(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0044939
(43) 공개일자 2022년04월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2896 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2022-7001161
(22) 출원일자(국제) 2020년06월17일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년01월12일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/038143
(87) 국제공개번호 WO 2020/257289
국제공개일자 2020년12월24일
(30) 우선권주장
62/862,457 2019년06월17일 미국(US)
63/035,323 2020년06월05일 미국(US)

(71) 출원인
비스테라, 인크.
미국 02451 매사추세츠주 월섬 세컨드 애비뉴 275 포스 플로어
(72) 발명자
차간티 바라트
미국 02451 매사추세츠주 월섬 세컨드 애비뉴 275 포스 플로어
라마크리쉬난 부파티
미국 02451 매사추세츠주 월섬 세컨드 애비뉴 275 포스 플로어
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김진희, 김태홍

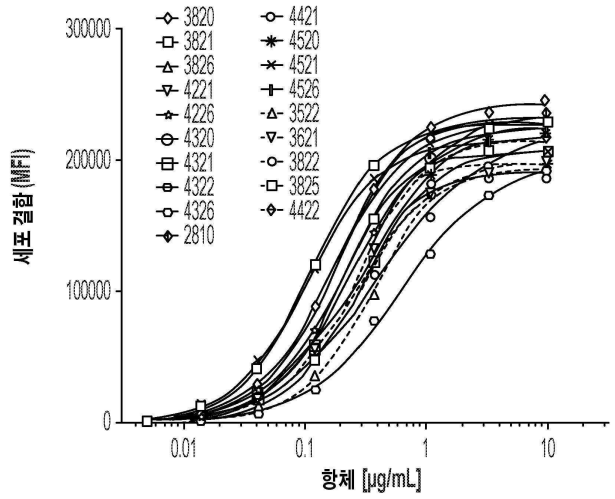
전체 청구항 수 : 총 60 항

(54) 발명의 명칭 **CD138에 대한 인간화 항체 분자 및 이의 용도**

(57) 요 약

CD138에 특이적으로 결합하는 인간화 항체 분자가 개시된다. 인간화 항체 분자는 다발성 골수종과 같은 장애를 치료, 예방, 및/또는 진단하는 데 사용될 수 있다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 2039/505 (2013.01)
C07K 2317/24 (2013.01)
C07K 2317/732 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)
C07K 2317/94 (2013.01)
(72) 발명자
아다리-홀 헤디
미국 02451 매사추세츠주 월섬 세컨드 애비뉴 275 포스 플로어
비스와나탄 카르틱
미국 02451 매사추세츠주 월섬 세컨드 애비뉴 275 포스 플로어
미예트 제임스 알
미국 02451 매사추세츠주 월섬 세컨드 애비뉴 275 포스 플로어
쉬리버 자카리
미국 02451 매사추세츠주 월섬 세컨드 애비뉴 275 포스 플로어
월라코트 앤드류 엠
미국 02451 매사추세츠주 월섬 세컨드 애비뉴 275 포스 플로어

명 세 서

청구범위

청구항 1

(a) 중쇄 가변 영역(VH)으로서, VH는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하고, VH는

(i) 항체 3820, 3821, 3826, 4221, 4226, 4320, 4321, 4322, 4326, 4421, 4520, 4521, 4526, 3522, 3621, 3822, 3825, 또는 4422 중 어느 것의 HCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1;

(ii) 항-CD138 항체의 HCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및

(iii) 항-CD138 항체의 HCDR3의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3

을 포함하는 것인 중쇄 가변 영역(VH); 및

(b) 경쇄 가변 영역(VL)으로서, VL은 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하고, VL은

(i) 항-CD138 항체의 LCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1;

(ii) 항-CD138 항체의 LCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및

(iii) 항-CD138 항체의 LCDR3의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

을 포함하는 것인 경쇄 가변 영역(VL)

을 포함하는 항-CD138 항체 분자.

청구항 2

제1항에 있어서,

(a) (i) 항-CD138 항체의 HCDR1의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) 항-CD138 항체의 HCDR2의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) 항-CD138 항체의 HCDR3의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH, 및

(b) (i) 항-CD138 항체의 LCDR1의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) 항-CD138 항체의 LCDR2의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) 항-CD138 항체의 LCDR3의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL

을 포함하는 항체 분자.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, VH는, 항-CD138 항체의 VH의 아미노산 서열과, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 것인 항체 분자.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, VH는 항-CD138 항체의 VH의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항체 분자.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, VL은, 항-CD138 항체의 VL의 아미노산 서열과, 1, 2, 3, 4, 5, 6,

7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 것인 항체 분자.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, VL은 항-CD138 항체의 VL의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항체 분자.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

(a) VH는, 항-CD138 항체의 VH의 아미노산 서열과, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고;

(b) VL은, 항-CD138 항체의 VH의 아미노산 서열과, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 것인 항체 분자.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, VH는 항-CD138 항체의 VH의 아미노산 서열을 포함하고, VL은 항-CD138 항체의 VL의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항체 분자.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, Fc 영역을 포함하는 항체 분자.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CD138 항체의 HC의 아미노산 서열과, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄(HC)를 포함하는 항체 분자.

청구항 11

제10항에 있어서, HC는 항-CD138 항체의 HC의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항체 분자.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CD138 항체의 LC의 아미노산 서열과, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄(LC)를 포함하는 항체 분자.

청구항 13

제12항에 있어서, LC는 항-CD138 항체의 LC의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항체 분자.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

(a) 항-CD138 항체의 HC의 아미노산 서열과, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄(HC); 및

(b) 항-CD138 항체의 LC의 아미노산 서열과, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄(LC)

를 포함하는 항체 분자.

청구항 15

제14항에 있어서, HC는 항-CD138 항체의 HC의 아미노산 서열을 포함하고, LC는 항-CD138 항체의 LC의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항체 분자.

청구항 16

(I) (a) 중쇄 가변 영역(VH)으로서, VH는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하고, VH는 (i) G-Y-N/S/T-F-A/S/T-S-Y(서열번호: 438)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) H-P-S-D-S-T(서열번호: 351)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) F-V-Y(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하는 것인 중쇄 가변 영역(VH); 및

(b) 경쇄 가변 영역(VL)으로서, VL은 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하고, VL은 (i) K/R-A/S-S-K/Q-S-L-L-Y-K-D-G-K-T-Y-L-N(서열번호: 522)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) V-L/V-S-S/T-L/R-A/Q-S(서열번호: 523)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) Q-Q-L-V-E/Q-Y-P-Y-T(서열번호: 524)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하는 것인 경쇄 가변 영역(VL); 또는

(II) (a) 중쇄 가변 영역(VH)으로서, VH는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하고, VH는 (i) S-Y-Y-I/M-H(서열번호: 525)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) T-I-H-P-S-D-S-T-A/T-N-Y-A/N-Q-K-F-K/Q-G(서열번호: 526)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) F-V-Y(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하는 것인 중쇄 가변 영역(VH); 및

(b) 경쇄 가변 영역(VL)으로서, VL은 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하고, VL은 (i) K/R-A/S-S-K/Q-S-L-L-Y-K-D-G-K-T-Y-L-N(서열번호: 522)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) V-L/V-S-S/T-L/R-A/Q-S(서열번호: 523)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) Q-Q-L-V-E/Q-Y-P-Y-T(서열번호: 524)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하는 것인 경쇄 가변 영역(VL)

을 포함하는 항-CD138 항체 분자.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 2개의 VH 및 2개의 VL을 포함하는 항체 분자.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 합성 항체 분자 또는 단리된 항체 분자인 항체 분자.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 1가 항체 분자, 다가(예컨대, 2가, 3가, 또는 4가) 항체 분자, 단일특이적 분자, 또는 다중특이적(예컨대, 이중특이적, 삼중특이적, 또는 사중특이적) 항체 분자인 항체 분자.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 인간화 항체 분자인 항체 분자.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 프레임워크 생식세포계열 서열로부터 유래된 하나 이상의 프레임워크 영역을 포함하는 항체 분자.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, IgG 항체인 항체 분자.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4로부터 선택된 IgG의 중쇄 불변 영역

을 포함하는 항체 분자.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 카파 또는 람다 경쇄의 경쇄 불변 영역을 포함하는 항체 분자.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 신생아 수용체 FcRn에 대한 결합 친화성 및/또는 항체 분자의 반감기를 증가시키기 위해 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 Fc 영역을 포함하는 항체 분자.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 예컨대, 반감기, ADCC, CDC, 또는 ADCP 중 하나 이상을 증가시키기 위해 본원에 기재된 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 Fc 영역을 포함하는 항체 분자.

청구항 27

CD138에의 결합에 대해 항체 3820, 3821, 3826, 4221, 4226, 4320, 4321, 4322, 4326, 4421, 4520, 4521, 4526, 3522, 3621, 3822, 3825, 또는 4422 중 어느 것과 경쟁하는 항체 분자.

청구항 28

항체 3820, 3821, 3826, 4221, 4226, 4320, 4321, 4322, 4326, 4421, 4520, 4521, 4526, 3522, 3621, 3822, 3825, 또는 4422 중 어느 것의 에피토프와 완전히 또는 부분적으로 중첩되는 에피토프에 결합하거나, 또는 실질적으로 결합하는 항체 분자.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항의 항체 분자를 포함하고, 선택적으로 세포독성제를 포함하며, 추가로 선택적으로 링커를 포함하는, 항체 분자 약물 접합체(ADC).

청구항 30

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항의 항체 분자, 또는 제29항의 ADC를 포함하는 조성물로서, 선택적으로 조성물은 약제학적 조성물인 조성물.

청구항 31

제30항에 있어서, 약제학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 32

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항의 항체 분자의 중쇄 가변 영역(VH), 경쇄 가변 영역(VL), 또는 둘 모두를 코딩하는 핵산 분자.

청구항 33

제32항의 핵산 분자를 포함하는 벡터.

청구항 34

제32항의 핵산 분자 또는 제33항의 벡터를 포함하는 세포로서, 선택적으로 세포는 단리된 세포인 세포.

청구항 35

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항의 항체 분자, 제29항의 ADC, 또는 제30항 또는 제31항의 조성물, 및 항체 분자 또는 조성물의 사용 설명서를 포함하는 키트.

청구항 36

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항의 항체 분자, 제29항의 ADC, 또는 제30항 또는 제31항의 조성물을 포함하는

용기.

청구항 37

제34항의 세포를 항체 분자의 생산을 허용하는 조건 하에 배양하여 항체 분자를 생산하는 단계를 포함하는, 항-CD138 항체 분자를 생산하는 방법.

청구항 38

제37항에 있어서, 항체 분자를 단리 또는 정제하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 39

대상체에서 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한, 제1항 내지 제28항 중 어느 한 항의 항체 분자, 제29항의 ADC, 또는 제30항 또는 제31항의 조성물.

청구항 40

제39항에 있어서, 암은 혈액암인 항체 분자, ADC, 또는 조성물.

청구항 41

제39항 또는 제40항에 있어서, 암은 다발성 골수종인 항체 분자, ADC, 또는 조성물.

청구항 42

제39항에 있어서, 암은 고형 종양, 예컨대, 본원에 기재된 고형 종양인 항체 분자, ADC, 또는 조성물.

청구항 43

제39항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 분자, ADC, 또는 조성물은 대상체에게 정맥내로 투여되는 것인 항체 분자, ADC, 또는 조성물.

청구항 44

제39항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 분자, ADC, 또는 조성물은 0.1 mg/kg 내지 50 mg/kg, 0.2 mg/kg 내지 25 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 10 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 5 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 3 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 2.5 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 2 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 1.5 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 1 mg/kg, 1 mg/kg 내지 1.5 mg/kg, 1 mg/kg 내지 2 mg/kg, 1 mg/kg 내지 2.5 mg/kg, 1 mg/kg 내지 3 mg/kg, 1 mg/kg 내지 2.5 mg/kg, 또는 1 mg/kg 내지 5 mg/kg의 용량으로 대상체에게 투여되는 것인 항체 분자, ADC, 또는 조성물.

청구항 45

제39항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 분자, ADC, 또는 조성물은 10 mg 내지 1000 mg, 10 mg 내지 500 mg, 10 mg 내지 250 mg, 10 mg 내지 150 mg, 10 mg 내지 100 mg, 10 mg 내지 50 mg, 250 mg 내지 500 mg, 150 mg 내지 500 mg, 100 mg 내지 500 mg, 50 mg 내지 500 mg, 25 mg 내지 250 mg, 50 mg 내지 150 mg, 50 mg 내지 100 mg, 100 mg 내지 150 mg, 100 mg 내지 200 mg, 또는 150 mg 내지 250 mg의 고정 용량으로 대상체에게 투여되는 것인 항체 분자, ADC, 또는 조성물.

청구항 46

제39항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 분자, ADC, 또는 조성물은 매주 1회, 매주 2회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 또는 4주마다 1회 투여되는 것인 항체 분자, ADC, 또는 조성물.

청구항 47

제39항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체로부터의 샘플에서 CD138의 수준을 결정하는 것을 추가로 포함하는 항체 분자, ADC, 또는 조성물.

청구항 48

제39항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 암에 대한 제2 요법을 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함하는 항체 분자, ADC, 또는 조성물.

청구항 49

전암성 병태를 치료하거나 암을 예방하는 방법에 사용하기 위한, 제1항 내지 제28항 중 어느 한 항의 항체 분자, 제29항의 ADC, 또는 제30항 또는 제31항의 조성물.

청구항 50

제49항에 있어서, 전암성 병태는 무증상 골수종 또는 의미불명의 단클론 감마글로불린병증(MGUS)인 항체 분자, ADC, 또는 조성물.

청구항 51

제49항에 있어서, 암은 다발성 골수종인 항체 분자, ADC, 또는 조성물.

청구항 52

세포 또는 대상체를 제1항 내지 제28항 중 어느 한 항의 항체 분자, 제29항의 ADC, 또는 제30항 또는 제31항의 조성물과 접촉시켜 ADCC 활성을 유발하는 단계를 포함하는, ADCC 활성을 유발하는 방법.

청구항 53

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항의 항체 분자, 제29항의 ADC, 또는 제30항 또는 제31항의 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하여 암을 치료하는 단계를 포함하는, 암을 치료하는 방법.

청구항 54

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항의 항체 분자, 제29항의 ADC, 또는 제30항 또는 제31항의 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하여 전암성 병태를 치료하거나 암을 예방하는 단계를 포함하는, 전암성 병태를 치료하거나 암을 예방하는 방법.

청구항 55

세포 또는 대상체를 제1항 내지 제28항 중 어느 한 항의 항체 분자와 접촉시켜 CD138 분자를 검출하는 단계를 포함하는, 항-CD138 분자를 검출하는 방법.

청구항 56

제55항에 있어서, 항체 분자는 검출가능한 표지와 결합되는 것인 방법.

청구항 57

제55항 또는 제56항에 있어서, CD138 분자는 시험관내, 세포외, 또는 생체내에서 검출되는 것인 방법.

청구항 58

제39항 내지 제51항 중 어느 한 항, 또는 제53항 또는 제54항에 있어서, 항체 분자는 제2 치료제 또는 양식과 조합하여 사용되거나 투여되는 것인 항체 분자, ADC, 또는 조성물, 또는 방법.

청구항 59

제58항에 있어서, 제2 치료제 또는 양식은 프로테아좀 억제제를 포함하는 것인 항체 분자, ADC, 또는 조성물, 또는 방법.

청구항 60

제59항에 있어서, 프로테아좀 억제제는 보르테조밉을 포함하는 것인 항체 분자, ADC, 또는 조성물, 또는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

배 경 기 술

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2019년 6월 17일에 제출된 미국 가출원 제62/862,457호, 및 2020년 6월 5일에 출원된 미국 가출원 제63/035,323호의 이익을 주장한다. 상기 언급된 출원의 내용은 그 전체가 참조로 본원에 포함된다.

[0003] 서열 목록

[0004] 본 출원은 ASCII 형식으로 전자적으로 제출된 서열 목록을 포함하며 그 전체가 참조로 본원에 포함된다. 2020년 6월 12일에 생성된 상기 ASCII 사본의 이름은 P2029-7029WO_SL.txt이고 크기는 128,635 바이트이다.

[0005] 배경기술

[0006] 다발성 골수종(MM)은 악성 형질 세포에 의해 형성된 암이다. 이들 종양은 일반적으로 뼈에서 발생하지만, 때때로 다른 조직에서 발견된다. 단일 형질 세포 종양을 갖는 질환은 단리된(또는 고립성) 형질세포종으로 알려져 있다. 하나를 초과하는 형질세포종이 존재하는 경우, 그것은 다발성 골수종으로 알려져 있다. 미국에서는, 2017년에 약 30,000명의 새로운 사례가 추정되고, 10,000명을 초과하는 사망이 발생할 것으로 예상된다. 다발성 골수종 요법의 치료 발전에도 불구하고, 다발성 골수종은 대부분의 환자에서 불치병으로 남아 있다.

[0007] 다발성 골수종 및 유사한 질환 메커니즘을 공유하는 다른 장애를 치료, 예방 및 진단하기 위한 새로운 접근법을 개발할 필요가 있다.

발명의 내용

[0008] 본 개시내용은, 적어도 부분적으로, CD138, 예컨대, 인간 CD138에 결합하고, 하나 이상의 특성, 예컨대, 본원에 개시된 하나 이상의 기능적, 생물물리학적, 및 구조적 특성을 포함하는 인간화 항체 분자를 제공한다. 예를 들어, 본원에 기재된 인간화 항체 분자는 감소된 면역원성, 더 큰 치료 효능(예컨대, 더 낮은 종양 부담 및/또는 증가된 전체 생존), 개선된 표적 결합(예컨대, 친화성), 개선된 시험관내 또는 생체내 안정성, 및 더 높은 포유동물 재조합 발현 수준을 가질 수 있다. 일 구현예에서, 항체 분자는 CD138을 발현하는 세포에서 효과기 기능(예컨대, 항체 의존적 세포 세포독성(ADCC) 활성)을 유발할 수 있다. 일 구현예에서, 항체 분자는 가용성 CD138에 비해 막 결합된 CD138에 우선적으로 결합한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 막관통 도메인에 근접한 CD138의 세포외 영역 내의 에피토프에 결합한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 CD138의 인테그린 결합 도메인(IBD)에 결합하지 않는다. 일 구현예에서, 항체 분자는 CD138의 IBD에만 독점적으로 결합하지 않는다. 이론에 얽매이기 바라지 않지만, 일 구현예에서, 세포 막에 근접한 막 결합된 CD138 상의 특정 세포외 영역(들)을 표적화함으로써 개선된 또는 최적의 세포독성이 달성될 수 있다고 여겨진다.

[0009] 일 구현예에서, 항체 분자는 **표 1**로부터 선택되거나, 또는 CD138에 대한 결합에 대해 **표 1**로부터 선택된 항-CD138 단클론 항체와 경쟁한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 **표 1**로부터 선택된 항-CD138 단클론 항체에 의해 인식되는 에피토프와 동일하거나 중첩되는 에피토프에 결합한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 **표 1**에 기재된 하나 이상의 중쇄 가변 영역(VH) 및/또는 하나 이상의 경쇄 가변 영역(VL)을 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 **표 6-8**에 기재된 중쇄(HC) 및 경쇄(LC)를 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 **표 1. 7** 또는 **8**에 기재된 하나 이상의 중쇄 CDR 및/또는 하나 이상의 경쇄 CDR을 포함한다.

[0010] 일 구현예에서, 항체 분자는 **표 2**로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하거나, 또는 CD138에 대한 결합에 대해 **표 2**로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함하는 항-CD138 단클론 항체와 경쟁한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 **표 2**로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하거나, 또는 CD138에 대한 결합에 대해 **표 2**로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 항-CD138 단클론 항체와 경쟁한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 **표 2**로부터 선택된 아미노산 서열을 각각 포함하는 VH 및 VL을 포함하거나, 또는 CD138에 대한 결합에 대해 **표 2**로부터 선택된 아미노산 서열을 각각 포함하는 VH 및 VL을 포함하는 항-CD138 단클론 항체와 경쟁한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 **표 2**로부터 선택된 아미노산 서열을 각각 포함하는 VH 및/또는 VL을 포함하는 항-CD138 단클론 항체에 의해 인식되는 에피토프와 동일하거나 중첩되는 에피토프에 결합한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 **표 2**에 기재된 하나 이상(예컨대, 1,

2, 또는 3개)의 중쇄 CDR 및/또는 하나 이상(예컨대, 1, 2, 또는 3개)의 경쇄 CDR을 포함한다.

[0011] 일 구현예에서, 항체 분자는 **표 6 또는 7**로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄(HC)를 포함하거나, 또는 CD138에 대한 결합에 대해 **표 6 또는 7**로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HC를 포함하는 항-CD138 단클론 항체와 경쟁한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 **표 6 또는 8**로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄(LC)를 포함하거나, 또는 **표 6 또는 8**로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 LC를 포함하는 항-CD138 단클론 항체와 경쟁한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 **표 6 또는 7** 또는 **표 6 또는 8**로부터 선택된 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC 및 LC를 포함하거나, 또는 CD138에 대한 결합에 대해 **표 6 또는 7** 또는 **표 6 또는 8**로부터 선택된 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC 및 LC를 포함하는 항-CD138 단클론 항체와 경쟁한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 **표 6 또는 7** 또는 **표 6 또는 8**로부터 선택된 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC 및/또는 LC를 포함하는 항-CD138 단클론 항체에 의해 인식되는 에피토프와 동일하거나 중첩되는 에피토프에 결합한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 **표 7 또는 8**에 기재된 하나 이상(예컨대, 1, 2, 또는 3개)의 중쇄 CDR 및/또는 하나 이상(예컨대, 1, 2, 또는 3개)의 경쇄 CDR을 포함한다.

[0012] 일 구현예에서, 항체 분자-약물 접합체(ADC), 항체 분자를 코딩하는 핵산 분자, 발현 벡터, 숙주 세포, 조성물(예컨대, 약제학적 조성물), 키트, 용기, 및 항체 분자를 제조하기 위한 방법이 또한 제공된다. 본원에 개시된 항체 분자는 CD138과 관련된 장애, 예컨대, 암 또는 전암성 병태(예컨대, 다발성 골수종 또는 무증상 골수종)를 치료, 예방 및/또는 진단하는 데 사용(단독으로 또는 다른 제제 또는 치료 양식과 조합하여)될 수 있다.

[0013] 따라서, 특정 양태에서, 본 개시내용은 하기 특성 a)-dd) 중 하나 이상(예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29개, 또는 모두)를 갖는 인간화 항체 분자, 예컨대, 본원에 기재된 인간화 항체 분자를 제공한다:

[0014] a) 높은 친화성으로, 예컨대, 약 100 nM 미만, 전형적으로 약 10 nM, 및 보다 전형적으로, 약 10-0.001 nM, 약 10-0.01 nM, 약 5-0.01 nM, 약 3-0.05 nM, 약 1-0.1 nM 이상, 예컨대, 약 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 8, 6, 4, 3, 2, 1, 0.5, 0.2, 0.1, 0.05, 0.01, 0.005, 또는 0.001 nM 미만의 해리 상수(K_D)로 CD138(예컨대, 인간 CD138)에 결합하거나,

[0015] b) 높은 친화성으로, 예컨대, 약 100 nM 미만, 전형적으로 약 10 nM, 및 보다 전형적으로, 약 10-0.001 nM, 약 10-0.01 nM, 약 5-0.01 nM, 약 3-0.05 nM, 약 1-0.1 nM 이상, 예컨대, 약 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 8, 6, 4, 3, 2, 1, 0.5, 0.2, 0.1, 0.05, 0.01, 0.005, 또는 0.001 nM 미만의 해리 상수(K_D)로 막 결합된 CD138에 결합하거나,

[0016] c) i) 높은 친화성으로, 예컨대, 약 100 nM 미만, 전형적으로 약 10 nM, 및 보다 전형적으로, 약 10-0.001 nM, 약 10-0.01 nM, 약 5-0.01 nM, 약 3-0.05 nM, 약 1-0.1 nM 이상, 예컨대, 약 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 8, 6, 4, 3, 2, 1, 0.5, 0.2, 0.1, 0.05, 0.01, 0.005, 또는 0.001 nM 미만의 해리 상수(K_D)로; 또는 ii) 낮은 친화성으로, 예컨대, 약 100 nM 초과, 예컨대, 약 200, 300, 400, 또는 500 nM 초과의 해리 상수(K_D)로 가용성 CD138에 결합하거나,

[0017] d) i) 바람직하게는 가용성 CD138보다 막 결합된 CD138, 또는 CD138의 온전한 엑토도메인에 결합하고, 예컨대, 막 결합된 CD138, 또는 CD138의 온전한 엑토도메인에 대한 결합 친화성은 가용성 CD138에 대한 결합 친화성보다 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10배 높거나; 또는 ii) 가용성 CD138에 대한 결합 친화성과 유사한 결합 친화성으로 막 결합된 CD138, 또는 CD138의 온전한 엑토도메인에 결합하고, 예컨대, 막 결합된 CD138, 또는 CD138의 온전한 엑토도메인에 대한 결합 친화성은 가용성 CD138에 대한 결합 친화성보다 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 미만으로 낮거나,

[0018] e) CD138의 막관통 도메인에 근접한 세포외 영역에서, 예컨대, 막관통 도메인의 N-말단으로부터 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10, 또는 5개 아미노산 이내에서, CD138의 하나 이상(예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75개 이상)의 아미노산 잔기에 결합하거나,

[0019] f) i) 막관통 도메인으로부터 떨어진 CD138의 세포외 영역에 결합하고, 예컨대, 영역의 C-말단은 막관통 도메인의 N-말단으로부터 적어도 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 또는 200개 아미노산이거나; 또는 ii) 막관통 도메인으로부터 떨어진 CD138의 세포외 영역에 결합하지 않거나 낮은 친화성으로 결합하고, 예컨대, 영역의 C-말단은 막관통 도메인의 N-말단으로부터 적어도 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170,

180, 190, 또는 200개 아미노산이거나,

[0020] g) CD138의 인테그린 결합 도메인(IBD) 또는 IDB의 N-말단 영역에 결합하거나; 또는 ii) CD138의 IBD 또는 IDB의 N-말단 영역에 결합하지 않거나 낮은 친화성으로 결합하거나,

[0021] h) 막관통 도메인에 근접한 세포외 영역, 예컨대, 서열번호: 1-3 또는 450 중 어느 것의 아미노산 176-250(예컨대, 176-214 또는 210-250)을 포함하는 영역에서의 4개 이상(예컨대, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75개 이상)의 연속적인 아미노산 잔기를 포함하는 CD138 상의 에피토프에 결합하고, 선택적으로, 에피토프는 막관통 도메인으로부터 떨어진 세포외 영역, 예컨대 서열번호: 1-3 또는 450 중 어느 것의 아미노산 23-50, 51-95, 88-121, 88-102, 또는 111-150을 포함하는 영역에서의 4개 이상(예컨대, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35개 이상)의 연속적인 아미노산 잔기를 추가로 포함하거나,

[0022] i) CD138에서의 2개 이상의 상이한 영역, 예컨대, 동일한 2개 이상의 영역에 각각 결합하는 동일하거나 실질적으로 동일한 VH-VL 쌍의 2개의 세트를 포함하거나, 또는 독립적으로 상이한 영역에 각각 결합하는 VH-VL 쌍의 상이한 세트를 포함하는 다가(예컨대, 2가, 3가, 또는 4가) 항체 분자에 결합하거나,

[0023] j) 막관통 도메인으로부터 떨어진 세포외 영역, 예컨대, 서열번호: 1-3 또는 450 중 어느 것의 아미노산 23-50, 51-95, 88-121, 88-101, 또는 111-150을 포함하는 영역에서의 4개 이상(예컨대, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35개 이상)의 연속적인 아미노산 잔기를 포함하는 CD138 상의 에피토프에 결합하지 않거나,

[0024] k) CD138을 발현하는 암 또는 전암성 세포(예컨대, 골수종 세포)에 높은 친화성으로 결합하거나,

[0025] l) 면역 세포(예컨대, 자연 살해(NK) 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 호산구)의 표면 상의 Fc 수용체(FcR)(예컨대, FcγRI, FcγRIIa, FcγRIIb, FcγRIIc, FcγRIIIa, 또는 FcγRIIIb 중 하나 이상)에 결합하거나,

[0026] m) CD138을 발현하는 표적 세포 상에서 효과기 기능(예컨대, ADCC 활성)을 유발하거나,

[0027] n) C1q에 결합하고 CD138을 발현하는 표적 세포 상에서 보체 의존적 세포독성(CDC)을 유발하거나,

[0028] o) 하나 이상의 CD138 발현 세포의 동형성 접착(homotypic adhesion)을 매개하거나,

[0029] p) 예컨대, CD138의 셰딩(shedding)을 감소시키기 위해, 막 결합된 CD138 상에서 프로테아제의 작용을 억제하거나;

[0030] q) 시험관내, 세포외, 또는 생체내에서, CD138을 발현하는 세포의 하나 이상의 생물학적 활성을 감소(예컨대, 억제)시키거나,

[0031] r) 시험관내, 세포외, 또는 생체내에서, CD138의 하나 이상의 기능(예컨대, 리간드에 대한 CD138의 결합)을 감소(예컨대, 억제)시키거나,

[0032] s) CD138을 발현하는 암 또는 전암성 세포의 증식을 감소(예컨대, 억제)시키거나,

[0033] t) 본원에 기재된 항-CD138 단클론 항체에 의해 인식되는 에피토프와 CD138 상의 동일하거나, 유사하거나, 중첩되는 에피토프에 결합하거나,

[0034] u) 본원에 기재된 항-CD138 단클론 항체와 동일하거나 유사한 결합 친화성 또는 특이성, 또는 둘 모두를 나타내거나,

[0035] v) 본원에 기재된 중쇄 가변 영역 및/또는 경쇄 가변 영역, 예컨대, 본원에 기재된 항-CD138 단클론 항체 중 어느 것의 중쇄 가변 영역 및/또는 경쇄 가변 영역을 포함하는 인간화 항체 분자와 동일하거나 유사한 결합 친화성 또는 특이성, 또는 둘 모두를 나타내거나,

[0036] w) 본원에 기재된 하나 이상(예컨대, 2개 또는 3개)의 중쇄 CDR 및/또는 하나 이상(예컨대, 2개 또는 3개)의 경쇄 CDR, 예컨대, 본원에 기재된 항-CD138 단클론 항체 중 어느 것의 하나 이상(예컨대, 2개 또는 3개)의 중쇄 CDR 및/또는 하나 이상(2개 또는 3개)의 경쇄 CDR을 포함하는 인간화 항체 분자와 동일하거나 유사한 결합 친화성 또는 특이성, 또는 둘 모두를 나타내거나,

[0037] x) 본원에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 인간화 항체 분자와 동일하거나 유사한 결합 친화성 또는 특이성, 또는 둘 모두를 나타내거나,

[0038] y) 본원에 기재된 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩되는 아미노산 서열을 포함하는 인간화 항체 분자와 동일하거나 유사한 결합 친화성 또는 특이성, 또는 둘 모두를 나타내거나,

[0039] z) CD138에 대한 제2 항체 분자의 결합을 억제하거나, 예컨대 경쟁적으로 억제하거나, 여기서 제2 항체 분자는 본원에 기재된 인간화 항체 분자이며,

[0040] aa) CD138에 대한 제2 항체 분자의 결합에 대해 경쟁하거나, 여기서 제2 항체 분자는 본원에 기재된 인간화 항-CD138 단클론 항체이며,

[0041] bb) 본원에 기재된 인간화 항-CD138 단클론 항체의 하나 이상의 생물학적 특성을 갖거나,

[0042] cc) 본원에 기재된 인간화 항-CD138 단클론 항체의 하나 이상의 구조적 특성을 갖거나, 또는

[0043] dd) 본원에 기재된 인간화 항-CD138 단클론 항체의 하나 이상의 약동학적 특성을 갖는다.

