의 FR1, FR2, FR3, 및 FR4에 각각 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 98%, 99% 서열 동일성을 갖는 프레임워크 영역 1 (FR1), FR2, FR3, 및 FR4 서열을 함유한다.

[0198] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, VL 영역은 서열번호 115에 제시된 아미노산 서열의 FR1, FR2, FR3, 및/또는 FR4에 각각 적어도 90% 갖는 프레임워크 영역 1 (FR1), FR2, FR3 및/또는 FR4를 포함한다. 일부 구현예에서, VL 영역은 서열번호 115에 제시된 아미노산 서열의 FR1, FR2, FR3, 및/또는 FR4에 각각 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 98%, 99% 서열 동일성을 갖는 프레임워크 영역 1 (FR1), FR2, FR3, 및/또는 FR4 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VL 영역은 서열번호 115에 제시된 아미노산 서열의 FR1, FR2, FR3, 및 FR4에 각각 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 98%, 99% 서열 동일성을 갖는 프레임워크 영역 1 (FR1), FR2, FR3, 및 FR4 서열을 포함한다.

[0199] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, VH 영역은 서열번호 114에 제시된 아미노산 서열의 FR1, FR2, FR3, 및/또는 FR4에 각각 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 프레임워크 영역 1 (FR1), FR2, FR3, 및/또는 FR4 서열을 함유하고, VL 영역은 서열번호 115에 제시된 아미노산 서열의 FR1, FR2, FR3, 및/또는 FR4에 각각 적어도 90% 갖는 프레임워크 영역 1 (FR1), FR2, FR3 및/또는 FR4를 포함한다. 일부 구현예에서, VH 영역은 서열번호 114에 제시된 아미노산 서열의 FR1, FR2, FR3, 및/또는 FR4에 각각 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 98%, 99% 서열 동일성을 갖는 프레임워크 영역 1 (FR1), FR2, FR3, 및/또는 FR4 서열을 함유하고, VL 영역은 서열번호 115에 제시된 아미노산 서열의 FR1, FR2, FR3, 및/또는 FR4에 각각 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 98%, 99% 서열 동일성을 갖는 프레임워크 영역 1 (FR1), FR2, FR3, 및/또는 FR4 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VH 영역은 서열번호 114에 제시된 아미노산 서열의 FR1, FR2, FR3, 및 FR4에 각각 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 98%, 99% 서열 동일성을 갖는 프레임워크 영역 1 (FR1), FR2, FR3, 및 FR4 서열을 함유하고, VL 영역은 서열번호 115에 제시된 아미노산 서열의 FR1, FR2, FR3, 및/또는 FR4에 각각 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 98%, 99% 서열 동일성을 갖는 프레임워크 영역 1 (FR1), FR2, FR3, 및/또는 FR4 서열을 포함한다.

[0200] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, VH 영역은 서열번호 114에 제시된 아미노산 서열을 갖는다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, VL 영역은 서열번호 115에 제시된 아미노산 서열을 갖는다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, VH 영역은 서열번호 114에 제시된 아미노산 서열을 갖고, VL 영역은 서열번호 115에 제시된 아미노산 서열을 갖는다.

[0201] 일부 구현예에서, 표적 항체 2 또는 이의 항원-결합 단편에 특이적인 항-이디오타입 항체는 단일-사슬 항체 단편, 예컨대 scFv 또는 디아바디이다. 일부 구현예에서, 단일-사슬 항체는 2개의 항체 도메인 또는 영역, 예컨대 가변 중쇄 (VH) 영역 및 가변 경쇄 (VL) 영역을 연결하는 하나 이상의 링커를 포함한다. 링커는 전형적으로 펩타이드 링커, 예를 들어 가요성 및/또는 수용성 펩타이드 링커이다. 링커 중에는 글리신 및 세린 및/또는 일부 경우에는 트레오닌이 농축된 것이 있다. 일부 구현예에서, 링커는 또한 용해도를 향상시킬 수 있는 리신 및/또는 글루타메이트와 같은 하전된 잔기를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 또한 하나 이상의 프롤린을 포함한다.

[0202] 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 온전한 항체 또는 전장 항체이다. 일부 구현예에서, 항-ID는 면역글로불린 불변 영역, 예컨대 하나 이상의 불변 영역 도메인의 적어도 일부를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 불변 영역은 경쇄 불변 영역 (CL) 및/또는 중쇄 불변 영역 1 (CH1)을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-ID는 CH2 및/또는 CH3 도메인, 예컨대 Fc 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 인간 IgG, 예컨대 IgG1 또는 IgG4의 Fc 영역이다.

[0203] 일부 구현예에서, 서열번호 116에 제시된 아미노산 서열 내에 함유된 중쇄 불변 영역, 및 서열번호 117에 제시된 아미노산 서열 내에 함유된 경쇄 불변 영역을 포함하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공된다. 일부 구현예에서, 서열번호 116에 제시된 아미노산 서열 내에 함유된 중쇄 불변 영역에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 중쇄 불변 영역, 및 서열번호 117에 제시된 아미노산 서열 내에 함유된 경쇄 불변 영역에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 경쇄 불변 영역을 포함하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공된다.

[0204] 일부 구현예에서, 서열번호 116에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 117에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함

하는 경쇄를 포함하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공된다.

- [0205] 일부 구현예에서, 서열번호 116에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 117에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 제공된다.
- [0206] 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 항원-결합 단편이다. 일부 구현예에서, 항원-결합 단편은 단편 항원 결합(Fab) 단편,  $F(ab')_2$  단편, Fab' 단편, Fv 단편, 단일 사슬 가변 단편(scFv) 또는 단일 도메인 항체로 구성된 군에서 선택된다.
- [0207] 따라서, 전형적으로 2개의 항-이디오타입 항체 도메인 또는 영역, 예컨대  $V_H$  및  $V_L$  도메인을 연결하는 링커(들)를 포함하는 단일 사슬 항체 단편, 예컨대 scFv 및 디아바디, 특히 인간 단일-사슬 단편이 제공된다. 링커는 전형적으로 펩타이드 링커, 예를 들어 가요성 및/또는 수용성 펩타이드 링커, 예컨대 글리신과 세린이 농축된 것이다.
- [0208] 일부 측면에서, 글리신 및 세린(및/또는 트레오닌)이 농축된 링커는 적어도 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99%의 상기 아미노산(들)을 포함한다. 일부 구현예에서, 이들은 적어도 (약) 50%, 55%, 60%, 70% 또는 75%의 글리신, 세린 및/또는 트레오닌을 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 실질적으로 전부 글리신, 세린 및/또는 트레오닌으로 구성된다. 링커는 일반적으로 약 5 내지 약 50개 아미노산 길이, 전형적으로 (약) 10 내지 (약) 30, 예를 들어 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30개 아미노산 길이이고, 일부 예에서 10 내지 25개 아미노산 길이이다.
- [0209] 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 단리된 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-ID는 인간화된, 재조합, 및/또는 단일 클론이다. 일부 구현예에서, 항-ID는 인간이다.
- [0210] 일부 구현예에서, 표적 항체 2에 특이적인 항-이디오타입 항체는 인간화된다. 특정 구현예에서, 표적 항체 2에 특이적인 인간화된 항-이디오타입 항체의 모든 또는 실질적으로 모든 CDR 아미노산 잔기는 항-표적 항체 2 비-인간 CDR로부터 유래된다. 일부 구현예에서, 표적 항체 2에 특이적인 인간화된 항-이디오타입 항체는 인간 항체로부터 유래된 항체 불변 영역의 적어도 일부를 포함한다.
- [0211] 특정 구현예에서, 표적 항체 2에 특이적인 인간화 항-이디오타입 항체는 수용자의 중쇄 가변 영역으로부터의 잔기가 표적 항체 2에 특이적인 비인간 항-이디오타입 항체의 중쇄 가변 영역으로부터의 잔기로 대체된 인간 면역글로불린 (수용자 항체)을 포함한다. 일부 경우에, 인간 면역글로불린의 FR 잔기는 상응하는 비-인간 잔기로 대체된다. 일부 구현예에서, 인간화된 항체는 상이한 유전자로부터 유래된 FR을 함유한다. 일부 구현예에서, 표적 항체 2에 특이적인 인간화 항-이디오타입 항체는 면역글로불린 불변 영역 (Fc)의 적어도 일부, 전형적으로 인간 면역글로불린의 적어도 일부를 함유한다.
- [0212] 일부 구현예에서, 표적 항체 2에 특이적인 인간화 항-이디오타입 항체는 경쇄 가변 영역의 4, 35, 38, 43, 44, 46, 58, 62, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 73, 85, 98 번(Kabat) 위치 및 비-인간 공여자 서열에 상응하는 중쇄 가변 영역의 2, 4, 36, 39, 43, 45, 69, 70, 74, 75, 76, 78, 92 번(Kabat) 위치의 하나 이상의 아미노산 잔기를 암호화하도록 랜더링된 변경된 인간 수용체 항체 가변 도메인 서열을 함유한다.
- [0213] 특정 구현예에서, 표적 항체 2에 특이적인 항-이디오타입 항체는 인간화된다. 특정 구현예에서, 표적 항체 2에 특이적인 인간화된 항-이디오타입 항체는 표적 항체 2에 특이적인 비-인간 항-이디오타입 항체의 CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3 및 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3 영역 중 하나 이상을 함유한다. 일부 구현예에서, CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3 및 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3 영역의 일부 또는 전부는 하나 이상의 아미노산 변형을 함유한다. 일부 구현예에서, 변형은 비-인간 아미노산 잔기를 인간 잔기로 대체한다. 특정 구현예에서, CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3 및 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3 중 하나 이상은 인간 항체의 FR 영역에 삽입된다. 특정 구현예에서, 비-인간 항-이디오타입 항체의 CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3 및 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3은 각각 서열번호 84 및 85에 제시된 아미노산 서열을 갖는  $V_H$  및  $V_L$  영역의 CDR이다. 특정 구현예에서, 비-인간 항-이디오타입 항체의 CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3 및 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3은 각각 서열번호 114 및 115에 제시된 아미노산 서열을 갖는  $V_H$  및  $V_L$  영역의 CDR이다. 일부 구현예에서, 표적 항체 2에 특이적인 항-이디오타입 항체의 CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3 및 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3 모두는 인간 항체의 FR에 삽입된다. 특정 구현예에서, CDR 및 FR 영역은 Kabat, Chothia, AbM 및/또는 Contact 체계에 의해 확인된 바와 같은 영역이다.
- [0214] 특정 구현예에서, 표적 항체 2에 특이적인 비인간 항-이디오타입 항체의 CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3 및 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3 중 하나 이상 또는 전부는 인간 항체의 프레임워크 영역 내로 삽입된다. 특정 구현예에서, 인간

항체는 IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM 항체이다. 특정 구현예에서, 인간 항체는 인간 IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM의 하위부류, 예를 들어 인간 IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub>, IgG<sub>4</sub>, IgA<sub>1</sub> 또는 IgA<sub>2</sub> 중 하나이다. 일부 구현예에서, 표적 항체 2에 특이적인 비인간 항-이디오타입 항체의 CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3 및 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3 중 하나 이상 또는 전부는 인간 항체로부터인 및/또는 이로부터 유래되는 항원 결합 영역의 프레임워크 영역 내로 삽입된다. 특정 구현예에서, 항원 결합 단편은 인간 IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM 항체로부터이거나 및/또는 이로부터 유래된다. 상이한 부류의 인간 면역글로불린의 서브유닛 구조 및 3차원 입체배치는 널리 공지되어 있고, 예를 들어 Abbas et al. Cellular and Mol. Immunology, 4th ed. (W.B. Saunders, Co., 2000)에 일반적으로 기재되어 있다. 일부 구현예에서, 인간 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 인간 항체와 하나 이상의 다른 단백질 또는 펩타이드의 공유 또는 비-공유 회합에 의해 형성된 보다 큰 융합 분자의 일부일 수 있다.

[0215] 일부 구현예에서, 표적 항체 2에 특이적인 비인간 항-이디오타입 항체의 CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3 및 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3 중 하나 이상 또는 전부는 Fc 영역의 전부 또는 일부를 갖는 인간 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 프레임워크 영역 내로 삽입된다. 특정 구현예에서, 표적 항체 2에 특이적인 인간화된 항-이디오타입 항체는 Fc 영역의 전부 또는 일부를 함유한다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 하나 이상의 아미노산 위치에서 아미노산 변형 (예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실)과 같은 하나 이상의 변형을 갖는다. 상기 변형은 예를 들어, 반감기를 향상하고, 하나 이상 유형의 Fc 수용체에 대한 결합을 변형하고 및/또는 이펙터 기능을 변형하기 위해 이루어질 수 있다. 일부 구현예에서, 변형된 Fc 영역은 비변형된 Fc 영역의 것에 비해 Fc $\alpha$ R에 대한 결합을 변형 (예를 들어, 감소)시켰다. 특정 구현예에서, 인간화된 항-이디오타입 항체는 비변형된 Fc 영역의 것에 비해 Fc 수용체에 대한 결합을 변형(예를 들어, 감소)시킨 변형된 Fc 영역의 전부 또는 일부를 함유한다. Fc 수용체에 대한 그의 결합을 변형시키는 Fc 변형의 비제한적 예는 예를 들어 미국 특허 번호 7,217,797 및 7,732,570; 및 미국 특허 출원 번호 US 2010/0143254 및 2010/0143254에 기재되어 있다.

[0216] 일부 구현예에서, 표적 항체 2 또는 그의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식하는 제공된 임의의 항-이디오타입 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 해리 상수 ( $K_D$ ) 및/또는 오프 속도 ( $k_{off}$ )는 표적 항체 2 또는 그의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식하는 다른 시약의 해리 상수보다 더 낮다. 일부 구현예에서, 해리 상수 및/또는 오프 속도(off rate)는 BCMA-Fc의 해리 상수보다 더 낮다. 일부 구현예에서, 해리 상수 및 오프 속도(off rate)는 BCMA-Fc의 해리 상수보다 더 낮다. 일부 측면에서, 더 낮은 해리 상수는 표적 항체 2, 그의 항원-결합 단편, 또는 그를 함유하는 CAR과 제공된 항-이디오타입 항체 또는 그의 항원-결합 단편 사이의 더 강한 결합을 허용한다. 일부 측면에서, 더 낮은 오프 속도는 표적 항체 2, 그의 항원-결합 단편, 또는 그를 함유하는 CAR과 제공된 항-이디오타입 항체 또는 그의 항원-결합 단편 사이의 더 긴 결합을 허용한다. 따라서, 일부 측면에서, 표적 항체 2, 그의 항원-결합 단편, 또는 그를 함유하는 CAR의 검출, 단리 및 자극은 다른 시약 (예를 들어, BCMA-Fc)의 사용에 비해 제공된 항-이디오타입 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 사용에 의해 개선된다. 예를 들어, 제공된 항-이디오타입 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 사용은 표적 항체 2, 그의 항원-결합 단편, 또는 그를 함유하는 CAR에 대한 안정한 결합을 허용할 수 있고, 그에 의해 이들 표적의 검출 및 단리를 개선시킨다. 유사하게, 이러한 사용은 상기 CAR 및 이를 발현하도록 조작된 세포, 예를 들어 T 세포의 더 지속적인 자극을 허용할 수 있다.

[0217] 특정 구현예에서, 표적 항체 2 또는 그의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식하는 임의의 제공된 항-이디오타입 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 결합 친화도 (EC50) 및/또는 해리 상수는 (약) 100 nM, 50 nM, 40 nM, 30 nM, 25 nM, 20 nM, 19 nM, 18 nM, 17 nM, 16 nM, 15 nM, 14 nM, 13 nM, 12 nM, 11 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM, 6 nM, 5 nM, 4 nM, 3 nM, 2 nM 또는 1 nM 이거나 그 미만, 예컨대 (약) 1 nM 내지 (약) 15 nM, 예를 들어, (약) 5 내지 (약) 10 nM이다. 특정 구현예에서, 표적 항체 2 또는 그의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식하는 임의의 제공된 항-이디오타입 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 EC50은 (약) 100 nM, 50 nM, 40 nM, 30 nM, 25 nM, 20 nM, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1 nM 이거나 그 미만, 예컨대 (약) 1 nM 내지 (약) 15 nM, 예를 들어, (약) 5 내지 (약) 10 nM이다. 특정 구현예에서, 표적 항체 2 또는 그의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식하는 임의의 제공된 항-이디오타입 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 해리 상수는 (약) 100 nM, 50 nM, 40 nM, 30 nM, 25 nM, 20 nM, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1 nM 이거나 그 미만, 예컨대 (약) 1 nM 내지 (약) 15 nM, 예를 들어, (약) 5 내지 (약) 10 nM이다. 특정 구현예에서, 표적 항-BCMA 모이어티와 관련되지 않은 모이어티로의 결합 정도는, 예를 들어 방사선면역검정 (RIA)에 의해 측정 시, 표적 항-BCMA 모이어티로의 항체의 결합의 (약) 10% 또는 그 미만이다. 일부 구현예에서, 표적 항체 2 또는 그의 항원-결합 단편에 결합하거나

나 이를 인식하는 임의의 제공된 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 지지체, 예컨대 비드 또는 플레이트 상에 고정화될 때 표적 항체 2의 항원-결합 도메인을 함유하는 CAR의 작용제다.

[0218] 일부 구현예에서, 표적 항체 2 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 가용성 형태의 경우에 표적 항체 2의 항원-결합 도메인을 함유하는 CAR의 작용제다. 일부 구현예에서, 표적 항체 2 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식하고 서열번호 114에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 115에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 가용성 형태의 경우에 표적 항체 2의 항원-결합 도메인을 함유하는 CAR의 작용제다.

[0219] 일부 구현예에서, 표적 항체 2 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 가용성 BCMA에의 노출에 의해 또는 BCMA-Fc에 의해 차단되지 않는다. 일부 구현예에서, 표적 항체 2 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식하고 서열번호 84의 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 85의 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 가용성 BCMA에의 노출에 의해 또는 BCMA-Fc에 의해 차단되지 않는다.

[0220] 또한, 표적 항체 2 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식하는 제공된 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 암호화하는 핵산이 제공된다. 제공된 핵산 중에는 본원에 기재된 항-이디오타입 항체를 암호화하는 핵산이 있다. 핵산은 예를 들어 골격 변형을 갖는 것을 포함하여 천연 및/또는 비천연 발생 뉴클레오타이드 및 염기를 포함하는 것을 포함할 수 있다.

[0221] 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체 및/또는 이의 일부, 예를 들어 사슬을 암호화하는 핵산 분자(들)는 VH 영역을 암호화하고 서열번호 90에 제시된 뉴클레오타이드의 서열을 포함하는 뉴클레오타이드의 서열, 및 VL 영역을 암호화하고 서열번호 91에 제시된 뉴클레오타이드의 서열을 포함하는 뉴클레오타이드의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체 및/또는 이의 일부, 예를 들어 사슬을 암호화하는 핵산 분자(들)는 중쇄를 암호화하고 서열번호 88에 제시된 뉴클레오타이드의 서열을 포함하는 뉴클레오타이드의 서열, 및 경쇄를 암호화하고 서열번호 89에 제시된 뉴클레오타이드의 서열을 포함하는 뉴클레오타이드의 서열을 포함한다.

[0222] 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체 및/또는 이의 일부, 예를 들어 사슬을 암호화하는 핵산 분자(들)는 VH 영역을 암호화하고 서열번호 120에 제시된 뉴클레오타이드의 서열을 포함하는 뉴클레오타이드의 서열, 및 VL 영역을 암호화하고 서열번호 121에 제시된 뉴클레오타이드의 서열을 포함하는 뉴클레오타이드의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체 및/또는 이의 일부, 예를 들어 사슬을 암호화하는 핵산 분자(들)는 중쇄를 암호화하고 서열번호 118에 제시된 뉴클레오타이드의 서열을 포함하는 뉴클레오타이드의 서열, 및 경쇄를 암호화하고 서열번호 119에 제시된 뉴클레오타이드의 서열을 포함하는 뉴클레오타이드의 서열을 포함한다.

[0223] 또한, 핵산을 함유하는 벡터, 예를 들어 항체를 생산하기 위한 벡터를 함유하는 숙주 세포가 제공된다. 항체를 생산하는 방법이 또한 제공된다. 추가 구현예에서, 상기 핵산을 포함하는 하나 이상의 벡터(예를 들어, 발현 벡터)가 제공된다. 추가 구현예에서, 상기 핵산을 포함하는 숙주 세포가 제공된다. 하나의 상기 구현예에서, 숙주 세포는 (1) 항체의  $V_L$ 을 포함하는 아미노산 서열 및 항체의  $V_H$ 를 포함하는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산을 포함하는 벡터 또는 (2) 항체의  $V_L$ 을 포함하는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산을 포함하는 제1 벡터 및 항체의  $V_H$ 를 포함하는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산을 포함하는 제2 벡터를 포함한다(예를 들어, 이로 형질전환되었음). 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체의 제조 방법이 제공되며, 여기에서 이 방법은 항체의 발현에 적합한 조건 하에서 위에 제공된 대로 항체를 암호화하는 핵산을 포함하는 숙주 세포를 배양하는 단계 및 임의적으로 숙주 세포(또는 숙주 세포 배양 배지)로부터 항체를 회수하는 단계를 포함한다.

[0224] 예시적인 핵산 및 벡터는 서열번호 88 내지 91, 및 118 내지 121 중 하나 이상에 제시된 서열, 및 이의 CDR-암호화 부분, 및 이와 적어도 또는 약 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99% 동일성을 함유하는 서열을 갖는 것들을 포함한다. 핵산은 VL을 포함하는 아미노산 서열 및/또는 항-이디오타입 항체의 VH를 포함하는 아미노산 서열(예를 들어, 항체의 경쇄 및/또는 중쇄)을 암호화할 수 있다.

[0225] **B. 표적 항체 1 및/또는 표적 항체 2에 대한 항-ID 항체**

[0226] 일부 구현예에서, (1) 표적 항체 1이거나 이로부터 유래되거나, 또는 이의 항원-결합 단편인 표적 항-BCMA 항체, 및/또는 (2) 상기 기재된 바와 같은 표적 항체 2이거나 이로부터 유래되거나, 또는 이의 항원-결합 단편인 표적 항-BCMA 항체에 결합 또는 이를 인식하는 항-이디오타입 항체가 상기 기재된 바와 같이 제공된다. 일부



구현예에서, (1) 표적 항체 1이거나 이로부터 유래되거나, 또는 이의 항원-결합 단편인 표적 항-BCMA 항체, 및 (2) 상기 기재된 바와 같은 표적 항체 2이거나 이로부터 유래되거나, 또는 이의 항원-결합 단편인 표적 항-BCMA 항체에 결합 또는 이를 인식하는 항-이디오타입 항체가 상기 기재된 바와 같이 제공된다. 일부 구현예에서, (1) 표적 항체 1이거나 이로부터 유래되거나, 또는 이의 항원-결합 단편인 표적 항-BCMA 항체, 또는 (2) 상기 기재된 바와 같은 표적 항체 2이거나 이로부터 유래되거나, 또는 이의 항원-결합 단편인 표적 항-BCMA 항체에 결합 또는 이를 인식하는 항-이디오타입 항체가 상기 기재된 바와 같이 제공된다. 일부 구현예에서, 표적 항체 2이거나 이로부터 유도된 표적 항-BCMA 항체 또는 이의 항원-결합 단편 보다 더 큰 정도로 표적 항체 1이거나 이로부터 유도된 표적 항-BCMA 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합 또는 이를 인식하는 항-이디오타입 항체가 제공된다. 일부 구현예에서, 표적 항체 1이거나 이로부터 유도된 표적 항-BCMA 항체 또는 이의 항원-결합 단편 보다 더 큰 정도로 표적 항체 2이거나 이로부터 유도된 표적 항-BCMA 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합 또는 이를 인식하는 항-이디오타입 항체가 제공된다. 따라서, 일부 구현예에서, 하나 이상의 표적 항-BCMA 항체, 예를 들어 2개의 상이한 항-BCMA 항체, 예컨대 표적 항체 1 및 표적 항체 2에 결합 또는 이를 인식하는 항-이디오타입 항체가 제공된다. 일부 구현예에서, 표적 항체 1이거나 이로부터 유래된 표적 항-BCMA 항체에 특이적으로 결합하고, 및 표적 항체 2이거나 이로부터 유래된 표적 항-BCMA 항체에 특이적으로 결합하는 항-이디오타입 항체가 제공된다. 일부 구현예에서, 표적 항체 1이거나 이로부터 유래된 표적 항-BCMA 항체에 특이적으로 결합하거나, 또는 표적 항체 2이거나 이로부터 유래된 표적 항-BCMA 항체에 특이적으로 결합하는 항-이디오타입 항체가 제공된다. 예시적인 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 하기에 제공된다.

[0227] 일부 구현예에서, 표적 항체 1은 제1 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로 지칭된다. 일부 구현예에서, 표적 항체 2는 제1 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로 지칭된다. 일부 구현예에서, 표적 항체 1은 제2 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로 지칭된다. 일부 구현예에서, 표적 항체 2는 제2 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로 지칭된다. 일부 구현예에서, 표적 항체 1은 제1 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로 지칭되고, 표적 항체 2는 제2 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로 지칭된다.

[0228] 일부 구현예에서, 제공된 항-이디오타입 항체는 서열번호 11에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖는 VH 영역, 및 서열번호 12에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖는 VL 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식하고; 및 서열번호 25에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖는 VH 영역, 및 서열번호 26에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖는 VL 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식한다. 일부 구현예에서, 제공된 항-이디오타입 항체는 서열번호 11에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH 영역, 및 서열번호 12에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식하고; 및 서열번호 25에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH 영역, 및 서열번호 26에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식한다.

[0229] 일부 구현예에서, 제공된 항-이디오타입 항체는 서열번호 11에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖는 VH 영역, 및 서열번호 12에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖는 VL 영역을 포함하는 표적 항-BCMA 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식하고; 및 서열번호 25에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖는 VH 영역, 및 서열번호 26에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖는 VL 영역을 포함하는 표적 항-BCMA 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식한다. 일부 구현예에서, 제공된 항-이디오타입 항체는 서열번호 11에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH 영역, 및 서열번호 12에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함하는 표적 항-BCMA 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식하고; 및 서열번호 25에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH 영역, 및 서열번호 26에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함하는 표적 항-BCMA 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식한다.

[0230] 일부 구현예에서, 제공된 항-이디오타입 항체는 서열번호 11에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖는 VH 영역, 및 서열번호 12에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 갖는 VL 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식하고; 또는 서열번호 25에 제시된 아미노산







에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 표적 항체 2에 대한 결합에 대해 경쟁한다.

- [0244] 일부 구현예에서, 제공된 항-이디오타입 항체는 서열번호 62에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 63에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 표적 항체 1에 대한 결합에 대해 경쟁하고; 및/또는 서열번호 114에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 115에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 표적 항체 2에 대한 결합에 대해 경쟁한다.
- [0245] 일부 구현예에서, 제공된 항-이디오타입 항체는 서열번호 62에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 63에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 표적 항체 1에 대한 결합에 대해 경쟁하고; 또는 서열번호 114에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 115에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 표적 항체 2에 대한 결합에 대해 경쟁한다.
- [0246] 일부 구현예에서, 제공된 항-이디오타입 항체는 표적 항체 1과의 결합에 대해 경쟁하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식하고; 및 표적 항체 2와의 결합에 대해 경쟁하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식한다. 일부 구현예에서, 제공된 항-이디오타입 항체는 표적 항체 1과의 결합에 대해 경쟁하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식하고; 또는 표적 항체 2와의 결합에 대해 경쟁하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식한다.
- [0247] 일부 구현예에서, 제공된 항-이디오타입 항체는 표적 항체 1과의 결합에 대해 경쟁하는 표적 항-BCMA 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식하고; 및 표적 항체 2와의 결합에 대해 경쟁하는 표적 항-BCMA 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식한다. 일부 구현예에서, 제공된 항-이디오타입 항체는 표적 항체 1과의 결합에 대해 경쟁하는 표적 항-BCMA 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식하고; 또는 표적 항체 2와의 결합에 대해 경쟁하는 표적 항-BCMA 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식한다.
- [0248] 일부 구현예에서, 제공된 항-이디오타입 항체는 CAR 내에 함유된 표적 항체 1의 항원-결합 도메인에 결합하거나 이를 인식하고; 및 CAR 내에 함유된 표적 항체 2의 항원-결합 도메인에 결합하거나 이를 인식한다. 일부 구현예에서, 제공된 항-이디오타입 항체는 CAR 내에 함유된 표적 항체 1의 항원-결합 도메인에 결합하거나 이를 인식하고; 또는 CAR 내에 함유된 표적 항체 2의 항원-결합 도메인에 결합하거나 이를 인식한다.
- [0249] 일부 구현예에서, 제공된 항-이디오타입 항체는 CAR 내에 함유된 바와 같이 표적 항체 1의 항원-결합 도메인에 결합하거나 이를 인식하고; 및 CAR 내에 함유된 바와 같이 표적 항체 2의 항원-결합 도메인에 결합하거나 이를 인식한다. 일부 구현예에서, 제공된 항-이디오타입 항체는 CAR 내에 함유된 바와 같이 표적 항체 1의 항원-결합 도메인에 결합하거나 이를 인식하고; 또는 CAR 내에 함유된 바와 같이 표적 항체 2의 항원-결합 도메인에 결합하거나 이를 인식한다. 일부 구현예에서, CAR은 섹션 I에 설명된 바와 같다.
- [0250] 일부 구현예에서, 서열번호 38에 제시된 VH 영역 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성, 예컨대 그와 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 포함하는 VH 영역; 및 서열번호 39에 제시된 VL 영역 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성, 예컨대 그와 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 포함하는 VL 영역을 포함하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공된다. 상기 임의의 구현예 중 일부에서, VH 영역은 서열번호 38의 아미노산 서열을 포함한다. 상기 임의의 구현예 중 일부에서, VL 영역은 서열번호 39의 아미노산 서열을 포함한다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 VH 영역은 서열번호 38의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 영역은 서열번호 39의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0251] 일부 구현예에서, 서열번호 28에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열번호 29에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열번호 30에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 영역; 및 서열번호 35에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 36에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열번호 37에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 영역을 포함하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공된다. 일부 구현예에서, 서열번호 31에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열번호 32에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열번호 30에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 영역; 및 서열번호 35에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 36에



제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열번호 37에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 영역을 포함하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공된다. 일부 구현예에서, 서열번호 33에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열번호 34에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열번호 30에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 영역; 및 서열번호 35에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 36에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열번호 37에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 영역을 포함하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공된다.

[0252] 일부 구현예에서, 서열번호 38에 기재된 VH 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3; 및 서열번호 39에 기재된 VL 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 제공된다.

[0253] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, VH 영역은 서열번호 38에 제시된 아미노산 서열의 FR1, FR2, FR3, 및/또는 FR4에 각각 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 프레임워크 영역 1 (FR1), FR2, FR3, 및/또는 FR4 서열을 함유한다. 일부 구현예에서, VH 영역은 서열번호 38에 제시된 아미노산 서열의 FR1, FR2, FR3, 및/또는 FR4에 각각 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 98%, 99% 서열 동일성을 갖는 프레임워크 영역 1 (FR1), FR2, FR3, 및/또는 FR4 서열을 함유한다. 일부 구현예에서, VH 영역은 서열번호 38에 제시된 아미노산 서열의 FR1, FR2, FR3, 및 FR4에 각각 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 98%, 99% 서열 동일성을 갖는 프레임워크 영역 1 (FR1), FR2, FR3, 및 FR4 서열을 함유한다.

[0254] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, VL 영역은 서열번호 39에 제시된 아미노산 서열의 FR1, FR2, FR3, 및/또는 FR4에 각각 적어도 90% 갖는 프레임워크 영역 1 (FR1), FR2, FR3 및/또는 FR4를 포함한다. 일부 구현예에서, VL 영역은 서열번호 39에 제시된 아미노산 서열의 FR1, FR2, FR3, 및/또는 FR4에 각각 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 98%, 99% 서열 동일성을 갖는 프레임워크 영역 1 (FR1), FR2, FR3, 및/또는 FR4 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VL 영역은 서열번호 39에 제시된 아미노산 서열의 FR1, FR2, FR3, 및 FR4에 각각 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 98%, 99% 서열 동일성을 갖는 프레임워크 영역 1 (FR1), FR2, FR3, 및 FR4 서열을 포함한다.

[0255] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, VH 영역은 서열번호 38에 제시된 아미노산 서열의 FR1, FR2, FR3, 및/또는 FR4에 각각 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 프레임워크 영역 1 (FR1), FR2, FR3, 및/또는 FR4 서열을 함유하고, VL 영역은 서열번호 39에 제시된 아미노산 서열의 FR1, FR2, FR3, 및/또는 FR4에 각각 적어도 90% 갖는 프레임워크 영역 1 (FR1), FR2, FR3 및/또는 FR4를 포함한다. 일부 구현예에서, VH 영역은 서열번호 38에 제시된 아미노산 서열의 FR1, FR2, FR3, 및/또는 FR4에 각각 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 98%, 99% 서열 동일성을 갖는 프레임워크 영역 1 (FR1), FR2, FR3, 및/또는 FR4 서열을 함유하고, VL 영역은 서열번호 39에 제시된 아미노산 서열의 FR1, FR2, FR3, 및/또는 FR4에 각각 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 98%, 99% 서열 동일성을 갖는 프레임워크 영역 1 (FR1), FR2, FR3, 및/또는 FR4 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VH 영역은 서열번호 38에 제시된 아미노산 서열의 FR1, FR2, FR3, 및 FR4에 각각 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 98%, 99% 서열 동일성을 갖는 프레임워크 영역 1 (FR1), FR2, FR3, 및 FR4 서열을 함유하고, VL 영역은 서열번호 39에 제시된 아미노산 서열의 FR1, FR2, FR3, 및/또는 FR4에 각각 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 98%, 99% 서열 동일성을 갖는 프레임워크 영역 1 (FR1), FR2, FR3, 및/또는 FR4 서열을 포함한다.

[0256] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, VH 영역은 서열번호 38에 제시된 아미노산 서열을 갖는다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, VL 영역은 서열번호 39에 제시된 아미노산 서열을 갖는다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, VH 영역은 서열번호 38에 제시된 아미노산 서열을 갖고, VL 영역은 서열번호 39에 제시된 아미노산 서열을 갖는다.

[0257] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 서열번호 28에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열번호 29에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 30에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 영역; 및 서열번호 35에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 36에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 37에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 영역; 서열번호 38에 제시된 아미노산을 포함하는 VH 영역; 서열번호 39에 제시된 아미노산을 포함하는 VL 영역; 서열번호 40에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 서열번호 41에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항-이디

오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공된다.

- [0258] 일부 구현예에서, 표적 항체 1 또는 이의 항원-결합 단편 및 표적 항체 2 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식하는 항-이디오타입 항체는 단일-사슬 항체 단편, 예컨대 scFv 또는 디아바디이다. 일부 구현예에서, 단일-사슬 항체는 2개의 항체 도메인 또는 영역, 예컨대 가변 중쇄 (VH) 영역 및 가변 경쇄 (VL) 영역을 연결하는 하나 이상의 링커를 포함한다. 링커는 전형적으로 펩타이드 링커, 예를 들어 가요성 및/또는 수용성 펩타이드 링커이다. 링커 중에는 글리신 및 세린 및/또는 일부 경우에는 트레오닌이 농축된 것이 있다. 일부 구현예에서, 링커는 또한 용해도를 향상시킬 수 있는 리신 및/또는 글루타메이트와 같은 하전된 잔기를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 또한 하나 이상의 프롤린을 포함한다.
- [0259] 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 온전한 항체 또는 전장 항체이다. 일부 구현예에서, 항-ID는 면역글로불린 불변 영역, 예컨대 하나 이상의 불변 영역 도메인의 적어도 일부를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 불변 영역은 경쇄 불변 영역 (CL) 및/또는 중쇄 불변 영역 1 (CH1)을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-ID는 CH2 및/또는 CH3 도메인, 예컨대 Fc 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 인간 IgG, 예컨대 IgG1 또는 IgG4 의 Fc 영역이다.
- [0260] 일부 구현예에서, 서열번호 40에 제시된 아미노산 서열 내에 함유된 중쇄 불변 영역, 및 서열번호 41에 제시된 아미노산 서열 내에 함유된 경쇄 불변 영역을 포함하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공된다. 일부 구현예에서, 서열번호 40에 제시된 아미노산 서열 내에 함유된 중쇄 불변 영역에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 중쇄 불변 영역, 및 서열번호 41에 제시된 아미노산 서열 내에 함유된 경쇄 불변 영역에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 경쇄 불변 영역을 포함하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공된다.
- [0261] 일부 구현예에서, 서열번호 40에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 41에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공된다.
- [0262] 일부 구현예에서, 서열번호 40에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 41에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 제공된다.
- [0263] 또한, 표적 항체 및 표적 항체 2 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식하는 제공된 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 암호화하는 핵산이 제공된다. 제공된 핵산 중에는 본원에 기재된 항-이디오타입 항체를 암호화하는 핵산이 있다. 핵산은 예를 들어 골격 변형을 갖는 것을 포함하여 천연 및/또는 비천연 발생 뉴클레오타이드 및 염기를 포함하는 것을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체 및/또는 이의 일부, 예를 들어 사슬을 암호화하는 핵산 분자(들)는 VH 영역을 암호화하고 서열번호 48에 제시된 뉴클레오타이드의 서열을 포함하는 뉴클레오타이드의 서열, 및 VL 영역을 암호화하고 서열번호 49에 제시된 뉴클레오타이드의 서열을 포함하는 뉴클레오타이드의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체 및/또는 이의 일부, 예를 들어 사슬을 암호화하는 핵산 분자(들)는 중쇄를 암호화하고 서열번호 42에 제시된 뉴클레오타이드의 서열을 포함하는 뉴클레오타이드의 서열, 및 경쇄를 암호화하고 서열번호 43에 제시된 뉴클레오타이드의 서열을 포함하는 뉴클레오타이드의 서열을 포함한다.
- [0264] 또한, 핵산을 함유하는 벡터, 예를 들어 항체를 생산하기 위한 벡터를 함유하는 숙주 세포가 제공된다. 항체를 생산하는 방법이 또한 제공된다. 추가 구현예에서, 상기 핵산을 포함하는 하나 이상의 벡터(예를 들어, 발현 벡터)가 제공된다. 추가 구현예에서, 상기 핵산을 포함하는 숙주 세포가 제공된다. 하나의 상기 구현예에서, 숙주 세포는 (1) 항체의 VL을 포함하는 아미노산 서열 및 항체의 VH를 포함하는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산을 포함하는 벡터 또는 (2) 항체의 VL을 포함하는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산을 포함하는 제1 벡터 및 항체의 VH를 포함하는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산을 포함하는 제2 벡터를 포함한다(예를 들어, 이로 형질전환 되었음). 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체의 제조 방법이 제공되며, 여기에서 이 방법은 항체의 발현에 적합한 조건 하에서 위에 제공된 대로 항체를 암호화하는 핵산을 포함하는 숙주 세포를 배양하는 단계 및 임의적으로 숙주 세포(또는 숙주 세포 배양 배지)로부터 항체를 회수하는 단계를 포함한다.
- [0265] 예시적인 핵산 및 벡터는 서열번호 42, 43, 48 및 49 중 하나 이상에 제시된 서열, 및 이의 CDR-암호화 부분, 및 이와 적어도 또는 약 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99% 동일성을 함유하는 서열을 갖는 것들을 포함한다. 핵산은 VL을 포함하는 아미노산 서열 및/또는 항-이디오타입 항체의 VH를 포함하는 아미노산 서열

(예를 들어, 항체의 경쇄 및/또는 중쇄)을 암호화할 수 있다.

- [0266] 일부 구현예에서, 제공된 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 62에 제시된 VH 영역 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성, 예컨대 그와 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 포함하는 VH 영역; 및 서열번호 63에 제시된 VL 영역 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성, 예컨대 그와 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 포함하는 VL 영역을 포함한다.
- [0267] 일부 구현예에서, 제공된 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 52에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열번호 53에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열번호 54에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 영역; 및 서열번호 59에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 60에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열번호 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 55에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열번호 56에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열번호 54에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 영역; 및 서열번호 59에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 60에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열번호 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 57에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열번호 58에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열번호 54에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 영역; 및 서열번호 59에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 60에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열번호 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.
- [0268] 일부 구현예에서, 서열번호 62에 기재된 VH 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3; 및 서열번호 63에 기재된 VL 영역 아미노산 서열 내에 포함된 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3의 아미노산 서열을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 제공된다.
- [0269] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, VH 영역은 서열번호 62에 제시된 아미노산 서열의 FR1, FR2, FR3, 및/또는 FR4에 각각 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 프레임워크 영역 1 (FR1), FR2, FR3, 및/또는 FR4 서열을 함유한다. 일부 구현예에서, VH 영역은 서열번호 62에 제시된 아미노산 서열의 FR1, FR2, FR3, 및/또는 FR4에 각각 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 98%, 99% 서열 동일성을 갖는 프레임워크 영역 1 (FR1), FR2, FR3, 및/또는 FR4 서열을 함유한다. 일부 구현예에서, VH 영역은 서열번호 62에 제시된 아미노산 서열의 FR1, FR2, FR3, 및 FR4에 각각 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 98%, 99% 서열 동일성을 갖는 프레임워크 영역 1 (FR1), FR2, FR3, 및 FR4 서열을 함유한다.
- [0270] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, VL 영역은 서열번호 63에 제시된 아미노산 서열의 FR1, FR2, FR3, 및/또는 FR4에 각각 적어도 90% 갖는 프레임워크 영역 1 (FR1), FR2, FR3 및/또는 FR4를 포함한다. 일부 구현예에서, VL 영역은 서열번호 63에 제시된 아미노산 서열의 FR1, FR2, FR3, 및/또는 FR4에 각각 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 98%, 99% 서열 동일성을 갖는 프레임워크 영역 1 (FR1), FR2, FR3, 및/또는 FR4 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VL 영역은 서열번호 63에 제시된 아미노산 서열의 FR1, FR2, FR3, 및 FR4에 각각 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 98%, 99% 서열 동일성을 갖는 프레임워크 영역 1 (FR1), FR2, FR3, 및 FR4 서열을 포함한다.
- [0271] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, VH 영역은 서열번호 62에 제시된 아미노산 서열의 FR1, FR2, FR3, 및/또는 FR4에 각각 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 프레임워크 영역 1 (FR1), FR2, FR3, 및/또는 FR4 서열을 함유하고, VL 영역은 서열번호 63에 제시된 아미노산 서열의 FR1, FR2, FR3, 및/또는 FR4에 각각 적어도 90% 갖는 프레임워크 영역 1 (FR1), FR2, FR3 및/또는 FR4를 포함한다. 일부 구현예에서, VH 영역은 서열번호 62에 제시된 아미노산 서열의 FR1, FR2, FR3, 및/또는 FR4에 각각 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 98%, 99% 서열 동일성을 갖는 프레임워크 영역 1 (FR1), FR2, FR3, 및/또는 FR4 서열을 함유하고, VL 영역은 서열번호 63에 제시된 아미노산 서열의 FR1, FR2, FR3, 및/또는 FR4에 각각 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 98%, 99% 서열 동일성을 갖는 프레임워크 영역 1 (FR1), FR2, FR3, 및/또는 FR4 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, VH 영역은 서열번호 62에 제시된 아미노산 서열의 FR1, FR2, FR3, 및 FR4에 각각 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 98%, 99% 서열 동일성을 갖는 프레임워크 영역 1 (FR1), FR2, FR3, 및

FR4 서열을 함유하고, VL 영역은 서열번호 63에 제시된 아미노산 서열의 FR1, FR2, FR3, 및/또는 FR4에 각각 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 98%, 99% 서열 동일성을 갖는 프레임워크 영역 1 (FR1), FR2, FR3, 및/또는 FR4 서열을 포함한다.

- [0272] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, VH 영역은 서열번호 62에 제시된 아미노산 서열을 갖는다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, VL 영역은 서열번호 63에 제시된 아미노산 서열을 갖는다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, VH 영역은 서열번호 62에 제시된 아미노산 서열을 갖고, VL 영역은 서열번호 63에 제시된 아미노산 서열을 갖는다.
- [0273] 일부 구현예에서, 표적 항체 1 또는 이의 항원-결합 단편에 특이적인 항-이디오타입 항체는 단일-사슬 항체 단편, 예컨대 scFv 또는 디아바다이다. 일부 구현예에서, 단일-사슬 항체는 2개의 항체 도메인 또는 영역, 예컨대 가변 중쇄 (VH) 영역 및 가변 경쇄 (VL) 영역을 연결하는 하나 이상의 링커를 포함한다. 링커는 전형적으로 펩타이드 링커, 예를 들어 가요성 및/또는 수용성 펩타이드 링커이다. 링커 중에는 글리신 및 세린 및/또는 일부 경우에는 트레오닌이 농축된 것이 있다. 일부 구현예에서, 링커는 또한 용해도를 향상시킬 수 있는 리신 및/또는 글루타메이트와 같은 하전된 잔기를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 또한 하나 이상의 프롤린을 포함한다.
- [0274] 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 온전한 항체 또는 전장 항체이다. 일부 구현예에서, 항-ID는 번역글로 불린 불변 영역, 예컨대 하나 이상의 불변 영역 도메인의 적어도 일부를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 불변 영역은 경쇄 불변 영역 (CL) 및/또는 중쇄 불변 영역 1 (CH1)을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-ID는 CH2 및/또는 CH3 도메인, 예컨대 Fc 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 인간 IgG, 예컨대 IgG1 또는 IgG4의 Fc 영역이다.
- [0275] 일부 구현예에서, 서열번호 64에 제시된 아미노산 서열 내에 함유된 중쇄 불변 영역, 및 서열번호 65에 제시된 아미노산 서열 내에 함유된 경쇄 불변 영역을 포함하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공된다. 일부 구현예에서, 서열번호 64에 제시된 아미노산 서열 내에 함유된 중쇄 불변 영역에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 중쇄 불변 영역, 및 서열번호 65에 제시된 아미노산 서열 내에 함유된 경쇄 불변 영역에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 경쇄 불변 영역을 포함하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공된다.
- [0276] 일부 구현예에서, 서열번호 64에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 65에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공된다.
- [0277] 일부 구현예에서, 서열번호 64에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 65에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공된다.
- [0278] 또한, 표적 항체 1 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식하는 제공된 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 암호화하는 핵산이 제공된다. 제공된 핵산 중에는 본원에 기재된 항-이디오타입 항체를 암호화하는 핵산이 있다. 핵산은 예를 들어 골격 변형을 갖는 것을 포함하여 천연 및/또는 비천연 발생 뉴클레오타이드 및 염기를 포함하는 것을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체 및/또는 이의 일부, 예를 들어 사슬을 암호화하는 핵산 분자(들)는 VH 영역을 암호화하고 서열번호 67에 제시된 뉴클레오타이드의 서열을 포함하는 뉴클레오타이드의 서열, 및 VL 영역을 암호화하고 서열번호 68에 제시된 뉴클레오타이드의 서열을 포함하는 뉴클레오타이드의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체 및/또는 이의 일부, 예를 들어 사슬을 암호화하는 핵산 분자(들)는 중쇄를 암호화하고 서열번호 66에 제시된 뉴클레오타이드의 서열을 포함하는 뉴클레오타이드의 서열, 및 경쇄를 암호화하고 서열번호 69에 제시된 뉴클레오타이드의 서열을 포함하는 뉴클레오타이드의 서열을 포함한다.
- [0279] 또한, 핵산을 함유하는 벡터, 예를 들어 항체를 생산하기 위한 벡터를 함유하는 숙주 세포가 제공된다. 항체를 생산하는 방법이 또한 제공된다. 추가 구현예에서, 상기 핵산을 포함하는 하나 이상의 벡터(예를 들어, 발현 벡터)가 제공된다. 추가 구현예에서, 상기 핵산을 포함하는 숙주 세포가 제공된다. 하나의 상기 구현예에서, 숙주 세포는 (1) 항체의  $V_L$ 을 포함하는 아미노산 서열 및 항체의  $V_H$ 를 포함하는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산을 포함하는 벡터 또는 (2) 항체의  $V_L$ 을 포함하는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산을 포함하는 제1 벡터 및 항체의  $V_H$ 를 포함하는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산을 포함하는 제2 벡터를 포함한다(예를 들어, 이로 형질전환 되었음). 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체의 제조 방법이 제공되며, 여기에서 이 방법은 항체의 발현에 적



합한 조건 하에서 위에 제공된 대로 항체를 암호화하는 핵산을 포함하는 숙주 세포를 배양하는 단계 및 임의적으로 숙주 세포(또는 숙주 세포 배양 배지)로부터 항체를 회수하는 단계를 포함한다.

- [0280] 예시적인 핵산 및 벡터는 서열번호 66-69 중 하나 이상에 제시된 서열, 및 이의 CDR-암호화 부분, 및 이와 적어도 또는 약 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99% 동일성을 함유하는 서열을 갖는 것들을 포함한다. 핵산은 VL을 포함하는 아미노산 서열 및/또는 항-이디오타입 항체의 VH를 포함하는 아미노산 서열(예를 들어, 항체의 경쇄 및/또는 중쇄)을 암호화할 수 있다.
- [0281] 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 항원-결합 단편이다. 일부 구현예에서, 항원-결합 단편은 단편 항원 결합(Fab) 단편, F(ab')<sub>2</sub> 단편, Fab' 단편, Fv 단편, 단일 사슬 가변 단편(scFv) 또는 단일 도메인 항체로 구성된 군에서 선택된다.
- [0282] 따라서, 전형적으로 2개의 항-이디오타입 항체 도메인 또는 영역, 예컨대 V<sub>H</sub> 및 V<sub>L</sub> 도메인을 연결하는 링커(들)를 포함하는 단일 사슬 항체 단편, 예컨대 scFv 및 디아바디, 특히 인간 단일-사슬 단편이 제공된다. 링커는 전형적으로 펩타이드 링커, 예를 들어 가요성 및/또는 수용성 펩타이드 링커, 예컨대 글리신과 세린이 농축된 것이다.
- [0283] 일부 측면에서, 글리신 및 세린(및/또는 트레오닌)이 농축된 링커는 적어도 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99%의 상기 아미노산(들)을 포함한다. 일부 구현예에서, 이들은 적어도 (약) 50%, 55%, 60%, 70% 또는 75%의 글리신, 세린 및/또는 트레오닌을 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 실질적으로 전부 글리신, 세린 및/또는 트레오닌으로 구성된다. 링커는 일반적으로 약 5 내지 약 50개 아미노산 길이, 전형적으로 (약) 10 내지 (약) 30, 예를 들어 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30개 아미노산 길이이고, 일부 예에서 10 내지 25개 아미노산 길이이다.
- [0284] 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 단리된 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-ID는 인간화된, 재조합, 및/또는 단일 클론이다. 일부 구현예에서, 항-ID는 인간이다.
- [0285] 일부 구현예에서, 표적 항체 1 및/또는 표적 항체 2에 결합하거나 이를 인식하는 항-이디오타입 항체는 인간화된다. 특정 구현예에서, 표적 항체 1 및/또는 표적 항체 2에 결합하거나 이를 인식하는 인간화된 항-이디오타입 항체의 모든 또는 실질적으로 모든 CDR 아미노산 잔기는 항-표적 항체 1/2 비-인간 CDR로부터 유래된다. 일부 구현예에서, 표적 항체 1 및/또는 표적 항체 2에 결합하거나 이를 인식하는 인간화된 항-이디오타입 항체는 인간 항체로부터 유래된 항체 불변 영역의 적어도 일부를 포함한다.
- [0286] 특정 구현예에서, 표적 항체 1 및/또는 표적 항체 2에 결합하거나 이를 인식하는 인간화 항-이디오타입 항체는 수용체의 중쇄 가변 영역으로부터의 잔기가 표적 항체 1 및/또는 표적 항체 2에 결합하거나 이를 인식하는 비-인간 항-이디오타입 항체의 중쇄 가변 영역으로부터의 잔기로 대체된 인간 면역글로불린 (수용자 항체)을 포함한다. 일부 경우에, 인간 면역글로불린의 FR 잔기는 상응하는 비-인간 잔기로 대체된다. 일부 구현예에서, 인간화된 항체는 상이한 유전자로부터 유래된 FR을 함유한다. 일부 구현예에서, 표적 항체 1 및/또는 표적 항체 2에 결합하거나 이를 인식하는 인간화 항-이디오타입 항체는 면역글로불린 불변 영역 (Fc)의 적어도 일부, 전형적으로 인간 면역글로불린의 적어도 일부를 함유한다.
- [0287] 일부 구현예에서, 표적 항체 1 및/또는 표적 항체 2에 결합하거나 이를 인식하는 인간화 항-이디오타입 항체는 경쇄 가변 영역의 4, 35, 38, 43, 44, 46, 58, 62, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 73, 85, 98 번(Kabat) 위치 및 비-인간 공여자 서열에 상응하는 중쇄 가변 영역의 2, 4, 36, 39, 43, 45, 69, 70, 74, 75, 76, 78, 92 번(Kabat) 위치의 하나 이상의 아미노산 잔기를 암호화하도록 렌더링된 변경된 인간 수용체 항체 가변 도메인 서열을 함유한다.
- [0288] 특정 구현예에서, 표적 항체 1 및/또는 표적 항체 2에 결합하거나 이를 인식하는 항-이디오타입 항체는 인간화된다. 특정 구현예에서, 표적 항체 1 및/또는 표적 항체 2에 결합하거나 이를 인식하는 인간화된 항-이디오타입 항체는 표적 항체 1 및/또는 표적 항체 2에 결합하거나 이를 인식하는 비-인간 항-이디오타입 항체의 CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3 및 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3 영역 중 하나 이상을 함유한다. 일부 구현예에서, CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3 및 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3 영역의 일부 또는 전부는 하나 이상의 아미노산 변형을 함유한다. 일부 구현예에서, 변형은 비-인간 아미노산 잔기를 인간 잔기로 대체한다. 특정 구현예에서, CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3 및 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3 중 하나 이상은 인간 항체의 FR 영역에 삽입된다. 특정 구현예에서, 비-인간 항-이디오타입 항체의 CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3 및 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3은 각각 서열번호 38 및 39에 제시된 아미노산

서열을 갖는 VH 및 VL 영역의 CDR이다. 일부 구현예에서, 표적 항체 1에 결합하거나 이를 인식하는 항-이디오타입 항체의 CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3 및 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3 모두는 인간 항체의 FR에 삽입된다. 특정 구현예에서, CDR 및 FR 영역은 Kabat, Chothia, AbM 및/또는 Contact 체계에 의해 확인된 바와 같은 영역이다.

[0289] 특정 구현예에서, 표적 항체 1 및/또는 표적 항체 2에 결합하거나 이를 인식하는 비인간 항-이디오타입 항체의 CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3 및 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3 중 하나 이상 또는 전부는 인간 항체의 프레임워크 영역 내로 삽입된다. 특정 구현예에서, 인간 항체는 IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM 항체이다. 특정 구현예에서, 인간 항체는 인간 IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM의 하위부류, 예를 들어 인간 IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub>, IgG<sub>4</sub>, IgA<sub>1</sub> 또는 IgA<sub>2</sub> 중 하나이다. 일부 구현예에서, 표적 항체 1 및/또는 표적 항체 2에 결합하거나 이를 인식하는 비인간 항-이디오타입 항체의 CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3 및 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3 중 하나 이상 또는 전부는 인간 항체로부터 인 및/또는 이로부터 유래되는 항원 결합 영역의 프레임워크 영역 내로 삽입된다. 특정 구현예에서, 항원 결합 단편은 인간 IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM 항체로부터이거나 및/또는 이로부터 유래된다. 상이한 부류의 인간 면역글로불린의 서브유닛 구조 및 3차원 입체배치는 널리 공지되어 있고, 예를 들어 Abbas et al. Cellular and Mol. Immunology, 4th ed. (W.B. Saunders, Co., 2000)에 일반적으로 기재되어 있다. 일부 구현예에서, 인간 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 인간 항체와 하나 이상의 다른 단백질 또는 펩타이드의 공유 또는 비-공유 회합에 의해 형성된 보다 큰 융합 분자의 일부일 수 있다.

[0290] 일부 구현예에서, 표적 항체 1 및/또는 표적 항체 2에 결합하거나 이를 인식하는 비인간 항-이디오타입 항체의 CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3 및 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3 중 하나 이상 또는 전부는 Fc 영역의 전부 또는 일부를 갖는 인간 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 프레임워크 영역 내로 삽입된다. 특정 구현예에서, 표적 항체 1 및/또는 표적 항체 2에 결합하거나 이를 인식하는 인간화된 항-이디오타입 항체는 Fc 영역의 전부 또는 일부를 함유한다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 하나 이상의 아미노산 위치에서 아미노산 변형 (예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실)과 같은 하나 이상의 변형을 갖는다. 상기 변형은 예를 들어, 반감기를 향상하고, 하나 이상 유형의 Fc 수용체에 대한 결합을 변형하고 및/또는 이펙터 기능을 변형하기 위해 이루어질 수 있다. 일부 구현예에서, 변형된 Fc 영역은 비변형된 Fc 영역의 것에 비해 Fc $\alpha$ R에 대한 결합을 변형(예를 들어, 감소)시켰다. 특정 구현예에서, 인간화된 항-이디오타입 항체는 비변형된 Fc 영역의 것에 비해 Fc 수용체에 대한 결합을 변형(예를 들어, 감소)시킨 변형된 Fc 영역의 전부 또는 일부를 함유한다. Fc 수용체에 대한 그의 결합을 변형시키는 Fc 변형의 비제한적 예는 예를 들어 미국 특허 번호 7,217,797 및 7,732,570; 및 미국 특허 출원 번호 US 2010/0143254 및 2010/0143254에 기재되어 있다.

[0291] 일부 구현예에서, 표적 항체 1 및/또는 표적 항체 2 또는 그의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식하는 제공된 임의의 항-이디오타입 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 해리 상수 ( $K_D$ ) 및/또는 오프 속도 ( $k_{off}$ )는 표적 항체 1 및/또는 표적 항체 2 또는 그의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식하는 다른 시약의 해리 상수보다 더 낮다. 일부 구현예에서, 해리 상수 및/또는 오프 속도(off rate)는 BCMA-Fc의 해리 상수보다 더 낮다. 일부 구현예에서, 해리 상수 및 오프 속도(off rate)는 BCMA-Fc의 해리 상수보다 더 낮다. 일부 측면에서, 더 낮은 해리 상수는 표적 항체 1 및/또는 표적 항체 2, 그의 항원-결합 단편, 또는 그를 함유하는 CAR과 제공된 항-이디오타입 항체 또는 그의 항원-결합 단편 사이의 더 강한 결합을 허용한다. 일부 측면에서, 더 낮은 오프 속도는 표적 항체 1 및/또는 표적 항체 2, 그의 항원-결합 단편, 또는 그를 함유하는 CAR과 제공된 항-이디오타입 항체 또는 그의 항원-결합 단편 사이의 더 긴 결합을 허용한다. 따라서, 일부 측면에서, 표적 항체 1 및/또는 표적 항체 2, 그의 항원-결합 단편, 또는 그를 함유하는 CAR의 검출, 단리 및 자극은 다른 시약 (예를 들어, BCMA-Fc)의 사용에 비해 제공된 항-이디오타입 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 사용에 의해 개선된다. 예를 들어, 제공된 항-이디오타입 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 사용은 표적 항체 1 및/또는 표적 항체 2, 그의 항원-결합 단편, 또는 그를 함유하는 CAR에 대한 안정적인 결합을 허용할 수 있고, 그에 의해 이들 표적의 검출 및 단리를 개선시킨다. 유사하게, 이러한 사용은 상기 CAR 및 이를 발현하도록 조작된 세포, 예를 들어 T 세포의 더 지속적인 자극을 허용할 수 있다.

[0292] 특정 구현예에서, 표적 항체 1 및/또는 표적 항체 2 또는 그의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식하는 임의의 제공된 항-이디오타입 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 결합 친화도 (EC50) 및/또는 해리 상수는 (약) 100 nM, 50 nM, 40 nM, 30 nM, 25 nM, 20 nM, 19 nM, 18 nM, 17 nM, 16 nM, 15 nM, 14 nM, 13 nM, 12 nM, 11 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM, 6 nM, 5 nM, 4 nM, 3 nM, 2 nM 또는 1 nM 이거나 그 미만, 예컨대 (약) 1 nM 내지 (약) 15 nM, 예를 들어, (약) 5 내지 (약) 10 nM이다. 특정 구현예에서, 표적 항체 1 및/또는 표적 항체 2 또는 그의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식하는 임의의 제공된 항-이디오타입 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 EC50은 (약) 100 nM, 50 nM, 40 nM, 30 nM, 25 nM, 20 nM, 19 nM, 18 nM, 17 nM, 16 nM, 15 nM, 14

nM, 13 nM, 12 nM, 11 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM, 6 nM, 5 nM, 4 nM, 3 nM, 2 nM 또는 1 nM 이거나 그 미만, 예컨대 (약) 1 nM 내지 (약) 15 nM, 예를 들어, (약) 5 내지 (약) 10 nM이다. 특정 구현예에서, 표적 항체 1 및/또는 표적 항체 2 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식하는 임의의 제공된 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 해리 상수는 (약) 100 nM, 50 nM, 40 nM, 30 nM, 25 nM, 20 nM, 19 nM, 18 nM, 17 nM, 16 nM, 15 nM, 14 nM, 13 nM, 12 nM, 11 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM, 6 nM, 5 nM, 4 nM, 3 nM, 2 nM 또는 1 nM 이거나 그 미만, 예컨대 (약) 1 nM 내지 (약) 15 nM, 예를 들어, (약) 5 내지 (약) 10 nM이다. 특정 구현예에서, 표적 항체 1 및/또는 표적 항체 2 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식하는 임의의 제공된 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 표적 항-BCMA 모이어티(예: 표적 항체 1 또는 표적 항체 2)와 관련되지 않은 모이어티로의 결합 정도는, 예를 들어 방사선면역검정 (RIA)에 의해 측정 시, 표적 항-BCMA 모이어티로의 항체의 결합의 (약) 10% 또는 그 미만이다. 일부 구현예에서, 표적 항체 1 및/또는 표적 항체 2 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식하는 임의의 제공된 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 지지체, 예컨대 비드 또는 플레이트 상에 고정화될 때 표적 항체 1 또는 표적 항체 2의 항원-결합 도메인을 함유하는 CAR의 작용제다. 일부 구현예에서, 표적 항체 1 및/또는 표적 항체 2 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 가용성 형태의 경우에 표적 항체 1 또는 표적 항체 2의 항원-결합 도메인을 함유하는 CAR의 작용제다. 일부 구현예에서, 표적 항체 1 및/또는 표적 항체 2 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식하는 임의의 제공된 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 가용성 BCMA에의 노출에 의해 또는 BCMA-Fc에 의해 차단되지 않는다. 일부 구현예에서, 표적 항체 1 및/또는 표적 항체 2 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식하고 서열번호 38에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 39에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 가용성 형태의 경우에 표적 항체 1 또는 표적 항체 2의 항원-결합 도메인을 함유하는 CAR의 작용제다. 일부 구현예에서, 표적 항체 1 및/또는 표적 항체 2 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식하고 서열번호 38에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 39에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 가용성 BCMA에의 노출에 의해 또는 BCMA-Fc에 의해 차단되지 않는다.

[0293] C. 예시적인 특징

[0294] 본원에 제공된 항-이디오타입 항체는 다양한 공지된 검정에 의해 그의 물리적/화학적 특성 및/또는 생물학적 활성에 대해 확인되거나, 스크리닝되거나, 또는 특성화될 수 있다. 한 측면에서, 항-이디오타입 항체는 그의 항원 결합 활성에 대해, 예를 들어 공지된 방법, 예컨대 ELISA, 웨스턴 블롯팅, 및/또는 세포-기반 결합 검정, 예를 들어 표적 항-BCMA 항체 모이어티를 발현하지 않는 세포를 사용한 결과와 비교하여, 일부 경우에 표적 항-BCMA 항체 모이어티를 제시하는 세포에 대한 항-이디오타입 항체의 결합 (예를 들어, 형광 마커에 접합되거나 또는 태그됨)을 평가하는 것을 포함하는 유세포 분석 검정에 의해 시험된다. 결합 친화도는 Kd 또는 EC50으로서 측정될 수 있다.

[0295] 임의의 제공된 항-이디오타입 항체, 예를 들어 상기 섹션 A에서 임의의 제공된 항체의 일부 구현예에서, 표적 항-BCMA 항체 모이어티는 표적 항체 2이거나 표적 항체 2로부터 유래된 항체이다.

[0296] 임의의 제공된 항-이디오타입 항체, 예를 들어 상기 섹션 B에서 임의의 제공된 항체의 일부 구현예에서, 표적 항-BCMA 항체 모이어티는 (i) 표적 항체 1이거나 표적 항체 1로부터 유래된 항체이고, 및/또는 (ii) 표적 항체 2이거나 표적 항체 2로부터 유래된 항체이다.

[0297] 일부 구현예에서, 표적 항-BCMA 모이어티에 결합 또는 이를 인식하는 항-이디오타입 항체 또는 항원 결합 단편은 표적 항-BCMA 모이어티에 특이적으로 결합하거나 또는 우선적으로 결합하는 (호환적으로 사용되는) 항체이다. 일부 구현예에서, 표적 항-BCMA 항체에 결합 또는 이를 인식하는 항-이디오타입 항체 또는 항원 결합 단편은 표적 항-BCMA 항체에 특이적으로 결합하거나 또는 우선적으로 결합하는 (호환적으로 사용되는) 항체이다. 일부 구현예에서, 표적 항-BCMA 항체에 특이적으로 결합하는 항-이디오타입 항체 및 이의 항원-결합 단편은 특이적 에피토프 특이성을 갖는 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, 항원에 특이적으로 결합하는 것으로 언급된 항체는 단백질 및/또는 거대분자의 복합체 혼합물에서 이의 표적 항원을 우선적으로 인식할 때이다. 일부 구현예에서, 항체는 평형 해리 상수가  $<10^{-7}$  또는  $10^{-8}$  M 일 때 항원에 특이적으로 결합하거나 또는 우선적으로 결합하는 것으로 언급된다. 일부 구현예에서, 평형 해리 상수는  $<10^{-9}$  M 또는  $<10^{-10}$  M 일 수 있다. 추가의 구현예에서, 평형 해리 상수는  $<10^{-11}$  M 또는 그 미만일 수 있다. 일부 구현예에서, 항체가 다른 물질에 결합하는 것보다 더 큰 친화도, 결합력, 더 쉽게 및/또는 더 긴 지속기간으로 결합하는 경우 항체는 표적에 특이적으로

결합하거나 또는 우선적으로 결합한다. 예를 들어, 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편이, 예를 들어 CAR에 함유된 비-표적 항체를 사용하는 것보다, 예를 들어 CAR에 함유된 표적 항-BCMA 항체와 더 빈번하게, 더 신속하게, 더 긴 지속기간 및/또는 더 큰 친화도로 반응하거나 또는 회합하는 경우 표적 항-BCMA 항체에 특이적으로 결합하거나 또는 우선적으로 결합한다. 특이적 결합 또는 우선적 결합은 반드시 (이를 포함할 수 있지만) 배타적 결합을 필요로 하지 않는 것으로 이해된다. 이러한 특이적 또는 우선적 결합을 결정하는 방법은 면역분석 및 다른 결합 분석을 포함한다.

[0298] 어떤 항체가 특정 결합 파트너에 특이적으로 결합하는지 여부를 측정하고/거나 결합 친화도를 평가하기 위한 다양한 분석이 공지되어 있다. 예컨대 당업계에서 널리 공지된 다수의 임의의 결합 분석을 이용하여, 항체의 결합 친화도를 측정하는 것은 당업자의 수준 이내이다. 다양한 결합 분석이 공지되어 있고, 예를 들어 본원에 기재된 것을 비롯한 ELISA K<sub>D</sub>, KinExA, 유세포 분석, 및/또는 표면 플라즈몬 공명 장치를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 이러한 방법은 BIAcore®, Octet®, 또는 유세포 분석을 수반하는 방법을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 예를 들어, 일부 구현예에서, BIAcore® 기구는 표면 플라즈몬 공명(SPR) 분석을 사용하여 2개의 단백질 사이 복합체의 결합 동역학 및 상수를 결정하는 데 사용될 수 있다(예를 들어, 문헌[Scatchard et al., *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 51:660, 1949; Wilson, *Science* 295:2103, 2002; Wolff et al., *Cancer Res.* 53:2560, 1993; 및 미국 특허 번호 5,283,173, 5,468,614] 또는 동등물 참조). SPR은 분자가 표면에 결합하거나 표면에서 해리될 때 센서 표면의 분자 농도 변화를 측정한다. SPR 신호의 변화는 표면에 가까운 질량 농도의 변화에 정비례하여 두 분자 사이의 결합 동역학을 측정할 수 있다. 복합체에 대한 해리 상수는 완충제가 칩을 통과할 때 시간에 대하여 굴절률의 변화를 모니터링함으로써 측정할 수 있다. 하나의 단백질과 다른 단백질의 결합을 측정하기 위한 다른 적합한 분석에는 예를 들어, 효소결합면역흡착분석(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 및 방사선면역분석(radioimmunoassay, RIA)과 같은 면역분석 또는 단백질의 분광학적 또는 광학적 특성의 변화를 형광, UV 흡수, 원편광 이색성(circular dichroism) 또는 핵 자기 공명(nuclear magnetic resonance, NMR)을 통해 모니터링함으로써 결합을 측정하는 것이 포함된다. 단백질 결합의 검출을 위한 다른 예시적인 분석은 웨스턴 블롯, ELISA, 분석적 초원심 분리, 분광법, 유세포 분석, 염기서열 분석 및 기타 방법을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0299] 특정 구현예에서, 본원에 개시된 항체 및 그의 항원-결합 단편은 비-표적 항체와 비교하여 표적 항-BCMA 항체에 우선적으로 결합함으로써, 표적 항-BCMA 항체에 대한 항체의 결합 친화도는 비-표적 항체에 대한 항체의 결합 친화도보다 적어도 5배, 적어도 10배, 적어도 100배, 또는 적어도 1000배 더 크다. 비-표적 항체는 상이한 항원(예를 들어, BCMA 이외의)에 대한 항체를 포함하거나, 또는 표적 항-BCMA 항체보다 하나 이상의 상이한 CDR을 함유하거나 또는 BCMA의 상이한 에피토프 또는 결합 부위에 결합하는 BCMA에 대한 항체를 포함할 수 있다.

[0300] 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 다른 항체에 최소의 교차-반응성으로 특이적으로 결합한다. 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 표적 항-BCMA 항체 모이어티와 상이한 항원에 대한 항체 모이어티와 교차-반응하지 않는다.

[0301] 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 표적 항-BCMA 항체 모이어티와 상이한 항-BCMA 항체 모이어티와 교차-반응하지 않는다. 일부 구현예에서, 표적 항-BCMA 항체 모이어티는 표적 항체 1로부터 유래된다. 일부 구현예에서, 표적 항-BCMA 항체 모이어티는 표적 항체 1로부터 유래되고, 항-이디오타입 항체는 표적 항체 2로부터 유래된 항-BCMA 항체 모이어티와 교차-반응하지 않는다. 일부 구현예에서, 표적 항-BCMA 항체 모이어티는 표적 항체 2로부터 유래된다. 일부 구현예에서, 표적 항-BCMA 항체 모이어티는 표적 항체 2로부터 유래되고, 항-이디오타입 항체는 표적 항체 1로부터 유래된 항-BCMA 항체 모이어티와 교차-반응하지 않는다.

[0302] 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 표적 항-BCMA 항체 모이어티와 상이한 항-BCMA 항체 모이어티와 교차-반응한다. 일부 구현예에서, 표적 항-BCMA 항체 모이어티는 표적 항체 1로부터 유래되고, 항-이디오타입 항체는 표적 항체 2로부터 유래된 항-BCMA 항체 모이어티와 교차-반응한다. 일부 구현예에서, 표적 항-BCMA 항체 모이어티는 표적 항체 2로부터 유래되고, 항-이디오타입 항체는 표적 항체 1로부터 유래된 항-BCMA 항체 모이어티와 교차-반응한다.

[0303] 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 융합 단백질의 일부인 표적 항-BCMA 항체 모이어티, 예컨대 재조합 수용체에 결합 또는 이를 인식한다. 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 표적 항-BCMA 항체 모이어티 외부의 융합 단백질 내의 임의의 에피토프에 결합하지 않는다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 표적 항-BCMA 항체 모이어티는 키메라 항원 수용체 (CAR)의 항원-결합 도메인이거나 또는 이의 일부이고, 항-이디오타입 항체는 항원-결합 도메인 외부의 임의의 에피토프에 결합하지 않는다. 일부 구현예에서, CAR 항원-결합 도메인은 scFv를 포함



하거나 또는 이로 구성된다.