[0044] 일 양태에서, 본 개시내용은

[0045] (a) 중쇄 가변 영역(VH)으로서, VH는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하고, VH는 (i) 본원에 기재된 항-CD138 단클론 항체(예컨대, **표 1 또는 2**에 열거된 바와 같은, 예컨대, 항체 3820, 3821, 3826, 4221, 4226, 4320, 4321, 4322, 4326, 4421, 4520, 4521, 4526, 3522, 3621, 3822, 3825, 또는 4422 중 어느 것)의 HCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) 항-CD138 항체의 HCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) 항-CD138 항체의 HCDR3의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하는 것인 중쇄 가변 영역; 또는

[0046] (b) 경쇄 가변 영역(VL)으로서, VL은 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하고, VL은 (i) 항-CD138 항체의 LCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) 항-CD138 항체의 LCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) 항-CD138 항체의 LCDR3의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하는 것인 경쇄 가변 영역

[0047] 중 하나 또는 둘 모두를 포함하는 인간화 항-CD138 항체 분자를 특징으로 한다.

[0048] 일 구현예에서, VH는 (i) 항-CD138 항체의 HCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) 항-CD138 항체의 HCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) 항-CD138 항체의 HCDR3의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함한다.

[0049] 일 구현예에서, VH는 (i) 항-CD138 항체의 HCDR1의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) 항-CD138 항체의 HCDR2의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) 항-CD138 항체의 HCDR3의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함한다.

[0050] 일 구현예에서, VL은 (i) 항-CD138 항체의 LCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) 항-CD138 항체의 LCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) 항-CD138 항체의 LCDR3의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0051] 일 구현예에서, VL은 (i) 항-CD138 항체의 LCDR1의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) 항-CD138 항체의 LCDR2의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) 항-CD138 항체의 LCDR3의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0052] 일 구현예에서, 항체 분자는

[0053] (a) (i) 항-CD138 항체의 HCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) 항-CD138 항체의 HCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) 항-CD138 항체의 HCDR3의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH, 및

[0054] (b) (i) 항-CD138 항체의 LCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) 항-CD138 항체의 LCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) 항-CD138 항체의 LCDR3의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL

[0055] 을 포함한다.

[0056] 일 구현예에서, 항체 분자는 (a) (i) 항-CD138 항체의 HCDR1의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) 항-CD138 항체의 HCDR2의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) 항-CD138 항체의 HCDR3의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH, 및 (b) (i) 항-CD138 항체의 LCDR1의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) 항-CD138 항체의 LCDR2의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) 항-CD138 항체의 LCDR3의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[0057] 일 구현예에서, VH는 항-CD138 항체의 VH의 아미노산 서열과, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자 VH는 항-CD138 항체의 VH의 아미노산 서열을 포함한다.

[0058] 일 구현예에서, VL은 항-CD138 항체의 VL의 아미노산 서열과, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, VL은 항-CD138 항체의 VL의 아미노산 서열을 포함한다.

[0059] 일 구현예에서, (a) VH는 항-CD138 항체의 VH의 아미노산 서열과, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; (b) VL은 항-CD138 항체의 VL의 아미노산 서열과, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0060] 일 구현예에서, VH는 항-CD138 항체의 VH의 아미노산 서열을 포함하고, VL은 항-CD138 항체의 VL의 아미노산 서열을 포함한다.

[0061] 일 구현예에서, 항체 분자는 Fc 영역(예컨대, 본원에 기재된 Fc 영역)을 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 IgG, 예컨대, IgG1의 중쇄 불변 영역을 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 카파의 경쇄 불변 영역을 포함한다.

[0062] 일 구현예에서, 항체 분자는 항-CD138 항체의 HC의 아미노산 서열과, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄(HC)를 포함한다. 일 구현예에서, HC는 항-CD138 항체의 HC의 아미노산 서열을 포함한다.

[0063] 일 구현예에서, 항체 분자는 항-CD138 항체의 LC의 아미노산 서열과, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄(LC)를 포함한다. 일 구현예에서, LC는 항-CD138 항체의 LC의 아미노산 서열을 포함한다.

[0064] 일 구현예에서, 항체 분자는 (a) 항-CD138 항체의 HC의 아미노산 서열과, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄(HC); 및 (b) 항-CD138 항체의 LC의 아미노산 서열과, 1, 2, 3, 4, 5, 6,

7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄(LC)를 포함한다. 일 구현예에서, HC는 항-CD138 항체의 HC의 아미노산 서열을 포함하고, LC는 항-CD138 항체의 LC의 아미노산 서열을 포함한다.

[0065] 일 구현예에서, 항체 분자는 (a) 서열번호: 527의 아미노산 서열과, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄(HC); 및/또는 (b) 서열번호: 528의 아미노산 서열과, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄(LC)를 포함한다. 일 구현예에서, HC는 서열번호: 527의 아미노산 서열을 포함하거나 LC는 서열번호: 528의 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, HC는 서열번호: 527의 아미노산 서열을 포함하고, LC는 서열번호: 528의 아미노산 서열을 포함한다.

[0066] 일 양태에서, 본 개시내용은 CD138에 대한 결합에 대해 본원에 기재된 인간화 항-CD138 단클론 항체(예컨대, 항체 3820, 3821, 3826, 4221, 4226, 4320, 4321, 4322, 4326, 4421, 4520, 4521, 4526, 3522, 3621, 3822, 3825, 또는 4422 중 어느 것)와 경쟁하는 항체 분자를 특징으로 한다.

[0067] 일 양태에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 인간화 항-CD138 단클론 항체(예컨대, 항체 3820, 3821, 3826, 4221, 4226, 4320, 4321, 4322, 4326, 4421, 4520, 4521, 4526, 3522, 3621, 3822, 3825, 또는 4422 중 어느 것)의 에피토프와 완전히 또는 부분적으로 중첩되는 에피토프에 결합하거나, 또는 실질적으로 결합하는 항체 분자를 특징으로 한다.

[0068] 일 양태에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 인간화 항체 분자를 포함하고, 선택적으로 세포독성제를 포함하며, 추가적으로 선택적으로 링커를 포함하는, 항체 분자 약물 접합체(ADC)를 특징으로 한다.

[0069] 일 양태에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 인간화 항체 분자, 또는 본원에 기재된 ADC를 포함하는 조성물을 특징으로 하며, 선택적으로, 조성물은 약제학적 조성물이다.

[0070] 일 구현예에서, 조성물은 추가로 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함한다.

[0071] 일 양태에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 인간화 항체 분자의 중쇄 가변 영역(VH), 경쇄 가변 영역(VL), 또는 둘 모두를 코딩하는 핵산 분자를 특징으로 한다.

[0072] 일 양태에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 핵산 분자를 포함하는 벡터를 특징으로 한다.

[0073] 일 양태에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 핵산 분자 또는 본원에 기재된 벡터를 포함하는 세포를 특징으로 하며, 선택적으로, 세포는 단리된 세포이다.

[0074] 일 양태에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 인간화 항체 분자, 본원에 기재된 ADC, 또는 본원에 기재된 조성물, 및 항체 분자 또는 조성물의 사용 설명서를 포함하는 키트를 특징으로 한다.

[0075] 일 양태에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 인간화 항체 분자, 본원에 기재된 ADC, 또는 본원에 기재된 조성물을 포함하는 용기를 특징으로 한다.

[0076] 일 양태에서, 본 개시내용은 인간화 항-CD138 항체 분자를 생산하는 방법을 특징으로 하며, 방법은 본원에 기재된 세포를 인간화 항체 분자의 생산을 허용하는 조건 하에 배양하여 항체 분자를 생산하는 단계를 포함한다.

[0077] 일 구현예에서, 방법은 항체 분자를 단리하거나 정제하는 단계를 추가로 포함한다.

[0078] 일 양태에서, 본 개시내용은 대상체에서 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한, 본원에 기재된 인간화 항체 분자, 본원에 기재된 ADC, 또는 본원에 기재된 조성물을 특징으로 한다.

[0079] 일 구현예에서, 암은 혈액암이다. 일 구현예에서, 암은 다발성 골수종이다. 일 구현예에서, 암은 고형 종양, 예컨대, 본원에 기재된 고형 종양이다. 일 구현예에서, 항체 분자는 대상체, 예컨대, 다발성 골수종을 갖는 대상체에서 종양 부담을 감소시킨다.

[0080] 일 구현예에서, 항체 분자, ADC, 또는 조성물은 대상체에게 정맥내로 투여된다. 일 구현예에서, 항체 분자는 대상체에게 복막내로 투여된다.

[0081] 일 구현예에서, 항체 분자, ADC, 또는 조성물은 0.1 mg/kg 내지 50 mg/kg, 0.2 mg/kg 내지 25 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 10 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 5 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 3 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 2.5 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 2 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 1.5 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 1 mg/kg, mg/kg 내지 1.5 mg/kg, 1 mg/kg 내

지 2 mg/kg, 1 mg/kg 내지 2.5 mg/kg, 1 mg/kg 내지 3 mg/kg, 1 mg/kg 내지 2.5 mg/kg, 또는 1 mg/kg 내지 5 mg/kg의 용량으로 대상체에게 투여된다. 일 구현예에서, 항체 분자, ADC, 또는 조성물은 1 내지 50 mg/kg, 예컨대, 1 내지 40 mg/kg, 1 mg/kg 내지 30 mg/kg, 1 mg/kg 내지 20 mg/kg, 1 mg/kg 내지 10 mg/kg, 또는 1 mg/kg 내지 5 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 구현예에서, 항체 분자는 약 4 mg/kg, 예컨대, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0082] 일 구현예에서, 항체 분자, ADC, 또는 조성물은 10 mg 내지 1000 mg, 10 mg 내지 500 mg, 10 mg 내지 250 mg, 10 mg 내지 150 mg, 10 mg 내지 100 mg, 10 mg 내지 50 mg, 250 mg 내지 500 mg, 150 mg 내지 500 mg, 100 mg 내지 500 mg, 50 mg 내지 500 mg, 25 mg 내지 250 mg, 50 mg 내지 150 mg, 50 mg 내지 100 mg, 100 mg 내지 150 mg. 100 mg 내지 200 mg, 또는 150 mg 내지 250 mg의 고정 용량으로 대상체에게 투여된다.

[0083] 일 구현예에서, 항체 분자, ADC, 또는 조성물은 매주 1회, 매주 2회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 또는 4주마다 1회 투여된다.

[0084] 일 구현예에서, 용도는 대상체로부터의 샘플에서 CD138의 수준을 결정하는 단계를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, 용도는 암에 대한 제2 요법을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0085] 일 양태에서, 본 개시내용은 전암성 병태를 치료하거나 암을 예방하는 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 인간화 항체 분자, 본원에 기재된 ADC, 또는 본원에 기재된 조성물을 특징으로 한다.

[0086] 일 구현예에서, 전암성 병태는 무증상 골수종 또는 의미불명의 단클론 감마글로불린병증(MGUS)이다. 일 구현예에서, 암은 다발성 골수종이다.

[0087] 일 양태에서, 본 개시내용은 ADCC 활성을 유발하는 방법을 특징으로 하며, 방법은 세포 또는 대상체를 본원에 기재된 인간화 항체 분자, 본원에 기재된 ADC, 또는 본원에 기재된 조성물과 접촉시켜 ADCC 활성을 유발하는 단계를 포함한다.

[0088] 일 양태에서, 본 개시내용은 암을 치료하는 방법을 특징으로 하며, 방법은 본원에 기재된 인간화 항체 분자, 본원에 기재된 ADC, 또는 본원에 기재된 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하여 암을 치료하는 단계를 포함한다.

[0089] 일 양태에서, 본 개시내용은 전암성 병태를 치료하거나 암을 예방하는 방법을 특징으로 하며, 방법은 본원에 기재된 인간화 항체 분자, 본원에 기재된 ADC, 또는 본원에 기재된 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하여 전암성 병태를 치료하거나 암을 예방하는 단계를 포함한다.

[0090] 일 양태에서, 본 개시내용은 항-CD138 분자를 검출하는 방법을 특징으로 하며, 방법은 세포 또는 대상체를 본원에 기재된 인간화 항체 분자와 접촉시켜 CD138 분자를 검출하는 단계를 포함한다.

[0091] 일 구현예에서, 항체 분자는 검출가능한 표지과 결합된다. 일 구현예에서, CD138 분자는 시험관내, 세포외, 또는 생체내에서 검출된다.

[0092] 본 개시내용은 전술한 양태 및/또는 구현예 중 어느 하나 이상의 모든 조합뿐만 아니라 상세한 설명 및 실시예에 제시된 구현예 중 어느 하나 이상의 조합을 고려한다.

[0093] 본원의 조성물 및 방법의 다른 특징, 목적, 및 장점은 설명 및 도면, 및 청구범위로부터 명백할 것이다.

도면의 간단한 설명

[0094] **도 1**은 CD138+ 다발성 골수종 세포주 U266에 대한 다양한 투여량의 인간화 항-CD138 항체의 결합을 보여주는 그래프이다.

도 2는 CD138+ 림프모구성 골수종 세포를 표적화하는 다양한 투여량의 인간화 항-CD138 항체의 ADCC 활성을 보여주는 그래프이다. ADCC 활성은 ADCC 작용 메커니즘(MOA) 분석에서 항체에 의한 경로 활성화에 대한 생물학적 활성을 정량화하기 위한 생물발광 리포터 분석을 사용하여 평가된다. 이 생물분석은 FcγRIIIa 수용체를 안정적으로 발현하는 조작된 Jurkat 세포, 및 효과기 세포로서 반딧불 루시페라제의 발현을 유도하는 NFAT 반응 요소를 포함한다.

도 3a-3c는 3개의 다발성 골수종 세포주: MM1.S, LP-1, 및 RPMI 8226에 대한 인간화 항-CD138 항체의 용량 의존적 결합을 보여주는 일련의 그래프이다.

도 4a-4d는 인간화 항-CD138 항체가 4개의 다발성 골수종 세포주: U266, MM1.S, LP-1, 및 RPMI 8226에서 ADCC를 유도하였음을 보여주는 일련의 그래프이다.

도 5a-5d는 단클론 항-CD138 항체 2810의 생체내 효능을 보여주는 일련의 그래프이다. 특정 시점에 IVIS 이미징으로부터의 파종성 다발성 골수종 종양 정량화의 평균 BLI ± 95% CI가 나타나 있다(**도 5a**). 다중 t-검정(Bonferroni-Dunn)에 의해 처리군을 비교하는 통계. 비히클 및 mAb 2810 그룹 내의 개별 마우스에서의 전신 종양 부담의 비교(평균 플러스 마이너스 최대가 또한 나타나 있음)(**도 5b**). 척추(**도 5c**) 및 뒷다리(**도 5d**)에서 희생 후 42일에 세포외 이미지화된 골격 조직에서 종양 부담의 생물발광(BLI). 비쌍(unpaired) t-검정에 의해 결정된 통계. BLI 데이터가 로그 스케일로 플롯팅되어 있다.

도 6a-6c는 단클론 항-CD138 항체의 생체내 효능을 보여주는 일련의 그래프이다. 특정 시점 및 용량 수준에 IVIS 이미징으로부터 정량화된 파종성 다발성 골수종 종양의 평균 BLI ± 평균의 표준 오차가 나타나 있다(**도 6a**). 2원 ANOVA(Tukey 다중 비교)에 의한 통계학적 분석. 비히클 대조군 인간화 항-CD138 항체 mAb 4320, 및 마우스 키메라 항-CD138 mAb 2810 처리군에서 개별 마우스의 전신 종양 부담의 비교(**도 6b**). 평균 플러스 마이너스 최대가 또한 막대로 표시된 중앙값과 함께 나타나 있다. BLI 데이터는 로그 스케일로 플롯팅되어 있다. 비히클 그룹에서의 동물 대 항-CD138 항체 mAb 2810 및 4320으로 처리된 동물의 퍼센트 생존(**도 6c**). 퍼센트 생존은 20% 초과의 체중 감소, 심각하게 손상된 CNS 기능 또는 심각하게 손상된 움직임 또는 직립 반사의 상실과 같은 질환 관련 이환과 관련된 미리 결정된 안락사 기준까지 생존하는 마우스로서 정의된다. 로그 순위 검정(Mantel-Cox)은 생존 곡선의 비교(VC 대 항-CD138 항체로 처리된 동물)를 위해 사용되었다.

도 7은 시차 주사 형광(DSF)에 의해 분석된 바와 같이 항-CD138 항체의 열 안정성을 평가하는 일련의 그래프이다. 열 용융 프로파일은 열 스캔의 1차 미분 변환(d(형광)/d(온도))로서 표시된다. 열 전이(Tm1 및 Tm2)는 수직선으로 표시되며, **표 4**에 요약되어 있다.

도 8은 형질전환 인간 FcRn 반접합성 마우스 계통 Tg 276에서 단일 용량으로서 투여된 마우스 혈청에서 항-CD138 항체의 상대적 수준을 보여주는 그래프이다. 항-CD138 단클론 항체는 2.5 mg/kg 용량 수준으로 꼬리 정맥 주사에 의해 정맥내로 투여되었다. 주사 후 대략 65시간에 채취한 혈청 샘플로부터의 항체 역가는 ELISA(인간 IgG1 Fc의 검출을 위함)에 의해 결정되었고, 투여 시점 후 더 빠른 시간(1시간)에 측정된 혈청 항체 역가에 대해 정규화된 남아있는 항체의 백분율로서 플롯팅되었다. 키메라 항체 mAb2810(흰색 막대) 및 인간화 항-CD138 mAb 4320(검정색 막대)의 수준은 점선으로 표시된다. 항-RSV 항체인 모타비주맙(Motavizumab, MVZ)도 비교 목적을 위해 이 분석에 포함된다.

도 9a-9b는 인간화 항체 mAb 4320 및 참조 항체 BB4의 비교 용량 의존적 세포 결합 및 Fc 효과기 매개된 ADCC 활성을 보여주는 일련의 그래프이다. 유세포 분석법에 의해 측정된 바와 같은 인간 림프모구성 세포주 U266(CD138을 발현함)에 대한 세포 결합(**도 9a**). 세포 표면 CD138에 대한 항체 결합은 평균 형광 강도로서 정량화된다. 효과기 세포로서 인간 FcrɣIIIa 이식유전자를 사용한 Jurkat 리포터 생물분석을 사용하여 측정된 ADCC 활성(**도 9b**). 데이터는 마이너스 항체 대조군 대비 배수 유도로서 정규화된다.

도 10은 다양한 농도에서 인간 CD138의 가용성 세포외 도메인 및 선택된 CD138 유래 펩타이드에 대한 인간화 항-CD138 항체 mAb 4320 및 참조 항체 BB4의 차등 결합을 요약한다. 단백질 및 펩타이드 결합은 리간드 포획 ELISA에 의해 정량화되었다. 인테그린 결합 도메인(펩타이드 2A로 지정됨) 또는 막 근접 영역(펩타이드 6A로 지정됨)에 상응하는 CD138 펩타이드가 표시되어 있다.

도 11은 mAb 4320 처리 효능의 평가에 사용된 생체내 다발성 골수종 종양 파종(이종이식) 모델을 보여주는 도표이다. 실험 개요는 마우스 배경(CB.17 SCID 마우스), 인간 MM1.S(Luc) 세포주, 이미징 분석(종양 부담을 측정하기 위한 생체내 이미징/전신 발광), 및 투여 일정(8주 동안 매주 2회 i.p. 투여)을 열거한다. 처리군(N=8 마우스/그룹)은 비히클 대조군, mAb 2810(4 mg/kg), 및 mAb 4320 가변 용량(4, 8, 및 16 mg/kg)을 포함하였다. 실험 설계 도표에는, 3단계가 표시되어 있다: 준비 단계, 투여 단계(효능을 가짐), 및 생존 단계. BLI, 생물발광.

도 12는 다발성 골수종 이종이식 모델 내의 마우스를 표시된 항체 분자로 처리한 후 그룹 효능 데이터를 보여주는 그래프이다. 파종성 종양 부담은 특정 시점 및 용량 수준에 IVIS 이미징으로부터 정량화된 파종성 다발성 골수종 종양의 BLI ± 평균의 표준 오차로서 나타나 있다. 효능은 부분적으로 평가 크기까지의 시간에 의해 정의되었고(BLI는 $1x10^9$ p/s임), 수평 파선으로 도시되어 있다. mAb 4320 처리를 다른 처리군과 비교하기 위해 2원 ANOVA(Tukey 다중 비교)에 의한 통계 분석을 수행하였다. P-값은 분산원(source of variance)으로서 상호작용을 기반으로 계산되었다. BLI 데이터는 로그 스케일로 도시되어 있다.

도 13은 표시된 항체 분자로 처리 후 다발성 골수종 이종이식 모델 내의 개별 마우스에 대한 효능 데이터를 보여주는 그래프이다. 비히클 대조군 대 항체 처리군에서 개별 마우스의 전신 종양 부담의 비교. 평균 BLI 값은 수평 막대로 도시되어 있다.

도 14는 다발성 골수종 이종이식 연구로부터의 생물발광(BLI) 결과를 보여주는 일련의 이미지이다. 종양 이식 후 35일에 표시된 바와 같이 mAb 4320, mAb2810 및 비히클 그룹을 비교하는 BLI 이미지가 개별 마우스에 대해 표시되어 있다.

도 15는 다발성 골수종 이종이식 연구로부터의 그룹 생존 결과를 나타내는 그래프이다. 비히클 그룹에서의 동물 대 항-CD138 항체 mAb 2810 및 mAb 4320으로 처리된 동물의 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 생존 곡선이 나타나 있다. 퍼센트 생존은 >20% 체중 감소, 심각하게 손상된 CNS 기능 또는 심각하게 손상된 움직임 또는 직립 반사의 상실과 같은 질환 관련 이환(morbidity)과 관련된 사전 결정된 안락사 기준에 도달할 때까지 생존하는 마우스로서 정의되었다. VC 대 mAb 4320 처리의 비교를 위한 P-값(로그 순위 시험)은 만텔-콕스(Mantel-Cox) 검정에 의해 계산되었다.

도 16은 다발성 골수종 이종이식 연구에서 동물 체중의 변화를 보여주는 그래프이다. 체중의 퍼센트 변화는 평균의 표준 오차로 도시되었다. mAb 4320 처리군에 상응하는 동물은 속이 빈 기호로 표시되어 있고, 비히클 대조군(VC)에 상응하는 동물은 속이 찬 원으로 표시되어 있다. 가장 큰 체중 변화는 비히클 대조군의 동물에서 관찰되었고, 이는 질환 진행과의 관련성을 나타낸다.

도 17은 항체 분자 혈청 역가의 형태의 다발성 골수종 이종이식 연구로부터의 약동학(PK) 결과를 보여주는 그래프이다. 혈청 샘플은 매주 1회 채취되었다(N=4 마우스 그룹). 항체 혈청 역가는 인간 IgG1 Fc를 검출하도록 최적화된 ELISA에 의해 정량화되었다. VC 그룹으로부터의 혈청은 음성 대조군으로 사용되었다. 삽입도: 용량 수준(항체 농도)에 대해 플롯팅된 13일에 mAb 4320에 대한 항체 분자 혈청 역가의 플롯.

도 18a-18b는 mAb 4320 및 보르테조밉 처리의 효능을 보여주는 일련의 그래프이다. CB17 SCID 마우스는 0일에 i.v. 투여 경로에 의해 MM1.S(Luc) 세포가 주사되었고, 14일에 준비되었고, 이는 또한 비히클 대조군, mAb 4320(4 mg/kg), 보르테조밉(1 mg/kg), 또는 mAb 4320 및 보르테조밉의 조합의 투여 첫 날에 해당한다. N=9 마우스/처리군. 종양 부담은 전신 생물발광(BLI)에 의해 평가되었고, 방법(섹션 3.2)에 기재된 IVIS 이미징에 의해 정량화되었다. 처리는 53일(투여 단계)에 중단되었고, 이후 3주간의 휴약 기간이 이어졌고, 73일에 연구가 종료되었다. (A) 그룹 효능 데이터. 파종성 종양 부담은 각 시점에 생물발광(BLI) ± 평균의 표준 오차로서 보고되었다. (B) 개별 마우스.

도 19a-19d는 36일에 중앙(median) BLI에 대한 근접성을 기반으로 선택된, 표시된 처리가 투여된 개별 마우스의 일련의 대표적인 생물발광(BLI) 이미지이다. 이미지 강도는 정규화를 위해 조정되었고(최소 $1.0x10^{6}$; 최대 $3.0x10^{8}$), 14일(준비일 및 첫 번째 용량 이전)에 종양 부담의 부족을 암시하지 않는다.

도 20은 카플란-마이어 생존 곡선으로서 표시된 처리가 제공된 마우스에서 시간 경과에 따른 생존을 보여주는 그래프이다. 처리는 53일에 중단되었다. 퍼센트 생존은 >20% 체중 감소, 심각하게 손상된 CNS 기능 또는 심각하게 손상된 움직임 또는 직립 반사의 상실과 같은 질환 관련 이환과 관련된 사전 결정된 안락사 기준까지 생존하는 마우스로서 정의되었다.

도 21은 표시된 처리가 투여된 후 동물 체중의 변화를 보여주는 그래프이다. 체중의 퍼센트 변화는 평균의 표준 오차로서 도시되었다. 가장 큰 체중 변화는 비히클 대조군의 동물에서 관찰되었고, 이는 질환 진행과의 관련성을 나타낸다. 보르테조밉 단일 제제 처리군에서도 체중 감소가 관찰되었고, 이는 약물 독성 때문일 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0095] CD138, 예컨대, 인간 CD138에 결합하는 인간화 항체 분자가 본원에 개시된다. 유리하게는, 본원에 기재된 인간화 항체 분자 중 적어도 몇 개는, 예컨대, 효과기 기능을 유도함으로써, CD138을 발현하는 세포를 억제하는 개선된 능력을 갖는다. 이론에 구속되기를 바라지 않지만, 일 구현예에서, 본원에 기재된 원하는 에피토프에 결합하는 항-CD138 항체는 증가된 효과기 기능 및 CD138의 막 결합된 형태에 대한 우선적인 결합을 갖는 것으로 여겨진다. CD138을 효과적으로 표적화하는 것은 골수종 및 다른 암에 걸쳐 광범위한 활성 및 유리한 치료 지수를 초래할 수 있다.

[0096] 본원에 기재된 인간화 항체 분자는, 예컨대, 모 비인간화 항체 분자와 비교하여, 하나 이상의 개선된 특성, 예

컨대, 본원에 기재된 하나 이상의 특성을 가질 수 있다. 예를 들어, 개선된 특성은, 비제한적으로, 치료 효능, 면역원성의 완화, 생물물리학적, 물리화학적, 및 약제학적 특성의 개선, 표적 결합의 개선, 생물학적 활성, 및 항체 생산 목적으로 사용되는 포유동물 세포주에서의 더 높은 재조합 발현을 포함할 수 있다. 이론에 구속되기를 바라지 않지만, 일 구현예에서, 본원에 기재된 인간화 항체 분자는 비인간화 항체 분자보다 인간에서의 치료적 또는 약제학적 용도에 더 적합한 것으로 여겨진다. 일 구현예에서, 인간화 항체 분자는 더 큰 치료 효능(예컨대, 더 낮은 종양 부담 및/또는 증가된 생존)을 갖는다. 일 구현예에서, 인간화 항체 분자는 증가된 안정성(시험관내 및/또는 생체내)을 갖는다. 일 구현예에서, 인간화 항체 분자는 더 높은 발현 수준(예컨대, 세포주에서)을 갖는다. 일 구현예에서, 인간화 항체 분자는 모 비인간화 항체와 비교하여 동등하거나 개선된 CD138 결합 친화성, 효과기 기능(예컨대, ADCC 활성), 또는 둘 모두를 갖는다.

[0097] 본원에 기재된 항-CD138 항체 분자(예컨대, 인간화 항-CD138 항체 분자)는 많은 장애, 예컨대, 다발성 골수종 및 다른 종양학 징후의 치료에 사용될 수 있다. 이론에 구속되기를 바라지 않지만, 일 구현예에서, 장애는 CD138 양성 암 세포 및/또는 질환 병리생리학과 관련된 CD138 매개된 생물학적 활성을 포함하는 것으로 여겨진다. 예를 들어, CD138은 췌관 선암종에 의해 예시되는 다양한 암종에서 종양형성 및 내성의 기반이 되는 KRAS 구동 경로에서 중요한 역할을 한다.

[0098] 본원에 기재된 항-CD138 항체 분자(예컨대, 인간화 항-CD138 항체 분자)는 인간 장애를 치료하는 데 특히 적합한 생물학적 활성을 가질 수 있다. 예를 들어, 예시적인 인간화 항-CD138 항체 분자인 mAb 4320은 그의 면역 매개 치료 작용 메커니즘과 관련된 강력한 시험관내 활성을 나타낸다. 이러한 속성은, 예컨대 인간 유래의 NK 세포를 사용한 생물학적으로 관련된 자연 살해(NK) 세포 기반 ADCC 분석에서 평가된 바와 같이, 예컨대 CD138+ 골수종 세포에 대한 서브나노몰 결합 및 몇 가지 MM 세포주에 대한 항체 의존적 세포 매개된 세포독성(ADCC) 모두를 포함한다. 이러한 강력한 세포 사멸 활성은 용량 의존적 및 표적 의존적이며, 약물 내성 MM 세포주, 예컨대, 유도, 강화, 또는 유지 요법의 목적으로 환자에서 표준 치료로서 일반적으로 조합하여 사용되는 2개의 1차 요법인 보르테조밉 또는 레날리도미드에 대해 내성이 있도록 증식되는 안정적인 세포주를 포함하는 많은 가변적으로 발현되는 CD138 다발성 골수종 세포주에 대해 매우 효과적인 것으로 나타났다. mAb 4320은 이러한 치료에 반응하지 않는 재발성/난치성 환자로부터의 자가 유래 골수종 세포를 효과적으로 사멸시킨다. 다른 관련된 작용 메커니즘, 예컨대 항체 의존적 세포 식세포작용(ADCP), 골수종 세포 생존의 직접 억제, 및 인테그린 결합의 차단이 또한 존재할 수 있다. 생체내 mAb 4320 효능은 또한 단일 제제로서 또는 프로테아좀 억제제(예컨대, 보르테조밉)과 조합하여 CB.17 마우스에서 파종성 MM1.S 종양의 사용을 포함하는 질환의 쥣과 이종이식 모델에서 상승 효과를 달성하는 것으로 입증되었다.

[0099] 항체-약물 접합체(ADC), 항체 분자를 코딩하는 핵산 분자, 발현 벡터, 숙주 세포, 조성물(예컨대, 약제학적 조성물), 키트, 및 항체 분자를 제조하기 위한 방법이 또한 제공된다. 본원에 개시된 항체 분자 및 약제학적 조성물은 장애 및 병태, 예컨대, CD138과 관련된 장애 및 병태, 예컨대, 암 또는 전암성 병태를 치료, 예방 및/또는 진단하기 위해 사용(단독으로 또는 다른 제제 또는 치료 양식과 조합하여)될 수 있다.

[0100] **정의**

[0101] 본원에 사용된 바와 같이, 관사 "a" 및 "an"은 관사의 문법적 대상의 하나 또는 하나 초과(예컨대, 적어도 하나)를 지칭한다.

[0102] 용어 "또는"은 문맥이 달리 명확히 나타내지 않는 한 용어 "및/또는"을 의미하고 이와 상호교환적으로 사용된다.

[0103] "약" 및 "대략"은 일반적으로 측정의 특성 또는 정밀도를 고려하여 측정된 양에 대해 허용가능한 오차 정도를 의미한다. 예시적인 오차 정도는 주어진 값 또는 값의 범위의 20 퍼센트(%) 이내, 전형적으로, 10% 이내, 및 보다 전형적으로, 5% 이내이다. "약" 또는 "대략"이 일련의 숫자 또는 범위 앞에 존재하는 경우, "약" 또는 "대략"은 일련의 숫자 또는 범위 각각을 수식할 수 있는 것으로 이해된다. 유사하게, "적어도," "초과," "이하," "미만," "이상," 또는 "이내"가 일련의 숫자 또는 범위 앞에 존재하는 경우, "적어도," "초과," "이하," "미만," "이상," 또는 "이내"는 일련의 숫자 또는 범위 각각을 수식할 수 있는 것으로 이해된다. 본원에 사용된 바와 같이, 범위는 상한 및 하한 모두를 포함한다.

[0104] 본원에 개시된 조성물 및 방법은 명시된 서열, 또는 이와 실질적으로 동일하거나 유사한 서열, 예컨대, 명시된 서열과 적어도 85%, 90%, 95% 이상 동일한 서열을 갖는 폴리펩타이드 및 핵산을 포함한다.

[0105] 아미노산 서열의 맥락에서, 용어 "실질적으로 동일한"은 제1 및 제2 아미노산 서열이 공통적인 구조적 도메인

및/또는 공통적인 기능적 활성을 가질 수 있도록 제2 아미노산 서열에서의 정렬된 아미노산 잔기와 i) 동일하거나, 또는 ii) 이의 보존적 치환인 아미노산 잔기의 충분하거나 최소의 수를 함유하는 제1 아미노산을 지칭하기 위해 본원에서 사용된다. 예를 들어, 참조 서열, 예컨대, 본원에 제공된 서열과 적어도 약 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일성을 갖는 공통적인 구조적 도메인을 함유하는 아미노산 서열.

[0106] 뉴클레오타이드 서열의 맥락에서, 용어 "실질적으로 동일한"은 제1 및 제2 뉴클레오타이드 서열이 공통적인 기능적 활성을 갖는 폴리펩타이드를 코딩하거나 공통적인 구조적 폴리펩타이드 도메인 또는 공통적인 기능적 폴리펩타이드 활성을 코딩하도록 제2 핵산 서열에서의 정렬된 뉴클레오타이드와 동일한 뉴클레오타이드의 충분하거나 최소의 수를 함유하는 제1 핵산 서열을 지칭하기 위해 본원에서 사용된다. 예를 들어, 참조 서열, 예컨대, 본원에 제공된 서열에 대해 적어도 약 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일성을 갖는 뉴클레오타이드 서열.

[0107] 용어 "기능적 변이체"는 자연발생 서열과 실질적으로 동일한 아미노산 서열을 갖거나 실질적으로 동일한 뉴클레오타이드 서열에 의해 코팅되고, 자연발생 서열의 하나 이상의 활성을 가질 수 있는 폴리펩타이드를 지칭한다.

[0108] 서열 간의 상동성 또는 서열 동일성(상기 용어는 본원에 상호교환적으로 사용됨)의 계산은 다음과 같이 수행된다.

[0109] 2개의 아미노산 서열, 또는 2개의 핵산 서열의 퍼센트 동일성을 결정하기 위해, 서열은 최적의 비교 목적을 위해 정렬된다(예컨대, 갭은 최적의 정렬을 위해 제1 및 제2 아미노산 또는 핵산 서열 중 하나 또는 둘 모두에 도입될 수 있고, 비상동 서열은 비교 목적을 위해 무시될 수 있음). 전형적인 구현예에서, 비교 목적을 위해 정렬된 참조 서열의 길이는 참조 서열의 길이의 적어도 30%, 예컨대, 적어도 40%, 50%, 60%, 예컨대, 적어도 70%, 80%, 90%, 100%이다. 그리고 나서, 상응하는 아미노산 위치 또는 뉴클레오타이드 위치에 있는 아미노산 잔기 또는 뉴클레오타이드가 비교된다. 제1 서열에서의 위치가 제2 서열에서의 상응하는 위치와 동일한 아미노산 잔기 또는 뉴클레오타이드에 의해 점유되는 경우, 분자는 그 위치에서 동일하다.

[0110] 2개의 서열 간의 퍼센트 동일성은 2개의 서열의 최적 정렬을 위해 도입될 필요가 있는 갭의 수, 및 각 갭의 길이를 고려하여 서열에 의해 공유되는 동일한 위치의 수의 함수이다.

[0111] 서열의 비교 및 2개의 서열 사이의 퍼센트 동일성의 결정은 수학적 알고리즘을 사용하여 달성될 수 있다. 일부 구현예에서, 2개의 아미노산 서열 사이의 퍼센트 동일성은 Blossum 62 매트릭스 또는 PAM250 매트릭스, 및 16, 14, 12, 10, 8, 6, 또는 4의 갭 가중치 및 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6의 길이 가중치를 사용하여, GCG 소프트웨어 패키지(gcg.com에서 이용가능함) 내의 GAP 프로그램 내로 포함된 Needleman 및 Wunsch((1970) *J. Mol. Biol.* 48:444-453) 알고리즘을 사용하여 결정된다. 특정 구현예에서, 2개의 뉴클레오타이드 서열 사이의 퍼센트 동일성은 NWSgapdna.CMP 매트릭스 및 40, 50, 60, 70, 또는 80의 갭 가중치 및 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6의 길이 가중치를 사용하여, GCG 소프트웨어 패키지(gcg.com에서 이용가능함) 내의 GAP 프로그램을 사용하여 결정된다. 한 가지 적합한 파라미터 세트(및 달리 지정되지 않는 한 사용되어야 하는 파라미터)는 갭 페널티 12, 갭 확장 패널티 4, 및 프레임시프트 갭 페널티 5를 갖는 Blossum 62 스코어링 매트릭스이다.

[0112] 2개의 아미노산 또는 뉴클레오타이드 서열 사이의 퍼센트 동일성은 PAM120 가중치 잔기 표, 갭 길이 페널티 12 및 갭 페널티 4를 사용하여, ALIGN 프로그램(버전 2.0) 내로 포함된 E. Meyers 및 W. Miller((1989) CABIOS, 4:11-17)의 알고리즘을 사용하여 결정될 수 있다.

[0113] 본원에 기재된 핵산 및 단백질 서열은, 예를 들어, 다른 패밀리 구성원 또는 관련 서열을 확인하기 위해 공공 데이터베이스에 대한 검색을 수행하기 위한 "질의 서열"로서 사용될 수 있다. 이러한 검색은 문헌[Altschul, *et al.*(1990) *J. Mol. Biol.* 215:403-10]의 NBLAST 및 XBLAST 프로그램(버전 2.0)을 사용하여 수행될 수 있다. NBLAST 프로그램, 스코어 = 100, 워드길이 = 12로 BLAST 뉴클레오타이드 검색을 수행하여 본원에 기재된 핵산과 상동인 뉴클레오타이드 서열을 얻을 수 있다. BLAST 단백질 검색을 XBLAST 프로그램, 스코어 = 50, 워드길이 = 3으로 수행하여 본원에 기재된 단백질과 상동인 아미노산 서열을 얻을 수 있다. 비교 목적을 위한 갭핑된 정렬을 얻기 위해, 문헌[Altschul *et al.*,(1997) *Nucleic Acids Res.* 25:3389-3402]에 기재된 바와 같이 갭핑된 BLAST가 이용될 수 있다. BLAST 및 갭핑된 BLAST 프로그램을 이용하는 경우, 각 프로그램(예컨대, XBLAST 및 NBLAST)의 기본 파라미터가 사용될 수 있다. ncbi.nlm.nih.gov를 참고한다.

[0114] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "낮은 엄격성, 중간 엄격성, 높은 엄격성, 또는 매우 높은 엄격성 조건 하에 혼성화한다"는 혼성화 및 세척을 위한 조건을 설명한다. 혼성화 반응을 수행하기 위한 지침은 참조로 포함된 문헌[*Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, N.Y.(1989), 6.3.1-6.3.6]에서 발견될 수 있

다. 수성 및 비수성 방법은 상기 참고문헌에 설명되어 있으며, 어느 하나가 사용될 수 있다. 본원에 언급된 특정 혼성화 조건은 다음가 같다: 1) 약 45℃에서 6X 염화 나트륨/구연산 나트륨(SSC)에서 낮은 엄격성 혼성화 조건 후 적어도 50℃에서 0.2X SSC, 0.1% SDS에서 2회 세척(낮은 엄격성 조건의 경우 세척 온도는 55℃로 증가될 수 있음); 2) 약 45℃에서 6X SSC에서 중간 엄격성 혼성화 조건 후, 60℃에서 0.2X SSC, 0.1% SDS에서 하나 이상의 세척; 3) 약 45℃에서 6X SSC에서 높은 엄격성 혼성화 조건 후, 65℃에서 0.2X SSC, 0.1% SDS에서 하나 이상의 세척; 및 바람직하게는 4) 매우 높은 엄격성 혼성화 조건은 65℃에서 0.5 M 인산 나트륨, 7% SDS 후, 65℃에서 0.2X SSC, 1% SDS에서 하나 이상의 세척이다. 매우 높은 엄격성 조건 4)는 적합한 조건이며, 달리 명시되지 않는 한 사용되어야 하는 조건이다.

[0115] 본원에 기재된 분자는 이들의 기능에 실질적인 영향을 미치지 않는 추가의 보존적 또는 비필수적 아미노산 치환을 가질 수 있는 것으로 이해된다.

[0116] 용어 "아미노산"은 아미노 관능성 및 산 관능성 모두를 포함하고 자연발생 아미노산의 중합체에 포함될 수 있는 천연 또는 합성의 모든 분자를 포함하도록 의도된다. 예시적인 아미노산은 자연발생 아미노산; 이의 유사체, 유도체 및 동족체; 변이체 측쇄를 갖는 아미노산 유사체; 및 전술한 것 중 어느 것의 모든 입체이성질체를 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이 용어 "아미노산"은 D- 또는 L-광학 이성질체 및 펩타이드모방체 모두를 포함한다.

[0117] "보존적 아미노산 치환"은 아미노산 잔기가 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기로 대체되는 치환이다. 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기의 패밀리는 당업계에 정의되어 있다. 이러한 패밀리는 염기성 측쇄(예컨대, 리신, 아르기닌, 히스티딘), 산성 측쇄(예컨대, 아스파르트산, 글루탐산), 하전되지 않은 극성 측쇄(예컨대, 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 티로신, 시스테인), 비극성 측쇄(예컨대, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌, 트립토판), 베타 분지형 측쇄(예컨대, 트레오닌, 발린, 이소류신) 및 방향족 측쇄(예컨대, 티로신, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘)를 갖는 아미노산을 포함한다.

[0118] 용어 "폴리펩타이드," "펩타이드" 및 "단백질"(단일 사슬인 경우)은 임의의 길이의 아미노산의 중합체를 지칭하기 위해 본원에서 상호교환적으로 사용된다. 중합체는 선형 또는 분지형일 수 있고, 그것은 변형된 아미노산을 포함할 수 있으며, 그것은 비아미노산에 의해 중단될 수 있다. 상기 용어는 또한 예를 들어, 디설파이드 결합 형성, 글리코실화, 지질화, 아세틸화, 인산화, 또는 임의의 다른 조작, 예컨대 표지 성분과의 접합과 같이 변형된 아미노산 중합체를 포함한다. 폴리펩타이드는 천연 공급원으로부터 단리될 수 있거나, 진핵 또는 원핵 숙주로부터 재조합 기술에 의해 생산될 수 있거나, 또는 합성 절차의 산물일 수 있다.

[0119] 용어 "핵산," "핵산 서열," "뉴클레오타이드 서열," 또는 "폴리뉴클레오타이드 서열," 및 "폴리뉴클레오타이드"는 상호교환적으로 사용된다. 이들은 데옥시리보뉴클레오타이드 또는 리보뉴클레오타이드, 또는 이의 유사체인 임의의 길이의 뉴클레오타이드의 중합체 형태를 지칭한다. 폴리뉴클레오타이드는 단일 가닥 또는 이중 가닥일 수 있으며, 단일 가닥이면, 코딩 가닥 또는 비코딩(안티센스) 가닥일 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는 변형된 뉴클레오타이드, 예컨대 메틸화된 뉴클레오타이드 및 뉴클레오타이드 유사체를 포함할 수 있다. 뉴클레오타이드의 서열은 비뉴클레오타이드 성분에 의해 중단될 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는 표지 성분과의 접합에 의한 것과 같이 중합 후에 추가로 변형될 수 있다. 핵산은 재조합 폴리뉴클레오타이드, 또는 게놈, cDNA, 반합성, 또는 자연에서 발생하지 않거나 비자연 배열로 또 다른 폴리뉴클레오타이드에 연결된 게놈, cDNA, 반합성, 또는 합성 기원의 폴리뉴클레오타이드일 수 있다.

[0120] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "단리된"은 그의 원래의 또는 천연 환경(예컨대, 자연발생인 경우 자연 환경)으로부터 제거된 물질을 지칭한다. 예를 들어, 살아있는 동물에 존재하는 자연발생 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩타이드는 단리되지 않지만, 자연계에 공존하는 물질의 일부 또는 전부로부터 인간 개입에 의해 분리된 동일한 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩타이드는 단리된다. 이러한 폴리뉴클레오타이드는 벡터의 일부일 수 있고/거나 이러한 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩타이드는 조성물의 일부일 수 있으며, 이러한 벡터 또는 조성물이 자연에서 발견되는 환경의 일부가 아니라는 점에서 여전히 단리된다.

[0121] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 장애, 예컨대, 골수종을 "치료한다"는 것은 장애, 예컨대, 골수종을 갖고/거나 장애, 예컨대, 골수종의 증상을 경험하는 대상체(예컨대, 인간)가 일 구현예에서 항체 분자가 투여되지 않은 경우보다 항체 분자가 투여될 때 중증 증상을 덜 겪고/거나 더 빨리 회복될 것임을 의미한다. 일 구현예에서, 골수종이 치료되는 경우, 골수 생검은 골수종을 위한 효과적인 치료 후에 더 적은 클론 형질 세포를 나타낼 것이다. 예를 들어, 진단 분석은 골수종의 효과적인 치료를 위해 본원에 기재된 항체 분자의 투여 후에 대상체의 생물학적 샘플에서 더 적은 클론 형질 세포를 검출할 것이다. 환자에서 치료를 모니터링하거나, 또는 대상체에서 골수종의 치료 후 골수종의 증상의 존재, 예컨대, 감소된 존재(또는 부재)를 검출하기 위해 다른 분석, 소변 검

사, 또는 혈액 검사가 또한 사용될 수 있다. 일 구현예에서, 골수종이 치료되는 경우, 혈청 또는 소변에서 β2 마이크로글로불린(β2M)의 수준은 골수종의 효과적인 치료 후 감소될 것이다. 치료는 장애, 예컨대, 골수종의 중증도를, 예컨대, 부분적으로 또는 완전히 완화, 개선, 경감, 억제, 또는 감소시킬 수 있고/거나 이의 효과 또는 증상, 특징, 및/또는 원인의 하나 이상의 표시의 발생을 감소시키고, 선택적으로 이의 발병을 지연시킬 수 있다. 일 구현예에서, 치료는 장애, 예컨대, 골수종의 특정 징후를 나타내지 않는 대상체, 및/또는 장애, 예컨대, 신장병증의 초기 징후만을 나타내는 대상체의 치료이다. 일 구현예에서, 치료는 장애, 예컨대, 골수종의 하나 이상의 확립된 징후를 나타내는 대상체의 치료이다. 일 구현예에서, 치료는 장애, 예컨대, 골수종을 겪고 있는 것으로 진단된 대상체의 치료이다.

[0122] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 장애, 예컨대, 골수종을 "예방한다"는 것은 대상체가 항체 분자를 받는 경우 대상체(예컨대, 인간)가 장애를 가질 가능성이 적다는 것을 의미한다.

[0123] 본원의 조성물 및 방법의 다양한 양태가 하기에 더 상세히 기재되어 있다. 추가 정의는 명세서 전체에 걸쳐 제시되어 있다.

[0124] **CD138**

[0125] CD138은 인간에서 *SDC1* 유전자에 의해 코딩되는 단백질이다. CD138은 신데칸(Syndecan) 1, 신데칸 프로테오글리칸 1, CD138 항원, SYND1, SDC, 신데칸-1, 또는 신데칸으로도 알려져 있다.

[0126] CD138은 막관통(유형 I) 헤파란 설페이트 프로테오글리칸(HSPG)이며, 신데칸 프로테오글리칸 패밀리의 구성원이다. CD138은 분화된 형질 세포(PC) 상에서 고도로 발현되며, 다발성 골수종(MM)의 1차 진단 바이오마커일뿐만 아니라 임상적으로 불량한 예후의 지표이다. CD138은 또한 질환 진행의 여러 단계 동안 환자로부터 유래된 다발성 골수종 세포 상에서 안정적이고 유의하게 과발현되며, 이들 환자의 70% 초과가 신선한 BM 흡입물로부터 자가 유래된 MM 세포 상에서 증가된 CD138 세포 표면 발현을 나타낸다. 마찬가지로, CD138 유전자 발현은 건강한 환자 대조군으로부터 유래된 "정상" 형질 세포에 비해 환자 유래 MM 세포에서 몇 배 증가된다. 이론에 구속되기를 바라지 않지만, 일 구현예에서, CD138은, 비제한적으로, 조기 치료 개입이 가능한 비교적 이르고 대체로 무증상인 질환 단계인 무증상 골수종(smoldering myeloma)을 포함하는 MM을 위한 면역요법을 위해 표적화되는 것으로 여겨진다. 이론에 구속되기를 바라지 않지만, 일 구현예에서, CD138을 표적화하는 것은 골수종 세포 성장, 부착 및 생존의 촉진제로서의 그의 핵심 기능 및 골수종 암 생물학의 다른 핵심 측면에 기초하여 추가적인 치료 이점을 제공할 수 있는 것으로 여겨진다. 신데칸은 세포 결합, 세포 신호전달, 및 세포골격 조직화를 매개하고, 신데칸 수용체는 HIV-1 tat 단백질의 내재화에 필요하다. CD138은 내재 막 단백질로서 기능하며, 세포외 매트릭스 단백질에 대한 그의 수용체를 통해 세포 증식, 세포 이동 및 세포-매트릭스 상호작용에 참여한다. 변경된 CD138 발현은 몇 가지 상이한 종양 유형에서 검출되었다.

[0127] CD138의 코어는 3개의 주요 도메인인 1) 짧은 세포질 도메인; 2) 형질 막에 걸친 소수성 도메인; 및 3) 긴 세포외 도메인을 포함한다. CD138 도메인의 기능은 예컨대, 문헌[Stepp *et al. Adv Wound Care(New Rochelle).* 2015; 4(4):235-249)]에 기재되어 있다. 세포질 도메인은 신호를 전달할 수 있고, PDZ 패밀리 구성원을 포함하는 고정 분자에 결합할 수 있다. CD138의 헤파란 설페이트 사슬은 또한 중요한 생물학적 기능을 제공한다. 포유동물에서, CD138은 높은 수준의 발현을 갖는 상피 세포 상의 주요 헤파란 설페이트 프로테오글리칸(HSPG)이다(Fuki *et al. J Clin Invest.* 1997; 100(6):1611-1622). 이론에 구속되기를 바라지 않지만, CD138의 HSPG는 프로테오글리칸을 다수의 ECM 단백질, 성장 인자, 사이토카인, 및 다른 단백질 상에 존재하는 헤파린 결합 부위에 결합시키는 것으로 여겨진다(Stepp *et al. Adv Wound Care(New Rochelle).* 2015; 4(4):235-249).

[0128] 예를 들어, 신호 펩타이드는 인간 CD138 단백질, 예컨대, 서열번호: 1-3 또는 450 중 어느 것의 잔기 1-22를 포함하거나; 세포외 도메인은 잔기 23-254를 포함하거나; 막관통 도메인은 잔기 255-275를 포함하고; 세포질 도메인은 잔기 276-310을 포함하거나; 또는 인테그린 결합 도메인(IBD)은 잔기 88-122를 포함한다.

[0129] 일 구현예에서, 본원에 기재된 항-CD138 항체 분자는 CD138의 세포외 도메인과 상호작용(예컨대, 직접 또는 간접적으로 결합)하는 하나 이상의 단백질에 대한 CD138의 결합을 조절(예컨대, 억제)할 수 있다. 일 구현예에서, 본원에 기재된 항-CD138 항체 분자는 CD138의 세포외 도메인과 상호작용(예컨대, 직접 또는 간접적으로 결합)하는 단백질과 관련된 기능을 조절(예컨대, 억제)할 수 있다. 일 구현예에서, CD138 상호작용 단백질은 CD138의 세포외 도메인에 직접 결합한다. 일 구현예에서, CD138 상호작용 단백질은 글리코사미노글리칸(GAG) 사슬을 통해 CD138의 세포외 도메인에 결합한다.

[0130] CD138 상호작용 단백질 및 이들의 기능의 예는, 예컨대, 문헌[Stepp *et al. Adv Wound Care (New Rochelle).*

2015; 4(4):235-249]에 기재되어 있으며, 이의 내용은 그 전체가 참조로 포함되어 있다.

[0131] 예를 들어, CD138의 세포외 도메인과 직접 또는 간접적으로 상호작용할 수 있는 단백질은, 비제한적으로, 매트릭스 단백질(예컨대, 라미닌, 피브로넥틴, 트롬보스폰딘, 콜라겐, 피브린, HB-GAM, 테나신, 비트로넥틴, 피브릴린, 또는 트로포엘라스틴), 프로테아제(예컨대, MMP7, MMP9, ADAMTS4, MT1-PPT, 호중구 엘라스타제, 카텝신 G, 또는 카르복시펩티다제), 수용체(예컨대, 인테그린, $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_6\beta_4$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_3\beta_1$, 또는 $\alpha_M\beta_2$), 사이토카인 또는 성장 인자(예컨대, 모르포겐(예컨대, 액티빈, BMP-2, BMP-4, 코르딘, 소닉 헤지호그(Sonic Hedgehog), 프리즐드(Frizzled) 관련 단백질, 스프라우티(Sprouty) 펩타이드, Wnt1 내지 Wnt13 중 어느 것, 항혈관형성 인자(예컨대, 안지오스타틴 또는 엔도스타틴), 성장 인자(예컨대, 암피레귤린, 베타셀룰린, HB-EGF, 뉴레귤린, FGF1 내지 FGF23 중 어느 것, PDGF, GDNF, VEGF, HGF, TGFβ1, TGFβ2, TPA, 또는 PAI-1), 또는 사이토카인(예컨대, GM-CSF, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-7, IL-12, 인터페론, TNF-α, CC 케모카인, 또는 CXC 케모카인), 에너지 균형과 관련된 단백질(예컨대, ApoB, ApoE, 또는 지질단백질 리파제), 보체 또는 응고 단백질(예컨대, 항트롬빈 II, 조직 인자(TF), 경로 억제제, 인자 IX, 인자 X, 인자 XI, 또는 인자 XII), 또는 바이러스 또는 기생충 외피 단백질(예컨대, HIV-1-tat, HIV-1 gp41, HIV-1 gp120, HSV gB, HSV gC, HSV gD, HHV-6 또는 HHV-8의 외피 단백질, 또는 RSV의 G-단백질)을 포함한다.

[0132] 세포 표면 상에 발현된 CD138은 특정 프로테아제에 의해 절단될 수 있고, 방출된 CD138은 측분비 및 자가분비 기능을 매개하는 것을 담당한다. 방출된 CD138은 혈액 및 매트릭스에서 가용성이고 분비된 엑토도메인(ECD)이다. 방출된 CD138은 다발성 골수종 환자에서 불량한 예후 및 골수종 마우스 모델에서 향상된 종양 진행의 지표이다. 전형적으로, 방출된 CD138은 질환 징후를 주로 담당하는 것으로 간주되지 않는다. CD138의 세포 핵으로의 전위는 특정 종양 세포의 분화 및 증식과 관련될 수 있다. 일 구현예에서, 본원에 기재된 항-CD138 항체 분자는 가용성 CD138보다 막 결합된 CD138을 우선적으로 표적화한다.

[0133] CD138은 일반적으로 B 림프구에 존재하지 않으며, 형질 세포 분화의 개시 후에 발현된다. CD138은 악성 형질 세포(골수종) 상에서 고도로 발현되며, 질환 진행에서 인과적인 역할을 한다. CD138은 다양한 생물학적 기능과 관련이 있다. 예를 들어, 그것은 세포외 단백질, 성장 인자, 및 케모카인에 결합할 수 있고; 클러스터링되는 경우 αVβ3 및 αVβ5 인테그린에 결합하여 활성화시키며; 엑소좀의 생합성을 조절하고; 골수종 성장 및 전이를 지원하는 골수 미세환경을 조절한다. 다수의 신호는 CD138을 표적화함으로써 약화될 수 있다.

[0134] CD138은 다발성 골수종에서 상향조절된다(Tassone *et al. Blood.* 104(12): 3688-3696). 그것은 악성 형질 세포 상에서 과발현된다. 다발성 골수종 세포는 전형적으로 50-200배 더 높은 수준의 CD138을 발현한다. 가용성 CD138(sCD138) 수준은 일반적으로 정상 혈청에서 60 ng/mL 미만부터 다발성 골수종 환자의 혈청에서 200-1500 ng/mL이다. CD138은 약 80% 다발성 골수종 환자에서 과발현된다.

[0135] CD138은 다발성 골수종에 대한 일차 진단 마커로서 사용될 수 있다. 혈청에서 방출된 CD138의 수준 증가는 증가된 종양 부담 및 더 불량한 결과와 상관관계가 있었다. CD138+ 골수종 세포는 더 높은 증식을 나타내고, CD138+ 골수종 환자는 더 낮은 전체 생존율을 갖는다. CD138+ 골수종 세포는 혈관신생 인자, 예컨대, HGF, IL-15, ANG, APRIL, CTGF, 또는 TGFA를 비정상적으로 발현한다(Hose *et al. Blood.* 2009; 114(1): 128-143). CD138 및 그의 방출된 세포외 도메인의 발현 수준은 고형 및 혈액학적 종양 모두에 대한 종양 악성, 표현형, 및 전이 잠재성과 상관관계가 있다. CD138 발현은 암 유형에 따라 달라지지만, 상피 및 기질 구획에서 정상 및 암 세포 사이의 차별적인 발현 특징은 종양의 공격성 및 환자의 임상 결과 및 생존과 직접적으로 관련된다.

[0136] 인간 CD138의 예시적인 아미노산 및 뉴클레오타이드 서열은, 예컨대, 문헌[Mali *et al. J Biol Chem.* 1990; 265(12): 6884-6889; Lories *et al. J Biol Chem.* 1992; 267(2): 1116-1122]; 및 **도 1**에 기재되어 있다.

[0137] 예시적인 인간 CD138 전구체의 아미노산 서열(서열번호: 1)은 하기와 같이 제공된다.

[0138]
MRRAALWLWLCALALSLQPALPQIVATNLPPEDQDGSGDDSDNFSGSGAGALQDITLSQQTP
STWKDTQLLTAIPTSPEPTGLEATAASTSTLPAGEGPKEGEAVVLPEVEPGLTAREQEATPRPR
ETTQLPTTHQASTTTATTAQEPATSHPHRDMQPGHHETSTPAGPSQADLHTPHTEDGGPSATE
RAAEDGASSQLPAAEGSGEQDFTFETSGENTAVVAVEPDRRNQSPVDQGATGASQGLLDRK
EVLGGVIAGGLVGLIFAVCLVGFMLYRMKKKDEGSYSLEEPKQANGGAYQKPTKQEEFYA

[0139] 예시적인 인간 CD138 전구체 변이체(Q136L)의 아미노산 서열(서열번호: 2)은 하기와 같이 제공된다.

MRRAALWLWLCALALSLQPALPQIVATNLPPEDQDGSGDDSDNFSGSGAGALQDITLSQQTP
STWKDTQLLTAIPTSPEPTGLEATAASTSTLPAGEGPKEGEAVVLPEVEPGLTAREQEATPRPR
ETTQLPTTHLASTTTATTAQEPATSHPHRDMQPGHHETSTPAGPSQADLHTPHTEDGGPSATE
RAAEDGASSQLPAAEGSGEQDFTFETSGENTAVVAVEPDRRNQSPVDQGATGASQGLLDRK
[0140] EVLGGVIAGGLVGLIFAVCLVGFMLYRMKKKDEGSYSLEEPKQANGGAYQKPTKQEEFYA

[0141] 예시적인 인간 CD138 전구체 변이체(T76M)의 아미노산 서열(서열번호: 3)은 하기와 같이 제공된다.