- [0304] 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 CAR에 함유된 scFv인 표적 항-BCMA 항체 모이어티에 결합 또는 이를 인식한다. 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 표적 항-BCMA scFv의 하나 이상의 상보성 결정 영역(CDR)과 중첩되는 에피토프에 결합 또는 이를 인식한다. 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 scFv 외부의 CAR 내의 임의의 에피토프에 결합하지 않고; 일부 구현예에서, 이는 참조 항체에 결합하지 않는다. 일부 구현예에서, 참조 항체는 표적 항체, 예를 들어, BCMA와 동일한 항원에 결합 또는 이를 인식하고, 및/또는 표적 항체의 상응하는 프레임워크 영역(들)과 적어도 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 동일성을 갖는 하나 이상의 가변 중쇄 및/또는 가변 경쇄 프레임워크 영역(들)을 포함하고(일부 측면에서, 하나 이상의 프레임워크 영역은 중쇄 및/또는 경쇄의 FR1, FR2, FR3, 및/또는 FR4를 포함함); 및/또는 표적 항체와 동일한 중쇄 및/또는 경쇄 v-유전자(또는 v-유전자 사용)를 함유하고, 및/또는 표적 항체와 동일한 v-유전자 서열로부터 유래된다. 일부 측면에서, 참조 항체는 표적 항체 1이다. 일부 측면에서, 참조 항체는 표적 항체 2이다.
- [0305] 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 CAR은 scFv를 그의 막횡단 도메인에 연결하는 스페이서를 포함하고, 항-이디오타입 항체는 스페이서 내의 임의의 에피토프에 결합하지 않는다. 일부 구현예에서, 스페이서는 CD28로부터 유래된 서열, 예컨대 CD28로부터의 세포외 부분이다. 일부 구현예에서, 스페이서는 서열번호 50의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 Fc 도메인, 예컨대 IgG1의 Fc 도메인 내의 임의의 에피토프에 결합하지 않는다. 일부 구현예에서, Fc 도메인은 hinge 영역이 결여된 IgG1 Fc 도메인이다.
- [0306] 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 상이한 CAR과 교차-반응하지 않는다. 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 상이한 항-BCMA CAR과 교차-반응하지 않는다. 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 표적 항-BCMA scFv와 비교하여 하나 이상의 상이한 이디오프를 갖는, 예를 들어 참조 항체의 항-BCMA 항체 모이어티와 교차-반응하지 않는다. 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 표적 항체 1로부터 유래된 CAR의 표적 항-BCMA scFv에 결합하거나 이를 인식한다. 일부 구현예에서, 표적 항-BCMA 항체 모이어티는 표적 항체 1로부터 유래되고, 항-이디오타입 항체는 표적 항체 2로부터 유래된 항-BCMA 항체 모이어티를 함유하는 CAR과 교차-반응하지 않는다. 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 표적 항체 2로부터 유래된 CAR의 표적 항-BCMA scFv에 결합하거나 이를 인식한다. 일부 구현예에서, 표적 항-BCMA 항체 모이어티는 표적 항체 2로부터 유래되고, 항-이디오타입 항체는 표적 항체 1로부터 유래된 항-BCMA 항체 모이어티를 함유하는 CAR과 교차-반응하지 않는다.
- [0307] 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 CAR의 작용제다. 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항-BCMA 표적 항체에 대한 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 결합이 CAR을 발현하는 세포 (예를 들어, T 세포)의 활성화, 예를 들어, 증가된 Nur77 발현, 증가된 증식, 증가된 사이토카인 생산 (예를 들어, IFN-감마 또는 TNF알파), 및/또는 증가된 세포독성 활성화, 또는 세포의 다른 효과기 활성을 증가시키는 경우 표적 항-BCMA 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 이의 세포의 항원-결합 도메인에 함유하는 CAR의 "작용제(agonist)"인 것으로 언급된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, CAR의 세포외 항원-결합 도메인에 함유된 항-BCMA 표적 항체에 대한 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 결합은 CAR을 자극하거나 활성화하여 CAR을 발현하는 세포의 하나 이상의 활성을 유도하거나 매개할 수 있다.
- [0308] 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 용액에 있을 때, 예컨대 항-이디오타입 항체가 가용성이거나 지지체, 예컨대 비드 또는 플레이트 상에 고정화되지 않을 때 CAR의 작용제다. 일부 구현예에서, 제공된 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편 중 임의의 것은 항-이디오타입 항체가 용액에 있을 때, 예컨대 항-이디오타입 항체가 가용성이거나 지지체, 예컨대 비드 또는 플레이트 상에 고정화되지 않을 때 표적 항-BCMA 항체를 이의 세포외 항원-결합 도메인에 함유하는 CAR의 작용제다. 일부 구현예에서, 표적 항-BCMA 항체, 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식하는 제공된 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편 중 임의의 것은 항-이디오타입 항체가 용액에 있을 때, 예컨대 항-이디오타입 항체가 가용성이거나 지지체, 예컨대 비드 또는 플레이트 상에 고정화되지 않을 때 표적 항-BCMA 항체를 이의 세포외 항원-결합 도메인에 함유하는 CAR의 작용제다.
- [0309] 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 CAR의 작용제다. 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 가용성 형태 일 때 CAR의 작용제다. 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 지지체, 예컨대 비드 상에 고정화될 때 CAR의 작용제다. 일부 구현예에서, 제공된 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편 중 임의의 것은 지지체, 예컨대 비드 또는 플레이트 상에 고정화될 때 표적 항체의 항원-결합 도메인을 함유하는 CAR의 작용제다. 일부 구현예에서, 표적 항체 1 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식하는 임의의 제공된 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 지지체, 예컨대 비드 또는 플레이트 상에 고정화될 때 표적 항체 1의 항원-결합

도메인을 함유하는 CAR의 작용제다. 일부 구현예에서, 표적 항체 2 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식하는 임의의 제공된 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 지지체, 예컨대 비드 또는 플레이트 상에 고정화될 때 표적 항체 2의 항원-결합 도메인을 함유하는 CAR의 작용제다. 일부 구현예에서, 표적 항체 1 및 표적 항체 2 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식하는 임의의 제공된 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 지지체, 예컨대 비드 또는 플레이트 상에 고정화될 때 표적 항체 1 또는 표적 항체 2의 항원-결합 도메인을 함유하는 CAR의 작용제다. 일부 구현예에서, 표적 항체 1 및/또는 표적 항체 2 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식하는 임의의 제공된 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 지지체, 예컨대 비드 또는 플레이트 상에 고정화될 때 표적 항체 1 또는 표적 항체 2의 항원-결합 도메인을 함유하는 CAR의 작용제다. 일부 구현예에서, 제공된 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편 중 임의의 것은 가용성 형태일 때 표적 항체의 항원-결합 도메인을 함유하는 CAR의 작용제다. 일부 구현예에서, 표적 항체 2 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식하는 임의의 제공된 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 가용성 형태일 때 표적 항체 1의 항원-결합 도메인을 함유하는 CAR의 작용제다. 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 CAR의 활성화, 예를 들어 CAR을 발현 하도록 조작된 세포의 T-세포 자극을, CAR에 결합함으로써, 또는 다르게는 CAR과 연관시킴으로써, CAR의 활성을 증가시킬 수 있을 때 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 함유하는 CAR의 "작용제(agonist)"인 것으로 언급된다.

[0310] 일부 구현예에서, 세포의 활성화는 재조합 수용체 (예를 들어, CAR)로 조작된 세포, 예를 들어 T 세포의 하나 이상의 기능 또는 표현형을 포함한다. 특정 구현예에서, 세포는 표적 항-BCMA CAR-발현 T 세포이고, 활성화는 T 세포의 하나 이상의 기능 또는 표현형을 포함한다. 일부 구현예에서, T 세포의 기능적 활성화에 대한 분석은 (예를 들어, ELISPOT 또는 ELISA에 의한) 사이토카인 생산, 세포내 사이토카인 염색, 세포 증식, 또는 세포독성 림프구 (CTL) 분석을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 일부 구현예에서, T 세포의 증식 반응은, 예를 들어, 이의 DNA로 <sup>3</sup>H-티미딘, BrdU(5-브로모-2'-데옥시우리딘) 또는 2'-데옥시-5-에티닐우리딘(EdU)의 통합에 의해 또는 카르복시플루오레세인 디아세테이트 숙신면역조절 화합물 에스테르(carboxyfluorescein diacetate succinimmunomodulatory compoundyl ester, CFSE), CellTrace Violet, 또는 막 염료 PKH26과 같은 염료를 이용한 염료 희석 분석에 의해 측정될 수 있다.

[0311] 일부 구현예에서, 세포, 예를 들어 T 세포의 기능적 활성을 평가하는 것은 표적 항-BCMA CAR-발현 T 세포를 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉시킨 후 T 세포로부터 사이토카인 생산을 측정하는 것을 포함한다. 일부 경우에, 상기 측정된 사이토카인에는 인터루킨-2(IL-2), 인터페론-감마(IFN $\gamma$ ), 인터루킨-4(IL-4), TNF-알파(TNF $\alpha$ ), 인터루킨-6(IL-6), 인터루킨-10(IL-10), 인터루킨-12(IL-12), 과립구-대식 세포 집락-자극 인자(GM-CSF), CD107a 및/또는 TGF-베타(TGF $\beta$ )가 포함될 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 사이토카인 측정 분석법은 당업계에 널리 공지되어 있으며, ELISA, 세포내 사이토카인 염색, 세포 계량 비드 어레이, RT-PCR, ELISPOT, 유세포 분석 및 관련 사이토카인에 대해 반응하는 세포가 테스트 샘플의 존재 하에 반응성(예를 들어, 증식)이 테스트되는 생체 분석을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0312] 일부 구현예에서, 세포, 예를 들어 T 세포의 기능적 활성을 평가하는 것은 표적 항-BCMA CAR-발현 T 세포를 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉시킨 후, 세포 표현형, 예를 들어 특정한 세포 표면 마커의 발현을 평가하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, T 세포, 예를 들어, T 세포 요법을 위해 투여된 T 세포는 T 세포 활성화 마커, T 세포 탈진 마커, 및/또는 T 세포 분화 마커의 발현에 대해 평가된다. 평가를 위한 T 세포 활성화 마커, T 세포 탈진 마커 및/또는 T 세포 분화 마커에는 특정 서브세트의 T 세포, 예를 들어, CD25, CD38, 인간 백혈구 항원-DR(HLA-DR), CD69, CD44, CD137, KLRG1, CD62L<sup>low</sup>, CCR7<sup>low</sup>, CD71, CD2, CD54, CD58, CD244, CD160, 프로그래밍된 세포 사멸 단백질 1(PD-1), 림프구 활성화 유전자 3 단백질(LAG-3), T-세포 면역글로불린 도메인 및 뮤신 도메인 단백질 3(TIM-3), 세포 독성 T 림프구 항원-4(CTLA-4), B 및 T 림프구 감소인자(B and T lymphocyte attenuator, BTLA) 및/또는 T-세포 면역글로불린 및 면역수용체 티로신 기반 억제성 모티프 도메인(TIGIT)에 대해 당업계에 공지된 임의의 마커가 포함된다(예를 들어, 문헌[Liu *et al.*, Cell Death and Disease (2015) 6, e1792] 참조). 일부 구현예에서, 평가된 세포 표면 마커는 CD25, PD-1 및/또는 TIM-3이다. 일부 구현예에서, 평가된 세포 표면 마커는 CD25이다.

[0313] 일부 구현예에서, 표적 항체 2에 결합하거나 이를 인식하는 임의의 제공된 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 이의 항원-결합 단편은 가용성 BCMA에의 노출에 의해 또는 BCMA-Fc에 의해 차단되지 않는다. 일부 구현예에서, 표적 항체 1 및 표적 항체 2 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식하는 임의의

제공된 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 가용성 형태의 경우에 표적 항체 1 또는 표적 항체 2의 항원-결합 도메인을 함유하는 CAR의 작용제다. 일부 구현예에서, 표적 항체 1 및 표적 항체 2 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식하는 임의의 제공된 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 가용성 BCMA에의 노출에 의해 또는 BCMA-Fc에 의해 차단되지 않는다.

[0314] 일부 구현예에서, 표적 항-BCMA 항체에 대한 임의의 제공된 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 결합은 가용성 BCMA에 대한 노출에 의해 또는 BCMA-Fc에 의해 차단되지 않는다. 일부 구현예에서, 가용성 BCMA 또는 BCMA-Fc의 부재에 비해 가용성 BCMA 또는 BCMA-Fc의 존재 하에서, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 표적 항-BCMA 항체와 접촉될 때, 결합 정도 (예를 들어, 세포 양성 퍼센트, 평균 형광 강도 또는 결합의 측정으로서의 다른 파라미터)는 실질적으로 동일하다. 일부 구현예에서, 실질적으로 동일한 결합은 가용성 BCMA 또는 BCMA-Fc의 존재 하에서의 결합 정도 (예를 들어, 세포 양성 퍼센트, 평균 형광 강도 또는 결합의 측정으로서의 다른 파라미터)가 가용성 BCMA 또는 BCMA-Fc의 부재 하에서의 결합의 85%, 90%, 92%, 95%, 97% 또는 100% 이하와 같이 유지됨을 의미한다.

[0315] 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 CAR의 길항제다. 일부 구현예에서, 표적 항-BCMA 항체에 대한 임의의 제공된 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 결합은 가용성 BCMA에 대한 노출에 의해 또는 BCMA-Fc에 의해 차단된다. 일부 구현예에서, 가용성 BCMA 또는 BCMA-Fc의 부재에 비해 가용성 BCMA 또는 BCMA-Fc의 존재 하에서, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 표적 항-BCMA 항체와 접촉될 때, 결합 정도 (예를 들어, 세포 양성 퍼센트, 평균 형광 강도 또는 결합의 측정으로서의 다른 파라미터)는 감소되거나 줄어든다. 일부 구현예에서, 감소된 또는 줄어든 결합은 가용성 BCMA 또는 BCMA-Fc의 존재 하에서의 결합 정도 (예를 들어, 세포 양성 퍼센트, 평균 형광 강도 또는 결합의 측정으로서의 다른 파라미터)가 가용성 BCMA 또는 BCMA-Fc의 부재 하에서의 결합의 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 10% 또는 그 미만으로 감소됨을 의미한다.

[0316] 일부 구현예에서, 제공된 항-이디오타입 항체는 다수의 공지된 방법 중 임의의 것에 의해 측정된 바와 같이, 적어도 특정 친화도로 표적 항-BCMA 모이어티, 예컨대 표적 항체 1 또는 표적 항체 2에 결합할 수 있다. 일부 구현예에서, 친화도는 평형 해리 상수( $K_D$ )로 표시되고; 일부 구현예에서, 친화도는  $EC_{50}$ 으로 표시된다. 특정 구현예에서, 항-BCMA 모이어티에 대한 항-이디오타입 항체의 결합 친화도 ( $EC_{50}$ ) 및/또는 해리 상수는 (약) 100 nM, 50 nM, 40 nM, 30 nM, 25 nM, 20 nM, 19 nM, 18 nM, 17 nM, 16 nM, 15 nM, 14 nM, 13 nM, 12 nM, 11 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM, 6 nM, 5 nM, 4 nM, 3 nM, 2 nM 또는 1 nM 이거나 그 미만, 예컨대 (약) 1 nM 내지 (약) 15 nM, 예를 들어, (약) 5 내지 (약) 10 nM이다. 특정 구현예에서, 항-BCMA 모이어티에 대한 항-이디오타입 항체의  $EC_{50}$ 은 (약) 100 nM, 50 nM, 40 nM, 30 nM, 25 nM, 20 nM, 19 nM, 18 nM, 17 nM, 16 nM, 15 nM, 14 nM, 13 nM, 12 nM, 11 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM, 6 nM, 5 nM, 4 nM, 3 nM, 2 nM 또는 1 nM 이거나 그 미만, 예컨대 (약) 1 nM 내지 (약) 15 nM, 예를 들어, (약) 5 내지 (약) 10 nM이다. 특정 구현예에서, 항-BCMA 모이어티에 대한 항-이디오타입 항체의 해리 상수는 (약) 100 nM, 50 nM, 40 nM, 30 nM, 25 nM, 20 nM, 19 nM, 18 nM, 17 nM, 16 nM, 15 nM, 14 nM, 13 nM, 12 nM, 11 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM, 6 nM, 5 nM, 4 nM, 3 nM, 2 nM 또는 1 nM 이거나 그 미만, 예컨대 (약) 1 nM 내지 (약) 15 nM, 예를 들어, (약) 5 내지 (약) 10 nM이다. 특정 구현예에서, 표적 항-BCMA 모이어티와 관련되지 않은 모이어티에 대한 항-이디오타입 항체의 결합 정도는, 예를 들어 방사선면역검정 (RIA)에 의해 측정 시, 표적 항-BCMA 모이어티로의 항체의 결합의 (약) 10% 또는 그 미만이다.

[0317] 일부 구현예에서, 제공된 항-이디오타입 항체는 다른 시약, 예컨대 BCMA-Fc보다 더 우수한 친화도 및/또는 더 우수한 동역학으로 표적 항-BCMA 모이어티, 예컨대 표적 항체 1 또는 표적 항체 2에 결합할 수 있다. 일부 구현예에서, 제공된 항-이디오타입 항체는 BCMA-Fc보다 더 낮은 평형 해리 상수를 갖는다. 일부 구현예에서, 제공된 항-이디오타입 항체는 BCMA-Fc보다 더 낮은 오프 속도를 갖는다. 일부 구현예에서, 평형 해리 상수 및 오프 속도는 BCMA-Fc보다 제공된 항-이디오타입 항체에 대해 더 낮다.

[0318] 일부 구현예에서, 임의의 제공된 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 가용성 BCMA에 대한 노출에 의해 또는 BCMA-Fc에 의해 차단되지 않는다. 일부 구현예에서, 표적 항체 2에 결합하거나 이를 인식하는 임의의 제공된 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 이의 항원-결합 단편은 가용성 BCMA에의 노출에 의해 또는 BCMA-Fc에 의해 차단되지 않는다. 일부 구현예에서, 표적 항체 1 및 표적 항체 2 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식하는 임의의 제공된 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 가용성 BCMA에의 노출에 의해 또는 BCMA-Fc에 의해 차단되지 않는다.

[0319] **D. 항체를 제조하는 방법**

- [0320] 임의의 제공된 구현예와 같은 항-이디오타입 항체를 제조하는 방법이 또한 제공된다. 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체의 제조를 위해, 예를 들어 상기 기재된 바와 같은 항체를 암호화하는 핵산을 단리하고, 숙주 세포에서 추가 클로닝 및/또는 발현을 위해 하나 이상의 벡터 내로 삽입할 수 있다. 상기 핵산은 통상적인 절차를 이용하여(예를 들어, 항체의 중쇄 및 경쇄를 암호화하는 유전자에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오타이드 프로브를 사용하여) 용이하게 분리 및 서열 분석될 수 있다.
- [0321] 따라서, 적합한 숙주 세포에서 본원에 제공된 바와 같은 핵산 분자(들) 또는 벡터에 의해 코딩되는 중쇄 및/또는 경쇄를 발현시키고, 항체를 회수 또는 분리하는 것을 포함하는, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 예컨대 본원에 제공된 임의의 구현예의 제조 방법이 본원에서 제공된다.
- [0322] 원핵생물 이외에, 사상성 진균 또는 효모와 같은 진핵생물 미생물은, 글리코실화 경로가 인간 세포에서의 경로와 유사하거나 이를 모방하도록 변형되어 부분적으로 또는 완전히 인간 글리코실화 패턴을 갖는 항체의 생성을 초래하는, 진균 및 효모 균주를 포함하는 항체-암호화 벡터를 위한 적합한 클로닝 또는 발현 숙주이다. 문헌 [Gerngross, *Nat. Biotech.* 22:1409-1414 (2004), 및 Li et al., *Nat. Biotech.* 24:210-215 (2006)]을 참조한다.
- [0323] 폴리펩타이드를 발현시키기 위해 사용될 수 있는 예시적인 진핵 세포는 COS 7 세포를 포함하는 COS 세포; 293-6E 세포를 포함하는 293 세포; CHO-S, DG44, Lec13 CHO 세포 및 FUT8 CHO 세포를 포함하는 CHO 세포; PER.C6<sup>®</sup> 세포; 및 NSO 세포를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 항체 중쇄 및/또는 경쇄는 효모에서 발현될 수 있다. 예를 들어, 미국 공개 번호 US 2006/0270045 A1를 참조한다. 일부 구현예에서, 특정 진핵 생물 숙주 세포는 중쇄 및/또는 경쇄에 대해 원하는 번역 후 변형을 만들 수 있는 능력에 기초하여 선택된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, CHO 세포는 293 세포에서 생성된 동일한 폴리펩타이드보다 시알릴화 수준이 높은 폴리펩타이드를 생성한다.
- [0324] 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 무세포 시스템에서 제조된다. 예시적인 무세포 시스템은 예를 들어, 문헌[Sitaraman et al., *Methods Mol. Biol.* 498 229-44 (2009); Spirin, *Trends Biotechnol.* 22 538-45 (2004); Endo et al., *Biotechnol. Adv.* 21 695-713 (2003)]에 기술되어 있다.
- [0325] 제공된 구현예는 박테리아, 사상균, 및 효모를 포함하는 진핵 및 원핵 숙주 세포, 뿐만 아니라 인간 세포와 같은 포유류 세포, 뿐만 아니라 무세포 발현 시스템을 포함하는 항체 및 다른 결합 단백질을 발현 및 생산하기 위한 벡터 및 숙주 세포 및 다른 발현 시스템을 더 포함한다.
- [0326] 본원에 기재된 임의의 핵산 또는 벡터를 포함하는 숙주 세포가 또한 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항-이디오타입 항체 또는 항원 결합 단편을 발현하는 숙주 세포가 제공된다. 숙주 세포에서 발현된 제공된 항-이디오타입 항체 또는 항원 결합 단편은 임의의 적합한 방법에 의해 정제될 수 있다. 이러한 방법은 친화성 매트릭스 또는 소수성 상호작용 크로마토그래피의 사용을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 적합한 친화성 리간드는 표적 항-BCMA 항체, 또는 Fc 영역에 결합하는 체제를 포함한다. 예를 들어, 단백질 A, 단백질 G, 단백질 A/G, 또는 항체 친화성 칼럼은 Fc 영역에 결합하고 Fc 영역을 포함하는 항-이디오타입 항체를 정제하는 데 사용될 수 있다. 소수성 상호작용 크로마토그래피, 예를 들어 부틸 또는 페닐 칼럼은 또한 일부 폴리펩타이드, 예컨대 항체를 정제하는 데 적합할 수 있다. 이온 교환 크로마토그래피 (예를 들어, 음이온 교환 크로마토그래피 및/또는 양이온 교환 크로마토그래피)는 또한 일부 폴리펩타이드, 예컨대 항체를 정제하는 데 적합할 수 있다. 혼합-모드 크로마토그래피 (예를 들어, 역상/음이온 교환, 역상/양이온 교환, 친수성 상호작용/음이온 교환, 친수성 상호작용/양이온 교환 등)는 또한 일부 폴리펩타이드, 예컨대 항체를 정제하는 데 적합할 수 있다.
- [0327] 항-이디오타입 항체 또는 항체 모이어티는 인간화된 항체 또는 인간 항체일 수 있다. “인간화된(humanized)” 항체는, 모든 또는 실질적으로 모든 CDR 아미노산 잔기가 비인간 CDR로부터 유래되고 모든 또는 실질적으로 모든 FR 아미노산 잔기가 인간 FR로부터 유래된, 항체이다. 인간화된 항체는 선택적으로 인간 항체로부터 유래된 항체 불변 영역의 적어도 일부를 포함할 수 있다. 비인간 항체의 “인간화된 형태(humanized form)”는 모체 비인간 항체의 특이성 및 친화도를 유지하면서, 통상적으로 인간에 대한 면역원성을 감소시키기 위해 인간화를 거친 비인간 항체의 변이체를 지칭한다. 일부 구현예에서, 인간화된 항체의 일부 FR 잔기는 비인간 항체(예를 들어, CDR 잔기가 유래된 항체)의 해당 잔기로 치환되어 예를 들어, 항체 특이성 또는 친화도가 회복되거나 개선된다.
- [0328] 제공된 항-이디오타입 항체 또는 항체 모이어티는 인간 항체이다. “인간 항체(human antibody)”는 인간 또는 인간 세포 또는 인간 항체 라이브러리를 포함하는 인간 항체 레퍼토리 또는 다른 인간 항체-암호화 서열을 이용



하는 비인간 공급원에 의해 생성된 항체의 아미노산 서열에 해당하는 아미노산 서열을 갖는 항체이다. 상기 용어는 모든 또는 실질적으로 모든 CDR이 비인간인 것과 같은 비인간 항원 결합 영역을 포함하는 비인간 항체의 인간화된 형태를 배제한다.

[0329] 인간 항체는 항원 공격(antigenic challenge)에 반응하여 온전한 인간 항체 또는 인간 가변 영역을 갖는 온전한 항체를 생성하도록 변형된 형진전환동물(transgenic animal)에 면역원을 투여함으로써 제조될 수 있다. 상기 동물은 통상적으로 내인성 면역글로불린 유전자 자리를 대체하거나 또는 동물의 염색체 내로 무작위 통합되거나 염색체 외에 존재하는 인간 면역글로불린 유전자 자리의 전부 또는 일부를 함유한다. 상기 형진전환동물에서, 내인성 면역글로불린 유전자 자리는 일반적으로 불활성화되어 있다. 인간 항체는 또한 인간 레퍼토리로부터 유래된 항체 암호화 서열을 함유하는 파지 디스플레이 및 무세포 라이브러리를 포함한, 인간 항체 라이브러리로부터 유래될 수 있다.

[0330] **E. 면역접합체**

[0331] 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 면역접합체 (항-이디오타입 항체 면역접합체)이거나 이의 일부이며, 여기서 항-이디오타입 항체는 하나 이상의 이중 분자(들), 예컨대 비제한적으로 세포독성제 또는 영상화제(imaging agent)에 접합된다. 세포독성제는 방사성 동위원소 (예를 들어, At<sup>211</sup>, I<sup>131</sup>, I<sup>125</sup>, Y<sup>90</sup>, Re<sup>186</sup>, Re<sup>188</sup>, Sm<sup>153</sup>, Bi<sup>212</sup>, P<sup>32</sup>, Pb<sup>212</sup> 및 Lu의 방사성 동위원소); 화학요법제 (예를 들어, 메이탄시노이드, 탁산, 메토트렉세이트, 아드리아마이신, 빈카 알칼로이드 (빈크리스틴, 빈블라스틴, 에토포시드), 독소루비신, 벨팔란, 미토마이신 C, 클로람부실, 다우노루비신 또는 다른 삼입제); 성장 억제제; 효소 및 그의 단편, 예컨대 핵산분해 효소; 항생제; 독소, 예컨대 소분자 독소 또는 효소 활성 독소를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 일부 구현예에서, 항체는 하나 이상의 세포독성제, 예컨대 화학요법제 또는 약물, 성장 억제제, 독소 (예를 들어, 단백질 독소, 박테리아, 진균, 식물 또는 동물 기원의 효소 활성 독소, 또는 그의 단편), 또는 방사성 동위원소에 접합된다.

[0332] 항-이디오타입 항체 면역접합체 중에는, 항-이디오타입 항체가 메이탄시노이드(미국 특허 번호 5,208,020, 5,416,064 및 유럽 특허 EP 0 425 235 B1 참조); 아우리스타틴, 예컨대 모노메틸아우리스타틴 약물 모이어티 DE 및 DF (MMAE 및 MMAF) (미국 특허 번호 5,635,483 및 5,780,588, 및 7,498,298 참조); 둘라스타틴; 칼리케아미신 또는 그의 유도체 (미국 특허 번호 5,712,374, 5,714,586, 5,739,116, 5,767,285, 5,770,701, 5,770,710, 5,773,001, 및 5,877,296; Hinman *et al.*, *Cancer Res.* 53: 3336-3342 (1993); 및 Lode *et al.*, *Cancer Res.* 58: 2925-2928 (1998) 참조); 안트라사이클린, 예컨대 다우노마이신 또는 독소루비신 (Kratz *et al.*, *Current Med. Chem.* 13: 477-523 (2006); Jeffrey *et al.*, *Bioorganic & Med. Chem. Letters* 16: 358-362 (2006); Torgov *et al.*, *Bioconj. Chem.* 16: 717-721 (2005); Nagy *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97: 829-834 (2000); Dubowchik *et al.*, *Bioorg. & Med. Chem. Letters* 12: 1529-1532 (2002); King *et al.*, *J. Med. Chem.* 45: 4336-4343 (2002); 및 미국 특허 번호 6,630,579 참조); 메토트렉세이트; 빈데신; 탁산, 예컨대 도세탁셀, 파클리탁셀, 라로탁셀, 테세탁셀, 및 오타탁셀; 트리코테센; 및 CC1065를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는 하나 이상의 약물에 접합된, 항체-약물 접합체 (ADC)가 있다.

[0333] 또한, 항-이디오타입 항체 면역접합체 중에는 항체가 디프테리아 A 사슬, 디프테리아 독소의 비결합 활성 단편, 엑소톡신 A 사슬 (*Pseudomonas aeruginosa* 유래), 리신 A 사슬, 아브린 A 사슬, 모데신 A 사슬, 알파-사르신, 알루리테스 포르디이(*Aleurites fordii*) 단백질, 디안틴 단백질, 피토라카 아메리카나(*Phytolaca americana*) 단백질 (PAPI, PAPII, 및 PAP-S), 모모르디카 카란티아(*Momordica charantia*) 억제제, 쿠르신, 크로틴, 사파오나리아 오피시날리스(*sapaonarria officinalis*) 억제제, 젤로닌, 미토젤린, 레스트릭토신, 페노마이신, 에노마이신, 및 트리코테센을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 효소 활성 독소 또는 이의 단편에 접합된 것이 있다.

[0334] 또한, 항-이디오타입 항체 면역접합체 중에는 항-이디오타입 항체가 방사성 원자에 접합되어 방사성접합체를 형성하는 것이 있다. 예시적인 방사성 동위원소는 At<sup>211</sup>, I<sup>131</sup>, I<sup>125</sup>, Y<sup>90</sup>, Re<sup>186</sup>, Re<sup>188</sup>, Sm<sup>153</sup>, Bi<sup>212</sup>, P<sup>32</sup>, Pb<sup>212</sup> 및 Lu의 방사성 동위원소를 포함한다.

[0335] 항-이디오타입 항체 및 세포독성제의 접합체는 다수의 공지된 단백질 커플링제, 예를 들어 링커 중 임의의 것을 사용하여 제조될 수 있다(Vitetta *et al.*, *Science* 238: 1098 (1987)), W094/11026 참조). 링커는 세포에서 세포독성 약물의 방출을 용이하게 하는 "절단가능한 링커(cleavable linker)", 예컨대 산-불안정 링커, 펩티다제-민감성 링커, 광불안정 링커, 디메틸 링커, 및 디술피드-함유 링커일 수 있다(Chari *et al.*, *Cancer Res.* 52: 127-131 (1992); 미국 특허 번호 5,208,020).

[0336] 또한 표지, 예를 들어 검출가능한 표지에 부착된 항-이디오타입 항체를 포함하는 항-이디오타입 항체 면역접합체가 제공되며, 이는 검출가능한 신호를 간접적으로 또는 직접적으로 생성할 수 있다. 이들 항-이디오타입 항체 면역접합체는 연구 또는 진단 적용을 위해 사용될 수 있다. 표지는 바람직하게는 직접적으로 또는 간접적으로 검출가능한 신호를 생성할 수 있다. 예를 들어, 표지는 방사성-불투과성 또는 방사성동위원소, 예컨대 <sup>3</sup>H, <sup>14</sup>C, <sup>32</sup>P, <sup>35</sup>S, <sup>123</sup>I, <sup>125</sup>I, <sup>131</sup>I; 형광 (형광단) 또는 화학발광 (형광단) 화합물, 예컨대 플루오레세인 이소티오시아네이트, 로다민 또는 루시페린; 효소, 예컨대 알칼리 포스파타제, β-갈락토시다아제 또는 호스레디쉬 퍼옥시다제; 영상화제; 또는 금속 이온일 수 있다. 일부 구현예에서, 표지는 섬광 연구를 위한 방사성 원자, 예를 들어 <sup>99</sup>Tc 또는 <sup>123</sup>I, 또는 핵 자기 공명 (NMR) 영상화 (자기 공명 영상화, MRI로도 공지됨)를 위한 스핀 표지, 예컨대 지르코늄-89, 요오드-123, 요오드-131, 인듐-111, 플루오린-19, 탄소-13, 질소-15, 산소-17, 가돌리늄, 망간 또는 철이다. 지르코늄-89는 다양한 금속 킬레이트화제에 착물화될 수 있고, 예를 들어 PET 영상화를 위해 항체에 접합될 수 있다(WO 2011/056983).

[0337] 검출가능한 표지의 예는 방사성뉴클레오타이드, 효소, 조효소, 형광단, 화학발광단, 발색단, 효소 기질 또는 보조인자, 효소 억제제, 보결분자단 복합체, 자유 라디칼, 입자, 염료 등을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 적합한 효소의 예는 호스레디쉬 퍼옥시다제, 알칼리성 포스파타제, β-갈락토시다아제, 또는 아세틸콜린에스테라제를 포함하고; 적합한 보결분자단 복합체의 예는 스트렙타비딘/비오틴 및 아비딘/비오틴을 포함하고; 적합한 형광 물질의 예는 옴벨리페론, 플루오레세인, 플루오레세인 이소티오시아네이트, 로다민, 디클로로트리아지닐아민 플루오레세인, 단실 클로라이드 또는 피코에리트린, 쿠마린, 알렉사488, 오레곤 그린 488, 로다민 그린, 알렉사 532, Cy3, 보디피 588/586, 알렉사586, TAMRA, 록스, 알렉사 594, 텍사스 레드, 보디피 630/650, Cy5, 알렉사647, IR 염료 680, IR 염료 680, IR 염료 700 DX, Cy5.5, 알렉사 750, IR 염료 800CW, IR 염료 800, Atto 532, 및 Atto 465를 포함한다.

[0338] 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체 면역접합체는 간접적으로 검출가능하다. 예를 들어, 항-이디오타입 항체 면역접합체에 특이적이고 검출가능한 표지를 함유하는 2차 항체를 사용하여 항-이디오타입 항체 면역접합체를 검출할 수 있다.

[0339] **F. 변이체**

[0340] 특정 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 본원에 기재된 항-이디오타입 항체의 서열과 비교하여 하나 이상의 아미노산 변형, 예를 들어 치환, 결실, 삽입 및/또는 돌연변이를 포함한다. 예시적인 변이체에는 항-이디오타입 항체의 결합 친화도 및/또는 기타 생물학적 특성을 향상하도록 설계된 것이 포함된다. 항-이디오타입 항체의 아미노산 서열 변이체는 결합 분자를 암호화하는 뉴클레오타이드에 해당 변형을 도입함으로써 또는 펩타이드 합성에 의해 조제될 수 있다. 상기 변형에는 예를 들어, 항-이디오타입 항체의 아미노산 서열 내의 잔기의 삭제, 및/또는 잔기에 삽입 및/또는 잔기의 치환이 포함될 수 있다. 최종 구조체(final construct)이 예를 들어 항원 결합 같은 원하는 특성을 보유한다면, 최종 구조체에 도달하도록 삭제, 삽입 및 치환 중 임의의 조합이 이루어질 수 있다.

[0341] 특정 구현예에서, 항-이디오타입 항체는, 예를 들어 본원에 기재된 항-이디오타입 항체 서열과 비교하여 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다. 치환 돌연변이 유발 관심 부위에는 CDR 및 FR이 포함된다. 아미노산 치환은 관심 항-이디오타입 항체에 도입될 수 있고 그 산물은 예를 들어, 유지/향상된 항원 결합, 감소된 면역원성, 향상된 반감기, 및/또는 향상된 이펙터 기능(예를 들어, 항체의존 세포독성(ADCC) 또는 보체의존 세포독성(CDC)을 증진하는 능력)과 같은 원하는 활성에 대해 선별된다. 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체 변이체는 표적 항-BCMA 항체 또는 그의 단편에 대한 보유 또는 개선된 결합을 나타낸다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체 변이체는 비변형된 항-이디오타입 항체와 비교하여 표적 항-BCMA 항체에 대한 결합 친화도의 적어도 약 10%(예컨대 적어도 약 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 1000% 또는 그 초과 중 임의의 것)의 증가를 나타낸다.

[0342] 일부 구현예에서, 모체 항체(예를 들어, 인간화된 또는 인간 항체)의 CDR 내의 하나 이상의 잔기는 치환된다. 일부 구현예에서, 예를 들어 인간 개체에 투여 시 면역원성의 가능성을 줄이도록 서열 또는 서열 내 위치를 생식세포계열(예를 들어, 인간 생식세포계열)에서 발견되는 항체 서열과 같은 생식세포계열 서열로 되돌리기 위해 치환이 이루어진다.

[0343] 일부 구현예에서, CDR “돌연변이다발점(hotspot)”, 체세포 성숙 과정 동안 높은 빈도로 돌연변이를 겪는 코돈



에 의해 암호화된 잔기(예를 들어, 문헌[Chowdhury, Methods Mol. Biol. 207:179-196 (2008)] 참조), 및/또는 항원과 접촉하는 잔기에서 변경이 이루어지며, 그 결과로 생성된 변이체  $V_H$  또는  $V_L$ 은 결합 친화도에 대해 테스트된다. 제2 라이브러리로부터 작제 및 재선택함에 의한 친화도 성숙은 예를 들어 문헌[Hoogenboom et al. in Methods in Molecular Biology 178:1-37 (O' Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, (2001))]에 설명되어 있다. 친화도 성숙의 일부 구현예에서, 다양한 임의의 방법(예를 들어, 착오경향 PCR, 사슬 셔플링, 또는 올리고뉴클레오타이드-유도 돌연변이 유발)에 의해 성숙을 위해 선택된 가변 유전자에 다양성이 도입된다. 이어서, 제2 라이브러리가 생성된다. 이어서, 라이브러리를 스크리닝하여 목적하는 친화도를 갖는 임의의 항체 변이체를 식별한다. 다양성을 도입하는 또 다른 방법에는 여러 CDR 잔기(예를 들어, 한 번에 4-6개 잔기)가 무작위로 추출되는 CDR-유도 접근법이 포함된다. 항원 결합에 관여하는 CDR 잔기는 예를 들어 알려진 스캐닝 돌연변이 유발 또는 모델링을 이용하여 특이적으로 식별될 수 있다. 특히 CDR-H3 및 CDR-L3이 종종 표적이 된다.

[0344] 특정 구현예에서, 치환, 삽입 또는 삭제는, 이와 같은 변경이 항원에 결합하는 항체의 능력을 실질적으로 감소시키지 않는 한, 하나 이상의 CDR 내에서 발생할 수 있다. 예를 들어, 결합 친화력을 실질적으로 감소시키지 않는 보존적인 변경(예를 들어, 여기에서 제공된 보존적 치환)이 CDR에서 이루어질 수 있다. 상기와 같은 변경은 예를 들어 CDR 내 잔기에 접촉하는 항원의 밖에 있을 수 있다. 위에서 제공된 변이체  $V_H$  및  $V_L$  서열의 특정 구현예에서, 각 CDR은 변경되지 않거나 1, 2 또는 3개 이내의 아미노산 치환을 함유한다.

[0345] 아미노산 서열 삽입에는 단일 또는 다수 아미노산 잔기의 서열 간 삽입뿐만 아니라 길이의 범위가 1개의 잔기에서부터 100개 이상의 잔기를 함유하는 폴리펩타이드에 이르는 아미노-말단 및/또는 카복실-말단 융합이 포함된다. 말단 삽입의 예에는 N-말단 메티오닐 잔기가 있는 항체가 포함된다. 항체 분자의 다른 삽입 변이체에는 항체의 혈청 반감기를 증가시키는 효소 또는 폴리펩타이드에 대한 항체의 N- 또는 C-말단에의 융합이 포함된다.

[0346] 변형

[0347] 특정 구현예에서, 항체는 변형되어 예를 들어, 아미노산 서열을 변경하거나 및/또는 예를 들어 특정 세포주를 사용하여 글리코실화 부위에 부착된 올리고당을 변형하여 하나 이상의 글리코실화 부위를 제거 또는 삽입하여, 항체가 글리코실화되는 정도를 증가 또는 감소시킨다.

[0348] 예시적인 변형, 변이체 및 세포주는 예를 들어 문헌[특허 공개 번호 US 2003/0157108, US 2004/0093621, US 2003/0157108; WO 2000/61739; WO 2001/29246; US 2003/0115614; US 2002/0164328; US 2004/0093621; US 2004/0132140; US 2004/0110704; US 2004/0110282; US 2004/0109865; WO 2003/085119; WO 2003/084570; WO 2005/035586; WO 2005/035778; WO2005/053742; WO2002/031140; 및 Okazaki et al. J. Mol. Biol. 336:1239-1249 (2004); Yamane-Ohnuki et al. Biotech. Bioeng. 87: 614 (2004); Ripka et al. Arch. Biochem. Biophys. 249:533-545 (1986); 미국 특허 출원 번호 US 2003/0157108 A1, Presta, L; 및 WO 2004/056312 A1, Yamane-Ohnuki et al. Biotech. Bioeng. 87: 614 (2004); Kanda, Y. et al., Biotechnol. Bioeng., 94(4):680-688 (2006); 및 WO2003/085107; WO 2003/011878(Jean-Mairet et al.); 미국 특허 번호 6,602,684(Umana et al.); 및 US 2005/0123546 (Umana et al.); WO 1997/30087 (Patel et al.); WO 1998/58964 (Raju, S.); 및 WO 1999/22764 (Raju, S.)]에 기술되어 있다.

[0349] 변형된 항체 중에는 인간 Fc 영역 서열 또는 하나 이상의 아미노산 위치에 아미노산 변형(예를 들어, 치환)을 포함하는 불변 영역(예를 들어, 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 Fc 영역)의 다른 부분을 가지는 것과 같은 Fc 영역에 하나 이상의 아미노산 변형을 가지는 항체가 있다.

[0350] 상기 변형은 예를 들어 반감기를 향상하고, 하나 이상 유형의 Fc 수용체에 대한 결합을 변경하고 및/또는 이펙터 기능을 변경하기 위해 이루어질 수 있다.

[0351] 변이체 중에는 “thioMab”와 같은 시스테인 조작된 항체와 다른 시스테인 조작된 변이체가 있으며, 이 변이체에서 항체의 하나 이상의 잔기가, 예를 들어 제제(agents) 및 링커-제제(linker-agents)의 접합에 사용하기 위해 접근 가능한 부위에서 반응성 티올기를 생성하여 면역 접합체를 생성하기 위해, 시스테인 잔기와 치환된다. 시스테인 조작된 항체는 예를 들어 미국 특허 번호 7,855,275 및 7,521,541에 기술된다.

[0352] 일부 구현예에서, 항체는 변형되어 수용성 중합체를 포함한 추가적인 비단백질성 모이어티를 함유한다. 예시적인 중합체에는 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 에틸렌 글리콜/프로필렌 글리콜의 공중합체, 카복시메틸셀룰로스, 덱스트란, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리-1,3-다이옥솔레인, 폴리-1,3,6-트리옥산, 에틸렌/말레산 무수물 공중합체, 폴리아미노산(동중중합체 또는 무작위 공중합체), 및 덱스트란 또는 폴리(n-비닐 피롤리돈)폴리에

틸렌 글리콜, 프로프로필렌 글리콜 동중중합체, 산화폴리프로필렌/산화에틸렌 공중합체, 폴리옥시에틸화 폴리올 (예를 들어, 글리세롤), 폴리비닐 알코올, 및 이들의 혼합물이 포함되나 이에 한정되지는 않는다. 폴리에틸렌 글리콜 프로피온알데하이드는 물 속에서의 안정성으로 인해 제조에 장점이 있을 수 있다. 중합체는 임의의 분자량일 수 있고, 분지형 또는 비분지형일 수 있다. 항체에 부착된 중합체의 수는 다양할 수 있으며, 하나 이상의 중합체가 부착된 경우 동일하거나 서로 다른 분자일 수 있다. 일반적으로, 유도체화에 사용되는 중합체의 수 및/또는 유형은 항체의 항상될 특정한 특성 또는 기능, 항체 유도체가 정의된 조건하에서 치료에 사용될지 여부 등을 포함한 그러나 이에 한정되지는 않는 고려사항에 기반하여 결정될 수 있다.

[0353] **II. 키메라 항원 수용체 (CAR) 및 유전자 조작된 세포**

[0354] 일부 구현예에서, 제공된 항-이디오타입 항체는 키메라 항원 수용체 (CAR), 예컨대 표적 항체 1 또는 표적 항체 2로부터 유래된 항원-결합 부분을 함유하는 항-BCMA CAR의 항원-결합 부분에 결합 또는 이를 인식한다. 일부 구현예에서, 제공된 항-이디오타입 항체는 세포, 예컨대 입양 세포 요법과 관련하여 사용된 세포 상에 발현된 이러한 CAR에 결합한다. 일부 구현예에서, 세포는 유전자 조작을 통해 도입된 하나 이상의 핵산을 포함하고 이로써 상기 핵산의 재조합 또는 유전자 조작된 CAR 산물을 발현한다. 일부 구현예에서, 면역 세포로 유전자 조작될 때 키메라 수용체는 T 세포 활성을 조절할 수 있고, 일부 경우에, T 세포 분화 또는 항상성을 조절할 수 있으며, 이로써 예컨대 입양 세포 요법 방법에서 사용하기 위해, 생체 내 수명, 생존 및/또는 지속성이 향상된 유전자 조작된 세포를 초래한다. 일부 구현예에서, 제공된 항-이디오타입 항체는 표적 CAR을 발현하는 조작된 세포를 활성화, 자극 및/또는 증폭시키는 것을 비롯한 이들 활성 중 하나 이상을 조절하는 방법에 사용될 수 있다.

[0355] 일부 구현예에서, 세포는 제공된 방법에 따른 유전자 조작을 통해 도입된 하나 이상의 핵산을 포함하고 이로써 상기 핵산의 재조합 또는 유전자 조작된 산물을 발현한다. 일부 구현예에서, 핵산은 이중 기원인데, 즉, 다른 유기체 또는 세포로부터 획득된 것과 같이 세포 또는 세포로부터 획득된 샘플에는 정상적으로 존재하지 않으며, 예를 들어, 이는 조작되는 세포 및/또는 상기 세포가 유래된 유기체에서 보통 발견되지 않는다. 일부 구현예에서, 핵산은 천연 발생이 아니고, 예컨대 다수의 상이한 세포 유형으로부터 다양한 도메인을 암호화하는 핵산의 키메라 조합을 포함하는 것을 포함해, 자연에서 발견되지 않는 핵산이다. 특정 구현예에서, 핵산은 CAR을 암호화하는 유전자를 함유한다.

[0356] 일부 구현예에서, 제공된 방법은 유전자 조작된 세포를 제작 또는 제조하기 위한 하나 이상의 가공 단계와 동시에, 순차적으로 또는 동시에 수행될 수 있다. 방법의 가공 단계는 다수의 세포 가공 단계 중 임의의 하나 이상을 단독으로 또는 조합하여 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 가공 단계는 하나 이상의 핵산, 예를 들어 재조합 수용체를 암호화하는 유전자를 포함하는 이중성 폴리뉴클레오타이드로 세포의 형질도입 또는 형질감염을 포함한다. 특정 구현예에서, 세포는 레트로바이러스 벡터를 함유하는 바이러스 벡터 입자, 예컨대 세포에서의 발현을 위한 재조합 생성물을 암호화하는 것으로 형질도입된다. 특정 구현예에서, 세포는 하나 이상의 비-바이러스 핵산, 예를 들어 에피솜 플라스미드 또는 트랜스포손으로 형질감염된다. 방법은 추가로 및/또는 대안적으로 다른 가공 단계, 예컨대 세포의 단리, 분리, 선택, 세척, 현탁액, 희석, 농도 및/또는 제제화를 위한 단계를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 방법은 또한 세포의 배양, 자극 또는 증폭 (예를 들어, 예를 들어 세포의 증식 및/또는 활성화를 유도하기 위한 세포의 자극)을 위한 생체 외 단계를 포함할 수 있으며, 이는 일부 경우에 제공된 방법에 따라 수행될 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 대상체로부터 세포를 단리하고, 세포를 제조, 가공, 배양 및/또는 조작하고, 동결보존 전 또는 후에 동일한 대상체에 이 세포를 재도입하는 것을 포함한다.

[0357] 일부 구현예에서, 방법은 세포, 예를 들어 1차 세포가 먼저 단리되고, 예컨대 생물학적 샘플로부터 선택되거나 분리되고; 선택된 세포가 형질도입을 위해 바이러스 벡터 입자와 함께 인큐베이션되고; 형질도입된 세포가 조성물에서 제제화되는 순서로 수행되는 가공 단계를 포함한다. 일부 경우에, 형질도입된 세포는 예컨대 제공된 방법에 따라 자극 시약의 존재 하에 자극에 의해 생체 외에서 활성화, 증폭 또는 전파된다. 일부 구현예에서, 방법은 단리, 예컨대 분리 또는 선택, 형질도입, 자극, 및/또는 제제화 단계 중 하나 이상 전에, 그 동안, 또는 그와 동시에 또는 그 후에 일어날 수 있는 세포를 세척, 현탁, 희석 및/또는 농축 중 하나 이상의 가공 단계를 포함할 수 있다.

[0358] 특정 구현예에서, 형질감염 또는 형질도입된 세포는 하나 이상의 핵산과의 접촉 전에 분리, 선택 또는 농축되지 않는다. 일부 구현예에서, 세포는 하나 이상의 핵산과의 접촉 전에 선택되지 않는다. 일부 구현예에서, 형질감염 또는 형질도입된 세포는 하나 이상의 핵산과의 접촉 전에 농축되지 않는다.

[0359] 일부 구현예에서, 유전자 조작된 세포를 함유하는 조성물을 제조하는 것과 관련하여 포함하는, 제공된 방법과

관련하여 세포를 제조, 가공 및/또는 인큐베이션하는 것과 관련하여 세포 가공 단계 중 하나 이상은 일반적으로 원통형이고 회전축을 중심으로 회전가능한 실질적으로 강성인 챔버와 같은 원심 챔버의 내부 공동에서 수행될 수 있으며, 이는 다른 이용가능한 방법과 비교하여 특정 이점을 제공할 수 있다. 일부 구현예에서, 모든 가공 단계는 동일한 원심 챔버에서 수행된다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 가공 단계는 동일한 유형의 다수의 원심 챔버와 같은 상이한 원심 챔버에서 수행된다. 상기 방법은 문헌[국제 공개 번호 WO2016/073602]에 기재된 바와 같은 임의의 것을 포함한다.

[0360] 예시적인 원심분리 챔버는 Biosafe SA에 의해 생산 및 판매되는 챔버를 포함하며, Sepax® 및 Sepax® 2 시스템과 함께 사용하기 위한 챔버를 포함하고, A-200/F 및 A-200 원심분리 챔버 및 상기 시스템과 함께 사용하기 위한 다양한 키트를 포함한다. 예시적인 챔버, 시스템 및 공정 기기 및 캐비닛은 예를 들어 문헌[미국 특허 번호 6,123,655, 미국 특허 번호 6,733,433 및 미국 특허 출원 공개 번호 US2008/0171951, 및 국제 특허 출원 공개 번호 WO 00/38762]에 기재되어 있고, 각각의 내용은 본 명세서에 그 전체가 참조로 포함된다. 특정 공정(예를 들어, 희석, 세척, 형질도입, 제형화)에 따라, 공정을 위해 적절한 특정 키트를 선택하는 것은 당업자의 수준 내에 있다. 상기 시스템과 함께 사용하기 위한 예시적인 키트는 제품 이름 CS-430.1, CS-490.1, CS-600.1 또는 CS-900.2로 BioSafe SA에서 판매되는 일회용 키트를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0361] 일부 구현예에서, 시스템은 시스템 내에서 수행되는 다양한 처리 단계의 양태를 작동, 자동화, 제어 및/또는 모니터링하기 위한 계기를 포함하는 다른 계기와 함께 포함되고/되거나 그와 관련하여 배치된다. 일부 구현예에서 상기 기기는 캐비닛 내에 포함되어 있다. 일부 구현예에서, 기기에는 제어 회로, 원심분리기, 커버, 모터, 펌프, 센서, 디스플레이 및 사용자 인터페이스를 수용한 하우징을 포함한 캐비닛이 포함된다. 예시적인 디바이스가 문헌[미국 특허 번호 6,123,655, 미국 특허 번호 6,733,433 및 US 2008/0171951]에 기재되어 있다.

[0362] 일부 구현예에서, 시스템은 일련의 용기, 예를 들어 백, 튜브, 스톱콕, 클램프, 커넥터 및 원심분리 챔버를 포함한다. 일부 구현예에서, 용기, 예컨대 백은 형질도입 또는 형질감염될 세포 및 백터 입자, 예를 들어 바이러스 백터 입자 또는 비-바이러스 플라스미드를 동일한 용기 또는 별개의 용기, 예컨대 동일한 백 또는 별개의 백에 함유하는 하나 이상의 용기, 예컨대 백을 포함한다. 일부 구현예에서, 시스템은 챔버 내로 들어오는 희석제 및/또는 세척 용액 및/또는 방법 중에 성분 및/또는 조성물을 희석, 재현탁 및/또는 세척하기 위한 기타 성분 같은 배지를 함유하는, 백 같은 하나 이상의 용기를 추가로 포함한다. 용기는 시스템의 하나 이상의 위치에, 예컨대 입력 라인, 희석 라인, 세척 라인, 폐기물 라인 및/또는 출력 라인에 대응하는 위치에 연결될 수 있다.

[0363] 일부 구현예에서, 폐쇄 시스템과 같은 시스템은 멸균이다. 일부 구현예에서, 커넥터를 통한 튜빙 라인과 용기 사이의 것과 같은 시스템의 구성요소의 모든 연결부는 멸균 조건 하에서 제조된다. 일부 구현예에서, 연결부는 층류(laminar flow) 하에서 제조된다. 일부 구현예에서, 연결부는 튜빙과 용기 사이의 멸균 용접과 같은 멸균 연결부를 생성하는 멸균 연결 장치를 사용하여 제조된다. 일부 구현예에서, 멸균 연결 장치는 적어도 200 ° C, 예컨대 적어도 260 ° C 또는 300 ° C의 온도와 같은 멸균을 유지하기에 충분히 높은 열 조건 하에서 연결부를 달성한다.

[0364] 일부 구현예에서, 시스템은 일회용, 예컨대 일회용 키트일 수 있다. 일부 구현예에서, 일회용 키트는 복수의 사이클의 공정 또는 공정들, 예컨대 적어도 2, 3, 4, 5회 또는 그 이상, 예를 들어 연속 또는 반연속 방식으로 발생하는 공정들에서 이용될 수 있다. 일부 구현예에서, 시스템, 예컨대 일회용 키트는 단일 환자로부터의 세포들의 처리를 위해 이용된다. 방법들의 측면에서, 공정들은 동일한 폐쇄된 시스템에서, 예컨대 동일한 원심 챔버에서 수행될 필요는 없지만, 상이한 폐쇄된 시스템, 예컨대 상이한 원심 챔버 하에서 수행될 수 있고; 일부 구현예에서, 이러한 상이한 원심 챔버들은 동일한 시스템과 관련하여 배치된, 예컨대 동일한 원심 챔버와 관련하여 배치된 방법들에서의 각각의 지점들에 있다. 일부 구현예에서, 모든 처리 단계들은 각각의 하나 이상의 처리 단계의 전부 또는 서브세트가 동일한 또는 상이한 원심 챔버에서 수행되는 폐쇄된 시스템에서 수행된다.

[0365] **A. 표적 키메라 항원 수용체 (CAR)**

[0366] 일부 구현예에서, 제공된 항-이디오타입 항체는 목적하는 항원 (예를 들어, 종양 항원)에 대한 특이성을 제공하고 세포내 신호전달 도메인에 작동가능하게 연결되거나 연결된 항체 또는 항체 단편의 항원 결합 도메인을 함유하는 표적 CAR의 세포외 도메인에 결합하거나 인식한다. 일부 구현예에서, CAR은 본원에 제공된 바와 같은 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 항원 결합 도메인인 항원 결합 도메인을 함유한다. 일부 구현예에서, 제공된 항-이디오타입 항체는 세포내 신호전달 도메인에 작동가능하게 연결되거나 연결된 (예를 들어, 종양 상에서 발현되는) BCMA 항원에 대한 특이성을 제공하는 표적 항-BCMA 항체 또는 항체 단편의 항원 결합 도메인을 함유하는 표적 CAR의 세포외 도메인에 결합하거나 인식한다. 일부 구현예에서, CAR은 본원에 제공된, 예컨대 섹션 I에

기재된 바와 같은 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 항원 결합 도메인인 항원 결합 도메인을 함유한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 표적 항체 1 또는 표적 항체 1로부터 유래된 부분의 항체 단편을 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 표적 항체 2 또는 표적 항체 2로부터 유래된 부분의 항체 단편을 포함한다. 따라서, 일부 구현예에서, 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 예컨대 표적 항체 1 또는 항체 2 또는 이의 항원-결합 단편을 함유하는 표적 CAR의 세포 외 도메인에 결합하거나 인식하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 세포내 신호 전달 도메인은 T 세포 활성화 도메인과 같은 활성화 세포내 도메인 부분이고, 1차 활성화 신호를 제공한다. 일부 구현예에서, 세포내 신호 전달 도메인은 이펙터 기능을 촉진하기 위한 공자극 신호 전달 도메인을 함유하거나 추가로 함유한다. 일부 구현예에서, 예를 들어 WO 2019/090003 (PCT/US2018/058811) 또는 WO 2016/090320 (PCT/US2015/064112)에 기재된 바와 같은 CAR의 세포외 도메인에 결합하거나 인식하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 본원에 제공되며, 그의 내용은 본원에 참조로 포함된다. 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 예를 들어 WO 2019/090003 (PCT/US2018/058811) 또는 WO 2016/090320 (PCT/US2015/064112)에 기재된 바와 같은 CAR에 결합하거나 인식한다. 일부 구현예에서, 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 함유하는 본원에 제공된 CAR은 예를 들어 WO 2019/090003 (PCT/US2018/058811) 또는 WO 2016/090320 (PCT/US2015/064112)에 기재된 바와 같은 항-BCMA CAR이다.

[0367] 일부 구현예에서, 특정 세포 유형의 표면 상에 발현된 항원과 같은 특정 항원(또는 마커 또는 리간드)에 대한 특이성을 갖는 CAR을 발현하는 T 세포와 같은 조작된 세포가 제공된다. 일부 구현예에서, 항원은 폴리펩타이드이다. 일부 구현예에서, 이는 탄수화물 또는 다른 분자이다. 일부 구현예에서, 항원은 정상 또는 비-표적화 세포 또는 조직과 비교하여 질병 또는 병태의 세포 상에서, 예를 들어 종양 또는 병원성 세포 상에서 선택적으로 발현되거나 과발현된다. 다른 구현예에서, 항원은 정상 세포 상에서 발현되고/거나 조작된 세포 상에서 발현된다.

[0368] 특정 구현예에서, 키메라 수용체와 같은 재조합 수용체는 T 세포에서 1차 활성화 신호를 유도할 수 있는 세포질(세포내) 영역과 같은 세포질 신호 전달 도메인(상호 교환적으로 세포내 신호 전달 도메인으로도 불림), 예를 들어, 면역수용체 티로신 기반 활성화 모티프(immunoreceptor tyrosine-based activation motif, ITAM)를 포함하는 T 세포 수용체(TCR) 성분의 세포질 신호 전달 도메인(예를 들어, CD3-제타(CD3ζ) 사슬의 제타 사슬의 세포질 신호 전달 도메인 또는 이의 기능적 변이체 또는 신호 전달 부분)을 포함하는 세포내 신호 전달 영역을 함유한다.

[0369] 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 리간드(예를 들어, 항원)에 결합하거나 이를 인식하는 세포외 리간드-결합 도메인을 더 함유한다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 항원에 결합하거나 이를 인식하는 세포외 항원-인식 도메인을 함유하는 CAR이다. 일부 구현예에서, 항원과 같은 리간드는 세포의 표면 상에 발현된 단백질이다. 일부 구현예에서, CAR은 TCR 유사 CAR이고 항원은 TCR과 마찬가지로 주요 조직적합성 복합체(major histocompatibility complex, MHC) 분자의 맥락에서 세포 표면 상에서 인식되는 세포내 단백질의 펩타이드 항원과 같은 가공된 펩타이드 항원이다.

[0370] CAR을 포함하는 예시적 항원 수용체 및 상기 수용체를 조작하고 세포 내로 도입하는 방법은 예를 들어 문헌[국제 특허 출원 공개 번호 WO200014257, WO2013126726, WO2012/129514, WO2014031687, WO2013/166321, WO2013/071154, WO2013/123061, 미국 특허 출원 공개 번호 US2002131960, US2013287748, US20130149337, 미국 특허 번호 6,451,995, 7,446,190, 8,252,592, 8,339,645, 8,398,282, 7,446,179, 6,410,319, 7,070,995, 7,265,209, 7,354,762, 7,446,191, 8,324,353 및 8,479,118 및 유럽 특허 출원 번호 EP2537416]에 기재된 것들 및/또는 문헌[Sadelain et al., *Cancer Discov.* 2013 April; 3(4): 388-398; Davila et al. (2013) *PLoS ONE* 8(4): e61338; Turtle et al., *Curr. Opin. Immunol.*, 2012 October; 24(5): 633-39; Wu et al., *Cancer*, 2012 March 18(2): 160-75]에 기재된 것들을 포함한다. 일부 측면에서, 항원 수용체는 문헌[미국 특허 번호 7,446,190]에 기재된 바와 같은 CAR 및 문헌[국제 특허 출원 공개 번호 WO/2014055668 A1]에 기재된 것을 포함한다. CAR의 예로는 전술한 간행물 중 어느 하나, 예컨대 문헌[WO2014031687, 미국 특허 번호 8,339,645, 미국 특허 번호 7,446,179, US 2013/0149337, 미국 특허 번호 7,446,190, 미국 특허 번호 8,389,282, Kochenderfer et al., 2013, *Nature Reviews Clinical Oncology*, 10, 267-276 (2013); Wang et al. (2012) *J. Immunother.* 35(9): 689-701; 및 Brentjens et al., *Sci Transl Med.* 2013 5(177)]에 개시된 바와 같은 CAR이 포함된다. 또한 문헌[WO2014031687, 미국 특허 번호 8,339,645, 미국 특허 번호 7,446,179, US 2013/0149337, 미국 특허 번호 7,446,190 및 미국 특허 번호 8,389,282]을 참조한다.

[0371] 일부 구현예에서, 입양 요법에 의해 표적화될 특정 세포 유형에서 발현되는 항원(예를 들어, 암 마커) 및/또는



감쇠 반응을 유도하도록 의도된 항원, 예컨대 정상 또는 비질병 세포 유형 상에서 발현된 항원과 같은 특정 항원(또는 마커 또는 리간드)에 대한 특이성을 갖는 CAR이 작제된다. 따라서, CAR은 전형적으로 하나 이상의 항원 결합 분자, 예컨대 하나 이상의 항원 결합 단편, 도메인 또는 부분 또는 하나 이상의 항체 가변 도메인 및/또는 항체 분자를 세포의 부분에 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 단클론 항체(monoclonal antibody, mAb)의 가변 중쇄(VH) 및 가변 경쇄(VL)로부터 유래된 단일 사슬 항체 단편(single-chain antibody fragment, scFv)과 같은 항체 분자의 항원 결합 부분 또는 부분들을 포함한다.

- [0372] 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 CAR의 일부로서 세포 상에 발현된다. 일부 구현예에서, 세포의 항원 결합 도메인은 일부 측면에서 링커 및/또는 막관통 도메인(들)을 통해 하나 이상의 세포 내 신호 전달 성분에 연결된다. 일부 구현예에서, 상기 분자는 통상적으로 TCR과 같은 천연 항원 수용체를 통한 신호 및 선택적으로 공자극 수용체와 조합하여 상기 수용체를 통한 신호를 모방하거나 이와 유사할 수 있다.
- [0373] 일부 구현예에서, CAR은 세포의 표면 상에 발현된 온전한 항원과 같은 BCMA에 결합하거나 이를 인식하는 항체 또는 항원 결합 단편(예를 들어 scFv)을 함유한다. 일부 구현예에서, 항체 또는 항원-결합 단편(scFv)은 표적 항체 1에 함유된 CDR을 포함한다.
- [0374] 일부 구현예에서, 항원은 BCMA이고, 항-BCMA 항체, 예컨대 표적 항체 1 또는 표적 항체 1로부터 유래된 항원-결합 단편, 또는 표적 항체 2 또는 표적 항체 2로부터 유래된 항원-결합 단편에 의해 결합된다.
- [0375] 일부 구현예에서, 항원 결합 단백질, 항체 및 이의 항원 결합 단편은 전장 항체의 항원을 인식한다. 일부 구현예에서, 항체의 중쇄 및 경쇄는 전장일 수 있거나 또는 항원 결합 부분(Fab, F(ab')<sub>2</sub>, Fv 또는 단일 사슬 Fv 단편(scFv))일 수 있다. 다른 구현예에서, 항체 중쇄 불변 영역은 예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD 및 IgE로부터 선택되고, 특히 예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4로부터 선택되고, 보다 특히, IgG1(예를 들어, 인간 IgG1)로부터 선택된다. 다른 구현예에서, 항체 경쇄 불변 영역은 예를 들어, 카파 또는 람다, 특히 카파에서 선택된다.
- [0376] 제공된 항체 중에는 항체 단편이 있다. “항체 단편(antibody fragment)”은 온전한 항체가 결합하는 항원에 결합하는 온전한 항체의 일부를 포함하는 온전한 항체 이외의 분자를 지칭한다. 다른 구현예에서, 항체 중쇄 불변 영역은 예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD 및 IgE로부터 선택되고, 특히 예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4로부터 선택되고, 보다 특히, IgG1(예를 들어, 인간 IgG1)로부터 선택된다. 구체적인 구현예에서, 항체는 scFv와 같은, 가변 중쇄 영역 및/또는 가변 경쇄 영역을 포함하는 단일 사슬 항체 단편이다.
- [0377] 용어 “가변 영역(variable region)” 또는 “가변 도메인(variable domain)”은 항체가 항원에 결합하는 데 관여하는 항체의 중쇄 또는 경쇄의 도메인을 지칭한다. 천연 항체의 중쇄 및 경쇄(각각 VH 및 VL) 가변 도메인은 일반적으로 유사한 구조를 가지며, 각각의 도메인은 4개의 보존된 프레임워크 영역/framework region, FR) 및 3개의 CDR을 포함한다. (예를 들어, 문헌[Kindt et al. Kuby Immunology, 6th ed., W.H. Freeman and Co., 91 페이지 (2007)]을 참조한다). 단일 VH 또는 VL 도메인은 항원 결합 특이성을 부여하기에 충분할 수 있다. 또한, 특정 항원에 결합하는 항체는 상보적 VL 또는 VH 도메인 라이브러리를 각각 선별하기 위해 항원에 결합하는 항체로부터의 VH 또는 VL 도메인을 사용하여 분리될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Portolano et al., J. Immunol. 150:880-887 (1993); Clarkson et al., Nature 352:624-628 (1991)]을 참조한다.
- [0378] 단일 도메인 항체는 항체의 중쇄 가변 도메인의 전부 또는 일부 또는 경쇄 가변 도메인의 전부 또는 일부를 포함하는 항체 단편이다. 특정 구현예에서, 단일 도메인 항체는 인간 단일 도메인 항체이다. 일부 구현예에서, CAR은 본원에 기술되거나 관련 기술분야에 공지된 표적 항원 중 어느 하나와 같이, 종양 세포 또는 암세포와 같은 표적화될 세포 또는 질병의 암 마커 또는 세포 표면 항원과 같은 항원에 특이적으로 결합하는 항체 중쇄 도메인을 포함한다.
- [0379] 항체 단편은 온전한 항체의 단백질 가수 분해 소화 및 재조합 숙주 세포에 의한 생산을 포함하나 이에 한정되지 않는 다양한 기술에 의해 제조될 수 있다. 일부 구현예에서, 항체는 합성 링커, 예를 들어 펩타이드 링커에 의해 연결된 둘 이상의 항체 영역 또는 사슬을 갖는 것과 같이 자연적으로 발생하지 않고/거나 자연적으로 발생하는 온전한 항체의 효소 소화로 인해 생성되지 않을 수 있는 배열을 포함하는 단편과 같은 재조합으로 생성된 단편이다. 일부 구현예에서, 항체 단편은 scFv이다.
- [0380] “인간화된(humanized)” 항체는, 모든 또는 실질적으로 모든 CDR 아미노산 잔기가 비인간 CDR로부터 유래되고 모든 또는 실질적으로 모든 FR 아미노산 잔기가 인간 FR로부터 유래된, 항체이다. 인간화된 항체는 선택적으로

인간 항체로부터 유래된 항체 불변 영역의 적어도 일부를 포함할 수 있다. 비인간 항체의 “인간화된 형태 (humanized form)” 는 모체 비인간 항체의 특이성 및 친화도를 유지하면서, 통상적으로 인간에 대한 면역원성을 감소시키기 위해 인간화를 거친 비인간 항체의 변이체를 지칭한다. 일부 구현예에서, 인간화된 항체의 일부 FR 잔기는 비인간 항체(예를 들어, CDR 잔기가 유래된 항체)의 해당 잔기로 치환되어 예를 들어, 항체 특이성 또는 친화도가 회복되거나 개선된다.

[0381] CAR과 같은 키메라 수용체는 일반적으로 항체 분자(예를 들어, 표적 항체 1 또는 표적 항체 2)의 부분과 같은 세포외 항원 결합 도메인, 일반적으로 항체의 가변 중쇄(VH) 영역 및/또는 가변 경쇄(VL) 영역, 예를 들어, scFv 항체 단편을 포함한다.

[0382] 일부 구현예에서, 키메라 항원 수용체는 항체 또는 항체 단편을 함유하는 세포의 부분을 포함한다. 일부 측면에서, 키메라 항원 수용체는 항체 또는 단편을 함유하는 세포의 부분 및 세포내 신호 전달 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체 또는 단편은 scFv를 포함한다. 일부 구현예에서, scFv는 표적 항체 1로부터 유래되고, 서열번호 13에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, scFv는 표적 항체 2로부터 유래되고, 서열번호 27에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0383] 일부 구현예에서, 재조합 수용체, 예컨대 CAR, 예컨대 이의 항체 부분은 면역글로불린 불변 영역 또는 이의 변이체 또는 변형된 버전의 적어도 일부, 예컨대 힌지 영역, 예를 들어 IgG4 힌지 영역 및/또는 CH1/CL 및/또는 Fc 영역이거나 이를 포함할 수 있는 스페이서를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 불변 영역 또는 부분은 IgG4 또는 IgG1과 같은 인간 IgG의 것이다. 일부 측면에서, 불변 영역의 일부는 항원-인식 성분, 예를 들어, scFv와 막관통 도메인 사이에서 스페이서 영역으로 기능한다. 스페이서는 스페이서의 부재와 비교하여 항원 결합 후에 세포의 반응성 증가를 제공하는 길이의 것일 수 있다. 일부 예에서, 스페이서는 (약) 12개 아미노산 길 이이거나 또는 12개 이내의 아미노산 길이이다. 예시적인 스페이서는 적어도 약 10 내지 229개 아미노산, 약 10 내지 200개 아미노산, 약 10 내지 175개 아미노산, 약 10 내지 150개 아미노산, 약 10 내지 125개 아미노산, 약 10 내지 100개 아미노산, 약 10 내지 75개 아미노산, 약 10 내지 50개 아미노산, 약 10 내지 40개 아미노산, 약 10 내지 30개 아미노산, 약 10 내지 20개 아미노산, 또는 약 10 내지 15개의 아미노산을 갖는 것을 포함하고, 열거된 범위 중 임의의 종점들 사이 임의의 정수를 포함한다. 일부 구현예에서, 스페이서 영역은 약 12개 이하의 아미노산, 약 119개 이하의 아미노산, 또는 약 229개 이하의 아미노산을 갖는다. 예시적인 스페이서는 IgG4 힌지 단독, CH2 및 CH3 도메인에 연결된 IgG4 힌지 또는 CH3 도메인에 연결된 IgG4 힌지를 포함한다. 일부 구현예에서, 스페이서는 서열번호 50에 제시된 서열을 갖는다. 일부 구현예에서, 스페이서는 힌지 영역, C<sub>H</sub>2 및 C<sub>H</sub>3 영역의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 힌지, C<sub>H</sub>2 및 C<sub>H</sub>3 중 하나 이상은 IgG4 또는 IgG2로부터 전부 또는 일부 유래한다. 일부 경우에, 힌지, C<sub>H</sub>2 및 C<sub>H</sub>3은 IgG4로부터 유래한다. 일부 측면에서, 힌지, C<sub>H</sub>2 및 C<sub>H</sub>3 중 하나 이상은 키메라이고 IgG4 및 IgG2로부터 유래한 서열을 함유한다. 일부 예에서, 스페이서는 IgG4/2 키메라 힌지, IgG2/4 C<sub>H</sub>2 및 IgG4 C<sub>H</sub>3 영역을 함유한다. 일부 구현예에서, 암호화된 스페이서는 (i) 서열번호 50에 제시된 서열; (ii) 서열번호 50과 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상의 서열 동일성을 갖는 서열번호 50의 기능적 변이체; 또는 (iii) 125 개 이상의 아미노산 길이인 (i) 또는 (ii)의 인접 부분이거나 이를 함유한다. 일부 구현예에서, 암호화된 스페이서는 서열번호 50에 제시된 서열이거나 이를 포함한다. 예시적인 스페이서는 Hudecek *et al.* (2013) *Clin. Cancer Res.*, 19: 3153, 국제 특허 출원 공개 번호 WO2014031687, 미국 특허 번호 8,822,647, 공개된 출원 번호 US2014/0271635, WO 2019/090003 (PCT/US2018/058811), 또는 WO 2016/090320 (PCT/US2015/064112)에 기재된 것들을 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 이의 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0384] 일부 구현예에서, 항원 수용체는 세포의 도메인에 직접 또는 간접적으로 연결된 세포내 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 항원 수용체는 세포의 도메인과 세포내 신호 전달 도메인을 연결하는 막관통 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 막관통 도메인은 세포의 도메인에 융합된다. 일부 구현예에서, 세포내 신호 전달 도메인은 ITAM을 포함한다. 예를 들어, 일부 측면에서, 항원 인식 도메인(예를 들어, 세포외 도메인)은 일반적으로 CAR의 경우에 TCR 복합체와 같은 항원 수용체 복합체를 통한 활성화 및/또는 다른 세포 표면 수용체를 통한 신호를 모방하는 신호 전달 성분과 같은 하나 이상의 세포내 신호 전달 성분에 연결된다. 일부 구현예에서, 키메라 수용체는 세포외 도메인(예를 들어, scFv) 및 세포내 신호 전달 도메인 사이에 연결되거나 융합된 막관통 도메인을 포함한다. 따라서, 일부 구현예에서, 항원 결합 성분(예를 들어, 항체)은 하나 이상의 막관통 도메인 및 세포내 신호 전달 도메인에 연결된다.