MRRAALWLWLCALALSLQPALPQIVATNLPPEDQDGSGDDSDNFSGSGAGALQDITLSQQTP
STWKDTQLLTAIPMSPEPTGLEATAASTSTLPAGEGPKEGEAVVLPEVEPGLTAREQEATPRP
RETTQLPTTHQASTTTATTAQEPATSHPHRDMQPGHHETSTPAGPSQADLHTPHTEDGGPSA
TERAAEDGASSQLPAAEGSGEQDFTFETSGENTAVVAVEPDRRNQSPVDQGATGASQGLLD
RKEVLGGVIAGGLVGLIFAVCLVGFMLYRMKKKDEGSYSLEEPKQANGGAYQKPTKQEEFY
[0142] A

[0143] 신호 펩타이드는 서열번호: 1-3 중 어느 것의 아미노산 1-22를 포함한다. 성숙한 펩타이드는 서열번호: 1-3 중 어느 것의 아미노산 23-310을 포함한다. 세포외 도메인은 서열번호: 1-3 중 어느 것의 아미노산 23-254를 포함한다. 막관통 도메인은 서열번호: 1-3 중 어느 것의 아미노산 255-275를 포함한다. 세포질 도메인은 서열번호: 1-3 중 어느 것의 아미노산 276-310을 포함한다.

[0144] 인간 CD138의 예시적인 코딩 뉴클레오타이드 서열(서열번호: 4)은 하기와 같이 제공된다. 이 뉴클레오타이드 서열은 서열번호: 1의 아미노산 서열을 코딩한다.

ATGAGGCGCGCGGCGCTCTGGCTCTGGCTGTGCGCGCTGGCGCTGAGCCTGCAGCCGGC
CCTGCCGCAAATTGTGGCTACTAATTTGCCCCCTGAAGATCAAGATGGCTCTGGGGATGA
CTCTGACAACTTCTCCGGCTCAGGTGCAGGTGCTTTGCAAGATATCACCTTGTCACAGCA
GACCCCCTCCACTTGGAAGGACACGCAGCTCCTGACGGCTATTCCCACGTCTCCAGAACC
CACCGGCCTGGAGGCTACAGCTGCCTCCACCTCCACCCTGCCGGCTGGAGAGGGGCCCA
AGGAGGGAGAGGCTGTAGTCCTGCCAGAAGTGGAGCCTGGCCTCACCGCCCGGGAGCAG
GAGGCCACCCCCCGACCCAGGGAGACCACACAGCTCCCGACCACTCATCAGGCCTCAAC
GACCACAGCCACCACGGCCCAGGAGCCCGCCACCTCCCACCCCCACAGGGACATGCAGC
CTGGCCACCATGAGACCTCAACCCCTGCAGGACCCAGCCAAGCTGACCTTCACACTCCCC
ACACAGAGGATGGAGGTCCTTCTGCCACCGAGAGGGCTGCTGAGGATGGAGCCTCCAGT
CAGCTCCCAGCAGCAGAGGGCTCTGGGGAGCAGGACTTCACCTTTGAAACCTCGGGGGA
GAATACGGCTGTAGTGGCCGTGGAGCCTGACCGCCGGAACCAGTCCCCAGTGGATCAGG
GGGCCACGGGGGCCTCACAGGGCCTCCTGGACAGGAAAGAGGTGCTGGGAGGGGTCATT
GCCGGAGGCCTCGTGGGGCTCATCTTTGCTGTGTGCCTGGTGGGTTTCATGCTGTACCGC
ATGAAGAAGAAGGACGAAGGCAGCTACTCCTTGGAGGAGCCGAAACAAGCCAACGGCG
[0145] GGGCCTACCAGAAGCCCACCAAACAGGAGGAATTCTATGCCTGA

[0146] 인간 CD138의 또 다른 예시적인 코딩 뉴클레오타이드 서열(서열번호: 5)은 하기와 같이 제공된다. 이 뉴클레오타이드 서열은 또한 서열번호: 1의 아미노산 서열을 코딩한다.

ATGAGGCGCGCGGCGCTCTGGCTCTGGCTGTGCGCGCTGGCGCTGAGCCTGCAGCCGGC
CCTGCCGCAAATTGTGGCTACTAATTTGCCCCCTGAAGATCAAGATGGCTCTGGGGATGA
CTCTGACAACTTCTCCGGCTCAGGTGCAGGTGCTTTGCAAGATATCACCTTGTCACAGCA
GACCCCCTCCACTTGGAAGGACACGCAGCTCCTGACGGCTATTCCCACGTCTCCAGAACC
CACCGGCCTGGAGGCTACAGCTGCCTCCACCTCCACCCTGCCGGCTGGAGAGGGGCCCA
AGGAGGGAGAGGCTGTAGTCCTGCCAGAAGTGGAGCCTGGCCTCACCGCCCGGGAGCAG
GAGGCCACCCCCCGACCCAGGGAGACCACACAGCTCCCGACCACTCATCAGGCCTCAAC
GACCACAGCCACCACGGCCCAGGAGCCCGCCACCTCCCACCCCCACAGGGACATGCAGC
CTGGCCACCATGAGACCTCAACCCCTGCAGGACCCAGCCAAGCTGACCTTCACACTCCCC
ACACAGAGGATGGAGGTCCTTCTGCCACCGAGAGGGCTGCTGAGGATGGAGCCTCCAGT
CAGCTCCCAGCAGCAGAGGGCTCTGGGGAGCAGGACTTCACCTTTGAAACCTCGGGGGA
GAATACGGCTGTAGTGGCCGTGGAGCCTGACCGCCGGAACCAGTCCCCAGTGGATCAGG
GGGCCACGGGGGCCTCACAGGGCCTCCTGGACAGGAAAGAGGTGCTGGGAGGGGTCATT
GCCGGAGGCCTCGTGGGGCTCATCTTTGCTGTGTGCCTGGTGGGTTTCATGCTGTACCGC
ATGAAGAAGAAGGACGAAGGCAGCTACTCCTTGGAGGAGCCGAAACAAGCCAACGGCG
[0147] GGGCCTACCAGAAGCCCACCAAACAGGAGGAATTCTATGCCTGA

[0148] 본원에 사용된 바와 같이, 항-CD138 항체 분자가 인간 CD138에 결합하거나, 또는 실질적으로 결합하는 경우, 그것은 인간 CD138의 하나 이상의 이소형(isoform)에 결합하거나, 또는 실질적으로 결합한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 본원에 기재된 아미노산 서열, 또는 본원에 기재된 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 아미노산 서열을 갖는 인간 CD138에 결합하거나 실질적으로 결합한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 서열번호: 1-3 중 어느 것의 아미노산 23-254를 포함하는 인간 CD138에 결합하거나 실질적으로 결합한다.

[0149] 마우스 CD138의 예시적인 아미노산 및 뉴클레오타이드 서열은, 예컨대, 문헌[Saunders *et al. J Cell Biol.* 1989; 108(4): 1547-1556; 및 Vihinen *et al. J Biol Chem.* 1993; 268(23): 17261-17269]에 기재되어 있다.

[0150] 예시적인 마우스 CD138 전구체의 아미노산 서열(서열번호: 6)은 하기와 같이 제공된다.

[0151]
MRRAALWLWLCALALRLQPALPQIVAVNVPPEDQDGSGDDSDNFSGSGTGALPDTLSRQTP
STWKDVWLLTATPTAPEPTSSNTETAFTSVLPAGEKPEEGEPVLHVEAEPGFTARDKEKEVTT
RPRETVQLPITQRASTVRVTTAQAAVTSHPHGGMQPGLHETSAPTAPGQPDHQPPRVEGGGT
SVIKEVVEDGTANQLPAGEGSGEQDFTFETSGENTAVAAVEPGLRNQPPVDEGATGASQSLL
DRKEVLGGVIAGGLVGLIFAVCLVAFMLYRMKKKDEGSYSLEEPKQANGGAYQKPTKQEEF
YA

[0152] 신호 펩타이드는 서열번호: 6의 아미노산 1-22를 포함한다. 성숙한 펩타이드는 서열번호: 6의 아미노산 23-311을 포함한다. 세포외 도메인은 서열번호: 6의 아미노산 23-255를 포함한다. 막관통 도메인은 서열번호: 4의 아미노산 256-276을 포함한다. 세포질 도메인은 서열번호: 6의 아미노산 277-311을 포함한다.

[0153] 마우스 CD138의 예시적인 코딩 뉴클레오타이드 서열(서열번호: 7)은 하기와 같이 제공된다.

[0154]
ATGAGACGCGCGGCGCTCTGGCTCTGGCTCTGCGCGCTGGCGCTGCGCCTGCAGCCTGCC
CTCCCGCAAATTGTGGCTGTAAATGTTCCTCCTGAAGATCAGGATGGCTCTGGGGATGAC
TCTGACAACTTCTCTGGCTCTGGCACAGGTGCTTTGCCAGATACTTTGTCACGGCAGACA
CCTTCCACTTGGAAGGACGTGTGGCTGTTGACAGCCACGCCCACAGCTCCAGAGCCCACC
AGCAGCAACACCGAGACTGCTTTTACCTCTGTCCTGCCAGCCGGAGAGAAGCCCGAGGA
GGGAGAGCCTGTGCTCCATGTAGAAGCAGAGCCTGGCTTCACTGCTCGGGACAAGGAAA
AGGAGGTCACCACCAGGCCCAGGGAGACCGTGCAGCTCCCCATCACCCAACGGGCCTCA
ACAGTCAGAGTCACCACAGCCCAGGCAGCTGTCACATCTCATCCGCACGGGGGCATGCA
ACCTGGCCTCCATGAGACCTCGGCTCCCACAGCACCTGGTCAACCTGACCATCAGCCTCC
ACGTGTGGAGGGTGGCGGCACTTCTGTCATCAAAGAGGTTGTCGAGGATGGAACTGCCA
ATCAGCTTCCCGCAGGAGAGGGCTCTGGAGAACAAGACTTCACCTTTGAAACATCTGGG
GAGAACACAGCTGTGGCTGCCGTAGAGCCCGGCCTGCGGAATCAGCCCCCGGTGGACGA
AGGAGCCACAGGTGCTTCTCAGAGCCTTTTGGACAGGAAGGAAGTGCTGGGAGGTGTCA
TTGCCGGAGGCCTAGTGGGCCTCATCTTTGCTGTGTGCCTGGTGGCTTTCATGCTGTACCG
GATGAAGAAGAAGGACGAAGGCAGCTACTCCTTGGAGGAGCCCAAACAAGCCAATGGC
GGTGCCTACCAGAAACCCACCAAGCAGGAGGAGTTCTACGCCTGA

[0155] 본원에 사용된 바와 같이, 항-CD138 항체 분자가 마우스 CD138에 결합하거나, 또는 실질적으로 결합하는 경우, 그것은 마우스 CD138의 하나 이상의 이소형에 결합하거나, 또는 실질적으로 결합한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 본원에 기재된 아미노산 서열, 또는 본원에 기재된 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 아미노산 서열에 결합하거나 실질적으로 결합한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 서열번호: 6의 아미노산 23-255를 포함하는 마우스 CD138에 결합하거나 실질적으로 결합한다.

[0156] **에피토프**

[0157] 본원에 기재된 인간화 항체 분자는 CD138(예컨대, 인간 CD138) 상의 에피토프에 결합할 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 인간화 항체 분자에 의해 결합된 에피토프는 본원에 기재된 하나 이상의 에피토프 접촉점을 포함할 수 있다.

[0158] 이론에 구속되기를 바라지 않지만, 일 구현예에서, IBD(예컨대, 서열번호: 1-3 또는 450 중 어느 것의 잔기 88-122) 또는 CD138의 막으로부터 떨어진 임의의 영역에 결합된 항체는 NK 세포 활성화를 위한 신호전달에 효과적이지 않을 수 있고/거나 세포독성을 위한 퍼포린 및/또는 그랜자임과 같은 분자를 효율적으로 전달하지 않을 수 있는 것으로 여겨진다. 일 구현예에서, 항체 분자는 막 근접 영역을 포함하는 CD138의 에피토프에 결합한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 적어도 2개의 별개의 펩타이드 영역(예컨대, 펩타이드 2A 및/또는 6A, 및/또는 이의 부분을 포함함)을 포함하는 CD138의 에피토프에 결합한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 항체 BB4에 의해 결합된 에피토프와 구별되는 CD138의 에피토프에 결합한다.

[0159] 일 구현예에서, 항체 분자는 예컨대, 본원에 기재된 세포 결합 분석에 의해 결정된 바와 같이, 참조 항-CD138 항체(예컨대, 항체 BB4)에 비해 적어도 10%(예컨대, 적어도 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 55%, 60%, 70%, 80%, 또는 90%) 더 큰 친화성으로 CD138(예컨대, 인간 CD138)에 결합한다. 일 구현예에서, CD138은 막 결합된다. 일 구현예에서, 항체 분자는 가용성 CD138, 예컨대, 가용성 CD138의 세포외 도메인(예컨대, 서열번호: 1의 아미노산 18-251의 서열을 가짐)에 결합한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 인간 CD138의 펩타이드 2A에 결합한다. 특정 구현예에서, 항체 분자는 인간 CD138의 펩타이드 6A에 결합한다.

[0160] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항-CD138 항체 분자는 하기 특성 중 1개, 2개, 또는 모두를 갖는다: 세포 막으

로부터 에피토프의 최적 거리(예컨대, IDB의 N-말단 상에 있지 않음); CD16 결합을 위한 Fc 영역의 적절한 배향; 또는 NK 세포 상에서 CD16 클러스터링을 허용하는 적절한 CD138 결합(예컨대, NK 세포의 접근을 제한할 수 있는 CD138 분자에 대한 다량의 글리코실화의 효과를 극복하기 위해).

[0161] 이론에 구속되기를 바라지 않지만, 일 구현예에서 항체 에피토프의 위치를 변경하는 것은 관련된 특정 효과기 메커니즘을 변화시킬 수 있다고 여겨진다. 예를 들어, 항체 의존적 세포 세포독성(ADCC) 및 보체 의존적 세포독성(CDC)은 막 원위 에피토프에 비해 막 근접한 에피토프를 선호할 수 있다(Cleary *et al. J Immunol. 2017*; 198(10): 3999-4011). 일 구현예에서, 특정 효과기 메커니즘을 통해 표적 세포를 결실시키도록 설계된 항체는 항체 에피토프의 위치(예컨대, 막으로부터 에피토프의 거리)를 변경함으로써 선택될 수 있다.

[0162] 일 구현예에서, 결합 방식은 효과기 기능을 매개하는 항체의 능력에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, 막 표면과 관련하여 세포외 루프에 결합하는 항체의 각도는 동일한 펩타이드 에피토프에 결합하는 항체 사이에서 상이할 수 있다(예컨대, 막 표면에 평행하거나 수직).

[0163] 일 구현예에서, 본원에 기재된 항-CD138 항체 분자는 하기 특성 중 1개, 2개, 또는 모두를 갖는 에피토프에 결합한다: 세포 막에 근접함; 글리코사미노글리칸(GAG) 사슬에 의해 제한되거나 폐색되지 않음; 또는 막 결합된 CD138 상에 우선적으로 존재함. 일 구현예에서, 본원에 기재된 항-CD138 항체 분자는 원하는 에피토프 영역에 결합할 수 있고 막에 대해 최적 포즈로 결합할 수 있다. 일 구현예에서, 에피토프는 선형 에피토프이다. 일 구현예에서, 항체 분자는 막관통 영역으로부터 떨어진 CD138의 세포외 영역에 결합한다. 일 구현예에서, 에피토프는 비연속적 또는 입체형태적 에피토프이다.

[0164] 항-CD138 항체에 대한 원하는 에피토프의 확인을 위한 펩타이드는, 예컨대, PCT 공개 WO 제2019/070726호 또는 미국 특허출원 공개 제US 2019/0100588호의 도 2에 나타나 있다. 이론에 구속되기를 바라지 않지만, 일 구현예에서, 본원에 기재된 항-CD138 항체 분자는, 예컨대, PCT 공개 WO 제2019/070726호 또는 미국 특허출원 공개 제US 2019/0100588호의 도 1에 나타낸 바와 같이, 인간 CD138의 잔기 Gly217 내지 Glu251 사이의 펩타이드 영역을 표적화하는 것으로 여겨진다. 이 영역은 선형 랜덤 코일 형태를 갖는 것으로 예상된다. 일 구현예에서, 항-CD138 항체 분자는 상기 영역에서의 적어도 하나의 선형 테트라펩타이드에 결합한다. 일 구현예에서, 항-CD138 항체 분자는 상기 영역에서의 선형 테트라펩타이드(예컨대, 2개, 3개, 4개 이상의 인접한 테트라펩타이드)의 조합에 결합한다.

[0165] 상기 펩타이드의 아미노산 서열은 **표 3**에 나타나 있다.

[0166] **표 3.** CD138 에피토프의 확인을 위한 펩타이드

펩타이드	영역	아미노산 서열	서열번호	길이
Pep1a	23-50	QIVATNLPPEDQDGSGDDSDNFSGSGAG**ALQDITLSQQT**	8	39
Pep1b	51-95	**ALQDITLSQQT**PSTWKDTQLLTAIPTSPEPTGLEATA**ASTSTLPA**	9	45
Pep2a	88-121	**ASTSTLPA**GEGPKEGEAVV*LPEV***EPGLTAREQEA**	10	34
Pep2b	88-102	ASTSTLPAGEGPKEG	11	15
Pep3	111-150	**EPGLTAREQEA**TPRPRETTQLPTTHQASTTTATTA**QEPAT**	12	40
Pep4	146-180	**QEPAT**SHPHRDMQPGHHETSTPAGPSQADL**HTPHT**	13	35
Pep5-6	176-250	**HTPHT**EDG***GPSAT***ERAAE***DGASSQ***LPAAEGSGEQ***DFTFE***TSGENTAVVAVEPDRRNQSPVDQGATGASQGLLDRK	14	75
Pep5	176-214	**HTPHT**EDG***GPSAT***ERAAE***DGASSQ***LPAAEGSGEQ**DFTFE**	15	39
Pep6	210-250	**DFTFE**TSGENTAVVAVEPDRRNQSPVDQGATGASQGLLDRK	16	41
Pep6a	220-245	TAVVAVEPDRRNQSPVDQGATGASQG	17	26

[0167]

[0168] **표 3**에서, 펩타이드 사이의 중첩되는 아미노산은 볼드체로 나타나 있고; BB4 에피토프 잔기는 이탤릭체로 나타나 있으며; 세린 잔기를 갖는 글리코사미노글리칸(헤파란 설페이트, 콘드로이틴 설페이트) 사슬은 밑줄 쳐 있다. 용어 "펩타이드" 및 "Pep"은 본원에서 상호교환적으로 사용된다. 펩타이드 명칭의 경우, 소문자와 대문자는 동일한 의미를 갖는 것으로 의도된다. 예를 들어, 용어 "펩타이드 1A," "펩타이드 1a," "Pep1A," 및 "Pep1a"는 동일한 펩타이드를 지칭하는 데 사용될 수 있다.

[0169] 항-CD138 항체에 대한 원하는 에피토프의 확인에 사용되는 다른 예시적인 펩타이드는 본원에, 예컨대, PCT 공개 WO 제2019/070726호 또는 미국 특허출원 공개 제US 2019/0100588호의 도 13 및 22C에 기재되어 있다.

[0170] 일 구현예에서, 항체 분자는 표 3에 또는 PCT 공개 WO 제2019/070726호 또는 미국 특허출원 공개 제US 2019/0100588호의 도 13 또는 22C에 기재된 바와 같은 하나 이상의 펩타이드에 상응하는 CD138에서의 영역과 접촉(예컨대, 결합하거나, 또는 실질적으로 결합)한다. 일 구현예에서, 펩타이드는 Pep6이다. 일 구현예에서, 펩타이드는 Pep6a이다. 일 구현예에서, 펩타이드는 Pep5이다. 일 구현예에서, 펩타이드는 Pep4이다. 일 구현예에서, 항체 분자는 Pep6 또는 Pep6a와 접촉하고 Pep4와 접촉하지 않는다. 일 구현예에서, 항체 분자는 Pep1a, Pep1b, Pep2a, Pep2b, Pep3, Pep4, 또는 Pep5 중 어느 것과 접촉하지 않는다. 일 구현예에서, 항체 분자는 Pep2a와 접촉하지 않는다. 일 구현예에서, 항체 분자는 Pep2a와 접촉하지만 BB4와 동일한 에피토프에 결합하지 않는다.

[0171] 일 구현예에서, 항체 분자는 Pep2a 및 Pep6과 접촉한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 Pep2a 및 Pep2c와 접촉한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 Pep6b와 접촉한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 Pep2a, Pep2c, 및 Pep6b와 접촉한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 Pep6e와 접촉하지 않는다. 일 구현예에서, 항체 분자는 Pep6b와 접촉하고 Pep6e와 접촉하지 않는다. 일 구현예에서, 항체 분자는 Pep2a 및 Pep2c와 접촉하고 Pep6e와 접촉하지 않는다. 일 구현예에서, 항체 분자는 Pep2a, Pep2c, 및 Pep6b와 접촉하고 Pep6e와 접촉하지 않는다.

[0172] 일 구현예에서, 항체 분자는 Pep2a 및 Pep2d와 접촉한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 Pep6b 및 Pep6f와 접촉한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 Pep2a, Pep2d, Pep6b, 및 Pep6f와 접촉한다.

[0173] 일 구현예에서, 항체 분자는 CD138의 막관통 도메인에 근접한 세포외 영역에서의 CD138에 결합하거나, 또는 실질적으로 결합한다. 일 구현예에서, 막관통 도메인에 근접한 세포외 영역의 C-말단은 막관통 도메인의 N-말단으로부터 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10, 또는 5개 아미노산 이내이다. 일 구현예에서, 막관통 도메인에 근접한 세포외 영역의 N-말단은 막관통 도메인의 N-말단으로부터 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10, 또는 5개 아미노산 이내이다.

[0174] 일 구현예에서, 항체 분자는 막관통 도메인에 근접한 세포외 영역에서 4개 이상(예컨대, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75개 이상)의 연속적인 아미노산 잔기를 포함하는 CD138 상의 에피토프에 결합한다.

[0175] 일 구현예에서, 항체 분자는 막관통 도메인에 근접한 세포외 영역에서의 5개 이상의 연속적인 아미노산 잔기를 포함하는 CD138 상의 에피토프에 결합한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 막관통 도메인에 근접한 세포외 영역에서의 6개 이상의 연속적인 아미노산 잔기를 포함하는 CD138 상의 에피토프에 결합한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 막관통 도메인에 근접한 세포외 영역에서의 7개 이상의 연속적인 아미노산 잔기를 포함하는 CD138 상의 에피토프에 결합한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 막관통 도메인에 근접한 세포외 영역에서의 8개 이상의 연속적인 아미노산 잔기를 포함하는 CD138 상의 에피토프에 결합한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 막관통 도메인에 근접한 세포외 영역에서의 9개 이상의 연속적인 아미노산 잔기를 포함하는 CD138 상의 에피토프에 결합한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 막관통 도메인에 근접한 세포외 영역에서의 10개 이상의 연속적인 아미노산 잔기를 포함하는 CD138 상의 에피토프에 결합한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 막관통 도메인에 근접한 세포외 영역에서의 11개 이상의 연속적인 아미노산 잔기를 포함하는 CD138 상의 에피토프에 결합한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 막관통 도메인에 근접한 세포외 영역에서의 12개 이상의 연속적인 아미노산 잔기를 포함하는 CD138 상의 에피토프에 결합한다.

[0176] 일 구현예에서, 막관통 도메인에 근접한 세포외 영역은 Pep6에 상응한다(예컨대, 포함하거나 구성된다). 일 구현예에서, 막관통 도메인에 근접한 세포외 영역은 Pep6a, 6b, 6e, 및/또는 6f에 상응한다(예컨대, 포함하거나 구성된다). 일 구현예에서, 막관통 도메인에 근접한 세포외 영역은 Pep5에 상응한다(예컨대, 포함하거나 구성된다).

[0177] 일 구현예에서, 항체 분자는 Pep6에서의 4개 이상(예컨대, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 또는 41개)의 연속적인 아미노산 잔기와 접촉한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 Pep6a에서의 4개 이상(예컨대, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 또는 26개)의 연속적인 아미노산 잔기와 접촉한다.

[0178] 일 구현예에서, 항체 분자는 하기 펩타이드(예컨대, Pep6a로부터): DFTF(서열번호: 18); FTFE(서열번호: 19); TFET(서열번호: 20); FETS(서열번호: 21); ETSG(서열번호: 22); TSGE(서열번호: 23); SGEN(서열번호: 24); GENT(서열번호: 25); ENTA(서열번호: 26); NTAV(서열번호: 27); TAVV(서열번호: 28); AVVA(서열번호: 29);

VVAV(서열번호: 30); VAVE(서열번호: 31); AVEP(서열번호: 32); VEPD(서열번호: 33); EPDR(서열번호: 34); PDRR(서열번호: 35); DRRN(서열번호: 36); RRNQ(서열번호: 37); RNQS(서열번호: 38); NQSP(서열번호: 39); QSPV(서열번호: 40); SPVD(서열번호: 41); PVDQ(서열번호: 42); VDQG(서열번호: 43); DQGA(서열번호: 44); QGAT(서열번호: 45); GATG(서열번호: 46); ATGA(서열번호: 47); TGAS(서열번호: 48); GASQ(서열번호: 49); ASQG(서열번호: 50); SQGL(서열번호: 51); QGLL(서열번호: 52); GLLD(서열번호: 53); LLDR(서열번호: 54); 또는 LDRK(서열번호: 55) 중 하나 이상(예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 또는 38개)과 접촉한다.

[0179] 일 구현예에서, 항체 분자는 Pep6a에서의 5개 이상(예컨대, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 또는 41개)의 연속적인 아미노산 잔기와 접촉한다.

[0180] 일 구현예에서, 항체 분자는 하기 펩타이드(예컨대, Pep6a로부터): DFTFE(서열번호: 56); FTFET(서열번호: 57); TFETS(서열번호: 58); FETSG(서열번호: 59); ETSGE(서열번호: 60); TSGEN(서열번호: 61); SGENT(서열번호: 62); GENTA(서열번호: 63); ENTAV(서열번호: 64); NTAVV(서열번호: 65); TAVVA(서열번호: 66); AVVAV(서열번호: 67); VVAVE(서열번호: 68); VAVEP(서열번호: 69); AVEPD(서열번호: 70); VEPDR(서열번호: 71); EPDRR(서열번호: 72); PDRRN(서열번호: 73); DRRNQ(서열번호: 74); RRNQS(서열번호: 75); RNQSP(서열번호: 76); NQSPV(서열번호: 77); QSPVD(서열번호: 78); SPVDQ(서열번호: 79); PVDQG(서열번호: 80); VDQGA(서열번호: 81); DQGAT(서열번호: 82); QGATG(서열번호: 83); GATGA(서열번호: 84); ATGAS(서열번호: 85); TGASQ(서열번호: 86); GASQG(서열번호: 87); ASQGL(서열번호: 88); SQGLL(서열번호: 89); QGLLD(서열번호: 90); GLLDR(서열번호: 91); 또는 LLDRK(서열번호: 92) 중 하나 이상(예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 또는 37개)과 접촉한다.

[0181] 일 구현예에서, 항체 분자는 Pep6a에서의 6개 이상(예컨대, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 또는 41개)의 연속적인 아미노산 잔기와 접촉한다.

[0182] 일 구현예에서, 항체 분자는 하기 펩타이드(예컨대, Pep6a로부터): DFTFET(서열번호: 93); FTFETS(서열번호: 94); TFETSG(서열번호: 95); FETSGE(서열번호: 96); ETSGEN(서열번호: 97); TSGENT(서열번호: 98); SGENTA(서열번호: 99); GENTAV(서열번호: 100); ENTAVV(서열번호: 101); NTAVVA(서열번호: 102); TAVVAV(서열번호: 103); AVVAVE(서열번호: 104); VVAVEP(서열번호: 105); VAVEPD(서열번호: 106); AVEPDR(서열번호: 107); VEPDRR(서열번호: 108); EPDRRN(서열번호: 109); PDRRNQ(서열번호: 110); DRRNQS(서열번호: 111); RRNQSP(서열번호: 112); RNQSPV(서열번호: 113); NQSPVD(서열번호: 114); QSPVDQ(서열번호: 115); SPVDQG(서열번호: 116); PVDQGA(서열번호: 117); VDQGAT(서열번호: 118); DQGATG(서열번호: 119); QGATGA(서열번호: 120); GATGAS(서열번호: 121); ATGASQ(서열번호: 122); TGASQG(서열번호: 123); GASQGL(서열번호: 124); ASQGLL(서열번호: 125); SQGLLD(서열번호: 126); QGLLDR(서열번호: 127); 또는 GLLDRK(서열번호: 128) 중 하나 이상(예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 또는 36개)과 접촉한다.

[0183] 일 구현예에서, 항체 분자는 Pep5에서의 4개 이상(예컨대, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 또는 36개)의 연속적인 아미노산 잔기와 접촉한다.

[0184] 일 구현예에서, 항체 분자는 하기 펩타이드(예컨대, Pep5로부터): HTPH(서열번호: 129), TPHT(서열번호: 130), PHTE(서열번호: 131), HTED(서열번호: 132), TEDG(서열번호: 133), EDGG(서열번호: 134), DGGP(서열번호: 135), GGPS(서열번호: 136), GPSA(서열번호: 137), PSAT(서열번호: 138), SATE(서열번호: 139), ATER(서열번호: 140), TERA(서열번호: 141), ERAA(서열번호: 142), RAAE(서열번호: 143), AAED(서열번호: 144), AEDG(서열번호: 145), EDGA(서열번호: 146), DGAS(서열번호: 147), GASS(서열번호: 148), ASSQ(서열번호: 149), SSQL(서열번호: 150), SQLP(서열번호: 151), QLPA(서열번호: 152), LPAA(서열번호: 153), PAAE(서열번호: 154), AAEG(서열번호: 155), AEGS(서열번호: 156), EGSG(서열번호: 157), GSGE(서열번호: 158), SGEQ(서열번호: 159), GEQD(서열번호: 160), EQDF(서열번호: 161), QDFT(서열번호: 162), DFTF(서열번호: 18), 또는 FTFE(서열번호: 19) 중 하나 이상(예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 또는

36개)과 접촉한다.

[0185] 일 구현예에서, 항체 분자는 Pep5에서의 5개 이상(예컨대, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 또는 35개)의 연속적인 아미노산 잔기와 접촉한다.