[0385] 일 구현예에서, 수용체, 예를 들어 CAR에 있는 도메인 중 하나와 자연적으로 회합하는 막관통 도메인이 사용된다. 일부 경우에, 막관통 도메인은 동일하거나 상이한 표면 막 단백질의 막관통 도메인에 대한 상기 도메인의



결합을 피하도록 아미노산 치환에 의해 변형되거나 선택되어 수용체 복합체의 다른 멤버와의 상호 작용이 최소화된다.

- [0386] 일부 구현예에서, 막관통 도메인은 천연 또는 합성 공급원으로부터 유래된다. 공급원이 천연인 경우, 일부 측면에서, 도메인은 임의의 막-결합 또는 막관통 단백질로부터 유래된다. 막 관통 영역은 T 세포 수용체의 알파, 베타 또는 제타 사슬, CD28, CD3 앵실론, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD 16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD 134, CD137, CD 154로부터 유래된 것을 포함한다(즉 적어도 이들의 막관통 영역(들)을 포함한다). 대안적으로 일부 구현예에서 막관통 도메인은 합성이다. 일부 측면에서, 합성 막관통 도메인은 주로 류신 및 발린과 같은 소수성 잔기를 포함한다. 일부 측면에서, 페닐알라닌, 트립토판 및 발린의 트리플렛(triplet)이 합성 막관통 도메인의 각 말단에서 발견될 것이다. 일부 구현예에서, 연결은 링커, 스페이서 및/또는 막관통 도메인에 의한 것이다. 일부 측면에서, 막관통 도메인은 CD28의 막관통 부분을 함유한다.
- [0387] 일부 구현예에서, 세포의 도메인과 막관통 도메인은 직접 또는 간접적으로 연결될 수 있다. 일부 구현예에서, 세포의 도메인과 막관통은 본원에 기술된 임의의 것과 같은 스페이서에 의해 연결된다. 일부 구현예에서, 수용체는 막관통 도메인이 유래된 분자의 세포의 부분, 예컨대 CD28 세포의 부분을 함유한다.
- [0388] 세포내 신호 전달 도메인 중에는 천연 항원 수용체를 통한 신호, 공자극 수용체와 조합으로 상기 수용체를 통한 신호 및/또는 공자극 수용체 단독을 통한 신호를 모방하거나 이와 유사한 것이 있다. 일부 구현예에서, 짧은 올리고- 또는 폴리펩타이드 링커, 예를 들어 글리신 및 세린, 예를 들어 글리신-세린 더블렛(doublet)을 함유하는 것과 같은 2 내지 10개 아미노산 길이의 링커가 CAR의 막관통 도메인과 세포질 신호 전달 도메인 사이에 존재하고 연결을 형성한다.
- [0389] 일부 측면에서, T 세포 활성화는 두 종류의 세포질 신호 전달 서열, 즉 TCR을 통한 항원-의존적 1차 활성화를 개시하는 서열(1차 세포질 신호 전달 서열) 및 항원-비의존적 방식으로 작용하여 2차 또는 공자극 신호를 제공하는 서열(2차 세포질 신호 전달 서열)에 의해 매개되는 것으로 설명된다. 일부 측면에서, CAR은 상기 신호 전달 성분 중 하나 또는 둘 모두를 포함한다.
- [0390] 수용체, 예를 들어 CAR은 일반적으로 적어도 하나의 세포내 신호 전달 성분 또는 성분들을 포함한다. 일부 측면에서, CAR은 TCR 복합체의 1차 활성화를 조절하는 1차 세포질 신호 전달 서열을 포함한다. 자극 방식으로 작용하는 1차 세포질 신호 전달 서열은 면역수용체 티로신-기반 활성화 모티프 또는 ITAM으로 공지된 신호 전달 모티프를 함유할 수 있다. 1차 세포질 신호 전달 서열을 함유하는 ITAM의 예에는 CD3 제타 사슬, FcR 감마, CD3 감마, CD3 델타 및 CD3 앵실론으로부터 유래된 것이 포함된다. 일부 구현예에서, CAR의 세포질 신호 전달 분자(들)은 CD3 제타로부터 유래된 세포질 신호 전달 도메인, 이의 부분, 또는 서열을 함유한다.
- [0391] 일부 구현예에서, 수용체는 T-세포 활성화 및 세포 독성을 매개하는 TCR CD3 사슬, 예를 들어 CD3 제타 사슬과 같은 TCR 복합체의 세포내 성분을 포함한다. 따라서, 일부 측면에서, 항원 결합 부분은 하나 이상의 세포 신호 전달 모듈에 연결된다. 일부 구현예에서, 세포 신호 전달 모듈은 CD3 막관통 도메인, CD3 세포내 신호 전달 도메인 및/또는 기타 CD 막관통 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 수용체, 예를 들어 CAR은 또한 Fc 수용체  $\gamma$ , CD8, CD4, CD25 또는 CD16과 같은 하나 이상의 추가 분자의 일부를 포함한다. 예를 들어, 일부 측면에서, CAR 또는 다른 키메라 수용체는 CD3-제타(CD3- $\zeta$ ) 또는 Fc 수용체  $\gamma$ 와 CD8, CD4, CD25 또는 CD16 사이에 키메라 분자를 포함한다.
- [0392] 일부 구현예에서, CAR 또는 다른 키메라 수용체의 결합시, 수용체의 세포질 도메인 또는 세포내 신호 전달 도메인은 면역 세포, 예를 들어 CAR을 발현하도록 조작된 T 세포의 정상 효과기 기능 또는 반응 중 적어도 하나를 활성화시킨다. 예를 들어, 일부 맥락에서, CAR은 T 세포의 기능, 예컨대 세포 용해 활성 또는 T-헬퍼 활성, 예컨대 사이토카인 또는 기타 인자의 분비를 유도한다. 일부 구현예에서, 항원 수용체 성분 또는 공자극 분자의 세포내 신호 전달 도메인의 절단 부분은 예를 들어 그것이 효과기 기능 신호를 전달하는 경우 온전한 면역 자극 사슬 대신에 사용된다. 일부 구현예에서, 세포내 신호 전달 도메인 또는 도메인들은 T 세포 수용체(TCR)의 세포질 서열 및 일부 측면에서 천연 맥락에서 항원 수용체 결합 후에 신호 전달을 개시하기 위해 상기 수용체와 협력하여 작용하는 공-수용체 및/또는 상기 분자의 임의의 유도체 또는 변이체 및/또는 동일한 기능적 능력을 갖는 임의의 합성 서열의 세포질 서열을 또한 포함한다.
- [0393] 천연 TCR의 맥락에서, 완전한 활성화는 일반적으로 TCR을 통한 신호 전달뿐만 아니라 공자극 신호가 필요하다. 따라서, 일부 구현예에서, 완전한 활성화를 촉진하기 위해, 2차 또는 공자극 신호를 생성하기 위한 성분이 CAR에 또한 포함된다. 다른 구현예에서, CAR은 공자극 신호를 생성하기 위한 성분을 포함하지 않는다. 일부 측면에

서, 추가의 CAR이 동일한 세포에서 발현되고 2차 또는 공자극 신호를 생성하기 위한 성분을 제공한다.

- [0394] 일부 측면에서, T 세포 활성화는 두 종류의 세포질 신호 전달 서열, 즉 TCR을 통한 항원-의존적 1차 활성화를 개시하는 서열(1차 세포질 신호 전달 서열) 및 항원-비의존적 방식으로 작용하여 2차 또는 공자극 신호를 제공하는 서열(2차 세포질 신호 전달 서열)에 의해 매개되는 것으로 설명된다. 일부 측면에서, CAR은 상기 신호 전달 성분 중 하나 또는 둘 모두를 포함한다.
- [0395] 일부 구현예에서, 키메라 항원 수용체는 T 세포 공자극 분자의 세포내 도메인을 함유한다. 일부 구현예에서, CAR은 CD28, 4-1BB, OX40, DAP10 및 ICOS와 같은 공자극 수용체의 신호 전달 도메인 및/또는 막관통 부분을 포함한다. 일부 측면에서, 동일한 CAR은 활성화 및 공자극 성분 둘 다를 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 항원 수용체는 T 세포 공자극 분자로부터 유래된 세포내 도메인 또는 이의 기능적 변이체를, 예컨대 막관통 도메인과 세포내 신호 전달 도메인 사이에 함유한다. 일부 측면에서, T 세포 공자극 분자는 CD28 또는 41BB이다.
- [0396] 일부 구현예에서, 활성화 도메인은 하나의 CAR 내에 포함되는 반면, 공자극 성분은 다른 항원을 인식하는 다른 CAR에 의해 제공된다. 일부 구현예에서, CAR은 활성화 또는 자극성 CAR, 공자극 CAR을 포함하며, 둘 다 동일한 세포 상에서 발현된다(WO2014/055668 참조). 일부 측면에서, 세포는 하나 이상의 자극성 또는 활성화 CAR 및/또는 공자극 CAR을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포는 억제성 CAR(iCAR, Fedorov et al., Sci. Transl. Medicine, 5(215) (December, 2013) 참조), 예컨대 질병 또는 병태에 특이적이고/거나 이와 관련된 것 외의 항원을 인식하는 - 이로써 질병 표적화 CAR을 통해 전달된 활성화 신호가 예를 들어 표적의 효과를 감소시키도록 이의 리간드에 대한 억제성 CAR의 결합에 의해 감소 또는 억제되는 - CAR을 추가로 포함한다.
- [0397] 특정 구현예에서, 세포내 신호 전달 도메인은 CD3(예를 들어, CD3-제타) 세포내 도메인에 연결된 CD28 막관통 및 신호 전달 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포내 신호 전달 도메인은 CD3 제타 세포내 도메인에 연결된 키메라 CD28 및 CD137(4-1BB, TNFRSF9) 공자극 도메인을 포함한다.
- [0398] 일부 구현예에서, CAR은 세포질 부분에서 하나 이상의, 예를 들어 2개 이상의 공자극 도메인 및 활성화 도메인, 예를 들어 1차 활성화 도메인을 포함한다. 예시적인 CAR에는 CD3-제타, CD28 및 4-1BB의 세포내 성분이 포함된다.
- [0399] 일부 구현예에서, 항원 수용체는 마커를 추가로 포함하고, 및/또는 CAR 또는 다른 항원 수용체를 발현하는 세포는 수용체를 발현하기 위한 세포의 형질도입 또는 조작을 확인하는 데 사용될 수 있는 대리 마커, 예컨대 세포 표면 마커를 추가로 포함한다. 일부 측면에서, 마커는 CD34, NGFR, 또는 표피 성장 인자 수용체, 예컨대 이러한 세포 표면 수용체(예: tEGFR)의 절단된 버전의 전부 또는 일부(예를 들어, 절단 형태)를 포함한다. 일부 구현예에서, 마커를 암호화하는 핵산은 절단 가능한 링커 서열(예를 들어, T2A)과 같은 링커 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 작동 가능하게 연결된다. 예를 들어, 마커 및 임의적으로 링커 서열은 문헌[특허 출원 번호 WO2014031687]에 개시된 바와 같은 어느 하나일 수 있다. 예를 들어, 마커는 선택적으로 링커 서열, 예컨대 T2A 절단 가능한 링커 서열에 연결된 절단형 EGFR(tEGFR)일 수 있다. 일 구현예에서, tEGFR는 서열번호 51에 제시된 아미노산 서열을 함유한다. 일부 구현예에서, tEGFR은 서열번호 51에 제시된 서열에 대해 (약) 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 99% 초과 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 함유한다.
- [0400] 일부 구현예에서, 마커는 T 세포에서 자연적으로 발견되지 않거나 또는 T 세포 표면에서 자연적으로 발견되지 않는 분자(예를 들어, 세포 표면 단백질) 또는 이의 부분이다. 일부 구현예에서, 분자는 비자기(non-self) 분자, 예를 들어 비자기 단백질, 즉 세포가 입양으로 전달될 숙주의 면역 시스템에 의해 “자기(self)”로 인식되지 않는 분자이다.
- [0401] 일부 구현예에서, 마커는 치료 기능을 제공하지 않고/거나 유전자 조작, 예를 들어 성공적으로 조작된 세포를 선택하기 위한 마커로서 사용되는 것 외에 다른 효과를 생성하지 않는다. 다른 구현예에서, 마커는 치료적 분자 또는 달리 일부 원하는 효과를 나타내는 분자, 예컨대 생체 내에서 세포가 조우하게 될 리간드, 예컨대 입양 전달 및 리간드와의 조우 시 세포의 반응을 강화하고/거나 약화시키는 공자극 또는 면역 관문 분자일 수 있다.
- [0402] 일부 경우에, CAR은 제1, 제2 및/또는 제3 세대 CAR로 지칭된다. 일부 측면에서, 제1 세대 CAR은 항원 결합 시 CD3 사슬 유도 신호만을 제공하는 것이고; 일부 측면에서, 제2 세대 CAR은 상기 신호 및 CD28 또는 CD137과 같은 공자극 수용체로부터의 세포내 신호 전달 도메인을 포함하는 것과 같은 공자극 신호를 제공하는 것이고; 일부 측면에서, 제3 세대 CAR은 상이한 공자극 수용체의 다중 공자극 도메인을 포함하는 것이다.
- [0403] 일부 구현예에서, 키메라 항원 수용체는 본원에 기재된 항체 또는 단편, 예를 들어 표적 항체 1 또는 표적 항체

2와 같은 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 예를 들어 WO 2019/090003 (PCT/US2018/058811) 또는 WO 2016/090320 (PCT/US2015/064112)에 기재된 바와 같은 항-BCMA 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 함유하는 세포의 부분을 포함하며, 그의 내용은 본원에 참조로 포함된다. 일부 측면에서, 키메라 항원 수용체는 본원에 기술된 항체 또는 단편을 함유하는 세포의 부분 및 세포내 신호 전달 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체 또는 단편은 scFv 또는 단일 도메인 V<sub>H</sub> 항체를 포함하고, 세포내 도메인은 ITAM을 함유한다. 일부 측면에서, 세포내 신호 전달 도메인은 CD3-제타(CD3ζ) 사슬의 제타 사슬의 신호 전달 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 항원 수용체는 세포의 도메인과 세포내 신호 전달 영역 사이에 배치된 막관통 도메인을 포함한다.

[0404] 일부 측면에서, 막관통 도메인은 CD28의 막관통 부분을 함유한다. 세포의 도메인과 막관통은 직접 또는 간접적으로 연결될 수 있다. 일부 구현예에서, 세포의 도메인과 막관통은 본원에 기술된 임의의 것과 같은 스페이서에 의해 연결된다. 일부 구현예에서, 키메라 항원 수용체는 T 세포 공자극 분자의 세포내 도메인을, 예컨대 막관통 도메인과 세포내 신호 전달 도메인 사이에 함유한다. 일부 측면에서, T 세포 공자극 분자는 CD28 또는 4-1BB이다.

[0405] 예를 들어, 일부 구현예에서, CAR은 항체(예를 들어, 항체 단편), CD28의 막관통 부분 또는 이의 기능적 변이체이거나 이를 함유하는 막관통 도메인, 및 CD28의 신호 전달 부분 또는 이의 기능적 변이체와 CD3 제타의 신호 전달 부분 또는 이의 기능적 변이체를 함유하는 세포내 신호 전달 도메인을 함유한다. 일부 구현예에서, CAR은 항체(예를 들어, 항체 단편), CD28 또는 이의 기능적 변이체의 막관통 부분이거나 이를 함유하는 막관통 도메인, 및 4-1BB 또는 이의 기능적 변이체의 신호 전달 부분과 CD3 제타 또는 이의 기능적 변이체의 신호 전달 부분을 함유하는 세포내 신호 전달 도메인을 함유한다. 일부 상기 구현예에서, 수용체는 Ig 분자의 일부, 예컨대 인간 Ig 분자, 예컨대 Ig 힌지, 예를 들어 IgG4 힌지, 예컨대 힌지 단독 스페이서를 함유하는 스페이서를 더 포함한다.

[0406] 일부 구현예에서, 수용체(예를 들어, CAR)의 막관통 도메인은 인간 CD28의 막관통 도메인 또는 이의 변이체, 예를 들어 인간 CD28(수탁 번호: P10747.1)의 27-아미노산 막관통 도메인이고, 또는 서열번호 96에 제시된 아미노산 서열 또는 서열번호 96에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 서열 동일성을 나타내는 아미노산 서열을 포함하는 막관통 도메인이다.

[0407] 일부 구현예에서, 키메라 항원 수용체는 T 세포 공자극 분자의 세포내 도메인을 함유한다. 일부 측면에서, T 세포 공자극 분자는 CD28 또는 4-1BB이다.

[0408] 일부 구현예에서, 세포내 신호 전달 영역은 인간 CD28의 세포내 공자극 신호 전달 도메인 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 일부, 예컨대 이의 41개의 아미노산 도메인 및/또는 천연 CD28 단백질의 186-187 위치에서 LL의 GG로의 치환을 갖는 상기 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포내 신호 전달 도메인은 서열번호 97 또는 98에 제시된 아미노산 서열 또는 서열번호 97 또는 98에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 서열 동일성을 나타내는 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 세포내 영역은 4-1BB 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 일부의 세포내 공자극 신호 전달 도메인, 예컨대 인간 4-1BB 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 일부의 42-아미노산 세포질 도메인(수탁 번호: Q07011.1), 예컨대 서열번호 99에 제시된 아미노산 서열 또는 서열번호 99에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 서열 동일성을 나타내는 아미노산 서열을 포함한다.

[0409] 일부 구현예에서, 세포내 신호 전달 영역은 인간 CD3 사슬, 임의적으로 CD3 제타 자극성 신호 전달 도메인 또는 이의 기능적 변이체, 예컨대 인간 CD3ζ의 동형 단백질 3의 112 AA 세포질 도메인(수탁 번호: P20963.2) 또는 문헌[미국 특허 번호 7,446,190 또는 미국 특허 번호 8,911,993]에 기술된 바와 같은 CD3 제타 신호 전달 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포내 신호 전달 영역은 서열번호 100에 제시된 아미노산 서열 또는 서열번호 100에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 서열 동일성을 나타내는 아미노산 서열을 포함한다.

[0410] 일부 측면에서, 스페이서는 IgG의 힌지 영역 단독, 예컨대 IgG4 또는 IgG1의 힌지 단독, 예컨대 서열번호 101에 제시된 힌지 단독 스페이서를 함유한다. 다른 구현예에서, 스페이서는 C<sub>H</sub>2 및/또는 C<sub>H</sub>3 도메인에 연결된 Ig 힌지 및, 예를 들어, IgG4 힌지)이다. 일부 구현예에서, 스페이서는 서열번호 103에 제시된 바와 같이 C<sub>H</sub>2 및 C<sub>H</sub>3 도메인에 연결된 Ig 힌지(예를 들어, IgG4 힌지)이다. 일부 구현예에서, 스페이서는 서열번호 102에 제시된 바와

같이 C<sub>H</sub>3 도메인에만 연결된 Ig 힌지(예를 들어, IgG4 힌지)이다. 일부 구현예에서, 스페이서는 글리신-세린 풍부 서열 또는 공지된 가요성 링커(flexible linker)와 같은 다른 가요성 링커이거나 이를 포함한다.

[0411] 예를 들어, 일부 구현예에서, CAR은 scFv를 포함한 항체 단편과 같은 항체, 스페이서, 예컨대 면역글로불린 분자의 부분, 예컨대 힌지 영역을 및/또는 중쇄 분자의 하나 이상의 불변 영역을 함유한 스페이서, 예컨대 Ig-힌지 함유 스페이서, CD28-유래 막관통 도메인의 전부 또는 일부를 함유한 막관통 도메인, CD28-유래 세포내 신호 전달 도메인, 및 CD3 제타 신호 전달 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 scFv와 같은 항체 또는 단편, 임의의 Ig-힌지 함유 스페이서와 같은 스페이서, CD28-유래 막관통 도메인, 4-1BB-유래 세포내 신호 전달 도메인, 및 CD3 제타-유래 신호 전달 도메인을 포함한다.

[0412] 일부 구현예에서, 상기 CAR 구조체를 암호화하는 핵산 분자는 T2A 리보솜 스킵 요소 및/또는 tEGFR 서열, 예를 들어, CAR을 암호화하는 서열의 하류를 더 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 수용체(예를 들어, CAR)를 발현하는 T 세포는 또한 (예를 들어, 동일한 구조체로부터 두 개의 단백질을 발현하도록 T2A 리보솜 스위치에 의해 분리된 CAR 및 EGFRt를 암호화하는 구조체의 도입에 의해) 비-면역원성 선택 에피토프로서 절단형 EGFR(EGFRt)을 발현하도록 생성될 수 있고, 그런 후 이는 상기 세포를 검출하는 마커로 사용될 수 있다(예를 들어, 문헌[미국 특허 번호 8,802,374] 참조). 일부 구현예에서, 단일 프로모터는 단일 개방형 해독틀(open reading frame, ORF)에서 자가-절단 펩타이드(예를 들어, 2A 서열) 또는 프로테아제 인식 부위(예를 들어, 퓨린)를 암호화하는 서열에 의해 서로 분리된 (예를 들어, 대사 경로를 조절하는 데 관여하는 분자를 암호화하고 재조합 수용체를 암호화하는) 두 개 또는 세 개의 유전자를 함유하는 RNA의 발현을 지시할 수 있다. 따라서, ORF는 번역 동안(2A의 경우) 또는 번역 후에 개별 단백질로 가공되는 단일 폴리펩타이드를 암호화한다. 일부 경우에, T2A와 같은 펩타이드는 리보솜이 2A 요소의 C-말단에서 펩타이드 결합의 합성을 건너뛰도록(리보솜 스킵) 유발할 수 있으며, 이는 2A 서열의 말단과 다음(next) 펩타이드 하류 사이의 분리로 이어진다(예를 들어, 문헌[de Felipe. *Genetic Vaccines and Ther.* 2:13 (2004) 및 deFelipe *et al. Traffic* 5:616-626 (2004)] 참조). 많은 2A 요소가 당업계에 공지되어 있다. 본원에 개시된 방법 및 핵산에 사용될 수 있는 2A 서열의 예에는 문헌[미국 특허 공개 번호 20070116690]에 기술된 바와 같은 구제역 바이러스(F2A, 예를 들어, 서열번호 132), 말 비염 A 바이러스(E2A, 예를 들어, 서열번호 130), 토세아 아시그나 바이러스(T2A, 예를 들어, 서열번호 127 또는 134) 및 돼지 테스코 바이러스-1(P2A, 예를 들어, 서열번호 128 또는 129)이 있으며, 하지만 이에 한정되지 않는다.

[0413] 대상체에 투여되는 세포에 의해 발현되는 CAR과 같은 재조합 수용체는 일반적으로 치료하는 질병 또는 병태 또는 그 세포에서 발현되고, 그와 연관되고 및/또는 이에 특이적인 분자를 인식하거나 그 분자에 결합한다. 분자(예를 들어, 항원)에 결합(예를 들어, 특이적 결합) 시, 수용체는 일반적으로 면역 자극 신호, 예컨대 ITAM-변환 신호를 세포에 전달하여 질병 또는 병태에 표적화된 면역 반응을 촉진한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 세포는 질병 또는 병태의 또는 질병 또는 병태와 관련된 세포 또는 조직에 의해 발현되는 항원에 결합하는 CAR을 발현한다. 수용체는 예를 들어 항체를 사용한 세포의 고갈 또는 제거에 사용하기 위한 또 다른 수용체, 예컨대 면역억제 또는 공자극 신호-촉진 수용체, 예컨대 CCR 또는 iCAR 또는 비-신호전달 수용체일 수 있다.

[0414] **B. 유전자 조작된 세포 및 세포를 생산하는 방법**

[0415] 키메라 항원 수용체를 발현하는 세포 중에는 조작된 세포가 있다. 유전자 조작은 일반적으로 재조합 또는 조작된 성분을 암호화하는 핵산을, 예컨대 레트로바이러스 형질도입, 형질주입 또는 형질전환에 의해, 세포를 함유하는 조성물 내로 도입하는 것을 포함한다. 유전자 조작된 성분, 예를 들어 재조합 수용체, 예를 들어 CAR의 도입을 위한 다양한 방법이 널리 공지되어 있고, 사용될 수 있다. 예시적인 방법은 바이러스(예를 들어, 레트로바이러스 또는 렌티바이러스), 형질도입, 트랜스포손 및 전기 천공법을 통한 것을 포함하여 수용체를 암호화하는 핵산의 전달을 위한 방법을 포함한다.

[0416] **1. 유전자 조작을 위한 벡터 및 방법**

[0417] 키메라 항원 수용체 (CAR)를 암호화하는 하나 이상의 폴리뉴클레오타이드 (예를 들어, 핵산 분자), 이러한 CAR을 발현하도록 세포를 유전적으로 조작하기 위한 벡터 및 조작된 세포를 생산하기 위한 방법이 또한 제공된다. 일부 구현예에서, 벡터는 CAR을 암호화하는 핵산을 함유한다. 일부 경우에, 벡터는 바이러스 벡터, 예컨대 레트로바이러스 벡터, 예를 들어 렌티바이러스 벡터 또는 감마레트로바이러스 벡터이다.

[0418] 일부 구현예에서, 재조합 핵산은 예를 들어, 시미안 바이러스 40(SV40), 아데노바이러스, 아데노 연관 바이러스 (adeno-associated virus, AAV)로부터 유래된 벡터와 같은 재조합 감염성 바이러스 입자를 사용하여 세포내로 전달된다. 일부 구현예에서, 재조합 핵산은 재조합 렌티바이러스 벡터 또는 레트로바이러스 벡터, 예컨대 감마-



레트로바이러스 벡터를 사용하여 T 세포 내로 전달된다(예를 들어 문헌[Koste et al. (2014) Gene Therapy 2014 Apr 3. doi: 10.1038/gt.2014.25; Carlens et al. (2000) Exp Hematol 28(10): 1137-46; Alonso-Camino et al. (2013) Mol Ther Nucl Acids 2, e93; Park et al., Trends Biotechnol. 2011 November 29(11): 550-557] 참조).

- [0419] 일부 구현예에서, 레트로바이러스 벡터는 긴 말단 반복 서열(long terminal repeat sequence, LTR), 예를 들어 폴로니 뮤린 백혈병 바이러스(MoMLV), 골수증식 육종바이러스(myeloproliferative sarcoma virus, MPSV), 뮤린 배아줄기세포 바이러스(murine embryonic stem cell virus, MESV), 뮤린 줄기세포 바이러스(murine stem cell virus, MSCV), 비장 병소 형성 바이러스(spleen focus forming virus, SFFV) 또는 아테노 연관 바이러스(AAV)로부터 유래된 레트로바이러스 벡터를 갖는다. 대부분의 레트로바이러스 벡터는 뮤린 레트로바이러스로부터 유래된다. 일부 구현예에서, 레트로바이러스는 임의의 조류 또는 포유류 세포 공급원으로부터 유래된 것을 포함한다. 레트로바이러스는 통상적으로 인간을 포함하여 몇몇 종의 숙주 세포를 감염시킬 수 있음을 의미하는, 암포트로픽(amphotropic)이다. 일 구현예에서, 발현될 유전자는 레트로바이러스의 gag(꺾), pol(폴) 및/또는 env(엔브) 서열을 대체한다. 다수의 예시적인 레트로바이러스 시스템이 문헌[예를 들어, 미국 특허 번호 5,219,740; 6,207,453; 5,219,740; Miller and Rosman (1989) BioTechniques 7:980-990; Miller, A. D. (1990) Human Gene Therapy 1:5-14; Scarpa et al. (1991) Virology 180:849-852; Burns et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:8033-8037; 및 Boris-Lawrie and Temin (1993) Cur. Opin. Genet. Develop. 3:102-109]에 기술되어 있다. 렌티바이러스 형질도입 방법은 공지되어 있다. Exemplary methods are described in, e.g., Wang et al. (2012) J. Immunother. 35(9): 689-701; Cooper et al. (2003) Blood.
- [0420] 예시적인 방법은 예를 들어, Wang et al. (2012) J. Immunother. 35(9): 689-701; Cooper et al. (2003) Blood. 101: 1637-1644; Verhoeyen et al. (2009) Methods Mol Biol. 506: 97-114; 및 Cavalieri et al. (2003) Blood. 102(2): 497-505에 기재되어 있다.
- [0421] 일부 구현예에서, 재조합 핵산은 전기 천공법을 통해 T 세포로 전달된다(예를 들어, 문헌[Chicaybam et al, (2013) PLoS ONE 8(3): e60298 및 Van Tedeloo et al. (2000) Gene Therapy 7(16): 1431-1437] 참조). 일부 구현예에서, 재조합 핵산은 전위(transposition)를 통해 T 세포로 전달된다(예를 들어, 문헌[Manuri et al. (2010) Hum Gene Ther 21(4): 427-437; Sharma et al. (2013) Molec Ther Nucl Acids 2, e74; and Huang et al. (2009) Methods Mol Biol 506: 115-126] 참조). 면역 세포에서 유전 물질을 도입하고 발현시키는 다른 방법에는 인산칼슘 형질주입(예를 들어, Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, New York, N.Y.에 기재된 바와 같음), 원형질체 융합, 양이온성 리포솜-매개 형질주입; 텅스텐 입자 촉진 미세 입자 충격(Johnston, Nature, 346: 776-777 (1990)); 및 인산스트론튬 DNA 공동 침전(Brash et al., Mol. Cell Biol., 7: 2031-2034 (1987))이 포함된다.
- [0422] 재조합 산물을 암호화하는 핵산 전달을 위한 다른 접근법 및 벡터는 예를 들어, 문헌[국제 특허 출원 공개 번호: W02014055668 및 미국 특허 번호 7,446,190]에 기재된 것이다.
- [0423] 일부 구현예에서, 세포, 예를 들어, T 세포는 증폭 중 또는 증폭 후에 예를 들어 T 세포 수용체(TCR) 또는 키메라 항원 수용체(CAR)로 형질주입될 수 있다. 원하는 수용체의 유전자 도입을 위한 상기 형질주입은 예를 들어 임의의 적합한 레트로바이러스 벡터로 수행될 수 있다. 이어서 유전자 변형 세포의 집단은 초기 자극(예를 들어, 항-CD3/항-CD28 자극)으로부터 유리될 수 있으며, 후속적으로 제2 유형의 자극으로, 예를 들어 새로이 도입된 수용체를 통해 자극될 수 있다. 상기 제2 유형의 자극은 새로운 수용체의 프레임워크 내에서 직접 결합하는(예를 들어, 수용체 내의 불변 영역을 인지함으로써) 유전자 도입된 수용체의 펩타이드/MHC 분자, 즉 동종(교차 결합) 리간드(예를 들어, CAR의 천연 리간드) 또는 임의의 리간드(예컨대 항체) 형태의 항원 자극을 포함할 수 있다. 예를 들어, 문헌[Cheadle et al, "Chimeric antigen receptors for T-cell based therapy" Methods Mol Biol. 2012; 907:645-66 또는 Barrett et al., Chimeric Antigen Receptor Therapy for Cancer Annual Review of Medicine Vol. 65: 333-347 (2014)]을 참조한다. 일부 구현예에서, 세포는 제공된 방법에 따라 제공된 항-이디오타입 항체로 자극된다.
- [0424] 일부 경우에, 세포, 예를 들어, T 세포가 활성화되는 것이 필요하지 않은 벡터를 사용할 수 있다. 일부 상기의 경우에, 세포는 활성화되기 전에 선택 및/또는 형질도입될 수 있다. 따라서, 세포는 세포 배양 이전에 또는 이후에 조작될 수 있고, 일부 경우에는 배양의 적어도 일부와 동시에 또는 그 동안에 조작될 수 있다.
- [0425] 추가 핵산 중에서, 예를 들어 도입을 위한 유전자는, 예컨대 전달된 세포의 생존력 및/또는 기능을 촉진함으로써 요법의 효능을 개선하기 위한 유전자; 예컨대 생체 내 생존 또는 국소화를 평가하기 위한 세포의 선택 및/또

는 평가를 위한 유전자 마커를 제공하기 위한 유전자; 문헌[Lupton S. D. et al., *Mol. and Cell Biol.*, 11:6 (1991); and Riddell et al., *Human Gene Therapy* 3:319-338 (1992)]에 기재된 바와 같이 예를 들어 생체 내에서 음성 선택에 세포를 예민하게 만들어 안정성을 개선하기 위한 유전자가 있고; 또한 우성 양성 선택 가능한 마커를 음성 선택 가능한 마커와 융합시켜 유래된 2작용성 선택 가능한 융합 유전자의 용도를 기술하는 문헌[국제 출원 공보 PCT/US91/08442 및 PCT/US94/05601 by Lupton et al.]을 참조한다. 예를 들어, 문헌[Riddell et al., 미국 특허 번호 6,040,177의 14-17열]을 참조한다.

**2. 유전자 조작을 위한 세포 및 세포 제조**

키메라 항원 수용체(CAR)를 함유하는 조작된 세포를 포함하는 세포가 본원에서 제공된다. 이러한 세포 집단 및 이러한 세포를 함유하는 조성물이 또한 제공된다. 조성물 중에는 하나 이상의 세포가 공지되어 있거나, 또는 아마도 세포가 인큐베이션되거나 접촉되는 하나 이상의 입자 상에 존재하는 결합 분자에 의해 인식되거나 결합될 수 있는 재조합 수용체를 발현할 것인 세포를 함유하는 투입 조성물이 있다. 또한 조성물 중에는 입자의 결합 분자에 의해 결합되거나 인식되는 재조합 수용체를 함유하는 세포에 대해 농축된 조성물을 포함하는, 예컨대 재조합 수용체, 예를 들어 키메라 수용체를 발현하는 세포가 조성물 중의 총 세포 또는 특정 유형의 세포, 예컨대 T 세포 또는 CD8+ 또는 CD4+ 세포의 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 그 초과 퍼센트를 구성하게 하는 것을 포함하는, 자극되거나 증폭된 세포를 함유하는 산출 조성물을 포함하는 제공된 방법에 의해 생산된 조성물이 있다. 따라서, 재조합 수용체, 예를 들어 CAR을 발현하는 유전적으로 조작된 세포가 제공된다.

조성물 중에는 예컨대 입양 세포 요법을 위한 투여용 약학 조성물 및 제형이 있다. 또한, 이러한 세포를 조작, 생산 또는 생성하기 위한 방법, 대상체, 예를 들어 환자에게 세포 및 조성물을 투여하기 위한 치료 방법, 및 이러한 세포를 검출, 선택, 단리 또는 분리하기 위한 방법이 제공된다.

일부 구현예에서, 핵산은 이중 기원인데, 즉, 다른 유기체 또는 세포로부터 취득된 것과 같이 세포 또는 세포로부터 취득된 샘플에는 정상적으로 존재하지 않으며, 예를 들어, 이는 조작되는 세포 및/또는 상기 세포가 유래된 유기체에서 보통 발견되지 않는다. 일부 구현예에서, 핵산은 천연 발생이 아니고, 예컨대 다수의 상이한 세포 유형으로부터 다양한 도메인을 암호화하는 핵산의 키메라 조합을 포함하는 것을 포함해, 자연에서 발견되지 않는 핵산이다.

세포는 일반적으로 포유류 세포와 같은 진핵 세포이며, 통상적으로 인간 세포이다. 일부 구현예에서, 세포는 혈액, 골수, 림프, 또는 림프성 기관으로부터 유래되며, 선천성 또는 적응성 면역 세포와 같은, 면역 계통의 세포, 예를 들어 림프구, 통상적으로 T 세포 및/또는 NK 세포를 포함한 골수성 또는 림프성 세포이다. 다른 예시적인 세포에는 유도된 다능성 줄기 세포(induced pluripotent stem cell: iPSC)를 포함한, 다분화능 및 다능성 줄기 세포와 같은 줄기 세포가 포함된다.

세포는 통상적으로 대상체로부터 직접 단리되고/거나 대상체로부터 단리되고 동결된 세포와 같은 1차 세포이다. 일부 구현예에서, 세포에는 T 세포 또는 다른 세포 유형의 하나 이상의 서브세트, 예컨대 전체 T 세포의 집단, CD4+ 세포, CD8+ 세포 및 이의 하위 집단, 예컨대 기능, 활성화 상태, 성숙도, 분화 가능성, 증폭, 재순환, 국소화 및/또는 지속성 용량, 항원 특이성, 항원 수용체 유형, 특정 기관 또는 구획에의 존재, 마커 또는 사이토카인 분비 프로필 및/또는 분화 정도에 의해 정의되는 것이 포함된다. 치료될 대상체와 관련하여, 세포는 동종 이체 및/또는 자가 조직일 수 있다. 상기 방법 중에는 기성 방법이 포함된다. 일부 측면에서, 예컨대 기성 기술에 대해, 세포는 유도된 다능성 줄기세포(iPSC)와 같은 줄기세포 등과 같은 다능성 및/또는 다분화능이다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 대상체로부터 세포를 단리하고, 세포를 제조, 가공, 배양 및/또는 조작하고, 동결보존 전 또는 후에 동일한 대상체에 이 세포를 재도입하는 것을 포함한다.

T 세포 및/또는 CD4+ 및/또는 CD8+ T 세포의 아형 및 하위 집단 중에는 나이브 T(naive T, T<sub>N</sub>) 세포, 이펙터 T 세포(effector T cell, T<sub>EFF</sub>), 기억 T 세포 및 이의 하위-유형, 예컨대 줄기 세포 기억 T(stem cell memory T, T<sub>SCM</sub>), 중앙 기억 T(central memory T, T<sub>CM</sub>), 이펙터 기억 T(effector memory T, T<sub>EM</sub>) 또는 말단 분화된 이펙터 기억 T 세포, 종양 침윤성 림프구(tumor-infiltrating lymphocytes, TIL), 미성숙 T 세포, 성숙 T 세포, 헬퍼 T 세포, 세포 독성 T 세포, 점막 연관 불변 T(mucosa-associated invariant T, MAIT) 세포, 천연 발생 및 적응성 조절 T(regulatory T, Treg) 세포, 헬퍼 T 세포, 예컨대 TH1 세포, TH2 세포, TH3 세포, TH17 세포, TH9 세포, TH22 세포, 여포성 헬퍼 T 세포, 알파/베타 T 세포 및 델타/감마 T 세포가 있다.

일부 구현예에서, 세포는 자연 살생(natural killer, NK) 세포이다. 일부 구현예에서, 세포는 단핵구 또는 과립



구, 예를 들어 골수성 세포, 대식 세포, 호중구, 수지상 세포, 비만 세포, 호산구 및/또는 호염기구이다.

- [0434] 일부 구현예에서, 세포는 유전자 조작을 통해 도입된 하나 이상의 핵산을 포함하고 이로써 상기 핵산의 재조합 또는 유전자 조작된 산물을 발현한다. 일부 구현예에서, 핵산은 이중 기원인데, 즉, 다른 유기체 또는 세포로부터 취득된 것과 같이 세포 또는 세포로부터 취득된 샘플에는 정상적으로 존재하지 않으며, 예를 들어, 이는 조작되는 세포 및/또는 상기 세포가 유래된 유기체에서 보통 발견되지 않는다. 일부 구현예에서, 핵산은 천연 발생이 아니고, 예컨대 다수의 상이한 세포 유형으로부터 다양한 도메인을 암호화하는 핵산의 키메라 조합을 포함하는 것을 포함해, 자연에서 발견되지 않는 핵산이다.
- [0435] 일부 구현예에서, 조작된 세포의 제조는 하나 이상의 배양 및/또는 제조 단계를 포함한다. CAR과 같은 형질전환 수용체(transgenic receptor)를 암호화하는 핵산의 도입을 위한 세포는, 생물학적 샘플, 예를 들어 대상체로부터 취득되거나 유래된 것과 같은 샘플로부터 단리될 수 있다. 일부 구현예에서, 세포가 단리되는 대상체는 질병 또는 병태가 있거나 세포 요법이 필요하거나 또는 세포 요법이 투여될 대상체이다. 일부 구현예에서, 대상체는 세포가 단리, 가공 및/또는 조작되는 입양 세포 요법과 같은 특정한 치료적 개입이 필요한 인간이다.
- [0436] 따라서, 일부 구현예에서 세포는 1차 세포, 예를 들어 1차 인간 세포이다. 샘플에는 대상체에서 직접 채취한 조직, 체액 및 기타 샘플뿐만 아니라 분리, 원심분리, 유전자 조작(예를 들어, 바이러스 벡터를 이용한 형질도입), 세척 및/또는 인큐베이션과 같은 하나 이상의 가공 단계에서 생성된 샘플이 포함된다. 생물학적 샘플은 생물학적 공급원으로부터 직접 취득된 샘플 또는 가공된 샘플일 수 있다. 생물학적 샘플에는 혈액, 혈장, 혈청, 뇌척수액, 활액, 소변 및 땀과 같은 체액, 조직 및 장기 샘플(이들로부터 유래된 가공 샘플 포함)이 포함되나, 이에 한정되지 않는다.
- [0437] 일부 측면에서, 세포가 유래되거나 단리된 샘플은 혈액 또는 혈액 유래 샘플이거나, 성분채집술 또는 백혈구 성분채집술 산물이거나 이로부터 유래된다. 예시적인 샘플에는 전혈, 말초 혈액 단핵 세포(peripheral blood mononuclear cell, PBMC), 백혈구, 골수, 흉선, 조직 생검, 종양, 백혈병, 림프종, 림프절, 장 관련 림프 조직, 점막 관련 림프 조직, 비장, 기타 림프 조직, 간, 폐, 위, 창자, 결장, 신장, 췌장, 유방, 뼈, 전립선, 자궁경부, 고환, 난소, 편도 또는 기타 장기 및/또는 이들로부터 유래된 세포가 포함된다. 샘플에는 세포 요법, 예를 들어, 입양 세포 요법의 맥락에서 자가 및 동종이계 공급원으로부터의 샘플이 포함된다.
- [0438] 일부 구현예에서, 세포는 세포주, 예를 들어 T 세포주로부터 유래된다. 일부 구현예에서, 세포는 이중성 공급원, 예를 들어 마우스, 랫트, 비인간 영장류 및 돼지로부터 취득된다.
- [0439] 일부 구현예에서, 세포의 단리는 하나 이상의 제조 단계 및/또는 비친화도 기반 세포 분리 단계를 포함한다. 일부 실시예에서, 세포는 예를 들어 원치 않는 성분의 제거, 원하는 성분의 농축, 특정 시약에 민감한 세포를 용해하거나 제거하기 위해, 하나 이상의 시약의 존재 하에 세척, 원심분리 및/또는 인큐베이션된다. 일부 실시예에서, 세포는 하나 이상의 특성, 예컨대 밀도, 부착 특성, 크기, 특정 성분에 대한 민감성 및/또는 내성에 기초하여 분리된다.
- [0440] 일부 예에서, 대상체의 순환 혈액으로부터의 세포는 예를 들어 성분채집술 또는 백혈구 성분채집술에 의해 취득된다. 일부 측면에서, 샘플은 T 세포, 단핵구, 과립구, B 세포, 기타 유핵 백혈구, 적혈구 및/또는 혈소판을 포함한 림프구를 함유하고, 일부 측면에서 적혈구 및 혈소판 이외의 세포를 함유한다. 일부 구현예에서, 세포의 선택 및/또는 농축 전에, 샘플 또는 샘플 중의 세포는 추가의 가공 단계 전에 휴지 또는 유지될 수 있다. 일부 구현예에서, 샘플은 최대 48시간, 예컨대 최대 12시간, 24시간 또는 36시간 동안 약 2° C 내지 8° C의 온도에서 유지 또는 유지된다. 특정 구현예에서, 세포는 하나 이상의 핵산과 세포를 접촉시키기 전에 선택 및/또는 농축되지 않는다. 일부 구현예에서, 샘플 또는 세포는 하나 이상의 핵산과 세포를 접촉 또는 인큐베이션하기 전에 휴지 또는 유지될 수 있다. 특정 구현예에서, 샘플은 하나 이상의 핵산과 세포를 접촉 또는 인큐베이션하기 전에 최대 48시간, 예컨대 최대 12시간, 24시간 또는 36시간 동안 약 2° C 내지 8° C의 온도에서 유지 또는 유지된다.
- [0441] 일부 구현예에서, 대상체로부터 수집된 혈액 세포는, 예를 들어 혈장 분획을 제거하고 후속 처리 단계를 위한 적절한 완충제 또는 배지에 세포를 배치하기 위해 세척한다. 일부 구현예에서, 세포는 인산 완충 식염수(phosphate buffered saline, PBS)로 세척된다. 일부 구현예에서, 세척 용액에는 칼슘 및/또는 마그네슘 및/또는 많은 또는 모든 2가 양이온이 결여되어 있다. 일부 측면에서, 세척 단계는 제조업체의 지침에 따라 반자동 "플로우-쓰루(flow-through)" 원심 분리기(예를 들어, Cobe 2991 셀 프로세서, Baxter)로 달성된다. 일부 측면에서, 세척 단계는 제조업체의 지침에 따라 접선 유동 여과(tangential flow filtration, TFF)에 의해 달성된다.

다. 일부 구현예에서, 세포는 세척 후 다양한 생체 적합성 완충제, 예를 들어  $Ca^{++}/Mg^{++}$  이 없는 PBS에 재현탁된다. 특정 구현예에서, 혈액 세포 샘플의 성분이 제거되고 이 세포는 배양 배지에서 직접 재현탁된다.

[0442] 일부 구현예에서, 상기 방법은 밀도 기반 세포 분리 방법, 예컨대 적혈구를 용해시켜 말초 혈액으로부터 백혈구의 제조 및 Percoll 또는 Ficoll 구배를 통한 원심분리를 포함한다.

[0443] 일부 구현예에서, 단리 방법은 표면 마커, 예를 들어, 표면 단백질, 세포내 마커 또는 핵산과 같은 하나 이상의 특정 분자의 세포에서의 발현 또는 존재에 기초한 상이한 세포 유형의 분리를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 마커에 기초한 분리를 위한 임의의 공지된 방법이 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 분리는 친화도- 또는 면역 친화도-기반 분리이다. 예를 들어, 일부 측면에서 단리에는 하나 이상의 마커, 통상적으로 세포 표면 마커의 세포 발현 또는 발현 수준에 기초하여, 예를 들어 상기 마커에 결합하는 항체 또는 결합 파트너와의 인큐베이션 후 일반적으로 세척 단계 및 항체 또는 결합 파트너와 결합하지 않은 세포로부터 항체 또는 결합 파트너와 결합한 세포의 분리에 의한 세포 및 세포의 집단의 분리가 포함된다.

[0444] 상기 분리 단계는 시약에 결합된 세포가 추가 사용을 위해 유지되는 양성 선택 및/또는 항체 또는 결합 파트너에 결합하지 않은 세포가 유지되는 음성 선택에 기초할 수 있다. 일부 실시예에서, 두 분획 모두 추가 사용을 위해 유지된다. 일부 측면에서, 음성 선택은 이중 집단에서 세포 유형을 식별하는 항체가 이용 가능하지 않은 경우에 특히 유용할 수 있어서, 분리는 원하는 집단 이외의 세포에 의해 발현된 마커에 기초하여 가장 잘 수행된다.

[0445] 분리는 특정 마커를 발현하는 특정 세포 집단 또는 세포의 100% 농축 또는 제거로 귀결될 필요는 없다. 예를 들어, 마커를 발현하는 것과 같은 특정 유형의 세포에 대한 양성 선택 또는 농축은 상기 세포의 수 또는 백분율을 증가시키는 것을 지칭하나, 상기 마커를 발현하지 않는 세포의 완전한 부재로 귀결될 필요는 없다. 마찬가지로, 마커를 발현하는 것과 같은 특정 유형의 세포의 음성 선택, 제거 또는 고갈은 상기 세포의 수 또는 백분율을 감소시키는 것을 지칭하나, 상기 모든 세포의 완전한 제거로 귀결될 필요는 없다.

[0446] 일부 예에서, 다수 라운드의 분리 단계가 수행되고, 여기서 한 단계에서 양성 또는 음성 선택된 분획은 후속 양성 또는 음성 선택과 같은 또 다른 분리 단계를 거친다. 일부 예에서, 단일 분리 단계는 예컨대 각각 음성 선택을 위해 표적화된 마커에 대해 특이적인 다수의 항체 또는 결합 파트너와 세포를 인큐베이션함으로써 동시에 다수의 마커를 발현하는 세포를 고갈시킬 수 있다. 마찬가지로, 다수의 세포 유형이 다양한 세포 유형에서 발현되는 복수의 항체 또는 결합 파트너와 세포를 인큐베이션함으로써 동시에 양성 선택될 수 있다.

[0447] 예를 들어, 일부 측면에서, 예컨대 하나 이상의 표면 마커를 높은 수준으로 발현하거나 양성인 세포와 같은 T 세포, 예를 들어  $CD28^{+}$ ,  $CD62L^{+}$ ,  $CCR7^{+}$ ,  $CD27^{+}$ ,  $CD127^{+}$ ,  $CD4^{+}$ ,  $CD8^{+}$ ,  $CD45RA^{+}$  및/또는  $CD45RO^{+}$  T 세포의 특정 하위 집단은 양성 또는 음성 선택 기술에 의해 단리된다.

[0448] 예를 들어,  $CD3^{+}$ ,  $CD28^{+}$  T 세포는  $CD3/CD28$  접합 자성 비드(예를 들어, DYNABEADS® M-450  $CD3/CD28$  T Cell Expander)를 사용하여 양성 선택될 수 있다. 특정 구현예에서, 세포는 하나 이상의 핵산과 접촉하기 전에  $CD3^{+}$ ,  $CD28^{+}$  T 세포를 증폭시키기 위해 항- $CD3$ /항- $CD28$  접합된 자성 비드 (예를 들어, DYNABEADS® M-450  $CD3/CD28$  T 세포 확장제)와 접촉된다. 특정 구현예에서, 세포는 하나 이상의 핵산과 접촉하기 전에 항- $CD3$ /항- $CD28$  접합된 자성 비드와 접촉되지 않는다.

[0449] 일부 구현예에서, 단리는 양성 선택에 의한 특정 세포의 집단에 대한 농축 또는 음성 선택에 의한 특정 세포의 집단의 고갈에 의해 수행된다. 일부 구현예에서, 양성 또는 음성 선택은 각각 양성 또는 음성 선택된 세포 상에서 발현(마커<sup>+</sup>)되거나 상대적으로 보다 높은 수준으로 발현(마커<sup>high</sup>)된 하나 이상의 표면 마커에 결합하는 하나 이상의 항체 또는 다른 결합제와 세포를 인큐베이션함으로써 달성된다.

[0450] 일부 구현예에서, T 세포는 B 세포, 단핵구 또는 다른 백혈구, 예컨대  $CD14$ 와 같은 비-T 세포 상에서 발현되는 마커의 음성 선택에 의해 PBMC 샘플로부터 분리된다. 일부 측면에서,  $CD4^{+}$  또는  $CD8^{+}$  선택 단계는  $CD4^{+}$  헬퍼 및  $CD8^{+}$  세포 독성 T 세포를 분리하는 데 사용된다. 상기  $CD4^{+}$  및  $CD8^{+}$  집단은, 하나 이상의 나이브(naive), 기억 및/또는 이펙터(effector) T 세포 하위 집단 상에서 발현되거나 상대적으로 보다 높은 정도로 발현되는 마커에 대한 양성 또는 음성 선택에 의해 하위 집단으로 추가 분류될 수 있다.

- [0451] 일부 구현예에서, CD8<sup>+</sup> 세포는 예컨대 각각의 하위 집단과 관련된 표면 항원에 기초한 양성 또는 음성 선택에 의해 나이브, 중앙 기억, 이펙터 기억 및/또는 중앙 기억 줄기 세포에 대해 추가로 농축되거나 고갈된다. 일부 구현예에서, 중앙 기억 T(T<sub>CM</sub>) 세포의 농축은 효능을 증가시키기 위해, 예컨대 투여 후의 장기간 생존, 증폭 및/또는 생착을 향상하기 위해 수행되며, 이는 일부 측면에서 상기 하위 집단에서 특히 견고하다. 문헌[Terakura et al. (2012) *Blood*.1:72-82; Wang et al. (2012) *J Immunother.* 35(9):689-701]을 참조한다. 일부 구현예에서, T<sub>CM</sub>-농축 CD8<sup>+</sup> T 세포 및 CD4<sup>+</sup> T 세포의 병용은 효능을 더욱 향상시킨다.
- [0452] 일부 구현예에서, 기억 T 세포는 CD8<sup>+</sup> 말초 혈액 림프구의 CD62L<sup>+</sup> 및 CD62L<sup>-</sup> 서브세트 모두에 존재한다. PBMC는 예컨대 항-CD8 및 항-CD62L 항체를 사용하여 CD62L<sup>-</sup>CD8<sup>+</sup> 및/또는 CD62L<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> 분획에 대해 농축되거나 고갈될 수 있다.
- [0453] 일부 구현예에서, 중앙 기억 T(T<sub>CM</sub>) 세포의 농축은 CD45RO, CD62L, CCR7, CD28, CD3 및/또는 CD127의 양성 또는 고도의 표면 발현에 기초하고; 일부 측면에서, 이는 CD45RA 및/또는 그랜자임 B를 발현하거나 고도로 발현하는 세포에 대한 음성 선택에 기초한다. 일부 측면에서, T<sub>CM</sub> 세포에 대해 농축된 CD8<sup>+</sup> 집단의 단리는 CD4, CD14, CD45RA를 발현하는 세포의 고갈 및 CD62L을 발현하는 세포에 대한 양성 선택 또는 농축에 의해 수행된다. 일 관점에서, 중앙 기억 T(T<sub>CM</sub>) 세포에 대한 농축은 CD4 발현에 기초하여 선택된 세포의 음성 분획으로 시작하여 수행되며, 이는 CD14 및 CD45RA의 발현에 기초한 음성 선택 및 CD62L에 기초한 양성 선택을 거친다. 일부 측면에서, 상기 선택은 동시에 수행되며, 다른 관점에서, 순차적으로, 어떠한 순서로든 수행된다. 일부 측면에서, CD8<sup>+</sup> 세포의 집단 또는 하위 집단을 제조하는 데 사용된 동일한 CD4 발현 기반 선택 단계가 CD4<sup>+</sup> 세포의 집단 또는 하위 집단을 생성하는 데 또한 사용되어, CD4 기반 분리로부터의 양성 및 음성 분획 모두가 유지되고, 선택적으로 하나 이상의 추가적인 양성 또는 음성 선택 단계 후에 본 방법의 후속 단계에서 사용된다.
- [0454] 구체적인 예에서, PBMC 샘플 또는 다른 백혈구 샘플은, 음성 및 양성 분획 모두가 유지되는 CD4<sup>+</sup> 세포의 선택을 거친다. 이어서 음성 분획은 CD14 및 CD45RA의 발현에 기초한 음성 선택 및 CD62L 또는 CCR7과 같은 중앙 기억 T 세포의 마커 특성에 기초한 양성 선택을 거치고, 여기서 양성 및 음성 선택은 어느 순서로든 수행된다.
- [0455] CD4<sup>+</sup> T 헬퍼 세포는 세포 표면 항원을 갖는 세포 집단을 식별하여 나이브, 중앙 기억 및 이펙터 세포(effector cell)로 분류된다. CD4<sup>+</sup> 림프구는 표준 방법으로 수득될 수 있다. 일부 구현예에서, 나이브 CD4<sup>+</sup> T 림프구는 CD45RO<sup>-</sup>, CD45RA<sup>+</sup>, CD62L<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> T 세포이다. 일부 구현예에서, 중앙 기억 CD4<sup>+</sup> 세포는 CD62L<sup>+</sup> 및 CD45RO<sup>+</sup>이다. 일부 구현예에서, 이펙터 CD4<sup>+</sup> 세포는 CD62L<sup>-</sup> 및 CD45RO<sup>-</sup>이다.
- [0456] 일 예에서, 음성 선택에 의해 CD4<sup>+</sup> 세포를 농축하기 위해, 단클론 항체 콕테일은 통상적으로 CD14, CD20, CD11b, CD16, HLA-DR 및 CD8에 대한 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, 항체 또는 결합 파트너는 양성 및/또는 음성 선택을 위한 세포의 분리가 가능하도록 자성 비드 또는 상자성 비드와 같은 고체 지지체 또는 매트릭스에 결합된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 세포 및 세포의 집단은 면역자성(또는 자성친화도) 분리 기법을 사용하여 분리되거나 단리된다(문헌[Methods in Molecular Medicine, vol. 58: Metastasis Research Protocols, Vol. 2: Cell Behavior In Vitro and In Vivo, p 17-25 Edited by: S. A. Brooks and U. Schumacher © Humana Press Inc., Totowa, NJ]에서 검토됨).
- [0457] 일부 측면에서, 분리될 세포 샘플 또는 세포 조성물은 작고, 자화 가능한 또는 자성 반응성 물질, 예컨대 자성 반응성 입자 또는 미세입자, 예컨대 상자성 비드(예를 들어, Dynabeads 또는 MACS 비드)와 함께 인큐베이션된다. 자성 반응성 물질(예를 들어, 입자)은 일반적으로 분리가 바람직한, 예를 들어 음성 또는 양성 선택이 바람직한 세포 또는 세포의 집단에 존재하는 분자(예를 들어, 표면 마커)에 결합하는 결합 파트너(예를 들어, 항체)에 직접 또는 간접적으로 부착된다.
- [0458] 일부 구현예에서, 자성 입자 또는 비드는 항체 또는 다른 결합 파트너와 같은 특이적인 결합 부위에 결합되는 자성 반응성 물질을 포함한다. 자성 분리 방법에 사용되는 널리 공지된 많은 자성 반응 물질이 있다. 적합한 자성 입자에는 본 명세서에 참조로 통합된 문헌[Molday, 미국 특허 번호 4,452,773 및 유럽 특허 명세서 EP 452342 B]에 기재된 것이 포함된다. 콜로이드 크기의 입자, 예컨대 문헌[Owen 미국 특허 번호 4,795,698 및

Liberti et al., 미국 특허 번호 5,200,084]에 기재된 것이 다른 예이다.

- [0459] 인큐베이션은 일반적으로 항체 또는 결합 파트너 또는 분자, 예컨대 자성 입자 또는 비드에 부착된 상기 항체 또는 결합 파트너에 결합하는 2차 항체 또는 다른 시약이 샘플 내의 세포 상에 존재하는 경우 세포 표면 분자에 결합하는 조건하에서 수행된다.
- [0460] 일부 측면에서, 샘플은 자기장에 배치되고, 이에 부착된 자성 반응성 또는 자화 가능 입자를 갖는 상기 세포는 자석에 끌려당겨지고 표지되지 않은 세포로부터 분리될 것이다. 양성 선택의 경우, 자석에 끌려당겨진 세포가 유지되고; 음성 선택의 경우, 끌려당겨지지 않은 세포(비표지 세포)가 유지된다. 일부 측면에서, 양성 및 음성 선택의 조합이 동일한 선택 단계 동안 수행되며, 상기 양성 및 음성 분획은 유지되고 추가적으로 가공되거나 추가적인 분리 단계를 거친다.
- [0461] 특정 구현예에서, 자성 반응성 입자는 1차 항체 또는 다른 결합 파트너, 2차 항체, 렉틴, 효소 또는 스트렙타비딘으로 코팅된다. 특정 구현예에서, 자성 입자는 하나 이상의 마커에 특이적인 1차 항체의 코팅을 통해 세포에 부착된다. 특정 구현예에서, 비드보다는 세포가 1차 항체 또는 결합 파트너로 표지되고, 이어서 세포 유형 특이적 2차 항체- 또는 다른 결합 파트너(예를 들어, 스트렙타비딘)-코팅된 자성 입자가 첨가된다. 특정 구현예에서, 스트렙타비딘 코팅된 자성 입자는 비오틴이 부착된 1차 또는 2차 항체와 함께 사용된다.
- [0462] 일부 구현예에서, 자성 반응성 입자는 후속적인 인큐베이션, 배양 및/또는 조작될 세포에 부착되어 남아있고; 일부 측면에서, 상기 입자는 환자에게 투여하기 위한 세포에 부착되어 남아있다. 일부 구현예에서, 자화 가능 또는 자성 반응성 입자는 세포로부터 제거된다. 세포에서 자화 가능 입자를 제거하는 방법은 공지되어 있고, 예를 들어 경쟁 비-표지 항체 및 절단 가능한 링커에 접합된 자화 가능 입자 또는 항체 등의 사용을 포함한다. 일부 구현예에서, 자화 가능 입자는 생분해성이다.
- [0463] 일부 구현예에서, 친화도 기반 선택은 자성 활성화 세포 분류(magnetic-activated cell sorting, MACS)(Miltenyi Biotec, Auburn, CA)를 통한 것이다. 자성 활성화 세포 분류(MACS) 시스템은 자화된 입자가 부착되어 있는 세포를 고순도로 선택할 수 있다. 특정 구현예에서, MACS는 외부 자기장의 적용 후에 비 표적 종 및 표적 종이 순차적으로 용리되는 방식으로 작동한다. 즉, 자화된 입자에 부착된 세포는 제자리에 유지되는 반면 부착되지 않은 종(species)은 용리된다. 이어서, 상기 제1 용리 단계가 완료된 후, 자기장에 포획되고 용리가 방지된 종은 용리 및 회수될 수 있는 상당한 방식으로 해제된다. 특정 구현예에서, 비 표적 세포는 표지되고 이종 세포의 집단으로부터 고갈된다.
- [0464] 특정 구현예에서, 단리 또는 분리는 본 방법의 단리, 세포 조제, 분리, 가공, 인큐베이션, 배양 및/또는 제형화 단계 중 하나 이상을 수행하는 시스템, 디바이스 또는 장치를 사용하여 수행된다. 일부 측면에서, 시스템은 예를 들어 오류, 사용자 취급 및/또는 오염을 최소화하기 위해 폐쇄 또는 멸균 환경에서 상기 단계 각각을 수행하는 데 사용된다. 일 예에서, 시스템은 문헌[국제 특허 출원 공개 번호 W02009/072003, 또는 US 20110003380 A1]에 기재된 바와 같은 시스템이다. 일 예에서, 시스템은 문헌[국제 공개 번호 W02016/073602]에 기재된 바와 같은 시스템이다.
- [0465] 일부 구현예에서, 시스템 또는 장치는 통합 또는 독립 언어 시스템 및/또는 자동화되거나 프로그램 가능한 방식으로 단리, 가공, 조작 및 제형화 단계 중 하나 이상, 예를 들어 모두를 수행한다. 일부 측면에서, 시스템 또는 장치는 사용자가 가공, 단리, 조작 및 제형화 단계의 결과를 프로그램, 제어, 평가하고/거나 가공, 단리, 조작 및 제형화 단계의 다양한 관점을 조정할 수 있게 하는, 상기 시스템 또는 장치와 통신하는 컴퓨터 및/또는 컴퓨터 프로그램을 포함한다.
- [0466] 일부 측면에서, 분리 및/또는 다른 단계는 예를 들어 폐쇄 및 멸균 시스템에서 임상 규모 수준으로 세포의 자동 분리를 위해 CliniMACS 시스템(Miltenyi Biotec)을 사용하여 수행된다. 구성 요소에는 통합 마이크로 컴퓨터, 자성 분리 유닛, 연동 펌프 및 다양한 핀치 밸브가 포함될 수 있다. 일부 측면에서, 통합 컴퓨터는 기기의 모든 구성 요소를 제어하고 시스템에 표준화된 순서로 반복된 절차를 수행하도록 지시한다. 일부 측면에서, 자성 분리 유닛은 이동 가능한 영구 자석 및 선택 컬럼을 위한 홀더를 포함한다. 연동 펌프는 배관 세트 전체의 유량을 제어하고, 핀치 밸브와 함께 시스템을 통한 완충제의 흐름 제어와 세포의 지속적인 현탁을 보장한다.
- [0467] 일부 측면에서, CliniMACS 시스템은 멸균, 비발열성 용액에 담겨 공급되는 항체 결합 자화 가능 입자를 사용한다. 일부 구현예에서, 자성 입자로 세포를 표지한 후 세포를 세척하여 과량의 입자를 제거한다. 이어서, 세포 조제 백은 배관 세트에 연결되고, 이는 차례로 완충제를 함유한 백 및 세포 수집 백에 연결된다. 배관 세트는 전치 컬럼 및 분리 컬럼을 포함한 사전 조립된 멸균 배관으로 구성되며 일회용이다. 분리 프로그램이 시작될



후, 시스템은 세포 샘플을 분리 컬럼에 자동으로 적용한다. 표지된 세포는 컬럼 내에 유지되는 반면, 표지되지 않은 세포는 일련의 세척 단계에 의해 제거된다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 방법과 함께 사용하기 위한 세포의 집단은 표지되지 않고 컬럼에 유지되지 않는다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 방법과 함께 사용하기 위한 세포의 집단은 표지되고 컬럼에 유지된다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 방법과 함께 사용하기 위한 세포의 집단은 자기장을 제거한 후 컬럼으로부터 용리되고, 세포 수집 백 내에 수집된다.

[0468] 특정 구현예에서, 분리 및/또는 다른 단계는 CliniMACS Prodigy 시스템(Miltenyi Biotec)을 사용하여 수행된다. 일부 측면에서, CliniMACS Prodigy 시스템에는 원심 분리에 의한 세포의 자동 세척 및 세포의 분획화가 가능한 세포 가공 유닛이 구비되어 있다. CliniMACS Prodigy 시스템에는 공급원 세포 산물의 거시적인 층을 식별하여 최적의 세포 분획화 중점을 결정하는 내장 카메라 및 이미지 인식 소프트웨어도 포함될 수 있다. 예를 들어, 말초 혈액은 적혈구, 백혈구 및 혈장 층으로 자동 분리된다. CliniMACS Prodigy 시스템에는 또한 예를 들어, 세포 분화 및 증폭, 항원 로딩 및 장기 세포 배양과 같은 세포 배양 프로토콜을 달성하는 통합 세포 배양 챔버가 포함될 수 있다. 입력 포트는 배지의 멸균 제거 및 보충을 가능하게 할 수 있고 통합 현미경을 사용하여 세포를 모니터링할 수 있다. 예를 들어, 문헌[Klebanoff et al. (2012) *J Immunother.* 35(9): 651-660, Terakura et al. (2012) *Blood*.1:72-82, 및 Wang et al. (2012) *J Immunother.* 35(9):689-701]을 참조한다.

[0469] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 세포 집단은 유세포 분석을 통해 수집 및 농축(또는 고갈)되고, 여기서 다수의 세포 표면 마커에 대해 염색된 세포는 유체 스트림으로 운반된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 세포 집단은 제조 규모(FACS) 분류를 통해 수집 및 농축(또는 고갈)된다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 세포 집단은 FACS 기반 검출 시스템과 조합된 미세전자기계 시스템(microelectromechanical system, MEMS) 칩을 사용하여 수집 및 농축(또는 고갈)된다(예를 들어, 문헌[국제 출원 WO 2010/033140, Cho et al. (2010) *Lab Chip* 10, 1567-1573; 및 Godin et al. (2008) *J Biophoton.* 1(5):355-376] 참조). 두 경우 모두에서, 세포는 다수의 마커로 표지될 수 있으며, 이는 고순도로 명확한 T 세포 서브세트의 단리를 가능하게 한다.

[0470] 일부 구현예에서, 항체 또는 결합 파트너는 하나 이상의 검출 가능한 마커로 표지되어, 양성 및/또는 음성 선택을 위한 분리를 용이하게 한다. 예를 들어, 분리는 형광 표지 항체에 대한 결합에 기초할 수 있다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 세포 표면 마커에 특이적인 항체 또는 다른 결합 파트너의 결합에 기초한 세포의 분리는 예를 들어 유세포 분석 검출 시스템과 조합하여 예컨대 제조 규모(FACS) 및/또는 미세전자기계 시스템(MEMS) 칩을 포함하는 형광 활성화 세포 분류(fluorescence-activated cell sorting, FACS)에 의해 유체 스트림에서 수행된다. 상기 방법은 다수의 마커에 기초하여 양성 및 음성 선택을 동시에 가능하게 한다.

[0471] 일부 구현예에서, 제조 방법은 단리, 인큐베이션 및/또는 조작 전이든 후이든 세포를 동결하는 단계, 예를 들어, 냉동 보존하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 동결 및 후속 해동 단계는 세포 집단에서 과립구 및 어느 정도 단핵구를 제거한다. 일부 구현예에서, 세포는 예를 들어, 혈장 및 혈소판을 제거하기 위한 세척 단계 이후에 동결 용액에서 현탁된다. 일부 측면에서, 공지된 임의의 다양한 동결 용액 및 매개변수가 사용될 수 있다. 일 예는 20% DMSO 및 8% 인간 혈청 알부민(HSA)을 함유하는 PBS, 또는 다른 적합한 세포 동결 배지를 사용하는 것을 포함한다. 이어서, 상기를 DMSO 및 HSA의 최종 농도가 각각 10% 및 4%가 되도록 배지로 1:1로 희석시킨다. 이어서 세포를 일반적으로 분당 1°의 속도로 -80°C까지 동결시키고 액체 질소 저장 탱크에 기체상(vapor phase)으로 저장한다.

[0472] 일부 구현예에서, 세포는 유전자 조작과 연결하여 또는 그 전에 인큐베이션 및/또는 배양된다. 인큐베이션 단계는 배양, 양성, 자극, 활성화 및/또는 번식(propagation)을 포함할 수 있다. 인큐베이션 및/또는 조작은 배양 용기, 예컨대 유닛, 챔버, 웰(well), 컬럼, 관, 배관 세트, 밸브, 바이알(vial), 배양 접시, 백(bag) 또는 세포 배양 또는 양성을 위한 다른 용기에서 수행될 수 있다. 일부 구현예에서, 조성물 또는 세포는 자극 조건 또는 자극제의 존재 하에 인큐베이션된다. 상기 조건은 집단에서 세포의 증식, 증폭, 활성화 및/또는 생존을 유도하고, 항원 노출을 모방하고, 및/또는 재조합 항원 수용체의 도입과 같은 유전자 조작을 위해 세포를 프라이밍하도록 설계된 것을 포함한다.

[0473] 상기 조건은 특정 배지, 온도, 산소 함량, 이산화탄소 함량, 시간, 제제(agents), 예를 들어 영양소, 아미노산, 항생제, 이온 및/또는 자극 인자, 예컨대 사이토카인, 케모카인(chemokines), 항원, 결합 파트너, 융합 단백질, 재조합 가용성 수용체 및 세포를 활성화시키기 위해 설계된 임의의 기타 제제 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0474] 일부 구현예에서, 자극 조건 또는 제제는 TCR 복합체의 세포내 신호 전달 도메인을 활성화할 수 있는 하나 이상의 제제(예를 들어, 리간드)를 포함한다. 일부 측면에서, 상기 제제는 T 세포에서 TCR/CD3 세포내 신호 전달 계단식 다단계 반응을 켜거나 개시한다. 상기 제제는 항체, 예컨대 TCR에 특이적인 것, 예를 들어 항-CD3을 포함

할 수 있다. 일부 구현예에서, 자극 조건은 공자극 수용체, 예를 들어 항-CD28을 자극할 수 있는 하나 이상의 제제(예를 들어, 리간드)를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 제제 및/또는 리간드는 비드와 같은 고체 지지체 및/또는 하나 이상의 사이토카인에 결합될 수 있다. 선택적으로, 증폭 방법은 (예를 들어, 적어도 약 0.5ng/ml 이상의 농도에서) 배양 배지에 항-CD3 및/또는 항-CD28 항체를 첨가하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 자극제는 IL-2, IL-15 및/또는 IL-7을 포함한다. 일부 측면에서, IL-2 농도는 적어도 약 10단위/ml 이다.

[0475] 일부 관점에서, 인큐베이션은 예컨대 미국 특허 번호 6,040,177 Riddell et al., Klebanoff et al. (2012) J Immunother. 35(9): 651-660, Terakura et al. (2012) Blood.1:72-82 및/또는 Wang et al. (2012) J Immunother. 35(9):689-701에 기술된 기술에 따라 수행된다.

[0476] 일부 구현예에서, T 세포는 배양 개시 조성물 배양보조 세포, 예컨대 비분할 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)에 첨가하고(예를 들어 생성된 세포 집단은 증폭될 초기 집단 중 각각의 T 림프구에 대해 적어도 약 5, 10, 20 또는 40 이상의 PBMC 배양보조 세포를 함유하도록); 상기 배양물을 인큐베이션(예를 들어 T 세포 수를 증폭하기에 충분한 시간 동안)하여 증폭된다. 일부 측면에서, 비분할 배양보조 세포는 감마-조사된(gamma-irradiated) PBMC 배양보조 세포를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, PBMC에 약 3000 내지 3600 라드(rad) 범위의 감마선을 조사하여 세포 분열을 방지한다. 일부 측면에서, 배양보조 세포는 T 세포의 집단의 첨가 전에 배양 배지에 첨가된다.

[0477] 일부 구현예에서, 자극 조건은 인간 T 림프구의 성장에 적합한 온도, 예를 들어, 적어도 약 25°C 이상, 일반적으로 적어도 약 30°C 이상 및 일반적으로 (약) 37°C를 포함한다. 선택적으로, 인큐베이션은 배양보조 세포로서 비분할 EBV 형질전환 림프아구 세포(LCL)를 첨가하는 것을 더 포함할 수 있다. LCL은 약 6000 내지 10,000 라드 범위의 감마선으로 조사될 수 있다. 일부 측면에서, LCL 배양보조 세포는 임의의 적합한 양으로 제공되며, 예컨대 LCL 배양보조 세포 대 초기 T 림프구의 비율이 적어도 약 10:1 이상으로 제공된다.

[0478] **III. 조성물**

[0479] 본원에 제공된 바와 같은 결합 분자, 예컨대 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 조성물, 예컨대 약학 조성물 및 제형이 또한 제공된다. 본원에 제공된 바와 같은 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 조성물, 예컨대 약학 조성물 및 제형이 또한 제공된다. 조성물 및 제형은 일반적으로 하나 이상의 선택적으로 허용가능한 운반체 또는 부형제를 포함한다.

[0480] 용어 “약학적 제형(pharmaceutical formulation)”은 그 안에 함유된 활성 성분의 생물학적 활성이 효과적인 수 있도록 하는 형태이고, 상기 제형이 투여되는 대상체에 허용 가능하지 않을 정도로 독성인 추가 성분을 함유하지 않는 조제품(preparation)을 지칭한다.

[0481] “약학적으로 허용 가능한 운반체(pharmaceutically acceptable carrier)”는 활성 성분 외의 약학적 제형 안에 있는 성분을 지칭하고, 이는 대상체에 무독성이다. 약학적으로 허용 가능한 운반체는 완충제, 부형제, 안정제 또는 보존제를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0482] 일부 측면에서, 운반체의 선택은 특정 세포, 결합 분자 및/또는 항체 및/또는 투여 방법에 의해 부분적으로 결정된다. 따라서, 적합한 제형이 다양하게 존재한다. 예를 들어, 약학 조성물은 보존제를 함유할 수 있다. 적합한 보존제는 예를 들어, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 벤조산 나트륨 및 염화 벤잘코늄을 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 2개 이상의 보존제의 혼합물이 사용된다. 보존제 또는 이의 혼합물은 통상적으로 전체 조성물의 약 0.0001% 내지 약 2 중량%의 양으로 존재한다. 운반체는 예를 들어, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)]에 기재되어 있다. 약학적으로 허용 가능한 운반체는 일반적으로 사용된 용량 및 농도에서 수용체에게 무독성이며, 인산염, 구연산염 및 기타 유기산과 같은 완충제; 아스코르브산 및 메티오닌을 포함한 항산화제; 보존제(예컨대 옥타데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드; 헥사메토늄 클로라이드; 벤잘코늄 클로라이드; 벤제토늄 클로라이드; 페놀, 부틸 또는 벤질 알코올; 메틸 또는 프로필 파라벤과 같은 알킬 파라벤; 카테콜; 레조르시놀; 시클로 헥사놀; 3- 펜탄올; 및 m-크레졸); 저분자량(약 10 잔기 미만) 폴리펩타이드; 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린과 같은 단백질; 폴리비닐피롤리돈과 같은 친수성 중합체; 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌 또는 리신과 같은 아미노산; 글루코스, 마노스 또는 텍스트린을 포함하는 당당류, 이당류 및 다른 탄수화물; EDTA와 같은 킬레이트제; 수크로스, 만니톨, 트레할로스 또는 솔비톨과 같은 설탕; 나트륨과 같은 염 형성 카운터 이온; 금속 복합체(예를 들어, Zn-단백질 복합체); 및/또는 폴리 에틸렌 글리콜(PEG)과 같은 비이온 계면활성제를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0483] 일부 측면에서 완충제가 조성물에 포함된다. 적합한 완충제에는 예를 들어, 구연산, 구연산 나트륨, 인산, 인산



칼륨 및 다양한 다른 산 및 염이 포함된다. 일부 측면에서, 2개 이상의 완충제의 혼합물이 사용된다. 완충제 또는 이의 혼합물은 통상적으로 전체 조성물의 약 0.001중량% 내지 약 4 중량%의 양으로 존재한다. 투여 가능한 약학 조성물의 제조 방법은 공지되어 있다. 예시적인 방법이 예를 들어, 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins; 21st ed. (May 1, 2005)]에 보다 상세하게 기술되어 있다.

[0484] 일부 측면에서, 조성물은 보존제를 함유할 수 있다. 적합한 보존제는 예를 들어, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 벤조산 나트륨 및 염화 벤잘코늄을 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 2개 이상의 보존제의 혼합물이 사용된다. 보존제 또는 이의 혼합물은 통상적으로 전체 조성물의 약 0.0001% 내지 약 2 중량%의 양으로 존재한다. 운반체는 예를 들어, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)]에 기재되어 있다. 허용 가능한 운반체는 인산염, 구연산염 및 기타 유기산과 같은 완충제; 아스코르브산 및 메티오닌을 포함한 항산화제; 보존제(예컨대 옥타데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드; 헥사메토늄 클로라이드; 벤잘코늄 클로라이드; 벤제토늄 클로라이드; 페놀, 부틸 또는 벤질 알코올; 메틸 또는 프로필 파라벤과 같은 알킬 파라벤; 카테콜; 레조르시놀; 시클로 헥사놀; 3- 펜탄올; 및 m-크레졸); 저분자량(약 10 잔기 미만) 폴리펩타이드; 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린과 같은 단백질; 폴리비닐피롤리돈과 같은 친수성 중합체; 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌 또는 리신과 같은 아미노산; 글루코스, 마노스 또는 텍스트린을 포함하는 당당류, 이당류 및 다른 탄수화물; EDTA와 같은 킬레이트제; 수크로스, 만니톨, 트레할로스 또는 솔비톨과 같은 설탕; 나트륨과 같은 염 형성 카운터 이온; 금속 복합체(예를 들어 Zn-단백질 복합체); 및/또는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)과 같은 비이온 계면활성제를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0485] 항체의 제형은 동결 건조된 제형 및 수용액을 포함할 수 있다.

[0486] 일부 구현예에서 조성물은 멸균 액체 제제로서, 예를 들어, 등장성 수용액, 현탁액, 에멀션, 분산액 또는 점성 조성물로 제공되며, 이는 일부 측면에서 선택된 pH로 완충될 수 있다. 액체 제제는 일반적으로 겔, 다른 점성 조성물 및 고체 조성물보다 제조가 보다 용이하다. 또한, 액체 조성물은 특히 주사에 의해 투여하기가 다소 더 편리하다. 반면에, 점성 조성물은 적절한 점도 범위 내에서 제형화되어 특정 조직과의 보다 긴 접촉 시간을 제공할 수 있다. 액체 또는 점성 조성물은 예를 들어, 물, 식염수, 인산 완충 식염수, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 액상 폴리에틸렌 글리콜) 및 이의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 배지일 수 있는 운반체를 포함할 수 있다.

[0487] 멸균 주사용 용액은 적합한 운반체, 희석제 또는 멸균수, 생리식염수, 포도당, 텍스트로스 등과 같은 부형제와의 혼합제와 같은 용매에 결합 분자를 통합함으로써 제조될 수 있다. 조성물은 또한 냉동 건조될 수 있다. 조성물은 원하는 투여 경로 및 제제에 따라, 습윤제, 분산제 또는 유화제(예를 들어, 메틸셀룰로오스), pH 완충제, 겔화 또는 점도 향상 첨가제, 보존제, 향미제, 색소 등과 같은 보조 물질을 함유할 수 있다. 일부 측면에서, 적합한 제조를 위하여 표준 텍스트를 참조할 수 있다.

[0488] 항균 보존제, 항산화제, 킬레이팅제 및 완충제를 포함한, 조성물의 안정성 및 멸균성을 향상시키는 다양한 첨가제를 첨가할 수 있다. 미생물의 작용의 예방은 다양한 항균 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산 등에 의해 보장될 수 있다. 주사용 약학적 형태의 장기간 흡수를 흡수를 지연시키는 제제, 예를 들어, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴의 사용에 의해 초래될 수 있다.

[0489] 조성물은 또한 냉동 건조될 수 있다. 조성물은 습윤제, 분산제 또는 유화제(예를 들어, 메틸셀룰로오스), pH 완충제, 겔화 또는 점도 향상 첨가제, 보존제, 색소 등과 같은 보조 물질을 함유할 수 있다. 일부 측면에서, 적합한 제조를 위하여 표준 텍스트를 참조할 수 있다.

[0490] 생체 내 투여에 사용될 제형은 일반적으로 멸균된다. 멸균은 예를 들어, 멸균 여과 막을 통한 여과에 의해 용이하게 달성될 수 있다.

[0491] **IV. 방법 및 용도**

[0492] 일부 구현예에서, 하나 이상의 항-이디오타입 항체의 사용을 포함하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 측면에서, 표적 항체, 예컨대 CAR 또는 CAR을 발현하는 세포를 측정 또는 검출하는 방법, 및 표적 항체의 활성화, 예컨대 CAR의 활성화 또는 CAR을 발현하는 세포의 활성을 변형시키는 방법이 본원에서 제공된다. 일부 측면에서, 표적 항체, 예컨대 CAR 또는 CAR을 발현하는 세포를 측정 또는 검출하는 방법이 본원에서 제공된다. 특정 구현예에서, 하나 이상의 항-이디오타입 항체는 CAR 및/또는 CAR을 발현하는 세포에 결합하고, 이를 검출하고, 확인하고, 정제하고, 선택하고, 및/또는 정량화한다. 일부 측면에서, 표적 항체의 활성화, 예컨대 CAR의 활성화 또는 CAR을 발현

하는 세포의 활성을 변형시키는 방법이 또한 본원에서 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 하나 이상의 항-이디오타입 항체를 키메라 항원 수용체 (CAR)를 발현하는 세포를 함유하거나 함유하는 것으로 여겨지는 세포 또는 샘플과 접촉시키고/거나 인큐베이션하는 하나 이상의 단계를 제공한다. 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 항-이디오타입 항체와 표적 항체, 예를 들어 CAR 사이의 복합체의 형성을 허용하는 조건 하에 조성물 또는 샘플로 처리되고, 인큐베이션되고, 및/또는 접촉된다. 일부 측면에서, 복합체는 CAR을 검출, 분리, 및/또는 측정하는 목적을 위해 이용될 수 있다. 일부 구현예에서, 복합체의 형성은 표적 항체, 예를 들어 CAR의 활성을, 예컨대 수용체 신호전달 활성을 자극함으로써, 또는 일부 구현예에서, 표적 항체, 예를 들어 CAR의 활성을, CAR과 항원의 회합을 방지함으로써 길항시킴으로써 변형시킨다. 일부 구현예에서, CAR은 표적 항체 1 또는 표적 항체 2, 또는 이의 항원-결합 단편을 발현하는 CAR이거나, 또는 예를 들어 WO 2019/090003 또는 WO 2016/090320에 기재된 바와 같은 CAR이고, 그의 내용은 본원에 참조로 포함된다.

**[0493] A. 검출/분리 방법**

**[0494]** 일부 구현예에서, 항체, 예를 들어 표적 항체를 검출, 결합, 선택 및/또는 분리하기 위한, 항-이디오타입 항체 중 하나 이상, 및/또는 이러한 항-이디오타입 항체 중 하나 이상을 함유하는 분자 (예컨대 접합체 및 복합체)의 사용을 포함하는 방법이 제공된다. 특정 구현예에서, 방법은 하나 이상의 항-이디오타입 항체를 샘플 및/또는 조성물에 접촉, 인큐베이션 및/또는 노출시키는 하나 이상의 단계를 제공한다.

**[0495]** 일부 구현예에서, 방법은 (a) 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편(예를 들어, 표적 항체 1 또는 표적 항체 2 또는 이의 항원-결합 단편)을 포함하는 조성물을, 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식하는, 본원에 제공된 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 본원에 제공된 항-이디오타입 항체 면역접합체와 접촉시키는 단계, 및 (b) 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합된 항-이디오타입 항체를 검출하는 단계를 포함한다.

**[0496]** 일부 구현예에서, 방법은 (a) 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편(예를 들어, 표적 항체 1 또는 표적 항체 2 또는 이의 항원-결합 단편)을 포함하는 CAR을 발현하는 세포를, 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식하는, 본원에 제공된 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 본원에 제공된 항-이디오타입 항체 면역접합체와 접촉시키는 단계, 및 (b) 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합된 항-이디오타입 항체를 검출하는 단계를 포함한다.

**[0497]** 일부 구현예에서, 방법은 (a) 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편(예를 들어, 표적 항체 1 또는 표적 항체 2 또는 이의 항원-결합 단편)을 포함하는 CAR을 발현하는 세포 집단, 또는 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편 (예를 들어, 표적 항체 1 또는 표적 항체 2 또는 이의 항원-결합 단편)에 결합된 세포를, 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식하는, 본원에 제공된 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 본원에 제공된 항-이디오타입 항체 면역접합체와 접촉시키는 단계, 및 (b) 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합된 항-이디오타입 항체를 검출하는 단계를 포함한다.

**[0498]** 일부 구현예에서, 샘플 및/또는 조성물은 하나 이상의 항-이디오타입 항체에 의해 결합되고/되거나 그에 의해 인식되는 표적 항체 및/또는 그의 항원 결합 단편을 가질 가능성이 있고/있거나 갖는 것으로 의심된다. 특정 구현예에서, 하나 이상의 항-이디오타입 항체에 의해 결합되고/되거나 그에 의해 인식되는 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 하나 이상의 융합 도메인을 함유하고/하거나 융합 단백질이다. 특정 구현예에서, 표적 항체 및/또는 이의 항원 결합 단편은 CAR이다. 특정 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 항-BCMA 항체 (예를 들어, 표적 항체 1, 표적 항체 2), 또는 이의 항원-결합 단편에 결합 및/또는 이를 인식하며, 이는 이러한 항-BCMA 항체 (예를 들어, 항체 단편)를 함유하는 CAR을 포함하는 키메라 분자 또는 접합체를 포함한다. 특정 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 하나 이상의 항-BCMA 항체 (예를 들어, 표적 항체 1 및 표적 항체 2), 또는 이의 항원-결합 단편에 결합 및/또는 이를 인식하며, 이는 이러한 항-BCMA 항체 (예를 들어, 항체 단편)를 함유하는 CAR을 포함하는 키메라 분자 또는 접합체를 포함한다.

**[0499]** 일부 구현예에서, 항-BCMA 표적 항체 또는 항원-결합 단편은 세포에 결합되거나 또는 세포의 표면 상에 발현된다. 일부 구현예에서, 항-BCMA 표적 항체 또는 항원-결합 단편은 키메라 항원 수용체 (CAR), 예컨대 세포의 표면 상에 발현된 CAR에 함유된다. 일부 구현예에서, 세포는 줄기 세포, 예를 들어 iPSC, 또는 면역 세포이다. 일부 구현예에서, 면역 세포는 T 세포이다. T 세포는 CD4+ T 세포 또는 CD8+ T 세포, 또는 그의 임의의 하위세트를 포함할 수 있다. 예를 들어, T 세포는 나이브 T (T<sub>N</sub>) 세포, 이펙터 T 세포 (T<sub>EFF</sub>), 기억 T 세포, 중앙-침윤 림프구 (TIL), 미성숙 T 세포, 성숙 T 세포, 헬퍼 T 세포, 세포독성 T 세포, 점막-연관 불변 T (MAIT) 세포, 자연 발생 및 적응 조절 T (T<sub>REG</sub>) 세포, 헬퍼 T 세포, 예컨대 TH1 세포, TH2 세포, TH3 세포, TH17 세포, TH9 세

포, TH22 세포, 여포성 헬퍼 T 세포, 알파/베타 T 세포, 및/또는 델타/감마 T 세포일 수 있다. 일부 구현예에서, 세포는 조직, 예를 들어, 심장, 혈관계, 침샘, 식도, 위, 간, 담낭, 췌장, 내장, 결장, 직장, 시상하부, 뇌하수체, 송과체, 갑상선, 부갑상선, 부신, 신장, 요관, 방광, 유방, 요도, 림프계, 피부, 근육, 뇌, 척수, 신경, 난소, 자궁, 고환, 전립선, 인두, 후두, 기관, 기관지, 폐, 횡격막, 뼈, 연골, 인대 또는 힘줄로부터 유래이다.

[0500] 일부 구현예에서, 세포는 대상체 (예를 들어, 인간 대상체)로부터 단리되거나 또는 샘플로부터 선택되고, 그의 세포의 항원-결합 도메인 내에 함유된 표적 CAR을 발현하도록 조작된 T 세포이다. 예를 들어, 일부 구현예에서, CAR-발현 T 세포의 조성물은 대상체 (예를 들어, 인간 대상체)로부터의 성분채집술 또는 백혈구성분채집술 샘플로부터 T 세포 (예를 들어, CD3+, 또는 CD4+ 및/또는 CD8+ T 세포)를 단리 또는 선택하는 단계, 단리된 T 세포를 (예를 들어, 항-CD3/항-CD28 시약, 예컨대 항-CD3/항-CD28 비드 (예를 들어, Dynabeads)로) 활성화시키는 단계, 및 이어서 활성화된 세포를 그의 세포의 항원-결합 도메인 내에 함유된 표적 항-BCMA CAR을 암호화하는 벡터로 형질도입시키는 단계를 포함하는 방법에 의해 생산될 수 있다. 일부 경우에, 형질도입된 T 세포는 CAR-발현 T 세포의 증식 또는 확장을 위한 조건 하에 하나 이상의 자극 시약 (예를 들어, 재조합 IL-2, IL-7 및/또는 IL-15)의 존재 하에 추가로 인큐베이션 또는 배양될 수 있다. 일부 구현예에서, 제공된 방법은 표적 항-BCMA CAR-발현 T 세포를 함유하는 T 세포의 조성물을 제공된 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편과 접촉시키는 단계 및 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편과 결합된 T 세포를 검출 또는 선택하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 제공된 방법은 T 세포의 조성물 내의 표적 항-BCMA CAR-발현 T 세포의 수를 조성물 내의 총 세포 또는 총 T 세포와 비교하여 백분율 또는 수로서 정량화 또는 결정하는 데 사용될 수 있다.

[0501] 특정 구현예에서, 표적 항체, 예를 들어 CAR은 세포 내에 결합 또는 함유되지 않으며, 예를 들어 일부 구현예에서, 표적 항체는 분비된다. 특정 구현예에서, 항체는 세포의 표면으로부터 탈착, 제거 및/또는 용해된다.

[0502] 일부 구현예에서, 방법은 샘플 및/또는 표적 항체를 함유하거나 함유하는 것으로 의심되는 조성물을 항-이디오타입 항체와 인큐베이션, 처리 및/또는 접촉시키는 것을 포함한다. 특정 구현예에서, 인큐베이션은 조성물 중에 존재하는 표적 항체에 대한 항-이디오타입 항체의 결합을 허용하는 조건 하에, 예를 들어 항-이디오타입 항체 및 표적 항체를 함유하는 복합체를 형성한다.

[0503] 일부 구현예에서 상기 방법은 표적 항-BCMA 항체, 또는 표적 항체를 함유하는 것으로 의심되는 표적 항-BCMA CAR을 함유하거나 함유하는 샘플 및/또는 조성물을 항-이디오타입 항체와 함께 인큐베이션, 처리 및/또는 접촉시키는 것을 포함한다. 예를 들어, 샘플 또는 조성물은 표적 항-BCMA CAR을 발현하는 것으로 알려져 있거나 함유하는 것으로 의심되는 T 세포와 같은 세포의 조성물을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 인큐베이션은 조성물 중에 존재하는 표적 항-BCMA 항체에 대한 항-이디오타입 항체의 결합을 허용하는 조건 하에, 예를 들어 항-이디오타입 항체 및 표적 항-BCMA 항체를 함유하는 복합체를 형성한다.

[0504] 일부 구현예에서, 샘플 및/또는 조성물은 표적 항체, 예를 들어 CAR을 함유하거나 이를 함유하는 것으로 의심된다. 특정 구현예에서, 샘플 및/또는 조성물은 표적 항체, 예를 들어 CAR을 발현하는 세포를 함유하거나 이를 함유하는 것으로 의심된다. 특정 구현예에서, 세포는 표적 항-BCMA 항체를 함유하는 세포의 항원-결합 도메인을 갖는 CAR을 발현하는 T 세포이다. 일부 구현예에서, T 세포는 CD3+ T 세포이다. 일부 구현예에서, T 세포는 CD8+ T 세포이다. 일부 구현예에서, T 세포는 CD4+ T 세포이다. 일부 구현예에서, 조성물은 CD4+ 및 CD8+ T 세포를 포함하는 표적화 항-BCMA CAR을 발현하는 T 세포를 함유한다. 일부 구현예에서, 샘플 또는 조성물은 생체 외에서 표적 항-BCMA CAR로 생산되거나 조작된 T 세포의 샘플, 예를 들어 대상체로부터의 생물학적 샘플 (예를 들어, 성분채집술 또는 백혈구 성분채집술 샘플)로부터 단리된 T 세포이다. 일부 구현예에서, 샘플 또는 조성물은 대상체로부터의 샘플, 예를 들어 표적 항-BCMA CAR-발현 T 세포를 함유하는 치료 조성물의 용량을 이전에 투여받은 대상체로부터 직접 수득된 표적 항-BCMA CAR-발현 T 세포를 함유하는 것으로 공지되거나 의심되는 샘플이다. 특정 구현예에서, 샘플은 생물학적 샘플이다. 특정 구현예에서, 샘플은 혈청 샘플 또는 혈액 샘플이다. 일부 구현예에서, 생물학적 샘플은 하나 이상의 면역 세포를 함유한다. 일부 구현예에서, 생물학적 샘플은 조직, 예컨대 결합 조직, 근육 조직, 신경 조직, 또는 상피 조직이거나 이로부터 유래된다. 특정 구현예에서, 생물학적 샘플은 심장, 혈관계, 침샘, 식도, 위, 간, 담낭, 췌장, 내장, 결장, 직장, 시상하부, 뇌하수체, 송과체, 갑상선, 부갑상선, 부신, 신장, 요관, 방광, 유방, 요도, 림프계, 피부, 근육, 뇌, 척수, 신경, 난소, 자궁, 고환, 전립선, 인두, 후두, 기관, 기관지, 폐, 횡격막, 뼈, 연골, 인대 또는 힘줄이거나 이로부터 유래된다. 특정 구현예에서, 생물학적 샘플은 인간 대상체로부터 채취, 수집, 및/또는 수득된다. 특정 구현예에서, 샘플은 살아있는 및/또는 온전한 세포를 함유한다. 일부 구현예에서, 샘플은 파괴되고/되거나 용해된 균질물 및/또는 세포이거나 이를 함유한다. 일부 구현예에서, 생물학적 샘플은 혈액, 혈청, 및/또는 조직으로부터 단리된



단백질 및/또는 항체를 함유한다.

[0505] 특정 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 표적 항체, 예를 들어 CAR과 복합체를 형성할 수 있거나 또는 이를 형성할 수 있다. 특정 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 예를 들어 CAR에 함유된 표적 항체와 복합체를 형성할 수 있거나 또는 이를 형성할 수 있다. 특정 구현예에서, 복합체는, 예를 들어 조성물 또는 샘플에서 표적 항체의 검출, 식별, 측정 및/또는 정량화를 가능하게 하기 위해, 예를 들어 검출, 측정, 정량화 및/또는 평가된다. 특정 구현예에서, 방법은 복합체가 샘플에서 항-이디오타입 항체와 표적 항체 사이에 형성되는지의 여부를 검출하는 것, 및/또는 이러한 결합의 존재 또는 부재 또는 수준을 검출하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 복합체는 검출가능한 표지를 함유한다. 특정 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 검출가능한 표지를 함유하는 면역접합체이다. 특정 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 검출가능한 표지와 접합되거나, 이에 결합되거나, 및/또는 이에 부착된다. 일부 구현예에서, 복합체는 항-이디오타입 항체, 예를 들어 검출가능한 표지와 접합되거나, 이에 결합되거나, 및/또는 이에 부착된 2차 항체에 결합하거나 및/또는 이를 인식하는 항체를 함유한다.

[0506] 일부 구현예에서, 예를 들어 샘플 또는 조성물에서 표적 항체를 검출, 정량화, 검출 및/또는 평가하는 방법은 표적 항체 및 항-이디오타입 항체의 복합체를 검출하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 복합체는 검출가능한 표지를 함유한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체는 검출가능한 모이어티에 직접적으로 또는 간접적으로 접합될 수 있다. 일부 예에서, 하나 이상의 항체는 결합의 검출을 허용하도록 변형된다. 예를 들어, 항체는 직접적인 검출 또는 2차 제제를 통한 검출을 허용하는 검출가능한 분자에 접합될 수 있다. 일부 구현예에서, 표지는 검출가능한 표지 (예를 들어, 형광 염료 표지)이다. 일부 구현예에서, 표지는 친화성 표지 (예를 들어, 비오틴 표지)이다. 표지를 항체에 직접적으로 또는 간접적으로 부착시키는 방법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 표지 및 표지화 키트는 예컨대 인비트로젠 코퍼레이션 (Invitrogen Corp), 미국 캘리포니아주 칼스배드 소재로부터 상업적으로 입수가 가능하다. 일부 구현예에서, 표지는 검출 검정에서 사용하기에 상용성이다. 일부 구현예에서, 표지는 진단 분석에서 사용하기에 상용성이다. 본원에서 고려되는 표지는 형광 염료, 형광 단백질, 방사성 동위원소, 발색단, 금속 이온, 금 입자 (예를 들어, 콜로이드성 금 입자), 은 입자, 강한 광 산란 특성을 갖는 입자, 자성 입자 (예를 들어, 자성 비드 입자, 예컨대 Dynabeads® 자성 비드), 폴리킵타이드 (예를 들어, FLAG™ 태그, 인간 인플루엔자 헤마글루티닌 (HA) 태그 등), 효소, 예컨대 퍼옥시다제 (예를 들어, 양고추냉이 퍼옥시다제) 또는 포스파타제 (예를 들어, 알칼리성 포스파타제), 스트렙타비딘, 비오틴, 발광 화합물 (예를 들어, 화학발광 기질), 올리고뉴클레오타이드, 특이적 결합 쌍의 구성원 (예를 들어, 리간드 및 그의 수용체) 및 상기 항체에 직접적으로 또는 간접적으로 부착될 때 항체를 가시화 또는 검출하는 데 사용되는 관련 기술분야에 널리 공지된 다른 표지를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 일부 구현예에서, 표지는 양고추냉이 퍼옥시다제이고, 이는 양고추냉이 퍼옥시다제의 존재 하에 색 변화를 생성하는 적절한 기질을 첨가함으로써 검출될 수 있다. 일부 구현예에서, 표지는 콜로이드성 금 입자이고, 이는 금 입자의 응집으로 인한 용액에서의 색 변화를 검출함으로써 검출될 수 있다. 금 입자 표지된 항체를 검출하는 다른 방법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다 (Dykman et al. (2011) Acta Naturae. 3(2):34-55 참조). 일부 예에서, 항체는 2차 시약, 예컨대 본원에 제공된 바와 같은 1차 항체에 결합하고 검출가능한 단백질, 예컨대 형광 프로브 또는 검출가능한 효소, 예컨대 양고추냉이 퍼옥시다제에 커플링된 2차 항체 시약을 사용하여 검출될 수 있다.

[0507] 특정 구현예에서, 복합체는 검출가능한 표지로 탐침되고/되거나 접촉된다. 일부 구현예에서, 복합체는 임의의 적합한 방법 또는 수단, 예컨대 비제한적으로 유세포 분석, 면역세포화학, 면역조직화학, 웨스턴 블롯 분석, 및 ELISA에 의해 검출된다. 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 결합된 세포는 친화성-기반 분리, 예를 들어 면역친화성-기반 분리에 의해 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 친화성-기반 분리는 유세포 분석에 의한 것이다. 일부 구현예에서, 상기 친화성-기반 분리는 자기 활성화된 세포 분류(magnetic activated cell sorting)에 의한 것이다. 일부 구현예에서, 상기 친화성-기반 분리는 친화성 크로마토그래피에 의한 것이다. 일부 구현예에서, 친화성-기반 분리는 친화성 크로마토그래피에 의한 것이고, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 지지체 또는 고정상에 가역적으로 결합 또는 고정된다.

[0508] 일부 구현예에서, 샘플 또는 조성물은 고체 지지체 또는 고체 지지체를 포함하는 장치의 존재 하에 또는 그 상에 또는 그 내에 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편과 혼합된다. 일부 구현예에서, 샘플 또는 조성물은 하나 이상의 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편과 혼합되어 혼합물을 생성하고, 이어서 혼합물을 고체 지지체 또는 고체 지지체를 포함하는 장치에 적용한다. 본원의 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편은 고체 지지체에 직접적으로 또는 간접적으로 부착된다. 일부 구현예에서, 접촉은 샘플 또는 조성물 및 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편의 인큐베이션을 포함한다. 하나 이상의 인큐베이션은 샘플을 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 항체와 접촉시킨 후 샘플을 하나 이상의 항체와 접촉시키기에 적합한 시간,

예컨대 적어도 (약) 30초, 1분, 5분, 10분, 15분, 20분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 3시간, 6시간, 또는 12시간 이상 동안, 그러나 약 24시간 이하 동안일 수 있다. 일부 구현예에서, 접촉은 (약) 0 ° C 내지 약 50 ° C, 예컨대 전형적으로 2 ° C 내지 8 ° C 또는 23 ° C 내지 28 ° C 또는 37 ° C 내지 42 ° C의 온도에서 일어난다. 일부 구현예에서, 방법은 고체 지지체 상에 결합된 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편을 보유하고/거나 복합체를 복합체의 부분이 아닌 샘플의 부분으로부터 분리하기 위한 조건 하에 접촉 또는 인큐베이션한 후 하나 이상의 세척 단계를 포함할 수 있다.

[0509] 일부 구현예에서, 접촉은 예를 들어 조성물 중 세포에 의해 발현된 CAR에 함유된 항-BCMA 표적 항체에 결합된 항체 또는 항원-결합 단편을 포함하는 복합체를 형성하기 위한 조건 하에 수행된다. 일부 구현예에서, 결합의 검출은 단백질 표적과 결합제 (예를 들어, 항체) 사이의 결합, 예컨대 비제한적으로 분광광도측정, 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC), 면역분석, 예컨대 효소결합면역흡착분석 (ELISA), 웨스턴 블롯, 자동화 영상화, 면역조직화학, 유세포 분석, 어레이의 고처리량 스크리닝, 예컨대 마이크로어레이 또는 나노어레이 및 표면 플라즈몬 공명을 검출하기 위한 관련 기술분야에 통상적으로 공지된 검출 기술에 의해 달성될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체는, 비제한적으로 효소-결합 면역흡착 검정 (ELISA) 또는 다른 유사한 면역분석, 예컨대 샌드위치 ELISA 또는 경쟁적 ELISA; 면역조직화학 (IHC); 유세포 분석 또는 웨스턴 블롯을 포함하는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 임의의 결합 검정 또는 면역분석을 사용하여, 예를 들어 조성물 중 세포에 의해 발현된 CAR에 함유된 항-BCMA 표적 항체를 검출할 수 있다.

[0510] 일부 구현예에서, 예를 들어 샘플 또는 조성물에서 표적 항체를 검출, 정량화 및/또는 평가하기 위한 제공된 방법은 카트리지-기반 유동 방법을 사용하여 수행된다 (예를 들어, WO 2011/128893, WO 2014/097286, WO 2014/097287, US 2014/0170678, US 2015/0330971 (이의 내용은 그 전문이 참조로 포함됨) 참조). 일부 구현예에서, 카트리지-기반 유동 방법은 미세유체 장치, 예를 들어 미세유체 카트리지 및 카트리지 취급 유닛을 포함하는 장치를 사용하여 수행된다. 특정 측면에서, 카트리지-기반 유동 방법의 사용은 카트리지 취급 유닛에서 시스 유체의 특수 세정, 유지 또는 사용에 대한 필요성을 제거한다. 일부 구현예에서, 이러한 방법은 예를 들어 본원에 제공된 항-이디오타입 항체에 의해 인식되는 항체 또는 그의 단편을 함유하는 재조합 폴리펩타이드, 예를 들어 CAR을 발현하는 세포 요법의 생성과 관련하여 제조, 분석 및/또는 품질 제어 방법의 일부로서 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 이러한 방법은 예를 들어 개체에서 요법에 사용하기 위해 조작된 세포에서 조작된 수용체의 발현을 검출, 검정 및/또는 확인하는 것을 포함하는 시험 목적을 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 이러한 방법은 개체에 투여될 CAR-T 세포의 용량을 결정하는데 사용된다. 특정 구현예에서, 세포 조성물은 CAR 발현 T 세포를 생성하는 과정에서 임의의 단계에서 시험될 수 있다. 특정 구현예에서, 세포의 샘플은 공정의 임의의 단계에서 세포 조성물로부터 수집될 수 있고, 예를 들어 추후 시험 및/또는 분석을 위해 동결냉동 (cryofreezing) 및/또는 냉동보존에 의해 저장될 수 있다. 시험된 조성물은 예를 들어 세포 및 제약상 허용되는 수용자 및/또는 동결보존제를 함유하는 것을 포함하는 약학 조성물일 수 있다.

[0511] 일부 구현예에서, 카트리지-기반 유동 방법은 자동화된 방법(예를 들어, 최소 조작자 투입을 필요로 하는 것)이다. 특정 측면에서, 자동화된 방법은 조작자 및/또는 고가의 장비와 관련된 비용을 감소시킨다. 특정 측면에서, 자동화된 방법은 전통적인 검정, 예를 들어, 유세포 분석 검정을 사용하는 것보다 더 용이하고 더 빠르게 수행된다. 특정 측면에서, 자동화된 방법은 샘플의 프로세싱 시간을, 예를 들어, 샘플 당 약 30 내지 40분으로 감소시킨다. 일부 구현예에서, 자동화된 방법은 전통적인 검정을 사용하여 수행되는 것보다 더 일반되고 견고하다.

[0512] 일부 구현예에서, 미세유체 장치는 벤치탑 기구(benchtop instrument)이다. 특정 측면에서, 미세유체 장치의 더 작은 풋프린트는 세포 처리 또는 시험실에서 장치의 직접적인 배치를 허용한다. 특정 측면에서, 룸 및/또는 실험실 사이에서 이동될 필요가 있는 샘플의 양은 감소되고, 이에 의해 샘플을 전달하는 것과 연관된 운율 문제의 정제 및/또는 연쇄를 감소시킨다.

[0513] 일부 구현예에서, 미세유체 카트리지는 샘플 조성물 챔버를 포함한다. 일부 구현예에서, 미세유체 카트리지는 블리스터 구획을 포함한다. 일부 구현예에서, 미세유체 카트리지는 유체 혼합에 적합한 처리 구획을 포함하고, 상기 처리 구획은 샘플 조성물 챔버 및 블리스터와 유체 연통한다. 일부 구현예에서, 미세유체 카트리지는 판독 구역을 포함하는 평가 챔버를 포함하고, 여기서 평가 챔버는 처리 챔버와 유체 연통한다. 일부 구현예에서, 판독 구역은 판독 구역을 통과할 때 샘플의 분석을 허용한다.

[0514] 일부 구현예에서, 샘플은 샘플 조성물 챔버 내부에 배치된다. 일부 구현예에서, 블리스터는 본원에 제공된 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 함유한다. 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 검출가능한 표지, 예를 들어 형광 태그에 접합된다. 일부 구현예에서, 미세유체 카트리지는 카트리



지 취급 유닛 내로 삽입된다. 일부 구현예에서, 카트리지 취급 유닛은 샘플을 치료 구획에서 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉시키고/거나 혼합한다. 일부 구현예에서, 접촉시키고/거나 혼합하는 것은 표적 항체, 예를 들어 CAR, 및 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 복합체의 형성을 유도한다.

[0515] 다른 구현예에서, 샘플은 건조-다운 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 함유하는 튜브에 첨가된다. 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 검출가능한 표지, 예를 들어 형광 태그에 접합된다. 일부 실시형태에서, 튜브는 다른 건조-다운 시약, 예를 들어, 다른 표지된 항체, 염료, 또는 용해제를 추가로 함유한다. 일부 구현예에서, 튜브는 건조-다운 시약의 혼합 및/또는 재수화(rehydration)를 위해 볼텍싱(vortexed)된다. 일부 구현예에서, 혼합 후 샘플은 샘플 조성물 챔버 내부에 배치된다. 일부 구현예에서, 미세유체 카트리지는 카트리지 취급 유닛 내로 삽입된다.

[0516] 일부 구현예에서, 카트리지 취급 유닛은 판독 구역을 통해 샘플의 개별 세포를 유동시킨다. 일부 구현예에서, 카트리지 취급 유닛은 표적 항체, 예를 들어 CAR에 결합된 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로부터의 형광 신호를 측정한다. 일부 구현예에서, 형광 신호는 광전자 유닛을 사용하여 측정된다. 일부 구현예에서, 형광 신호는 스펙트럼 분석을 사용하여 분석된다.

[0517] 일부 구현예에서, 표적 항체 또는 항원-결합 단편은 세포에 결합되거나 또는 세포의 표면 상에 발현된다. 특정 구현예에서, 표적 항체, 예를 들어 CAR은 세포 내에 결합 또는 함유되지 않으며, 예를 들어 일부 구현예에서, 표적 항체는 분비된다. 특정 구현예에서, 항체는 세포의 표면으로부터 탈착, 제거 및/또는 용해된다.

[0518] 일부 구현예에서, 표적 항체 또는 항원-결합 단편은 키메라 항원 수용체 (CAR), 예컨대 세포의 표면 상에 발현된 CAR에 함유된다. 일부 구현예에서, 세포는 줄기 세포, 예를 들어 iPSC, 또는 면역 세포이다. 일부 구현예에서, 면역 세포는 T 세포, 예를 들어, CD4+ T 세포, CD8+ T 세포, 나이브 T (T<sub>N</sub>) 세포, 이펙터 T 세포 (T<sub>EFF</sub>), 기억 T 세포, 중앙-침윤 림프구 (TIL), 미성숙 T 세포, 성숙 T 세포, 헬퍼 T 세포, 세포독성 T 세포, 점막-연관 불변 T (MAIT) 세포, 자연 발생 및 적응 조절 T (Treg) 세포, 헬퍼 T 세포, 예컨대 TH1 세포, TH2 세포, TH3 세포, TH17 세포, TH9 세포, TH22 세포, 여포성 헬퍼 T 세포, 알파/베타 T 세포, 및/또는 델타/감마 T 세포이다. 일부 구현예에서, 세포는 조직, 예를 들어, 심장, 혈관계, 침샘, 식도, 위, 간, 담낭, 췌장, 내장, 결장, 직장, 시상하부, 뇌하수체, 송과체, 갑상선, 부갑상선, 부신, 신장, 요관, 방광, 유방, 요도, 림프계, 피부, 근육, 뇌, 척수, 신경, 난소, 자궁, 고환, 전립선, 인두, 후두, 기관, 기관지, 폐, 횡격막, 뼈, 연골, 인대 또는 힘줄로부터 유래이다.

[0519] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 표적 항체는 항-BCMA 항체이다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-BCMA 항체는, 예를 들어, 섹션 I에 기재된 바와 같이, 표적 항체 1이다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-BCMA 항체는, 예를 들어, 섹션 I.A에 기재된 바와 같이, 표적 항체 2이다.

[0520] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 표적 항체 1에 결합하거나 이를 인식하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 표적 항체 2에 결합하거나 이를 인식하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 예컨대, 본원, 예를 들어, 섹션 I.A에 기술된 바와 같은 임의의 그러한 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 표적 항체 1 및/또는 표적 항체 2에 결합하거나 이를 인식하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 예컨대, 본원, 예를 들어, 섹션 I.B에 기술된 바와 같은 임의의 그러한 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다.

[0521] **B. 세포 자극에의 사용**

[0522] 일부 구현예에서, 제공된 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 작용제이고/거나 이를 함유하는 접합체 또는 키메라 수용체를 포함하는 표적 항체, 예컨대 항-BCMA 항체 (예를 들어, 표적 항체 1 또는 표적 항체 2), 또는 이의 항원-결합 단편을 발현하는 세포를 자극하기 위한 특이적 활성을 나타낸다. 일부 구현예에서, CAR-발현 또는 다른 키메라 수용체-발현 세포, 예컨대 T 세포의 자극 또는 활성화를 위한, 제공된 항-이디오타입 항체, 및 하나 이상의 이러한 항-이디오타입 항체를 함유하는 분자 (예컨대 접합체 및 복합체)의 사용을 수반하는 방법이 제공된다. 일부 측면에서, CAR 또는 다른 수용체는 표적 항체, 예컨대 항-BCMA 항체 (예를 들어, 표적 항체 1 또는 표적 항체 2), 또는 이의 항원-결합 단편을 포함한다.

[0523] 일부 구현예에서, 방법은 유전자 조작된 T 세포를 제조하는 방법과 관련하여 사용될 수 있으며, 예를 들어 유전자 조작된 T 세포 또는 표적 항체를 포함하는 CAR과 같은 키메라 수용체를 암호화하는 핵산 분자가 도입된 다른

세포를, 예를 들어 형질감염, 형질도입, 또는 핵산 전달의 비-바이러스 수단, 예컨대 트랜스포손-기반 접근법에 의해 확장시키는 방법에서 사용될 수 있다. 일부 측면에서, 표적 항체는 항-BCMA 항체 (예를 들어, 표적 항체 1 또는 표적 항체 2), 또는 이의 항원-결합 단편이다. 특정 구현예에서, 표적 항체는 CAR, 예를 들어 항-BCMA CAR 이거나 또는 그를 함유한다. 특정 구현예에서, 항-BCMA CAR은 항-BCMA 항체, 예컨대 표적 항체 1 또는 표적 항체 2로부터 유래되고/거나 그로부터 유래된 scFv를 함유한다.

[0524] 일부 구현예에서, 방법은 CAR로 형질도입된 T 세포를 포함하는 샘플을 항-이디오타입 항체와 함께 인큐베이션하는 것을 포함한다. 특정 구현예에서, 방법은 CAR T 세포가 활성화되는지 또는 자극되는지 여부를, 예컨대 CAR T 세포에서 활성화 마커의 생존력, 증식, 및/또는 발현을 평가함으로써 검출하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 표적 항체는 항-BCMA 항체이다. 일부 구현예에서, 표적 항체는 표적 항체 1, 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 표적 항체 2, 또는 이의 항원-결합 단편이거나 또는 그로부터 유래된다.

[0525] 일부 구현예에서, 표적 항체, 예컨대 표적 항체 1 또는 표적 항체 2 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 CAR을 발현하는 세포를 포함하는 투입 조성물을, 표적 항체에 결합하거나 이를 인식하는 본원에서 기재된 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 함께 인큐베이션하여, 자극된 세포를 포함하는 산출 조성물을 생성하는 것을 포함하는, 세포를 자극하는 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 인큐베이션은 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 상기 CAR에 결합하는 조건 하에서 수행되고, 이로써 상기 투입 조성물 중 하나 이상의 세포에서 신호를 유도 또는 조절한다. 일부 구현예에서, 세포는 T 세포를 포함한다. 일부 구현예에서, 세포는 CD4+ 및/또는 CD8+ T 세포를 포함한다.

[0526] 일부 구현예에서, CAR을 발현하는 세포를 함유하는 투입 조성물을 CAR에 결합하고/하거나 CAR을 인식하는 항-ID 항체와 인큐베이션함으로써 CAR을 발현하는 세포를 자극하거나 증폭시키는 방법이 본원에서 제공된다. 일부 구현예에서, 항-ID 항체와 CAR 사이의 결합은 CAR을 발현하는 세포의 증폭을 유도하고, 이에 의해 증폭된 세포를 포함하는 산출 조성물을 생성한다.

[0527] 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 정제하는 방법이 또한 본원에서 제공되며, 상기 방법은: (a) 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 조성물을 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 특이적으로 결합하거나 이를 인식하는 본원에서 제공된 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 본원에서 제공된 면역접합체와 접촉시키는 단계, 및 (b) 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 복합체를 분리시키는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 복합체는 친화성-기반 분리에 의해 분리된다. 일부 구현예에서, 상기 친화성-기반 분리는 면역친화성-기반 분리이다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 친화성-기반 분리는 자성-기반 분리이다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 상기 친화성-기반 분리는 친화성 크로마토그래피다.

[0528] 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 하나 이상의 세포의 투입 조성물과 접촉 또는 인큐베이션되어 산출 조성물을 생성한다. 특정 구현예에서, 투입 세포 및/또는 투입 조성물은 투입 조성물의 세포의 적어도 일부에 대한 하나 이상의 변화를 생성함으로써 투입 조성물을 산출 조성물로 전환하는 조건 하에 처리, 인큐베이션 또는 접촉되는, 또는 바람직한, 조성물 및/또는 복수의 세포이다. 일부 구현예에서, 투입 세포는 면역 세포의 조성물, 예를 들어, CAR을 발현하는 세포를 함유하는 T 세포의 조성물이다. 특정 구현예에서, 투입 조성물 중 세포의 적어도 일부는 제공된 방법의 실행에 의해 생성된 산출 조성물에서 활성화, 증폭 및/또는 농축된다.

[0529] 특정 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 투입 조성물의 CAR 발현 세포를 증폭 또는 농축시킨다. 일부 구현예에서, 투입 조성물은 진핵 세포, 예컨대 포유동물 세포를 포함한다. 특정 구현예에서, 투입 조성물은 인간 세포를 함유한다. 일부 구현예에서, 투입 조성물은 혈액, 골수, 림프 또는 림프 기관으로부터 유래된 세포를 함유한다. 특정 구현예에서, 투입 조성물은 면역계의 세포, 즉 선천성 또는 적응성 면역의 세포, 예를 들어 림프구, 전형적으로 T 세포 및/또는 NK 세포를 비롯한 골수성 또는 림프성 세포를 함유한다. 일부 구현예에서, 투입 조성물은 줄기 세포, 예컨대 다능성 및 다능성 줄기 세포, 예컨대 유도된 다능성 줄기 세포 (iPSC)를 함유한다. 특정 구현예에서, 투입 조성물은 CD3<sup>+</sup> 세포를 함유한다. 특정 구현예에서, 투입 조성물은 CD4<sup>+</sup> 세포를 함유한다. 일부 구현예에서, 투입 조성물은 CD8<sup>+</sup> 세포를 함유한다. 일부 구현예에서, 투입 조성물은 CD4+ 세포의 조성물이다. 특정 구현예에서, 투입 조성물은 CD8+ 세포의 조성물이다.

[0530] 일부 구현예에서, 방법 및 작용제는 하나 이상의 천연 신호전달 분자, 예컨대 하나 이상의 공자극 수용체 또는 항원 수용체 또는 사이토카인 수용체가 결핍되거나 또는 하향조절되었지만, 항-Id 항체에 의해 인식되는 키메라 수용체, 예를 들어 CAR을 발현하는 T 세포를 자극할 수 있다. 일부 구현예에서, 투입 조성물의 세포는 CD28 또

는 다른 공자극 분자 또는 다른 신호전달 분자의 표면 발현에 대해 낮거나 또는 음성이다. 따라서, 일부 구현예에서, 제공된 작용제 및 방법은 원하는 신호 및/또는 이러한 신호의 완전한 정도를 제공하기 위해, 예를 들어 공자극 신호를 제공하고/거나 완전한 활성화를 달성하기 위해, CD28 또는 다른 내인성 신호전달 분자의 표면 발현을 필요로 하거나 또는 이에 좌우될 수 있는 특정 다른 활성화 또는 자극 작용제 또는 방법과 비교하여 특정 이점을 갖는다. 일부 구현예에서, 제공된 작용제 및 방법은 항-CD3/항-CD28 시약 (예를 들어, 비드)과 비교하여 이러한 측면에서 유리하고; 일부 측면에서, 제공된 항-ID 항체는 CD28 또는 다른 천연 신호전달 분자에 대해 낮거나 또는 음성인 세포의 활성화 또는 증식과 같은 원하는 효과를 자극하거나 달성할 수 있다는 점에서 유리하다. 일부 측면에서, 항-ID 항체로의 자극에 의한 CAR을 통한 신호전달은 단일 시약만을 사용하여 CAR을 통한 1차 및 2차 (공자극) 신호 둘 다를 생성한다. 일부 구현예에서, 투입 조성물은 낮은 수준의 CD28 또는 다른 내인성 신호전달 분자를 발현하는 CD3+ 세포를 포함한다. 일부 구현예에서, 투입 조성물은 CD28 음성이거나 또는 다른 내인성 신호전달 분자에 대해 음성인 CD3+ 세포를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-ID 항체는 낮은 수준의 CD28을 발현하는 세포 또는 CD28 음성인 세포의 활성화 및/또는 증폭을 자극한다. 일부 구현예에서, 세포는 고체 지지체에 고정되거나 또는 이에 결합된 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편과 접촉된다. 일부 구현예에서, 고체 지지체는 비드이다. 일부 구현예에서, 고체 지지체는 웰 또는 플레이트, 예를 들어 세포 배양 플레이트의 표면이다. 일부 예에서, 항-ID 항체는 가용성이다. 특정 구현예에서, 세포는 세포를 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편과 접촉시키기 전에 항-CD3/항-CD28 결합된 시약과 접촉되지 않는다.

[0531] 특정 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 CAR을 암호화하는 뉴클레오타이드로 형질도입 또는 형질감염된 세포의 투입 조성물에 적용, 접촉 또는 인큐베이션된다. 특정 구현예에서, 투입 세포를 항-이디오타입 항체와 인큐베이션, 처리 및/또는 접촉시키는 것은 CAR을 발현하는 세포의 증폭 및/또는 농축을 초래한다. 특정 구현예에서, 투입 세포를 항-이디오타입 항체와 인큐베이션, 처리 및/또는 접촉시키는 것은 CAR을 발현하지 않는 세포의 증폭 및/또는 농축을 초래하지 않는다. 특정 구현예에서, 투입 세포를 항-이디오타입 항체와 인큐베이션, 처리 및/또는 접촉시키는 것은 CAR을 발현하는 세포의 증폭 및/또는 농축보다 적어도 50%, 적어도 75%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 적어도 99.9% 또는 적어도 99.99% 미만인 CAR을 발현하지 않는 세포의 증폭 및/또는 농축을 초래한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항-이디오타입 항체는 낮은 형질도입 및/또는 형질감염 효율을 경험하고/하거나 낮은 양의 CAR 발현 세포를 함유하는 투입 조성물의 CAR 발현 세포를 증폭시키는데 사용된다. 특정 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 CAR을 발현하는 세포를 선택적으로 증폭 및/또는 농축시킨다.

[0532] 일부 구현예는 항-이디오타입 항체가 다클론성 자극, 예를 들면, 항-CD3 및/또는 항-CD28 항체 자극에 의해 세포를 증폭 및/또는 농축하는 것에 비해 낮은 형질도입 또는 형질감염 효율로 투입 조성물의 세포를 증폭 및/또는 농축하고/하거나 CAR을 발현하는 세포의 낮은 양을 갖는 데에 더욱 효과적이라는 것을 고려한다. 특정 구현예에서, 다클론성 자극은 투입 조성물에서 CAR을 발현하지 않는 세포 및 CAR을 발현하는 세포의 확장을 초래하고, 따라서, 일부 구현예에서, 특히 투입 조성물이 낮은 수의 CAR 발현 세포를 갖는 경우, CAR 발현 세포를 농축하는데 실패할 수 있다. 대조적으로, 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체와의 인큐베이션은 CAR 발현 세포의 선택적 확장을 초래하고, 따라서, 특정 구현예에서, CAR 발현 세포의 선택적 증폭 및/또는 농축을 초래할 것이다. 일부 구현예에서, 투입 세포를 항-이디오타입 항체와 인큐베이션, 접촉, 및/또는 처리하는 것은 다클론성 자극에 의한 것보다 CAR 발현 세포의 더 큰 농축 및/또는 증폭을 초래한다.

[0533] 특정 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 다클론 자극에 의해 증폭 및/또는 농축된 입력 세포보다 더 낮은 양의 바이러스 입자, 세포에 대한 바이러스 벡터 입자의 카피의 비, 및/또는 감염성 단위(IU)로 형질감염되고/되거나 형질도입된 입력 세포와 함께 인큐베이션되고, 그에 적용되고/되거나 접촉된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체와 함께 인큐베이션된 투입 조성물은 다클론 자극에 의해 증폭 및/또는 농축된 투입 조성물보다 세포당 (적어도) 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 또는 60 적은 IU로 형질도입된 세포로부터 생성된다. 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체와 함께 인큐베이션된 투입 조성물은 다클론 자극에 의해 증폭 및/또는 농축된 투입 조성물보다 (적어도)  $1 \times 10^5$  IU/mL,  $5 \times 10^5$  IU/mL,  $1 \times 10^6$  IU/mL,  $5 \times 10^6$  IU/mL,  $6 \times 10^6$  IU/mL,  $7 \times 10^6$  IU/mL,  $8 \times 10^6$  IU/mL,  $9 \times 10^6$  IU/mL 또는  $1 \times 10^7$  IU/mL 미만으로 형질도입된 세포로부터 생성된다.

[0534] 특정 구현예에서, 높은 IU/세포로 형질도입하는 것은 높은 형질도입 효율을 유도할 것이지만, 일부 구현예에서, 또한 높은 벡터 카피수(VCN)로 형질감염된 세포를 유도할 수 있으며, 이는 안전성 위험을 나타낼 수 있고 조절 기준을 충족하지 못할 수 있다. 특정 구현예에서, 세포로 형질도입되는 IU/세포를 낮추는 것은 형질도입 효율을



감소시킬 것이지만, VCN을 낮출 것이다. 특정 구현예에서, 세포로 형질도입되는 IU/세포를 증가시키는 것은 형질도입 효율을 증가시킬 것이지만, 또한 VCN을 증가시킬 것이다.

- [0535] 일부 구현예에서, 투입 조성물은 항-이디오타입 항체에 의해 결합되거나 그에 의해 인식되는 CAR을 암호화하는 하나 이상의 핵산으로 형질도입 또는 형질감염된 세포, 또는 형질도입 또는 형질감염된 세포로부터 유래된 세포의 집단을 함유한다. 일부 구현예에서, 투입 조성물은 80% 미만, 75% 미만, 70% 미만, 65% 미만, 60% 미만, 55% 미만, 50% 미만, 45% 미만, 40% 미만, 35% 미만, 30% 미만, 25% 미만, 20% 미만, 15% 미만, 10% 미만, 5% 미만, 또는 1% 미만의 CAR 발현 세포인 세포를 함유한다. 특정 구현예에서, 투입 조성물로부터의 세포는 섹션 II에 기재된 바와 같이 형질도입 또는 형질감염되었다. 특정 구현예에서, 투입 세포는 항-BCMA CAR을 암호화하는 하나 이상의 핵산, 예컨대 표적 항체 1 또는 표적 항체 2로부터 유래되고/거나 그로부터 유래된 scFv를 함유하는 항-BCMA CAR로 형질도입 또는 형질감염된 세포, 또는 형질도입 또는 형질감염된 세포로부터 유래된 세포의 집단을 함유한다.
- [0536] 특정 구현예에서, 투입 조성물로부터의 세포의 항이디오타입 항체와의 인큐베이션, 접촉, 또는 처리는 세포의 자극, 증폭, 및/또는 활성화를 위한 조건 하에 수행되고, 상기 조건은 특정 배지, 온도, 산소 함량, 이산화탄소 함량, 시간, 제제(agents), 예를 들어 영양소, 아미노산, 항생제, 이온 및/또는 자극 인자, 예컨대 사이토카인, 케모카인(chemokines), 항원, 결합 파트너, 융합 단백질, 제조할 가용성 수용체 및 세포를 활성화시키기 위해 설계된 임의의 기타 제제 중 하나 이상을 포함할 수 있다.
- [0537] 일부 구현예에서, 투입 조성물의 세포는 CAR을 암호화하는 유전자를 포함하는 하나의 핵산으로 형질감염 또는 형질도입되었고, 세포는 제조할 수용체에 결합하거나 이를 인식하는 항-이디오타입 항체와 접촉, 인큐베이션, 또는 처리된다. 일부 구현예에서, 투입 조성물의 세포는 CAR을 암호화하는 세포 형질도입 또는 형질감염된 핵산 후에 항-이디오타입 항체와 처리, 인큐베이션, 또는 접촉된다. 특정 구현예에서, 투입 조성물의 세포는 투입 조성물의 세포가 형질도입 또는 형질감염된 직후, 약 1분 이내, 약 5분 이내, 약 30분 이내, 약 1시간 이내, 약 2시간 이내, 약 4시간 이내, 약 6시간 이내, 약 8시간 이내, 약 12시간 이내, 약 24시간 이내, 약 2일 이내, 약 3일 이내, 약 4일 이내, 약 5일 이내, 약 6일 이내, 약 1주 이내, 약 2주 이내, 약 3주 이내, 약 4주 이내, 약 5주 이내, 또는 약 6주 이내에 항-이디오타입 항체와 처리, 인큐베이션, 또는 접촉된다.
- [0538] 일부 구현예에서, 투입 조성물의 세포는 가용성 항-이디오타입 항체로 처리, 배양, 및/또는 접촉되고, 가교결합되지 않은 항체와 접촉되고, 및/또는 고체 지지체에 결합 또는 부착되지 않은 항체와 접촉된다.
- [0539] 일부 구현예에서, 상기 방법은 항-Id 항체에 의해 인식되는 CAR과 같은 키메라 수용체를 발현하는 세포의 활성화 마커 또는 사이토카인 방출 또는 생성의 상향조절과 같은 증식, 활성화, 자극, 사이토카인 방출, 또는 다른 기능적 결과를 초래한다. 일부 측면에서, 이러한 증식 또는 다른 기능적 반응 또는 관독은 T 세포, 예컨대 항-CD3/CD28 비드 및/또는 가교된 항-CD3의 증식을 자극하는 작용제 및/또는 세포와 세포의 인큐베이션에 의해 유도되는 것과 유사하거나 그보다 큰 정도로 이러한 세포에서 유도된다. 일부 측면에서, 상기 방법은 항-이디오타입 항체의 가교를 수반하지 않는다. 임의의 구현예 중 일부 측면에서, 항-이디오타입 작용제는 항-이디오타입 항체의 가교 없이, 그의 명시된 증식 또는 기능적 결과 또는 정도를 유도할 수 있다. 일부 측면에서, 본원의 항-이디오타입 작용제는 항-Id 항체를 가교시키거나 2차 제제를 사용할 필요 없이, 표적 수용체를 발현하는 T 세포 또는 다른 면역 세포의 특정 기능적 결과를 자극하거나 유발하는 그의 능력에 유리하다. 일부 측면에서, 결과는 항-이디오타입 항체의 가용성 또는 플레이트-결합된 형태로 달성된다. 일부 측면에서, 결과는 비드에 커플링된 항-이디오타입 항체로 달성된다.
- [0540] 특정 구현예에서, 투입 조성물의 세포는 10 µg/ml 내지 100 µg/ml, 1 µg/ml 내지 1 ng/ml, 1 ng/ml 내지 1 µg/ml 내지 100 ng/ml 내지 1.0 µg/ml, 1 ng/ml 내지 100 ng/ml, 10 ng/ml 내지 1.0 µg/ml, 100 ng/ml 내지 10 µg/ml, 250 ng/ml 내지 10 µg/ml, 250 µg/ml 내지 1 ng/ml, 1 µg/ml 내지 10 µg/ml, 250 ng 내지 약 2.5 µg/ml, 또는 1 µg/ml 내지 10 µg/ml로 처리, 인큐베이션 및/또는 접촉된다.
- [0541] 일부 구현예에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 고체 지지체에 고정되며, 상기 고체 지지체는 선택적으로 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 가역적으로 결합할 수 있는 복수의 결합 부위를 포함하는 시약을 포함하거나 이에 접합된다. 일부 구현예에서, 고체 지지체는 플레이트 또는 웰의 표면이다. 일부 구현예에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 가용성 시약에 고정되며, 상기 가용성 시약은 선택적으로 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 가역적으로 결합할 수 있는 복수의 결합 부위이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 시약은 스트렙타비딘 뮤테인을 포함한다. 일 예시적인 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 가용성 시약 상에 존재하거나 가용성 시약 상에 고정된 스트렙타비딘

또는 스트렙타비딘 뮤테인 분자에 결합할 수 있는 스트렙타비딘-결합 펩타이드 또는 다른 스트렙타비딘 결합 모이어티를 포함하고, 이는 일부 경우에 경쟁 물질, 예컨대 비오틴의 존재 하에 해리될 수 있다. 이러한 시스템의 예시는 PCT 공개 특허 출원 W02015/158868에 기재된 것을 포함한다.

[0542] 특정 구현예에서, 투입 조성물의 세포는 고체 표면 또는 지지체, 예를 들어 플레이트 또는 웰에 부착, 결합, 코팅 및/또는 접합된 항-이디오타입 항체로 처리, 인큐베이션 및/또는 접촉된다. 특정 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 고체 표면 또는 지지체를 항-이디오타입 항체의 농도와 함께 인큐베이션함으로써 고체 표면 또는 지지체에 부착, 결합, 코팅 및/또는 접합되었다. 특정 구현예에서, 고체 표면 또는 지지체는 10 ng/ml 내지 100 μg/ml, 100 ng/ml 내지 1.0 μg/ml, 250 ng/ml 내지 10 μg/ml, 250 ng/ml 내지 1 μg/ml, 1 μg/ml 내지 10 μg/ml, 250 ng 내지 2.5 μg/ml, 또는 1 μg/ml 내지 10 μg/ml 항-이디오타입 항체와 함께 인큐베이션된다. 일부 구현예에서, 고체 표면 또는 지지체는 250 ng/ml 내지 10 μg/ml와 함께 인큐베이션된다. 특정 구현예에서, 고체 표면 또는 지지체는 (약) 0.25 μg/ml, 0.5 μg/ml, 1.0 μg/ml, 1.25 μg/ml, 2 μg/ml, 2.5 μg/ml, 5 μg/ml 또는 10 μg/ml 항-이디오타입 항체와 함께 또는 그와 함께 인큐베이션된다.

[0543] 일부 구현예에서, 상기 인큐베이션은 적어도 (약) 5분, 10분, 30분, 60분, 2시간, 6시간, 12시간, 24시간, 36시간, 48시간, 72시간 또는 96시간 동안 수행된다. 일부 구현예에서, 상기 투입 조성물은 상기 조성물 내 총 세포의 백분율로서 (약) 60% 미만, (약) 50% 미만, (약) 40% 미만, (약) 30% 미만, (약) 20% 미만 또는 (약) 10% 미만의 CAR-발현 세포를 포함한다. 일부 구현예에서, 산출 조성물 중 CAR-발현 세포의 수는 투입 조성물 중 CAR-발현 세포의 수와 비교하여 1.2배, 1.5배, 2.0배, 3.0배, 4.0배, 5.0배, 10배 초과만큼 증가되고/거나; 산출 조성물 중 CAR-발현 세포의 백분율은 조성물 중 총 세포와 비교하여 10%, 20%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 초과만큼 증가된다. 일부 구현예에서, 인큐베이션 전에, 세포는 CAR-발현 세포에 대해 선택되지 않거나 농축되지 않는다.

[0544] 특정 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 예를 들어 CAR을 발현하는 세포를 포함하는 투입 조성물로부터의 세포와 접촉 또는 인큐베이션되어, 투입 조성물의 하나 이상의 세포를 증폭시키는 시간의 양, 예컨대 재조합 수용체를 발현하는 투입 조성물의 세포를 증폭시킨다. 특정 구현예에서, 투입 조성물로부터의 세포는 항-이디오타입 항체와 적어도 약 12시간, 적어도 약 24시간, 적어도 약 2일, 적어도 약 3일, 적어도 약 4일, 적어도 약 5일, 적어도 약 6일, 적어도 약 7일, 적어도 약 8일, 적어도 약 9일, 적어도 약 10일, 적어도 약 11일, 적어도 약 12일, 적어도 약 13일, 적어도 약 14일, 적어도 약 3주, 또는 적어도 약 4주 동안 접촉, 인큐베이션, 또는 처리된다. 특정 구현예에서, 투입 조성물로부터의 세포는 항-이디오타입 항체와 약 1일 미만, 약 2일 미만, 약 3일 미만, 약 4일 미만, 약 5일 미만, 약 6일 미만, 또는 약 12일 미만 동안 접촉, 인큐베이션, 또는 처리된다. 일부 구현예에서, 투입 조성물로부터의 세포는 항-이디오타입 항체와 약 1일 내지 약 14일, 약 3일 내지 7일, 또는 4일 내지 6일 동안 접촉, 인큐베이션, 또는 처리된다.

[0545] 특정 구현예에서, 예를 들어 CAR을 발현하는 세포를 포함하는 투입 조성물로부터의 세포는 재조합 수용체를 발현하는 투입 조성물의 세포를 증폭시키기 위해 실온 초과 온도에서 항-이디오타입 항체와 인큐베이션, 접촉 또는 처리된다. 일부 구현예에서, 처리, 인큐베이션 또는 접촉은 약 25° C 초과, 예컨대 일반적으로 (약) 32° C, 35° C 또는 37° C 초과 온도에서 수행된다. 일부 구현예에서, 처리, 인큐베이션 또는 접촉은 (약) 37° C ± 2° C의 온도에서, 예컨대 (약) 37° C의 온도에서 수행된다.

[0546] 일부 구현예에서, 산출 조성물의 세포의 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 99%, 적어도 99.9%, 약 100%, 또는 100%는 CAR을 발현한다.

[0547] 특정 구현예에서, 항-이디오타입 항체와 인큐베이션, 처리, 및/또는 접촉된 산출 조성물에서 CAR을 발현하는 세포의 수는 투입 조성물에서 CAR을 발현하는 세포의 수보다 적어도 1%, 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 95%, 적어도 100%, 적어도 2배, 적어도 3배, 적어도 4배, 적어도 5배, 적어도 6배, 적어도 7배, 적어도 8배, 적어도 9배, 적어도 10배, 적어도 15배, 적어도 20배, 적어도 25배, 적어도 50배, 또는 적어도 100배 더 크다.

[0548] 특정 구현예에서, 항-이디오타입 항체와 인큐베이션, 처리, 및/또는 접촉된 산출 조성물에서 CAR을 발현하는 세포의 백분율은 투입 조성물에서 CAR을 발현하는 세포의 수보다 적어도 1%, 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 95%, 적어도 100%, 적어도 2배,



적어도 3배, 적어도 4배, 적어도 5배, 적어도 6배, 적어도 7배, 적어도 8배, 적어도 9배, 적어도 10배, 적어도 15배, 적어도 20배, 적어도 25배, 적어도 50배, 또는 적어도 100배 더 크다.

[0549] 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체와 인큐베이션, 처리, 및/또는 접촉된 산출 조성물에서 CAR을 발현하는 세포의 수는 항-CD3 및 항-CD28 항체와 함께 인큐베이션된, 다클론성 자극을 받은 산출 조성물의 세포의 수보다 적어도 1%, 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 95%, 적어도 100%, 적어도 2배, 적어도 3배, 적어도 4배, 적어도 5배, 적어도 6배, 적어도 7배, 적어도 8배, 적어도 9배, 적어도 10배, 적어도 15배, 적어도 20배, 적어도 25배, 적어도 50배, 또는 적어도 100배 더 크다.

[0550] 특정 구현예에서, 항-이디오타입 항체와 인큐베이션, 처리, 및/또는 접촉된 산출 조성물에서 CAR을 발현하는 세포의 백분율은 항-CD3 및 항-CD28 항체와 함께 인큐베이션된, 다클론성 자극을 받은 산출 조성물의 세포의 수보다 적어도 1%, 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 95%, 적어도 100%, 적어도 2배, 적어도 3배, 적어도 4배, 적어도 5배, 적어도 6배, 적어도 7배, 적어도 8배, 적어도 9배, 적어도 10배, 적어도 15배, 적어도 20배, 적어도 25배, 적어도 50배, 또는 적어도 100배 더 크다.

[0551] 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체와 인큐베이션, 처리, 및/또는 접촉된 산출 조성물에서 CAR을 발현하는 세포는 다클론성 자극, 예를 들어, 항-CD3 및 항-CD28 항체와의 인큐베이션을 받은 산출 조성물의 세포보다 적어도 1%, 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 95%, 또는 적어도 99% 더 낮은 VCN을 함유한다. 일부 구현예에서, 산출의 CAR 발현 세포의 평균 VCN은 약 10, 5, 4, 2.5, 1.5, 또는 1 이하이다.

[0552] 일부 구현예에서, 이러한 방법은, 예를 들어 조작된 수용체의 발현 및/또는 효능을 시험하는 것을 포함하는 시험 목적을 위해, 예를 들어 개체에서 요법에 사용하기 위해 조작된 세포에서, 항-이디오타입 항체, 예컨대 CAR T 세포에 의해 인식되는 항체 또는 그의 단편을 함유하는 재조합 폴리펩타이드를 발현하는 세포 요법의 생성과 관련하여, 제조, 분석, 및/또는 품질 제어 방법의 일부로서 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 세포 조성물은 CAR 발현 T 세포를 생성하는 과정에서 임의의 단계에서 시험될 수 있다. 특정 구현예에서, 세포의 샘플은 공정의 임의의 단계에서 세포 조성물로부터 수집될 수 있고, 예를 들어 추후 시험 및/또는 분석을 위해 동결냉동(cryofreezing) 및/또는 냉동보존에 의해 저장될 수 있다. 시험된 조성물은 예를 들어 세포 및 제약상 허용되는 수용자 및/또는 동결보존제를 함유하는 것을 포함하는 약학 조성물일 수 있다.

[0553] 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 생체내에서 표적 항체, 예를 들어 CAR을 발현하는 세포를 자극한다. 특정 구현예는 CAR-T 세포 요법이 암 및 다른 질환 및 장애의 치료에 효과적이라는 것을 고려한다. 그러나, 특정 상황에서, CAR-T 세포 요법에 대한 이용가능한 접근법은 항상 완전히 만족스럽지는 않을 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 대상체에서 CAR 발현 세포의 노출 및 지속성은 시간이 지남에 따라 줄거나 감소된다. 그러나, 관찰은 일부 경우에, CAR 발현 세포의 증가된 노출이 CAR-T 세포 요법에서 효능 및 치료 결과를 개선시킬 수 있다는 것을 나타낸다. 따라서, 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 CAR 발현 세포의 지속성 및/또는 증폭을 부스팅, 증대 및/또는 증가시키기 위해 투여된다.