[0186] 일 구현예에서, 항체 분자는 하기 펩타이드(예컨대, Pep5로부터): HTPHT(서열번호: 163), TPHTE(서열번호: 164), PHTED(서열번호: 165), HTEDG(서열번호: 166), TEDGG(서열번호: 167), EDGGP(서열번호: 168), DGGPS(서열번호: 169), GGPSA(서열번호: 170), GPSAT(서열번호: 171), PSATE(서열번호: 172), SATER(서열번호: 173), ATERA(서열번호: 174), TERAA(서열번호: 175), ERAAE(서열번호: 176), RAAED(서열번호: 177), AAEDG(서열번호: 178), AEDGA(서열번호: 179), EDGAS(서열번호: 180), DGASS(서열번호: 181), GASSQ(서열번호: 182), ASSQL(서열번호: 183), SSQLP(서열번호: 184), SQLPA(서열번호: 185), QLPAA(서열번호: 186), LPAAE(서열번호: 187), PAAEG(서열번호: 188), AAEGS(서열번호: 189), AEGSG(서열번호: 190), EGSGE(서열번호: 191), GSGEQ(서열번호: 192), SGEQD(서열번호: 193), GEQDF(서열번호: 194), EQDFT(서열번호: 195), QDFTF(서열번호: 196), 또는 DFTFE(서열번호: 56) 중 하나 이상(예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 또는 35개)과 접촉한다.

[0187] 일 구현예에서, 항체 분자는 Pep5에서의 6개 이상(예컨대, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 또는 34개)의 연속적인 아미노산 잔기와 접촉한다.

[0188] 일 구현예에서, 항체 분자는 하기 펩타이드(예컨대, Pep5로부터): HTPHTE(서열번호: 197), TPHTED(서열번호: 198), PHTEDG(서열번호: 199), HTEDGG(서열번호: 200), TEDGGP(서열번호: 201), EDGGPS(서열번호: 202), DGGPSA(서열번호: 203), GGPSAT(서열번호: 204), GPSATE(서열번호: 205), PSATER(서열번호: 206), SATERA(서열번호: 207), ATERAA(서열번호: 208), TERAAE(서열번호: 209), ERAAED(서열번호: 210), RAAEDG(서열번호: 211), AAEDGA(서열번호: 212), AEDGAS(서열번호: 213), EDGASS(서열번호: 214), DGASSQ(서열번호: 215), GASSQL(서열번호: 216), ASSQLP(서열번호: 217), SSQLPA(서열번호: 218), SQLPAA(서열번호: 219), QLPAAE(서열번호: 220), LPAAEG(서열번호: 221), PAAEGS(서열번호: 222), AAEGSG(서열번호: 223), AEGSGE(서열번호: 224), EGSGEQ(서열번호: 225), GSGEQD(서열번호: 226), SGEQDF(서열번호: 227), GEQDFT(서열번호: 228), EQDFTF(서열번호: 229), 또는 QDFTFE(서열번호: 230) 중 하나 이상(예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 또는 34개)과 접촉한다.

[0189] 일 구현예에서, 항체 분자는 막관통 도메인으로부터 떨어진 CD138의 세포외 영역에 결합하지 않거나, 또는 낮은 친화성으로 결합한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 막관통 도메인으로부터 떨어진 세포외 영역에서의 4개 이상(예컨대, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35개 이상)의 연속적인 아미노산 잔기를 포함하는 CD138 상의 에피토프에 결합하지 않는다. 일 구현예에서, 막관통 도메인으로부터 떨어진 세포외 영역의 C-말단은 막관통 도메인의 N-말단으로부터 적어도 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 또는 200개 아미노산 떨어져 있다. 일 구현예에서, 막관통 도메인으로부터 떨어진 세포외 영역은 Pep1a, Pep1b, Pep2a, Pep2b, Pep2c, Pep2d, Pep3, Pep4, 또는 이의 조합에 상응한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 CD138의 인테그린 결합 도메인(IBD)에 결합하지 않거나, 또는 낮은 친화성으로 결합한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 CD138의 IBD의 N-말단 영역에 결합하지 않거나, 또는 낮은 친화성으로 결합한다.

[0190] 일 구현예에서, 항체 분자는 막관통 도메인으로부터 떨어진 CD138의 세포외 영역에 결합하거나, 또는 실질적으로 결합한다. 일 구현예에서, 막관통 도메인으로부터 떨어진 세포외 영역의 C-말단은 막관통 도메인의 N-말단으로부터 적어도 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 또는 200개 아미노산이 떨어져 있다. 일 구현예에서, 막관통 도메인으로부터 떨어진 세포외 영역은 Pep1a, Pep1b, Pep2a, Pep2b, Pep2c, Pep2d, Pep3, Pep4, 또는 이의 조합에 상응한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 CD138의 인테그린 결합 도메인(IBD)에 결합하거나, 또는 실질적으로 결합한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 CD138의 IBD의 N-말단 영역에 결합하거나, 또는 실질적으로 결합한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 BB4의 에피토프에 결합하지 않거나, 또는 낮은 친화성으로 결합한다.

[0191] 일 구현예에서, 항체 분자는 막관통 도메인으로부터 떨어진 세포외 영역에서의 4개 이상(예컨대, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75개 이상)의 연속적인 아미노산 잔기를 포함하는 CD138 상의 에피토프에 결합한다.

[0192] 일 구현예에서, 항체 분자는 막관통 도메인으로부터 떨어진 세포외 영역에서의 5개 이상의 연속적인 아미노산 잔기를 포함하는 CD138 상의 에피토프에 결합한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 막관통 도메인으로부터 떨어진 세포외 영역에서의 6개 이상의 연속적인 아미노산 잔기를 포함하는 CD138 상의 에피토프에 결합한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 막관통 도메인으로부터 떨어진 세포외 영역에서의 7개 이상의 연속적인 아미노산 잔기를 포함하는 CD138 상의 에피토프에 결합한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 막관통 도메인으로부터 떨어진 세포외 영역에서의 8개 이상의 연속적인 아미노산 잔기를 포함하는 CD138 상의 에피토프에 결합한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 막관통 도메인으로부터 떨어진 세포외 영역에서의 9개 이상의 연속적인 아미노산 잔기를 포함하는 CD138 상의 에피토프에 결합한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 막관통 도메인으로부터 떨어진 세포외 영역에서의 10개 이상의 연속적인 아미노산 잔기를 포함하는 CD138 상의 에피토프에 결합한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 막관통 도메인으로부터 떨어진 세포외 영역에서의 11개 이상의 연속적인 아미노산 잔기를 포함하는 CD138 상의 에피토프에 결합한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 막관통 도메인으로부터 떨어진 세포외 영역에서의 12개 이상의 연속적인 아미노산 잔기를 포함하는 CD138 상의 에피토프에 결합한다.

[0193] 일 구현예에서, 막관통 도메인으로부터 떨어진 세포외 영역은 Pep2a에 상응한다(예컨대, 포함하거나 구성된다).

[0194] 일 구현예에서, 항체 분자는 Pep2a에서의 4개 이상(예컨대, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 또는 34개)의 연속적인 아미노산 잔기와 접촉한다.

[0195] 일 구현예에서, 항체 분자는 하기 펩타이드(예컨대, Pep2a로부터): ASTS(서열번호: 231), STST(서열번호: 232), TSTL(서열번호: 233), STLP(서열번호: 234), TLPA(서열번호: 235), LPAG(서열번호: 236), PAGE(서열번호: 237), AGEG(서열번호: 238), GEGP(서열번호: 239), EGPK(서열번호: 240), GPKE(서열번호: 241), PKEG(서열번호: 242), KEGE(서열번호: 243), EGEA(서열번호: 244), GEAV(서열번호: 245), EAVV(서열번호: 246), AVVL(서열번호: 247), VVLP(서열번호: 248), VLPE(서열번호: 249), LPEV(서열번호: 250), PEVE(서열번호: 251), EVEP(서열번호: 252), VEPG(서열번호: 253), EPGL(서열번호: 254), PGLT(서열번호: 255), GLTA(서열번호: 256), LTAR(서열번호: 257), TARE(서열번호: 258), AREQ(서열번호: 259), REQE(서열번호: 260), 또는 EQEA(서열번호: 261) 중 하나 이상(예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 또는 31개)과 접촉한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 LPEV(서열번호: 250)와 접촉하지 않는다.

[0196] 일 구현예에서, 항체 분자는 Pep2a에서의 5개 이상(예컨대, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30개)의 연속적인 아미노산 잔기와 접촉한다.

[0197] 일 구현예에서, 항체 분자는 하기 펩타이드(예컨대, Pep2a로부터): ASTS(서열번호: 231), STST(서열번호: 232), TSTL(서열번호: 233), STLP(서열번호: 234), TLPA(서열번호: 235), LPAG(서열번호: 236), PAGE(서열번호: 237), AGEG(서열번호: 238), GEGP(서열번호: 239), EGPK(서열번호: 240), GPKE(서열번호: 241), PKEG(서열번호: 242), KEGE(서열번호: 243), EGEA(서열번호: 244), GEAV(서열번호: 245), EAVV(서열번호: 246), AVVL(서열번호: 247), VVLP(서열번호: 248), VLPE(서열번호: 249), LPEV(서열번호: 250), PEVE(서열번호: 251), EVEP(서열번호: 252), VEPG(서열번호: 253), EPGL(서열번호: 254), PGLT(서열번호: 255), GLTA(서열번호: 256), LTAR(서열번호: 257), TARE(서열번호: 258), AREQ(서열번호: 259), REQE(서열번호: 260), 또는 EQEA(서열번호: 261) 중 하나 이상(예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 또는 33개)과 접촉한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 LPEV(서열번호: 250)를 포함하는 펩타이드와 접촉하지 않는다.

[0198] 일 구현예에서, 항체 분자는 Pep2a에서의 6개 이상(예컨대, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 또는 29개)의 연속적인 아미노산 잔기와 접촉한다.

[0199] 일 구현예에서, 항체 분자는 하기 펩타이드(예컨대, Pep2a로부터): ASTS(서열번호: 231), STST(서열번호: 232), TSTL(서열번호: 233), STLP(서열번호: 234), TLPA(서열번호: 235), LPAG(서열번호: 236), PAGE(서열번호: 237), AGEG(서열번호: 238), GEGP(서열번호: 239), EGPK(서열번호: 240), GPKE(서열번호: 241), PKEG(서열번호: 242), KEGE(서열번호: 243), EGEA(서열번호: 244), GEAV(서열번호: 245), EAVV(서열번호: 246), AVVL(서열번호: 247), VVLP(서열번호: 248), VLPE(서열번호: 249), LPEV(서열번호: 250), PEVE(서열번호: 251), EVEP(서열번호: 252), VEPG(서열번호: 253), EPGL(서열번호: 254), PGLT(서열번호: 255), GLTA(서열번호: 256), LTAR(서열번호: 257), TARE(서열번호: 258), AREQ(서열번호: 259), REQE(서열번호: 260), EQEA(서열번호: 261) 중 하나 이상(예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13,

14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 또는 32개)과 접촉한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 LPEV(서열번호: 250)를 포함하는 펩타이드와 접촉하지 않는다.

[0200] 일 구현예에서, 항체 분자는 막관통 도메인에 근접한 CD138의 세포외 영역(예컨대, 본원에 기재된 세포외 영역) 및 막관통 도메인으로부터 떨어진 CD138의 세포외 영역(예컨대, 본원에 기재된 세포외 영역)에 결합하거나, 또는 실질적으로 결합한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 막관통 도메인으로부터 떨어진 CD138의 세포외 영역에 대한 결합 친화성보다 높은(예컨대, 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 200, 300, 400, 또는 500배 높은) 결합 친화성으로 막관통 도메인에 근접한 CD138의 세포외 영역에 결합한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 막관통 도메인에 근접한 CD138의 세포외 영역에 대한 결합 친화성보다 높은(예컨대, 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 200, 300, 400, 또는 500배 높은) 결합 친화성으로 막관통 도메인으로부터 떨어진 CD138의 세포외 영역에 결합한다.

[0201] **항체 분자**

[0202] CD138, 예컨대, 본원에 기재된 CD138 분자에 결합하는 인간화 항체 분자가 본원에 개시된다.

[0203] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "항체 분자"는 적어도 하나의 면역글로불린 가변 도메인 서열을 포함하는, 단백질, 예컨대, 면역글로불린 사슬 또는 이의 단편을 지칭한다. 용어 "항체 분자"는, 예를 들어, 전장의 성숙한 항체 및 항체의 항원 결합 단편을 포함한다. 예를 들어, 항체 분자는 중쇄(H) 가변 도메인 서열(본원에서 VH로 약칭됨), 및 경쇄(L) 가변 도메인 서열(본원에서 VL로 약칭됨)을 포함할 수 있다. 또 다른 예에서, 항체 분자는 2개의 중쇄(H) 가변 도메인 서열 및 2개의 경쇄(L) 가변 도메인 서열을 포함하여, 2개의 항원 결합 부위, 예컨대 Fab, Fab', F(ab')2, Fc, Fd, Fd', Fv, 단일 사슬 항체(예를 들어, scFv), 단일 가변 도메인 항체, 디아바디(Dab)(2가 및 이중특이적), 및 전체 항체의 변형에 의해 생산될 수 있는 키메라(예컨대, 인간화) 항체 또는 재조합 DNA 기술을 사용하여 새로 합성된 것을 포함한다. 이러한 기능적 항체 단편은 이들 각각의 항원 또는 수용체와 선택적으로 결합하는 능력을 보유한다. 항체 및 항체 단편은, 비제한적으로, IgG, IgA, IgM, IgD, 및 IgE를 포함하는 항체의 임의의 부류로부터, 및 항체의 임의의 하위부류(예컨대, IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4)로부터 유래될 수 있다. 항체 분자는 단클론 또는 다클론일 수 있다. 항체 분자는 또한 인간, 인간화, CDR 이식된, 또는 시험관내 생성된 항체일 수 있다. 항체 분자는, 예컨대, IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4로부터 선택된 중쇄 불변 영역을 가질 수 있다. 항체 분자는 또한, 예컨대, 카파 또는 람다로부터 선택된 경쇄를 가질 수 있다. 용어 "면역글로불린"(Ig)은 본원에서 용어 "항체"와 상호교환적으로 사용된다.

[0204] 항원 결합 단편의 예는: (i) VL, VH, CL 및 CH1 도메인으로 구성된 1가 단편인 Fab 단편; (ii) 힌지 영역에서 디설파이드 다리에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편인 F(ab')2 단편; (iii) VH 및 CH1 도메인으로 구성된 Fd 단편; (iv) 항체의 단일 팔(arm)의 VL 및 VH 도메인으로 구성된 Fv 단편, (v) VH 도메인으로 구성된 디아바디(dAb) 단편; (vi) 낙타과 또는 낙타화된 가변 도메인; (vii) 단일 사슬 Fv(scFv), 예컨대, 문헌[Bird *et al.*(1988) *Science* 242:423-426; 및 Huston *et al.*(1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883)] 참고; (viii) 단일 도메인 항체를 포함한다. 이러한 항체 단편은 당업자에게 공지된 몇 가지 통상적인 기술을 포함하는 임의의 적합한 방법을 사용하여 수득될 수 있고, 단편은 온전한 항체와 동일한 방식으로 유용성에 대해 스크리닝될 수 있다.

[0205] 용어 "항체"는 온전한 분자 뿐만 아니라 이의 기능적 단편을 포함한다. 항체의 불변 영역은 항체의 특성을 변형하기 위해(예컨대, Fc 수용체 결합, 항체 글리코실화, 시스테인 잔기의 수, 효과기 세포 기능, 또는 보체 기능 중 하나 이상을 증가시키거나 감소시키기 위해) 변경되거나, 예컨대 돌연변이될 수 있다.

[0206] 항체 분자는 단일 사슬 항체일 수 있다. 단일 사슬 항체(scFv)는 조작될 수 있다(예컨대, Colcher *et al.*(1999) *Ann N Y Acad Sci* 880: 263-280; 및 Reiter & Pastan(1996) *Clin Cancer Res* 2: 245-252 참고). 단일 사슬 항체는 동일한 표적 단백질의 상이한 에피토프에 대한 특이성을 갖는 다가 항체를 생성하기 위해 이량체화되거나 다량체화될 수 있다.

[0207] 본원에 개시된 항체 분자는 또한 단일 도메인 항체일 수 있다. 단일 도메인 항체는 상보성 결정 영역이 단일 도메인 폴리펩타이드의 일부인 항체를 포함할 수 있다. 예는, 비제한적으로, 중쇄 항체, 자연적으로 경쇄가 없는 항체, 통상적인 4-사슬 항체로부터 유래된 단일 도메인 항체, 조작된 항체 및 항체로부터 유래된 것 이외의 단일 도메인 스캐폴드를 포함한다. 단일 도메인 항체는 당업계의 어느 것, 또는 임의의 미래의 단일 도메인 항체일 수 있다. 단일 도메인 항체는, 비제한적으로 마우스, 인간, 낙타, 라마, 어류, 상어, 염소, 토끼, 및 소를 포함하는 임의의 종으로부터 유래될 수 있다. 일부 양태에 따르면, 단일 도메인 항체는 경쇄가 없는 중쇄 항체

로 알려진 자연발생 단일 도메인 항체이다. 이러한 단일 도메인 항체는, 예를 들어 WO 제94/04678호에 개시되어 있다. 명료성을 위해, 자연적으로 경쇄가 없는 중쇄 항체로부터 유래된 이 가변 도메인은 4쇄 면역글로불린의 통상적인 VH와 구별하기 위해 VHH 또는 나노바디로서 본원에 공지되어 있다. 이러한 VHH 분자는 낙타과(Camelidae) 종에서, 예를 들어 낙타, 라마, 단봉 낙타, 알파카 및 구아나코에서 생성된 항체로부터 유래될 수 있다. 낙타과 이외의 다른 종은 자연적으로 경쇄가 없는 중쇄 항체를 생산할 수 있고, 이러한 VHH는 또한 고려된다.

[0208] VH 및 VL 영역은 "프레임워크 영역"(FR 또는 FW)으로 불리는, 더 보존된 영역이 산재된, "상보성 결정 영역"(CDR)으로 불리는 초가변성 영역으로 세분될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "상보성 결정 영역," 및 "CDR"은 항원 특이성 및 결합 친화성을 부여하는 항체 가변 영역 내의 아미노산의 서열을 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "프레임워크," "FW" 및 "FR"은 상호교환적으로 사용된다.

[0209] 프레임워크 영역 및 CDR의 범위는 많은 방법(Kabat, E. A., *et al.*(1991) Sequence of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication 91-3242; Chothia, C. *et al.*(1987) *J. Mol. Biol.* 196:901-917); 및 Oxford Molecular의 AbM 항체 모델링 소프트웨어에 의해 정확하게 정의되었다. 일반적으로, 예컨대, 문헌[Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains. In: Antibody Engineering Lab Manual(Ed.: Duebel, S. 및 Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg 참고)]을 참고한다. 일 구현예에서, 하기 정의가 사용된다: 중쇄 가변 도메인의 CDR1의 AbM 정의 및 다른 CDR에 대한 카바트 정의. 일 구현예에서, 카바트 정의는 모든 CDR에 사용된다. 또한, 카바트 또는 AbM CDR과 관련하여 설명된 구현예는 또한 초티아 초가변 루프를 사용하여 구현될 수 있다. 각각의 VH 및 VL은 전형적으로 아미노-말단으로부터 카르복시-말단까지 하기 순서로 배열된 3개의 CDR 및 4개의 FR을 포함한다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, 및 FR4.

[0210] 본원에 사용된 바와 같이, "면역글로불린 가변 도메인 서열"은 면역글로불린 가변 도메인의 구조를 형성할 수 있는 아미노산 서열을 지칭한다. 예를 들어, 서열은 자연발생 가변 도메인의 아미노산 서열의 전부 또는 일부를 포함할 수 있다. 예를 들어, 서열은 1개, 2개 이상의 N- 또는 C-말단 아미노산을 포함하거나 포함하지 않을 수 있거나, 또는 단백질 구조의 형성과 양립가능한 다른 변경을 포함할 수 있다.

[0211] 용어 "항원 결합 영역"은 항원, 예컨대, CD138, 또는 이의 에피토프에 결합하는 계면을 형성하는 결정기를 포함하는 항체 분자의 부분을 지칭한다. 단백질(또는 단백질 모방체)과 관련하여, 항원 결합 영역은 전형적으로 항원, 예컨대, CD138에 결합하는 계면을 형성하는 하나 이상의 루프(적어도, 예컨대, 4개의 아미노산 또는 아미노산 모방체)를 포함한다. 전형적으로, 항체 분자의 항원 결합 영역은 적어도 1개 또는 2개의 CDR 및/또는 초가변 루프, 또는 보다 전형적으로 적어도 3개, 4개, 5개 또는 6개의 CDR 및/또는 초가변 루프를 포함한다.

[0212] 용어 "경쟁하다" 또는 "교차 경쟁하다"는 표적, 예컨대, CD138에 대한 항-CD138 항체 분자, 예컨대, 본원에 제공된 항-CD138 항체 분자의 결합을 방해하는 항체 분자의 능력을 지칭하기 위해 본원에서 상호교환적으로 사용된다. 결합 방해는 직접 또는 간접적일 수 있다(예컨대, 항체 분자 또는 표적의 알로스테릭 조절을 통해). 항체 분자가 표적에 대한 또 다른 항체 분자의 결합을 방해할 수 있는 정도, 및 이에 따라 그것이 경쟁한다고 할 수 있는지 여부는 경쟁 결합 분석, 예를 들어, FACS 분석, ELISA 또는 BIACORE 분석을 사용하여 결정될 수 있다. 일 구현예에서, 경쟁 결합 분석은 정량적 경쟁 분석이다. 일 구현예에서, 경쟁 결합 분석(예컨대, 본원에 기재된 경쟁 분석)에서 표적에 대한 제1 항체 분자의 결합이 10% 이상, 예컨대, 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 98% 이상, 99% 이상 감소되는 경우, 제1 항-CD138 항체 분자는 제2 항-CD138 항체 분자와 표적에 대한 결합에 대해 경쟁한다고 한다.

[0213] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "단클론 항체" 또는 "단클론 항체 조성물"은 단일 분자 조성의 항체 분자의 제제를 지칭한다. 단클론 항체 조성물은 특정 에피토프에 대한 단일 결합 특이성 및 친화성을 나타낸다. 단클론 항체는 하이브리도마 기술에 의해 또는 하이브리도마 기술을 사용하지 않는 방법(예컨대, 재조합 방법)에 의해 제조될 수 있다.

[0214] "효과적으로 인간" 단백질은 중화 항체 반응, 예컨대, 인간 항-쥣과 항체(HAMA) 반응을 유발하지 않는 단백질이다. HAMA는 많은 상황에서, 예컨대, 항체 분자가 반복적으로 투여되는 경우, 예컨대, 만성 또는 재발성 질환 조건의 치료에서 문제가 될 수 있다. HAMA 반응은 혈청으로부터의 증가된 항체 제거로 인해(예컨대, Saleh *et al.*, *Cancer Immunol. Immunother.*, 32:180-190(1990) 참고) 및 또한 잠재적인 알레르기 반응으로 인해(예컨대, LoBuglio *et al.*, *Hybridoma*, 5:5117-5123(1986) 참고) 반복된 항체 투여를 잠재적으로 비효과적

으로 만들 수 있다.

[0215] 항체 분자는 다클론 또는 단클론 항체일 수 있다. 일부 구현예에서, 항체는 재조합으로 생산될 수 있으며, 예컨대, 임의의 적합한 파아지 디스플레이 또는 조합 방법에 의해 생산될 수 있다.

[0216] 항체를 생성하기 위한 다양한 파아지 디스플레이 및 조합 방법이 당업계에 알려져 있다(예컨대, Ladner *et al.* 미국 특허 제5,223,409호; Kang *et al.* 국제 공개 제WO 92/18619호; Dower *et al.* 국제 공개 제WO 91/17271호; Winter *et al.* 국제 공개 WO 제92/20791호; Markland *et al.* 국제 공개 제WO 92/15679; Breitling *et al.* 국제 공개 WO 제93/01288호; McCafferty *et al.* 국제 공개 제WO 92/01047호; Garrard *et al.* 국제 공개 제WO 92/09690호; Ladner *et al.* 국제 공개 제WO 90/02809호; Fuchs *et al.*(1991) *Bio/Technology* 9:1370-1372; Hay *et al.*(1992) *Hum Antibod Hybridomas* 3:81-85; Huse *et al.*(1989) *Science* 246:1275-1281; Griffths *et al.*(1993) *EMBO J* 12:725-734; Hawkins *et al.*(1992) *J Mol Biol* 226:889-896; Clackson *et al.*(1991) *Nature* 352:624-628; Gram *et al.*(1992) *PNAS* 89:3576-3580; Garrad *et al.*(1991) *Bio/Technology* 9:1373-1377; Hoogenboom *et al.*(1991) *Nuc Acid Res* 19:4133-4137; 및 Barbas *et al.*(1991) *PNAS* 88:7978-7982에 기재된 바와 같음, 이들 모두의 내용은 본원에 참조로 포함되어 있음).

[0217] 일 구현예에서, 항체 분자는 완전한 인간 항체(예컨대, 인간 면역글로불린 서열로부터 항체를 생산하기 위해 유전적으로 조작된 마우스에서 제조된 항체), 또는 비인간 항체, 예컨대, 설치류(마우스 또는 랫트), 염소, 영장류(예컨대, 원숭이), 낙타 항체이다. 일 구현예에서, 비인간 항체는 설치류(마우스 또는 랫트 항체)이다. 설치류 항체를 생산하는 방법은 당업계에 알려져 있다.

[0218] 인간 단클론 항체는 마우스 시스템 이외의 인간 면역글로불린 유전자를 보유하는 형질전환 마우스를 사용하여 생성될 수 있다. 관심 항원으로 면역화된 이들 형질전환 마우스로부터의 비장세포는 인간 단백질로부터의 에피토프에 특이적 친화성을 갖는 인간 mAb를 분비하는 하이브리도마를 생산하는 데 사용된다(예컨대, Wood *et al.* 국제 출원 WO 제91/00906호, Kucherlapati *et al.* PCT 공개 WO 제91/10741호; Lonberg *et al.* 국제 출원 WO 제92/03918호; Kay et al. 국제 출원 제92/03917호; Lonberg, N. *et al.* 1994 *Nature* 368:856-859; Green, L.L. et al. 1994 *Nature Genet.* 7:13-21; Morrison, S.L. *et al.* 1994 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81:6851-6855; Bruggeman *et al.* 1993 *Year Immunol* 7:33-40; Tuaillon *et al.* 1993 *PNAS* 90:3720-3724; Bruggeman *et al.* 1991 *Eur J Immunol* 21:1323-1326 참고).

[0219] 항체는 가변 영역, 또는 이의 일부, 예컨대, CDR이 비인간 유기체, 예컨대, 랫트 또는 마우스에서 생성된 것일 수 있다. 키메라, CDR 이식된, 및 인간화 항체가 본 발명에 포함된다. 비인간 유기체, 예컨대, 랫트 또는 마우스에서 생성된 다음, 인간에서 항원성을 감소시키기 위해, 예컨대, 가변 프레임워크 또는 불변 영역에서 변형된 항체가 본 발명에 포함된다.

[0220] 키메라 항체는 임의의 적합한 재조합 DNA 기술에 의해 생산될 수 있다. 몇 가지가 당업계에 알려져 있다(Robinson *et al.*, 국제 특허출원 공개 WO 제1987/002671호; Akira, *et al.*, 유럽 특허출원 공개 제184,187호; Taniguchi, M., 유럽 특허출원 공개 제171,496호; Morrison *et al.*, 유럽 특허출원 공개 제173,494; Neuberger *et al.*, 국제 특허 출원 공개 WO 제86/01533호; Cabilly *et al.* 미국 특허 제4,816,567호; Cabilly *et al.*, 유럽 특허출원 공개 제125,023호; Better *et al.*(1988 *Science* 240:1041-1043); Liu *et al.*(1987) *PNAS* 84:3439-3443; Liu *et al.*, 1987, *J. Immunol.* 139:3521-3526; Sun *et al.*(1987) *PNAS* 84:214-218; Nishimura *et al.*, 1987, *Canc. Res.* 47:999-1005; Wood *et al.*(1985) *Nature* 314:446-449; 및 Shaw *et al.*, 1988, *J. Natl Cancer Inst.* 80:1553-1559 참고).

[0221] 인간화 또는 CDR 이식된 항체는 공여체 CDR로 대체된 적어도 1개 또는 2개, 그러나 일반적으로 3개의 모든 수여체 CDR(중쇄 및 또는 경쇄 면역글로불린의)을 가질 것이다. 항체는 비인간 CDR의 적어도 일부로 대체될 수 있거나 또는 CDR의 일부만이 비인간 CDR로 대체될 수 있다. 인간화 항체가 리포폴리사카라이드에 결합하는 데 필요한 CDR의 수를 대체하는 것만이 필요하다. 일 구현예에서, 공여체는 설치류 항체, 예컨대, 랫트 또는 마우스 항체일 것이고, 수여체는 인간 프레임워크 또는 인간 공통 프레임워크일 것이다. 전형적으로, CDR을 제공하는 면역글로불린은 "공여체"로 불리고, 프레임워크를 제공하는 면역글로불린은 "수여체"로 불린다. 일부 구현예에서, 공여체 면역글로불린은 비인간(예컨대, 설치류)이다. 수여체 프레임워크는 전형적으로 자연발생(예컨대, 인간) 프레임워크 또는 공통 프레임워크, 또는 이와 약 85% 이상, 예컨대, 90%, 95%, 99% 이상 동일한 서열이다.

[0222] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "공통 서열"은 관련된 서열의 패밀리에서 가장 자주 발생하는 아미노산(또는 뉴클레오타이드)로부터 형성된 서열을 지칭한다(예컨대, Winnaker, From Genes to Clones(Verlagsgesellschaft,

Weinheim, Germany 1987 참고). 단백질의 패밀리에서, 공통 서열에서의 각 위치는 패밀리에서의 상기 위치에 가장 자주 발생하는 아미노산이 차지한다. 2개의 아미노산이 동일하게 자주 발생하는 경우, 둘 중 하나가 공통 서열에 포함될 수 있다. "공통 프레임워크"는 공통 면역글로불린 서열에서의 프레임워크 영역을 지칭한다.

[0223] 항체는 임의의 적합한 방법, 및 당업계에 알려진 이러한 몇 가지 방법에 의해 인간화될 수 있다(예컨대, Morrison, S. L., 1985, *Science* 229:1202-1207, Oi *et al*., 1986, *Biotechniques* 4:214, 및 Queen *et al*. US 제5,585,089호, US 제5,693,761호 및 US 제5,693,762호 참고, 이들 모두의 내용은 참조로 본원에 포함됨).

[0224] 인간화 또는 CDR 이식된 항체는 CDR 이식 또는 CDR 치환에 의해 생산될 수 있고, 여기서 면역글로불린 사슬의 1개, 2개, 또는 모든 CDR이 대체될 수 있다. 예컨대, 문헌[미국 특허 제5,225,539호; Jones *et al*. 1986 *Nature* 321:552-525; Verhoeyan *et al*. 1988 *Science* 239:1534; Beidler *et al*. 1988 *J. Immunol*. 141:4053-4060; Winter US 제5,225,539호]을 참고하며, 이들 모두의 내용은 참조로 본원에 명시적으로 포함되어 있다. Winter는 인간화 항체를 제조하는 데 사용될 수 있는 CDR 이식 방법을 설명하며(1987년 3월 26일에 출원된 UK 특허출원 GB 2188638A; Winter US 제5,225,539호), 이의 내용은 참조로 명시적으로 포함되어 있다.