[0554] 특정 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 CAR 발현 세포를 함유하는 치료 세포 조성물을 이전에 투여받은 대상체, 예컨대 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체를 대상체에게 투여하는 것은 대상체에서 CAR 발현 세포의 재-증폭을 촉진하며, 이는 일부 경우에, 항-이디오타입 항체의 투여 전에 증폭의 초기 피크 수준에 도달하거나 또는 이를 초과할 수 있다. 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 CAR 발현 세포의 수준이 감소되었거나 또는 검출가능하지 않은 때 CAR 발현 세포의 증폭 및/또는 지속성을 조정하기 위해 투여된다. 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체에 의해 재-증폭된 CAR 발현 세포는, 예를 들어 항-이디오타입 항체의 투여 전에 효능과 비교하여, 이를 투여받은 대상체에서 증가된 효능을 나타낸다.

[0555] 특정 구현예에서, 항-이디오타입 항체의 투여는 대상체에서 CAR 발현 세포의 지속성을 증가시키거나 향상시킨다. 일부 구현예에서, CAR 발현 세포는 항-이디오타입 항체의 투여 후 대상체에서 (적어도) 7일, 14일, 21일, 28일, 35일, 42일, 49일, 56일, 63일, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 또는 6개월 초과에 검출가능하다. 일부 측면에서, 세포에 대한 대상체의 증가된 노출은 세포의 증폭 및/또는 증가된 증폭을 포함한다.

[0556] 일부 구현예에서, CAR-발현 세포는 항-이디오타입 항체의 투여 후 대상체에서 증폭된다. 특정 구현예에서, 항-이디오타입 항체를 투여하는 것은 대상체의 혈액 또는 혈청 또는 다른 체액 또는 기관 또는 조직, DNA의 마이크로그램당 CAR을 암호화하는 핵산의 적어도 100, 500, 1000, 1500, 2000, 5000, 10,000 또는 15,000 카피, 또는 마이크로리터당 적어도 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 또는 0.9 CAR-발현 세포의 최대 농도를 초래한다. 일부 구현예에서, CAR을 발현하는 세포는 대상체의 혈액 중 총 PBMC의 적어도 10, 20, 30, 40, 50, 또는 60%, 및/또는 항-이디오타입 항체의 투여 후 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 36, 48, 또는 52주 동안, 또는 항-이디오타입 항체의 투여 후 1, 2, 3, 4, 5, 또는 1년 이상 동안 상기 수준으로 검출된다. 일부 측면에서, 항-이디오타입 항체를 투여하는 것은 예를 들어, 대상체의 혈청, 혈장, 혈액 또는 조직, 예를 들어, 중앙 샘플에서 DNA 마이크로그램당 재조합 수용체(예를 들어, CAR)을 암호화하는 핵산의 카피수에 있어서 적어도 2배, 적어도 4배, 적어도 10배 또는 적어도 20배의 증가를 초래한다. 특정 구현예에서, 항-이디오타입 항체를 투여하는 것은 대상체에서 순환 CAR 발현 세포의 수를 적어도 2배, 적어도 4배, 적어도 10배, 또는 적어도 20배 증가를 초래한다.

[0557] 일부 측면에서, 적어도 약  $1 \times 10^2$ , 적어도 약  $1 \times 10^3$ , 적어도 약  $1 \times 10^4$ , 적어도 약  $1 \times 10^5$ , 또는 적어도 약  $1 \times 10^6$  또는 적어도 약  $5 \times 10^6$  또는 적어도 약  $1 \times 10^7$  또는 적어도 약  $5 \times 10^7$  또는 적어도 약  $1 \times 10^8$ 개의 CAR 발현 세포, 및/또는 마이크로리터당 적어도 10, 25, 50, 100, 200, 300, 400, 또는 500, 또는 1000개의 CAR 발현 세포, 예를 들어, 마이크로리터당 적어도 10개가 항-이디오타입 항체의 투여 후 대상체 또는 이의 체액, 혈장, 혈청, 조직 또는 이의 구획에서, 예컨대 혈액, 예를 들어, 말초 혈액, 또는 질병 부위에서 검출 가능하거나 존재한다. 일부 구현예에서, 상기 세포 수 또는 농도는 항-이디오타입 항체의 투여 후 적어도 약 20일, 적어도 약 40일, 또는 적어도 약 60일, 또는 적어도 약 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월, 또는 적어도 2 또는 3년 동안 대상체에서 검출가능하다.

[0558] 다양한 전달 시스템이 공지되어 있고, 항-이디오타입 항체를 투여하는 데 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 리포솜, 마이크로입자, 및 마이크로캡슐 중의 캡슐화 및/또는 리포솜에의 부착에 의해 투여된다. 항-이디오타입 항체를 투여하는 방법은 피내, 근육내, 복강내, 정맥내, 피하, 비강내, 경막외, 및 경구 경로를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 항-이디오타입 항체는 임의의 편리한 경로에 의해, 예를 들어 주입에 의해, 블루스 주사에 의해, 상피 또는 피부점막(예를 들어, 경구, 직장 및 장 점막 등)을 통한 흡수에 의해 투여될 수 있고, 다른 생물학적 활성제와 함께 투여될 수 있다. 투여는 전신 또는 국소일 수 있다. 폐 투여는 또한 예를 들어 흡입기 또는 분무기의 사용, 및 에어로졸화 작용제를 사용한 체제화에 의해 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 소포, 특히 리포솜(Langer, 1990, Science 249:1527-1533), 예를 들어 양이온성 리포솜(WO 98140052)에서 전달된다.

[0559] 일부 구현예에서, CAR을 암호화하는 핵산 분자를 세포 내로 도입하여 투입 조성물을 생성하고, 투입 조성물을 CAR의 항원-결합 도메인에 결합하거나 이를 인식하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 인큐베이션하여 세포 조성물을 생성하는 것을 포함하는, 세포 조성물의 제조 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 본원에 제공된 바와 같은 면역접합체이다. 일부 구현예에서, CAR은 BCMA에 결합하거나 이를 인식하는 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함한다. 일부 구현예에서, 표적 항체는 표적 항체 1 또는 표적 항체 2, 또는 이의 항원-결합 단편이다. 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 본원에 기재된 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 CAR의 작용제이다. 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 CAR의 길항제이다. 일부 구현예에서, 상기 도입은 바이러스 형질도입, 전위, 전기천공 또는 화학적 형질감염에 의해 상기 핵산 분자를 상기 세포 내로 도입하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 도입은 핵산 분자를 포함하는 레트로바이러스 벡터를 이용한 형질도입에 의해, 핵산 분자를 포함하는 렌티바이러스 벡터를 이용한 형질도입에 의해, 핵산 분자를 포함하는 트랜스포존을 이용한 전위에 의해, 또는 핵산 분자를 포함하는 벡터의 전기천공 또는 형질감염에 의해 세포 내로 핵산 분자를 도입하는 것을 포함한다.

[0560] 일부 구현예에서, 방법은 CAR을 암호화하는 핵산 분자를 도입하기 전에 세포를 자극 또는 활성화시키는 단계를 더 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 세포를 활성화시키는 것은 상기 세포를 CD3의 작용제 및 선택적으로 CD28의 작용제와 접촉시키는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 세포를 활성화시키는 것은 상기 세포를 작용성 항-CD3 및 항-CD28 항체를 포함하는 시약과 접촉시키는 것을 포함한다. 일부 상기 구현예에서, 항-CD3/항-CD28와 접촉의 적어도 일부 동안 및/또는 CAR을 암호화하는 핵산의 도입의 적어도 일부 동안, 방법은 세포를 항

-이디오타입 항체 또는 항원-결합물과 인큐베이션 또는 접촉시키는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 인큐베이션은 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 상기 CAR에 결합하는 조건 하에서 수행되고, 이로써 상기 투입 조성물 중 하나 이상의 세포에서 신호를 유도 또는 조절한다. 일부 구현예에서, 세포는 T 세포를 포함한다.

[0561] 일부 상기 구현예에서, T 세포는 CD4+ 또는 CD8+ T 세포를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 고체 지지체에 고정되며, 상기 고체 지지체는 선택적으로 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 가역적으로 결합할 수 있는 복수의 결합 부위를 포함하는 시약을 포함하거나 이에 접합된다. 일부 구현예에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 가용성 시약에 고정되며, 상기 가용성 시약은 선택적으로 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 가역적으로 결합할 수 있는 복수의 결합 부위이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 시약은 스트렙타비딘 뮤테인을 포함한다. 일 예시적인 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 가용성 시약 상에 존재하거나 가용성 시약 상에 고정된 스트렙타비딘 또는 스트렙타비딘 뮤테인 분자에 결합할 수 있는 스트렙타비딘-결합 펩타이드 또는 다른 스트렙타비딘 결합 모이어티를 포함하고, 이는 일부 경우에 경쟁 물질, 예컨대 비오틴의 존재 하에 해리될 수 있다. 이러한 시스템의 예는 PCT 공개 특허 출원 WO2015/158868에 기재된 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 인큐베이션은 적어도 (약) 5분, 10분, 30분, 60분, 2시간, 6시간, 12시간, 24시간, 36시간, 48시간, 72시간 또는 96시간 동안 수행된다. 일부 구현예에서, 상기 투입 조성물은 상기 조성물 내 총 세포의 백분율로서 (약) 60% 미만, (약) 50% 미만, (약) 40% 미만, (약) 30% 미만, (약) 20% 미만 또는 (약) 10% 미만의 CAR-발현 세포를 포함한다. 일부 구현예에서, 산출 조성물 중 CAR-발현 세포의 수는 투입 조성물 중 CAR-발현 세포의 수와 비교하여 1.2배, 1.5배, 2.0배, 3.0배, 4.0배, 5.0배, 10배 초과만큼 증가되고/거나; 산출 조성물 중 CAR-발현 세포의 백분율은 조성물 중 총 세포와 비교하여 10%, 20%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 초과만큼 증가된다. 일부 구현예에서, 인큐베이션 전에, 세포는 CAR-발현 세포에 대해 선택되지 않거나 농축되지 않는다.

[0562] 일부 구현예에서, 표적 항체, 예컨대 표적 항체 1 또는 표적 항체 2, 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 CAR의 활성을 모니터링하는 방법이 제공되며, 이는 CAR을 표적화하거나 결합하는 작용성 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 함께 CAR로 형질도입된 T 세포를 포함하는 샘플을 인큐베이션하는 단계; 및/또는 CAR T 세포의 활성화, 자극 및/또는 증폭의 존재, 부재 또는 양을 결정하고, 그에 의해 CAR-T 세포의 활성을 모니터링하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 이러한 방법은 CAR을 검증하기 위해 사용될 수 있으며, 이러한 경우에 방법은 c) CAR-T 세포의 활성화, 자극 및/또는 증폭의 수준에 기초하여 CAR을 검증하는 것을 포함할 수 있다.

[0563] 일부 구현예에서, CAR T 세포의 활성화, 자극 및/또는 증폭은 항-이디오타입 항체와의 인큐베이션 기간 후에 CAR T 세포에서 T 세포 활성화 마커의 생존력, 증식 및/또는 발현을 결정함으로써 평가된다. 일부 구현예에서, CAR T 세포의 생존력은 항-이디오타입 항체와의 인큐베이션 후에 CAR로 형질도입된 살아있는 세포 대 총 T 세포의 퍼센트를 계산함으로써 평가된다. 일부 구현예에서, CAR T 세포의 증식은 항-이디오타입 항체와의 인큐베이션 전에 CAR T 세포를 염색하는데 사용된 염료의 염료 회색에 의해 평가된다. 일부 구현예에서, T 세포 활성화 마커의 발현은 T 세포 활성화 마커를 인식하는 항체를 염색하는 유세포 분석에 의해 평가된다. 일부 구현예에서, T 세포 활성화 마커는 CD25, CD26, CD27, CD28, CD30, CD69, CD71, CD134, CD137 및 CD154로 구성된 군에서 선택된다. 일부 구현예에서, 인큐베이션 기간은 약 1 내지 약 10일 (예컨대 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10일 중 임의의 것, 예컨대 이들 값 사이의 임의의 범위)이다.

[0564] 일부 구현예에서, CAR T 세포의 체제를 모니터링하는 방법이 제공되며, 여기서 CAR은 표적 항체, 예컨대 표적 항체 1 또는 표적 항체 2, 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하고, 이는 a) 체제의 일부를 CAR을 표적화하거나 그에 결합하는 작용성 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 인큐베이션하는 단계; 및 b) CAR T 세포의 활성화, 자극 및/또는 증폭의 존재, 부재 또는 양을 결정하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, CAR-T 세포의 체제는 시험되는 것이 바람직한 특정 조건 하에 생산되거나 제조되는 세포일 수 있다. 일부 구현예에서, 모니터링은 예컨대 대상체에게 투여하기 전에 세포를 검증하기 위해 방출 검정과 관련하여 수행된다. 일부 측면에서, 방법은 c) CAR T 세포의 활성화 수준에 기초하여 체제를 검증하는 단계를 더 포함한다. 일부 구현예에서, 체제 중 CAR T 세포의 활성화는 항-이디오타입 항체와의 인큐베이션 기간 후에 CAR T 세포에서 T 세포 활성화 마커의 생존력, 증식 및/또는 발현을 결정함으로써 평가된다. 일부 구현예에서, CAR T 세포의 생존력은 항-이디오타입 항체와의 인큐베이션 후에 CAR로 형질도입된 살아있는 세포 대 총 T 세포의 퍼센트를 계산함으로써 평가된다. 일부 구현예에서, CAR T 세포의 증식은 항-이디오타입 항체와의 인큐베이션 전에 CAR T 세포를 염색하는데 사용된 염료의 염료 회색에 의해 평가된다. 일부 구현예에서, T 세포 활성화 마커의 발현은 T 세포 활성화 마커를 인식하는 항체를 염색하는 유세포 분석에 의해 평가된다. 일부 구현예에서, T 세포 활성화 마커는 CD25,

CD26, CD27, CD28, CD30, CD69, CD71, CD134, CD137 및 CD154로 구성된 군에서 선택된다. 일부 구현예에서, 인큐베이션 기간은 약 1 내지 약 10일 (예컨대 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10일 중 임의의 것, 예컨대 이들 값 사이의 임의의 범위)이다.

[0565] 일부 구현예에서, 표적 항체는 항-BCMA 항체이다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-BCMA 항체는 표적 항체 1이다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-BCMA 항체는 예를 들어, 섹션 I.A에 기재된 표적 항체 2이다.

[0566] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 표적 항체 1에 결합하거나 이를 인식하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 표적 항체 2에 결합하거나 이를 인식하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 예컨대, 본원, 예를 들어, 섹션 I.A에 기술된 바와 같은 임의의 그러한 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 표적 항체 1 및/또는 표적 항체 2에 결합하거나 이를 인식하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 예컨대, 본원, 예를 들어, 섹션 I.B에 기술된 바와 같은 임의의 그러한 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다.

[0567] **C. 세포 불활성화/고갈에의 사용**

[0568] 일부 구현예에서, 제공된 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 표적 항체, 예컨대 항-BCMA 항체 (예를 들어, 표적 항체 1 또는 표적 항체 2), 또는 이의 항원-결합 단편을 발현하는 세포를 억제, 제거, 및/또는 고갈 (예를 들어, 항체-의존성 세포-매개 세포독성을 통한 사멸)시키기 위해 길항제이고/거나 특이적 활성을 나타낸다. 또한, CAR T 세포의 불활성화, 제거, 및/또는 고갈을 위해, 하나 이상의 상기 항-이디오타입 항체를 함유하는 제공된 항-이디오타입 항체, 및 분자 (예컨대 접합체 및 복합체)의 사용을 수반하는 방법이 제공되며, 여기서 CAR은 표적 항체, 예컨대 항-BCMA 항체 (예를 들어, 표적 항체 1 또는 표적 항체 2), 또는 이의 항원-결합 단편을 포함한다.

[0569] 일부 구현예에서, 방법은 CAR로 형질도입된 T 세포를 포함하는 조성물 및/또는 샘플을 항-이디오타입 항체로 처리, 접촉 및/또는 인큐베이션하는 것을 포함한다. 특정 구현예에서, 방법은 CAR T 세포가 불활성화되는지 여부를, 예컨대 CAR T 세포에서 활성화 마커의 생존력, 증식, 및/또는 발현을 평가함으로써 검출하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 CAR T 세포의 투여를 포함하는 요법과 관련된다. 일부 구현예에서, 방법은 항-이디오타입 항체를 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 일 실시예에서, 항-이디오타입 항체 또는 접합체는 개체에서 CAR T 세포를 제거 및/또는 고갈 (예컨대 사멸)하는데 사용된다. 일부 구현예에서, 표적 항체는 항-BCMA 항체이다. 일부 구현예에서, 표적 항체는 표적 항체 1 또는 표적 항체 2, 또는 이의 항원-결합 단편이거나 그로부터 유래된다.

[0570] 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 대상체에서 CAR 발현 세포의 수를 고갈, 축소 및/또는 감소시키기 위해 투여된다. 특정 구현예에서, 항-이디오타입 항체의 투여는 CAR 발현 세포, 예를 들어 순환하는 CAR-T 세포의 양을 적어도 25%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 적어도 99.9%, 100% 또는 약 100%만큼 고갈, 축소 및/또는 감소시킨다. 특정 구현예에서, 고갈, 축소 및/또는 감소는 항-이디오타입 항체의 투여 전에 대상체에서 CAR 발현 세포의 양과 관련된다. 특정 구현예에서, 고갈, 축소 및/또는 감소는 항-이디오타입 항체가 투여되지 않은 대상체에서 CAR 발현 세포의 양과 관련된다. 일부 구현예에서, CAR 발현 세포는 항-이디오타입 항체의 투여 후에 대상체에서 검출가능하지 않다. 특정 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 인간 또는 인간화된 항체다.

[0571] 일부 구현예에서, CAR T 세포를 불활성화시키는 방법이 제공되며, 여기서 CAR은 표적 항체, 예컨대 표적 항체 1 또는 표적 항체 2, 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하고, 이는 CAR T 세포를 포함하는 샘플을 CAR을 표적화하는 길항적 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 인큐베이션하여, 샘플에서 CAR T 세포를 불활성화시키는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 샘플에서 CAR T 세포의 활성화를 약화시키기에 충분한 양으로 사용된다. 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 샘플에서 CAR T 세포를 실질적으로 불활성화시키기에 충분한 양으로 사용된다. 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체와의 인큐베이션은 샘플에서 CAR T 세포의 제거 및/또는 고갈을 초래한다. 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 샘플에서 CAR T 세포의 제거를 초래하기에 충분한 양으로 사용된다.

[0572] 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 대상체에서 CAR 및/또는 CAR 발현 세포의 활성을 고갈, 축소 및/또는 감소시키기 위해 투여된다. 특정 구현예에서, 항-이디오타입 항체의 투여는 CAR 및/또는 CAR 발현 세포의 자극



및/또는 활성화를 적어도 25%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 적어도 99.9%, 100% 또는 약 100%만큼 축소 및/또는 감소시킨다. 특정 구현예에서, 축소 및/또는 감소는 항-이디오타입 항체의 투여 전에 대상체에서 CAR 및/또는 CAR 발현 세포의 자극 및/또는 활성화와 관련된다. 특정 구현예에서, 축소 및/또는 감소는 항-이디오타입 항체가 투여되지 않은 대상체에서 CAR 및/또는 CAR 발현 세포의 자극 및/또는 활성화와 관련된다. 일부 구현예에서, 활성화 및/또는 자극은 CAR 수용체 또는 CAR T 세포 활성의 하나 이상의 측면을 지칭하고, 본원에 제공된 임의의 수단을 포함하는 임의의 적합한 공지된 수단에 의해 평가될 수 있다. 일부 구현예에서, CAR 및/또는 CAR 발현 세포의 활성화 및/또는 자극은 항-이디오타입 항체의 투여 후에 대상체에서 검출가능하지 않다. 특정 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 인간 또는 인간화된 항체다.

[0573] 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 CAR 및/또는 CAR 발현 세포의 항원에 대한 결합 및/또는 능력을 예방, 축소 및/또는 감소시키기 위해 투여된다. 특정 구현예에서, 항-이디오타입 항체의 투여는 CAR 및/또는 CAR 발현 세포의 항원 결합을 적어도 25%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 적어도 99.9%, 100% 또는 약 100%만큼 축소 및/또는 감소시킨다. 특정 구현예에서, 축소 및/또는 감소는 항-이디오타입 항체의 투여 전에 대상체에서 항원 결합 및/또는 항원에 대한 CAR 및/또는 CAR 발현 세포의 능력과 관련된다. 특정 구현예에서, 축소 및/또는 감소는 항-이디오타입 항체가 투여되지 않은 대상체에서 항원 결합 및/또는 항원에 대한 CAR 및/또는 CAR 발현 세포의 능력과 관련된다. 특정 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 인간 또는 인간화된 항체다.

[0574] 일부 구현예에서, CAR T 세포를 포함하는 샘플을 CAR을 표적화하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 인큐베이션하여, 샘플에서 CAR T 세포를 제거 및/또는 고갈시키는 단계를 포함하는, CAR T 세포를 제거 및/또는 고갈시키는 (예컨대 사멸시키는) 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 제거 및/또는 고갈은 항체-의존성 세포-매개 세포독성 (ADCC)에 의한 것이다. 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 샘플에서 실질적으로 모든 CAR T 세포의 제거 및/또는 고갈을 초래하기에 충분한 양으로 사용된다.

[0575] 일부 구현예에서, 개체에서 CAR T 세포 요법을 조정하는 방법이 제공되며, 여기서 CAR은 표적 항체, 예컨대 표적 항체 1 또는 표적 항체 2, 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하고, 이는 CAR을 표적화하는 길항적 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 개체에게 투여하여 CAR T 세포를 불활성화시키는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 개체에서 CAR T 세포의 활성화를 약화시키기에 충분한 양으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 개체에서 CAR T 세포를 실질적으로 불활성화시키기에 충분한 양으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체의 투여는 개체에서 CAR T 세포의 제거 및/또는 고갈을 초래한다. 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 개체에서 CAR T 세포의 제거를 초래하기에 충분한 양으로 투여된다.

[0576] 일부 구현예에서, 개체에서 CAR T 세포 요법을 조정하는 방법이 제공되며, 여기서 CAR은 표적 항체, 예컨대 표적 항체 1 또는 표적 항체 2, 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하고, 이는 개체에게 CAR을 표적화하는 항-이디오타입 항체 면역접합체를 투여하는 것을 포함하고, 여기서 항-이디오타입 항체 면역접합체는 세포독성제를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체 면역접합체는 개체에서 CAR T 세포 요법을 약화시키기에 충분한 양으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체 면역접합체는 개체에서 CAR T 세포 요법을 실질적으로 중단시키기에 충분한 양으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체 면역접합체는 개체에서 CAR T 세포의 제거를 초래하기에 충분한 양으로 투여된다. 일부 구현예에서, 세포독성제는 화학요법제 또는 약물, 성장억제제, 독소 (예를 들어, 단백질 독소, 박테리아, 진균, 식물, 또는 동물 기원의 효소 활성 독소, 또는 그의 단편), 및 방사성 동위원소로 구성된 군에서 선택된다.

[0577] 일부 구현예에서, 대상체에게 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편 (예를 들어, 표적 항체 1 또는 표적 항체 2)에 결합하거나 이를 인식하는 본원에 제공된 바와 같은 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 조성물, 또는 본원에 제공된 바와 같은 면역접합체를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상체는 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 CAR을 발현하는 세포를 투여받은 것인, 세포를 고갈시키는 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 고갈은 항체-매개 세포독성 (ADCC)을 통해 발생한다.

[0578] 일부 구현예에서, 표적 항체는 항-BCMA 항체이다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-BCMA 항체는 표적 항체 1이다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-BCMA 항체는 예를 들어, 섹션 I.A에 기재된 표적 항체 2이다.

[0579] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 표적 항체 1에 결합하거나 이를 인식하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 표적 항체 2에 결합하거나 이를 인식하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 예컨대, 본원, 예를 들어, 섹션 I.A에 기술된 바와 같은 임의의 그러한 항-이디오타입 항체 또



는 이의 항원-결합 단편이다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 표적 항체 1 및 표적 항체 2에 결합하거나 이를 인식하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 예컨대, 본원, 예를 들어, 섹션 I.B에 기술된 바와 같은 임의의 그러한 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다.

**[0580] D. 결합 분석(Binding Assay) 또는 방법에서의 사용**

**[0581]** 본원에서는 키메라 항원 수용체(CAR), 예컨대 CAR의 세포외 도메인 또는 항원-결합 도메인을 함유하는 이의 일부에 결합하는 샘플 중의 분자의 존재 또는 부재를 평가하는 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 방법은 키메라 항원 수용체(CAR)를 포함하는 투여된 세포 요법에 대한 대상체에서의 체액 반응 또는 항체 반응의 존재 또는 부재를 평가하는 데 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 키메라 항원 수용체는 표적 항체 1 또는 이의 항원-결합 단편인 표적 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 항원 수용체는 표적 항체 2 또는 이의 항원-결합 단편인 표적 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, CAR의 세포외 도메인에 결합하거나 이를 인식하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 예컨대 본원에 기재된 임의의 것은 상기 방법에서 양성 대조군으로서 사용될 수 있다.

**[0582]** 특정 구현예에서, 방법은 샘플을 10 ng/ml 내지 100 µg/ml, 100 ng/ml 내지 1.0 µg/ml, 250 ng/ml 내지 10 µg/ml, 250 ng/ml 내지 1 µg/ml, 1 µg/ml 내지 10 µg/ml, 250 ng 내지 2.5 µg/ml, 또는 1 µg/ml 내지 10 µg/ml의 농도의 CAR의 세포외 도메인을 인식하는 것에 결합하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉시키는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체의 농도는 250 ng/ml 내지 10 µg/ml이다. 특정 구현예에서, 항-이디오타입 항체의 농도는 약 0.1 µg/ml, 0.25 µg/ml, 0.5 µg/ml, 1.0 µg/ml, 1.25 µg/ml, 2 µg/ml, 2.5 µg/ml, 또는 5 µg/ml의 항-이디오타입 항체이다.

**[0583]** 일부 측면에서, 입양 세포 요법은 투여된 세포 및/또는 구조체에 대한 대상체에서의 면역 반응의 발생과 연관될 수 있다. 예를 들어, 일부 경우에, 키메라 수용체에 대한 노출은 투여된 세포에 의해 발현된 제조항 수용체에 대한 숙주 면역 반응에 의해 제한될 수 있고, 이는 세포를 조기에 제거할 수 있다. 종종 면역억제된 B 세포 악성종양을 갖는 특정 대상체에서도, 입양 세포 요법에서 투여된 세포에 의해 발현된 수용체의 영역에 특이적인 면역 반응이 검출될 수 있는 것으로 관찰된다. 예를 들어, CAR로 유전자 조작된 대상체, 예를 들어 인간 대상체에 투여된 세포는 비-인간 서열 (예를 들어 무린 scFv)을 함유할 수 있는 영역, 및 키메라 수용체의 2개의 도메인 또는 부분 사이의 접합부, 예를 들어 CAR의 막횡단 및 공자극 도메인을 함유하는 영역을 포함하는 키메라 영역의 면역원성 영역에 대한 특이적 면역 반응을 발생시킬 수 있다.

**[0584]** 일부 구현예에서, 키메라 항원 수용체로 조작된 세포를 포함하는 세포 요법이 투여된 대상체로부터의 샘플과 결합 시약을 접촉시키거나 인큐베이션하는 것을 포함하는 방법이 제공되며, 여기서 결합 시약은 CAR의 세포외 도메인 또는 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 함유하는 그의 일부를 포함하는 단백질이다. 일부 구현예에서, 방법은 결합 시약과 분자, 예를 들어 샘플에 존재하는 결합 분자, 예컨대 항체 사이에 복합체가 형성되는지의 여부를 검출하는 것, 및/또는 이러한 결합의 존재 또는 부재 또는 수준을 검출하는 것을 더 포함한다. 특정 구현예에서, 접촉시키거나 인큐베이션하는 것은 대상체로부터의 샘플에 존재하는 분자에 대한 결합 시약의 결합을 허용하는 조건 하에 있다. 특정 측면에서, 방법은 임의의 기재된 바와 같은 CAR에 결합하거나 이를 인식하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 함유하는 양성 대조군 샘플 상에서 추가로 수행될 수 있다. 일부 구현예에서, 결합 시약에 대한 분자의 결합의 존재, 부재 또는 수준을 결정하는 것은 결합 시약에 대한 양성 대조군 샘플의 결합 또는 검출과의 비교를 포함할 수 있다.

**[0585]** 일부 구현예에서, 세포 요법은 표적 항체 1 또는 이의 항원-결합 단편인 표적 항체를 포함하는 항-BCMA CAR을 발현하는 유전적으로 조작된 세포이거나 이를 포함하며, 여기서 결합 시약은 표적 항체 1 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 CAR의 세포외 도메인 또는 그의 일부를 포함한다.

**[0586]** 일부 구현예에서, 세포 요법은 표적 항체 2 또는 이의 항원-결합 단편인 표적 항체를 포함하는 항-BCMA CAR을 발현하는 유전적으로 조작된 세포이거나 이를 포함하며, 여기서 결합 시약은 표적 항체 2 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 CAR의 세포외 도메인 또는 그의 일부를 포함한다. 일부 구현예에서, 양성 대조군은 서브섹션 I.A에 기재된 바와 같은 항-이디오타입 항체를 포함한다.

**[0587]** 일부 구현예에서, 방법은 결합 시약과 분자, 예를 들어 샘플에 존재하는 결합 분자, 예컨대 항체 사이에 복합체가 형성되는지의 여부를 검출하는 것, 및/또는 이러한 결합의 존재 또는 부재 또는 수준을 검출하는 것을 포함한다. 특정 구현예에서, 접촉시키거나 인큐베이션하는 것은 대상체로부터의 샘플에 존재하는 분자에 대한 결합

시약의 결합을 허용하는 조건 하에 있다. 일부 측면에서, 복합체는 면역분석, 선택적으로 샌드위치 또는 브릿지 분석에 의해 검출된다. 예를 들어, 면역분석은 효소결합면역흡착분석(ELISA), 화학발광, 전기화학발광, 표면 플라즈몬 공명 (SPR)-기반 바이오센서 (예를 들어, 비아코어), 유세포 분석, 또는 웨스턴 블롯이다. 일부 구현예에서, 면역분석은 메소규모 발견이거나 이를 포함한다.

[0588] 일부 측면에서, 면역분석은 샌드위치 검정 또는 브릿지 분석이다. 샌드위치 또는 브릿지 분석에서, 결합 시약은 제1 결합 시약이고, 분자 또는 분자를 포함하는 복합체의 존재 또는 부재를 검출하는 것은 제1 결합 시약과 분자 사이에 형성된 복합체를 제2 결합 시약과 접촉시키는 것을 포함하며, 여기서 제2 결합 시약은 제1 결합 시약과 동일하거나 유사한 분자에 결합할 수 있는 제체이다. 일부 구현예에서, 제2 결합 시약은 CAR의 세포외 도메인 또는 그의 일부를 포함한다. 일부 측면에서, 제1 결합 시약 및 제2 결합 시약의 CAR의 세포외 도메인 또는 그의 일부는 동일하거나 실질적으로 동일하다.

[0589] 일부 구현예에서, 결합 시약, 예컨대 제1 및/또는 제2 결합 시약은 검출가능하게 표지되거나 검출가능한 신호를 생성할 수 있다. 결합 시약, 예컨대 제1 및/또는 제2 결합 시약은 검출가능한 표지에 직접적으로 또는 간접적으로 연결된다. 일부 구현예에서, 검출가능한 표지는 형광 표지, 화학발광 표지, 전계발광 표지, 비색 표지, 생물 발광 표지 또는 방사성표지이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 결합 시약, 예컨대 제1 및/또는 제2 결합 시약은 SULFO-태그에 직접적으로 또는 간접적으로 연결된다. 일부 구현예에서, 제1 및 제2 결합 시약 중 적어도 하나는 검출가능하게 표지되거나 검출가능한 신호를 생성할 수 있고, 제1 및 제2 결합 시약 중 다른 하나는 고체 지지체에 부착되거나 고정된다. 일부 측면에서, 제1 결합 시약은 고체 지지체에 부착되거나 고정되거나, 고체 지지체에 부착되거나 고정될 수 있다. 결합 시약을 고체 지지체에 직접적으로 또는 간접적으로 부착시키는 방법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 부착 방법은 일반적으로 고체 지지체에 대한 결합 시약의 비-특이적 흡착 또는 전형적으로 유리 아민기를 통한 결합 시약의 고체 지지체 상의 화학적으로 반응성인 기, 예컨대 활성화된 카르복실, 히드록실, 또는 알데히드 기에 대한 공유 부착을 포함한다. 부착 방법은 또한 예컨대 고체 지지체를 포획 시약, 예컨대 스트렙타비딘으로 코팅하고, 친화성 표지 (예를 들어, 비오틴)와 포획 시약 (예를 들어, 스트렙타비딘) 사이의 상호작용이 결합 시약을 고체 지지체에 연결하도록 친화성 표지된 결합 시약, 예컨대 비오틴-표지된 시약을 고체 지지체에 첨가함으로써 고체 지지체에 대한 결합 시약의 간접 부착을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 결합 시약은 비오틴에 직접적으로 또는 간접적으로 연결된다. 일부 실시예에서, 제1 가용성 시약은 스트렙타비딘으로 코팅된 고체 지지체에 결합된다. 일부 구현예에서, 제2 결합 시약은 검출가능하게 표지, 선택적으로 SULFO-태그에 직접적으로 또는 간접적으로 연결된다.

[0590] 특정 구현예에서, 샘플은 고체 표면 또는 지지체, 예를 들어 플레이트 또는 웰에 부착, 결합, 코팅 및/또는 접합된 제1 결합 시약과 접촉된다. 특정 구현예에서, 제1 결합 시약은 고체 지지체에의 결합 시약의 간접적 부착에 의해, 예컨대 고체 지지체를 포획 시약, 예컨대 스트렙타비딘으로 코팅하고, 친화성 표지화 시약, 예컨대 비오틴-표지된 시약을 고체 지지체에 첨가하여 친화성 표지화 시약 (예를 들어, 비오틴)과 포획 시약 (예를 들어, 스트렙타비딘) 사이의 상호작용이 결합 시약을 고체 지지체에 연결함으로써 고체 표면 또는 지지체에 부착, 결합, 코팅 및/또는 접합되었다. 일부 구현예에서, 샘플은 SULFO-태그에 직접 또는 간접적으로 연결된 제2 결합 시약과 접촉된다. 특정 구현예에서, 제1 및/또는 제2 결합 시약은 10 ng/ml 내지 100 µg/ml, 100 ng/ml 내지 1.0 µg/ml, 250 ng/ml 내지 10 µg/ml, 250 ng/ml 내지 1 µg/ml, 1 µg/ml 내지 10 µg/ml, 250 ng 내지 2.5 µg/ml, 또는 1 µg/ml 내지 10 µg/ml의 농도로 사용된다. 일부 구현예에서, 고체 표면 또는 지지체는 250 ng/ml 내지 10 µg/ml와 함께 인큐베이션된다. 특정 구현예에서, 고체 표면 또는 지지체는 (약) 0.25 µg/ml, 0.5 µg/ml, 1.0 µg/ml, 1.25 µg/ml, 2 µg/ml, 2.5 µg/ml, 5 µg/ml 또는 10 µg/ml와 함께 인큐베이션된다.

[0591] 일부 구현예에서, 키메라 항원 수용체로 조작된 세포를 포함하는 세포 요법이 투여된 대상체로부터의 샘플은 대상체로부터의 임의의 체액 샘플이거나 이를 포함한다. 일부 측면에서, 샘플은 전혈, 혈청 또는 혈장이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 샘플은 세포 요법 또는 세포의 용량의 투여 개시 후 (약) 1시간 내지 1년 이내에, 예컨대 (약) 6시간, 12시간, 24시간, 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월 또는 12개월 이내에 대상체로부터 획득된다. 일부 측면에서, 샘플은 세포 요법의 투여 개시 후 (약) 1개월 내지 6개월, 예컨대 세포 요법의 투여 개시 후 2개월 내지 6개월 또는 2개월 내지 4개월, 예를 들어 약 2개월, 3개월, 4개월, 5개월 또는 6개월에 대상체로부터 획득된다.

[0592] 일부 구현예에서, 표적 항체는 항-BCMA 항체이다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-BCMA 항체는 표적 항체 1이다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-BCMA 항체는 예를 들어, 섹션 I.A에 기재된 표적 항체 2이다.

- [0593] 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 표적 항체 1에 결합하거나 이를 인식하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 표적 항체 2에 결합하거나 이를 인식하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 예컨대, 본원, 예를 들어, 섹션 I.A에 기술된 바와 같은 임의의 그러한 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 임의의 상기 구현예 중 일부에서, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 표적 항체 1 및/또는 표적 항체 2에 결합하거나 이를 인식하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 예컨대, 본원, 예를 들어, 섹션 I.B에 기술된 바와 같은 임의의 그러한 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다.
- [0594] **V. 제조품 또는 키트**
- [0595] 또한, 제공된 항-이디오타입 항체 및/또는 조성물을 함유하는 제조품 또는 키트가 제공된다. 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 제조품이 제공된다. 일부 경우에, 항-이디오타입 항체는 항-BCMA 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 항-BCMA 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 키메라 항원 수용체에 결합한다. 일부 예에서, 항-BCMA 항체는 표적 항체 1이다. 일부 예에서, 항-BCMA 항체는 표적 항체 2이다. 일부 측면에서, 본원에 기재된 항-이디오타입 항체를 함유하는 접합체가 제조품 또는 키트에서 제공된다.
- [0596] 일부 구현예에서, 키트 또는 제조품은 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 및 항-이디오타입 항체가 결합하는, 예컨대 특이적으로 결합하는, 또는 인식하는 키메라 항원 수용체 (CAR)의 세포외 도메인, 또는 세포외 도메인의 일부를 함유하는 결합 시약을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR의 세포외 도메인은 항-BCMA 항체 (예를 들어, 표적 항체 1 또는 표적 항체 2), 또는 이의 항원-결합 단편이거나 이를 포함한다.
- [0597] 일부 구현예에서, 키트 또는 제조품은 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 및 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 사용하기 위한 지침을 포함하되, 상기 지침은: (i) 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 CAR을 검출하고, 및/또는 (ii) 세포 집단으로부터, 상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 CAR을 발현하는 조작된 세포를 선택 또는 농축하고, 및/또는 (iii) 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 CAR을 발현하는 세포를 포함하는 투입 조성물을 자극한다.
- [0598] 일부 구현예에서, 키트 또는 제조품은 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 CAR의 세포외 도메인을 포함하는 결합 시약, 상기 세포외 도메인 또는 이의 일부는 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함함, 및 본원에서 제공된 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 면역접합체를 포함한다.
- [0599] 일부 구현예에서, 결합 시약은 제1 결합 시약이고, 키트 또는 제조품은 제2 결합 시약을 더 포함한다. 이러한 예에서, 제2 결합 시약은 제1 결합 시약과 동일하거나 유사한 분자에 결합할 수 있는 제제이다. 일부 구현예에서, 제2 결합 시약은 CAR의 세포외 도메인 또는 그의 일부를 포함한다. 일부 측면에서, 제1 결합 시약 및 제2 결합 시약의 CAR의 세포외 도메인 또는 그의 일부는 동일하거나 실질적으로 동일하다.
- [0600] 일부 구현예에서, 결합 시약, 또는 제1 및 제2 결합 시약 중 적어도 하나는 표지 (예를 들어, 검출가능한 표지), 예컨대 본원에 기재된 표지에 부착된다. 일부 구현예에서, 제1 및 제2 결합 시약 중 적어도 하나는 고체 지지체에 부착되거나 또는 고체 지지체, 예컨대 본원에 기재된 고체 지지체에 부착될 수 있다. 일부 측면에서, 제1 및 제2 결합 시약 중 하나는 검출가능하게 표지되거나 또는 검출가능한 신호를 생성할 수 있고, 제1 및 제2 결합 시약 중 다른 하나는 고체 지지체에 부착되거나 또는 고정된다. 일부 구현예에서, 결합 시약은 키트로서 또는 면역분석 (예를 들어, 샌드위치 또는 브릿지 분석)과 관련하여 사용하기 위한 본원의 다른 곳에 기재된 바와 같은 시스템의 일부로서 제공된다. 일부 구현예에서, 제1 결합 시약은 고체 지지체, 선택적으로 스트랩타빈딘 코팅된 고체 지지체에 결합된다. 일부 구현예에서, 제2 가용성 단백질은 검출가능한 표지, 예컨대 SULFO-태그에 직접적으로 또는 간접적으로 연결된다.
- [0601] 일부 구현예에서, 키트는 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편을 더 포함한다. 일부 측면에서, 항-이디오타입 항체는 항-BCMA 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 항-BCMA 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 키메라 항원 수용체에 결합한다. 일부 예에서, 항-BCMA 항체는 표적 항체 1 또는 표적 항체 2이다. 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 양성 대조군 샘플로서 제공된다. 일부 예에서, 양성 대조군 샘플은 항-BCMA 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 키메라 항원 수용체 (CAR)의 세포외 도메인의 영역을 함유하는 제1 및 제2 가용성 단백질 또는 시약과의 복합체를 형성한다.

- [0602] 일부 구현예에서, 키트 또는 제조품은 예를 들어 섹션 IV.A에 기재된 임의의 방법에 사용하기 위한 카트리지를 포함한다. 일부 구현예에서, 미세유체 카트리는 샘플 조성물 챔버를 포함한다. 일부 구현예에서, 미세유체 카트리는 블리스터 구획을 포함한다. 일부 구현예에서, 미세유체 카트리는 유체 혼합에 적합한 처리 구획을 포함하고, 상기 처리 구획은 샘플 조성물 챔버 및 블리스터와 유체 연통한다. 일부 구현예에서, 미세유체 카트리는 판독 구역을 포함하는 평가 챔버를 포함하고, 여기서 평가 챔버는 처리 챔버와 유체 연통한다. 일부 구현예에서, 판독 구역은 판독 구역을 통과할 때 샘플의 분석을 허용한다.
- [0603] 일부 구현예에서, 블리스터는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 함유한다. 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체는 검출가능한 표지, 예를 들어 형광 표지에 접합된다. 일부 측면에서, 항-이디오타입 항체는 항-BCMA 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 항-BCMA 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 키메라 항원 수용체에 결합한다. 일부 예에서, 항-BCMA 항체는 예를 들어 섹션 I.A에 기재된 바와 같은 표적 항-BCMA 항체이다.
- [0604] 일부 구현예에서, 키트 또는 제조품은 예를 들어 섹션 IV.A에 기재된 임의의 방법에 사용하기 위한 건조-다운(dried-down)-항-이디오타입 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함한다. 일부 구현예에서, 건조-다운-항-이디오타입 항체는 검출가능한 표지, 예를 들어 형광 표지에 접합된다. 일부 측면에서, 건조-다운-항-이디오타입 항체는 항-BCMA 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 항-BCMA 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 키메라 항원 수용체에 결합한다. 일부 예에서, 항-BCMA 항체는 예를 들어 섹션 I.A에 기재된 바와 같은 표적 항-BCMA 항체이다. 일부 구현예에서, 건조-다운-항-이디오타입 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 튜브에 함유된다. 일부 실시형태에서, 튜브는 다른 건조-다운 시약, 예를 들어, 다른 표지된 항체, 염료, 또는 세포 용해제를 추가로 함유한다.
- [0605] 일부 구현예에서, 키트 또는 제조품은 제공된 임의의 방법을 수행하기 위한 시약 또는 성분을 포함한다. 일부 구현예에서, 제조품 또는 키트는 2차 항체, 친화성 표지, 포획 시약, 완충제, 희석제, 신호 검출제, 필터, 바늘, 주사기, 모세관, 및 사용 설명서를 갖는 패키지 삽입물을 포함하는 상업적, 치료적, 및 사용자 관점에서 바람직한 하나 이상의 시약 또는 다른 물질을 포함한다.
- [0606] 일부 구현예에서, 키트는 항체 또는 그의 조성물 또는 하나 이상의 추가의 시약, 예를 들어 결합 시약 또는 성분을 포장하기 위한 포장 재료를 포함하는 제조품으로서 제공될 수 있다. 예를 들어, 키트는 용기, 병, 튜브, 바이알 및 키트의 성분을 분리 또는 조직화하기에 적합한 임의의 포장 재료를 함유할 수 있다.
- [0607] 일부 구현예에서, 키트는 하나 이상의 용기를 포함한다. 적합한 용기는, 예를 들어 병, 바이알 (예를 들어, 이중 챔버 바이알), 시린지 (예컨대 단일 또는 이중 챔버 시린지) 및 시험 튜브를 포함한다. 하나 이상의 용기는 다양한 물질, 예컨대 유리 또는 플라스틱으로부터 형성될 수 있다. 하나 이상의 용기는 방법에 사용하기 위한 항체 또는 다른 시약, 예를 들어 결합 시약을 포함하는 조성물을 보유한다. 본원의 제조품 또는 키트는 별도의 용기 또는 동일한 용기 내에 항체 또는 시약을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 조성물을 보유하는 하나 이상의 용기는 1회용 바이알 또는 다중 사용 바이알일 수 있으며, 이는 일부 경우에 재구성된 조성물의 반복 사용을 허용할 수 있다.
- [0608] 일부 구현예에서, 제조품 또는 키트는 적합한 희석제를 포함하는 제2 용기를 더 포함할 수 있다. 제조품 또는 키트는 상업적, 치료적 및 사용자 관점에서 바람직한 다른 물질, 예컨대 다른 완충제, 희석제, 필터, 바늘, 주사기, 치료제 및/또는 사용 설명서를 갖는 패키지 삽입물을 더 포함할 수 있다.
- [0609] 제조품에는 용기 및 표지(label) 또는 용기 위의 또는 그와 연관된 포장 삽입물 등이 포함될 수 있다. 적합한 용기에는, 예를 들어, 병, 바이알, 주사기, IV 용액백 등이 포함된다. 용기는 유리 또는 플라스틱과 같은 다양한 재료로 형성될 수 있다. 일부 구현예에서, 용기는 그 자체로 본원에 제공된 바와 같은 항-이디오타입 항체를 함유하는 조성물을 보유하거나, 또는 질병 또는 병태를 치료, 예방 및/또는 진단하는 데 효과적인 또 다른 조성물과 조합된다. 일부 구현예에서, 용기는 멸균 접근 포트를 갖는다. 예시적인 용기는 정맥내 용액 백, 주사를 위해 바늘에 의해 천공가능한 스토퍼를 갖는 것들을 포함하는 바이알을 포함한다. 제조품은 그 안에 함유된 조성물을 갖는 제1 용기를 포함할 수 있고, 여기서 조성물은 항-이디오타입 항체를 포함한다. 대안적으로 또는 추가적으로, 제조품은 허용 가능한 완충제를 포함하는 다른 용기 또는 동일한 용기를 추가로 포함할 수 있다. 이는 다른 물질, 예컨대 다른 완충제, 희석제, 필터, 바늘, 및/또는 주사기를 더 포함할 수 있다.
- [0610] 일부 구현예에서, 제조품 또는 키트는 유리 (예를 들어, 제어진 기공 유리), 폴리사카라이드 (예를 들어, 아가로스), 폴리아크릴아미드, 폴리스티렌, 폴리비닐 알콜, 니트로셀룰로스, 셀룰로스, 나일론, 실리콘 및 기술된



바와 같은 결합 시약의 직접 또는 간접 부착을 위해 고체 지지체에 사용되는 관련 기술분야에 널리 공지된 다른 물질로 형성된 고체 지지체를 포함하는 고체 지지체를 포함한다. 본원에 제공된 제조품 또는 키트에 포함된 고체 지지체는 비드, 칼럼 (예를 들어, 크로마토그래피 칼럼 등), 어레이 (예를 들어, 마이크로어레이, 나노어레이 등), 검정 플레이트, 카트리지, 스틱, 필터, 스트립 또는 본원에 기술된 임의의 다른 고체 지지체를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0611] 일부 구현예에서, 제조품 또는 키트는 적합한 희석제를 포함하는 제2 용기를 더 포함할 수 있다. 제조품 또는 키트는 상업적, 치료적 및 사용자 관점에서 바람직한 다른 물질, 예컨대 다른 완충제, 희석제, 필터, 바늘, 주사기, 치료제 및/또는 사용 설명서를 갖는 패키지 삽입물을 더 포함할 수 있다.

[0612] 일부 구현예에서, 키트는 선택적으로 지침을 포함할 수 있다. 지침은 전형적으로 항체, 및 선택적으로 키트에 포함된 다른 성분, 예를 들어 결합 시약을 기재하는 유형의 발현, 및 기재된 바와 같은 용도 또는 방법 중 임의의 것에서 또는 그와 함께 항체 및/또는 다른 성분을 사용하는 방법을 포함한다. 일부 구현예에서, 지침은 용기 상에 있거나 그와 회합된 표지 또는 포장 삽입물로서 제공된다. 일부 구현예에서, 지침은 조성물의 재구성 및/또는 사용을 위한 지침을 나타낼 수 있다.

[0613] 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체를 사용하여 표적 항체 1 또는 이의 항원-결합 단편 또는 표적 항체 1 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 키메라 항원 수용체를, 예컨대 기재된 바와 같은 임의의 방법 또는 분석에 따라 또는 그와 함께 검출하기 위한 지침이 제공된다. 일부 예에서, 항-이디오타입 항체를 사용하여 표적 항체 1 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 키메라 항원 수용체 (CAR)를 발현하는 조작된 세포 집단으로부터 선택하거나 농축시키기 위한 지침이 제공된다. 일부 예에서, 항-이디오타입 항체를 사용하여 표적 항체 1 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 키메라 항원 수용체를 발현하는 세포를 포함하는 투입 조성물을 자극하기 위한 지침이 제공된다.

[0614] 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체를 사용하여 표적 항체 2 또는 이의 항원-결합 단편 또는 표적 항체 2 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 키메라 항원 수용체를, 예컨대 기재된 바와 같은 임의의 방법 또는 분석에 따라 또는 그와 함께 검출하기 위한 지침이 제공된다. 일부 측면에서, 항-이디오타입 항체를 사용하여 표적 항체 2 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 키메라 항원 수용체 (CAR)를 발현하는 조작된 세포 집단으로부터 선택하거나 농축시키기 위한 지침이 제공된다. 일부 구현예에서, 항-이디오타입 항체를 사용하여, 표적 항체 2 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 키메라 항원 수용체를 발현하는 세포를 포함하는 투입 조성물을 자극하기 위한 지침이 제공된다.

[0615] 일부 구현예에서, 세포 요법의 키메라 항원 수용체에 결합하는 분자, 예컨대 항체, 예를 들어 키메라 항원 수용체 (CAR)에 대한 체액성 면역 반응에 의해 생성된 항체를 검출하기 위해 제공된 키트의 사용을 위한 지침이 제공된다. 일부 구현예에서, 항-BCMA 항체 (예를 들어, 표적 항체 1 또는 표적 항체 2) 또는 이의 항원-결합 단편인 표적 항체를 포함하는 CAR로 조작된 세포를 포함하는 세포 요법과 결합 시약을 대상체로부터의 샘플과 접촉시키기 위한 지침이 제공되며, 여기서 결합 시약은 CAR의 세포의 도메인 또는 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 세포의 도메인의 일부를 포함한다. 일부 측면에서, 지침은 또한 결합 시약 및 제1 및 제2 결합 시약 둘 다에 결합하는 샘플로부터의 분자를 포함하는 복합체의 존재 또는 부재를 검출하는 것을 명시하며, 여기서 선택적으로 분자는 항체이거나 이를 포함한다. 일부 측면에서, BCMA 항체는 표적 항체 1이다. 일부 측면에서, BCMA 항체는 표적 항체 2이다. 일부 추가 구현예에서, 결합 시약 및 양성 대조군 샘플을 사용하기 위한 지침이 제공된다.

[0616] **VI. 정의**

[0617] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 용어, 표기법 및 다른 기술 및 과학 용어 또는 전문 용어는 청구된 주체가 속하는 기술 분야의 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는 것으로 의도된다. 일부 경우에, 일반적으로 이해되는 의미를 갖는 용어는 명확성 및/또는 용이한 참조를 위해 본원에서 정의되며, 본원에 상기 정의를 포함하는 것이 당업계에서 일반적으로 이해되는 것과 실질적인 차이를 나타내는 것으로 반드시 해석되는 것은 아니다.

[0618] 본원에서 사용된 바와 같이, 항체의 “해당하는 형태(corresponding form)”에 대한 언급은 두 항체의 특성 또는 활성을 비교할 때, 동일한 형태의 항체를 사용하여 특성을 비교함을 의미한다. 예를 들어, 어떤 항체가 제1 항체의 해당하는 형태의 활성과 비교하여 더 큰 활성을 갖는다고 언급된 경우, 이는 상기 항체의 scFv와 같은 특정 형태가 제1 항체의 scFv 형태와 비교하여 더 큰 활성을 갖는다는 것을 의미한다.



- [0619] 본원에 사용된 바와 같이, 뉴클레오타이드 또는 아미노산 위치가 서열 목록에 제시된 것과 같은 개시된 서열의 뉴클레오타이드 또는 아미노산 위치에 “해당(correspond to)” 한다는 기재는 GAP 알고리즘과 같은 표준 정렬 알고리즘을 사용하여 동일성을 극대화하기 위해 개시된 서열과 정렬시 확인된 뉴클레오타이드 또는 아미노산 위치를 지칭한다. 서열을 정렬함으로써, 당업자는 예를 들어 보존되고 동일한 아미노산 잔기를 가이드로 사용하여 해당하는 잔기를 확인할 수 있다. 일반적으로, 해당 위치를 확인하기 위해, 아미노산 서열은 가장 높은 순서의 일치 가능성이 되도록 정렬된다(예를 들어 문헌[Computational Molecular Biology, Lesk, A.M., ed., Oxford University Press, New York, 1988; Biocomputing: Informatics and Genome Projects, Smith, D.W., ed., Academic Press, New York, 1993; Computer Analysis of Sequence Data, Part I, Griffin, A.M., and Griffin, H.G., eds., Humana Press, New Jersey, 1994; Sequence Analysis in Molecular Biology, von Heinje, G., Academic Press, 1987; and Sequence Analysis Primer, Gribskov, M. and Devereux, J., eds., M Stockton Press, New York, 1991; Carrillo et al. (1988) SIAM J Applied Math 48: 1073] 참조).
- [0620] “이펙터 기능(Effector functions)”은 항체 동종형에 따라 변하는 항체의 Fc 영역에 기인하는 생물학적 활성을 의미한다. 항체 이펙터 기능의 예로는 C1q 결합 및 보체의존 세포독성(complement dependent cytotoxicity: CDC); Fc 수용체 결합; 항체의존 세포매개 세포독성(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity: ADCC); 식세포작용(phagocytosis); 세포 표면 수용체의 하향조절(예를 들어, B 세포 수용체); 및 B 세포 활성화 등이 포함된다.
- [0621] 본원에서 용어 “Fc 영역(Fc region)”은 불변 영역의 적어도 일부를 함유하는 면역글로불린 중쇄의 C-말단 영역을 정의하는 데 사용된다. 상기 용어는 천연 서열 Fc 영역 및 변이체 Fc 영역을 포함한다. 일 구현예에서, 인간 IgG 중쇄 Fc 영역은 Cys226 또는 Pro230으로부터 중쇄의 카르복실-말단까지 연장된다. 그러나, Fc 영역의 C-말단 리신(Lys447)은 존재하거나 존재하지 않을 수 있다. 본 명세서에 달리 명시되지 않는 한, Fc 영역 또는 불변 영역에서 아미노산 잔기의 넘버링은 문헌[Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991]에 기재된 바와 같은 EU 색인으로도 불리는 EU 넘버링 시스템에 따른다.
- [0622] 용어 “전장 항체(full length antibody)”, “온전한 항체(intact antibody)” 및 “전체 항체(whole antibody)”는 본원에 정의된 바와 같이 천연 항체 구조와 실질적으로 유사한 구조를 갖거나 Fc 영역을 함유하는 중쇄를 갖는 항체를 지칭하기 위해 본원에서 상호 교환적으로 사용된다.
- [0623] “분리된(isolated)” 항체는 이의 자연 환경의 성분으로부터 분리된 것이다. 일부 구현예에서, 항체는 예를 들어 전기영동(예를 들어, SDS-PAGE, 등전점 전기영동(isoelectric focusing: IEF), 모세관 전기영동) 또는 크로마토그래피(예를 들어, 이온 교환 또는 역상 HPLC)에 의해 결정된 바와 같이 95% 또는 99% 초과 순도로 정제된다. 항체 순도 평가 방법의 검토에 대해서는 예를 들어, 문헌[Flatman et al., J. Chromatogr. B 848:79-87 (2007)]을 참조한다.
- [0624] “분리된(isolated)” 핵산은 이의 자연 환경의 성분으로부터 분리된 핵산 분자를 지칭한다. 분리된 핵산은 통상적으로 핵산 분자를 함유하는 세포에 함유된 핵산 분자를 포함하지만, 핵산 분자는 염색체 외에 또는 이의 천연 염색체 위치와는 상이한 염색체 위치에 존재한다.
- [0625] “항-이디오타입 항체를 암호화하는 분리된 핵산(isolated nucleic acid encoding an anti-idiotypic antibody)”은 단일 벡터 또는 별도의 벡터에서 상기 핵산 분자(들) 및 숙주 세포에서 하나 이상의 위치에 존재하는 상기 핵산 분자(들)를 포함하여 항체 중쇄 및 경쇄(또는 이의 단편)를 암호화하는 하나 이상의 핵산 분자를 지칭한다.
- [0626] 용어 “숙주 세포(host cell)”, “숙주 세포주(host cell line)” 및 “숙주 세포 배양물(host cell culture)”은 상호 교환적으로 사용되며, 상기 세포의 자손을 포함하여 외인성 핵산이 도입된 세포를 지칭한다. 숙주 세포는 “형질 전환체(transformants)” 및 “형질 전환된 세포(transformed cells)”를 포함하고, 이는 1차 형질 전환된 세포 및 계대 수(number of passages)에 관계없이 이로부터 유래된 자손을 포함한다. 자손은 핵산 함량에서 모세포와 완전히 동일하지 않을 수 있으나 돌연변이를 함유할 수 있다. 원래 형질 전환된 세포에서 선별되거나 선택된 것과 동일한 기능 또는 생물학적 활성을 갖는 돌연변이체 자손이 본원에 포함된다.
- [0627] 본원에 사용된 바와 같이, “아미노산 서열 동일성 백분율(percent (%) amino acid sequence identity)” 및 “동일성 백분율(percent identity)”이 아미노산 서열(기준 폴리펩타이드 서열)에 대하여 사용될 때, 서열 동일성의 일부로서 임의의 보존적 치환을 고려하지 않고 최대 백분율의 서열 동일성을 달성하기 위해 서열을 정렬

하고 필요하다면 갭을 도입한 후 기준 폴리펩타이드 서열의 아미노산 잔기와 동일한 후보 서열(예를 들어, 대상체 항체 또는 단편) 내 아미노산 잔기의 백분율로 정의된다. 아미노산 서열 동일성 백분율을 결정하기 위한 목적의 정렬은 예를 들어 공개적으로 이용 가능한 컴퓨터 소프트웨어 예컨대 BLAST, BLAST-2, ALIGN 또는 Megalign(DNASTAR) 소프트웨어를 이용하여 당업계 기술 범위 내에서 다양한 방법으로 달성될 수 있다. 당업자는 비교될 서열의 전장에 대해 최대 정렬을 달성하는 데 필요한 임의의 알고리즘을 포함하여 서열을 정렬하기 위한 적절한 매개변수를 결정할 수 있다.

- [0628] 아미노산 치환은 폴리펩타이드에서 하나의 아미노산을 다른 아미노산으로 대체하는 것을 포함할 수 있다. 치환은 보존적 아미노산 치환 또는 비보존적 아미노산 치환일 수 있다. 아미노산 치환은 관심 결합 분자(예를 들어, 항체)에 도입될 수 있고, 그 산물은 원하는 활성, 예를 들어 유지/향상된 항원 결합, 감소된 면역원성 또는 개선된 ADCC 또는 CDC에 대해 선별된다.
- [0629] 아미노산은 일반적으로 하기와 같은 공통적인 측쇄(side-chain) 특성에 따라 그룹화될 수 있다: (1) 소수성: 노르루신(Norleucine), Met, Ala, Val, Leu, Ile; (2) 중성 친수성: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln; (3) 산성: Asp, Glu; (4) 염기성: His, Lys, Arg; (5) 사슬 배향에 영향을 미치는 잔기: Gly, Pro; (6) 방향족: Trp, Tyr, Phe.
- [0630] 일부 구현예에서, 보존적 치환은 상기 클래스 중 하나의 멤버를 동일한 클래스의 다른 멤버로 교환하는 것을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 비보존적 아미노산 치환은 상기 클래스 중 하나의 멤버를 다른 클래스로 교환하는 것을 포함할 수 있다.
- [0631] 본원에 사용된 바와 같은 용어 “벡터(vector)”는 이에 연결된 다른 핵산을 번식시킬 수 있는 핵산 분자를 지칭한다. 상기 용어는 자가-복제 핵산 구조로서의 벡터 및 이것이 도입된 숙주 세포의 게놈 내로 편입된 벡터를 포함한다. 특정 벡터는 자신이 작동 가능하게 연결된 핵산의 발현을 지시할 수 있다. 이러한 벡터를 본원에서 “발현 벡터(expression vector)”로 지칭한다.
- [0632] 용어 “포장 삽입물(package insert)”은 지시, 사용법, 투여량, 투여, 병용 요법, 상기 치료 산물의 용도와 관련된 사용 금지 및/또는 경고에 대한 정보를 함유한 치료 산물의 상업적 포장에 관계적으로 포함되는 설명을 지칭하기 위해 사용된다.
- [0633] 본원에 사용된 바와 같이, 단수 형태(“a”, “an” 및 “the”)는 문맥상 명백하게 다르게 지시하지 않는 한 복수의 지시 대상을 포함한다. 예를 들어, 단수 형태(“a” 또는 “an”)는 “적어도 하나(at least one)” 또는 “하나 이상(one or more)”을 의미한다. 본원에 기재된 관점 및 변형은 관점 및 변형으로 “구성되는(consisting)” 및/또는 “필수적으로 포함하여 구성되는(consisting essentially of)”을 포함하는 것으로 이해된다.
- [0634] 본 개시 내용 전체에서, 청구된 주제의 다양한 관점이 범위 형식으로 제시된다. 범위 형식의 기재는 단지 편의 및 간결성을 위한 것이며 청구된 주제의 범위에 대한 융통성 없는 제한으로 해석되어서는 안된다는 것을 이해해야 한다. 따라서, 범위의 기재는 모든 가능한 하위 범위 및 상기 범위 내의 개별 수치를 구체적으로 개시한 것으로 간주되어야 한다. 예를 들어, 값의 범위가 제공되는 경우, 상기 범위의 상한 내지 하한 사이 각각의 사이에 오는 값과 상기 언급된 범위에서 임의의 다르게 언급되거나 사이에 오는 값은 청구된 주제 내에 포함되는 것으로 이해된다. 상기 더 작은 범위의 상한 내지 하한은 독립적으로 더 작은 범위에 포함될 수 있고, 또한 언급된 범위에서 임의의 구체적으로 배제된 한계를 조건으로, 청구된 주제 내에 포함된다. 언급된 범위가 한계 중 하나 또는 둘 모두를 포함하는 경우, 상기 포함된 한계 중 하나 또는 둘 모두를 제외한 범위도 청구된 주제에 포함된다. 이는 범위의 폭에 관계없이 적용된다.
- [0635] 본원에 사용된 용어 “약(about)”은 본 기술 분야의 당업자에게 용이하게 공지된 각각의 값에 대한 일반적인 오차 범위를 지칭한다. 본 명세서에서 “약”의 수치 또는 매개변수에 대한 언급은 상기 수치 또는 매개변수 자체에 관한 구현예를 포함(설명)한다. 예를 들어, “약 X”를 지칭하는 기재는 “X”의 기재를 포함한다.
- [0636] 용어 “폴리펩타이드(polypeptide)” 및 “단백질(protein)”은 아미노산 잔기의 중합체를 지칭하기 위해 상호 교환적으로 사용되며, 최소 길이로 제한되지 않는다. 제공된 항체 및 항체 사슬 및 다른 펩타이드(예를 들어, 링커)를 포함하는 폴리펩타이드는 천연 및/또는 비천연 아미노산 잔기를 포함하는 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 상기 용어들은 또한 폴리펩타이드의 발현 후 변형, 예를 들어 글리코실화, 시알릴화, 아세틸화, 인산화 등을 포함한다. 일부 측면에서, 폴리펩타이드는 단백질이 원하는 활성을 유지하는 한 천연 또는 자연 서열에 대한 변형을 함유할 수 있다. 상기 변형은 부위-지정 돌연변이 유발을 통한 것과 같이 의도적일 수 있거나, 단백질을 생성하는 숙주의 돌연변이 또는 PCR 증폭으로 인한 오류를 통한 것과 같이 우발적일 수 있다.

- [0637] 본원에 사용된 바와 같이, 조성물(composition)은 세포를 포함하여 둘 이상의 산물, 물질 또는 화합물의 임의의 혼합물을 지칭한다. 이는 용액, 현탁액, 액체, 분말, 페이스트, 수성, 비수성 또는 이들의 임의의 조합물일 수 있다.
- [0638] 본원에 사용된 바와 같이, 세포 또는 세포의 집단이 특정 마커에 대해 “양성(positive)”이라는 진술은 특정 마커, 통상적으로 표면 마커가 세포 상에 또는 세포 내에 검출 가능하게 존재함을 지칭한다. 표면 마커를 언급할 때, 상기 용어는 유세포 분석에 의해, 예를 들어, 이 마커에 결합(예: 마커에 특이적으로 결합)하는 항체로 염색하고 상기 항체를 검출함으로써 검출된 바와 같은 표면 발현의 존재를 지칭하며, 이 염색은 달리 동일한 조건 하에서 동종형-매칭된 대조군으로 같은 절차를 수행하여 검출된 염색보다 실질적으로 상위 수준에서 및/또는 마커에 대해 양성인 것으로 공지된 세포에 대한 것과 실질적으로 유사한 수준에서 및/또는 마커에 대해 음성인 것으로 공지된 세포에 대한 것보다 실질적으로 더 높은 수준에서 유세포 분석에 의해 검출 가능하다.
- [0639] 본원에 사용된 바와 같이, 세포 또는 세포의 집단이 특정 마커에 대해 “음성(negative)”이라는 진술은 특정 마커, 통상적으로 표면 마커가 세포 상에 또는 세포 내에 실질적으로 검출 가능하게 존재하지 않음을 지칭한다. 표면 마커를 언급할 때, 상기 용어는 유세포 분석에 의해, 예를 들어, 이 마커에 결합(예: 마커에 특이적으로 결합)하는 항체로 염색하고 상기 항체를 검출함으로써 검출된 바와 같은 표면 발현의 부재를 지칭하며, 이 염색은 달리 동일한 조건 하에서 동종형-매칭된 대조군으로 같은 절차를 수행하여 검출된 염색보다 실질적으로 상위 수준에서 및/또는 마커에 대해 양성인 것으로 공지된 세포에 대한 것보다 실질적으로 더 낮은 수준에서 및/또는 마커에 대해 음성인 것으로 공지된 세포에 대한 것과 비교하여 실질적으로 유사한 수준에서 유세포 분석에 의해 검출되지 않는다.
- [0640] 본원에서 사용된 바와 같이, 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 특정 표적(들), 예를 들어, 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 특정 표적(들)의 특정 특징, 예를 들어, 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 항원-결합 도메인에 "결합 또는 인식한다(binds to or recognizes)"는 진술은, 일부 구현예에서, 특정 표적(들) 또는 특정 표적(들)의 특정 특징에 특이적으로 결합하거나 특이적으로 인식하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 지칭한다. 본원의 목적을 위해, 특정 표적(들)에 "특이적으로 결합(specifically binds to)" 또는 "특이적으로 인식(specifically recognizes)"은 특정 표적(들)에 특이적으로 결합하거나 이를 특이적으로 인식하지만 다른 표적에 결합하지 않는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 능력, 예를 들어, 특정 표적(들)에 대한 결합이 비-특이적 상호작용과 측정가능하게 상이하다는 것을 지칭한다.
- [0641] 용어 “핵산 분자(nucleic acid molecule)”, “핵산(nucleic acid)” 및 “폴리뉴클레오타이드(polynucleotide)”는 상호 교환적으로 사용될 수 있으며, 뉴클레오타이드 중합체를 지칭한다. 상기 뉴클레오타이드 중합체는 천연 및/또는 비천연 뉴클레오타이드를 함유할 수 있으며, DNA, RNA 및 PNA를 포함하나 이에 제한되지 않는다. “핵산 서열(nucleic acid sequence)”은 핵산 분자 또는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 뉴클레오타이드의 선형 서열을 지칭한다.
- [0642] **VII. 예시적인 구현예**
- [0643] 제공된 구현예 중에는 하기가 있다:
- [0644] 1. 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은:
- [0645] 서열번호 74 또는 104에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열번호 75 또는 105에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 76 또는 106에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 영역; 및
- [0646] 서열번호 81 또는 111에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 82 또는 112에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 83 또는 113에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.
- [0647] 2. 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은:
- [0648] 서열번호 84 또는 114의 아미노산 서열 내에 함유된 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 아미노산 서열들을 각각 포함하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 VH 영역; 및
- [0649] 서열번호 85 또는 115의 아미노산 서열 내에 함유된 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 아미노산 서열들을 각각 포함하

는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

- [0650] 3. 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은:
- [0651] 서열번호 84 또는 114에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역; 및
- [0652] 서열번호 85 또는 115에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다.
- [0653] 4. 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은:
- [0654] 서열번호 84 또는 114에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역; 및
- [0655] 서열번호 85 또는 115에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역;을 포함한다.
- [0656] 5. 구현예 2-4 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서,
- [0657] 상기 VH 영역은 서열번호 74 또는 104에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열번호 75 또는 105에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 76 또는 106에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하고; 및
- [0658] 상기 VL 영역은 서열번호 81 또는 111에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 82 또는 112에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 83 또는 113에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함한다.
- [0659] 6. 구현예 1-3 및 5 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서,
- [0660] 상기 VH 영역은 서열번호 84에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 상기 VL 영역은 서열번호 85에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; 또는
- [0661] 상기 VH 영역은 서열번호 114에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 상기 VL 영역은 서열번호 115에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0662] 7. 구현예 1-6 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서,
- [0663] 상기 VH 영역은 서열번호 84에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 상기 VL 영역은 서열번호 85에 제시된 아미노산 서열을 포함하고; 또는
- [0664] 상기 VH 영역은 서열번호 114에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 상기 VL 영역은 서열번호 115에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0665] 8. 구현예 1-7 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서,
- [0666] 상기 VH 영역은 서열번호 74에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열번호 75에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 76에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하고; 및
- [0667] 상기 VL 영역은 서열번호 81에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 82에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 83에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함한다.
- [0668] 9. 구현예 1-8 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서, 상기 VH 영역은 서열번호 84에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 영역은 서열번호 85에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0669] 10. 구현예 1-7 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서,
- [0670] 상기 VH 영역은 서열번호 104에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열번호 105에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 106에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하고; 및
- [0671] 상기 VL 영역은 서열번호 111에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 112에 제시된 아미노산 서



열을 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 113에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함한다.

- [0672] 11. 구현예 1-7 및 10 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 상기 VH 영역은 서열번호 114에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 영역은 서열번호 115에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0673] 12. 구현예 1-11 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서, 상기 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 인간 BCMA에 결합한다.
- [0674] 13. 구현예 1-12 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서, 상기 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 25에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 26에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다.
- [0675] 14. 구현예 13의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 상기 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 단일 사슬 단편이다.
- [0676] 15. 구현예 14의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 상기 단일 사슬 단편은 상기 VH 영역 및 상기 VL 영역 사이에 위치하는 가요성 링커를 포함한다.
- [0677] 16. 구현예 15의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 상기 가요성 링커는 서열번호 14에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0678] 17. 구현예 14-16 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서, 상기 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 단일 사슬 단편은 단일 사슬 가변 단편(scFv)이고, 선택적으로 상기 scFv는 서열번호 27에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0679] 18. 구현예 1-17 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편은 상기 표적 항체 또는 항원-결합 단편의 CDR의 전부 또는 일부 내 또는 이를 포함하는 에피토프에 결합한다.
- [0680] 19. 구현예 1-18 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서,
- [0681] 상기 항-BCMA 표적 항체 또는 항원-결합 단편은 CAR의 세포외 부분의 항원-결합 도메인 내에 있거나 이에 포함되고; 및/또는
- [0682] 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편은 CAR의 세포외 부분의 항원-결합 도메인 내에 포함되거나 이에 포함된 항-BCMA 표적 항체 또는 항원-결합 단편에 결합한다.
- [0683] 20. 구현예 17 또는 구현예 18의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서,
- [0684] 상기 scFv는 CAR의 세포외 부분 내에 있거나 이에 포함되고; 및/또는
- [0685] 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편은 CAR의 세포외 부분 내에 포함되거나 이에 포함된 상기 scFv에 결합한다.
- [0686] 21. 구현예 19 또는 구현예 20의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 상기 CAR은 스페이서를 통해 항원-결합 도메인에 연결된 막관통 도메인을 더 포함한다.
- [0687] 22. 구현예 21의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 상기 스페이서는 면역글로불린 스페이서이고, 선택적으로 상기 스페이서는 서열번호 50에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0688] 23. 구현예 21 또는 구현예 22의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 상기 막관통 도메인은 선택적으로 인간 CD28인 CD28의 막관통 부분을 포함한다.
- [0689] 24. 구현예 21-23 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 상기 CAR의 스페이서 도메인 내의 에피토프에 결합하지 않는다.
- [0690] 25. 구현예 1-24 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 선택적으로 인간 CD28인 CD28 또는 이의 일부에 결합하지 않거나 특이적으로 결합하지 않는다.
- [0691] 26. 구현예 1-25 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서, 상기 항-이디오타입 항체



또는 이의 항원-결합 단편은 선택적으로 인간 IgG1 Fc 도메인인 Fc 도메인 내의 에피토프에 결합하지 않는다.

- [0692] 27. 구현예 1-26 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 상기 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 특이적으로 결합한다.
- [0693] 28. 구현예 1-27 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서, 상기 항-이디오타입 항체는 상기 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 대하여 (약) 100 nM, 50 nM, 40 nM, 30 nM, 25 nM, 20 nM, 19 nM, 18 nM, 17 nM, 16 nM, 15 nM, 14 nM, 13 nM, 12 nM, 11 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM, 6 nM, 5 nM, 4 nM, 3 nM, 2 nM 또는 1 nM 이거나 미만인 해리 상수를 갖는다.
- [0694] 29. 구현예 1-28 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 선택적으로 또 다른 CAR의 세포의 항원-결합 도메인에 포함되는, 또 다른 항-BCMA 항체와 교차-반응하지 않는다.
- [0695] 30. 구현예 29의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서, 상기 또 다른 항-BCMA 항체는:

  - [0696] (i) 서열번호 25에 제시된 아미노산 서열과 90% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역, 및/또는 서열번호 26에 제시된 아미노산 서열과 90% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함하고; 및/또는
  - [0697] (ii) 서열번호 13에 제시된 아미노산 서열과 90% 미만의 서열 동일성을 갖는 scFv를 포함하고; 및/또는
  - [0698] (iii) 서열번호 15에 제시된 CDR-H1 아미노산 서열과 상이한 1, 2, 3 또는 4개 또는 그 이상의 아미노산 잔기를 갖는 CDR-H1, 및/또는 서열번호 16에 제시된 CDR-H2 아미노산 서열과 상이한 1, 2, 3 또는 4개 또는 그 이상의 아미노산 잔기를 갖는 CDR-H2, 및/또는 서열번호 17에 제시된 CDR-H3 아미노산 서열과 상이한 1, 2, 3 또는 4개 또는 그 이상의 아미노산 잔기를 갖는 CDR-H3, 및/또는 서열번호 22에 제시된 CDR-L1 아미노산 서열과 상이한 1, 2, 3 또는 4개 또는 그 이상의 아미노산 잔기를 갖는 CDR-L1, 및/또는 서열번호 23에 제시된 CDR-L2 아미노산 서열과 상이한 1, 2, 3 또는 4개 또는 그 이상의 아미노산 잔기를 갖는 CDR-L2, 및/또는 서열번호 24에 제시된 CDR-L3 아미노산 서열과 상이한 1, 2, 3 또는 4개 또는 그 이상의 아미노산 잔기를 갖는 CDR-L3을 포함하고; 및/또는
  - [0699] (iv) 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 결합하는 인간 BCMA의 에피토프와 동일하지 않은 인간 BCMA의 에피토프에 결합한다.

- [0700] 31. 구현예 1-30 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 상기 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 CAR의 작용제이다.
- [0701] 32. 구현예 31의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서,

  - [0702] 상기 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편은 가용성 형태일 때 CAR의 작용제이고; 및/또는
  - [0703] 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 지지체 또는 고정상에 고정될 때 CAR의 작용제이고, 선택적으로 상기 지지체 또는 고정상은 플레이트 또는 비드이다.

- [0704] 33. 구현예 1-32 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서, 상기 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 대한 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 결합은 인간 BCMA 또는 인간 BCMA-Fc에 의해 차단되지 않는다.
- [0705] 36. 제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은:

  - [0706] 서열번호 28 또는 52에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열번호 29 또는 53에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 30 또는 54에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 영역; 및
  - [0707] 서열번호 35 또는 59에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 36 또는 60에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 37 또는 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

- [0708] 37. 제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편

에 결합하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은:

- [0709] 서열번호 38 또는 62의 아미노산 서열 내에 함유된 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 아미노산 서열들을 각각 포함하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 VH 영역; 및
- [0710] 서열번호 39 또는 63의 아미노산 서열 내에 함유된 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 아미노산 서열들을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.
- [0711] 38. 제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은:
- [0712] 서열번호 38 또는 62에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역; 및
- [0713] 서열번호 39 또는 63에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다.
- [0714] 39. 제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은:
- [0715] 서열번호 38 또는 62에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역; 및
- [0716] 서열번호 39 또는 63에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역;을 포함한다.
- [0717] 40. 구현예 37-39 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서,
- [0718] 상기 VH 영역은 서열번호 28 또는 52에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열번호 29 또는 53에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 30 또는 54에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하고; 및
- [0719] 상기 VL 영역은 서열번호 35 또는 59에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 36 또는 60에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 37 또는 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함한다.
- [0720] 41. 구현예 36, 37 및 40 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서,
- [0721] 상기 VH 영역은 서열번호 38 또는 62에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; 및
- [0722] 상기 VL 영역은 서열번호 39 또는 63에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0723] 43. 구현예 36-38, 40 및 41 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서,
- [0724] 상기 VH 영역은 서열번호 38 또는 62에 제시된 아미노산 서열을 포함하고; 및
- [0725] 상기 VL 영역은 서열번호 39 또는 63에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0726] 44. 구현예 36-38, 40 및 41 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서,
- [0727] 상기 VH 영역은 서열번호 38에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 상기 VL 영역은 서열번호 39에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; 또는
- [0728] 상기 VH 영역은 서열번호 62에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 상기 VL 영역은 서열번호 63에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0729] 45. 구현예 36-44 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서,
- [0730] 상기 VH 영역은 서열번호 38에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 상기 VL 영역은 서열번호 39에 제시된 아미노

산 서열을 포함하고; 또는

- [0731] 상기 VH 영역은 서열번호 62에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 상기 VL 영역은 서열번호 63에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0732] 46. 구현예 36-45 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서,
- [0733] 상기 VH 영역은 서열번호 28에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열번호 29에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 30에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하고; 및
- [0734] 상기 VL 영역은 서열번호 35에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 36에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 37에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함한다.
- [0735] 47. 구현예 36-46 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서, 상기 VH 영역은 서열번호 38에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 영역은 서열번호 39에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0736] 48. 구현예 36-45 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서,
- [0737] 상기 VH 영역은 서열번호 52에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열번호 53에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 54에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하고; 및
- [0738] 상기 VL 영역은 서열번호 59에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 60에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함한다.
- [0739] 49. 구현예 36-45 및 48 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 상기 VH 영역은 서열번호 62에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL 영역은 서열번호 63에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0740] 50. 구현예 36-49 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서, 상기 제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 인간 BCMA에 결합하고, 상기 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 인간 BCMA에 결합한다.
- [0741] 51. 구현예 36-50 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서,
- [0742] 상기 제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 11에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 12에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함하고; 및
- [0743] 상기 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 25에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 26에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다.
- [0744] 52. 구현예 51의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 상기 제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 제1 단일 사슬 단편이고, 상기 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 제2 단일 사슬 단편이다.
- [0745] 53. 구현예 52의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 상기 제1 단일 사슬 단편은 상기 VH 영역 및 상기 VL 영역 사이에 위치하는 가요성 링커를 포함하고, 상기 제2 단일 사슬 단편은 상기 VH 영역 및 상기 VL 영역 사이에 위치하는 가요성 링커를 포함한다.
- [0746] 54. 구현예 53의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 상기 제1 단일 사슬 단편 및/또는 상기 제2 단일 사슬 단편의 상기 가요성 링커는 서열번호 14에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0747] 55. 구현예 52-54 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서, 상기 제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 제1 단일 사슬 단편은 제1 scFv이고, 상기 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 제2 단일 사슬 단편은 제2 scFv이다.
- [0748] 56. 구현예 55의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 상기 제1 scFv는 서열번호 13에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 상기 제2 scFv는 서열번호 27에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0749] 57. 구현예 36-56 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은:
- [0750] 제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 항원-결합 단편의 CDR의 전부 또는 일부 내 또는 이를 포함하는 에피토프; 및

- [0751] 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 항원-결합 단편의 CDR의 전부 또는 일부 내 또는 이를 포함하는 에피토프에 결합한다.
- [0752] 58. 구현예 36-57 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서,
- [0753] 상기 제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 항원-결합 단편은 제1 CAR의 세포외 부분의 항원-결합 도메인 내에 있거나 이에 포함되고; 및/또는
- [0754] 상기 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편은 제1 CAR의 세포외 부분의 항원-결합 도메인 내에 포함되거나 이에 포함된 상기 제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 항원-결합 단편에 결합한다.
- [0755] 59. 구현예 36-58 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서,
- [0756] 상기 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 항원-결합 단편은 제2 CAR의 세포외 부분의 항원-결합 도메인 내에 있거나 이에 포함되고; 및/또는
- [0757] 상기 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편은 제2 CAR의 세포외 부분의 항원-결합 도메인 내에 포함되거나 이에 포함된 상기 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 항원-결합 단편에 결합한다.
- [0758] 60. 구현예 36-57 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서,
- [0759] 상기 제1 scFv는 제1 CAR의 세포외 부분 내에 있거나 이에 포함되고; 및/또는
- [0760] 상기 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편은 제1 CAR의 세포외 부분 내에 포함되거나 이에 포함된 제1 scFv에 결합한다.
- [0761] 61. 구현예 36-57 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서,
- [0762] 상기 제2 scFv는 제2 CAR의 세포외 부분 내에 있거나 이에 포함되고; 및/또는
- [0763] 상기 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편은 제2 CAR의 세포외 부분 내에 포함되거나 이에 포함된 제2 scFv에 결합한다.
- [0764] 62. 구현예 58-61 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서, 상기 제1 CAR은 스페이서를 통해 상기 항원-결합 도메인에 연결된 막관통 도메인을 더 포함하고, 및/또는 상기 제2 CAR은 스페이서를 통해 상기 항원-결합 도메인에 연결된 막관통 도메인을 더 포함한다.
- [0765] 63. 구현예 62의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 상기 제1 CAR 및/또는 상기 제2 CAR의 스페이서는 면역글로불린 스페이서이고, 선택적으로 상기 스페이서는 서열번호 50에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0766] 64. 구현예 62 또는 구현예 63의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 상기 제1 CAR 및/또는 상기 제2 CAR의 막관통 도메인은 선택적으로 인간 CD28인 CD28의 막관통 부분을 포함한다.
- [0767] 65. 구현예 62-64 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 상기 제1 CAR 및/또는 상기 제2 CAR의 스페이서 도메인 내의 에피토프에 결합하지 않는다.
- [0768] 66. 구현예 36-65 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 선택적으로 인간 CD28인 CD28 또는 이의 일부에 결합하지 않거나 특이적으로 결합하지 않는다.
- [0769] 67. 구현예 36-66 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 선택적으로 인간 IgG1 Fc 도메인인 Fc 도메인 내의 에피토프에 결합하지 않는다.
- [0770] 68. 구현예 36-67 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 상기 제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 상기 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 특이적으로 결합한다.
- [0771] 69. 구현예 36-68 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서, 상기 항-이디오타입 항체는 상기 제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및/또는 상기 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 대하여 (약) 100 nM, 50 nM, 40 nM, 30 nM, 25 nM, 20 nM, 19 nM, 18 nM, 17 nM, 16 nM, 15

nM, 14 nM, 13 nM, 12 nM, 11 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM, 6 nM, 5 nM, 4 nM, 3 nM, 2 nM 또는 1 nM 이거나 미만인 해리 상수를 갖는다.

- [0772] 70. 구현예 36-69 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 상기 제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 제1 CAR의 작용제이고, 및/또는 상기 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 제2 CAR의 작용제이다.
- [0773] 71. 구현예 70의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서,
- [0774] 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 가용성 형태일 때 상기 제1 CAR 및/또는 상기 제2 CAR의 작용제이고; 및/또는
- [0775] 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 지지체 또는 고정상에 고정될 때 상기 제1 CAR 및/또는 상기 제2 CAR의 작용제이고, 선택적으로 상기 지지체 또는 고정상은 플레이트 또는 비드이다.
- [0776] 72. 구현예 36-71 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서, 상기 제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및/또는 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 대한 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 결합은 인간 BCMA 또는 인간 BCMA-Fc에 의해 차단되지 않는다.
- [0777] 73. 구현예 1-72 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서, 중쇄 및/또는 경쇄의 면역 글로불린 불변 영역의 적어도 일부를 포함한다.
- [0778] 74. 구현예 73의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편은 CH2 및 CH3 도메인을 포함하는 Fc 영역 또는 Fc의 일부를 포함하는 중쇄 불변 영역 및/또는 CL 도메인을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함한다.
- [0779] 75. 구현예 73 또는 구현예 74의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 상기 불변 영역은 IgG, 선택적으로 IgG1로부터 유래된다.
- [0780] 76. 구현예 74 또는 구현예 75의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 상기 경쇄 불변 영역은 카과 경쇄로부터 유래된다.
- [0781] 77. 구현예 1-76 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서, 이는 온전한(intact) 항체 또는 전장 항체이다.
- [0782] 78. 구현예 1-35 및 73-77 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은:
- [0783] 서열번호 86에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 87에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 또는
- [0784] 서열번호 116에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 117에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0785] 79. 구현예 1-35 및 73-78 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은:
- [0786] 서열번호 86에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 87에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 또는
- [0787] 서열번호 116에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 서열번호 117에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제공된다.
- [0788] 80. 구현예 1-9, 12-35 및 73-79 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은:
- [0789] 서열번호 86에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 서열번호 87에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0790] 81. 구현예 1-7, 10-35 및 73-79 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은:



- [0791] 서열번호 116에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 서열번호 117에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0792] 82. 구현예 36-77 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은:
- [0793] 서열번호 40 또는 64에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및
- [0794] 서열번호 41 또는 65에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;를 포함한다.
- [0795] 83. 구현예 36-77 및 82 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은:
- [0796] 서열번호 40에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 41에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 또는
- [0797] 서열번호 64에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 65에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0798] 84. 구현예 36-77, 82 및 83 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은:
- [0799] 서열번호 40 또는 64에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및
- [0800] 서열번호 41 또는 65에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;를 포함한다.
- [0801] 85. 구현예 36-77 및 82-84 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은:
- [0802] 서열번호 40에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 41에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 또는
- [0803] 서열번호 64에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 65에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0804] 86. 구현예 36-47, 50-77 및 82-85 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은:
- [0805] 서열번호 40에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 서열번호 41에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0806] 87. 구현예 36-45, 48-77 및 82-85 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은:
- [0807] 서열번호 64에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 65에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0808] 88. 구현예 1-76 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 이는 항원-결합 단편이다.
- [0809] 89. 구현예 88의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 상기 항원-결합 단편은 Fab 단편, F(ab')<sub>2</sub> 단편, Fab' 단편, Fv 단편, scFv, 및 단일 도메인 항체 중에서 선택된다.
- [0810] 90. 구현예 1-89 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 이는 인간화된 것이다.
- [0811] 91. 구현예 1-90 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 이는 재조합이다.
- [0812] 92. 구현예 1-91 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 이는 단일 클론이다.
- [0813] 93. 접합체로서, 이는 구현예 1-92 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 이중 분자 또는 모이어티를 포함한다.

- [0814] 94. 구현예 93의 접합체에서, 상기 이중 분자 또는 모이어티는 표지(label)이다.
- [0815] 95. 구현예 94의 접합체에서, 상기 표지는 형광 염료, 형광 단백질, 방사성 동위원소, 발색단, 금속 이온, 금 입자, 은 입자, 자성 입자, 폴리펩타이드, 효소, 스트렙타비딘, 비오틴, 발광 화합물 및 올리고뉴클레오타이드로부터 선택된다.
- [0816] 96. 구현예 94의 접합체에서, 상기 이중 분자 또는 모이어티는 단백질, 펩타이드, 핵산 또는 소분자이고, 이는 선택적으로 독소 또는 스트렙-태그(Strep-Tag)이거나 이를 포함한다.
- [0817] 97. 핵산 분자(들)로서, 이는 구현예 1-92 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 중쇄 및/또는 경쇄를 암호화한다.
- [0818] 98. 구현예 97의 핵산 분자(들)에서, 이는
- [0819] (i) 서열번호 62에 제시된 중쇄 가변 영역, (ii) 서열번호 62에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역; 또는 (iii) (i) 또는 (ii)의 퇴화(degenerate) 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열; 및
- [0820] (iv) 서열번호 63에 제시된 경쇄 가변 영역, (v) 서열번호 63에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 영역; 또는 (vi) (iv) 또는 (v)의 퇴화(degenerate) 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열;을 포함한다.
- [0821] 99. 구현예 97의 핵산 분자(들)에서, 이는
- [0822] (i) 서열번호 84에 제시된 중쇄 가변 영역, (ii) 서열번호 84에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역; 또는 (iii) (i) 또는 (ii)의 퇴화(degenerate) 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열; 및
- [0823] (iv) 서열번호 85에 제시된 경쇄 가변 영역, (v) 서열번호 85에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 또는 (vi) (iv) 또는 (v)의 퇴화(degenerate) 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열;을 포함한다.
- [0824] 100. 구현예 97의 핵산 분자(들)에서, 이는
- [0825] (i) 서열번호 114에 제시된 중쇄 가변 영역, (ii) 서열번호 114에 제시된 뉴클레오타이드의 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역; 또는 (iii) (i) 또는 (ii)의 퇴화(degenerate) 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열; 및
- [0826] (iv) 서열번호 115에 제시된 경쇄 가변 영역, (v) 서열번호 115에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 또는 (vi) (iv) 또는 (v)의 퇴화(degenerate) 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열;을 포함한다.
- [0827] 101. 구현예 97의 핵산 분자(들)에서, 이는
- [0828] (i) 서열번호 38에 제시된 중쇄 가변 영역, (ii) 서열번호 38에 제시된 뉴클레오타이드 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역; 또는 (iii) (i) 또는 (ii)의 퇴화(degenerate) 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열; 및
- [0829] (iv) 서열번호 39에 제시된 경쇄 가변 영역, (v) 서열번호 39에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 또는 (vi) (iv) 또는 (v)의 퇴화(degenerate) 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열;을 포함한다.
- [0830] 102. 구현예 97의 핵산 분자(들)에서, 이는
- [0831] (i) 서열번호 64에 제시된 중쇄, (ii) 서열번호 64에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 중쇄; 또는 (iii) (i) 또는 (ii)의 퇴화(degenerate) 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열; 및
- [0832] (iv) 서열번호 65에 제시된 경쇄, (v) 서열번호 65에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 경쇄; 또는 (vi) (iv) 또는 (v)의 퇴화(degenerate) 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열;을 포함한다.
- [0833] 103. 구현예 97의 핵산 분자(들)에서, 이는

- [0834] (i) 서열번호 86에 제시된 중쇄, (ii) 서열번호 86에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 중쇄; 또는 (iii) (i) 또는 (ii)의 퇴화(degenerate) 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열; 및
- [0835] (iv) 서열번호 87에 제시된 경쇄, (v) 서열번호 87에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 경쇄; 또는 (vi) (iv) 또는 (v)의 퇴화(degenerate) 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열;을 포함한다.
- [0836] 104. 구현예 97의 핵산 분자(들)에서, 이는
- [0837] (i) 서열번호 116에 제시된 중쇄, (ii) 서열번호 116에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 중쇄; 또는 (iii) (i) 또는 (ii)의 퇴화(degenerate) 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열; 및
- [0838] (iv) 서열번호 117에 제시된 경쇄, (v) 서열번호 117에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 경쇄; 또는 (vi) (iv) 또는 (v)의 퇴화(degenerate) 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열;을 포함한다.
- [0839] 105. 구현예 97의 핵산 분자(들)에서, 이는
- [0840] (i) 서열번호 40에 제시된 중쇄, (ii) 서열번호 40에 제시된 뉴클레오타이드 서열과 적어도 90% 서열 갖는 중쇄; 또는 (iii) (i) 또는 (ii)의 퇴화(degenerate) 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열; 및
- [0841] (iv) 서열번호 41에 제시된 경쇄, (v) 서열번호 41에 제시된 뉴클레오타이드 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 경쇄; 또는 (vi) (iv) 또는 (v)의 퇴화(degenerate) 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열;을 포함한다.
- [0842] 106. 구현예 97-105 중 어느 하나의 핵산 분자(들)에서, 상기 중쇄 및/또는 경쇄를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 신호 서열을 포함한다.
- [0843] 107. 구현예 97-106 중 어느 하나의 핵산 분자(들)에서, 상기 핵산 분자(들)는 서열번호 42, 43, 48, 49, 66 내지 69, 88 내지 91 및 118 내지 121로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0844] 108. 벡터로서, 이는 구현예 97-107 중 어느 하나의 핵산 분자(들)를 포함한다.
- [0845] 109. 세포로서, 이는 구현예 1-92 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 구현예 97-107 중 어느 하나의 핵산 분자(들), 또는 구현예 108의 벡터를 포함한다.
- [0846] 110. 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 제조하는 방법으로서, 상기 방법은 구현예 97-107 중 어느 하나의 핵산 분자(들) 또는 구현예 108의 벡터에 의해 암호화된 중쇄 및/또는 경쇄를 적합한 숙주 세포에서 발현시키는 단계 및 상기 항체를 회수 또는 분리시키는 단계를 포함한다.
- [0847] 111. 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 제조하는 방법으로서, 상기 방법은 중쇄 및/또는 경쇄가 발현되는 조건 하에 구현예 109의 세포를 배양하는 단계 및 상기 항체를 회수 또는 분리시키는 단계를 포함한다.
- [0848] 112. 구현예 110 또는 구현예 111의 방법에 의해 제조된 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [0849] 113. 조성물로서, 이는 구현예 1-92 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 구현예 93-96 중 어느 하나의 접합체, 또는 구현예 109의 세포를 포함한다.
- [0850] 114. 구현예 113의 조성물은 약학적으로 허용 가능한 부형제를 더 포함한다.
- [0851] 115. 키트로서, 이는 구현예 1-92 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 구현예 93-96 중 어느 하나의 접합체, 구현예 97-107 중 어느 하나의 핵산 분자(들) 중 하나 이상 및 선택적으로, 사용을 위한 지침을 포함한다.
- [0852] 116. 구현예 115의 키트에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 접합체를 고정시키기 위한 시약 또는 지지체를 더 포함하며, 여기서 상기 시약 또는 지지체는 비드, 컬럼, 마이크로웰, 스틱, 필터, 스트립 또는 가용성 올리고머 스트랩타비딘 뮤테인 시약이다.
- [0853] 117. 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 검출하는 방법으로서, 상기 방법은:
- [0854] (a) 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 조성물을 상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 특이적으로 결합하는 구현예 1-92 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 구현예 93-96 중 어느 하나의 접합체와 접촉시키는 단계; 및
- [0855] (b) 상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합된 상기 항-이디오타입 항체를 검출하는 단계;를

포함한다.

- [0856] 118. 구현예 117의 방법에서, 상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 세포에 결합되거나 세포의 표면 상에 발현되고, 상기 (b)에서의 검출은 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 결합된 세포를 검출하는 것을 포함한다.
- [0857] 119. 구현예 118의 방법에서, 상기 세포는 상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 CAR을 그의 표면 상에 발현한다.
- [0858] 120. 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 CAR을 검출하는 방법으로서, 상기 방법은:
- [0859] (a) 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 CAR을 발현하는 세포를 상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 특이적으로 결합하는 구현예 1-92 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 구현예 93-96 중 어느 하나의 접합체와 접촉시키는 단계; 및
- [0860] (b) 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 결합된 세포를 검출하는 단계;를 포함한다.
- [0861] 121. 구현예 120의 방법에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 검출을 위해 직접적으로 또는 간접적으로 표지된다.
- [0862] 122. 세포 집단으로부터 세포를 선택하는 방법으로서, 상기 방법은:
- [0863] (a) 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 CAR을 발현하는 세포 집단 또는 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합된 세포를 상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 특이적으로 결합하는 구현예 1-92 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 구현예 93-96 중 어느 하나의 접합체와 접촉시키는 단계; 및
- [0864] (b) 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 결합된 세포를 선택하는 단계;를 포함한다.
- [0865] 123. 구현예 122의 방법에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 결합된 세포는 친화성-기반 분리에 의해 선택된다.
- [0866] 124. 구현예 123의 방법에서, 상기 친화성-기반 분리는 면역친화성-기반 분리이다.
- [0867] 125. 구현예 123 또는 구현예 124의 방법에서, 상기 친화성-기반 분리는 유세포 분석에 의한 것이다.
- [0868] 126. 구현예 123 또는 구현예 124의 방법에서, 상기 친화성-기반 분리는 자기 활성화된 세포 분류(magnetic activated cell sorting)에 의한 것이다.
- [0869] 127. 구현예 123 또는 구현예 124의 방법에서, 상기 친화성-기반 분리는 친화성 크로마토그래피를 포함한다.
- [0870] 128. 구현예 126 또는 구현예 127의 방법에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 지지체 또는 고정상에 가역적으로 결합 또는 고정된다.
- [0871] 129. 세포를 자극하는 방법으로서, 상기 방법은 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 CAR을 발현하는 세포를 포함하는 투입 조성물을 상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 특이적으로 결합하는 구현예 1-92 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 구현예 93-96 중 어느 하나의 접합체와 함께 인큐베이션하고, 이로써 자극된 세포를 포함하는 산출 조성물을 생성하는 단계를 포함한다.
- [0872] 130. 세포 조성물을 제조하는 방법으로서, 상기 방법은:
- [0873] (a) CAR을 암호화하는 핵산 분자(들)를 세포 내로 도입하고, 이로써 투입 조성물을 생성하는 단계; 및
- [0874] (b) 상기 투입 조성물을 상기 CAR의 항원 수용체에 특이적으로 결합하는 구현예 1-92 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 구현예 93-96 중 어느 하나의 접합체와 함께 인큐베이션하고, 이로써 세포 조성물을 제조하는 단계를 포함한다.
- [0875] 131. 구현예 130의 방법에서, 상기 (a)에서의 도입은 바이러스 형질도입, 전위, 전기천공 또는 화학적 형질감염에 의해 상기 핵산 분자(들)를 상기 세포 내로 도입하는 것을 포함한다.
- [0876] 132. 구현예 130 또는 구현예 131의 방법에서, 상기 (a)에서의 도입은 상기 핵산 분자(들)를 포함하는 바이러스 벡터로의 형질도입에 의해 상기 핵산 분자(들)를 상기 세포 내로 도입하는 것을 포함하고, 선택적으로 상기 바이러스 벡터는 레트로바이러스 벡터 또는 렌티바이러스 벡터이다.

- [0877] 133. 구현예 130 또는 구현예 131의 방법에서, 상기 (a)에서의 도입은 상기 핵산 분자(들)를 포함하는 트랜스포존으로의 전위에 의해 상기 핵산 분자(들)를 상기 세포 내로 도입하는 것을 포함한다.
- [0878] 134. 구현예 130 또는 구현예 131의 방법에서, 상기 (a)에서의 도입은 상기 핵산 분자(들)를 포함하는 벡터의 전기천공 또는 형질감염에 의해 상기 핵산 분자(들)를 상기 세포 내로 도입하는 것을 포함한다.
- [0879] 135. 구현예 130-134 중 어느 하나의 방법에서, (a) 단계 전에 상기 세포를 활성화시키는 단계를 더 포함한다.
- [0880] 136. 구현예 135의 방법에서, 상기 세포를 활성화시키는 단계는 상기 세포를 CD3의 작용제 및 선택적으로 CD28의 작용제와 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0881] 137. 구현예 136의 방법에서, 상기 세포를 활성화시키는 단계는 상기 세포를 작용성 항-CD3 및 항-CD28 항체를 포함하는 시약과 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0882] 138. 구현예 130-137 중 어느 하나의 방법에서, 상기 인큐베이션은 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 상기 CAR에 결합하는 조건 하에서 수행되고, 이로써 상기 투입 조성물 중 하나 이상의 세포에서 신호를 유도 또는 조절한다.
- [0883] 139. 구현예 130-138 중 어느 하나의 방법에서, 상기 세포는 T 세포를 포함한다.
- [0884] 140. 구현예 139의 방법에서, 상기 T 세포는 CD4+ 및/또는 CD8+ T 세포를 포함한다.
- [0885] 141. 구현예 130-140 중 어느 하나의 방법에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 고체 지지체에 고정되며, 상기 고체 지지체는 선택적으로 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 가역적으로 결합할 수 있는 복수의 결합 부위를 포함하는 시약을 포함하거나 이에 접합되는 것이다.
- [0886] 142. 구현예 130-140 중 어느 하나의 방법에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 가용성 시약에 고정되며, 상기 가용성 시약은 선택적으로 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 가역적으로 결합할 수 있는 복수의 결합 부위이거나 이를 포함하는 것이다.
- [0887] 143. 구현예 141 또는 구현예 142의 방법에서, 상기 시약은 스트렙타비딘 뮤테인을 포함한다.
- [0888] 144. 구현예 130-143 중 어느 하나의 방법에서, 상기 인큐베이션은 적어도 (약) 5분, 10분, 30분, 60분, 2시간, 6시간, 12시간, 24시간, 36시간, 48시간, 72시간 또는 96시간 동안 수행된다.
- [0889] 145. 구현예 130-144 중 어느 하나의 방법에서, 상기 투입 조성물은 상기 조성물 내 총 세포의 백분율로서 (약) 60% 미만, (약) 50% 미만, (약) 40% 미만, (약) 30% 미만, (약) 20% 미만 또는 (약) 10% 미만의 CAR-발현 세포를 포함한다.
- [0890] 146. 구현예 130-145 중 어느 하나의 방법에서,
- [0891] 상기 산출 조성물 내 CAR-발현 세포의 수는 상기 투입 조성물 내 CAR-발현 세포의 수에 비해 1.2배, 1.5배, 2.0배, 3.0배, 4.0배, 5.0배, 10배 또는 그 이상 증가되고; 및/또는
- [0892] 상기 산출 조성물 내 CAR-발현 세포의 백분율은 상기 조성물 내 총 세포에 비해 10%, 20%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 그 이상 증가된다.
- [0893] 147. 구현예 130-146 중 어느 하나의 방법에서, 상기 도입 및/또는 인큐베이션 전에, 상기 세포는 CAR-발현 세포를 위해 선택 또는 농축되지 않는다.
- [0894] 148. 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 정제하는 방법으로서, 상기 방법은:
- [0895] (a) 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 조성물을 상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 특이적으로 결합하는 구현예 1-92 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 구현예 93-96 중 어느 하나의 접합체와 접촉시키는 단계; 및
- [0896] (b) 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 복합체를 분리시키는 단계;를 포함한다.
- [0897] 149. 구현예 148의 방법에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 복합체는 친화성-기반 분리에 의해 분리된다.
- [0898] 150. 구현예 149의 방법에서, 상기 친화성-기반 분리는 면역친화성-기반 분리이다.



- [0899] 151. 구현예 150의 방법에서, 상기 친화성-기반 분리는 자성-기반 분리이다.
- [0900] 152. 구현예 150의 방법에서, 상기 친화성-기반 분리는 친화성 크로마토그래피를 포함한다.
- [0901] 153. 세포를 고갈시키는 방법으로서, 상기 방법은 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 특이적으로 결합하는 구현예 1-92 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 구현예 93-96 중 어느 하나의 접합체를 포함하는 조성물을 대상체에 투여하는 단계, 상기 대상체는 상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 CAR을 발현하는 세포를 투여받았음,를 포함한다.
- [0902] 154. 구현예 153의 방법에서, 상기 고갈은 항체-의존적 세포-매개 세포독성(ADCC)을 통해 발생한다.
- [0903] 155. 구현예 117-154 중 어느 하나의 방법에서, 상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 단일 사슬 단편이다.
- [0904] 156. 구현예 155의 방법에서, 상기 단일 사슬 단편은 scFv이다.
- [0905] 157. 구현예 117-156 중 어느 하나의 방법에서, 상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 11에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 12에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다.
- [0906] 158. 구현예 157의 방법에서, 상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 scFv이고, 상기 VH 영역 및 상기 VL 영역은 가요성 링커에 의해 접합된다.
- [0907] 159. 구현예 158의 방법에서, 상기 가요성 링커는 서열번호 14에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 상기 scFv는 서열번호 13에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0908] 160. 구현예 117-156 중 어느 하나의 방법에서, 상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 25에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 26에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다.
- [0909] 161. 구현예 160의 방법에서, 상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 scFv이고, 상기 VH 영역 및 상기 VL 영역은 가요성 링커에 의해 접합된다.
- [0910] 162. 구현예 161의 방법에서, 상기 가요성 링커는 서열번호 14에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 상기 scFv는 서열번호 27에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0911] 163. 제조품으로서, 구현예 1-92 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 구현예 93-96 중 어느 하나의 접합체, 및 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 사용하기 위한 지침을 포함하되, 상기 지침은:
- [0912] 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 CAR을 검출하고; 및/또는
- [0913] 세포 집단으로부터, 상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 CAR을 발현하는 조작된 세포를 선택 또는 농축하고; 및/또는
- [0914] 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 CAR을 발현하는 세포를 포함하는 투입 조성물을 자극한다.
- [0915] 164. 제조품으로서, 이는:
- [0916] 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 CAR의 세포의 도메인을 포함하는 결합 시약, 상기 세포의 도메인 또는 이의 일부는 상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함함; 및
- [0917] 구현예 1-92 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 구현예 93-96 중 어느 하나의 접합체;를 포함한다.
- [0918] 165. 구현예 164의 제조품에서, 상기 결합 시약은 제1 결합 시약이고, 상기 제조품은 상기 CAR의 세포의 도메인 또는 이의 일부를 포함하는 제2 결합 시약을 더 포함한다.
- [0919] 166. 구현예 164 또는 구현예 165의 제조품에서, 상기 제1 및 제2 결합 시약의 상기 CAR의 세포의 도메인 또는 이의 일부는 동일하다.
- [0920] 167. 구현예 164-166 중 어느 하나의 제조품에서, 면역분석을 사용하여 결합 시약에 결합하는 분자의 존재 또는

부재에 대해 샘플을 분석하기 위해, 결합 시약, 선택적으로 제1 및 제2 결합 시약을 사용하기 위한 지침을 더 포함하고,

- [0921] 선택적으로 상기 면역분석은 브리지(bridge) 또는 샌드위치(sandwich) 면역분석이고, 선택적으로 상기 샘플은 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 CAR로 조작된 세포를 포함하는 세포 요법이 투여된 대상체로부터 유래된다.
- [0922] 168. 구현예 164-167 중 어느 하나의 제조품에서, 상기 결합 시약, 선택적으로 상기 제1 및/또는 제2 결합 시약은 검출가능하게 표지되거나 검출가능한 신호를 생산할 수 있다.
- [0923] 169. 구현예 165-168 중 어느 하나의 제조품에서, 상기 제1 및 제2 결합 시약 중 하나는 고체 지지체에 부착되거나 고체 지지체에 부착될 수 있고, 상기 제1 및 제2 결합 시약 중 다른 하나는 검출가능한 표지이거나 검출가능한 신호를 생산할 수 있다.
- [0924] 170. 구현예 169의 제조품에서, 상기 제조품은 고체 지지체를 더 포함하고, 선택적으로 상기 제1 및 제2 결합 시약 중 하나는 비오틴에 직접적으로 또는 간접적으로 연결되며, 상기 고체 지지체는 스트렙타비딘-코팅된 표면을 포함한다.
- [0925] 171. 구현예 163-170 중 어느 하나의 제조품에서, 상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 단일 사슬 단편이다.
- [0926] 172. 구현예 171의 제조품에서, 상기 단일 사슬 단편은 scFv이다.
- [0927] 173. 구현예 163-172의 제조품에서, 상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 11에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 12에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다.
- [0928] 174. 구현예 173의 제조품에서, 상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 scFv이고, 상기 VH 영역 및 상기 VL 영역은 가요성 링커에 의해 접합된다.
- [0929] 175. 구현예 174의 제조품에서, 상기 가요성 링커는 서열번호 14에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 상기 scFv는 서열번호 13에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0930] 176. 구현예 163-172의 제조품에서, 상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 25에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 26에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다.
- [0931] 177. 구현예 176의 제조품에서, 상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 scFv이고, 상기 VH 영역 및 상기 VL 영역은 가요성 링커에 의해 접합된다.
- [0932] 178. 구현예 177의 제조품에서, 상기 가요성 링커는 서열번호 14에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 상기 scFv는 서열번호 27에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0933] 제공된 구현예 중에는 하기가 있다:
- [0934] 1. 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은:
  - [0935] 서열번호 84 또는 114에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역; 및
  - [0936] 서열번호 85 또는 115에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역;을 포함한다.
- [0937] 2. 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은:
  - [0938] 서열번호 84 또는 114에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역; 및
  - [0939] 서열번호 85 또는 115에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다.
- [0940] 3. 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은:
  - [0941] 서열번호 74 또는 104에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열번호 75 또는 105에 제시된 아미노산 서

열을 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 76 또는 106에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 영역; 및

- [0942] 서열번호 81 또는 111에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 82 또는 112에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 83 또는 113에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.
- [0943] 4. 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은:
- [0944] 서열번호 84 또는 114의 아미노산 서열 내에 함유된 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 아미노산 서열들을 각각 포함하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 VH 영역; 및
- [0945] 서열번호 85 또는 115의 아미노산 서열 내에 함유된 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 아미노산 서열들을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.
- [0946] 5. 구현예 1, 2 및 4 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서,
- [0947] 상기 VH 영역은 서열번호 74 또는 104에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열번호 75 또는 105에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 76 또는 106에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하고; 및
- [0948] 상기 VL 영역은 서열번호 81 또는 111에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 82 또는 112에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 83 또는 113에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함한다.
- [0949] 6. 구현예 1, 2, 4 및 5 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서,
- [0950] 상기 VH 영역은 서열번호 74에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열번호 75에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 76에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하고; 및
- [0951] 상기 VL 영역은 서열번호 81에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 82에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 83에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함한다.
- [0952] 7. 구현예 1-5 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서,
- [0953] 상기 VH 영역은 서열번호 104에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열번호 105에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 106에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하고; 및
- [0954] 상기 VL 영역은 서열번호 111에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 112에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 113에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함한다.
- [0955] 8. 구현예 3-7 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서,
- [0956] 상기 VH 영역은 서열번호 84에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 상기 VL 영역은 서열번호 85에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; 또는
- [0957] 상기 VH 영역은 서열번호 114에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 상기 VL 영역은 서열번호 115에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0958] 9. 구현예 1-8 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서,
- [0959] 상기 VH 영역은 서열번호 84에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 상기 VL 영역은 서열번호 85에 제시된 아미노산 서열을 포함하고; 또는
- [0960] 상기 VH 영역은 서열번호 114에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 상기 VL 영역은 서열번호 115에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0961] 10. 구현예 1-9 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은:

- [0962] 서열번호 86에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 87에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 또는
- [0963] 서열번호 116에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 117에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0964] 11. 구현예 1-10 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은:
- [0965] 서열번호 86에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 87에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 또는
- [0966] 서열번호 116에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 117에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0967] 12. 구현예 1-11 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서, 상기 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 25에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 26에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다.
- [0968] 13. 구현예 12의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 상기 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 단일 사슬 단편이다.
- [0969] 14. 구현예 13의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 상기 단일 사슬 단편은 상기 VH 영역 및 상기 VL 영역 사이에 위치하는 가요성 링커를 포함한다.
- [0970] 15. 구현예 14의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 상기 가요성 링커는 서열번호 14에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 14.
- [0971] 16. 구현예 13-15 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서, 상기 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 단일 사슬 단편은 단일 사슬 가변 단편(scFv)이고, 선택적으로 상기 scFv는 서열번호 27에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0972] 17. 구현예 1-16 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편은 상기 표적 항체 또는 항원-결합 단편의 CDR의 전부 또는 일부 내 또는 이를 포함하는 에피토프에 결합하거나 이를 인식한다.
- [0973] 18. 구현예 1-17 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서,
- [0974] 상기 항-BCMA 표적 항체 또는 항원-결합 단편은 CAR의 세포외 부분의 항원-결합 도메인 내에 있거나 이에 포함되고; 및/또는
- [0975] 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편은 CAR의 세포외 부분의 항원-결합 도메인 내에 포함되거나 이에 포함된 항-BCMA 표적 항체 또는 항원-결합 단편에 특이적으로 결합한다.
- [0976] 19. 구현예 16-17 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서,
- [0977] 상기 scFv는 CAR의 세포외 부분 내에 있거나 이에 포함되고; 및/또는
- [0978] 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편은 CAR의 세포외 부분 내에 포함되거나 이에 포함된 상기 scFv에 특이적으로 결합한다.
- [0979] 20. 구현예 18 또는 구현예 19의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 상기 CAR은 스페이서를 통해 항원-결합 도메인에 연결된 막관통 도메인을 더 포함한다.
- [0980] 21. 구현예 20의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 상기 스페이서는 면역글로불린 스페이서이고, 선택적으로 상기 스페이서는 서열번호 50에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0981] 22. 구현예 20 또는 구현예 21의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 상기 막관통 도메인은 선택적으로 인간 CD28인 CD28의 막관통 부분을 포함한다.
- [0982] 23. 구현예 20-22 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서, 상기 항-이디오타입 항체

또는 이의 항원-결합 단편은 상기 CAR의 스페이스 도메인 내의 에피토프에 결합하지 않는다.

- [0983] 24. 구현예 1-23 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 선택적으로 인간 CD28인 CD28 또는 이의 일부에 결합하지 않거나 특이적으로 결합하지 않는다.
- [0984] 25. 구현예 1-24 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 선택적으로 인간 IgG1 Fc 도메인인 Fc 도메인 내의 에피토프에 결합하지 않는다.
- [0985] 26. 구현예 1-25 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서, 상기 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 인간 BCMA에 결합하거나 이를 인식한다.
- [0986] 27. 구현예 1-26 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 선택적으로 또 다른 CAR의 세포외 항원-결합 도메인에 포함되는, 또 다른 항-BCMA 항체와 교차-반응하지 않는다.
- [0987] 28. 구현예 27의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서, 상기 또 다른 항-BCMA 항체는:
  - [0988] (i) 서열번호 25에 제시된 아미노산 서열과 90% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역, 및/또는 서열번호 26에 제시된 아미노산 서열과 90% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함하고; 및/또는
  - [0989] (ii) 서열번호 13에 제시된 아미노산 서열과 90% 미만의 서열 동일성을 갖는 scFv를 포함하고; 및/또는
  - [0990] (iii) 서열번호 15에 제시된 CDR-H1 아미노산 서열과 상이한 1, 2, 3 또는 4개 또는 그 이상의 아미노산 잔기를 갖는 CDR-H1, 및/또는 서열번호 16에 제시된 CDR-H2 아미노산 서열과 상이한 1, 2, 3 또는 4개 또는 그 이상의 아미노산 잔기를 갖는 CDR-H2, 및/또는 서열번호 17에 제시된 CDR-H3 아미노산 서열과 상이한 1, 2, 3 또는 4개 또는 그 이상의 아미노산 잔기를 갖는 CDR-H3, 및/또는 서열번호 22에 제시된 CDR-L1 아미노산 서열과 상이한 1, 2, 3 또는 4개 또는 그 이상의 아미노산 잔기를 갖는 CDR-L1, 및/또는 서열번호 23에 제시된 CDR-L2 아미노산 서열과 상이한 1, 2, 3 또는 4개 또는 그 이상의 아미노산 잔기를 갖는 CDR-L2, 및/또는 서열번호 24에 제시된 CDR-L3 아미노산 서열과 상이한 1, 2, 3 또는 4개 또는 그 이상의 아미노산 잔기를 갖는 CDR-L3을 포함하고; 및/또는
  - [0991] (iv) 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 결합하거나 인식하는 인간 BCMA의 에피토프와 동일하지 않은 인간 BCMA의 에피토프에 결합하거나 이를 인식한다.
- [0992] 29. 구현예 1-28 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 상기 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 CAR의 작용제이다.
- [0993] 30. 구현예 29의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서,
  - [0994] 상기 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편은 가용성 형태일 때 CAR의 작용제이고; 및/또는
  - [0995] 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 지지체 또는 고정상에 고정될 때 CAR의 작용제이고, 선택적으로 상기 지지체 또는 고정상은 플레이트 또는 비드이다.
- [0996] 31. 구현예 1-30 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서, 상기 항-이디오타입 항체는 상기 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 대하여 (약) 100 nM, 50 nM, 40 nM, 30 nM, 25 nM, 20 nM, 19 nM, 18 nM, 17 nM, 16 nM, 15 nM, 14 nM, 13 nM, 12 nM, 11 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM, 6 nM, 5 nM, 4 nM, 3 nM, 2 nM 또는 1 nM 이거나 미만인 결합 친화도(EC50) 및/또는 해리 상수를 갖는다.
- [0997] 32. 구현예 1-31 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서, 상기 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 대한 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 결합은 인간 BCMA 또는 인간 BCMA-Fc에 의해 차단되지 않는다.
- [0998] 33. 제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은:
  - [0999] 서열번호 38 또는 62에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역; 및



- [1000] 서열번호 39 또는 63에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역;을 포함한다.
- [1001] 34. 제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은:
- [1002] 서열번호 38 또는 62에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역; 및
- [1003] 서열번호 39 또는 63에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다.
- [1004] 35. 제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은:
- [1005] 서열번호 28 또는 52에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열번호 29 또는 53에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 30 또는 54에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 VH 영역; 및
- [1006] 서열번호 35 또는 59에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 36 또는 60에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 37 또는 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.
- [1007] 36. 제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합하거나 이를 인식하는 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은:
- [1008] 서열번호 38 또는 62의 아미노산 서열 내에 함유된 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 아미노산 서열들을 각각 포함하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 VH 영역; 및
- [1009] 서열번호 39 또는 63의 아미노산 서열 내에 함유된 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 아미노산 서열들을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.
- [1010] 37. 구현예 33, 34 및 36 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서,
- [1011] 상기 VH 영역은 서열번호 28 또는 52에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열번호 29 또는 53에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 30 또는 54에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하고; 및
- [1012] 상기 VL 영역은 서열번호 35 또는 59에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 36 또는 60에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 37 또는 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함한다.
- [1013] 38. 구현예 33-37 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서,
- [1014] 상기 VH 영역은 서열번호 28에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열번호 29에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 30에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하고; 및
- [1015] 상기 VL 영역은 서열번호 35에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 36에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 37에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함한다.
- [1016] 39. 구현예 33-37 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서,
- [1017] 상기 VH 영역은 서열번호 52에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열번호 53에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 54에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하고; 및
- [1018] 상기 VL 영역은 서열번호 59에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 60에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함한다.
- [1019] 40. 구현예 35-39 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서,

- [1020] 상기 VH 영역은 서열번호 38 또는 62에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; 및
- [1021] 상기 VL 영역은 서열번호 39 또는 63에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.
- [1022] 41. 구현예 35-40 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서,
- [1023] 상기 VH 영역은 서열번호 38에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 상기 VL 영역은 서열번호 39에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; 또는
- [1024] 상기 VH 영역은 서열번호 62에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 상기 VL 영역은 서열번호 63에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.
- [1025] 42. 구현예 34-41 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서,
- [1026] 상기 VH 영역은 서열번호 38 또는 62에 제시된 아미노산 서열을 포함하고; 및
- [1027] 상기 VL 영역은 서열번호 39 또는 63에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [1028] 43. 구현예 34-42 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서,
- [1029] 상기 VH 영역은 서열번호 38에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 상기 VL 영역은 서열번호 39에 제시된 아미노산 서열을 포함하고; 또는
- [1030] 상기 VH 영역은 서열번호 62에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 상기 VL 영역은 서열번호 63에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [1031] 44. 구현예 33-43 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은:
- [1032] 서열번호 40 또는 64에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및
- [1033] 서열번호 41 또는 65에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;를 포함한다.
- [1034] 45. 구현예 33-44 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은:
- [1035] 서열번호 40에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 41에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 또는
- [1036] 서열번호 64에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 65에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [1037] 46. 구현예 33-45 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은:
- [1038] 서열번호 40 또는 64에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및
- [1039] 서열번호 41 또는 65에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;를 포함한다.
- [1040] 47. 구현예 33-46 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은:
- [1041] 서열번호 40에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 41에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 또는
- [1042] 서열번호 64에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 65에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

- [1043] 48. 구현예 33-47 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서,
- [1044] 상기 제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 11에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 12에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함하고; 및
- [1045] 상기 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 25에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 26에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다.
- [1046] 49. 구현예 48의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 상기 제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 제1 단일 사슬 단편이고, 상기 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 제2 단일 사슬 단편이다.
- [1047] 50. 구현예 49의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 상기 제1 단일 사슬 단편은 상기 VH 영역 및 상기 VL 영역 사이에 위치하는 가요성 링커를 포함하고, 상기 제2 단일 사슬 단편은 상기 VH 영역 및 상기 VL 영역 사이에 위치하는 가요성 링커를 포함한다.
- [1048] 51. 구현예 50의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 상기 제1 단일 사슬 단편 및/또는 상기 제2 단일 사슬 단편의 상기 가요성 링커는 서열번호 14에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [1049] 52. 구현예 49-51 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서, 상기 제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 제1 단일 사슬 단편은 제1 scFv이고, 상기 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 제2 단일 사슬 단편은 제2 scFv이다.
- [1050] 53. 구현예 52의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 상기 제1 scFv는 서열번호 13에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 상기 제2 scFv는 서열번호 27에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [1051] 54. 구현예 33-53 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은:
- [1052] 제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 항원-결합 단편의 CDR의 전부 또는 일부 내 또는 이를 포함하는 에피토프; 및
- [1053] 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 항원-결합 단편의 CDR의 전부 또는 일부 내 또는 이를 포함하는 에피토프에 결합하거나 이를 인식한다.
- [1054] 55. 구현예 33-54 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서,
- [1055] 상기 제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 항원-결합 단편은 제1 CAR의 세포외 부분의 항원-결합 도메인 내에 있거나 이에 포함되고; 및/또는
- [1056] 상기 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편은 제1 CAR의 세포외 부분의 항원-결합 도메인 내에 포함되거나 이에 포함된 상기 제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 항원-결합 단편에 특이적으로 결합한다.
- [1057] 56. 구현예 33-55 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서,
- [1058] 상기 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 항원-결합 단편은 제2 CAR의 세포외 부분의 항원-결합 도메인 내에 있거나 이에 포함되고; 및/또는
- [1059] 상기 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편은 제2 CAR의 세포외 부분의 항원-결합 도메인 내에 포함되거나 이에 포함된 상기 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 항원-결합 단편에 특이적으로 결합한다.
- [1060] 57. 구현예 33-54 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서,
- [1061] 상기 제1 scFv는 제1 CAR의 세포외 부분 내에 있거나 이에 포함되고; 및/또는
- [1062] 상기 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편은 제1 CAR의 세포외 부분 내에 포함되거나 이에 포함된 제1 scFv에 특이적으로 결합한다.
- [1063] 58. 구현예 33-54 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서,
- [1064] 상기 제2 scFv는 제2 CAR의 세포외 부분 내에 있거나 이에 포함되고; 및/또는
- [1065] 상기 항-이디오타입 항체 또는 항원-결합 단편은 제2 CAR의 세포외 부분 내에 포함되거나 이에 포함된 제2 scFv에 특이적으로 결합한다.

- [1066] 59. 구현예 55-58 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서, 상기 제1 CAR은 스페이서를 통해 상기 항원-결합 도메인에 연결된 막관통 도메인을 더 포함하고, 및/또는 상기 제2 CAR은 스페이서를 통해 상기 항원-결합 도메인에 연결된 막관통 도메인을 더 포함한다.
- [1067] 60. 구현예 59의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 상기 제1 CAR 및/또는 상기 제2 CAR의 스페이서는 면역글로불린 스페이서이고, 선택적으로 상기 스페이서는 서열번호 50에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [1068] 61. 구현예 59 또는 구현예 60의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 상기 제1 CAR 및/또는 상기 제2 CAR의 막관통 도메인은 선택적으로 인간 CD28인 CD28의 막관통 부분을 포함한다.
- [1069] 62. 구현예 59-61 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 상기 제1 CAR 및/또는 상기 제2 CAR의 스페이서 도메인 내의 에피토프에 결합하지 않는다.
- [1070] 63. 구현예 33-62 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 선택적으로 인간 CD28인 CD28 또는 이의 일부에 결합하지 않거나 특이적으로 결합하지 않는다.
- [1071] 64. 구현예 33-63 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 선택적으로 인간 IgG1 Fc 도메인인 Fc 도메인 내의 에피토프에 결합하지 않는다.
- [1072] 65. 구현예 33-64 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서, 상기 제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 인간 BCMA에 결합하거나 이를 인식하고, 상기 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 인간 BCMA에 결합하거나 이를 인식한다.
- [1073] 66. 구현예 33-65 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 상기 제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 제1 CAR의 작용제이고, 및/또는 상기 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 제2 CAR의 작용제이다.
- [1074] 67. 구현예 66의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서,
- [1075] 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 가용성 형태일 때 상기 제1 CAR 및/또는 상기 제2 CAR의 작용제이고; 및/또는
- [1076] 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 지지체 또는 고정상에 고정될 때 상기 제1 CAR 및/또는 상기 제2 CAR의 작용제이고, 선택적으로 상기 지지체 또는 고정상은 플레이트 또는 비드이다.
- [1077] 68. 구현예 33-67 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서, 상기 항-이디오타입 항체는 상기 제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및/또는 상기 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 대하여 (약) 100 nM, 50 nM, 40 nM, 30 nM, 25 nM, 20 nM, 19 nM, 18 nM, 17 nM, 16 nM, 15 nM, 14 nM, 13 nM, 12 nM, 11 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM, 6 nM, 5 nM, 4 nM, 3 nM, 2 nM 또는 1 nM 이거나 미만인 결합 친화도(EC50) 및/또는 해리 상수를 갖는다.
- [1078] 69. 구현예 33-68 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서, 상기 제1의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및/또는 제2의 항-BCMA 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 대한 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 결합은 인간 BCMA 또는 인간 BCMA-Fc에 의해 차단되지 않는다.
- [1079] 70. 구현예 1-69 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 이는 인간화된 것이다.
- [1080] 71. 구현예 1-70 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 이는 재조합이다.
- [1081] 72. 구현예 1-71 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 이는 단일 클론이다.
- [1082] 73. 구현예 1-72 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 이는 항원-결합 단편이다.
- [1083] 74. 구현예 73의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 상기 항원-결합 단편은 Fab 단편, F(ab')<sub>2</sub> 단편, Fab' 단편, Fv 단편, scFv, 및 단일 도메인 항체 중에서 선택된다.
- [1084] 75. 구현예 1-74 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서, 이는 면역글로불린 불변 영역의 적어도 일부를 포함한다.

- [1085] 76. 구현예 75의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 상기 면역글로불린 불변 영역의 적어도 일부는 CH2 및 CH3 도메인을 포함하는 Fc 영역 또는 Fc의 일부를 포함한다.
- [1086] 77. 구현예 75 또는 구현예 76의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서, 상기 불변 영역은 인간 IgG로부터 유래된다.
- [1087] 78. 구현예 75-77 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서, 이는 온전한(intact) 항체 또는 전장 항체이다.
- [1088] 79. 접합체로서, 이는 구현예 1-78 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 이종 분자 또는 모이어티를 포함한다.
- [1089] 80. 구현예 79의 접합체에서, 상기 이종 분자 또는 모이어티는 표지(label)이다.
- [1090] 81. 구현예 80의 접합체에서, 상기 표지는 형광 염료, 형광 단백질, 방사성 동위원소, 발색단, 금속 이온, 금속 입자, 은 입자, 자성 입자, 폴리펩타이드, 효소, 스트렙타비딘, 비오틴, 발광 화합물 및 올리고뉴클레오타이드로부터 선택된다.
- [1091] 82. 구현예 80의 접합체에서, 상기 이종 분자 또는 모이어티는 단백질, 펩타이드, 핵산 또는 소분자이고, 이는 선택적으로 독소 또는 스트렙-태그(Strep-Tag)이거나 이를 포함한다.
- [1092] 83. 핵산 분자(들)로서, 이는 구현예 1-78 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 중쇄 및/또는 경쇄를 암호화한다.
- [1093] 84. 구현예 83의 핵산 분자(들)에서, 이는
- [1094] (i) 서열번호 62에 제시된 중쇄 가변 영역, (ii) 서열번호 62에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역; 또는 (iii) (i) 또는 (ii)의 퇴화(degenerate) 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열; 및
- [1095] (iv) 서열번호 63에 제시된 경쇄 가변 영역, (v) 서열번호 63에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 영역; 또는 (vi) (iv) 또는 (v)의 퇴화(degenerate) 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열;을 포함한다.
- [1096] 85. 구현예 83의 핵산 분자(들)에서, 이는
- [1097] (i) 서열번호 84에 제시된 중쇄 가변 영역, (ii) 서열번호 84에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역; 또는 (iii) (i) 또는 (ii)의 퇴화(degenerate) 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열; 및
- [1098] (iv) 서열번호 85에 제시된 경쇄 가변 영역, (v) 서열번호 85에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 또는 (vi) (iv) 또는 (v)의 퇴화(degenerate) 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열;을 포함한다.
- [1099] 86. 구현예 83의 핵산 분자(들)에서, 이는
- [1100] (i) 서열번호 114에 제시된 중쇄 가변 영역, (ii) 서열번호 114에 제시된 뉴클레오타이드의 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역; 또는 (iii) (i) 또는 (ii)의 퇴화(degenerate) 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열; 및
- [1101] (iv) 서열번호 115에 제시된 경쇄 가변 영역, (v) 서열번호 115에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 또는 (vi) (iv) 또는 (v)의 퇴화(degenerate) 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열;을 포함한다.
- [1102] 87. 구현예 83의 핵산 분자(들)에서, 이는
- [1103] (i) 서열번호 38에 제시된 중쇄 가변 영역, (ii) 서열번호 38에 제시된 뉴클레오타이드 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역; 또는 (iii) (i) 또는 (ii)의 퇴화(degenerate) 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열; 및
- [1104] (iv) 서열번호 39에 제시된 경쇄 가변 영역, (v) 서열번호 39에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 또는 (vi) (iv) 또는 (v)의 퇴화(degenerate) 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열;을



포함한다.

- [1105] 88. 구현예 83의 핵산 분자(들)에서, 이는
- [1106] (i) 서열번호 64에 제시된 중쇄, (ii) 서열번호 64에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 중쇄; 또는 (iii) (i) 또는 (ii)의 퇴화(degenerate) 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열; 및
- [1107] (iv) 서열번호 65에 제시된 경쇄, (v) 서열번호 65에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 경쇄; 또는 (vi) (iv) 또는 (v)의 퇴화(degenerate) 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열;을 포함한다.
- [1108] 89. 구현예 83의 핵산 분자(들)에서, 이는
- [1109] (i) 서열번호 86에 제시된 중쇄, (ii) 서열번호 86에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 중쇄; 또는 (iii) (i) 또는 (ii)의 퇴화(degenerate) 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열; 및
- [1110] (iv) 서열번호 87에 제시된 경쇄, (v) 서열번호 87에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 경쇄; 또는 (vi) (iv) 또는 (v)의 퇴화(degenerate) 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열;을 포함한다.
- [1111] 90. 구현예 83의 핵산 분자(들)에서, 이는
- [1112] (i) 서열번호 116에 제시된 중쇄, (ii) 서열번호 116에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 중쇄; 또는 (iii) (i) 또는 (ii)의 퇴화(degenerate) 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열; 및
- [1113] (iv) 서열번호 117에 제시된 경쇄, (v) 서열번호 117에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 경쇄; 또는 (vi) (iv) 또는 (v)의 퇴화(degenerate) 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열;을 포함한다.
- [1114] 91. 구현예 83의 핵산 분자(들)에서, 이는
- [1115] (i) 서열번호 40에 제시된 중쇄, (ii) 서열번호 40에 제시된 뉴클레오타이드 서열과 적어도 90% 서열 갖는 중쇄; 또는 (iii) (i) 또는 (ii)의 퇴화(degenerate) 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열; 및
- [1116] (iv) 서열번호 41에 제시된 경쇄, (v) 서열번호 41에 제시된 뉴클레오타이드 서열과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 경쇄; 또는 (vi) (iv) 또는 (v)의 퇴화(degenerate) 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열;을 포함한다.
- [1117] 92. 구현예 83-91 중 어느 하나의 핵산 분자(들)에서, 상기 중쇄 및/또는 경쇄를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 신호 서열을 포함한다.
- [1118] 93. 구현예 83-92 중 어느 하나의 핵산 분자(들)에서, 상기 핵산 분자(들)는 서열번호 42, 43, 48, 49, 66 내지 69, 88 내지 91 및 118 내지 121로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [1119] 94. 벡터로서, 이는 구현예 83-93 중 어느 하나의 핵산 분자(들)를 포함한다.
- [1120] 95. 세포로서, 이는 구현예 1-78 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 구현예 83-93 중 어느 하나의 핵산 분자(들), 또는 구현예 94의 벡터를 포함한다.
- [1121] 96. 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 제조하는 방법으로서, 상기 방법은 구현예 83-93 중 어느 하나의 핵산 분자(들) 또는 구현예 94의 벡터에 의해 암호화된 중쇄 및/또는 경쇄를 적합한 숙주 세포에서 발현시키는 단계 및 상기 항체를 회수 또는 분리시키는 단계를 포함한다.
- [1122] 97. 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 제조하는 방법으로서, 상기 방법은 중쇄 및/또는 경쇄가 발현되는 조건 하에 구현예 95의 세포를 배양하는 단계 및 상기 항체를 회수 또는 분리시키는 단계를 포함한다.
- [1123] 98. 구현예 96 또는 구현예 97의 방법에 의해 제조된 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편.
- [1124] 99. 조성물로서, 이는 구현예 1-78 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 구현예 79-82 중 어느 하나의 접합체, 또는 구현예 95의 세포를 포함한다.
- [1125] 100. 구현예 99의 조성물은 약학적으로 허용 가능한 부형제를 더 포함한다.
- [1126] 101. 키트로서, 이는 구현예 1-78 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 구현예 79-82 중 어느 하나의 접합체, 구현예 83-93 중 어느 하나의 핵산 분자(들) 중 하나 이상 및 선택적으로, 사용을 위한 지침을 포함한다.
- [1127] 102. 구현예 101의 키트에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 접합체를 고정시키기 위

한 시약 또는 지지체를 더 포함하며, 여기서 상기 시약 또는 지지체는 비드, 컬럼, 마이크로웰, 스틱, 필터, 스트립 또는 가용성 올리고머 스트랩타비딘 뮤테인 시약이다.

- [1128] 103. 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 검출하는 방법으로서, 상기 방법은:
- [1129] (a) 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 조성물을 상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 특이적으로 결합하는 구현예 1-78 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 구현예 79-82 중 어느 하나의 접합체와 접촉시키는 단계; 및
- [1130] (b) 상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합된 상기 항-이디오타입 항체를 검출하는 단계;를 포함한다.
- [1131] 104. 구현예 103의 방법에서, 상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 세포에 결합되거나 세포의 표면 상에 발현되고, 상기 (b)에서의 검출은 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 결합된 세포를 검출하는 것을 포함한다.
- [1132] 105. 구현예 104의 방법에서, 상기 세포는 상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 CAR을 그의 표면 상에 발현한다.
- [1133] 106. 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 CAR을 검출하는 방법으로서, 상기 방법은:
- [1134] (a) 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 CAR을 발현하는 세포를 상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 특이적으로 결합하는 구현예 1-78 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 구현예 79-82 중 어느 하나의 접합체와 접촉시키는 단계; 및
- [1135] (b) 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 결합된 세포를 검출하는 단계;를 포함한다.
- [1136] 107. 구현예 106의 방법에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 검출을 위해 직접적으로 또는 간접적으로 표지된다.
- [1137] 108. 세포 집단으로부터 세포를 선택하는 방법으로서, 상기 방법은:
- [1138] (a) 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 CAR을 발현하는 세포 집단 또는 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 결합된 세포를 상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 특이적으로 결합하는 구현예 1-78 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 구현예 79-82 중 어느 하나의 접합체와 접촉시키는 단계; 및
- [1139] (b) 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 결합된 세포를 선택하는 단계;를 포함한다.
- [1140] 109. 구현예 108의 방법에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 결합된 세포는 친화성-기반 분리에 의해 선택된다.
- [1141] 110. 구현예 109의 방법에서, 상기 친화성-기반 분리는 면역친화성-기반 분리이다.
- [1142] 111. 구현예 109 또는 구현예 110의 방법에서, 상기 친화성-기반 분리는 유세포 분석에 의한 것이다.
- [1143] 112. 구현예 109 또는 구현예 110의 방법에서, 상기 친화성-기반 분리는 자기 활성화된 세포 분류(magnetic activated cell sorting)에 의한 것이다.
- [1144] 113. 구현예 109 또는 구현예 110의 방법에서, 상기 친화성-기반 분리는 친화성 크로마토그래피를 포함한다.
- [1145] 114. 구현예 112 또는 구현예 113의 방법에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 지지체 또는 고정상에 가역적으로 결합 또는 고정된다.
- [1146] 115. 세포를 자극하는 방법으로서, 상기 방법은 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 CAR을 발현하는 세포를 포함하는 투입 조성물을 상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 특이적으로 결합하는 구현예 1-78 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 구현예 79-82 중 어느 하나의 접합체와 함께 인큐베이션하고, 이로써 자극된 세포를 포함하는 산출 조성물을 생성하는 단계를 포함한다.
- [1147] 116. 세포 조성물을 제조하는 방법으로서, 상기 방법은:
- [1148] (a) CAR을 암호화하는 핵산 분자(들)를 세포 내로 도입하고, 이로써 투입 조성물을 생성하는 단계; 및
- [1149] (b) 상기 투입 조성물을 상기 CAR의 항원 수용체에 특이적으로 결합하는 구현예 1-78 중 어느 하나의 항-이디오타입

타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 구현예 79-82 중 어느 하나의 접합체와 함께 인큐베이션하고, 이로써 세포 조성물을 제조하는 단계를 포함한다.

- [1150] 117. 구현예 116의 방법에서, 상기 (a)에서의 도입은 바이러스 형질도입, 전위, 전기천공 또는 화학적 형질감염에 의해 상기 핵산 분자(들)를 상기 세포 내로 도입하는 것을 포함한다.
- [1151] 118. 구현예 116 또는 구현예 117의 방법에서, 상기 (a)에서의 도입은 상기 핵산 분자(들)를 포함하는 바이러스 벡터로의 형질도입에 의해 상기 핵산 분자(들)를 상기 세포 내로 도입하는 것을 포함하고, 선택적으로 상기 바이러스 벡터는 레트로바이러스 벡터 또는 렌티바이러스 벡터이다.
- [1152] 119. 구현예 116 또는 구현예 117의 방법에서, 상기 (a)에서의 도입은 상기 핵산 분자(들)를 포함하는 트랜스포존으로의 전위에 의해 상기 핵산 분자(들)를 상기 세포 내로 도입하는 것을 포함한다.
- [1153] 120. 구현예 116 또는 구현예 117의 방법에서, 상기 (a)에서의 도입은 상기 핵산 분자(들)를 포함하는 벡터의 전기천공 또는 형질감염에 의해 상기 핵산 분자(들)를 상기 세포 내로 도입하는 것을 포함한다.
- [1154] 121. 구현예 116-120 중 어느 하나의 방법에서, (a) 단계 전에 상기 세포를 활성화시키는 단계를 더 포함한다.
- [1155] 122. 구현예 121의 방법에서, 상기 세포를 활성화시키는 단계는 상기 세포를 CD3의 작용제 및 선택적으로 CD28의 작용제와 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [1156] 123. 구현예 122의 방법에서, 상기 세포를 활성화시키는 단계는 상기 세포를 작용성 항-CD3 및 항-CD28 항체를 포함하는 시약과 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [1157] 124. 구현예 116-123 중 어느 하나의 방법에서, 상기 인큐베이션은 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 상기 CAR에 결합하는 조건 하에서 수행되고, 이로써 상기 투입 조성물 중 하나 이상의 세포에서 신호를 유도 또는 조절한다.
- [1158] 125. 구현예 116-124 중 어느 하나의 방법에서, 상기 세포는 T 세포를 포함한다.
- [1159] 126. 구현예 125의 방법에서, 상기 T 세포는 CD4+ 및/또는 CD8+ T 세포를 포함한다.
- [1160] 127. 구현예 116-126 중 어느 하나의 방법에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 고체 지지체에 고정되며, 상기 고체 지지체는 선택적으로 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 가역적으로 결합할 수 있는 복수의 결합 부위를 포함하는 시약을 포함하거나 이에 접합되는 것이다.
- [1161] 128. 구현예 116-126 중 어느 하나의 방법에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 가용성 시약에 고정되며, 상기 가용성 시약은 선택적으로 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 가역적으로 결합할 수 있는 복수의 결합 부위이거나 이를 포함하는 것이다.
- [1162] 129. 구현예 127 또는 구현예 128의 방법에서, 상기 시약은 스트렙타비딘 뮤테인을 포함한다.
- [1163] 130. 구현예 116-129 중 어느 하나의 방법에서, 상기 인큐베이션은 적어도 (약) 5분, 10분, 30분, 60분, 2시간, 6시간, 12시간, 24시간, 36시간, 48시간, 72시간 또는 96시간 동안 수행된다.
- [1164] 131. 구현예 116-130 중 어느 하나의 방법에서, 상기 투입 조성물은 상기 조성물 내 총 세포의 백분율로서 (약) 60% 미만, (약) 50% 미만, (약) 40% 미만, (약) 30% 미만, (약) 20% 미만 또는 (약) 10% 미만의 CAR-발현 세포를 포함한다.
- [1165] 132. 구현예 116-131 중 어느 하나의 방법에서,
- [1166]     상기 산출 조성물 내 CAR-발현 세포의 수는 상기 투입 조성물 내 CAR-발현 세포의 수에 비해 1.2배, 1.5배, 2.0배, 3.0배, 4.0배, 5.0배, 10배 또는 그 이상 증가되고; 및/또는
- [1167]     상기 산출 조성물 내 CAR-발현 세포의 백분율은 상기 조성물 내 총 세포에 비해 10%, 20%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 그 이상 증가된다.
- [1168] 133. 구현예 116-132 중 어느 하나의 방법에서, 상기 도입 및/또는 인큐베이션 전에, 상기 세포는 CAR-발현 세포를 위해 선택 또는 농축되지 않는다.
- [1169] 134. 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 정제하는 방법으로서, 상기 방법은:
- [1170] (a) 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 조성물을 상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 특

이적으로 결합하는 구현예 1-78 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 구현예 79-82 중 어느 하나의 접합체와 접촉시키는 단계; 및

- [1171] (b) 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 복합체를 분리시키는 단계;를 포함한다.
- [1172] 135. 구현예 134의 방법에서, 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 복합체는 친화성-기반 분리에 의해 분리된다.
- [1173] 136. 구현예 135의 방법에서, 상기 친화성-기반 분리는 면역친화성-기반 분리이다.
- [1174] 137. 구현예 136의 방법에서, 상기 친화성-기반 분리는 자성-기반 분리이다.
- [1175] 138. 구현예 136의 방법에서, 상기 친화성-기반 분리는 친화성 크로마토그래피를 포함한다.
- [1176] 139. 세포를 고갈시키는 방법으로서, 상기 방법은 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 특이적으로 결합하는 구현예 1-78 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 구현예 79-82 중 어느 하나의 접합체를 포함하는 조성물을 대상체에 투여하는 단계, 상기 대상체는 상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 CAR을 발현하는 세포를 투여받았음,를 포함한다.
- [1177] 140. 구현예 139의 방법에서, 상기 고갈은 항체-의존적 세포-매개 세포독성(ADCC)을 통해 발생한다.
- [1178] 141. 구현예 103-140 중 어느 하나의 방법에서, 상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 단일 사슬 단편이다.
- [1179] 142. 구현예 141의 방법에서, 상기 단일 사슬 단편은 scFv이다.
- [1180] 143. 구현예 103-142 중 어느 하나의 방법에서, 상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 11에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 12에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다.
- [1181] 144. 구현예 143의 방법에서, 상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 scFv이고, 상기 VH 영역 및 상기 VL 영역은 가요성 링커에 의해 접합된다.
- [1182] 145. 구현예 144의 방법에서, 상기 가요성 링커는 서열번호 14에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 상기 scFv는 서열번호 13에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [1183] 146. 구현예 103-142 중 어느 하나의 방법에서, 상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 25에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 26에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다.
- [1184] 147. 구현예 146의 방법에서, 상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 scFv이고, 상기 VH 영역 및 상기 VL 영역은 가요성 링커에 의해 접합된다.
- [1185] 148. 구현예 147의 방법에서, 상기 가요성 링커는 서열번호 14에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 상기 scFv는 서열번호 27에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [1186] 149. 제조품으로서, 구현예 1-78 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 구현예 79-82 중 어느 하나의 접합체, 및 상기 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 사용하기 위한 지침을 포함하되, 상기 지침은:
- [1187] 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 CAR을 검출하고; 및 /또는
- [1188] 세포 집단으로부터, 상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 CAR을 발현하는 조작된 세포를 선택 또는 농축하고; 및/또는
- [1189] 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 CAR을 발현하는 세포를 포함하는 투입 조성물을 자극한다.
- [1190] 150. 제조품으로서, 이는:
- [1191] 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 CAR의 세포의 도메인을 포함하는 결합 시약, 상기 세포의 도메인 또는 이의 일부는 상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함함; 및
- [1192] 구현예 1-78 중 어느 하나의 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 구현예 79-82 중 어느 하나의

접합체;를 포함한다.