[0225] 또한 특정 아미노산이 치환, 결실 또는 부가된 인간화 항체가 제공된다. 공여체로부터 아미노산을 선택하기 위한 기준은, 예컨대, US 제5,585,089호, 예컨대 US 제5,585,089호의 컬럼 12-16에 기재되어 있으며, 이의 내용은 참조로 본원에 포함되어 있다. 항체를 인간화하기 위한 다른 기술은 1992년 12월 23일에 공개된 Padlan *et al*. EP 제519596호 A1에 기재되어 있다.

[0226] 일 구현예에서, 항체 분자는, 예컨대, IgG1, IgG2(예컨대, IgG2a), IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD, 및 IgE의 중쇄 불변 영역으로부터 선택된; 특히, 예컨대, IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4의 (예컨대, 인간) 중쇄 불변 영역으로부터 선택된 중쇄 불변 영역을 갖는다. 일 구현예에서, 항체 분자는 IgG1(예컨대, m3 동종이인자형)의 중쇄 불변 영역을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항체 분자는, 예컨대, 카파 또는 람다의 (예컨대, 인간) 경쇄 불변 영역으로부터 선택된 경쇄 불변 영역을 갖는다. 일 구현예에서, 항체 분자는 카파의 경쇄 불변 영역(예컨대, 카파 불변 *01)을 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 IgG1의 중쇄 불변 영역 및 카파의 경쇄 불변 영역을 포함한다. 불변 영역은 항체 분자의 특성을 변형시키기 위해(예컨대, Fc 수용체 결합, 항체 글리코실화, 시스테인 잔기의 수, 효과기 세포 기능, 및/또는 보체 기능 중 하나 이상을 증가시키거나 감소시키기 위해) 변경되거나, 예컨대 돌연변이될 수 있다. 일 구현예에서, 항체 분자는 효과기 기능을 갖고, 보체를 고정할 수 있다. 또 다른 구현예에서, 항체 분자는 효과기 세포를 모집하거나 보체를 고정하지 않는다. 특정 구현예에서, 항체 분자는 Fc 수용체에 결합하는 능력이 감소되거나 전혀 없다. 예를 들어, 이는 아이소타입 또는 아형, 단편 또는 다른 돌연변이체일 수 있으며, 이는 Fc 수용체에 대한 결합을 지지하지 않고, 예컨대 그것은 돌연변이되거나 결실된 Fc 수용체 결합 영역을 갖는다.

[0227] 일 구현예에서, 항체 분자의 불변 영역은 변경된다. 항체 불변 영역을 변경시키기 위한 방법은 당업계에 알려져 있다. 효과기 리간드, 예컨대 세포 상의 FcR, 또는 보체의 C1 구성요소에 대해 변경된 기능, 예컨대 변경된 친화성을 갖는 항체 분자는 항체의 불변 부분에 있는 적어도 하나의 아미노산 잔기를 상이한 잔기로 대체함으로써 생산될 수 있다(예컨대, EP 제388,151호 A1, 미국 특허 제5,624,821호 및 미국 특허 제5,648,260호 참고, 이들 모두의 내용은 참조로 본원에 포함됨). 항체 구조를 안정화시키는 아미노산 돌연변이, 예컨대 인간 IgG4에서의 S228P(EU 명명법, 카바트 명명법에서 S241P)가 또한 고려된다. 쥣과, 또는 다른 종 면역글로불린에 적용되는 경우 이러한 기능을 감소시키거나 제거할 유사한 유형의 변경이 설명될 수 있다.

[0228] 일 구현예에서, 항체 분자는 하나 이상(예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25개 이상)의 돌연변이 또는 **표 9**에 기재된 돌연변이의 조합을 포함하는 Fc 영역을 포함한다.

[0229] 표 9. 예시적인 Fc 돌연변이

명칭	돌연변이 (EU 넘버링에 따름)
FcMut001	I253M
FcMut002	L309H_D312A_N315D
FcMut003	L309N
FcMut004	M252E_S254R
FcMut005	M252E_S254R_R255Y
FcMut006	S254H
FcMut007	S254M
FcMut008	T256D_T307R
FcMut009	T256L_N286I_T307I
FcMut010	T256I_N286I_T307I
FcMut011	K248S_D376Q
FcMut012	K248S_D376N
FcMut013	D376Q_E380A
FcMut014	D376N_E380A
FcMut015	D376Q_M428L
FcMut016	K248S_A378I
FcMut017	L314K
FcMut018	T250Q_M428L
FcMut019	M428L_N434A
FcMut020	N434A
FcMut021	T307A_E380A_N434A
FcMut022	M252W
FcMut023	V308F
FcMut024	V308F_N434Y
FcMut026	T256D_T307R_D376N
FcMut027	L309R_D312E
FcMut028	L309R_Q311P_D312E
FcMut029	K246N_P247A

[0230]

[0231]

FcMut030	K246N_P247A_D376N
FcMut031	T256E_T307R
FcMut032	T256R_T307D
FcMut033	T256R_T307E
FcMut034	Q311P
FcMut035	D376Q
FcMut036	L234A_L235A
FcMut037	L235V_G236A
FcMut038	L234P_L235P
FcMut039	L235P
FcMut040	P329G
FcMut041	P329E
FcMut042	E233K
FcMut043	T256D_N286D_A287S_T307R
FcMut044	T256D_P257L_T307R
FcMut045	T256D_T307R_Q311V
FcMut046	P247D_T256D_T307R
FcMut047	P247D_N286D_A287S_Q311V
FcMut048	P257M_V308N
FcMut049	V279I_Q311L_N315T
FcMut050	M428L_N434S
FcMut051	N434S
FcMut052	H433G_N434P
FcMut053	V259I_V308F_M428L
FcMut067	T256D_N286D_T307R
FcMut068	T256D_N286E_T307R
FcMut069	T256D_N286Q_T307R
FcMut070	T256D_P257T_T307R
FcMut071	T256D_P257V_T307R
FcMut072	T256D_T307R_Q311I
FcMut073	T256D_T307R_Q311L
FcMut074	T256D_T307R_Q311M
FcMut075	T256D_P257L_N286D_T307R_Q311V
FcMut076	T256D_T307R_M428L
FcMut077	M428L
FcMut078	M252Y_S254T_T256Q
FcMut079	M252Y_S254T_T256E_K288E
FcMut080	T256K_K288E
FcMut081	T256D_E258T
FcMut082	E283Q_H285E
FcMut083	R344D_D401R
FcMut084	K248E_E380K
FcMut085	K248E_E380R
FcMut086	K246H
FcMut087	K248H
FcMut088	T250I
FcMut089	T250V
FcMut090	L251F
FcMut091	L251M
FcMut093	P257V
FcMut094	N276D
FcMut095	H285N
FcMut096	H285D

FcMut097	K288H
FcMut098	K288Q
FcMut099	K288E
FcMut100	T307E
FcMut101	T307Q
FcMut102	V308P
FcMut103	V308I
FcMut104	V308L
FcMut105	L309H
FcMut106	L309M
FcMut107	Q311H
FcMut108	L314F
FcMut109	Y319H
FcMut110	I336T
FcMut111	P343D
FcMut112	P343V
FcMut113	E345Q
FcMut114	P346V
FcMut115	P374T
FcMut116	D376N
FcMut117	A378S
FcMut118	A431T
FcMut119	A431P
FcMut120	A431G
FcMut121	L432V
FcMut122	L432I
FcMut123	L432Q
FcMut124	N434T
FcMut125	H435N
FcMut126	Y436H
FcMut127	K439Q
FcMut128	T256D
FcMut129	T307R
FcMut130	A378T
FcMut131	A378D
FcMut132	A378H
FcMut133	A378Y
FcMut134	A378V
FcMut135	D376R
FcMut136	D376F
FcMut137	D376W
FcMut138	L314H
FcMut139	L432E_T437Q
FcMut140	D376Q_A378T
FcMut141	D376Q_I377M_A378T
FcMut142	P244Q_D376Q
FcMut143	P247T_A378T
FcMut144	P247N_A378T
FcMut145	T256D_T307R_L309T
FcMut146	A339T_S375E_F404Y
FcMut147	L235V_G236A_T256D_T307R
FcMut148	L235V_G236A_D376Q_M428L
FcMut149	L314N

[0232]

FcMut150	N315D
FcMut151	A378T
FcMut152	T437Q
FcMut153	L432E
FcMut154	Y436R
FcMut155	L314M
FcMut156	L234A_L235A_T256D_T307R_Q311V
FcMut157	L234A_L235A_T256D_P257V_T307R
FcMut158	L234A_L235A_T256D_P257L_N286D_T307R_Q311V
FcMut159	L235V_G236A_T256D_T307R_Q311V
FcMut160	L235V_G236A_T256D_P257V_T307R
FcMut161	L235V_G236A_T256D_P257L_N286D_T307R_Q311V
FcMut162	S267T_A327N_A330M
FcMut163	S267T_A327N
FcMut164	L235V_G236A_S267T_A327N_A330M
FcMut165	L235V_G236A_S267T_A327N
FcMut166	M252Y_S254T
FcMut167	T256E
FcMut168	G236A_I332E
FcMut169	S239D_I332E
FcMut170	G236A_S239D_I332E
FcMut171	T256D_N286D_T307R_Q311V
FcMut172	T256D_E258T_T307R
FcMut173	T256D_E258T_T307R_Q311V
FcMut174	T256D_P257V_E258T_T307R
FcMut175	T256D_P257L_E258T_N286D_T307R_Q311V
FcMut176	T256D_E258T_N286D_T307R_Q311V
FcMut177	A378V_M428L
FcMut178	A378V_M428I
FcMut179	A378V_M428V
FcMut180	T256D_N286D
FcMut181	T256D_A378V
FcMut182	T256D_Q311V
FcMut183	T256D_Q311V_A378V
FcMut184	T256D_T307R_A378V
FcMut185	T256D_N286D_T307R_A378V
FcMut186	T256D_T307R_Q311V_A378V
FcMut187	H285D_A378V
FcMut188	H285D_Q311V
FcMut189	T256D_H285D
FcMut190	T256D_H285D_Q311V
FcMut191	T256D_H285D_T307R
FcMut192	T256D_H285D_T307R_A378V
FcMut193	H285D_L314M_A378V
FcMut194	T256D_E258T_H285D_Q311H
FcMut195	T256D_E258T_H285D
FcMut196	H285D_N315D
FcMut197	H285N_T307Q_N315D
FcMut198	H285D_L432E_T437Q
FcMut199	T256D_E258T_N315D
FcMut200	P257V_H285N
FcMut201	H285N_L432F
FcMut202	H285N_T437I

[0233]

FcMut203	T256D_E258T_L314M
FcMut204	T256D_E258T_T307Q
FcMut205	T256D_E258T_A378V
FcMut206	V308P_A378V
FcMut207	P257V_A378T
FcMut208	P257V_V308P_A378V
FcMut209	N315D_A378T
FcMut210	H285N_L314M
FcMut211	L314M_L432E_T437Q
FcMut212	T307Q_N315D
FcMut213	H285D_T307Q_A378V
FcMut214	L314M_N315D
FcMut215	T307Q_Q311V_A378V
FcMut216	H285D_Q311V_A378V
FcMut217	Q311V_N315D_A378V
FcMut218	T256D_E258T_Q311V
FcMut219	T256D_N315D_A378V
FcMut220	T256D_Q311V_N315D
FcMut221	T256D_T307Q_A378V
FcMut222	T256D_T307Q_Q311V
FcMut223	T256D_H285D_A378V
FcMut224	T256D_H285D_T307R_Q311V
FcMut225	T256D_H285D_N286D_T307R
FcMut226	T256D_H285D_N286D_T307R_Q311V
FcMut227	T256D_H285D_N286D_T307R_A378V
FcMut228	T256D_N286D_T307R_Q311V_A378V
FcMut229	T256D_H285D_T307R_Q311V_A378V
FcMut230	V308P_Q311V_A378V
FcMut231	T256D_V308P_A378V
FcMut232	T256D_V308P_Q311V
FcMut233	T256D_E258T_V308P
FcMut234	H285D_V308P_Q311V
FcMut242	E258T
FcMut243	N286D
FcMut244	Q311V
YTE	M252Y_S254T_T256E

[0234]

[0235] 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut001을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut002를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut003을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut004를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut005를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut006을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut007을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut008을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut009를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut010을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut011을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut012를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut013을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut014를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut015를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut016을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut017을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut018을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut019를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut020을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut021을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut022를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut023을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut024를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut026을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut027을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut028을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut029를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut030을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut031을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut032를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut033을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut034를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut035을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut036을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut037을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut038을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut039를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut040을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut041을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut042를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut043을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut044를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut045를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut046을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut047을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut048을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut049를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut050을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut051을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut052를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut053을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut067을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut068을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut069를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut070을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut071을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut072를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut073을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut074를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut075

를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut076을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut077을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut078을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut079를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut080을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut081을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut082를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut083을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut084를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut085를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut086을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut087을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut088을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut089를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut090을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut091을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut093을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut094를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut095를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut096을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut097을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut098을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut099를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut100을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut101을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut102를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut103을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut104를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut105를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut106을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut107을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut108을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut109를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut110을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut111을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut112를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut113을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut114를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut115를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut116을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut117을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut118을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut119를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut120을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut121을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut122를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut123을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut124를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut125를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut126을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut127을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut128을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut129를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut130을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut131을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut132를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut133을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut134를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut135를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut136을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut137을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut138을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut139를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut140을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut141을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut142를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut143을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut144를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut145를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut146을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut147을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut148을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut149를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut150을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut151을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut152를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut153을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut154를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut155를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut156을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut157을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut158을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut159를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut160을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut161을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut162를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut163을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut164를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut165를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut166을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut167을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut168을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut169를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut170을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut171을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut172를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut173을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut174를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut175를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut176을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut177을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut178을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut179를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut180을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut181을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut182를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut183을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut184를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut185를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut186을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut187을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut188을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut189를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut190을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역

은 FcMut191을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut192를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut193을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut194를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut195를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut196을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut197을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut198을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut199를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut200을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut201을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut202를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut203을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut204를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut205를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut206을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut207을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut208을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut209를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut210을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut211을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut212를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut213을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut214를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut215를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut216을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut217을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut218을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut219를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut220을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut221을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut222를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut223을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut224를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut225를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut226을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut227을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut228을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut229를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut230을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut231을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut232를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut233을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut234를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut242를 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut243을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 영역은 FcMut244를 포함한다.

[0236] 다른 예시적인 Fc 돌연변이는, 예컨대, 국제 출원 공개 WO 제2018/052556호, US 특허출원 공개 US 제2018/0037634호, 및 Booth et al., MAbs. 2018; 10(7):1098-1110에 기재되어 있으며, 이의 내용은 그 전체가 참조로 본원에 포함되어 있다.

[0237] 일 구현예에서, Fc 영역은 반감기를 연장하도록 변경된다. 예를 들어, Fc 영역은 FcMut183(T256D-Q311V-A378V), FcMut197(H285N-T307Q-N315D), FcMut213(H285D-T307Q-A378V), FcMut215(T307Q-Q311V-A378V), 또는 FcMut228(T256D-N286D-T307R-Q311V-A378V)(모두 EU 넘버링에 따름) 중 하나 이상을 함유할 수 있다.

[0238] 일 구현예에서, Fc 영역은 ADCC를 향상시키도록 변경된다. 예를 들어, Fc 영역은 A330L-I332E-S239D, F243L-R292P-Y300L-V305I-P396L, 또는 S298A-E333A-K334A 중 하나 이상을 함유할 수 있다. 일 구현예에서, 아푸코실화는 푸코실트랜스퍼라아제(FucT8)가 넉아웃된 CHO와 같은 세포주에서의 발현에 의해 달성될 수 있다.

[0239] 일 구현예에서, Fc 영역은 CDC를 향상시키도록 변경된다. 예를 들어, Fc 영역은 S267E-H268F-S324T를 함유한다.

[0240] 일 구현예에서, Fc 영역은 항체 의존적 세포 식세포작용(ADCP)을 향상시키도록 변경된다. 예를 들어, Fc 영역은 S239D-I332E-A330L을 함유한다.

[0241] 일 구현예에서, 항체 분자에서의 유일한 아미노산은 표준 아미노산이다. 일 구현예에서, 항체 분자는 자연발생 아미노산; 이의 유사체, 유도체 및 동족체; 변이체 측쇄를 갖는 아미노산 유사체; 및/또는 전술한 것 중 어느 것의 모든 입체이성질체를 포함한다. 항체 분자는 아미노산 및 펩티도모방체의 D- 또는 L-광학 이성질체를 포함할 수 있다.

[0242] 본원에 기재된 항체 분자의 폴리펩타이드는 선형 또는 분지형일 수 있고, 그것은 변형된 아미노산을 포함할 수 있으며, 그것은 비아미노산에 의해 중단될 수 있다. 항체 분자는 또한 예를 들어, 디설파이드 결합 형성, 글리코실화, 지질화, 아세틸화, 인산화, 또는 임의의 다른 조작, 예컨대 표지 성분과의 접합에 의해 변형될 수 있다. 폴리펩타이드는 천연 공급원으로부터 단리될 수 있거나, 진핵 또는 원핵 숙주로부터 재조합 기술에 의해 생산될 수 있거나, 또는 합성 절차의 산물일 수 있다.

[0243] 본원에 기재된 항체 분자는 비접합된 형태로 단독으로 사용될 수 있거나, 또는 물질, 예컨대, 독소 또는 모이어티(예컨대, 치료 약물; 방사선을 방출하는 화합물; 식물, 곰팡이, 또는 박테리아 기원의 분자; 또는 생물학적 단백질(예컨대, 단백질 독소) 또는 입자(예컨대, 재조합 바이러스 입자, 예컨대, 바이러스 외피 단백질을 통해)에 결합될 수 있다. 예를 들어, 항-CD138 항체는 방사성 동위원소, 예컨대 α-, β-, 또는 γ-방출체, 또는 β- 및 γ-방출체에 결합될 수 있다.

[0244] 항체 분자는 유도체화되거나 또 다른 기능적 분자(예컨대, 또 다른 펩타이드 또는 단백질)에 연결될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, "유도체화된" 항체 분자는 변형된 항체 분자이다. 유도체화 방법은 비제한적으로 형광 모이어티, 방사성뉴클레오타이드, 독소, 효소 또는 친화성 리간드, 예컨대 바이오틴의 첨가를 포함한다. 따라서, 항체 분자는 면역부착 분자를 포함하는 본원에 기재된 항체의 유도체화된 및 변형된 형태를 포함하도록 의도된다. 예를 들어, 항체 분자는 항체 또는 항체 부분과 또 다른 분자(예컨대, 스트렙타비딘 코어 영역 또는 폴리히스티딘 태그)와의 결합을 매개할 수 있는 하나 이상의 다른 분자 엔티티, 예컨대 또 다른 항체(예컨대, 이중특이적 항체 또는 디아바디), 검출가능한 제제, 독소, 약제학적 제제, 및/또는 단백질 또는 펩타이드에 기능적으로 연결될 수 있다(화학적 결합, 유전적 융합, 비공유 결합 등에 의해).

[0245] 유도체화된 항체 분자의 일부 유형은 2개 이상의 항체(예컨대, 이중특이적 항체를 생성하기 위해, 동일한 유형의 또는 상이한 유형의)를 가교시킴으로써 생산된다. 적합한 가교제는 적절한 스페이서(예컨대, m-말레이미도벤조일-N-하이드록시석신이미드 에스테르)에 의해 분리된 2개의 별개의 반응성 기를 갖는 이종이기능적 가교제 또는 동종이기능적 가교제(예컨대, 디석신이미딜 수베레이트)를 포함한다. 이러한 링커는 Pierce Chemical Company, Rockford, Ill로부터 이용가능하다.

[0246] 항-CD138 항체 분자가 유도체화(또는 표지)될 수 있는 유용한 검출가능한 제제는 형광 화합물, 다양한 효소, 보결족, 발광 물질, 생물발광 물질, 형광 방출 금속 원자, 예컨대, 유로퓸(Eu), 및 다른 안타나이드, 및 방사성 물질(하기에 기재됨)을 포함한다. 예시적인 형광 검출가능한 제제는 플루오레세인, 플루오레세인 이소티오시아네이트, 로다민, 5디메틸아민-1-나프탈렌설포닐 클로라이드, 피코에리트린 등을 포함한다. 항체는 또한 검출가능한 효소, 예컨대 알칼리 포스파타제, 호스래디쉬 퍼옥시다제, β-갈락토시다제, 아세틸콜린에스테라제, 글루코스 옥시다제 등으로 유도체화될 수 있다. 항체가 검출가능한 효소로 유도체화되는 경우, 그것은 효소가 검출가능한 반응 생성물을 생산하기 위해 사용하는 추가 시약을 추가함으로써 검출된다. 예를 들어, 검출가능한 제제 호스래디쉬 퍼옥시다제가 존재하는 경우, 과산화수소 및 디아미노벤지딘의 첨가는 검출가능한 착색된 반응 생성물을 야기한다. 항체 분자는 또한 보결족(예컨대, 스트렙타비딘/바이오틴 및 아비딘/바이오틴)으로 유도체화될 수 있다. 예를 들어, 항체는 바이오틴으로 유도체화되고, 아비딘 또는 스트렙타비딘 결합의 간접적인 측정을 통해 검출될 수 있다. 적합한 형광 물질의 예는 움벨리페론, 플루오레세인, 플루오레세인 이소티오시아네이트, 로다민, 디클로로트리아지닐아민 플루오레세인, 단실 클로라이드 또는 피코에리트린을 포함하고; 발광 물질의 예는 루미놀을 포함하며; 생물발광 물질의 예는 루시페라제, 루시페린, 및 애쿼린을 포함한다.

[0247] 표지된 항체 분자는 (i) 표준 기술, 예컨대 친화성 크로마토그래피 또는 면역침전에 의해 미리 결정된 항원을 단리하는 것; (ii) 단백질의 발현의 양 및 패턴을 평가하기 위해 미리 결정된 항원(예컨대, 세포 용해물 또는 세포 상층액에서)을 검출하는 것; (iii) 임상 검사 절차의 일부로서 조직에서의 단백질 수준을 모니터링하는 것, 예컨대 주어진 치료 요법의 효능을 결정하는 것을 포함하여, 예를 들어, 많은 맥락에서 진단적으로 및/또는 실험적으로 사용될 수 있다.

[0248] 항체 분자는 또 다른 분자 엔티티, 전형적으로 표지 또는 치료제(예컨대, 항미생물(예컨대, 항균 또는 살균), 면역조절성, 면역자극성, 세포독성, 또는 세포증식억제) 제제 또는 모이어티에 접합될 수 있다. 방사성 동위원소는 진단 또는 치료 적용에 사용될 수 있다. 항체 분자에 결합될 수 있는 방사성 동위원소는, 비제한적으로 α-, β-, 또는 γ-방출체, 또는 β- 및 γ-방출체를 포함한다. 이러한 방사성 동위원소는, 비제한적으로 요오드(^{131}I 또는 ^{125}I), 이트륨(^{90}Y), 루테튬(^{177}Lu), 악티늄(^{225}Ac), 프라세오디뮴, 아스타틴(^{211}At), 레늄(^{186}Re), 비스무트(^{212}Bi 또는 ^{213}Bi), 인듐(^{111}In), 테크네튬(^{99}mTc), 인(^{32}P), 로듐(^{188}Rh), 황(^{35}S), 탄소(^{14}C), 삼중수소(^{3}H), 크롬(^{51}Cr), 염소(^{36}Cl), 코발트(^{57}Co 또는 ^{58}Co), 철(^{59}Fe), 셀레늄(^{75}Se), 또는 갈륨(^{67}Ga)을 포함한다. 치료제로서 유용한 방사성동위원소는 이트륨(^{90}Y), 루테튬(^{177}Lu), 악티늄(^{225}Ac), 프라세오디뮴, 아스타틴(^{211}At), 레늄(^{186}Re), 비스무트(^{212}Bi 또는 ^{213}Bi), 및 로듐(^{188}Rh)을 포함한다. 예컨대, 진단에 사용하기 위한 표지로서 유용한 방사성동위원소는 요오드(^{131}I 또는 ^{125}I), 인듐(^{111}In), 테크네튬(^{99}mTc), 인(^{32}P), 탄소(^{14}C), 및 삼중수소(^{3}H), 또는 상기 열거된 치료 동위원소 중 하나 이상을 포함한다.

[0249] 본 개시내용은 방사성표지된 항체 분자 및 이를 표지하는 방법을 제공한다. 일 구현예에서, 항체 분자를 표지하는 방법이 개시된다. 방법은 항체 분자를 킬레이트제와 접촉시켜 접합된 항체를 생산하는 단계를 포함한다. 접합된 항체는 방사성동위원소, 예컨대, ^{111}인듐, ^{90}이트륨 및 ^{177}루테튬으로 방사성표지되어 표지된 항체 분자를 생산한다.

[0250] 일 양태에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 인간화 항체 분자를 제조하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 항원, 예컨대, CD138 또는 이의 단편을 제공하는 단계; 항원에 특이적으로 결합하는 인간화 항체 분자를 수득하는 단계; 항원 및/또는 항원, 예컨대, CD138을 발현하는 유기체의 활성을 조절하는 데 있어서 항체 분자의 효능을 평가하는 단계를 포함한다. 상기 방법은 이의 유도체(예컨대, 인간화 항체 분자)를 포함하는 항체 분자를 대상체, 예컨대, 인간에게 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0251] 본 개시내용은 상기 항체 분자를 코딩하는 단리된 핵산 분자, 벡터 및 이의 숙주 세포를 제공한다. 핵산 분자는, 비제한적으로, RNA, 게놈 DNA 및 cDNA를 포함한다.

[0252] 예시적인 항체 분자의 아미노산 서열은 **표 1**에 기재되어 있다. 예시적인 VH 및 VL의 아미노산 및 뉴클레오타이드 서열은 **표 2**에 기재되어 있다. **표 2**에 기재된 임의의 VH는 **표 2**에 기재된 임의의 VL과 쌍을 이루어 예시적인 인간화 항-CD138 항체 분자를 형성할 수 있다. 항체 3820, 3821, 3826, 4221, 4226, 4320, 4321, 4322, 4326, 4421, 4520, 4521, 4526, 3522, 3621, 3822, 3825, 또는 4422는 때때로 본원에서 mAb 3820, 3821, 3826, 4221, 4226, 4320, 4321, 4322, 4326, 4421, 4520, 4521, 4526, 3522, 3621, 3822, 3825, 또는 4422로 지칭된다.

[0253] 다른 예시적인 항체 분자는 PCT 공개 WO 제2019/070726호 또는 미국 특허출원 공개 US 제2019/0100588호에 기재되어 있으며, 이의 내용은 그 전체가 참조로 포함되어 있다.

[0254] **표 1.** 예시적인 항-CD138 항체. 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)의 아미노산 서열은 다음과 같이 제공된다. 카바트 또는 초티아 시스템에 따라 정의된 CDR이 표시되어 있다.