- [1193] 151. 구현예 150의 제조품에서, 상기 결합 시약은 제1 결합 시약이고, 상기 제조품은 상기 CAR의 세포외 도메인 또는 이의 일부를 포함하는 제2 결합 시약을 더 포함한다.
- [1194] 152. 구현예 150 또는 구현예 151의 제조품에서, 상기 제1 및 제2 결합 시약의 상기 CAR의 세포외 도메인 또는 이의 일부는 동일하다.
- [1195] 153. 구현예 150-152 중 어느 하나의 제조품에서, 면역분석을 사용하여 결합 시약에 결합하는 분자의 존재 또는 부재에 대해 샘플을 분석하기 위해, 결합 시약, 선택적으로 제1 및 제2 결합 시약을 사용하기 위한 지침을 더 포함하고,
- [1196] 선택적으로 상기 면역분석은 브리지(bridge) 또는 샌드위치(sandwich) 면역분석이고, 선택적으로 상기 샘플은 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 CAR로 조작된 세포를 포함하는 세포 요법이 투여된 대상체로부터 유래된다.
- [1197] 154. 구현예 150-153 중 어느 하나의 제조품에서, 상기 결합 시약, 선택적으로 상기 제1 및/또는 제2 결합 시약은 검출가능하게 표지되거나 검출가능한 신호를 생산할 수 있다.
- [1198] 155. 구현예 151-154 중 어느 하나의 제조품에서, 상기 제1 및 제2 결합 시약 중 하나는 고체 지지체에 부착되거나 고체 지지체에 부착될 수 있고, 상기 제1 및 제2 결합 시약 중 다른 하나는 검출가능한 표지이거나 검출가능한 신호를 생산할 수 있다.
- [1199] 156. 구현예 155의 제조품에서, 상기 제조품은 고체 지지체를 더 포함하고, 선택적으로 상기 제1 및 제2 결합 시약 중 하나는 비오틴에 직접적으로 또는 간접적으로 연결되며, 상기 고체 지지체는 스트렙타비딘-코팅된 표면을 포함한다.
- [1200] 157. 구현예 149-156 중 어느 하나의 제조품에서, 상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 단일 사슬 단편이다.
- [1201] 158. 구현예 157의 제조품에서, 상기 단일 사슬 단편은 scFv이다.
- [1202] 159. 구현예 149-158의 제조품에서, 상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 11에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 12에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다.
- [1203] 160. 구현예 159의 제조품에서, 상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 scFv이고, 상기 VH 영역 및 상기 VL 영역은 가요성 링커에 의해 접합된다.
- [1204] 161. 구현예 160의 제조품에서, 상기 가요성 링커는 서열번호 14에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 상기 scFv는 서열번호 13에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [1205] 162. 구현예 149-158의 제조품에서, 상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 25에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 26에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다.
- [1206] 163. 구현예 162의 제조품에서, 상기 표적 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 scFv이고, 상기 VH 영역 및 상기 VL 영역은 가요성 링커에 의해 접합된다.
- [1207] 164. 구현예 163의 제조품에서, 상기 가요성 링커는 서열번호 14에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 상기 scFv는 서열번호 27에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[1208] **VIII. 실시예**

[1209] 하기 실시예들은 예시적인 목적으로만 포함되며 본 발명의 범위를 한정하려는 의도는 아니다.

[1210] **실시예 1: 항-BCMA 키메라 항원 수용체에 대한 항-이디오타입 항체의 생성 및 평가**

[1211] 2개의 예시적인 항-BCMA 키메라 항원 수용체(CAR) 중 하나 또는 둘 모두의 scFv 부분을 인식하는 항-이디오타입 항체를 생성하고 평가하였다. 생성된 예시적인 항-이디오타입 항체의 아미노산 서열(서열번호)은 표 E1에 열거되어 있다. 이는 항체 클론 10, 15, 16 및 19를 포함한다.



[1212] [표 E1] 예시적인 항-이디오타입 항체 클론의 예시적인 아미노산 서열(서열번호)

클론 ID	VH	VL	중쇄	경쇄	Kabat			Chothia			AbM	
					CDR-H1 H2 H3	CDR-L1 L2 L3	CDR-H1 H2 H3	CDR-L1 L2 L3	CDR-H1 H2 H3	CDR-L1 L2 L3		
10	62	63	64	65	52	59	55	59	57	59		
					53	60	56	60	58	60		
					54	61	54	61	54	61		
19	84	85	86	87	74	81	77	81	79	81		
					75	82	78	82	80	82		
					76	83	76	83	76	83		
16	114	115	116	117	104	111	107	111	109	111		
					105	112	108	112	110	112		
					106	113	106	113	106	113		
15	38	39	40	41	28	35	31	35	33	35		
					29	36	32	36	34	36		
					30	37	30	37	30	37		

[1213]

[1214] **A. 항-BCMA CAR 1에 대한 항-ID 항체**

[1215] 항-BCMA 표적 항체 1로부터 항원 결합 도메인을 갖는 예시적인 항-BCMA CAR 1의 scFv 부분을 인식하는 항-이디오타입 항체 (항-ID)를 생성하였다. 항-BCMA CAR 1은 항-BCMA 표적 항체 1(서열번호 14에 제시된 링커에 의해 분리된, 서열번호 11 및 12의 가변 영역 서열; 서열번호 13에 제시된 scFv 서열을 가짐)로부터 유래된 가변 중쇄 및 가변 경쇄 영역을 갖는 항-BCMA scFv, 인간 IgG-유래 스페이서, 인간 CD28-유래 막관통 도메인, 인간 4-1BB-유래 세포내 신호전달 도메인 및 인간 CD3 제타-유래 신호전달 도메인을 함유하였다.

[1216] 마우스를 마우스 Fc에 융합된 항-BCMA scFv로 면역화시켰다. 면역화된 마우스의 비장으로부터 면역 세포를 분리하고, 항체-생성 비장 세포를 종양 세포 (예를 들어, 골수종 세포)와 융합시켜 하이브리도마 융합 세포를 생성시켰다. 하이브리도마 세포를 클론적으로 증폭시키고, 상등액을 재조합 가용성 scFv-Fc에 결합하는 그의 능력에 대해 ELISA에 의해 및 항-BCMA CAR1-발현 세포에 결합에 대해 유세포 분석에 의해 스크리닝하였다. 하이브리도마 클론으로부터의 상등액을 비-표적 scFv-Fc에 대해 ELISA에 의해 및 비-표적 CAR을 발현하는 세포에 대해 유세포 분석에 의해 역-스크리닝하였다. 각각의 선택된 하이브리도마 클론을 증폭시키고, 추가의 특성화를 위해 항체를 정제하였다.

[1217] 예시적인 선택된 항-ID 항체를 항-BCMA CAR 1로 조작된 T 세포에 특이적으로 결합하는 능력에 대해 평가하였다. 항-BCMA CAR 1을 발현하도록 조작된 대략  $2.5 \times 10^5$ 의 Jurkat T 세포를 다중-웰 플레이트에 넣고, 정제된 항-ID 항체 클론 각각의 5 µg/mL와 함께 4° C에서 20분 동안 인큐베이션하였다. 세포를 세척하고, 세포의 표면 상에 발현된 항-BCMA CAR 1에 결합된 항-ID 항체의 검출을 위해 2차 항체 (염소-항-마우스 IgG1, 2, 3 항체)와 함께 인큐베이션하였다. 세포를 세척하고, 유세포 분석에 의해 평가하였다.

[1218] 항-ID 항체 클론의 초기 스크리닝 결과는 도 1에 나타내었다. 도시된 바와 같이, 클론 10(표 E1 참조)은 샘플 내 항-BCMA CAR1-발현 세포에 대해 100% 근처 결합을 나타내었으며, 다른 클론에 비해 더 높은 평균 형광 강도 (MFI)를 나타내었다.

[1219] 검출가능한 결합을 나타내는 항체는 항-BCMA CAR 1 또는 비-표적 항-BCMA CAR (항-BCMA CAR 2, 실시예 1.B 참조)를 발현하는 CAR-발현 T 세포에 대한 결합에 대해 추가로 평가하였다.

[1220] 항-BCMA CAR 1 또는 항-BCMA CAR 2로 조작된 T 세포에 특이적으로 결합하는 능력에 대해 항-ID 항체를 평가하였다. 항-BCMA CAR 1 또는 항-BCMA CAR 2를 발현하도록 조작된 Jurkat T 세포 또는 대조군으로서 비-조작된 (모의) Jurkat 세포를 제외하고, 항-ID 항체 클론과의 결합을 상기 기재된 바와 같이 평가하였다. 항-BCMA CAR 1 또는 CAR 2-발현 Jurkat 세포에 또한 대조군으로서 항-BCMA CAR 1 및 항-BCMA CAR 2 둘 다에 결합할 수 있는 재조합 BCMA-Fc (이의 C-말단에서 IgG의 Fc 영역에 융합된 가용성 인간 BCMA) 융합 폴리펩타이드로 염색하였다.

[1221] 결과는 도 2에 도시되어 있다. 도시된 바와 같이, 클론 10은 항-BCMA CAR 1 및 항-BCMA CAR 2 모두에 더 높은 결합을 나타내었다.

[1222] **B. 항-BCMA CAR 2에 대한 항-ID 항체**

[1223] 항-BCMA 표적 항체 2로부터 항원-결합 도메인을 갖는, 상이한 예시적인 항-BCMA 키메라 항원 수용체 (CAR), 항-

BCMA CAR 2의 scFv 부분을 인식하는 항-이디오타입 항체 (항-ID)를 생성하였다. 항-BCMA CAR 2는 항-BCMA 표적 항체 2(서열번호 14에 제시된 링커에 의해 분리된, 서열번호 25 및 26의 가변 영역 서열; 서열번호 27에 제시된 scFv 서열을 가짐)로부터 유래된 가변 중쇄 및 가변 경쇄 영역을 갖는 항-BCMA scFv, 인간 IgG2 및 IgG4-유래 스페이서, 인간 CD28-유래 막관통 도메인, 인간 4-1BB-유래 세포내 신호전달 도메인 및 인간 CD3 제타-유래 신호전달 도메인을 함유하였다.

[1224] 마우스를 상기 기재된 방법과 유사하게 항-BCMA 표적 항체 2로부터 유래된 가변 영역을 갖는 항-BCMA scFv를 함유하는 CAR의 세포외 도메인(ECD) 부분으로 번역화시켰다.

[1225] 번역화된 마우스로부터 분리된 혈청을 ELISA에 의해 2차 항체로의 검출에 의해 재조합 가용성 ECD 부분에 결합하는 그의 능력에 대해 시험하였다. 하이브리도마 융합 클론을 생성하고, ECD에 대한 결합에 대해 ELISA에 의해 추가로 특성화하고, 양성 클론을 선택하였다. 각각의 선택된 하이브리도마 클론을 증폭시키고, 항체를 정제하였다.

[1226] **1. 유세포 분석에 의한 항-BCMA CAR에 대한 항-이디오타입 항체의 결합 평가**

[1227] 항-BCMA CAR 2로 조작된 T 세포에 특이적으로 결합하는 능력에 대해 항-ID 항체 클론을 평가하여, 유세포 분석에서 사용하기에 적합할 수 있는 후보 클론을 확인하였다. 항-BCMA CAR 1, 항-BCMA CAR 2, 상이한 항원에 특이적인 관련되지 않은 대조군 CAR (대조군 CAR)을 발현하도록 조작된  $1 \times 10^5$ 의 Jurkat T 세포, 또는 비-조작된 (모의) Jurkat 세포를 4° C에서 20분 동안 Alexa Fluor® 647 형광단에 접합된 2.5 µg/mL의 항-ID 항체 클론과 함께 인큐베이션하였다. 세포를 세척하고, 유세포 분석에 적용하였다. 세포는 또한 대조군으로서 항-BCMA CAR 1 및 항-BCMA CAR 2 둘 다에 결합할 수 있는 재조합 BCMA-Fc로 염색에 적용하였다.

[1228] 도 3a 및 3b에 나타낸 바와 같이, 클론 16(표 E1)은 항-BCMA CAR2-발현 세포를 염색하기 위해 시험된 다양한 클론 중에서 가장 높은 평균 형광 강도(MFI)를 나타내는 것으로 관찰되었다. 클론 15(표 E1)는 항-BCMA CAR 2- 및 항-BCMA CAR 1-발현 세포 둘 다에 결합하는 것으로 관찰되었다(도 3a). 클론 16 및 15를 포함하는 시험된 모든 항-ID 항체 클론은 클론 18을 제외하고, 세포를 BCMA-Fc로 염색했을 때 달성된 것보다 더 높은 MFI를 나타내는 것으로 관찰되었다(도 3b).

[1229] **2. BCMA-Fc에 의한 결합의 차단**

[1230] 재조합 BCMA-Fc 융합 폴리펩타이드에 의해 항-BCMA CAR 2에 대한 항-ID 항체의 결합의 차단을 평가하였다. 항-BCMA CAR 2-발현 Jurkat 세포를 4° C에서 20분 동안 Alexa Fluor® 488 형광단에 접합된 2.5 µg/mL BCMA-Fc (BCMA-Fc 전처리)와 함께 인큐베이션하였다. 세포를 세척하고, 4° C에서 20분 동안 Alexa Fluor® 647 형광단에 접합된 항-ID 항체 클론 중 하나의 2.5 µg/mL와 함께 추가로 인큐베이션하였다. 유세포 분석에 의한 기하 평균 형광 강도 (MFI)를 항-ID 항체 클론 단독으로 염색된 세포와 BCMA-Fc로 전처리된 세포 사이에서 비교하였다.

[1231] 도 4a 및 4b 및 하기 표 E2에 나타낸 바와 같이, 항-BCMA CAR 2에 대한 항-ID 클론 15 및 19의 결합은 BCMA-Fc 전처리에 의해 실질적으로 차단되지 않았다. 이것은 BCMA-Fc로의 전처리 후 약한 기하 MFI를 입증한 몇몇 다른 항-ID 클론과 대조된다(도 4b).

표 E2. BCMA-Fc에 의한 항-ID의 결합의 차단		
클론	항-ID 단독 기하 MFI	BCMA-Fc 전처리 기하 MFI
15	6621	4713
19	6660	5331

[1232] **3. 가용성 또는 플레이트-결합 항-이디오타입 항체의 T 세포 자극 작용 활성 평가**

[1234] 상기 기재된 다양한 항-ID 항체 클론을 리포터 세포주를 사용하여 T 세포 자극에 대한 그의 작용 활성에 대해 시험하였다.

[1235] 리포터 세포주는 Nur77-tdTomato 녹-인(knock-in) 리포터를 함유하고, 여기서 tdTomato 형광 단백질을 암호화하는 핵산 서열은 내인성 Nur77 유전자좌에서 녹-인(knock-in)되었다. 고아 핵 호르몬 수용체 Nur77(Nr4a1로도 명명)은 T 세포 수용체로부터 신호의 활성화에 의해 및/또는 면역 수용체 티로신 기반 활성화 모티프 (immunoreceptor tyrosine-based activation motif, ITAM)를 함유하는 분자를 통해 유도된 즉각적인 초기 반응 유전자이다. tdTomato를 암호화하는 핵산 서열은 유전자 편집을 사용하여 유전적 파괴를 도입하고, 상동성-의존

적 복구 (HDR)에 의해 유전적 파괴 근처의 부위에서 tdTomato를 암호화하는 핵산 서열을 표적화함으로써 종결 코돈 전에, 최종 엑손에서 내인성 Nur77 유전자와 인-프레임 통합을 위해 표적화되었다.

[1236] Nur77-tdTomato 리porter 세포주를 항-BCMA CAR 2를 발현하도록 조작하고, 가용성 항-ID 항체 또는 플레이트-결합된 항-ID 항체와 인큐베이션한 후 리porter 발현을 평가하였다. 가용성 항-ID 항체를 평가하기 위해, 다중-웰 플레이트를 포스페이스트 인산완충식염수 (PBS) 및 10% 소 태아 혈청 (FBS)으로 밤새 차단하였다. 10% FBS를 갖는 RPMI 배지에서 8개의 항-ID 항체 클론 중 하나의 2.5 µg/mL를 플레이트에 첨가하였다. 플레이트-결합된 항-ID 항체를 평가하기 위해, 다중-웰 플레이트를 PBS 중 항-ID 항체 클론 중 하나의 2.5 µg/mL로, 4° C에서 밤새 또는 37° C에서 4시간 동안 코팅한 후, 10% FBS를 갖는 RPMI 배지로 세척하였다.  $1 \times 10^5$ 의 Nur77-tdTomato 리porter 세포를 각각의 웰에 첨가하고, 37° C에서 20시간 동안 인큐베이션하였다. 샘플을 4',6-디아미디노-2-페닐인돌 (DAPI)로 염색하고, DAPI 염색 및 tdTomato 형광 강도에 대해 유세포 분석에 의해 평가하였다.

[1237] 결과는 도 5a 내지 도 5c에 도시되어 있다. 도 5a 및 도 5c에 나타난 바와 같이, 가용성 항-ID 클론 15 및 16과의 인큐베이션은 가장 높은 백분율의 tdTomato+ 세포를 나타내었고, 이는 이들 클론 (15 및 16)이 가용성 형태에서 작용 활성을 나타낸다는 것을 보여준다. 도 5b 및 도 5c에 나타난 바와 같이, 플레이트-결합된 경우의 모든 항-ID 항체와의 인큐베이션은 클론 18을 제외하고 tdTomato를 발현하는 세포의 거의 100%를 초래하였고 (도 5c), 이는 클론 15 및 16이 플레이트-결합된 형태에서 작용 활성을 나타낸다는 것을 보여준다.

[1238] **실시예 2: 후보 항-이디오타입 항체에 의한 항-BCMA CAR-T 세포 자극**

[1239] 항-BCMA CAR 2를 발현하는 1차 T 세포를 자극하는 후보 항-이디오타입 항체 (클론 16)의 능력을 평가하였다. 1차 CD4+ 및 CD8+ T 세포의 별개의 조성물을 89의 건강한 인간 공여자의 백혈구 성분채집술 샘플로부터 면역친화성-기반 농축에 의해 분리하고, 분리된 세포 조성물을 냉동동결시켰다. 이들 조성물을 사용하여, 예시적인 항-BCMA CAR-T 세포 제조 공정을 사용하여 항-BCMA CAR-T 세포를 제조하였다. 이 공정에서, 분리된 CD4+ 및 CD8+ T 세포를 해동시키고, 생존 가능한 CD4+ T 세포 대 생존 가능한 CD8+ T 세포의 대략 1:1 비로 혼합하고, 항-CD3/항-CD28 항체로 자극하고, 실시예 1, 섹션 B (항-BCMA CAR 2)에 기재된 예시적인 항-BCMA CAR을 암호화하는 렌티바이러스 제제로 형질도입하였다. 이어서, 세포를 증폭을 위한 조건 하에 배양하였다.

[1240] 상기 과정에 의해 생성된 CAR-T 세포의 증식 능력을 평가하기 위해, 96-웰 조직 배양 플레이트를 200 µL의 PBS 중 30 µg/mL의 클론 16으로 4° C에서 밤새 코팅하였다. 코팅 후, 15,000개의 총 T 세포를 코팅된 웰에 첨가하고, 37° C에서 6일 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 동안, 세포 증식을 인큐사이트 이미징 시스템을 사용하여 시간에 걸쳐 모니터링하였다.

[1241] 도 6은 플레이트-결합된 클론 16과의 인큐베이션 동안 제조된 CAR-T 세포에 대한 평균 성장 곡선 (즉, 웰에서의 평균 퍼센트 세포 컨플루언스)을 보여준다. 제시된 오차 막대는 평균의 표준 오차를 나타낸다. 도 6에 도시된 바와 같이, 플레이트-결합된 항-이디오타입 항체 클론 16에 의한 CAR 자극은 CAR-T 세포의 증식을 유도하였다. 이들 결과는 제조 공정이 격렬한 CAR T 세포-매개된 증식 능력을 보여주는 조작된 CAR-T 세포 조성물을 초래하였음을 입증한다.

[1242] 실시예 1의 결과와 함께, 이러한 결과는 클론 16이 예시적인 항-BCMA CAR 2를 발현하는 CAR-T 세포를 포함하여, 플레이트-결합된 형태에서 작용 활성을 나타낸다는 발견을 뒷받침한다.

[1243] **실시예 3: 카트리지 기반 유동 시스템에서 후보 항-이디오타입 항체를 사용한 CAR 발현 측정**

[1244] 카트리지-기반 유동 시스템(Accellix)에서 항-BCMA CAR 발현을 측정하기 위한 후보 항-이디오타입 항체 (클론 16)의 사용을 평가하였다. 특이성에 대해 시험하기 위해, 항-BCMA CAR 2 (실시예 1, 섹션 B에 기재됨)를 발현하도록 형질도입된 1차 T 세포, 비-형질도입된 1차 T 세포, 및 비-표적 항-CD19 CAR를 발현하도록 형질도입된 1차 T 세포에 대한 클론 16 결합을 평가하였다. 비-표적 항-CD19 CAR는 항-CD19 scFv, 면역글로불린 스페이스, 인간 CD28-유래 막관통 도메인, 인간 4-1BB-유래 세포내 신호전달 도메인, 및 인간 CD3 제타-유래 신호전달 도메인을 함유하였다. 카트리지-기반 유동 시스템에서 클론 16을 사용하여 CAR 검출 빈도의 선형성에 대해 시험하기 위해, 항-BCMA CAR 2를 발현하는 1차 T 세포의 연속 희석된 샘플을 또한 제조하고 분석하였다.

[1245] 형질도입된 CAR-T 세포를 생성하기 위해, 1차 CD4+ 및 CD8+ T 세포의 별개의 조성물을 백혈구 성분채집술 샘플로부터 면역친화성-기반 농축에 의해 분리하고, 분리된 CD4+ 및 CD8+ T 세포를 생존 가능한 CD4+ T 세포 대 생존 가능한 CD8+ T 세포의 대략 1:1 비율로 혼합하고, 항-CD3/항-CD28 항체로 자극하고, CAR을 암호화하는 렌티바이러스 제제로 형질도입하였다. 형질도입 후, 세포를 인큐베이터에서 약 37.0° C에서 인큐베이션하고, 자극의

개시 후 96시간에 수확하고, 냉동보존하였다.

[1246] 시험을 위한 세포 샘플을 제조하기 위해, 동결보존된 항-BCMA CAR-T 세포 조성물을 함유하는 바이알을 해동시키고, 무혈청 배양 배지에서 세척하였다. 이어서, 세포 샘플을 약  $10^6$  세포/mL의 농도로 무혈청 배지에 재현탁시키고, 그 후, 재현탁된 세포 샘플을 분석 전에 수 시간 동안  $37.0^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ 에서 기체 교환과 함께 인큐베이션하였다. 비-형질도입된 1차 T 세포 또는 항-CD19 CAR-T 세포를 함유하는 세포 샘플을 유사하게 제조하였다.

[1247] 카트리지-기반 유동 시스템을 사용하여 분석을 위해, 대략 40  $\mu\text{L}$ 의 세포 샘플을 형광 표지된 항-ID 클론 16을 함유하는 건조-다운 시약 튜브 내로 또는 형광 마이너스 1 (FMO) 대조군으로서 형광 표지된 항-ID 클론 16 항체가 결여된 건조-다운 시약 튜브 내로 분배하였다. 샘플 및 FMO 대조군 건조-다운 시약 튜브 둘 모두는 또한 다른 T 세포 마커 (예를 들어, CD3, CD4, CD8, 또는 CD45)의 다중-색 유세포 분석 검출을 위해 및 생존 세포에 대한 염색을 위해 동일한 추가의 형광 표지된 항체를 함유하였다. 시약 튜브를 2분 동안 펄스 볼텍싱하고, 15  $\mu\text{L}$ 의 샘플을 유동 카트리지로 옮겼다. 이어서, 카트리지를 신호 획득 및 스펙트럼 분석을 위해 Accellix 벤치탑 기구 내로 삽입하였다.

[1248] 모든 후속 분석에 대해, 형광 품질 제어 비드 및 죽은 세포를 배제하기 위해 세포를 게이팅하고, 전체 염색 샘플에서 생존 가능한 CD45+ 세포의 백분율로서 CD3, CD4, CD8, 및/또는 CAR 발현을 측정하였다. FMO 샘플을 사용하여 CAR+ 게이트를 설정하였으며, 이는 FMO 샘플에서 CAR 발현의 빈도가 대략 1.0% (모 집단(parent population) %)이도록 조정되었다.

[1249] **A. 후보 항-이디오타입 항체의 결합 특이성**

[1250] 항-BCMA CAR 2에 대한 클론 16의 결합 특이성을 시험하기 위해, 항-BCMA CAR 2를 발현하는 1차 T 세포, 비-형질도입 1차 T 세포, 또는 항-CD19 CAR-T 세포를 함유하는 세포 샘플을 사용하여 상기 기재된 바와 같이 FMO 및 전체 염색 샘플을 제조하고 분석하였다.

[1251] 표 E4는 상이한 세포 샘플의 생존 가능한 CD45+ 세포 중에서 CD3+CAR+, CD4+CAR+, 및 CD8+CAR+ 세포의 백분율을 나타낸다. 이 실험에서, CD8+ 세포는 항-BCMA CAR 2-발현 세포를 함유하는 세포 샘플에서 단지 총 CD3+ 세포의 14%만을 나타낸다. 항-BCMA CAR 2를 발현하도록 조작된 1차 T 세포는 형광단-접합된 클론 16에 의한 양성 염색을 나타낸 반면, 비-형질도입된 T 세포 및 항-CD19 CAR-T 세포는 음성 염색(1% CAR 빈도와 동일 또는 그 미만)을 나타내었다. 항-BCMA CAR 2-발현 세포를 함유하는 세포 샘플의 경우, CD3+ 세포의 30.3%가 또한 CAR+이었고; CD4+ 세포의 32.58%가 또한 CAR+이었고; CD8+ 세포의 21.50%가 또한 CAR+이었다.

표 E4. 세포 샘플 및 하위 유형에 걸친 CAR 검출 빈도(생존 가능한 CD45+ 세포의 %)			
세포 샘플	CD3+CAR+	CD4+CAR+	CD8+CAR+
항-CD19 CAR	0.11	0.06	0.03
비-형질도입됨	0.01	0	0
항-BCMA CAR 2	29.49	26.21	2.96

[1252] 이러한 결과는 항-BCMA CAR 2에 대한 클론 16의 특이성을 입증한다.  
 [1253]

[1254] **B. 후보 항-이디오타입 항체를 사용한 CAR 검출 빈도의 선형성**

[1255] 선형성을 평가하기 위해, FMO 및 전체 염색 샘플을 제조하고, 항-BCMA CAR 2를 발현하는 1차 T 세포를 함유하는 세포 샘플을 사용하여 상기 기재된 바와 같이 분석하였다. 회석되지 않은 세포 샘플의 생존 가능한 CD45+ 세포 중에서 CD3+ 및 CD3+CAR+ 세포의 빈도를 먼저 평가하였다. 이러한 측정에 기초하여, 예상된 CD3+ 및 CD3+CAR+ 빈도를 5개의 샘플 회석 지점 (80%, 50%, 25%, 10%, 및 5% 세포 샘플)에 대해 계산한 후, 세포 샘플을 회석하고, 관찰된 CD3+ 및 CD3+CAR+ 빈도에 대해 분석하였다. 회석을 위해, CD3-고갈된, 비-CAR 발현, 세척된 성분채집물 생성물을 회석제 매트릭스로서 사용하였다. CD3+ 및 CD3+CAR+ 검출의 선형성을 예상 및 관찰된 빈도의 상관관계에 기초하여 평가하였다.

[1256] 표 E5는 생존 가능한 CD45+ 세포 중 CD3+ 세포의 예상 및 관찰된 빈도를 나타낸다. 이러한 값에 기초하여, 상관 계수( $r^2$ ) 값은 0.99이며, 기울기가 0.99이고 y-절편이 1.80인 최적선(best-fit line)을 갖는다.



표 E5. 예상 및 관찰된 CD3+ 검출 빈도(생존 가능한 CD45+ 세포의 %)		
희석 지점 (세포 샘플 %)	관찰된 CD3+	예상된 CD3+
100	99.26	99.26
80	80.34	79.41
50	50.58	49.63
25	29.15	24.82
10	12.59	9.926
5	5.59	4.96

[1257]

[1258]

표 E6은 생존 가능한 CD45+ 세포 중 CD3+CAR+ 세포의 예상 및 관찰된 빈도를 나타낸다. 이러한 값에 기초하여,  $r^2$  값은 0.99이며, 기울기가 0.94이고 y-절편이 0.54인 최적선(best-fit line)을 갖는다.

표 E6. 예상 및 관찰된 CD3+CAR+ 검출 빈도(생존 가능한 CD45+ 세포의 %)		
희석 지점 (세포 샘플 %)	관찰된 CD3+CAR+	예상된 CD3+CAR+
100	18.32	18.32
80	13.52	14.66
50	9.27	9.16
25	5.53	4.58
10	2.7	1.83
5	1.2	0.916

[1259]

[1260]

종합하면, 이러한 결과는 후보 항-이디오타입 항체 (클론 16)의 사용이 카트리지-기반 유동 시스템에서 항-BCMA CAR 2 발현의 특이적이고 정확한 평가를 가능하게 한다는 것을 보여준다.

[1261]

**실시예 4: 후보 항-ID 항체의 결합 동역학 및 친화도**

[1262]

항-BCMA CAR 2의 scFv 부분에 대한 3개의 후보 항-이디오타입 항체 (클론 15, 16, 및 19)의 오프 속도 ( $k_{off}$ ) 및 평형 해리 상수 ( $K_D$ )를 결정하였다. 오프 속도 및 평형 해리 상수는 가용성 단량체 scFv-Fc 용합 단백질 뿐만 아니라 가용성 이량체 scFv-Fc 용합 단백질에 대해 결정하였다. 비교를 위해, 가용성 단량체 및 이량체 BCMA-인간 Fc 용합 단백질의 동역학 및 친화도를 또한 단량체 및 이량체 scFv-Fc 용합 단백질에 대해 각각 평가하였다. 오프 속도 및 평형 해리 상수는 BIAcore T200 기기를 사용하여 결정하였다.

[1263]

표 E7은 단량체 scFv-Fc에 대한 3개의 후보 클론 및 단량체 BCMA-Fc의 오프 속도 및 평형 상수를 나타낸다. 도시된 바와 같이, 3개의 클론 모두는 단량체 BCMA-Fc보다 오프 속도 및 더 낮은 평형 해리 상수를 가졌다.

표 E7. 단량체 scFv-Fc(항-BCMA CAR 2의 scFv)에 대한 결합 동역학 및 친화도		
시약	$k_{off}$ (1/s)	$K_D$ (M)
클론 16	5.0E-03	1.2E-08
클론 15	3.6E-03	1.8E-08
클론 19	8.1E-03	5.5E-08
단량체 BCMA-Fc	2.4E-02	2.9E-07

[1264]

[1265]

표 E8은 이량체 scFv-Fc에 대한 3개의 후보 클론 및 이량체 BCMA-Fc의 오프 속도 및 평형 해리 상수를 나타낸다. 도시된 바와 같이, 3개의 클론 모두는 이량체 BCMA-Fc보다 더 낮은 평형 해리 상수를 가졌다. 클론 15 및 19는 이량체 BCMA-Fc보다 낮은 오프 속도를 가졌고, 클론 16은 비슷한 오프 속도를 가졌다.



표 E8. 이량체 scFv-Fc(항-BCMA CAR 2 의 scFv)에 대한 결합 동역학 및 친화도		
시약	$k_{off}$ (1/s)	$K_D$ (M)
클론 15	4.4E-05	2.2E-09
클론 16	1.4E-04	2.6E-09
클론 19	6.2E-05	3.6E-09
이량체 BCMA-Fc	1.4E-04	7.0E-09

[1266]

[1267]

종합하면, 이러한 결과는 후보 항-이디오타입 항체 클론 15, 16 및 19가 가용성 BCMA-Fc 시약에 비해 향상된 결합 동역학 및 친화도를 가짐으로써, 항-이디오타입 항체 클론이 항-BCMA CAR 2를 발현하는 세포를 보다 우수하게 표적화할 수 있음을 뒷받침한다.

[1268]

**실시예 5: 후보 항-ID 항체를 사용한 생체 내 CAR-T 세포의 검출**

[1269]

생체내에서 CAR-T 세포를 검출하는 후보 항-이디오타입 항체 (클론 16)의 능력을 평가하였다. OPM-2 다발성 골수종 (MM) 세포주로부터의 세포를 녹색 형광 단백질 및 적색-편이된 이탈리아 파이어플라이 루시페라제를 발현하도록 조작하였다. 수확 후,  $2 \times 10^6$ 의 조작된 OPM-2 세포를 꼬리 정맥을 통해 면역-결핍 마우스 내로 정맥내 주사하였다. 14일 후, 마우스에게 항-BCMA CAR 2를 발현하도록 조작된 대략  $5 \times 10^5$ ,  $1 \times 10^6$  또는  $2 \times 10^6$ 의 인간 CD4+ 및 CD8+ T 세포를 꼬리 정맥을 통해 정맥내 투여하였다. CAR-T 세포 치료 후 7일, 14일, 21일 및 28일에, 대략 200  $\mu$ L의 혈액을 치료된, 마취된 마우스로부터 후안와동(retro-orbital sinus)을 통해 수집하였다. 이어서, 형광단-접합된 항-ID 클론 16을 포함하는 항체 칩으로써 투여된 CAR-T 세포의 존재에 대해 혈액 샘플을 평가하였다. 유세포 분석 사건을 유세포 분석기 상에서 수집하고 분석하였다.

[1270]

표 E9는 CAR-T 세포 처리 후 7일, 14일, 21일 또는 28일에 항-ID 클론 16을 사용하여 혈액에서 검출되는 항-BCMA CAR 2-발현 세포의 평균 수치(count)/ $\mu$ L를 나타낸다. 처리군 당, 표 E9에 나타낸 값은 4개의 동물에 걸친 평균 및 표준 편차(SD)이다.

표 E9. 항-BCMA CAR 2를 발현하는 T 세포로 처리된 마우스의 말초 혈액에서 CAR-T 세포의 정량화				
CAR-T 세포 용량	7일 수치(Count)/ $\mu$ L의 평균 (SD)	14일 수치(Count)/ $\mu$ L의 평균 (SD)	21일 수치(Count)/ $\mu$ L의 평균 (SD)	28일 수치(Count)/ $\mu$ L의 평균 (SD)
$5 \times 10^5$ 세포	0.617 (0.151)	0.472 (0.322)	0.115 (0.196)	0.126 (0.052)
$1 \times 10^6$ 세포	2.05 (0.85)	0.442 (0.229)	0.384 (0.643)	0.154 (0.206)
$2 \times 10^6$ 세포	4.42 (1.85)	1.39 (0.75)	0.326 (0.256)	6.34 (10.68)

[1271]

[1272]

이러한 결과는 후보 항-이디오타입 항체 클론 16이 생체 내에서 항-BCMA CAR 2를 발현하는 T 세포를 검출 및 정량하는 데 사용될 수 있음을 나타낸다.

[1273]

본 발명은 본 발명의 다양한 관점을 설명하기 위해, 예를 들어 제공되는 특정 개시된 구현으로 범위를 제한하려는 것이 아니다. 기술된 조성물 및 방법에 대한 다양한 변형은 본 명세서의 기재 및 가르침에서 명백해질 것이다. 상기 변형은 본 개시의 진정한 범위와 정신에서 벗어나지 않고 실시될 수 있으며, 본 개시의 범위에 속하도록 의도된다.

[1274] 서열

#	서열	주석
1	SYWIG	CDR-H1; Kabat (표적 항체 1)
2	IIYPGDS DTRYSPSFQG	CDR-H2; Kabat (표적 항체 1)
3	YSGSFDN	CDR-H3; Kabat, Chothia; AbM (표적 항체 1)
4	GYSFTSY	CDR-H1; Chothia (표적 항체 1)
5	YPGDSD	CDR-H2; Chothia (표적 항체 1)
6	GYSFTSYWIG	CDR-H1; AbM (표적 항체 1)
7	IIYPGDS DTR	CDR-H2; AbM (표적 항체 1)
8	SGTSSNIGSHSVN	CDR-L1; Kabat, Chothia, AbM (표적 항체 1)
9	TNNQRPS	CDR-L2; Kabat, Chothia, AbM (표적 항체 1)
10	AAWDGSLNGLV	CDR-L3; Kabat, Chothia, AbM (표적 항체 1)
11	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVR QMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGHVTISADKSI TAYLQWSSLKASDTAMYCYARYSGSFDN WGQGTILV VSS	VH (표적 항체 1)
12	SYELTQPPSASGTPGQRVTMSCSGTSSNIGSHSVN WYQ QLPGTAPKLLIYTNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISG LQSEDEADYYCAAWDGSLNGLVFGGGTKLTVLG	VL (표적 항체 1)
13	SYELTQPPSASGTPGQRVTMSCSGTSSNIGSHSVN WYQ QLPGTAPKLLIYTNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISG LQSEDEADYYCAAWDGSLNGLVFGGGTKLTVLGSRRG GGSGGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGESLKIS CKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDS D TRYSPSFQGHVTISADKSI TAYLQWSSLKASDTAMYCY ARYSGSFDN WGQGTILVTVSS	scFv (표적 항체 1)
14	SRGGGGSGGGGGSGGGGSLEMA	링커

[1275]

15	DYYVY	CDR-H1; Kabat (표적 항체 2)
16	WINPNSGGTNYAQKFQG	CDR-H2; Kabat (표적 항체 2)
17	SQRDGYMDY	CDR-H3; Kabat, Chothia; AbM (표적 항체 2)
18	GYTFIDY	CDR-H1; Chothia (표적 항체 2)
19	NPNSGG	CDR-H2; Chothia (표적 항체 2)
20	GYTFIDYYVY	CDR-H1; AbM (표적 항체 2)
21	WINPNSGGTN	CDR-H2; AbM (표적 항체 2)
22	TGTSSDVG	CDR-L1; Kabat, Chothia, AbM (표적 항체 2)
23	EDSKRPS	CDR-L2; Kabat, Chothia, AbM (표적 항체 2)
24	SSNTRSSTLV	CDR-L3; Kabat, Chothia, AbM (표적 항체 2)
25	EVQLVQSGAEMKKPGASLKLCKASGYTFIDYYVYWM RQAPGQGLESMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDT SISTAYMELSLRSDDTAMYICARSQRDGYMDYWGQ GTLVTVSS	VH (표적 항체 2)
26	QSALTQPASVSASPGQSIASCTGTSSDVGWYQHPGKA PKLMIYEDSKRPSGVSNRFGSKSGNTASLTISGLQAED EADYYCSSNTRSSTLVFGGGTKLTVLGSRRGGGSGGGG	VL (표적 항체 2)
27	QSALTQPASVSASPGQSIASCTGTSSDVGWYQHPGKA PKLMIYEDSKRPSGVSNRFGSKSGNTASLTISGLQAED EADYYCSSNTRSSTLVFGGGTKLTVLGSRRGGGSGGGG SGGGGSLEMAEVQLVQSGAEMKKPGASLKLCKASGY TFIDYYVYWMRQAPGQGLESMGWINPNSGGTNYAQKF QGRVTMTRDTSISTAYMELSLRSDDTAMYICARSQR DGYMDYWGQGTILVTVSS	scFv (표적 항체 2)
28	SYWMN	CDR-H1; Kabat (클론 15)

[1276]

29	QIYPGNGETNNNGKFKG	CDR-H2; Kabat (클론 15)
30	GGWYFDV	CDR-H3; Kabat, Chothia, AbM (클론 15)
31	GYAFSSY	CDR-H1; Chothia (클론 15)
32	YPNGE	CDR-H2; Chothia (클론 15)
33	GYAFSSYWMN	CDR-H1; AbM (클론 15)
34	QIYPGNGETN	CDR-H2; AbM (클론 15)
35	RASENIYSYLA	CDR-L1; Kabat, Chothia, AbM (클론 15)
36	NAYTLAE	CDR-L2; Kabat, Chothia, AbM (클론 15)
37	QHHYGTPWT	CDR-L3; Kabat, Chothia, AbM (클론 15)
38	QVQLQQSGAELVKPGASVKISCKASGYAFSSYWMNWV KQRPKGKLEWIGQIYPGNGETNNNGKFKGKATLTADIS SSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCARGGWYFDVWGTGTTV TVSS	VH (클론 15)
39	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASENIYSYLAWYQQK QGKSPHLLVYNAYTLAEGVPSRFSGSGSDTQFSLKINSL QPEDFGNYQCQHHYGPWTFGGGKVEIK	VL (클론 15)
40	QVQLQQSGAELVKPGASVKISCKASGYAFSSYWMNWV KQRPKGKLEWIGQIYPGNGETNNNGKFKGKATLTADIS SSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCARGGWYFDVWGTGTTV TVSSAKTPPSVYPLAPGSAQAQNSMVTLGCLVKGYFP EPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPS TWPSQVTCNVVHPASSTKVDKIVPRDCGCKPCICTV PEVSSVFIFFPKPKDVLITITLTPKVTCTVVVDISKDDPEVQ FSWFVDDVEVHTAQTTPREEQINSTRFSVSELPIMHQD WLNQKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKDKVSLTCMITNFFPEDITVEWQWNGQPAE NYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLVNQQSNWEAGNTFTCS VLHEGLHNHTEKSLSHSPGK	중쇄 (클론 15)

[1277]



41	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASENIYSYLAWYQQK QGKSPHLLVYNAYTLAEGVPSRFSGSDTQFSLKINSL QPEDFGNYCQHGYGTPWTFGGGTKVEIKRADAAPT SIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDG SERQNGVLNSWTDQDSKDSYMSSTLTLTKDEYERHNS YTCEATHKTSSTPIVKSFNRNEC	경쇄 (클론 15)
42	CAGGTTGAGCTGCAGCAGTCTGGGGCTGAGCTGGTG AAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGATTTCTGCAAAGCTT CTGGCTACGCATTCAGTAGCTACTGGATGAACTGGGT GAAGCAGAGGCCTGGAAAGGGTCTTGAATGGATTGG ACAGATTTATCCTGGAAATGGTGAAACTAACAACAA CGGAAAGTTCAAGGGCAAGGCCACACTGACTGCAGA CATATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGC CTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTTCTGTGCAA GAGGGGGCTGGTACTTCGATGTCTGGGGCACAGGGA CCACGGTCACCGTCTCCTCAGCCAAAACGACACCCCC ATCTGTCTATCCACTGGCCCCCTGGATCTGCTGCCAA ACTAACTCCATGGTGACCCTGGGATGCCTGGTCAAGG GCTATTTCCCTGAGCCAGTGACAGTGACCTGGAATC TGGATCCCTGTCCAGCGGTGTGCACACCTTCCAGCT GTCTGCAGTCTGACCTCTACACTCTGAGCAGCTCAG TACTGTCCCCTCCAGCACCTGGCCCAGCCAGACCGT CACTGCAACGTTGCCACCCGGCCAGCAGCACCAA GGTGGACAAGAAAATTGTGCCAGGGATTGTGGTTG TAAGCCTTGCAATGTACAGTCCCAGAAGTATCATCT GTCTTCATCTTCCCCCAAAGCCCAAGGATGTGCTCA CCATTACTCTGACTCCTAAGGTCACGTGTGTTGTGGT AGACATCAGCAAGGATGATCCCAGGTTCCAGTTCAG CTGGTTTGTAGATGATGTGGAGGTGCACACAGCTCAG ACGAAAACCCCGGAGGAGCAGATCAACAGCACTTTC CGTTCAGTCACTGAACTTCCCATCATGCACCAGGACT GGCTCAATGGCAAGGAGTTCAAATGCAGGGTCAACA GTGCAGCTTTCCTGCCCCATCGAGAAAACCATCTC CAAAACCAAAGGCAGACCGAAGGCTCCACAGGTGTA CACATTCCACCTCCCAAGGAGCAGATGGCCAAGGA TAAAGTCAGTCTGACCTGCATGATAACAACTTCTTC CCTGAAGACATTACTGTGGAGTGGCAGTGAATGGG CAGCCAGCGGAGAACTACAAGAACAACACTCAGCCATC ATGGACACAGATGGCTTTACTTCTGTCTACAGCAAGC TCAATGTGCAGAAGAGCAACTGGGAGGCAGGAAATA CTTTACCTGCTCTGTGTTACATGAGGGCCTGCACAA CCACCATACTGAGAAGAGCCTCTCCCACTCTCTGGT AAATGA	중쇄; 뉴클레오타이드 (클론 15)

[1278]



43	GACATCCAGATGACTCAGTCTCCAGCCTCCCTATCTG CATCTGTGGGAGAACTGTCACCATCACATGTCGAGC AAGTGAGAATATTTACAGTTATTTAGCATGGTATCAG CAGAAACAGGGAAAATCTCCTCACCTCCTGGTCTATA ATGCATACACCTTAGCAGAAGGTGTGCCATCAAGATT CAGTGGCAGTGGATCAGACACACAGTTTTCTCTGAAG ATCAACAGTCTGCAGCCTGAAGATTTTGGGAATTATT ACTGTCAACATCATTATGGTACTCCGTGGACGTTCCG TGGAGGCACCAAGGTGGAATCAAACGGGCTGATGC TGCACCAACTGTATCCATCTTCCCACCATCCAGTGAG CAGTTAACATCTGGAGGTGCCTCAGTCGTGTGCTTCT TGAACAACCTTCTACCCCAAAGACATCAATGTCAAGTG GAAGATTGATGGCAGTGAACGACAAAATGGCGTCCT GAACAGTTGGACTGATCAGGACAGCAAAGACAGCAC CTACAGCATGAGCAGCACCCCTCACGTTGACCAAGGA CGAGTATGAACGACATAACAGCTATACTGTGAGGC CACTACAAGACATCAACTTCACCCATTGTCAAGAGC TTCAACAGGAATGAGTGTAG	경쇄; 뉴클레오타이드 (클론 15)
44	MEWPLIFLFLLSGTAGVQS	리더 서열; 중쇄 (클론 15)
45	ATGGAATGGCCTTTGATCTTTCTCTTCCTCCTGTCAGG AACTGCAGGTGTCCAATCC	리더 서열; 중쇄, 뉴클레오타이드 (클론 15)
46	MSVPTQVLGLLLLWLTGARC	리더 서열; 경쇄 (클론 15)
47	ATGAGTGTGCCACTCAGGTCCTGGGGTTGCTGCTGC TGTGGCTTACAGGTGCCAGATGT	리더 서열; 경쇄, 뉴클레오타이드 (클론 15)

[1279]

48	CAGGTTTCAGCTGCAGCAGTCTGGGGCTGAGCTGGTG AAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGATTTCTGCAAAGCTT CTGGCTACGCATTAGTAGCTACTGGATGAACTGGGT GAAGCAGAGGCCTGGAAAGGGTCTTGAATGGATTGG ACAGATTTATCTGGAAATGGTGAACCTAACAA CGGAAAGTTCAAGGGCAAGGCCACACTGACTGCAGA CATATCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGC CTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTTCTGTCAA GAGGGGGCTGGTACTTCGATGTCTGGGGCACAGGA CCACGGTCACCGTCTCCTCA	VH; 뉴클레오타이드 (클론 15)
49	GACATCCAGATGACTCAGTCTCCAGCCTCCCTATCTG CATCTGTGGGAGAACTGTCACCATCACATGTCGAGC AAGTGAGAATATTACAGTTATTAGCATGGTATCAG CAGAAACAGGGAAAATCTCCTCACCTCCTGGTCTATA ATGCATACACCTTAGCAGAAGGTGTCCATCAAGATT CAGTGGCAGTGGATCAGACACACAGTTTTCTCTGAAG ATCAACAGTCTGCAGCCTGAAGATTTGGGAATTATT ACTGTCAACATCATTATGGTACTCCGTGGACGTTCCG TGGAGGCACCAAGGTGGAAATCAA	VL; 뉴클레오타이드 (클론 15)
50	ESKYGPPCPPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF QSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLGK	스페이서
51	MLLLVTSLLLCELPHPAFLIPRKVCNGIGIGEFKDSLSIN ATNIKHFKNCTSIGDLHILPVAFRGDSFHTTPPLDPQEL DILKTVKEITGFLLIQAWPENRTDLHAFENLEIIRGRTKQ HGQFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDVVISGNKNLCYA NTINWKKLFGTSGQKTKIISNRGENSCKATGQVCHALC SPEGCWGPEPRDCVSCRNVSRGRECVDKCNLLEGEPRE FVENSECIQCHPECLPQAMNITCTGRGPDNCIQCAHYID GPHCVKTCAPAGVMGENNLTWVKYADAGHVCHLCHPN CTYGCTGPGLEGCPNTPKIPSIATGMVGAALLLLVVAL GIGLFM	절단된 EGFR (tEGFR)
52	RYWMS	CDR-H1; Kabat (클론 10)
53	EINPDSSTINYTPSLKD	CDR-H2; Kabat (클론 10)
54	HGYWYFDV	CDR-H3; Kabat, Chothia, AbM (클론 10)

[1280]

55	GFDFSRY	CDR-H1; Chothia (클론 10)
56	NPDSST	CDR-H2; Chothia (클론 10)
57	GFDFSRYWMS	CDR-H1; AbM (클론 10)
58	EINPDSSTIN	CDR-H2; AbM (클론 10)
59	RASQDISNYLN	CDR-L1; Kabat, Chothia, AbM (클론 10)
60	YTSRLHS	CDR-L2; Kabat, Chothia, AbM (클론 10)
61	QQGNTLPYT	CDR-L3; Kabat, Chothia, AbM (클론 10)
62	EVKLLSEGGGLVQPGGSLKLSAASGFDFSRYWMSWV RQAPGKGLEWIGEINPDSSTINYTPSLKDKFIISRDN AKN TLYLQMSKVRSEDALYYCARHGYYWYFDVWGAGTT VTVSS	VH (클론 10)
63	DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQK PDGTVKLLIYYTSSLHSGVPSRFRSGSGGTDYSLTISNLE QEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGKLEIK	VL (클론 10)
64	EVKLLSEGGGLVQPGGSLKLSAASGFDFSRYWMSWV RQAPGKGLEWIGEINPDSSTINYTPSLKDKFIISRDN AKN TLYLQMSKVRSEDALYYCARHGYYWYFDVWGAGTT VTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAQTNSMVTLGCLVKG YF PEPVTVTWNSSGLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVT VPS STWPSETVTCNVAHPASSTKVDDKIVPRDCGCKPC ICTV PEVSSVFIFPPKPKDVLITLTPKVTCVVVDISKDDPE VQ FSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPI MHQD WLNKKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQ VYTI PPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNG QP AE NYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLVQKSNWEAGNTFT CS VLHEGLHNHHTKSLSHSPGK	중쇄 (클론 10)
65	DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQK PDGTVKLLIYYTSSLHSGVPSRFRSGSGGTDYSLTISNLE QEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGKLEIKRADAAPT VSIF PPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDG SERQN GVLNSWTDQSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNS YTC E ATHKTSTSPIVKSFNREK	경쇄 (클론 10)

[1281]

<p>66</p>	<p>GAGGTGAAGCTTCTCGAGTCTGGAGGTGGCCTGGTGC                  AGCCTGGAGGATCCCTGAAACTCTCCTGTGCAGCCTC                  AGGATTCGATTTTAGTAGATACTGGATGAGTTGGGTC                  CGGCAGGCTCCAGGAAAGGGCTAGAATGGATTGGA                  GAAATTAATCCAGATAGCAGTACGATAAACTATACG                  CCATCTCTAAAGGATAAATTCATCATCTCCAGAGACA                  ACGCCAAAAATACGCTGTACCTGCAAATGAGCAAAG                  TGAGATCTGAGGACACAGCCCTTTATTACTGTGCAAG                  ACATGGTTACTACTGGTACTTCGATGTCTGGGGCGCA                  GGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCCAAAACGACA                  CCCCCATCTGTCTATCCACTGGCCCTGGATCTGCTG                  CCCAAACTAACTCCATGGTGACCCTGGGATGCCTGGT                  CAAGGGCTATTTCCCTGAGCCAGTGACAGTGACCTGG                  AACTCTGGATCCCTGTCCAGCGGTGTGCACACCTTCC                  CAGCTGTCTGCAGTCTGACCTCTACACTCTGAGCAG                  CTCAGTACTGTCCCCTCCAGCACCTGGCCCAGCGAG                  ACCGTCACCTGCAACGTTGCCACCCGGCCAGCAGCA                  CCAAGGTGGACAAGAAAATTGTGCCAGGGATTGTG                  GTTGTAAAGCCTTGCAATGTACAGTCCCAGAAGTATC                  ATCTGTCTTCATCTTCCCCCAAAGCCAAAGGATGTG                  CTCACCTACTCTGACTCCTAAGGTCACGTGTGTTG                  TGGTAGACATCAGCAAGGATGATCCCGAGGTCCAGT                  TCAGCTGGTTTGTAGATGATGTGGAGGTGCACACAGC                  TCAGACGCAACCCCGGAGGAGCAGTTC AACAGCAC                  TTTCCGCTCAGTCAGTGAACCTTCCCATCATGCACCAG                  GACTGGCTCAATGGCAAGGAGTCAAATGCAGGGTC                  AACAGTGCAGCTTTCCCTGCCCCATCGAGAAAACCA                  TCTCCAAAACCAAAGGCAGACCGAAGGCTCCACAGG                  TGTACACCATTCCACCTCCAAGGAGCAGATGGCCAA                  GGATAAAGTCAGTCTGACCTGCATGATAACAGACTTC                  TTCCCTGAAGACATTACTGTGGAGTGGCAGTGAATG                  GGCAGCCAGCGGAGAACTACAAGAACA CTACGCCA                  TCATGGACACAGATGGCTT TACTTCGTCTACAGCAA                  GCTCAATGTGCAGAAGAGCAACTGGGAGGCAGGAAA                  TACTTTCACCTGCTCTGTGTTACATGAGGGCCTGCAC                  AACCACCATACTGAGAAGAGCCTCTCCACTCTCCTG                  GTAATGA</p>	<p>중쇄;                  뉴클레오타이                  드                  (클론 10)</p>
<p>67</p>	<p>GAGGTGAAGCTTCTCGAGTCTGGAGGTGGCCTGGTGC                  AGCCTGGAGGATCCCTGAAACTCTCCTGTGCAGCCTC                  AGGATTCGATTTTAGTAGATACTGGATGAGTTGGGTC                  CGGCAGGCTCCAGGAAAGGGCTAGAATGGATTGGA                  GAAATTAATCCAGATAGCAGTACGATAAACTATACG                  CCATCTCTAAAGGATAAATTCATCATCTCCAGAGACA                  ACGCCAAAAATACGCTGTACCTGCAAATGAGCAAAG                  TGAGATCTGAGGACACAGCCCTTTATTACTGTGCAAG                  ACATGGTTACTACTGGTACTTCGATGTCTGGGGCGCA                  GGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA</p>	<p>VH;                  뉴클레오타이                  드                  (클론 10)</p>

[1282]



68	GATATCCAGATGACACAGACTACATCCTCCCTGTCTG CCTCTCTGGGAGACAGAGTCACCATCAGTTGCAGGGC AAGTCAGGACATTAGCAATTTTAAACTGGTATCAG CAGAAACCAGATGGAAGTGTAAACTCCTGATCTACT ACACATCAAGATTACACTCAGGAGTCCCATCAAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGAACAGATTATTCTCTCACC ATTAGCAACCTGGAGCAAGAAGATATTGCCACTTACT TTTGCCAACAGGGTAATACGCTTCCGTACACGTTCCG AGGGGGACCAAGCTGGAATAAAA	VL; 뉴클레오타이드 (클론 10)
69	GATATCCAGATGACACAGACTACATCCTCCCTGTCTG CCTCTCTGGGAGACAGAGTCACCATCAGTTGCAGGGC AAGTCAGGACATTAGCAATTTTAAACTGGTATCAG CAGAAACCAGATGGAAGTGTAAACTCCTGATCTACT ACACATCAAGATTACACTCAGGAGTCCCATCAAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGAACAGATTATTCTCTCACC ATTAGCAACCTGGAGCAAGAAGATATTGCCACTTACT TTTGCCAACAGGGTAATACGCTTCCGTACACGTTCCG AGGGGGACCAAGCTGGAATAAAAACGGGCTGATGC TGCACCAACTGTATCCATCTTCCCACCATCCAGTGAG CAGTTAACATCTGGAGGTGCCTCAGTCGTGTCTTCT TGAACAACCTTCTACCCCAAAGACATCAATGTCAAGTG GAAGATTGATGGCAGTGAACGACAAAATGGCGTCCT GAACAGTTGGACTGATCAGGACAGCAAAGACAGCAC CTACAGCATGAGCAGCACCCCTCACGTTGACCAAGGA CGAGTATGAACGACATAACAGCTATACCTGTGAGGC CACTCACAGACATCAACTTACCCATTGTCAAGAGC TTCAACAGGAATGAGTGTTAG	경쇄; 뉴클레오타이드 (클론 10)
70	MDFGLIFFIVALLKGVQC	리더 서열; 중쇄 (클론 10)
71	ATGGATTTGGGCTGATTTTTTTTATTGTGCTTTTT AAAAGGGGTCCAGTGT	리더 서열; 중쇄, 뉴클레오타이드 (클론 10)
72	MSSAQLGLLLLCFQGTRC	리더 서열; 경쇄 (클론 10)
73	ATGTCTCTGCTCAGTTCCTTGGTCTCCTGTTGCTCTG TTTTCAAGGTACCAGATGT	리더 서열; 경쇄, 뉴클레오타이드 (클론 10)
74	AYWIE	CDR-H1; Kabat (클론 19)

[1283]



75	EILPGSGITKYSEKFKG	CDR-H2; Kabat (클론 19)
76	DYYSDNY	CDR-H3; Kabat, Chothia, AbM (클론 19)
77	GYTFTAY	CDR-H1; Chothia (클론 19)
78	LPGSGI	CDR-H2; Chothia (클론 19)
79	GYTFTAYWIE	CDR-H1; AbM (클론 19)
80	EILPGSGITK	CDR-H2; AbM (클론 19)
81	KSSQSLLDSDGRTYLN	CDR-L1; Kabat, Chothia, AbM (클론 19)
82	LVSKLDS	CDR-L2; Kabat, Chothia, AbM (클론 19)
83	WQGTLPFYT	CDR-L3; Kabat, Chothia, AbM (클론 19)
84	QVQLQQSGAELMKPGASVKLSCKATGYTFTAYWIEWV KQRPGHGLEWIGELPGSGITKYSEKFKGKATFTADTSS NTAYMQLSSLTTEDSAIYYCARDYSDNYWGQGTSVT VSS	VH (클론 19)
85	DVVMTOIPLTSLVTIGQPASISCKSSQSLLDSDGRTYLN WLLQRPQGSPKRLIYLVSKLDSGVPDRFTGSGSGTDFTL KISRVEAEDLGYYCQWGTLPFYTFGGGKLEIK	VL (클론 19)
86	QVQLQQSGAELMKPGASVKLSCKATGYTFTAYWIEWV KQRPGHGLEWIGELPGSGITKYSEKFKGKATFTADTSS NTAYMQLSSLTTEDSAIYYCARDYSDNYWGQGTSVT VSSAKTTPPSVYPLAPGCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPES VTVTWNSGSLSSSVHTFPALLQSGLYTMSSSVTVPSSTW PSQTVTCSVAHPASSTTVDKKLEPSGPISTINPCPPCKEC HKCPAPNLEGGPSVFIFPPNPKDVLMSLTPKVTCVVVD VSEDDPDVRISWVFNNEVHTAQTQTHREDYNSTIRVV SALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLPSPIERTISKIKGL VRAPQVYILPPPAEQLSRKDVSLTCLVVGFNPGDISVEV TSNGHTEENYKDTAPVLDSDGSYFIYSKLDIKTSKWEKT DSFSCNVRHEGLKNYYLKKTISRSPGK	중쇄 (클론 19)

[1284]

87	DVVMTQIPLILSVTIQSPASISCKSSQSLDSDGRTYLN WLLQRPQSPKRLIYLVSKLDSGVPDRFTGSGSGDFTL KISRVEAEDLGVIYCWQGLFPYTFGGGKLEIKRADA APTVSIFFPSSEQLTSGGASVVCFLNFPKIDNVKWKID GSERQNGVLNSWTDQDSKSTYSMSSTLTLTKDEYERH NSYTCEATHKTSPIVKSFNNEC	경쇄 (클론 19)
88	CAGGTTGAGCTGCAGCAGTCTGGAGCTGAGCTGATG AAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGCTTTCCTGCAAGGCTA CTGGCTACACATTCAGTGCCTACTGGATAGAGTGGGT AAAGCAGAGGCCTGGACATGGCCTTGAGTGGATTGG AGAGATTTTACCTGGAAGTGGTATTACTAAAATACAGT GAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACATTCAGTGCAGAT ACATCCTCCAATACAGCCTACATGCAACTCAGCAGCC TGACAACTGAGGACTCTGCCATCTATTACTGTGCAAG AGACTACTATAGTGACAACTACTGGGGTCAAGGAAC CTCAGTACCCGTCTCCTCAGCCAAAACAACACCCCA TCAGTCTATCCACTGGCCCCTGGGTGTGGAGATACAA CTGGTTCTCTGTGACTCTGGGATGCCTGGTCAAGGG CTAATCCCTGAGTCAAGTCAAGTCAAGTCAAGTCAAGT GGATCCCTGTCCAGCAGTGTGCACACCTTCCAGCTC TCCTGCAGTCTGACTCTACACTATGAGCAGCTCAGT GACTGTCCCCTCCAGCACCTGGCCAAGTCAGACCGTC ACCTGCAGCGTTGCTCACCCAGCCAGCAGCACCACG GTGGACAAAAAAGTGGAGCCAGCGGGCCATTTC ACAATCAACCCCTGTCTCCATGCAAGGAGTGCACA AATGCCAGCTCCTAACCTCGAGGGTGGACCATCCGT CTTCATCTTCCCTCCAAATATCAAGGATGTACTCATG ATCTCCCTGACACCCAAGGTCACGTGTGTGGTGGTGG ATGTGAGCGAGGATGACCCAGACGTCCGGATCAGCT GGTTTGTGAACAACGTGGAAGTACACACAGCTCAGA CACAAACCCATAGAGAGGATTACAACAGTACTATCC GGGTGGTCAAGTGCCTCCCATCCAGCACCAGGACTG GATGAGTGGCAAGGAGTTCAAATGCAAGGTCAACAA CAAAGACCTCCCATCACCATCGAGAGAACCATCTCA AAAATTAAGGGCTAGTCAAGGCTCCACAAGTATAC ATCTTGCCGCCACCAGCAGAGCAGTTGTCCAGGAAA GATGTCAGTCTCACTTGCCTGGTCTGGGCTTCAACC CTGGAGACATCAGTGTGGAGTGGACCAGCAATGGGC ATACAGAGGAGAACTACAAGGACACCGCACCAGTCC TGGACTCTGACGGTTCTTACTTCATATACAGCAAGCT CGATATAAAAACAAGCAAGTGGGAGAAAACAGATTC CTTCATGCAACGTGAGACACGAGGGTCTGAAAAA TTAACCTGAAGAAGACCATCTCCCGGTCTCCGGGT AAATGA	중쇄; 뉴클레오타이드 (클론 19)

[1285]

89	<p>GATGTTGTGATGCCAGATTCCACTCACTTGTGCGG                  TTACCATTGGACAACCAGCCTCCATCTCTTGCAAGTC                  AAGTCAGAGCCTCTTAGATAGTGATGGAAGGACATA                  TTTGAATTGGTTGTACAGAGGCCAGGCCAGTCTCCA                  AAGCGCCTAATCTATCTGGTGTCTAAACTGGACTCTG                  GAGTCCCTGACAGGTTCACTGGCAGTGGATCAGGGA                  CAGATTTACATTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTG                  AGGATTTGGGAGTTTATTATTGCTGGCAAGGTACACT                  TTTTCCGTACACGTTCCGAGGGGGGACCAAGCTGGA                  GATAAACGGGCTGATGCTGCACCAACTGTATCCATC                  TTCCCACCATCCAGTGAGCAGTTAACATCTGGAGGTG                  CCTCAGTCGTGTCTTCTTGAACAACCTTCTACCCCAA                  AGACATCAATGTCAAGTGAAGATTGATGGCAGTGA                  ACGACAAAATGGCGTCTGAAACAGTTGGACTGATCA                  GGACAGCAAAGACAGCACCTACAGCATGAGCAGCAC                  CCTCACGTTGACCAAGGACGAGTATGAACGACATAA                  CAGCTATACCTGTGAGGCCACTACAAGACATCAACT                  TCACCCATTGTCAAGAGCTTCAACAGGAATGAGTGTT                  AG</p>	<p>경쇄;                  뉴클레오타이                  드                  (클론 19)</p>
90	<p>CAGGTTCACTGCAGCAGTCTGGAGCTGAGCTGATG                  AAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGCTTTCTGCAAGGCTA                  CTGGCTACACATTCAGTGCCTACTGGATAGAGTGGGT                  AAAGCAGAGGCCTGGACATGGCCTTGAAGTGGATTGG                  AGAGATTTACCTGGAAGTGGTATTACTAAAATACAGT                  GAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACATTCAGTGCAGAT                  ACATCCCTCAATACAGCCTACATGCAACTCAGCAGCC                  TGACAACTGAGGACTCTGCCATCTATTACTGTGCAAG                  AGACTACTATAGTGACAACACTGCGGGTCAAGGAAC                  CTCAGTCACCGTCTCCTCA</p>	<p>VH;                  뉴클레오타이                  드                  (클론 19)</p>
91	<p>GATGTTGTGATGCCAGATTCCACTCACTTGTGCGG                  TTACCATTGGACAACCAGCCTCCATCTCTTGCAAGTC                  AAGTCAGAGCCTCTTAGATAGTGATGGAAGGACATA                  TTTGAATTGGTTGTACAGAGGCCAGGCCAGTCTCCA                  AAGCGCCTAATCTATCTGGTGTCTAAACTGGACTCTG                  GAGTCCCTGACAGGTTCACTGGCAGTGGATCAGGGA                  CAGATTTACATTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTG                  AGGATTTGGGAGTTTATTATTGCTGGCAAGGTACACT                  TTTTCCGTACACGTTCCGAGGGGGGACCAAGCTGGA                  GATAAAA</p>	<p>VL;                  뉴클레오타이                  드                  (클론 19)</p>
92	<p>MEWTWVFLFLLSVTAGVHS</p>	<p>리더 서열;                  중쇄                  (클론 19)</p>
93	<p>ATGGAATGGACCTGGGTCTTCTCTCTCCTCTGTCAGT                  AACTGCAGGTGCCACTCC</p>	<p>리더 서열;                  중쇄,                  뉴클레오타이                  드                  (클론 19)</p>

[1286]

94	MSPAQLFLLVLWIRETNG	리더 서열; 경쇄 (클론 19)
95	ATGAGTCCTGCCAGTTCCTGTTTCTGTTAGTGCTCTG GATTCGGGAAACCAACGGT	리더 서열; 경쇄, 뉴클레오타이드 (클론 19)
96	MFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV	CD28 막관통 도메인
97	RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAA YRS	CD28 (수탁 번호 P10747 의 아미노산 180- 220) 호모 사피엔스
98	RSKRSRGGHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFA AYRS	CD28 (LL 이 GG 로) 호모 사피엔스
99	KRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRPEEEEGG CEL	4-1BB (수탁 번호 Q07011.1 의 아미노산 214- 255) 호모 사피엔스
100	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLRREEYDVLDK RRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEI GMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP PR	CD3-제타 유래 세포내 신호 전달 도메인
101	ESKYGPPCPPCP	스페이서 (IgG4 힌지)
102	ESKYGPPCPPCPGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSL SLGK	힌지-C <sub>H3</sub> 스페이서 (aa)
103	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSLG K	힌지-C <sub>H2</sub> -C <sub>H3</sub> 스페이서 (aa)
104	DFYIN	CDR-H1; Kabat (클론 16)
105	WIFPRSGSTYYNEKFKG	CDR-H2; Kabat (클론 16)

[1287]

106	GDGYSGAMDY	CDR-H3; Kabat, Chothia, AbM (클론 16)
107	GYTGTDF	CDR-H1; Chothia (클론 16)
108	FPRSGS	CDR-H2; Chothia (클론 16)
109	GYTGTDFYIN	CDR-H1; AbM (클론 16)
110	WIFPRSGSTY	CDR-H2; AbM (클론 16)
111	SASQGIRNYLN	CDR-L1; Kabat, Chothia, AbM (클론 16)
112	YTSNLHS	CDR-L2; Kabat, Chothia, AbM (클론 16)
113	QQYNNLPRT	CDR-L3; Kabat, Chothia, AbM (클론 16)
114	QVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYFTDFYINWVK QRPQGLEWI GWIFPRSGSTYYNEKFKGKATLSVDKSSITAYMLLSSLT SEDSAVYFCARGDGYSGAMDYWGQGTSVTVSS	VH (클론 16)
115	DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCSASQGIRNYLNWYQQK PDGTVKLLI YYTSNLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEPEDIATYYC QQYNNLPRTFGGGTKLEIK	VL (클론 16)
116	QVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYFTDFYINWVK QRPQGLEWIGWIFPRSGSTYYNEKFKGKATLSVDKSSI TAYMLLSSLTSEDSAVYFCARGDGYSGAMDYWGQGTS VTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAQAQTNSMVTLGCLVKGYF PEPVTVTWNSGLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPS STWPSQTVTCNV AHPASSTKVDKIVPRDCGCKPCICT VPEVSSVFIFPPKPKDVL TITLTPKVT CVVVDISKDDPEV QFSWFVDDVEVHTAQTKPREEQINSTRFSVSELPIMHQD WLNKKEFKCRVNSAAFPAIEKTISKTKGRPKAPQVYTI PPPKEQMAKDKVSLTCMITNFFPEDITVEWQWNGQPAE NYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCS VLHEGLHNHHTKSLSHSPGK	중쇄 (클론 16)

[1288]



117	DIQMTQTTSSLASLGDRVTISCSASQGIRNYLNWYQK PDGTVKLLI YYTSLHSGVPSRFSGSGSDYSLTISNLEPEDIATYYC QQYNNLPRTFGGGTKLEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSG GASVVCFLNFFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTD QDSKSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSP IVKSFNRNEC	경쇄 (클론 16)
118	CAGGTCCAGCTACAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTG AAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGATATCCTGCAAGGCTT CTGGCTACACCTTCACTGACTTCTATATAAACTGGGT GAAGCAGAGGCTGGACAGGGACTTGAGTGGATTGG ATGGATTTTTCTAGAAGTGGTAGTACTTACTACAAT GAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACTTAGTGTAGAC AAATCTTCCATCACAGCCTACATGTTGCTCAGCAGCC TGACCTCTGAGGACTCTGCGGTCTATTTCTGTGCAAG GGGGGATGGTACTCTGGAGCTATGGACTACTGGGGT CAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCAGCCAAAACG ACACCCCATCTGTCTATCCACTGGCCCTGGATCTG CTGCCAAAATAACTCCATGGTGACCCTGGGATGCCT GGTCAAGGGCTATTTCCCTGAGCCAGTGACAGTGACC TGGAACTCTGGATCCCTGTCCAGCGGTGTGCACACCT TCCCAGCTGTCTGACGCTGACCTTACTACTCTGAG CAGCTCAGTACTGTCCCTCCAGCACCTGGCCAGC CAGACCGTCACCTGCAACGTTGCCACCCGGCCAGCA GCACCAAGGTGGACAAGAAAATTGTGCCAGGGATT GTGGTTGTAAGCCTTGCAATATGTACAGTCCCAGAAGT ATCATCTGTCTTCACTTCCCCCAAAGCCAAAGGAT GTGCTCACCACTACTCTGACTCCTAAGGTCACGTGTG TTGTGGTAGACATCAGCAAGGATGATCCCGAGGTCC AGTTCAGCTGGTTGTAGATGATGTGGAGGTGCACAC AGCTCAGACGAAACCCGGGAGGAGCAGATCAACAG CACTTCCGTTCACTCAGTGAACCTCCCATCATGCAC CAGGACTGGCTCAATGGCAAGGAGTTCAAATGCAGG GTCAACAGTGCAGCTTTCCCTGCCCCATCGAGAAAA CCATCTCCAAAACCAAAGGCAGACCGAAGGCTCCAC AGGTGTACACCATCCACCTCCCAAGGAGCAGATGG CCAAGGATAAAGTCACTGACCTGCATGATAACAA ACTTCTCCCTGAAGACATACTGTGGAGTGGCAGTG GAATGGGCAGCCAGCGGAGAACTACAAGAACACTCA GCCCATCATGGACACAGATGGCTTACTTCTGTCTAC AGCAAGCTCAATGTGCAGAAGAGCAACTGGGAGGCA GGAAATACTTTCACCTGCTCTGTGTACATGAGGGCC TGACAACCACCATACTGAGAAGAGCCTCTCCACTC TCCTGGTAAATGA	중쇄; 뉴클레오타이드 (클론 16)

[1289]

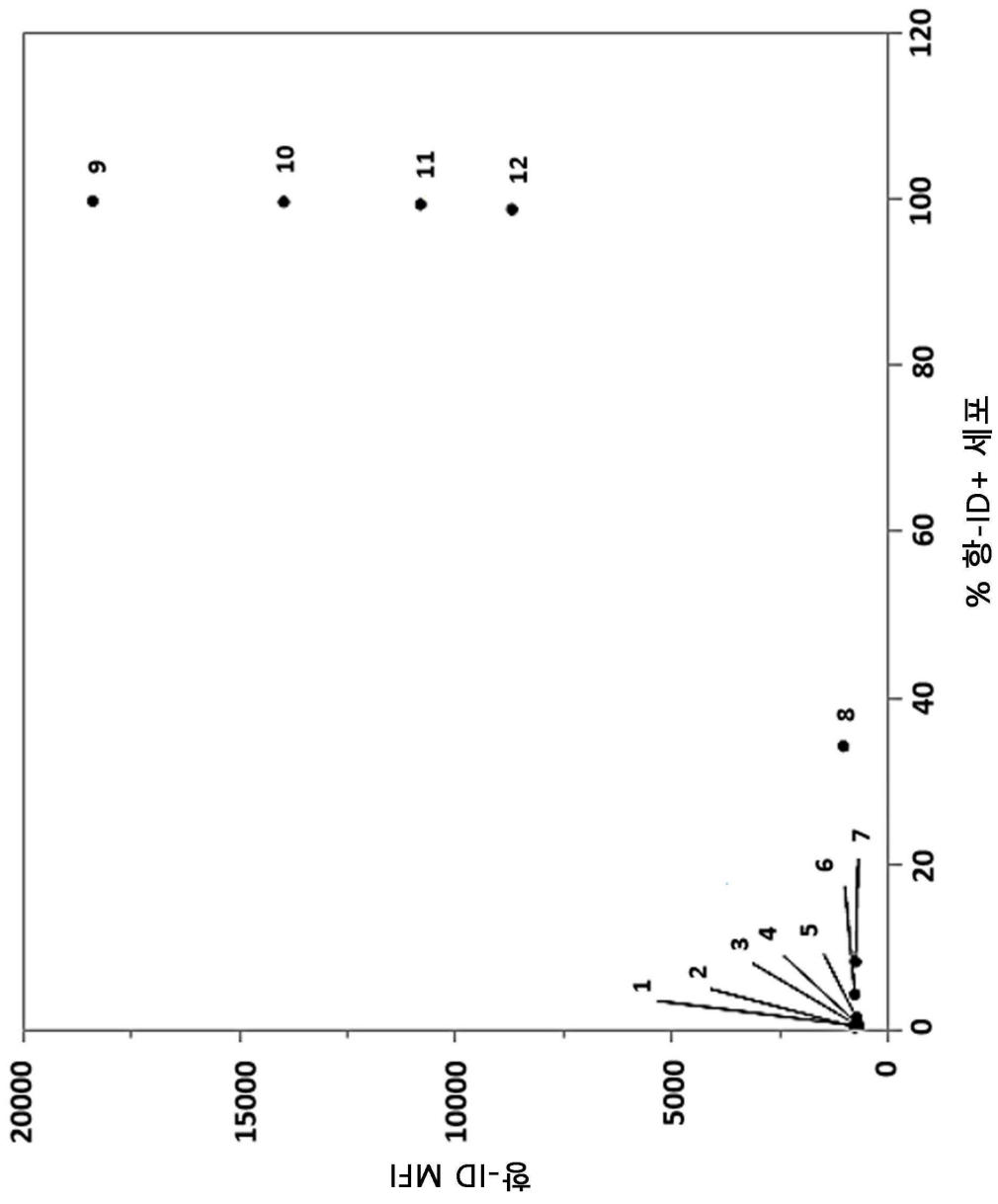
119	GATATCCAGATGACACAGACTACATCCTCCCTGTCTG CCTCTCTGGGAGACAGAGTCACCATCAGTTGCAGTGC AAGTCAGGGCATTAGAAATTATTTAAACTGGTATCAG CAGAAACCAGATGGAAGTGTAAACTCCTGATCTATT ACACATCAAATTTACACTCAGGAGTCCCATCAAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGATTATCTCTCACC ATCAGCAACCTGGAACCTGAAGATATTGCCACTTACT ATTGTCAGCAGTATAATAACCTTCTCGGACGTTCGG TGGAGGCACCAAGCTGGAATCAAACGGGCTGATGC TGCACCAACTGTATCCATCTTCCCACCATCCAGTGAG CAGTTAACATCTGGAGGTGCCTCAGTCGTGTGCTTCT TGAACAACCTTACCCCAAAGACATCAATGTCAAGTG GAAGATTGATGGCAGTGAACGACAAAATGGCGTCCT GAACAGTTGACTGATCAGGACAGCAAAGACAGCAC CTACAGCATGAGCAGCACCCCTCACGTTGACCAAGGA CGAGTATGAACGACATAACAGCTATACCTGTGAGGC CACTCACAAGACATCAACTTACCCATTGTCAAGAGC TTCAACAGGAATGAGTGTTAG	경쇄; 뉴클레오타이드 (클론 16)
120	CAGGTCCAGCTACAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTG AAGCCTGGGGCTTCAAGTGAAGATATCCTGCAAGGCTT CTGGCTACACCTTCACTGACTTCTATATAAACTGGGT GAAGCAGAGGCCTGGACAGGGACTTGAGTGGATTGG ATGGATTTTCTAGAAAGTGGTAGTACTTACTACAAT GAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACTTAGTGTAGAC AAATCTCCATCACAGCCTACATGTTGCTCAGCAGCC TGACCTCTGAGGACTCTGCGGTCTATTTCTGTGCAAG GGGGGATGGTTACTCTGGAGCTATGGACTACTGGGGT CAAGGAACCTCAGTACCCGTCTCCTCA	VH; 뉴클레오타이드 (클론 16)
121	GATATCCAGATGACACAGACTACATCCTCCCTGTCTG CCTCTCTGGGAGACAGAGTCACCATCAGTTGCAGTGC AAGTCAGGGCATTAGAAATTATTTAAACTGGTATCAG CAGAAACCAGATGGAAGTGTAAACTCCTGATCTATT ACACATCAAATTTACACTCAGGAGTCCCATCAAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGATTATCTCTCACC ATCAGCAACCTGGAACCTGAAGATATTGCCACTTACT ATTGTCAGCAGTATAATAACCTTCTCGGACGTTTCGG TGGAGGCACCAAGCTGGAATCAA	VL; 뉴클레오타이드 (클론 16)
122	MGWSWIFLFLLSGTAGVHC	리더 서열; 중쇄 (클론 16)
123	ATGGGATGGAGCTGGATCTTCTCTCTCCTCTGTCAG GAACTGCAGGTGTCCATTGC	리더 서열; 중쇄, 뉴클레오타이드 (클론 16)

[1290]

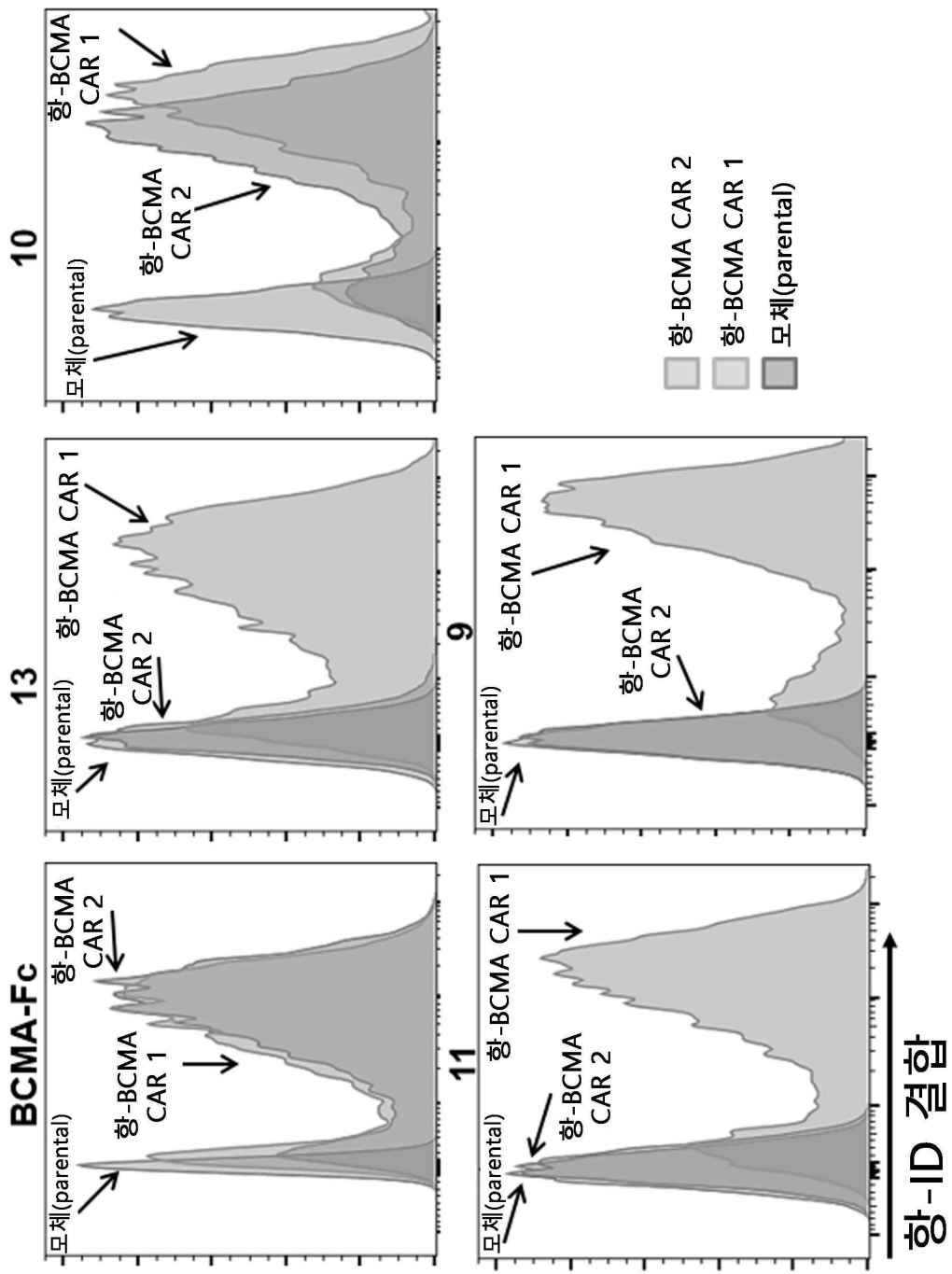
124	MSSAQFLGLLLLCFQGTRC	리더 서열; 경쇄 (클론 16)
125	ATGTCCTCTGCTCAGTTCCTTGGTCTCCTGTTGCTCTG TTTTCAAGGTACCAGATGT	리더 서열; 경쇄, 뉴클레오타이드 (클론 16)
126	GSGEGRGSLLLTCGDVEENPGP	T2A 펩타이드 (aa)
127	LEGGEGRGSLLLTCGDVEENPGPR	T2A 펩타이드 (aa)
128	ATNFSLLKQAGDVEENPGP	P2A 펩타이드 (aa)
129	GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP	P2A 펩타이드 (aa)
130	QCTNYALLKLAGDVESNPGP	E2A 펩타이드 (aa)
131	GSGQCTNYALLKLAGDVESNPGP	E2A 펩타이드 (aa)
132	VKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP	F2A 펩타이드 (aa)
133	GSGVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP	F2A 펩타이드 (aa)
134	EGRGSLLLTCGDVEENPGP	T2A 펩타이드

[1291]

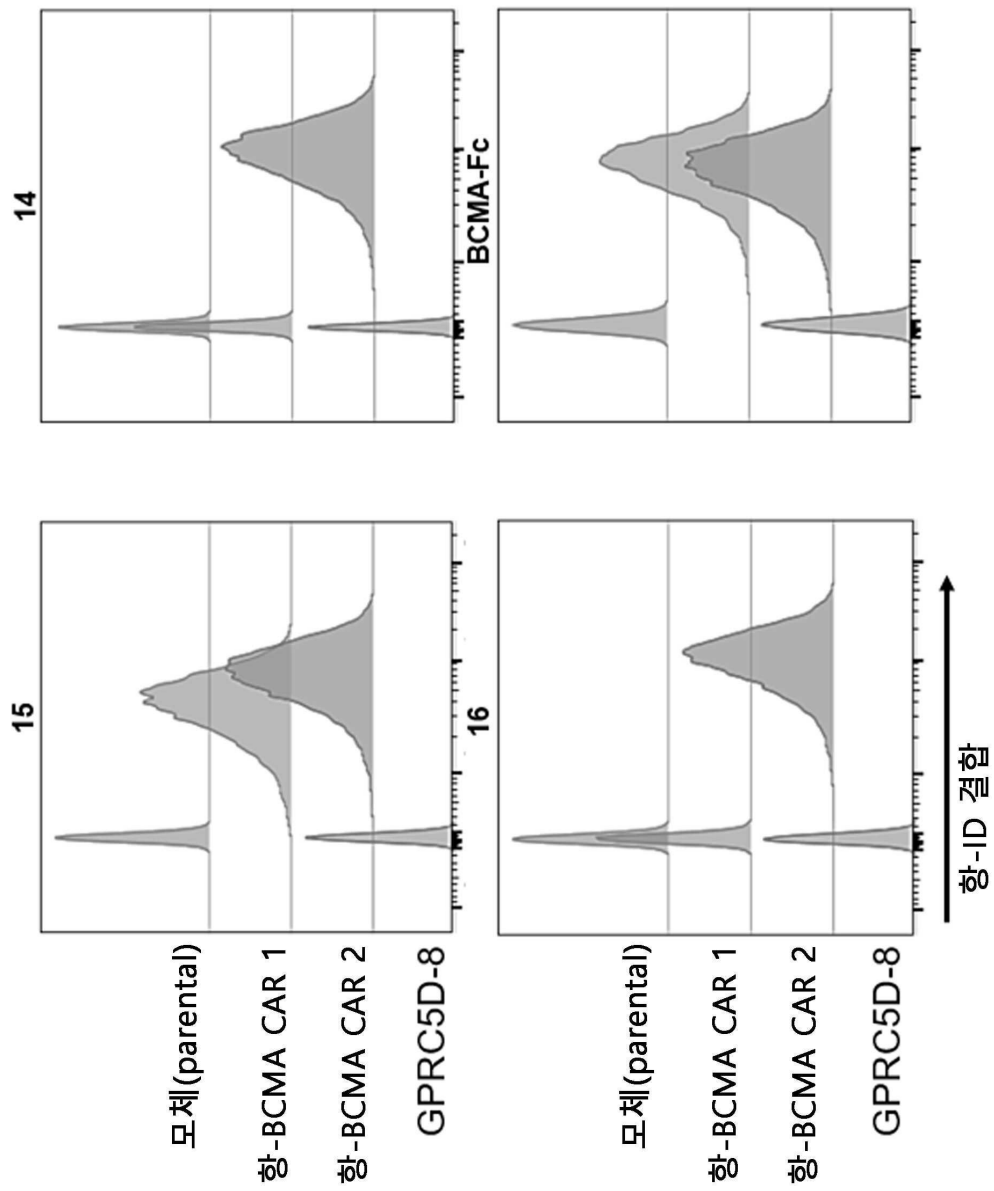
도면  
도면1



도면2

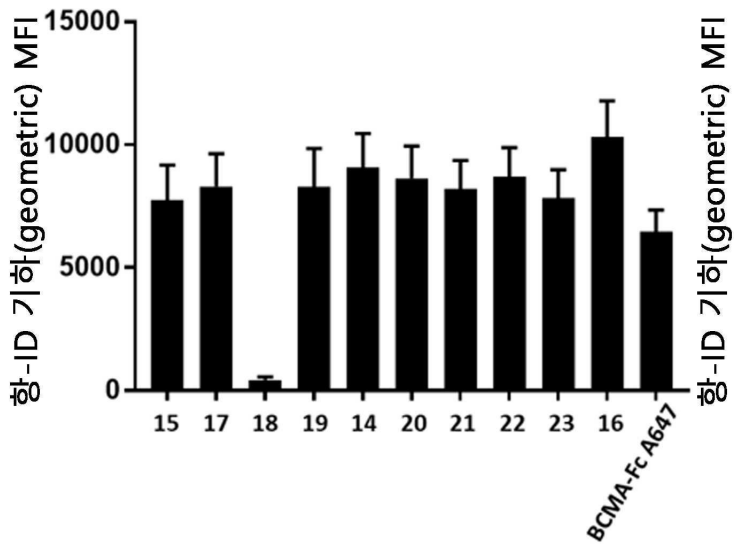


도면3a

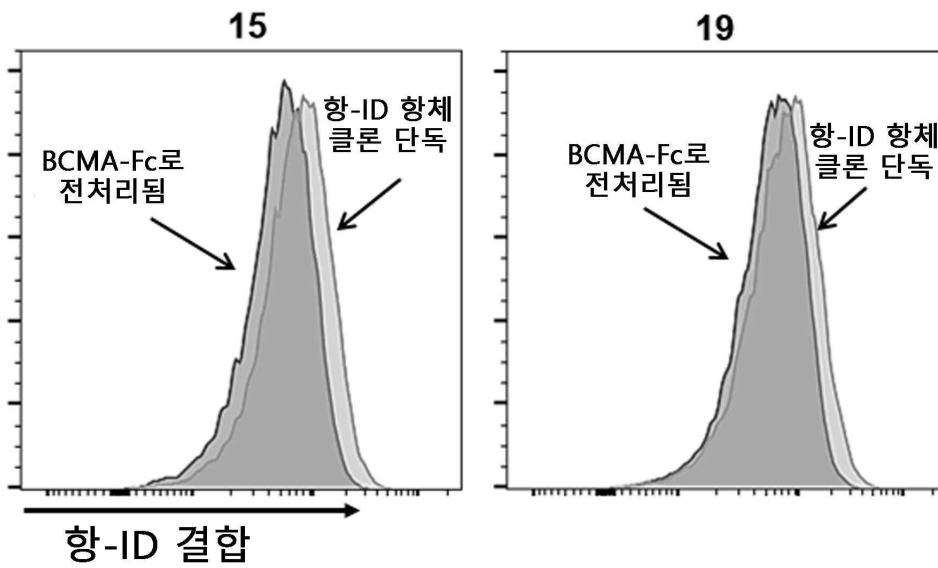




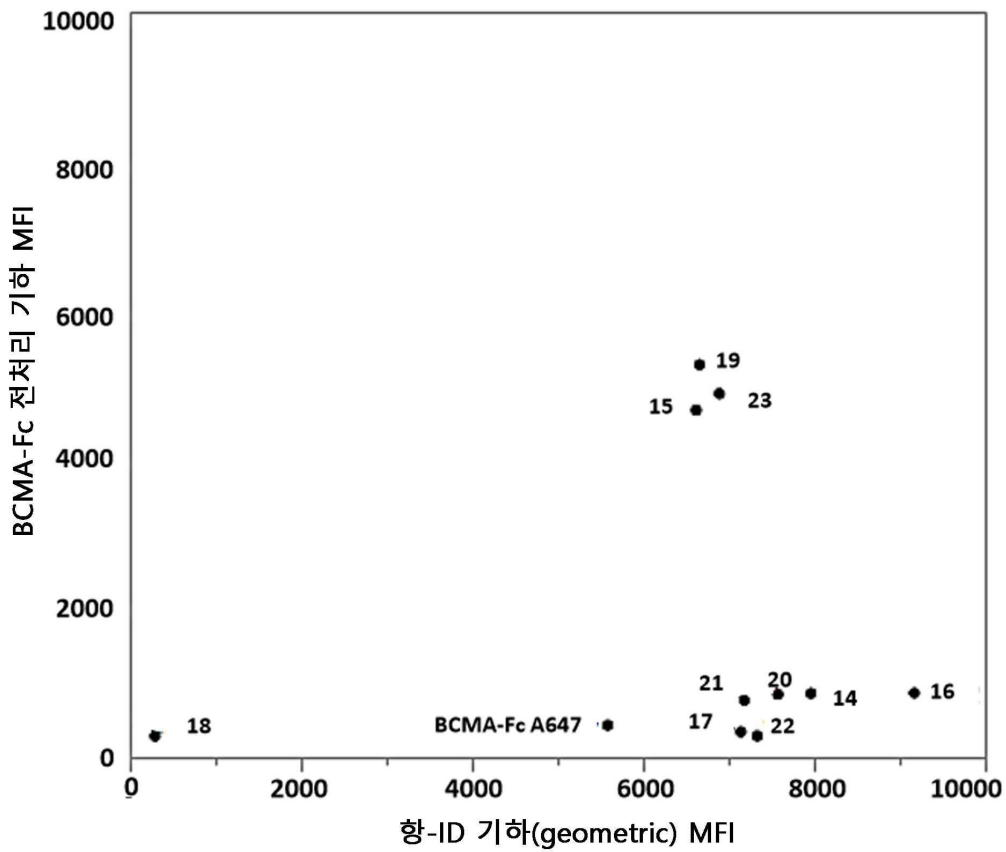
도면3b



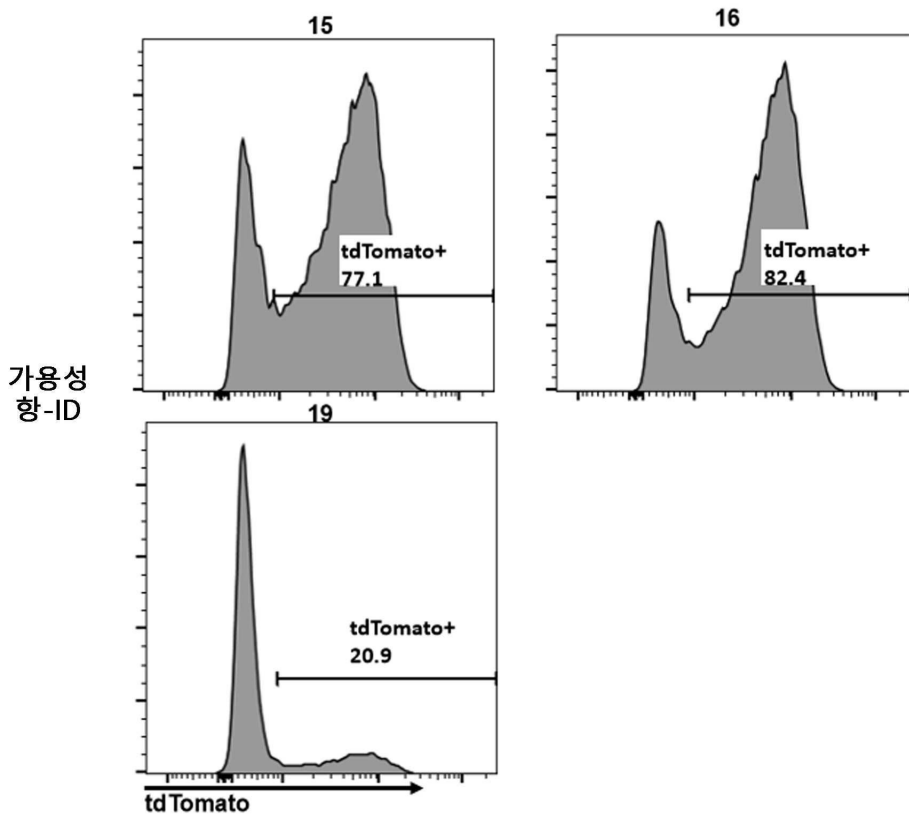
도면4a



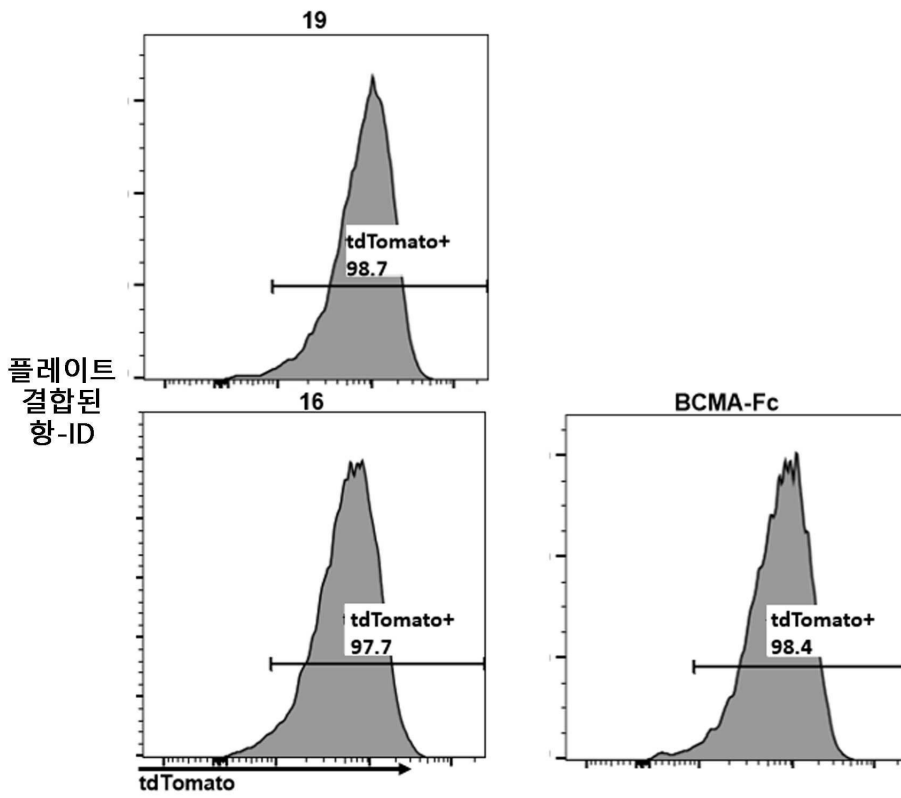
도면4b



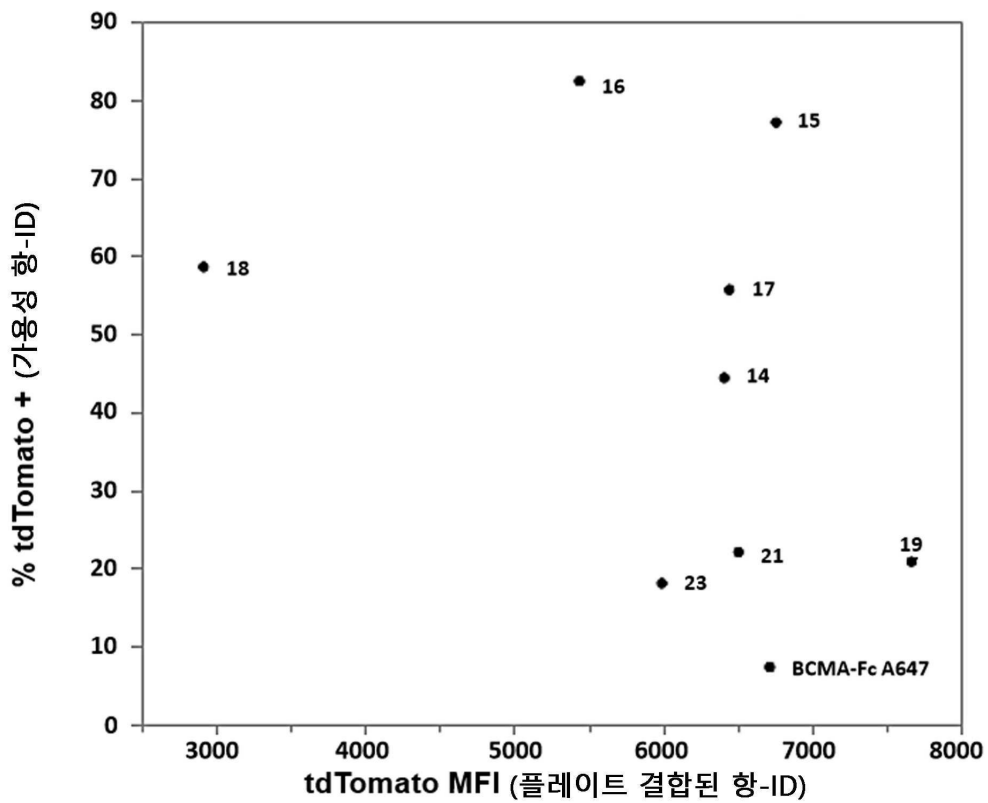
도면5a



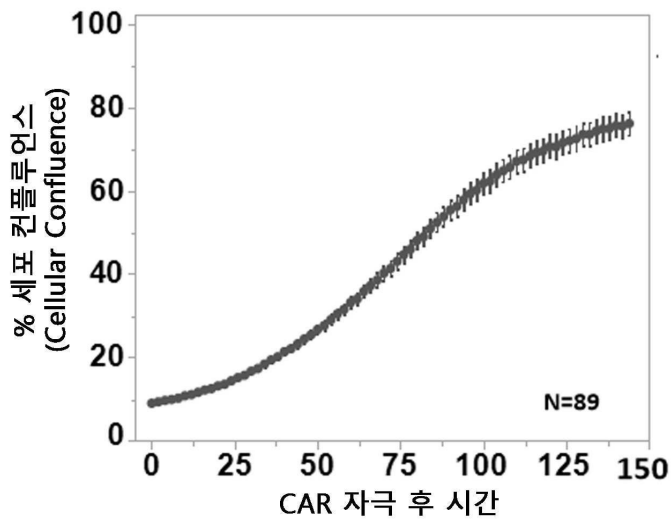
도면5b



도면5c



도면6



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Juno Therapeutics, Inc.

<120> ANTI-IDIOTYPIC ANTIBODIES TO

BCMA-TARGETED BINDING DOMAINS AND RELATED COMPOSITIONS AND METHODS

<130> 735042017940

<140> Not Yet Assigned

<141> Concurrently Herewith

<150> US 62/945,065

<151> 2019-12-06

<150> US 63/061,763

<151> 2020-08-05

<150> US 63/109,839

<151> 2020-11-04

<160> 134

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR-H1; Kabat (Target Antibody 1)

<400> 1

Ser Tyr Trp Ile Gly

1                    5

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR-H2; Kabat (Target Antibody 1)

<400> 2

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

1                    5                    10                    15

Gly

<210> 3

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR-H3; Kabat, Chothia; AbM (Target Antibody 1)

<400> 3

Tyr Ser Gly Ser Phe Asp Asn

1                    5

<210> 4

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR-H1; Chothia (Target Antibody 1)

<400> 4

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr

1                    5

<210> 5



<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR-H2; Chothia (Target Antibody 1)

<400> 5

Tyr Pro Gly Asp Ser Asp

1                    5

<210> 6

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR-H1; AbM (Target Antibody 1)

<400> 6

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly

1                    5                    10

<210> 7

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR-H2; AbM (Target Antibody 1)

<400> 7

Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg

1                    5                    10

<210> 8

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR-L1; Kabat, Chothia, AbM (Target Antibody 1)

<400> 8

Ser Gly Thr Ser Ser Asn Ile Gly Ser His Ser Val Asn

1 5 10

<210> 9

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR-L2; Kabat, Chothia, AbM (Target Antibody 1)

<400> 9

Thr Asn Asn Gln Arg Pro Ser

1 5

<210> 10

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR-L3; Kabat, Chothia, AbM (Target Antibody 1)

<400> 10

Ala Ala Trp Asp Gly Ser Leu Asn Gly Leu Val

1 5 10

<210> 11

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VH (Target Antibody 1)

<400>

> 11

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50

55

60

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

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 12

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

VL (Target Antibody 1)

<400> 12

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Met Ser Cys Ser Gly Thr Ser Ser Asn Ile Gly Ser His

20 25 30

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

35 40 45

Ile Tyr Thr Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Gly Ser Leu

85 90 95

Asn Gly Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

100 105 110

<210> 13

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> scFv (Target Antibody 1)

<400> 13

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

1                    5                    10                    15  
Arg Val Thr Met Ser Cys Ser Gly Thr Ser Ser Asn Ile Gly Ser His

                  20                    25                    30  
Ser Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

                  35                    40                    45  
Ile Tyr Thr Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

                  50                    55                    60  
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln

65                    70                    75                    80  
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Gly Ser Leu

                  85                    90                    95  
Asn Gly Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser

                  100                    105                    110  
Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

                  115                    120                    125  
Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys

                  130                    135                    140  
Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser

                  145                    150                    155                    160  
Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly

                  165                    170                    175  
Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr

                  180                    185                    190  
Ser Pro Ser Phe Gln Gly His Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile

                  195                    200                    205

Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala  
 210 215 220

Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Ser Gly Ser Phe Asp Asn Trp Gly Gln  
 225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 245

<210> 14

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker

<400> 14

Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Glu Met Ala  
 20

<210> 15

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR-H1; Kabat (Target Antibody 2)

<400> 15

Asp Tyr Tyr Val Tyr

1 5

<210> 16

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR-H2; Kabat (Target Antibody 2)

<400> 16

Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln



1                    5                    10                    15

Gly

<210> 17

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR-H3; Kabat, Chothia; AbM (Target Antibody 2)

<400> 17

Ser Gln Arg Asp Gly Tyr Met Asp Tyr

1                    5

<210> 18

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR-H1; Chothia (Target Antibody 2)

<400> 18

Gly Tyr Thr Phe Ile Asp Tyr

1                    5

<210> 19

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR-H2; Chothia (Target Antibody 2)

<400> 19

Asn Pro Asn Ser Gly Gly

1                    5

<210> 20

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR-H1; AbM (Target Antibody 2)

<400> 20

Gly Tyr Thr Phe Ile Asp Tyr Tyr Val Tyr

1                    5                    10

<210> 21

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR-H2; AbM (Target Antibody 2)

<400> 21

Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn

1                    5                    10

<210> 22

<211> 8

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR-L1; Kabat, Chothia, AbM (Target Antibody 2)

<400> 22

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly

1                    5

<210> 23

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR-L2; Kabat, Chothia, AbM (Target Antibody 2)

<400> 23

Glu Asp Ser Lys Arg Pro Ser

1                    5

<210> 24

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR-L3; Kabat, Chothia, AbM (Target Antibody 2)

<400> 24

Ser Ser Asn Thr Arg Ser Ser Thr Leu Val

1 5 10

<210> 25

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VH (Target Antibody 2)

<400> 25

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 26

<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL (Target Antibody 2)

<400> 26

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

1                    5                    10                    15

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

                  20                    25                    30

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

                  35                    40                    45

Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly

                  50                    55                    60

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

65                    70                    75                    80

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

                  85                    90                    95

Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

                  100                    105

<210> 27

<211> 244

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220>

<223> scFv (Target Antibody 2)

<400> 27

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

1                    5                    10                    15

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

                  20                    25                    30

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

                  35                    40                    45

Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser

100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Glu Val

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Ser Gln Arg Asp Gly Tyr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

225 230 235 240

Thr Val Ser Ser

<210> 28

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>



<223> CDR-H1; Kabat (clone 15)

<400> 28

Ser Tyr Trp Met Asn

1 5

<210> 29

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR-H2; Kabat (clone 15)

<400> 29

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

1 5 10 15

Gly

<210> 30

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR-H3; Kabat, Chothia, AbM (clone 15)

<400> 30

Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Val

1 5

<210> 31

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR-H1; Chothia (clone 15)

<400> 31

Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr

1 5

<210> 32

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR-H2; Chothia (clone 15)

<400> 32

Tyr Pro Gly Asn Gly Glu

1                    5

<210> 33

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR-H1; AbM (clone 15)

<400> 33

Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp Met Asn

1                    5                    10

<210> 34

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR-H2; AbM (clone 15)

<400> 34

Gln Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Glu Thr Asn

1                    5                    10

<210> 35

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR-L1; Kabat, Chothia, AbM (clone 15)

<400> 35

Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr Leu Ala

1                    5                    10

<210> 36

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR-L2; Kabat, Chothia, AbM (clone 15)

<400> 36

Asn Ala Tyr Thr Leu Ala Glu

1                    5

<210> 37

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR-L3; Kabat, Chothia, AbM (clone 15)

<400> 37

Gln His His Tyr Gly Thr Pro Trp Thr

1                    5

<210> 38

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VH (clone 15)

<400> 38

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

1                    5                    10                    15

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

20                    25                    30

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

35                    40                    45

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

50 55 60  
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Ile Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80  
 Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95  
 Ala Arg Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Thr Gly Thr Thr Val

100 105 110  
 Thr Val Ser Ser

115

<210> 39

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL (clone 15)

<400> 39

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

1 5 10 15  
 Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr

20 25 30  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro His Leu Leu Val

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

50 55 60  
 Ser Gly Ser Asp Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80  
 Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Trp

85 90 95  
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 40

<211> 440

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Heavy chain (clone 15)

<400> 40

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr  
                     20                      25                      30

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

Gly Gln Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Glu Thr Asn Asn Asn Gly Lys Phe  
                     50                      55                      60

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

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

Ala Arg Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Thr Gly Thr Thr Val  
                     100                      105                      110

Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala  
                     115                      120                      125

Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu  
                     130                      135                      140

Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly  
 145                      150                      155                      160

Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp  
                     165                      170                      175

Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro  
                     180                      185                      190

Ser Gln Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys  
                     195                      200                      205



Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile  
 210 215 220

Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro  
 225 230 235 240

Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val  
 245 250 255

Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val  
 260 265 270

Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln  
 275 280 285

Ile Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln  
 290 295 300

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala  
 305 310 315 320

Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro  
 325 330 335

Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala  
 340 345 350

Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asn Phe Phe Pro Glu  
 355 360 365

Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr  
 370 375 380

Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr  
 385 390 395 400

Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe  
 405 410 415

Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys  
 420 425 430

Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys  
 435 440

<210> 41

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Light chain (clone 15)

<400> 41

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

1                    5                    10                    15  
 Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr

                  20                    25                    30  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro His Leu Leu Val

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

                  50                    55                    60  
 Ser Gly Ser Asp Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro

65                    70                    75                    80  
 Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Trp

                  85                    90                    95  
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala

                  100                    105                    110  
 Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly

                  115                    120                    125  
 Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile

                  130                    135                    140  
 Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu

145                    150                    155                    160  
 Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser

                  165                    170                    175  
 Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr

                  180                    185                    190  
 Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser

                  195                    200                    205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys

210

<210> 42

<211> 1323

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Heavy chain (clone 15)

<400> 42

caggttcagc tgcagcagtc tggggctgag ctggtgaagc ctggggcctc agtgaagatt 60  
 tctctgaaag ctcttgcta cgcattcagt agctactgga tgaactgggt gaagcagagg 120  
 cctggaaagg gtcttgaatg gattggacag atttatctg gaaatggtga aactaacaac 180  
 aacggaaagt tcaagggcaa ggccacactg actgcagaca tatcctccag cacagcctac 240

atgcagctca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aagagggggc 300  
 tggctacttcg atgtctgggg cacagggacc acggtcaccg tctcctcagc caaaacgaca 360  
 cccccatctg tctatccact ggcccctgga tctgctgccc aaactaactc catggtgacc 420  
 ctgggatgcc tggccaaggg ctatttccct gagccagtga cagtgcactg gaactctgga 480  
 tcctgtcca gcggtgtgca caccttccca gctgtcctgc agtctgacct ctacactctg 540  
 agcagctcag tgactgtccc ctccagcacc tggcccagcc agaccgtcac ctgcaacgtt 600  
 gcccccagg ccagcagcac caaggtggac aagaaaattg tgcccaggga ttgtggttgt 660  
 aagccttgca tatgtacagt cccagaagta tcactgtctc tcacttccc cccaaagccc 720

aaggatgtgc tcaccattac tctgactcct aaggtcacgt gtgttgggt agacatcagc 780  
 aaggatgata ccgaggtcca gttcagctgg ttgtgatg atgtggaggt gcacacagct 840  
 cagacgaaac cccgggagga gcagatcaac agcactttcc gttcagtcag tgaacttccc 900  
 atcatgcacc aggactggct caatggcaag gaggttcaat gcagggtcaa cagtgcagct 960  
 ttccctgccc ccatcgagaa aaccatctcc aaaaccaaag gcagaccgaa ggctccacag 1020  
 gtgtacacca ttccactcc caaggagcag atggccaagg ataaagtcag tctgacctgc 1080  
 atgataacaa acttcttccc tgaagacatt actgtggagt ggcagtgaa tgggcagcca 1140  
 gcggagaact acaagaacac tcagcccatc atggacacag atggctctta cttcgtctac 1200

agcaagctca atgtgcagaa gagcaactgg gaggcaggaa atactttcac ctgctctgtg 1260  
 ttacatgagg gcctgcacaa ccaccatact gagaagagcc tctcccactc tcttggtaaa 1320  
 tga 1323

<210> 43

<211> 645

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Light chain (clone 15)

<400> 43

```

gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga aactgtcacc 60
atcacatgtc gagcaagtga gaatatTTac agttatttag catggtatca gcagaaacag 120
ggaaaatctc CTCacTcct ggtctataat gcatacacct tagcagaagg tgtgccatca 180

agattcagtg gcagtggatc agacacacag ttttctctga agatcaacag tctgcagcct 240
gaagatTTtg ggaattatta ctgtcaacat cattatggta ctccgtggac gttcggTgga 300
ggcaccaagg tggaaatcaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 360
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttctTgaa caacttctac 420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 645
    
```

<210> 44

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Leader sequence; heavy chain (clone 15)

<400> 44

```

Met Glu Trp Pro Leu Ile Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly
 1           5           10          15
Val Gln Ser
    
```

<210> 45

<211> 57

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Leader sequence; heavy chain (clone 15)

<400> 45

atggaatggc ctttgatctt tctcttctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt ccaatcc 57

<210> 46

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Leader sequence; light chain (clone 15)

<400> 46

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

1                    5                    10                    15

Gly Ala Arg Cys

20

<210> 47

<211> 60

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Leader sequence; light chain (clone 15)

<400> 47

atgagtgtgc ccaactcaggt cctgggggttg ctgctgctgt ggcttacagg tgccagatgt 60

<210> 48

<211> 348

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VH (clone 15)

<400> 48

caggttcage tgcagcagtc tgggctgag ctggtgaagc ctggggcctc agtgaagatt 60

tcttgcaaag ctctggcta cgcattcagt agctactgga tgaactgggt gaagcagagg 120

cctggaaagg gtcttgaatg gattggacag atttatctg gaaatggtga aactaacaac 180



aacggaaagt tcaagggcaa ggccacactg actgcagaca tatcctccag cacagcctac 240  
 atgcagctca gcagcctgac atctgaggac tctgcgtct atttctgtgc aagagggggc 300  
 tggtaacttcg atgtctgggg cacagggacc acggtcaccg tctcctca 348

<210> 49

<

211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL (clone 15)

<400> 49

gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga aactgtcacc 60  
 atcacatgtc gagcaagtga gaatatttac agttatttag catggtatca gcagaaacag 120  
 ggaaaatctc ctcacctct ggtctataat gcatacacct tagcagaagg tgtgcatca 180  
 agattcagtg gcagtggatc agacacacag tttctctga agatcaacag tctgcagcct 240  
 gaagattttg ggaattatta ctgtcaacat cattatggtta ctccgtggac gttcgggtgga 300  
 ggcaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 50

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Spacer

<400> 50

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



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



<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR-H3; Kabat, Chothia, AbM (clone 10)

<400> 54

His Gly Tyr Tyr Trp Tyr Phe Asp Val

1 5

<210> 55

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR-H1; Chothia (clone 10)

<400> 55

Gly Phe Asp Phe Ser Arg Tyr

1 5

<210> 56

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR-H2; Chothia (clone 10)

<400> 56

Asn Pro Asp Ser Ser Thr

1 5

<210> 57

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR-H1; AbM (clone 10)

<400> 57

Gly Phe Asp Phe Ser Arg Tyr Trp Met Ser

1 5 10



<210> 58

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR-H2; AbM (clone 10)

<400> 58

Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn

1                    5                    10

<210> 59

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR-L1; Kabat, Chothia, AbM (clone 10)

<400> 59

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn

1                    5                    10

<210> 60

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR-L2; Kabat, Chothia, AbM (clone 10)

<400> 60

Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser

1                    5

<210> 61

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR-L3; Kabat, Chothia, AbM (clone 10)

<400> 61

Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr

1 5

<210> 62

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VH (clone 10)

<400> 62

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg His Gly Tyr Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr

100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 63

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL (clone 10)

<400> 63

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly  
 1                    5                    10                    15

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

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile  
                   35                    40                    45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln  
 65                    70                    75                    80

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

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

<210> 64

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Heavy chain (clone 10)

<400> 64

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Arg Tyr  
                   20                    25                    30

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

Gly Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Thr Pro Ser Leu  
                   50                    55                    60

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

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



Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln  
                   340                          345                          350  
 Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe  
                   355                          360                          365  
 Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu  
                   370                          375                          380  
 Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe  
 385                          390                          395                          400  
 Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn  
                   405                          410                          415  
 Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr  
                   420                          425                          430  
 Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys  
                   435                          440  
 <210> 65  
 <211> 214  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> Light chain (clone 10)  
 <400> 65  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly  
   1                  5                          10                          15  
 Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr  
                   20                          25                          30  
  
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile  
                   35                          40                          45  
 Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
                   50                          55                          60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln  
 65                          70                          75                          80  
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr



85

90

95

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

100

105

110

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

115

120

125

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

130

135

140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu

145

150

155

160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser

165

170

175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr

180

185

190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser

195

200

205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys

210

<210> 66

<211> 1329

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Heavy chain (clone 10)

<400> 66

gaggtgaage ttctcgagtc tggaggtggc ctggtgcagc ctggaggatc cctgaaactc 60  
 tcctgtgcag cctcaggatt cgattttagt agatactgga tgagttgggt ccggcaggct 120  
 ccaggaaaag ggctagaatg gattggagaa attaatccag atagcagtac gataaactat 180  
 acgcatctc taaaggataa attcatcatic tccagagaca acgcaaaaa tacgctgtac 240  
 ctgcaaatga gcaaagtgag atctgaggac acagcccttt attactgtgc aagacatggt 300  
 tactactggt acttcgatgt ctggggcgca gggaccacgg tcaccgtctc ctgagccaaa 360  
 acgacacccc catctgteta tccactggcc cctggatctg ctgcccacaa taactccatg 420

gtgacctgg gatgcctggt caaggctat ttccctgagc cagtgacagt gacctggaac 480  
 tctggatccc tgtccagcgg tgtgcacacc ttcccagctg tcctgcagtc tgacctctac 540  
 actctgagca gctcagtgac tgtcccctcc agcacctggc ccagcggagac cgtcacctgc 600  
 aacgttgccc acccggccag cagcaccaag gtggacaaga aaattgtgcc cagggattgt 660  
 ggttgtaage cttgcatatg tacagtcca gaagtatcat ctgtcttcat cttccccca 720  
 aagccaagg atgtgctcac cattactctg actcctaagg tcacgtgtgt tgtggtagac 780  
 atcagcaagg atgatcccga ggtccagttc agctggtttg tagatgatgt ggaggtgcac 840  
 acagctcaga cgcaaccccg ggaggagcag ttcaacagca ctttccgctc agtcagtga 900

cttcccatca tgcaccagga ctggctcaat ggcaaggagt tcaaatgcag ggtcaacagt 960  
 gcagctttcc ctgccccat cgagaaaacc atctcaaaa ccaaaggcag accgaaggct 1020  
 ccacaggtgt acaccattcc acctcccaag gagcagatgg ccaaggataa agtcagtctg 1080  
 acctgcatga taacagactt cttccctgaa gacattactg tggagtggca gtggaatggg 1140  
 cagccagcgg agaactacaa gaacctcag cccatcatgg acacagatgg ctcttacttc 1200  
 gtctacagca agctcaatgt gcagaagagc aactgggagg caggaaatac tttcacctgc 1260  
 tctgtgttac atgagggect gcacaaccac catactgaga agagcctctc ccactctcct 1320  
 ggtaaatga 1329

<210> 67

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VH (clone 10)

<400> 67

gaggtgaagc ttctcgagtc tggaggtggc ctggtgcagc ctggaggatc cctgaaactc 60  
 tcctgtgcag cctcaggatt cgattttagt agatactgga tgagtgggt ccggcaggct 120  
 ccagggaaag ggctagaatg gattggagaa attaatccag atagcagtac gataaactat 180  
 acgccatctc taaaggataa attcatcadc tccagagaca acgcaaaaa tacgctgtac 240  
 ctgcaaatga gcaaagtgag atctgaggac acagcccttt attactgtgc aagacatggt 300  
 tactactggt acttcgatgt ctggggcgca gggaccacgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 68

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL (clone 10)

<400> 68

gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgct ctctgggaga cagagtcacc 60  
 atcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120  
 gatggaactg ttaaactcct gatctactac acatcaagat tacactcagg agtcccatca 180  
 aggttcagt ggcagtggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggagcaa 240  
 gaagatattg ccaattactt ttgccaacag ggtaatacgc ttccgtacac gttcggaggg 300  
 gggaccaagc tggaaataaa a 321

<210> 69

<211> 645

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Light chain (clone 10)

<400> 69

gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgct ctctgggaga cagagtcacc 60  
 atcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120  
 gatggaactg ttaaactcct gatctactac acatcaagat tacactcagg agtcccatca 180  
 aggttcagt ggcagtggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggagcaa 240  
 gaagatattg ccaattactt ttgccaacag ggtaatacgc ttccgtacac gttcggaggg 300  
 gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctglatecat cttcccacca 360

tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gtttctttaa caacttctac 420  
 cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480  
 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540  
 ttgaccaagg acgagatfga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600  
 tcaacttca ccaattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 645

<210> 70

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Leader sequence; heavy chain (clone 10)

<400> 70

Met Asp Phe Gly Leu Ile Phe Phe Ile Val Ala Leu Leu Lys Gly Val

1                    5                    10                    15  
Gln Cys

<210> 71

<211> 54

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Leader sequence; heavy chain (clone 10)

<400> 71

atggattttg ggctgatttt ttttattggt gctcttttaa aaggggtcca gtgt                    54

<210> 72

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Leader sequence; light chain (clone 10)

<400> 72

Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln Gly

1                    5                    10                    15

Thr Arg Cys

<210> 73

<211> 57

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Leader sequence; light chain (clone 10)

<400> 73

atgtcctctg ctcagttcct tggctcctg ttgctctggt ttcaaggtac cagatgt                    57

<210> 74

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR-H1; Kabat (clone 19)

<400> 74

Ala Tyr Trp Ile Glu

1                    5

<210> 75

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR-H2; Kabat (clone 19)

<400> 75

Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Ile Thr Lys Tyr Ser Glu Lys Phe Lys

1                    5                    10                    15

Gly

<210> 76

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR-H3; Kabat, Chothia, AbM (clone 19)

<400> 76

Asp Tyr Tyr Ser Asp Asn Tyr

1                    5

<210> 77

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR-H1; Chothia (clone 19)

<400> 77

Gly Tyr Thr Phe Thr Ala Tyr

1                    5

<210> 78

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR-H2; Chothia (clone 19)

<400> 78

Leu Pro Gly Ser Gly Ile

1                    5

<210> 79

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR-H1; AbM (clone 19)

<400> 79

Gly Tyr Thr Phe Thr Ala Tyr Trp Ile Glu

1                    5                    10

<210> 80

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR-H2; AbM (clone 19)

<400> 80

Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Ile Thr Lys

1                    5                    10

<210> 81

<211> 16



<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR-L1; Kabat, Chothia, AbM (clone 19)

<400> 81

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

1                    5                    10                    15

<210> 82

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR-L2; Kabat, Chothia, AbM (clone 19)

<400> 82

Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser

1                    5

<210> 83

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR-L3; Kabat, Chothia, AbM (clone 19)

<400> 83

Trp Gln Gly Thr Leu Phe Pro Tyr Thr

1                    5

<210> 84

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VH (clone 19)

<400> 84

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

1                    5                    10                    15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Thr Gly Tyr Thr Phe Thr Ala Tyr  
 20 25 30

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

Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Ile Thr Lys Tyr Ser Glu Lys Phe  
 50 55 60

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

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

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

Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 85  
 <211> 112  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> VL (clone 19)  
 <400> 85

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser  
 20 25 30

Asp Gly Arg Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser  
 35 40 45

Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro  
 50 55 60

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

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

85 90 95  
 Thr Leu Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 86

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Heavy chain (clone 19)

<400> 86

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Ile Thr Lys Tyr Ser Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Phe Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Ser Asp Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165                                 170                                 175  
 Leu Tyr Thr Met Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro  
 180                                 185                                 190  
 Ser Gln Thr Val Thr Cys Ser Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Thr  
 195                                 200                                 205  
 Val Asp Lys Lys Leu Glu Pro Ser Gly Pro Ile Ser Thr Ile Asn Pro  
 210                                 215                                 220  
 Cys Pro Pro Cys Lys Glu Cys His Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Glu  
  
 225                                 230                                 235                                 240  
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asn Ile Lys Asp Val Leu  
 245                                 250                                 255  
 Met Ile Ser Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser  
 260                                 265                                 270  
 Glu Asp Asp Pro Asp Val Arg Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu  
 275                                 280                                 285  
 Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr  
  
 290                                 295                                 300  
 Ile Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser  
 305                                 310                                 315                                 320  
 Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ser Pro  
 325                                 330                                 335  
 Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Ile Lys Gly Leu Val Arg Ala Pro Gln  
 340                                 345                                 350  
 Val Tyr Ile Leu Pro Pro Pro Ala Glu Gln Leu Ser Arg Lys Asp Val  
  
 355                                 360                                 365  
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Val Gly Phe Asn Pro Gly Asp Ile Ser Val  
 370                                 375                                 380  
 Glu Trp Thr Ser Asn Gly His Thr Glu Glu Asn Tyr Lys Asp Thr Ala  
 385                                 390                                 395                                 400  
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asp  
 405                                 410                                 415

Ile Lys Thr Ser Lys Trp Glu Lys Thr Asp Ser Phe Ser Cys Asn Val  
 420 425 430  
 Arg His Glu Gly Leu Lys Asn Tyr Tyr Leu Lys Lys Thr Ile Ser Arg  
 435 440 445  
 Ser Pro Gly Lys  
 450  
 <210> 87  
 <211> 219  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> Light chain (clone 19)  
 <400> 87  
 Asp Val Val Met Thr Gln Ile Pro Leu Thr Leu Ser Val Thr Ile Gly  
 1 5 10 15  
 Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser  
 20 25 30  
 Asp Gly Arg Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser  
 35 40 45  
 Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro  
 50 55 60  
 Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile  
 65 70 75 80  
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly  
 85 90 95  
 Thr Leu Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105 110  
 Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu  
 115 120 125  
 Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe  
 130 135 140

Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg

145 150 155 160

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

165 170 175

Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu

180 185 190

Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser

195 200 205

Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys

210 215

<210> 88

<211> 1359

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Heavy chain (clone 19)

<400> 88

caggttcagc tgcagcagtc tggagctgag ctgatgaagc ctggggcctc agtgaagctt 60  
 tcttgaagg ctactggcta cacattcact gcctactgga tagagtgggt aaagcagagg 120  
 cctggacatg gccttgagtg gattggagag attttacctg gaagtggat tactaaatac 180  
 agtgagaagt tcaagggcaa ggccacattc actgcagata catctccaa tacagcctac 240  
 atgcaactca gcagcctgac aactgaggac tctgcatct attactgtgc aagagactac 300  
 tatagtgaca actactgggg tcaaggaacc tcagtcaccg tctcctcagc caaaacaaca 360

ccccatcag tetatccact ggcccctggg tgtggagata caactggttc ctctgtgact 420  
 ctgggatgcc tggtaaggg ctacttccct gagtcaagta ctgtgacttg gaactctgga 480  
 tcctgtcca gcagtgtgca caccttcca gctctcctgc agtctggact ctacactatg 540  
 agcagctcag tgactgtccc ctccagcacc tggccaagtc agaccgtcac ctgcagcgtt 600  
 gctcaccag ccagcagcac cacggtggac aaaaaacttg agcccagcgg gcccatttca 660  
 acaatcaacc cctgtcctcc atgcaaggag tgtcacaat gccagctcc taacctcag 720  
 ggtggacat ccgtttcat ctccctcca aatatcaagg atgtactcat gatctcctg 780  
 acaccaagg tcacgtgtgt ggtggtggat gtgagcagg atgaccaga cgtccggatc 840



agctggtttg tgaacaact ggaagtacac acagctcaga cacaaccca tagagaggat 900  
 tacaacagta ctatccgggt ggtcagtgcc ctccccatcc agcaccagga ctggatgagt 960  
 ggcaaggagt tcaaatgcaa ggtcaacaac aaagacctcc catcacccat cgagagaacc 1020  
 atctcaaaaa ttaaagggt agtcagagct ccacaagtat acatcttgcc gccaccagca 1080  
 gagcagttgt ccaggaaaga tgtcagtctc acttgctggt tcgtgggctt caacctgga 1140  
 gacatcagtg tggagtggac cagcaatggg catcacagagg agaactaca ggacaccgca 1200  
 ccagtctggt actctgacgg ttcttacttc atatacagca agctcgatat aaaaacaagc 1260  
 aagtgggaga aaacagattc cttctcatgc aacgtgagac acgagggtct gaaaaattac 1320

tacctgaaga agaccatctc ccggtctccg ggtaaatga 1359

<210> 89

<211> 660

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Light chain (clone 19)

<400> 89

gatgttgtga tgaccagat tccactcaact ttgtcggtta ccattggaca accagcctcc 60  
 atctcttgca agtcaagtca gaggcctctta gatagtgatg gaaggacata tttgaattgg 120  
 ttgttacaga ggccaggcca gtctccaaag cgcctaactc atctggtgtc taaactggac 180  
 tctggagtcc ctgacaggtt cactggcagt ggatcagggc cagatttcac attgaaaatc 240  
 agcagagtgg aggctgagga tttgggagtt tattattgct ggcaaggtac actttttccg 300

tacacgttcg gaggggggac caagctggag ataaaacggg ctgatgctgc accaactgta 360  
 tccatcttcc caccatccag tgagcagtta acatctggag gtgcctcagt cgtgtgcttc 420  
 ttgaacaact tctacccaa agacatcaat gtcaagtga agattgatgg cagtgaacga 480  
 caaatggcg tctgaacag ttggactgat caggacagca aagacagcac ctacagcatg 540  
 agcagcacc tcacgttgac caaggacgag tatgaacgac ataacagcta tacctgtgag 600  
 gccactcaca agacatcaac ttcaccatt gtcaagagct tcaacaggaa tgagtgttag 660

<210> 90

<211> 348

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VH (clone 19)

<400> 90

caggttcage tgcagcagtc tggagctgag ctgatgaagc ctggggcctc agtgaagctt 60  
 tcttgcaagg ctactggcta cacattcact gcctactgga tagagtgggt aaagcagagg 120  
 cctggacatg gccttgagtg gattggagag attttacctg gaagtggat tactaaatac 180  
 agtgagaagt tcaagggcaa ggccacattc actgcagata catcctcaa tacagcctac 240  
 atgcaactca gcagcctgac aactgaggac tctgccatct attactgtgc aagagactac 300  
 tatagtaca actactgggg tcaaggaacc tcagtcaccg tctcctca 348

<210> 91

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL (clone 19)

<400> 91

gatgttgtga tgaccagat tccactcact ttgtcgttga ccattggaca accagcctcc 60  
 atctcttgca agtcaagtca gagcctctta gatagtgatg gaaggacata tttgaattgg 120  
 ttgttacaga ggccaggcca gtctccaaag cgctaatct atctggtgtc taaactggac 180  
 tctggagtcc ctgacaggtt cactggcagt ggatcagga cagatttcac attgaaaatc 240  
 agcagagtgg aggctgagga tttgggagtt tattattgct ggcaaggtac actttttccg 300  
 tacacgttcg gaggggggac caagctggag ataaaa 336

<210> 92

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Leader sequence; heavy chain (clone 19)

<400> 92

Met Glu Trp Thr Trp Val Phe Leu Phe Leu Leu Ser Val Thr Ala Gly

1                      5                      10                      15

Val His Ser

<210> 93

<211> 57

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Leader sequence; heavy chain (clone 19)

<400> 93

atggaatgga cctgggtctt tctcttctc ctgtcagtaa ctgcaggtgt ccaactcc 57

<210> 94

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Leader sequence; light chain (clone 19)

<400> 94

Met Ser Pro Ala Gln Phe Leu Phe Leu Leu Val Leu Trp Ile Arg Glu

1                    5                    10                    15

Thr Asn Gly

<210> 95

<211> 57

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Leader sequence; light chain (clone 19)

<400> 95

atgagtcttg cccagttcct gtttctgtta gtgctctgga ttcgggaaac caacggt 57

<210> 96

<211> 28

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> CD28 transmembrane domain

<400> 96

Met Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser

1 5 10 15

Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val

20 25

<210> 97

<211> 41

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> CD28 (amino acids 180-220 of P10747)

<400> 97

Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr

1 5 10 15

Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro

20 25 30

Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser

35 40

<210> 98

<211> 41

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> CD28 (LL to GG)

<400> 98

Arg Ser Lys Arg Ser Arg Gly Gly His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr

1 5 10 15

Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro

20 25 30

Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser

35 40

<210> 99

<211> 42

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> 4-1BB (amino acids 214-255 of Q07011.1)

<400> 99

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

<210> 100

<211> 112

<212> PRT

<213>

> Homo sapiens

<220>

<223> CD3-zeta derived intracellular signaling domain

<400> 100

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly  
 1                    5                    10                    15  
 Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr  
                   20                    25                    30  
 Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys  
                   35                    40                    45  
 Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys  
                   50                    55                    60  
 Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg  
 65                    70                    75                    80  
 Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala  
                   85                    90                    95  
 Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg  
                   100                    105                    110

<210> 101

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Spacer (IgG4hinge)

<400> 101

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

1                    5                    10

<210> 102

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Hinge-CH3 spacer

<400> 102

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

1                    5                    10                    15

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

20                    25                    30

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

35                    40                    45

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

50                    55                    60

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

65                    70                    75                    80

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

85                    90                    95

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

100                    105                    110

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

115

<210> 103



<211> 229

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Hinge-CH2-CH3 spacer

<400> 103

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe

1                    5                    10                    15

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

                  20                    25                    30

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

                  35                    40                    45

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

                  50                    55                    60

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

65                    70                    75                    80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

                  85                    90                    95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser

                  100                    105                    110

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

                  115                    120                    125

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

                  130                    135                    140

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

145                    150                    155                    160

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

                  165                    170                    175

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

                  180                    185                    190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

                  195                    200                    205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser  
 210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys

225

<210> 104

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR-H1; Kabat (clone 16)

<400> 104

Asp Phe Tyr Ile Asn

1 5

<210> 105

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR-H2; Kabat (clone 16)

<400> 105

Trp Ile Phe Pro Arg Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 106

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR-H3; Kabat, Chothia, AbM (clone 16)

<400> 106

Gly Asp Gly Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 107

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR-H1; Chothia (clone 16)

<400> 107

Gly Tyr Thr Gly Thr Asp Phe

1                    5

<210> 108

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR-H2; Chothia (clone 16)

<400> 108

Phe Pro Arg Ser Gly Ser

1                    5

<210> 109

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR-H1; AbM (clone 16)

<400> 109

Gly Tyr Thr Gly Thr Asp Phe Tyr Ile Asn

1                    5                    10

<210> 110

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR-H2; AbM (clone 16)

<400> 110

Trp Ile Phe Pro Arg Ser Gly Ser Thr Tyr

1 5 10

<210> 111

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR-L1; Kabat, Chothia, AbM (clone 16)

<400> 111

Ser Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 112

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR-L2; Kabat, Chothia, AbM (clone 16)

<400> 112

Tyr Thr Ser Asn Leu His Ser

1 5

<210> 113

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR-L3; Kabat, Chothia, AbM (clone 16)

<400> 113

Gln Gln Tyr Asn Asn Leu Pro Arg Thr

1 5

<210> 114

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VH (clone 16)

<400> 114

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala  
 1                    5                    10                    15  
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Phe  
                   20                    25                    30  
 Tyr Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
                   35                    40                    45  
 Gly Trp Ile Phe Pro Arg Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe  
                   50                    55                    60  
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Ser Val Asp Lys Ser Ser Ile Thr Ala Tyr  
 65                    70                    75                    80  
 Met Leu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys  
                   85                    90                    95  
 Ala Arg Gly Asp Gly Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
                   100                    105                    110  
 Thr Ser Val Thr Val Ser Ser  
                   115

<210> 115

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL (clone 16)

<400> 115

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

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 116

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Heavy chain (clone 16)

<400> 116

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Trp Ile Phe Pro Arg Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr

115 120 125



Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu  
 130 135 140

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

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

Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser  
 180 185 190

Thr Trp Pro Ser Gln Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser  
 195 200 205

Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys  
 210 215 220

Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro  
 225 230 235 240

Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr  
 245 250 255

Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser  
 260 265 270

Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Lys Pro Arg  
 275 280 285

Glu Glu Gln Ile Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile  
 290 295 300

Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn  
 305 310 315 320

Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys  
 325 330 335

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

Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asn Phe  
 355 360 365

Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala

370    375    380

Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr  
 385    390    395    400

Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly  
     405    410    415

Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His  
     420    425    430

Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys  
     435    440

<210> 117  
 <211> 214

<212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> Light chain (clone 16)  
 <400> 117

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly  
 1    5    10    15

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

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile  
     35    40    45

Tyr Tyr Thr Ser Asn Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
     50    55    60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Pro  
 65    70    75    80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Leu Pro Arg  
     85    90    95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala  
     100    105    110

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

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

180 185 190  
 Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser  
 195 200 205  
 Phe Asn Arg Asn Glu Cys

210  
 <210> 118  
 <211> 1332  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> Heavy chain (clone 16)  
 <400> 118

caggtccagc tacagcagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagata 60  
 tctgcaagg cttctggcta caccttcact gacttctata taaactgggt gaagcagagg 120  
  
 cctggacagg gacttgagtg gattggatgg atttttccta gaagtggtag tacttactac 180  
 aatgagaagt tcaagggcaa ggccacactt agtgtagaca aatcttccat cacagcctac 240  
 atgttgctca gcagcctgac ctctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aaggggggat 300  
 ggttactctg gagctatgga ctactggggt caaggaacct cagtcaccgt ctctcagcc 360  
 aaaacgacac ccccatctgt ctatccactg gccctggat ctgctgcca aactaactcc 420  
 atggtgacce tgggatgect ggtcaagggc tatttccctg agccagtgac agtgacctgg 480  
 aactctggat cctgtccag cgggtgtgac accttcccag ctgtcctgca gtctgacctc 540  
 tacactctga gcagctcagt gactgtcccc tccagcacct ggcccagcca gaccgtcacc 600  
  
 tgcaacgttg cccacccggc cagcagcacc aaggtggaca agaaaattgt gcccagggat 660  
 tgtggttgta agccttgcac atgtacagtc ccagaagtat catctgtctt catcttcccc 720

ccaaagccca aggatgtgct caccattact ctgactccta aggtcacgtg tgttggta 780  
 gacatcagca aggatgatcc cgaggtccag ttcagctggt ttgtagatga tgtggaggtg 840  
 cacacagctc agacgaaacc ccgggaggag cagatcaaca gcactttccg ttcagtcagt 900  
 gaacttccca tcatgcacca ggactggctc aatggcaagg agttcaaag cagggtcaac 960  
 agtgcagctt tcctgcccc catcgagaaa accatctcca aaaccaaagg cagaccgaag 1020  
 gctccacagg tgtacacat tccacctccc aaggagcaga tggccaagga taaagtcagt 1080

ctgacctgca tgataacaaa cttcttcct gaagacatta ctgtggagtg gcagtggaat 1140  
 gggcagccag cggagaacta caagaacact cagcccatca tggacacaga tggctcttac 1200  
 ttctgtaca gcaagctcaa tgtgcagaag agcaactggg aggcaggaaa tactttcacc 1260  
 tgctctgtgt tacatgaggg cctgcacaac caccatactg agaagagcct ctcccactct 1320  
 cctggtaaat ga 1332

<210> 119

<211> 645

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Light chain (clone 16)

<400> 119

gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgect ctctgggaga cagagtcacc 60

atcagttgca gtgcaagtca gggcattaga aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120  
 gatggaactg ttaaactcct gatctattac acatcaaatt tacactcagg agtcccatca 180  
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagat tattctctca ccatcagcaa cctggaacct 240  
 gaagatattg ccacttacta ttgtcagcag tataataacc ttcctcggac gttcgggtgga 300  
 ggcaccaagc tggaaatcaa acggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctcccacca 360  
 tccagtgage agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420  
 cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480  
 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540

ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgagggccac tcacaagaca 600  
 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 645

<210> 120

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VH (clone 16)

<400> 120

caggtccagc tacagcagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagata 60  
 tcttgcgaagg cttctggcta caccttcaact gactttctata taaactgggt gaagcagagg 120  
 cctggacagg gacttgagtg gattggatgg atttttccta gaagtggtag tacttactac 180  
 aatgagaagt tcaagggcaa ggccacactt agttagtagaca aatcttccat cacagcctac 240

atgttgctca gcagcctgac ctctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aaggggggat 300  
 ggttactctg gagctatgga ctactggggt caaggaacct cagtcaccgt ctctca 357

<210> 121

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL (clone 16)

<400> 121

gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgect ctctgggaga cagagtcacc 60  
 atcagttgca gtgcaagtc gggcattaga aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120  
 gatggaactg ttaaactcct gatctattac acatcaaatt tacactcagg agtcccatca 180  
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagat tattctctca ccatcagcaa cctggaacct 240

gaagatattg ccaattacta ttgtcagcag tataataacc ttctctggac gttcgggtgga 300  
 ggcaccaagc tggaaatcaa a 321

<210> 122

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Leader sequence; heavy chain (clone 16)

<400> 122

Met Gly Trp Ser Trp Ile Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly

1 5 10 15

Val His Cys

<210> 123

<211> 57

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223

> Leader sequence; heavy chain (clone 16)

<400> 123

atgggatgga gctggatctt tctcttcctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt ccattgc 57

<210> 124

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Leader sequence; light chain (clone 16)

<400> 124

Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln Gly

1 5 10 15

Thr Arg Cys

<210> 125

<211> 57

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Leader sequence; light chain (clone 16)

<400> 125

atgtctctg ctcagttcct tggctctctg ttgctctggt ttcaaggtac cagatgt 57

<210> 126

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>



<223> T2A peptide

<400> 126

Gly Ser Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu

1                    5                    10                    15

Glu Asn Pro Gly Pro

20

<210> 127

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> T2A peptide

<400> 127

Leu Glu Gly Gly Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp

1                    5                    10                    15

Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Arg

20

<210> 128

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> P2A peptide

<400> 128

Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn

1                    5                    10                    15

Pro Gly Pro

<210> 129

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> P2A peptide

<400> 129

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

1 5 10 15

Glu Glu Asn Pro Gly Pro

20

<210> 130

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> E2A peptide

<400> 130

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

1 5 10 15

Asn Pro Gly Pro

20

<210> 131

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> E2A peptide

<400> 131

Gly Ser Gly Gln Cys Thr Asn Tyr Ala Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp

1 5 10 15

Val Glu Ser Asn Pro Gly Pro

20

<210> 132

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> F2A peptide

<400> 132

Val Lys Gln Thr Leu Asn Phe Asp Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val

1 5 10 15

Glu Ser Asn Pro Gly Pro

20

<210> 133

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> F2A peptide

<400>

> 133

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

1 5 10 15

Gly Asp Val Glu Ser Asn Pro Gly Pro

20 25

<210> 134

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> T2A peptide

<400> 134

Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro

1 5 10 15

Gly Pro