항체	사슬	아미노산 서열	서열번호	초티아 CDR		서열번호	카바트 CDR		서열번호
2810	VH	QVQLHQPGTSLVKPGASVKL	296	HCDR1	GYSFSSY	355	HCDR1	SYYMH	380
		SCKASGYSFSSYYMHWVKQ		HCDR2	HPSDST	351	HCDR2	TIHPSDSTTNYNQ	382
		RPGQGLEWIGTIHPSDSTTNY						KFKG	
		NQKFKGKAILTVDKSSRTA		HCDR3	FVY	508	HCDR3	FVY	508
		YMQLNSLTFEDSAVYYCAN							
		FVYWGQGTSVTVSS							
	VL	DIVITQDELSNPVTSGDSVSIS	292	LCDR1	RSSKSLLYKDGK	352	LCDR1	RSSKSLLYKDGKT	352
		CRSSKSLLYKDGKTYLNWFL			TYLN			YLN	
		QRPGQSPQLLIYVVSTRASG		LCDR2	VVSTRAS	353	LCDR2	VVSTRAS	353
		VSDRFSGSGSGTDFTLEISRV		LCDR3	QQLVEYPYT	354	LCDR3	QQLVEYPYT	354
		KAEDVGVYYCQQLVEYPYT							
		FGGGTKLEIK							
3820	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVK	466	HCDR1	GYSFSSY	355	HCDR1	SYYMH	380
		VSCKASGYSFSSYYMHWVR		HCDR2	HPSDST	351	HCDR2	TIHPSDSTANYNQ	509
		QAPGQGLEWMGTIHPSDSTA						KFKG	
		NYNQKFKGRVTITVDKSTST		HCDR3	FVY	508	HCDR3	FVY	508
		AYMELSSLRSEDTAVYYCA							
		NFVYWGQGTTVTVSS							
	VL	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASI	475	LCDR1	KSSKSLLYKDGK	510	LCDR1	KSSKSLLYKDGKT	510
		SCKSSKSLLYKDGKTYLNWF			TYLN			YLN	
		LQKPGQSPQLLIYVVSTRAS		LCDR2	VVSTRAS	353	LCDR2	VVSTRAS	353
		GVPDRFSGSGSGTDFTLKISR							
		VEAEDVGVYYCQQLVEYPY		LCDR3	QQLVEYPYT	354	LCDR3	QQLVEYPYT	354
		TFGQGTKLEIK							
3821	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVK	466	HCDR1	GYSFSSY	355	HCDR1	SYYMH	380
		VSCKASGYSFSSYYMHWVR		HCDR2	HPSDST	351	HCDR2	TIHPSDSTANYNQ	509
		QAPGQGLEWMGTIHPSDSTA						KFKG	
		NYNQKFKGRVTITVDKSTST		HCDR3	FVY	508	HCDR3	FVY	508
		AYMELSSLRSEDTAVYYCA							
		NFVYWGQGTTVTVSS							

[0255]

	VL								
	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASI								
	SCKSSKSLLYKDGKTYLNWF								
	LQKPGQSPQLLIYVVSTRAS								
	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISR								
	VEAEDVGVYYCQQLVQYPY								
	TFGQGTKLEIK								
3826	VH	476	LCDR1	KSSKSLLYKDGK	510	LCDR1	KSSKSLLYKDGKT	510	
	QVQLVQSGAEVKKPGSSVK			TYLN			YLN		
	VSCKASGYSFSSYYMHWVR		LCDR2	VVSTRAS	353	LCDR2	VVSTRAS	353	
	QAPGQGLEWMGTIHPSDSTA								
	NYNQKFKGRVTITVDKSTST		LCDR3	QQLVQYPYT	511	LCDR3	QQLVQYPYT	511	
	AYMELSSLRSEDTAVYYCA								
	NFVYWGQGTTVTVSS								
	VL	466	HCDR1	GYSFSSY	355	HCDR1	SYYMH	380	
	DIVMTQSPDSLAVSLGERATI								
	NCKSSQSLLYKDGKTYLNW		HCDR2	HPSDST	351	HCDR2	TIHPSDSTANYNQ	509	
	FQQKPGQPPKLLIYVVSTRA						KFKG		
	SGVPDRFSGSGSGTDFTLTIS		HCDR3	FVY	508	HCDR3	FVY	508	
	SLQAEDVAVYYCQQLVEYP								
	YTFGQGTKLEIK								
	VL	481	LCDR1	KSSQSLLYKDGK	512	LCDR1	KSSQSLLYKDGKT	512	
	NCKSSQSLLYKDGKTYLNW			TYLN			YLN		
	FQQKPGQPPKLLIYVVSTRA		LCDR2	VVSTRAS	353	LCDR2	VVSTRAS	353	
	SGVPDRFSGSGSGTDFTLTIS								
	SLQAEDVAVYYCQQLVEYP		LCDR3	QQLVEYPYT	354	LCDR3	QQLVEYPYT	354	
	YTFGQGTKLEIK								
4221	VH	470	HCDR1	GYSFSSY	355	HCDR1	SYYMH	380	
	QVQLVQSGAEVKKPGASVK								
	VSCKASGYSFSSYYMHWVR		HCDR2	HPSDST	351	HCDR2	TIHPSDSTTNYAQ	513	
	QAPGQGLEWMGTIHPSDSTT						KFQG		
	NYAQKFQGRVTMTRDTSTS		HCDR3	FVY	508	HCDR3	FVY	508	
	TVYMELSSLRSEDTAVYYCA								
	NFVYWGQGTTVTVSS								
	VL	476	LCDR1	KSSKSLLYKDGK	510	LCDR1	KSSKSLLYKDGKT	510	
	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASI			TYLN			YLN		
	SCKSSKSLLYKDGKTYLNWF		LCDR2	VVSTRAS	353	LCDR2	VVSTRAS	353	
	LQKPGQSPQLLIYVVSTRAS								
	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISR		LCDR3	QQLVQYPYT	511	LCDR3	QQLVQYPYT	511	
	VEAEDVGVYYCQQLVQYPY								
	TFGQGTKLEIK								
4226	VH	470	HCDR1	GYSFSSY	355	HCDR1	SYYMH	380	
	QVQLVQSGAEVKKPGASVK								
	VSCKASGYSFSSYYMHWVR		HCDR2	HPSDST	351	HCDR2	TIHPSDSTTNYAQ	513	
	QAPGQGLEWMGTIHPSDSTT						KFQG		
	NYAQKFQGRVTMTRDTSTS		HCDR3	FVY	508	HCDR3	FVY	508	
	TVYMELSSLRSEDTAVYYCA								
	NFVYWGQGTTVTVSS								

[0256]

	VL								
	DIVMTQSPDSLAVSLGERATI	481	LCDR1	KSSQSLLYKDGK	512	LCDR1	KSSQSLLYKDGKT	512
	NCKSSQSLLYKDGKTYLNW			TYLN			YLN	
	FQQKPGQPPKLLIYVVSTRA		LCDR2	VVSTRAS	353	LCDR2	VVSTRAS	353
	SGVPDRFSGSGSGTDFTLTIS							
	SLQAEDVAVYYCQQLVEYP		LCDR3	QQLVEYPYT	354	LCDR3	QQLVEYPYT	354
	YTFGQGTKLEIK							
4320	QVQLVQSGAEVKKPGASVK	471	HCDR1	GYSFSSY	355	HCDR1	SYYMH	380
	VSCKASGYSFSSYYMHWVR							
	QAPGQGLEWMGIIHPSDSTT		HCDR2	HPSDST	351	HCDR2	TIHPSDSTTNYNQ	514
	NTNQKFQGRVTMTVDTSTR						KFQG	
	TAYMELSSLRSEDTAVYYCA		HCDR3	FVY	508	HCDR3	FVY	508
	NFVYWGQGTTVTVSS							
	VL		LCDR1	KSSKSLLYKDGK	510	LCDR1	KSSKSLLYKDGKT	510
	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASI	475		TYLN			YLN	
	SCKSSKSLLYKDGKTYLNWF		LCDR2	VVSTRAS	353	LCDR2	VVSTRAS	353
	LQKPGQSPQLLIYVVSTRAS							
	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISR		LCDR3	QQLVEYPYT	354	LCDR3	QQLVEYPYT	354
	VEAEDVGVYYCQQLVEYPY							
	TFGQGTKLEIK							
4321	QVQLVQSGAEVKKPGASVK	471	HCDR1	GYSFSSY	355	HCDR1	SYYMH	380
	VSCKASGYSFSSYYMHWVR							
	QAPGQGLEWMGIIHPSDSTT		HCDR2	HPSDST	351	HCDR2	TIHPSDSTTNYNQ	514
	NTNQKFQGRVTMTVDTSTR						KFQG	
	TAYMELSSLRSEDTAVYYCA		HCDR3	FVY	508	HCDR3	FVY	508
	NFVYWGQGTTVTVSS							
	VL	476	LCDR1	KSSKSLLYKDGK	510	LCDR1	KSSKSLLYKDGKT	510
	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASI			TYLN			YLN	
	SCKSSKSLLYKDGKTYLNWF		LCDR2	VVSTRAS	353	LCDR2	VVSTRAS	353
	LQKPGQSPQLLIYVVSTRAS							
	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISR		LCDR3	QQLVQYPYT	511	LCDR3	QQLVQYPYT	511
	VEAEDVGVYYCQQLVQYPY							
	TFGQGTKLEIK							
4322	QVQLVQSGAEVKKPGASVK	471	HCDR1	GYSFSSY	355	HCDR1	SYYMH	380
	VSCKASGYSFSSYYMHWVR							
	QAPGQGLEWMGIIHPSDSTT		HCDR2	HPSDST	351	HCDR2	TIHPSDSTTNYNQ	514
	NTNQKFQGRVTMTVDTSTR						KFQG	
	TAYMELSSLRSEDTAVYYCA		HCDR3	FVY	508	HCDR3	FVY	508
	NFVYWGQGTTVTVSS							

[0257]

[0258]

	VL									
	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTI TCRASKSLLYKDGKTYLNW YQQKPGKAPKLLIYVVSSLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQLVEYPY TFGQGTKLEIK	477	LCDR1	RASKSLLYKDGK TYLN	515	LCDR1	RASKSLLYKDGKT YLN	515
			LCDR2	VVSSLQS	516	LCDR2	VVSSLQS	516
			LCDR3	QQLVEYPYT	354	LCDR3	QQLVEYPYT	354
4326	VH	471	HCDR1	GYSFSSY	355	HCDR1	SYTMH	380
	QVQLVQSGAEVKKPGASVK VSCKASGYSFSSYYMHWVR QAPGQGLEWMGIIHPSDSTT NYNQKFQGRVTMTVDTSTR TAYMELSSLRSEDTAVYYCA NFVYWGQGTTVTVSS		HCDR2	HPSDST	351	HCDR2	TIHPSDSTTNYNQ KFQG	514
			HCDR3	FVY	508	HCDR3	FVY	508
	VL	481	LCDR1	KSSQSLLYKDGK TYLN	512	LCDR1	KSSQSLLYKDGKT YLN	512
	DIVMTQSPDSLAVSLGERATI NCKSSQSLLYKDGKTYLNW FQQKPGQPPKLLIYVVSTRA SGVPDRFSGSGSGTDFTLTIS SLQAEDVAVYYCQQLVEYP YTFGQGTKLEIK		LCDR2	VVSTRAS	353	LCDR2	VVSTRAS	353
			LCDR3	QQLVEYPYT	354	LCDR3	QQLVEYPYT	354
4421	VH	472	HCDR1	GYTFTSY	322	HCDR1	SYTMH	380
	QVQLVQSGAEVKKPGASVK VSCKASGYTFTSYYMHWVR QAPGQGLEWMGIIHPSDSTT NYNQKFKGRVTMTVDTSTS TAYMELSSLRSEDTAVYYCA NFVYWGQGTTVTVSS		HCDR2	HPSDST	351	HCDR2	TIHPSDSTTNYNQ KFKG	382
			HCDR3	FVY	508	HCDR3	FVY	508
	VL	476	LCDR1	KSSKSLLYKDGK TYLN	510	LCDR1	KSSKSLLYKDGKT YLN	510
	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASI SCKSSKSLLYKDGKTYLNWF LQKPGQSPQLLIYVVSTRAS GVPDRFSGSGSGTDFTLKISR VEAEDVGVYYCQQLVQYPY TFGQGTKLEIK		LCDR2	VVSTRAS	353	LCDR2	VVSTRAS	353
			LCDR3	QQLVQYPYT	511	LCDR3	QQLVQYPYT	511
4520	VH	473	HCDR1	GYNFASY	517	HCDR1	SYYMH	380
	QVQLVQSGAEVKKPGASVK VSCKASGYNFASYYMHWVR QAPGQGLEWMGIIHPSDSTT NYNQKFKGRVTMTVDTSTS TAYMELSSLRSEDTAVYYCA NFVYWGQGTTVTVSS		HCDR2	HPSDST	351	HCDR2	TIHPSDSTTNYNQ KFKG	382
			HCDR3	FVY	508	HCDR3	FVY	508

[0259]

	VL	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASI SCKSSKSLLYKDGKTYLNWF LQKPGQSPQLLIYVVSTRAS GVPDRFSGSGSGTDFTLKISR VEAEDVGVYYCQQLVEYPY TFGQGTKLEIK	475	LCDR1	KSSKSLLYKDGK	510	LCDR1	KSSKSLLYKDGKT	510
				LCDR2	VVSTRAS	353	LCDR2	VVSTRAS	353
				LCDR3	QQLVEYPYT	354	LCDR3	QQLVEYPYT	354
4521	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVK VSCKASGYNFASYYMHWVR QAPGQGLEWMGIIHPSDSTT NYNQKFKGRVTMTVDTSTS TAYMELSSLRSEDTAVYYCA NFVYWGQGTTVTVSS	473	HCDR1	GYNFASY	517	HCDR1	SYYMH	380
				HCDR2	HPSDST	351	HCDR2	TIHPSDSTTNYNQ KFKG	382
				HCDR3	FVY	508	HCDR3	FVY	508
	VL	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASI SCKSSKSLLYKDGKTYLNWF LQKPGQSPQLLIYVVSTRAS GVPDRFSGSGSGTDFTLKISR VEAEDVGVYYCQQLVQYPY TFGQGTKLEIK	476	LCDR1	KSSKSLLYKDGK TYLN	510	LCDR1	KSSKSLLYKDGKT YLN	510
				LCDR2	VVSTRAS	353	LCDR2	VVSTRAS	353
				LCDR3	QQLVQYPYT	511	LCDR3	QQLVQYPYT	511
4526	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVK VSCKASGYNFASYYMHWVR QAPGQGLEWMGIIHPSDSTT NYNQKFKGRVTMTVDTSTS TAYMELSSLRSEDTAVYYCA NFVYWGQGTTVTVSS	473	HCDR1	GYNFASY	517	HCDR1	SYYMH	380
				HCDR2	HPSDST	351	HCDR2	TIHPSDSTTNYNQ KFKG	382
				HCDR3	FVY	508	HCDR3	FVY	508
	VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATI NCKSSQSLLYKDGKTYLNW FQQKPGQPPKLLIYVVSTRA SGVPDRFSGSGSGTDFTLTIS SLQAEDVAVYYCQQLVEYP YTFGQGTKLEIK	481	LCDR1	KSSQSLLYKDGK TYLN	512	LCDR1	KSSQSLLYKDGKT YLN	512
				LCDR2	VVSTRAS	353	LCDR2	VVSTRAS	353
				LCDR3	QQLVEYPYT	354	LCDR3	QQLVEYPYT	354
3522	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVK VSCKASGYTFSSYYIHWVRQ APGQGLEWMGIIHPSDSTTN YNQKFQGRVTITVDESTSTA YMELSSLRSEDTAVYYCANF VYWGQGTTVTVSS	463	HCDR1	GYTFSSY	356	HCDR1	SYYIH	518
				HCDR2	HPSDST	351	HCDR2	TIHPSDSTTNYNQ KFQG	514
				HCDR3	FVY	508	HCDR3	FVY	508

[0260]

	VL								
	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTI								
	TCRASKSLLYKDGKTYLNW								
	YQQKPGKAPKLLIYVVSSLQ								
	SGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS								
	SLQPEDFATYYCQQLVEYPY								
	TFGQGTKLEIK								
3621	VH	464	LCDR1	RASKSLLYKDGK	515	LCDR1	RASKSLLYKDGKT	515	
	QVQLVQSGAEVKKPGSSVK			TYLN			YLN		
	VSCKASGYSFSSYYIHWVRQ		LCDR2	VVSSLQS	516	LCDR2	VVSSLQS	516	
	APGQGLEWMGIIHPSDSTAN								
	YAQKFQGRVTITADKSTSTA		LCDR3	QQLVEYPYT	354	LCDR3	QQLVEYPYT	354	
	YMELSSLRSEDTAVYYCANF								
	VYWGQGTTVTVSS		HCDR1	GYSFSSY	355	HCDR1	SYYIH	518	
			HCDR2	HPSDST	351	HCDR2	TIHPSDSTANYAQ	519	
							KFQG		
			HCDR3	FVY	508	HCDR3	FVY	508	
	VL	476	LCDR1	KSSKSLLYKDGK	510	LCDR1	KSSKSLLYKDGKT	510	
	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASI			TYLN			YLN		
	SCKSSKSLLYKDGKTYLNWF		LCDR2	VVSTRAS	353	LCDR2	VVSTRAS	353	
	LQKPGQSPQLLIYVVSTRAS								
	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISR		LCDR3	QQLVQYPYT	511	LCDR3	QQLVQYPYT	511	
	VEAEDVGVYYCQQLVQYPY								
	TFGQGTKLEIK								
3822	VH	466	HCDR1	GYSFSSY	355	HCDR1	SYYMH	380	
	QVQLVQSGAEVKKPGSSVK								
	VSCKASGYSFSSYYMHWVR		HCDR2	HPSDST	351	HCDR2	TIHPSDSTANYNQ	509	
	QAPGQGLEWMGIIHPSDSTA						KFKG		
	NTNQKFKGRVTITVDKSTST		HCDR3	FVY	508	HCDR3	FVY	508	
	AYMELSSLRSEDTAVYYCA								
	NFVYWGQGTTVTVSS								
	VL	477	LCDR1	RASKSLLYKDGK	515	LCDR1	RASKSLLYKDGKT	515	
	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTI			TYLN			YLN		
	TCRASKSLLYKDGKTYLNW		LCDR2	VVSSLQS	516	LCDR2	VVSSLQS	516	
	YQQKPGKAPKLLIYVVSSLQ								
	SGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS		LCDR3	QQLVEYPYT	354	LCDR3	QQLVEYPYT	354	
	SLQPEDFATYYCQQLVEYPY								
	TFGQGTKLEIK								
3825	VH	466	HCDR1	GYSFSSY	355	HCDR1	SYYMH	380	
	QVQLVQSGAEVKKPGSSVK								
	VSCKASGYSFSSYYMHWVR		HCDR2	HPSDST	351	HCDR2	TIHPSDSTANYNQ	509	
	QAPGQGLEWMGIIHPSDSTA						KFKG		
	NTNQKFKGRVTITVDKSTST		HCDR3	FVY	508	HCDR3	FVY	508	
	AYMELSSLRSEDTAVYYCA								
	NFVYWGQGTTVTVSS								

VL											
DIVMTQTPLSLPVTPGEPASI SCRSSQSLLYKDGKTYLNWF LQKPGQSPQLLIYVLSTRASG VPDRFSGSGSGTDFTLKISRV EAEDVGVYYCQQLVEYPYT FGQGTKLEIK	480	LCDR1	RSSQSLLYKDGK	520	LCDR1	RSSQSLLYKDGKT	520				
		LCDR2	TYLN VLSTRAS	521	LCDR2	YLN VLSTRAS	521				
		LCDR3	QQLVEYPYT	354	LCDR3	QQLVEYPYT	354				
4422	472	HCDR1	GYTFTSY	322	HCDR1	SYYMH	380				
VH		HCDR2	HPSDST	351	HCDR2	TIHPSDSTTNYNQ KFKG	382				
QVQLVQSGAEVKKPGASVK VSCKASGYTFTSYYMHWVR QAPGQGLEWMGTIHPSDSTT NYNQKFKGRVTMTVDTSTS TAYMELSSLRSEDTAVYYCA NFVYWGQGTTVTVSS		HCDR3	FVY	508	HCDR3	FVY	508				
VL	477	LCDR1	RASKSLLYKDGK TYLN	515	LCDR1	RASKSLLYKDGKT YLN	515				
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTI TCRASKSLLYKDGKTYLNW YQQKPGKAPKLLIYVVSSLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQLVEYPY TFGQGTKLEIK		LCDR2	VVSSLQS	516	LCDR2	VVSSLQS	516				
		LCDR3	QQLVEYPYT	354	LCDR3	QQLVEYPYT	354				

[0261]

[0262] 표 2. 예시적인 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)의 아미노산 및 뉴클레오타이드 서열. 카바트 시스템에 따라 정의된 바와 같은 CDR은 밑줄 쳐 있으며 볼드체인 반면, 초티아 시스템에 따라 정의된 CDR은 이탤릭체이다.

항체	사슬	아미노산 서열	서열번호	예시적인 뉴클레오타이드 서열	서열번호
VH30	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA SG*TVFA**SYYMH**WVRQAPGKGLEW V**A*IIHPSDSTKNYADSVKG**RFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAN***FLY***WGQGTTVTVSS	458	TCTGCTCTGCCTGGCCGGGCGCGCCTTGGC CCAGGTCCAGCTTGTGGAATCTGGGGGAGG AGTTGTGCAACCGGGCAGAAGCCTCCGACT GTCTTGCGCTGCGTCCGGTTACAATTTTGCT TCATACTATATGCATTGGGTCCGCCAAGCG CCCGGTAAAGGGTTGGAATGGGTTGCAACT ATTCACCCGTCTGATAGTACCAAAAATTAC GCAGATTCTGTGAAAGGCAGATTTACCATT TCAAGGGATAATTCCAAGAATACTCTCTAC CTCCAAATGAACTCATTGCGGGCTGAGGAT ACAGCGGTGTATTACTGCGCTAATTTTGTC TATTGGGGACAGGGTACAACTGTGACAGTC AGCTCTGCGAGCACCAAGGGCCCCTCCGTG TTCCCGTTGGCGCC	483
VH31	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA SG*TSFS**SYYMH**WVRQAPGKGLEW VG*IIHPSDSTKNYNQKVKG*RFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAN***FLY***WGQGTTVTVSS	459	TCTGCTCTGCCTGGCCGGGCGCGCCTTGGC CCAAGTTCAGCTCGTTGAATCCGGTGGTGG GGTGGTTCAACCGGGCAGAAGTTTGCGACT GAGTTGCGCAGCTTCTGGATATTCATTCTC CTCATACTATATGCACTGGGTACGACAGGC CCCCGGAAAGGGCTTGGAATGGGTTGGTAC AATTCACCCAAGCGATTCTACGAAGAATTA CAACCAAAAAGTTAAGGGGAGATTTACTAT AAGCCGAGACAATAGCAAGAATACTCTTTA TCTTCAGATGAATAGTCTCCGCGCTGAGGA TACAGCGGTGTATTATTGTGCGAATTTCGT ATATTGGGGTCAAGCACTACCGTAACCGT TTCATCCGCGAGCACCAAGGGCCCCTCCGT GTTCCCGTTGGCGCC	484
VH32	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA SG*TSFS**SYYMH**WVRQAPGKGLEW	460	TCTGCTCTGCCTGGCCGGGCGCGCCTTGGC CCAGGTACAGTTGGTTGAGTCTGGCGGAGG	485

[0263]

VAYIIHPSDSTKNYADSVKGRFTIS VDKSSRTAYLQMNSLRAEDTAVY YCANFLTWGQGTTVTVSS			GGTTGTCCAGCCTGGCAGGAGCTTGCGACT CAGTTGTGCCGCTTCAGGTATAGTTTTAG CAGCTACTACATGCACTGGGTACGGCAGGC ACCAGGGAAGGGACTTGAGTGGGTCGCAG TTATCCATCCATCTGACTCAACTAAAACT ACGCAGATTCTGTCAAGGGCAGATTTACCA TATCAGTTGACAAGTCATCCCGGACGGCTT ACCTGCAGATGAACTCACTCCGCGCGGAGG ATACAGCGGTTTACTACTGCGCCAATTTTG TTTACTGGGGCCAAGGTACCGACCGTGACGG TGAGCAGTGCGAGCACCAAGGGCCCCTCC GTGTTCCCGTTGGCGCC		
VH33	VH	461	486	
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA SGITFSSYYMHWVRQAPGKGLEW VGIIHPSDSTKNYADSVKGRFTIS VDKSSRTAYLQMNSLRAEDTAVY YCANFLTWGQGTTVTVSS		TCTGCTCTGCCTGGCCGGGCGCGCCTTGGC CCAAGTCCAGCTCGTCGAATCAGGTGGAGG AGTTGTTCAGCCAGGAAGGAGCTTGCGGCT TAGCTGTGCGGCCAGCGGCTATACGTTTTC ATCTTATTATATGCACTGGGTGCGCCAAGC CCCAGGAAAGGGCCTCGAATGGGTTGGCA CAATTCATCCATCAGATAGCACAAAGAACT ACGCGGATTCCGTTAAAGGTCGATTTACTA TATCCGTCGATAAGAGCTCACGGACGGCAT ACCTCCAGATGAACAGCTTGAGGCGGAA GACACCGCCGTCTACTACTGTGCCAATTTC GTCTATTGGGGCCAGGGCACCACCGTCACA GTGTCTTCTGCGAGCACCAAGGGCCCCTCC GTGTTCCCGTTGGCGCC		
VH34	VH	462	487	
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA SGFTFSSYYMHWVRQAPGKGLEW VAIIHPSDSTTNYNQKFKGRFTIS RDNSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCANFLTWGQGTTVTVSS		TCTGCTCTGCCTGGCCGGGCGCGCCTTGGC CCAGGTCCAACTGGTAGAATCAGGAGGTG GGGTGGTGCAACCGGGCAGGTCTCTCCGGT TGTCATGTGCAGCTTCCGGGTTCACCTTTA GCTCTTATTACATGCATTGGGTACGCCAGG CGCCAGGTAAAGGTCTTGAATGGGTTGCTA CGATCCACCCCTCTGATTCCACTACCAATT ACAACCAAAAATTTAAGGGACGCTTCACCA		

[0264]

[0265]

			463	TTTCCCGCGACAACAGCAAAAACACGGCAT ATTTGCAAATGAATAGCCTCCGCGCCGAAG ACACTGCGGTATATTATTGCGCCAATTTTG TTTACTGGGGACAAGGGACAACGGTTACA GTATCCAGTGCGAGCACCAAGGGCCCCTCC GTGTTCCCGTTGGCGCC	488
VH35	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCK ASG*ITF*SS**SYYIH**WVRQAPGQGLEW MG**IIHPSDSTTNYNQKFQG**RVTIT VDESTSTAYMELSSLRSEDTAVYY CAN***FLT***WGQGTTVTVSS	463	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCK ASG*ITF*SS**SYYIH**WVRQAPGQGLEW MG**IIHPSDSTTNYNQKFQG**RVTIT VDESTSTAYMELSSLRSEDTAVYY CAN***FLT***WGQGTTVTVSS	488
VH36	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCK ASG*YSF*SS**SYYIH**WVRQAPGQGLEW MG**IIHPSDSTANYAQKFQG**RVTIT ADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYY CAN***FLT***WGQGTTVTVSS	464	TCTGCTCTGCCTGGCCGGGCGCGCCTTGGC CCAAGTCCAGTTGGTCCAATCCGGCGCGGA AGTGAAGAAGCCGGGATCATCTGTAAAAG TTTCATGTAAGGCGTCTGGATATTCCTTCA GTTCATATTATATCCACTGGGTACGCCAGG CCCCTGGACAAGGTTTGGAATGGATGGGA ACCATACATCCAAGCGACAGTACCGCAAA CTATGCGCAAAAATTCCAGGGCGCGGTGA CTATTACTGCGGATAAAAGCACAAGCACTG CTTACATGGAGCTGTCCTCCCTGCGATCAG AGGACACCGCTGTCTACTACTGCGCTAATT TTGTGTATTGGGGCCAAGGAACTACCGTGA CGGTTAGTTCTGCGAGCACCAAGGGCCCCT CCGTGTTCCCGTTGGCGCC	489

[0266]

VH37	VH	465	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCK ASGYTFASYYIHWVRQAPGQGLE WMGIIHPSDSTANYAQKFQGRVT ITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVY YCANFLTWGQGTTVTVSS	TCTGCTCTGCCTGGCCGGGCGCGCCTTGGC CCAAGTACAACTGGTGCAATCTGGAGCCGA GGTTAAAAAGCCCGGCAGTTCCGTTAAAGT GTCTTGCAAGGCATCTGGCTATAACTTCGC CAGTTATTACATCCATTGGGTCAGACAAGC GCCTGGACAAGGTCTGGAATGGATGGGGA CGATCCATCCTTCCGACTCAACGGCGAATT ATGCCCAGAAGTTTCAGGGTAGGGTGACTA TCACAGCCGATAAGTCTACCAGCACCGCTT ATATGGAGTTGTCCAGTCTGAGAAGCGAAG ATACCGCTGTCTATTATTGCGCCAACTTCGT GTATTGGGGGCAAGGAACCACCGTCACTGT GTCATCAGCGAGCACCAAGGGCCCCTCCGT GTTCCCGTTGGCGCC	490
VH38	VH	466	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCK ASGYSFSSYYMHWVRQAPGQGLE WMGIIHPSDSTANYNQKFKGRVT ITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVY YCANFLTWGQGTTVTVSS	TCTGCTCTGCCTGGCCGGGCGCGCCTTGGC CCAAGTCCAGTTGGTCCAGTCTGGGGCGGA GGTGAAAAAGCCAGGTAGTAGCGTTAAAG TTTCCTGTAAAGCGTCCGGTTATTCCTTTAG CTCCTACTATATGCACTGGGTCCGGCAGGC CCCAGGACAGGGGCTTGAGTGGATGGGAA CCATTCATCCCTTCAGACTCCACTGCTAACT ATAATCAGAAATTTAAAGGCCGCGTTACCA TCACAGTTGACAAAAGCACCTCTACGGCCT ATATGGAGCTTTCTTTTGCGATCCGAGG ACACCGCGGTGTATTATTGCGCTAACTTTG TATATTGGGGCCAGGGGACGACAGTTACTG TCAGTTCAGCGAGCACCAAGGGCCCCTCCG TGTTCCCGTTGGCGCC	491
VH39	VH	467	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGYNFASYYMIHWVRQAPGKGLEW VSIIHPSDSTTNYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CANFLTWGQGTTVTVSS	TCTGCTCTGCCTGGCCGGGCGCGCCTTGGC CGAGGTTCAACTCTTGGAATCAGGGGGCGG TTTGGTTCAGCCCGGCGGATCACTCAGGCT TTCCTGTGCGGCATCTGGGTACAATTTCGC ATCTTACTACATGCATTGGGTCAGACAAGC	492

[0267]

		TCCAGGTAAAGGTTTGGAATGGGTTTCCAC GATCCATCCTTCCGACAGTACGACGAATTA CGCTGACAGCGTTAAGGGCAGGTTTACTAT CAGTCGCGATAATAGCAAGAATACCCTTTA TCTTCAAATGAACTCCCTTAGAGCCGAGGA TACCGCTGTCTATTATTGTGCGAACTTCGTC TACTGGGGCCAGGGTACTACGGTCACCGTG AGTTCAGCGAGCACCAAGGGCCCCTCCGTG TTCCCGTTGGCGCC			
VH40	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGFTFSSYYMHWVRQAPGKGLEW VSTIHPSDSTTNYNQKFKGRFTISR DNSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYY CANFLTWGQGTTVTVSS	468	TCTGCTCTGCCTGGCCGGGCGCGCCTTGGC CGAAGTCCAGCTTTGGAGAGCGGTGGTGG ACTGGTGCAGCCAGGGGGATCTCTTCGCTT GTCCTGTGCTGCCTCTGGCTTTACATTTTCA TCTTATTACATGCATTGGGTTCGGCAAGCT CCTGGGAAGGGCTTGGAGTGGGTTTCCACA ATTCATCCAAGCGATAGCACGACGAACTAT AACCAAAAGTTCAAGGGACGCTTCACTATC TCAAGAGACAACTCTAAAAACACCGCATA CTTGCAAATGAACAGCTTGAGAGCTGAAG ATACAGCAGTGTACTATTGTGCAAATTTCG TGTACTGGGGCCAGGGGACTACTGTCACTG TATCATCAGCGAGCACCAAGGGCCCCTCCG TGTTCCCGTTGGCGCC	493	
VH41	VH	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAA SGFTFSSYYMHWIRQAPGKGLEW VSTIHPSDSTTNYNQKFKGRFTIS VDNAKNSAYLQMNSLRAEDTAVY YCANFLTWGQGTTVTVSS	469	TCTGCTCTGCCTGGCCGGGCGCGCCTTGGC CCAAGTTCAACTGGTGGAGTCCGGAGGCG GTCTGGTTAAGCCTGGTGGCTCTCTCCGCC TTAGTTGTGCAGCTTCTGGTTTTACCTTCAG CTCCTATTATATGCACTGGATCAGACAAGC TCCGGGCAAGGGTCTTGAATGGGTCAGTAC CATACACCCCTCTGACTCAACCACTAATTA CAACCAGAAGTTTAAAGGACGCTTCACCAT CAGCGTCGATAACGCGAAAAATTCAGCTTA TCTCCAGATGAACTCCCTGCGGGCTGAAGA TACAGCAGTCTACTATTGTGCCAACTTCGT	494	

			TTATTGGGGACAAGGCACAACTGTTACTGT CAGTTCTGCGAGCACCAAGGGCCCCTCCGT GTTCCCGTTGGCGCC	
VH42	VH	470	TCTGCTCTGCCTGGCCGGGCGCGCCTTGGC CCAAGTCCAACTTGTGCAGAGTGGAGCGG AGGTCAAGAAACCCGGCGCTTCCGTTAAAG TCTCATGCAAAGCCTCAGGTTATTCTTCTC CTCATACTATATGCACTGGGTGCGCCAAGC TCCTGGCCAAGGTTTGGAATGGATGGGAAC TAITCACCCCAGCGACTCCACTACGAACTA CGCACAGAAGTTTCAAGGCAGAGTTACGAT GACACGCGATACAAGCACTTCAACTGTTTA TATGGAACTGTCTTCTTTGAGAAGTGAAGA CACAGCCGTCTATTATTGCGCGAACTTCGT CTATTGGGGACAGGCACCACAGTTACCGT TTCAAGCGCGAGCACCAAGGGCCCCTCCGT GTTCCCGTTGGCGCC	495
VH43	VH	471	TCTGCTCTGCCTGGCCGGGCGCGCCTTGGC CCAAGTACAGCTTGTCCAGTCAGGTGCAGA GGTAAAAAAGCCCGGCGCATCAGTGAAGG TATCTTGTAAAGCGTCCGGTTATTCATTTTC ATCTTACTACATGCATTGGGTTCGGCAGGC ACCGGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGGA CGATCCATCCATCTGACAGCACACAAATT ACAATCAGAAATTTCAAGGTCGGGTCACAA TGACCGTGGATACAAGCACAAGAACAGCA TATATGGAACTGAGCTCACTTCGGAGTGAA GATACTGCCGTGTATTATTGTGCTAATTTCG TCTATTGGGGGCAGGGGACGACGGTGACA GTAAGTAGTGCGAGCACCAAGGGCCCCTCC GTGTTCCCGTTGGCGCC	496
VH44	VH	472	TCTGCTCTGCCTGGCCGGGCGCGCCTTGGC CCAGGTCCAACTCGTGCAAAGTGGTGCCGA	497

[0268]

		WMG**IIHPSDSTINYNQKFKG**RVT MTVDTSTSTAYMELSSLRSEDTAV YYCAN**FIT**WGQGTTVTVSS	GGTAAAAAAGCCCGGCGCATCAGTAAAGG TGAGTTGCAAGGCGTCCGGTTACACATTCA CTTCATATTACATGCACTGGGTGAGACAAG CGCCTGGGCAGGCCTGGAGTGGATGGGG ACAATCCACCCGTCCGACTCAACCACCGAAC TACAACCAGAAATTCAAGGGTCGCGTGACC ATGACAGTTGACACATCAACAAGCACGGC GTATATGGAACTTTCTTCCCTCAGAAGTGA GGACACCGCTGTATACTATTGTGCAAACTT TGTGTATTGGGGGCAAGGCACTACCGTCAC AGTATCATCCGCGAGCACCAAGGGCCCCTC CGTGTTCCCGTTGGCGCC	498	499
VH45	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK ASGYNF**SSYXMH**WVRQAPGQGLE WMG**IIHPSDSTINYNQKFKG**RVT MTVDTSTSTAYMELSSLRSEDTAV YYCAN**FIT**WGQGTTVTVSS	473	474	VH46	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAA SGYSFS**SSYXMH**WVRQAPGKGLEW VG**IIHPSDSTINYAAPVKG**RFTIS RDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVY YCAN**FIT**WGQGTTVTVSS
			TCTGCTCTGCCTGGCCGGGCGCGCCTTGGC CCAAGTGCAGTTGGTACAATCTGGAGCCGA GGTAAAGAAGCCAGGAGCCTCCGTCAAAG TGAGTTGTAAGGCATCTGGCTACAATTTTG CTTCTTACTATATGCATTGGGTTCGGCAGG CACCGGGTCAGGGGCTTGAGTGGATGGGG ACTATTCATCCGTCAGATAGCACCGACTAAC TATAACCAGAAGTTTAAGGGACGGGTAAC CATGACTGTTGACACCTCCACGTCTACAGC GTACATGGAACTCTCCAGTCTTCGGAGCGA AGACACAGCGGTCTACTACTGCGCTAACTT TGTCTACTGGGGGCAAGGCACGACCGTTAC AGTATCTTCTGCGAGCACCAAGGGCCCCTC CGTGTTCCCGTTGGCGCC		
			TCTGCTCTGCCTGGCCGGGCGCGCCTTGGC CGAGGTACAGCTTGTCGAGTCCGGCGGTGG ACTTGTAAAACCTGGAGGTTCACTTAGGTT GAGTTGTGCTGCTTCCGGGTATAGTTTCAG TTCTTATTACATGCATTGGGTACGACAGGC TCCAGGAAAAGGGTTGGAGTGGGTGGGCA CAATACATCCTACGCATTCTACTACCAATT ATGCCGCTCCGGGTGAAAGGACGCTTTACGA		

[0269]

[0270]

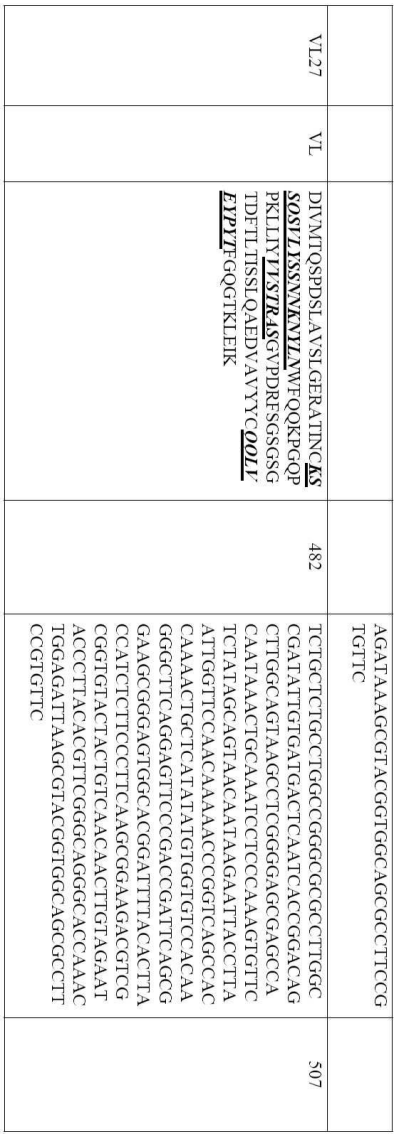
			TAAGCCGAGACGATAGCAAGAACACTGCA TACTTGCAAATGAATAGTTTGAAGACCGAG GACACGGCGGTGTACTACTGCGCAAATTTT GTGTACTGGGGACAGGGAACGACAGTCAC CGTCTCTAGTGCGAGCACCAAGGGCCCCTC CGTGTTCCCGTTGGCGCC	500
VL20	VL	475	TCTGCTCTGCCTGGCCGGGCGGCGCCTTGGC CGATATTGTCATGACACAAACCCCCCTGAG TCTTAGCGTCACCCCTGGGCAGCCCGCTTC AATAAGTTGTAAGTCCTCTAAATCATTGCT GTATAAAGATGGGAAGACCTATCTTAACTG GTTCTCCAAAAGCCAGGGCAGTCACCACA ACTGTTGATCTACGTTGTAAGCACCAGGGC GAGTGGAGTCCCCGACAGATTCAGTGGTAG CGGCTCTGGTACAGATTTTACCTTGAAAAT ATCTAGGGTGGAAGCGGAGGATGTCGGTG TCTACTACTGTCAGCAGCTCGTAGAATATC CATACACATTTGGACAAGGTACGAAACTGG AGATAAAACGTACGGTGGCAGCGCCTTCCG TGTTC	501
VL21	VL	476	TCTGCTCTGCCTGGCCGGGCGGCGCCTTGGC CGACATTGTCATGACTCAAACACCGCTCTC TCTGTCAGTGACTCCGGGACAACCTGCATC TATAAGCTGTAAATCTAGTAAATCTCTGCT CTACAAAGATGGTAAAACTTACCTGAATTG GTTCCTTCAAAAACCAGGCCAAAGTCCACA ACTTCTCATCTATATGTTGTGTCTACTCGCGCA AGTGGCGTACCCGACAGGTTTCCGGTAGC GGCTCAGGTACCGACTTCACTCTCAAAATT TCTCGAGTAGAAGCTGAGGATGTCGGCGTC TACTATTGCCAACAACTCGTACAATATCCA TACACCTTCGGGCAGGGAACTAAACTCGAA ATAAAGCGTACGGTGGCAGCGCCTTCCGTG TTC	

VL22	VL	477		502
	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC***RA*** ***SKSLLYKDGKTYLN***WYQQKPGKAP KLLIY***LVSKLDS***GVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDFATYYC***QQLVEY PYT***FGQGTKLEIK	TCTGCTCTGCCTGGCCGGGCGCGCCTTGGC CGACATCCAAATGACTCAAAGTCCAAGCA GCCTGTCAGCATCTGTGGGGGACAGAGTCA CGATAACCTGCCGCGCGAGTAAGAGTCTGC TCTACAAGGACGGGAAAACGTACCTGAATT GGTATCAGCAGAAGCCAGGGAAAGCACCG AAGTTGCTGATTTACGTTGTGAGTTCCCTCC AATCCGGCGTCCCGAGCAGATTCAGTGGGA GCGGCAGCGGAACTGACTTTACGCTTACCA TCTCCTCACTTCAACCGGAAGACTTCGCCA CTTACTACTGTCAACAGCTTGTTGAGTACC CATACACTTTCGGTCAGGGGACGAAACTGG AAATCAAACGTACGGTGGCAGCGCCTTCCG TGTTC		
VL23	VL	478		503
	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC***RA*** ***SQSISSYLN***WFQQKPGKAPKLLIY ***LSSLQS***GVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYC***QQLVEYPYT***FGQ GTKLEIK	TCTGCTCTGCCTGGCCGGGCGCGCCTTGGC CGACATACAGATGACTCAGAGCCCGTCCAG CCTCTCTGCGTCAGTCGGTGATAGGGTCAC GATCACATGTCGCGCCAGTCAAGCATATC CAGCTACTTGAACTGGTTCCAGCAAAAGCC AGGGAAGGCACCGAAGCTCCTTATATACGT GGTCAGTAGTCTCCAAAGTGGTGTTCCTTC ACGCTTTAGCGGTAGCGGCAGTGGTACTGA CTTTACACTTACGATTAGCAGTCTTCAGCC AGAGGATTTTGCAACCTACTACTGCCAGCA GCTCGTCGAGTATCCGTATACGTTTGGTCA GGGAACGAAGCTGGAGATCAAGCGTACGG TGGCAGCGCCTTCCGTGTTC		
VL24	VL	479		504
	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISC***RSS*** ***QSLLDSDDGNTYLN***WFLQKPGQSP QLLIY***LLSWRAS***GVPDRFSGSGSGT DFTLKISRVEAEDVGVYYC***QQLVE YPYT***FGQGTKLEIK	TCTGCTCTGCCTGGCCGGGCGCGCCTTGGC CGACATCGTTATGACTCAAAGCCCGCTCAG CCTTCCCGTGACCCCTGGCGAGCCGGCGTC TATATCCTGTCGGTCTCTCAATCTTTGTTG GATTCCGATGACGGTAACACATACCTGAAT TGGTTCCTTCAGAAACCGGGCCAGTCCCCA		

[0271]

				CAACTTCTCATATACGTGTTGAGCAACAGG GCTTCAGGCGTACCCGATAGGTTTTCCGGT AGTGGATCAGGAACCGATTTCACATTGAAA ATCAGCAGAGTAGAAGCCGAGGACGTAGG TGTTTACTATTGTCAGCAACTTGTAGATA CCCATACACCTTCGGTCAGGGCACCAAATT GGAAATTAAGCGTACGGTGGCAGCGCCTTC CGTGTTC	505	
VL25	VL	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISC***RSS*** ***QSLLYKDGKTYLN***WFLQKPGQSPQ LLIY***TLSTRAS***GVPDRFSGSGSGTD FTLKISRVEAEDVGVYYC***QQLYEY*** ***PYT***FGQGTKLEIK	480	TCTGCTCTGCCTGGCCGGGCGCGCCTTGGC CGACATTGTGATGACGCAGACCCCATTGTC ACTGCCCGTTACCCCAGGGGAACCGGCAA GCATATCATGTCGATCAAGTCAATCTCTTTT GTACAAGGACGGGAAAACATATCTGAATT GGTTCTTGCAGAAGCCTGGTCAATCTCCGC AGTTGTTGATTTATGTGCTCTCAACAAGGG CGTCCGGGGTACCCGACAGATTTAGTGGGA GCGGTTCTGGCACCGGATTTCACTTTGAAAA TATCCAGGGTTGAAGCCGAAGATGTCGGA GTCTATTATTGTCAGCAACTCGTAGATAT CCCTACACTTTCGGGCAGGGCACAAAACTT GAGATTAAGCGTACGGTGGCAGCGCCTTCC GTGTTC	481	
VL26	VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC***KS*** ***SQSLLYKDGKTYLN***WFQQKPGQPP KLLIY***TLSTRAS***GVPDRFSGSGSGT DFTLTISSLQAEDVAVYYC***QQLYE*** ***YPYT***FGQGTKLEIK	481	TCTGCTCTGCCTGGCCGGGCGCGCCTTGGC CGACATTGTCATGACACAGTCACCGGATAG TTTGGCCGTCTCCCTGGGTGAACGGGCCAC GATAAACTGCAAATCCAGTCAGTCCCTGCT CTATAAGGACGGGAAGACCTACTTGAACTG GTTCCAACAGAAGCCAGGCCAGCCTCCCAA ATTGCTCATTTACGTCGTAAGCACAAGGGC AAGTGGAGTACCAGACAGGTTCTCAGGAA GTGGGAGCGGCACAGACTTCACGCTTACCA TCTCCAGTCTGCAGGCAGAGGATGTAGCTG TGTACTATTGCCAACAACTTGTAGAATACC CTTACACGTTCGGACAGGGGACCAAACTTG	506	

[0272]



[0273]

[0274] 일 구현예에서, 항체 분자는 CDR의 카바트 또는 초티아 정의를 사용하여, 본원에, 예컨대, **표 1 또는 2**에 기재된 항체 분자의 VH 영역의 1개, 2개, 또는 3개의 CDR을 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 CDR의 카바트 또는 초티아 정의를 사용하여, 본원에, 예컨대, **표 1 또는 2**에 기재된 항체 분자의 VL 영역의 1개, 2개, 또는 3개의 CDR을 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 CDR의 카바트 또는 초티아 정의를 사용하여, 본원에, 예컨대, **표 1 또는 2**에 기재된 항체 분자의 VH 영역의 하나 이상(예컨대, 2개 또는 3개)의 CDR 및 VL 영역의 하나 이상(예컨대, 2개 또는 3개)의 CDR을 포함한다.

[0275] 일 구현예에서, 항체 분자는 **표 1 또는 2**에 기재된 1개, 2개, 또는 3개의 HCDR을 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 **표 1 또는 2**에 기재된 1개, 2개, 또는 3개의 LCDR을 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 **표 1 또는 2**에 기재된 하나 이상(예컨대, 2개 또는 3개)의 HCDR 및 하나 이상(예컨대, 2개 또는 3개)의 LCDR을 포함한다.

[0276] 일 구현예에서, 항체 분자는 **표 1 또는 2**에 기재된 항체 분자의 VH 영역의 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 프레임워크를 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 **표 1 또는 2**에 기재된 항체 분자의 VL 영역의 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 프레임워크를 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 **표 1 또는 2**에 기재된 항체 분자의 VH 영역의 하나 이상(예컨대, 2개, 3개, 또는 4개)의 프레임워크 및 VL 영역의 하나 이상(예컨대, 2개, 3개, 또는 4개)의 프레임워크를 포함한다.

[0277] 일 구현예에서, 항체 분자는 본원에, 예컨대, **표 1 또는 2**에 기재된 항체 분자의 VH를 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 본원에, 예컨대, **표 1 또는 2**에 기재된 항체 분자의 VL을 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 본원에, 예컨대, **표 1 또는 2**에 기재된 항체 분자의 VH 및 VL을 포함한다.

[0278] 일 구현예에서, 항체 분자는 **표 1 또는 2**에 기재된 아미노산 서열, 또는 이와 실질적으로 동일한(예컨대, 이와 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 이와 적어도 85, 90, 95, 또는 99% 동일한) 아미노산 서열을 갖는 VH를 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 **표 1 또는 2**에 기재된 아미노산 서열, 또는 이와 실질적으로 동일한(예컨대, 이와 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 이와 적어도 85, 90, 95, 또는 99% 동일한) 아미노산 서열을 갖는 VL을 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 **표 1 또는 2**에 기재된 아미노산 서열(또는 이와 실질적으로 동일한 아미노산 서열)을 갖는 VH 및 **표 1 또는 2**에 기재된 아미노산 서열(또는 이와 실질적으로 동일한 아미노산 서열)을 갖는 VL을 포함한다.

[0279] 일 구현예에서, 항체 분자는 **표 2**에 기재된 뉴클레오타이드 서열, 또는 이와 실질적으로 동일한(예컨대, 이와 3, 6, 15, 30, 또는 45개 이하의 뉴클레오타이드가 상이하거나, 또는 이와 적어도 약 85%, 90%, 95%, 또는 99% 동일한) 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 VH를 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 **표 2**에 기재된 뉴클레오타이드 서열, 또는 이와 실질적으로 동일한(예컨대, 이와 3, 6, 15, 30, 또는 45개 이하의 뉴클레오타이드가 상이하거나, 또는 이와 적어도 약 85%, 90%, 95%, 또는 99% 동일한) 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 VL을 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 **표 2**에 기재된 뉴클레오타이드 서열(또는 이와 실질적으로 동일한 뉴클레오타이드 서열)에 의해 코딩된 VH 및 **표 2**에 기재된 뉴클레오타이드 서열(또는 이와 실질적으로 동일한 뉴클레오타이드 서열)에 의해 코딩된 VL을 포함한다.

[0280] 일 구현예에서, VH는 (i) GYSFSSY(서열번호: 355)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) HPSDST(서열번호: 351)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하고; VL은 (i) KSSKSLLYKDGKTYLN(서열번호: 510)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSTRAS(서열번호: 353)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) QQLVEYPYT(서열번호: 354)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함한다. 일 구현예에서, VH는 (i) GYSFSSY(서열번호: 355)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) HPSDST(서열번호: 351)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하고; VL은 (i) KSSKSLLYKDGKTYLN(서열번호: 510)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSTRAS(서열번호: 353)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) QQLVEYPYT(서열번호: 354)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0281] 일 구현예에서, VH는 (i) SYYMH(서열번호: 380)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) TIHPSDSTANYNQKFKG(서열번호: 509)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하고; VL은 (i) KSSKSLLYKDGKTYLN(서열번호: 510)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSTRAS(서열번호: 353)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) QQLVEYPYT(서열번호: 354)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함한다. 일 구현예에서, VH는 (i) SYYMH(서열번호: 380)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) TIHPSDSTANYNQKFKG(서열번호: 509)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하고; VL은 (i) KSSKSLLYKDGKTYLN(서열번호: 510)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSTRAS(서열번호: 353)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) QQLVEYPYT(서열번호: 354)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0282] 일 구현예에서, VH는 서열번호: 466의 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, VL은 서열번호: 475의 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, VH는 서열번호: 466의 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호: 475의 아미노산 서열을 포함한다.

[0283] 일 구현예에서, VH는 (i) GYSFSSY(서열번호: 355)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) HPSDST(서열번호: 351)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하고; VL은 (i) KSSKSLLYKDGKTYLN(서열번호: 510)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSTRAS(서열번호: 353)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) QQLVQYPYT(서열번호: 511)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함한다. 일 구현예에서, VH는 (i) GYSFSSY(서열번호: 355)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) HPSDST(서열번호: 351)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하고; VL은 (i) KSSKSLLYKDGKTYLN(서열번호: 510)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSTRAS(서열번호: 353)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) QQLVQYPYT(서열번호: 511)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0284] 일 구현예에서, VH는 (i) SYYMH(서열번호: 380)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) TIHPSDSTANYNQKFKG(서열번호: 509)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하

는 HCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하고; VL은 (i) KSSKSLLYKDGKTYLN(서열번호: 510)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSTRAS(서열번호: 353)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) QQLVQYPYT(서열번호: 511)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함한다. 일 구현예에서, VH는 (i) SYYMH(서열번호: 380)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) TIHPSDSTANYNQKFKG(서열번호: 509)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하고; VL은 (i) KSSKSLLYKDGKTYLN(서열번호: 510)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSTRAS(서열번호: 353)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) QQLVQYPYT(서열번호: 511)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0285] 일 구현예에서, VH는 서열번호: 466의 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, VL은 서열번호: 476의 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, VH는 서열번호: 466의 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호: 476의 아미노산 서열을 포함한다.

[0286] 일 구현예에서, VH는 (i) GYSFSSY(서열번호: 355)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) HPSDST(서열번호: 351)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하고; VL은 (i) KSSQSLLYKDGKTYLN(서열번호: 512)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSTRAS(서열번호: 353)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) QQLVEYPYT(서열번호: 354)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함한다. 일 구현예에서, VH는 (i) GYSFSSY(서열번호: 355)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) HPSDST(서열번호: 351)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하고; VL은 (i) KSSQSLLYKDGKTYLN(서열번호: 512)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSTRAS(서열번호: 353)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) QQLVEYPYT(서열번호: 354)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0287] 일 구현예에서, VH는 (i) SYYMH(서열번호: 380)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) TIHPSDSTANYNQKFKG(서열번호: 509)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하고; VL은 (i) KSSQSLLYKDGKTYLN(서열번호: 512)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSTRAS(서열번호: 353)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) QQLVEYPYT(서열번호: 354)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함한다. 일 구현예에서, VH는 (i) SYYMH(서열번호: 380)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) TIHPSDSTANYNQKFKG(서열번호: 509)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하고; VL은 (i) KSSQSLLYKDGKTYLN(서열번호: 512)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSTRAS(서열번호: 353)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) QQLVEYPYT(서열번호: 354)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0288] 일 구현예에서, VH는 서열번호: 466의 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, VL은 서열번호: 481의 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, VH는 서열번호: 466의 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호: 481의 아미노산 서열을 포함한다.

[0289] 일 구현예에서, VH는 (i) GYSFSSY(서열번호: 355)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) HPSDST(서열번호: 351)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하고; VL은 (i) KSSKSLLYKDGKTYLN(서열번호: 510)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSTRAS(서열번호: 353)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) QQLVQYPYT(서열번호: 511)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함한다. 일 구현예에서, VH는 (i) GYSFSSY(서열번호: 355)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) HPSDST(서열번호: 351)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하고; VL은 (i) KSSKSLLYKDGKTYLN(서열번호: 510)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSTRAS(서열번호: 353)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) QQLVQYPYT(서열번호: 511)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0290] 일 구현예에서, VH는 (i) SYYMH(서열번호: 380)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) TIHPSDSTTNYAQKFQG(서열번호: 513)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하고; VL은 (i) KSSKSLLYKDGKTYLN(서열번호: 510)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSTRAS(서열번호: 353)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) QQLVQYPYT(서열번호: 511)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함한다. 일 구현예에서, VH는 (i) SYYMH(서열번호: 380)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) TIHPSDSTTNYAQKFQG(서열번호: 513)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하고; VL은 (i) KSSKSLLYKDGKTYLN(서열번호: 510)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSTRAS(서열번호: 353)의 아미노

산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) QQLVQYPYT(서열번호: 511)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0291] 일 구현예에서, VH는 서열번호: 470의 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, VL은 서열번호: 476의 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, VH는 서열번호: 470의 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호: 476의 아미노산 서열을 포함한다.

[0292] 일 구현예에서, VH는 (i) GYSFSSY(서열번호: 355)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) HPSDST(서열번호: 351)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하고; VL은 (i) KSSQSLLYKDGKTYLN(서열번호: 512)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSTRAS(서열번호: 353)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) QQLVEYPYT(서열번호: 354)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함한다. 일 구현예에서, VH는 (i) GYSFSSY(서열번호: 355)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) HPSDST(서열번호: 351)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하고; VL은 (i) KSSQSLLYKDGKTYLN(서열번호: 512)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSTRAS(서열번호: 353)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) QQLVEYPYT(서열번호: 354)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0293] 일 구현예에서, VH는 (i) SYYMH(서열번호: 380)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) TIHPSDSTTNYAQKFQG(서열번호: 513)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하고; VL은 (i) KSSQSLLYKDGKTYLN(서열번호: 512)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSTRAS(서열번호: 353)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) QQLVEYPYT(서열번호: 354)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함한다. 일 구현예에서, VH는 (i) SYYMH(서열번호: 380)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) TIHPSDSTTNYAQKFQG(서열번호: 513)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하고; VL은 (i) KSSQSLLYKDGKTYLN(서열번호: 512)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSTRAS(서열번호: 353)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) QQLVEYPYT(서열번호: 354)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0294] 일 구현예에서, VH는 서열번호: 470의 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, VL은 서열번호: 481의 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, VH는 서열번호: 470의 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호: 481의 아미노산 서열을 포함한다.

[0295] 일 구현예에서, VH는 (i) GYSFSSY(서열번호: 355)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) HPSDST(서열번호: 351)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하고; VL은 (i) KSSKSLLYKDGKTYLN(서열번호: 510)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSTRAS(서열번호: 353)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) QQLVEYPYT(서열번호: 354)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함한다. 일 구현예에서, VH는 (i) GYSFSSY(서열번호: 355)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) HPSDST(서열번호: 351)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하고; VL은 (i) KSSKSLLYKDGKTYLN(서열번호: 510)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSTRAS(서열번호: 353)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) QQLVEYPYT(서열번호: 354)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0296] 일 구현예에서, VH는 (i) SYYMH(서열번호: 380)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) TIHPSDSTTNYNQKFQG(서열번호: 514)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하고; VL은 (i) KSSKSLLYKDGKTYLN(서열번호: 510)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSTRAS(서열번호: 353)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) QQLVEYPYT(서열번호: 354)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함한다. 일 구현예에서, VH는 (i) SYYMH(서열번호: 380)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) TIHPSDSTTNYNQKFQG(서열번호: 514)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하고; VL은 (i) KSSKSLLYKDGKTYLN(서열번호: 510)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSTRAS(서열번호: 353)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) QQLVEYPYT(서열번호: 354)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0297] 일 구현예에서, VH는 서열번호: 471의 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, VL은 서열번호: 475의 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, VH는 서열번호: 471의 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호: 475의 아미노산 서열을 포함한다.

[0298] 일 구현예에서, VH는 (i) GYSFSSY(서열번호: 355)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) HPSDST(서열번호:

351)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하고; VL은 (i) KSSKSLLYKDGKTYLN(서열번호: 510)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSTRAS(서열번호: 353)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) QQLVQYPYT(서열번호: 511)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함한다. 일 구현예에서, VH는 (i) GYSFSSY(서열번호: 355)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) HPSDST(서열번호: 351)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하고; VL은 (i) KSSKSLLYKDGKTYLN(서열번호: 510)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSTRAS(서열번호: 353)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) QQLVQYPYT(서열번호: 511)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0299] 일 구현예에서, VH는 (i) SYYMH(서열번호: 380)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) TIHPSDSTTNYNQKFQG(서열번호: 514)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하고; VL은 (i) KSSKSLLYKDGKTYLN(서열번호: 510)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSTRAS(서열번호: 353)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) QQLVQYPYT(서열번호: 511)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함한다. 일 구현예에서, VH는 (i) SYYMH(서열번호: 380)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) TIHPSDSTTNYNQKFQG(서열번호: 514)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하고; VL은 (i) KSSKSLLYKDGKTYLN(서열번호: 510)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSTRAS(서열번호: 353)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) QQLVQYPYT(서열번호: 511)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0300] 일 구현예에서, VH는 서열번호: 471의 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, VL은 서열번호: 476의 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, VH는 서열번호: 471의 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호: 476의 아미노산 서열을 포함한다.

[0301] 일 구현예에서, VH는 (i) GYSFSSY(서열번호: 355)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) HPSDST(서열번호: 351)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하고; VL은 (i) RASKSLLYKDGKTYLN(서열번호: 515)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSSLQS(서열번호: 516)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) QQLVEYPYT(서열번호: 354)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함한다. 일 구현예에서, VH는 (i) GYSFSSY(서열번호: 355)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) HPSDST(서열번호: 351)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하고; VL은 (i) RASKSLLYKDGKTYLN(서열번호: 515)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSSLQS(서열번호: 516)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) QQLVEYPYT(서열번호: 354)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0302] 일 구현예에서, VH는 (i) SYYMH(서열번호: 380)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) TIHPSDSTTNYNQKFQG(서열번호: 514)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하고; VL은 (i) RASKSLLYKDGKTYLN(서열번호: 515)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSSLQS(서열번호: 516)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) QQLVEYPYT(서열번호: 354)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함한다. 일 구현예에서, VH는 (i) SYYMH(서열번호: 380)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) TIHPSDSTTNYNQKFQG(서열번호: 514)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하고; VL은 (i) RASKSLLYKDGKTYLN(서열번호: 515)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSSLQS(서열번호: 516)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) QQLVEYPYT(서열번호: 354)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0303] 일 구현예에서, VH는 서열번호: 471의 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, VL은 서열번호: 477의 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, VH는 서열번호: 471의 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호: 477의 아미노산 서열을 포함한다.

[0304] 일 구현예에서, VH는 (i) GYSFSSY(서열번호: 355)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) HPSDST(서열번호: 351)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하고; VL은 (i) KSSQSLLYKDGKTYLN(서열번호: 512)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSTRAS(서열번호: 353)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) QQLVEYPYT(서열번호: 354)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함한다. 일 구현예에서, VH는 (i) GYSFSSY(서열번호: 355)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) HPSDST(서열번호: 351)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하고; VL은 (i)

KSSQSLLYKDGKTYLN(서열번호: 512)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSTRAS(서열번호: 353)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) QQLVEYPYT(서열번호: 354)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0305] 일 구현예에서, VH는 (i) SYYMH(서열번호: 380)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) TIHPSDSTTNYNQKFQG(서열번호: 514)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하고; VL은 (i) KSSQSLLYKDGKTYLN(서열번호: 512)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSTRAS(서열번호: 353)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) QQLVEYPYT(서열번호: 354)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함한다. 일 구현예에서, VH는 (i) SYYMH(서열번호: 380)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) TIHPSDSTTNYNQKFQG(서열번호: 514)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하고; VL은 (i) KSSQSLLYKDGKTYLN(서열번호: 512)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSTRAS(서열번호: 353)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) QQLVEYPYT(서열번호: 354)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0306] 일 구현예에서, VH는 서열번호: 471의 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, VL은 서열번호: 481의 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, VH는 서열번호: 471의 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호: 481의 아미노산 서열을 포함한다.

[0307] 일 구현예에서, VH는 (i) GYTFTSY(서열번호: 322)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) HPSDST(서열번호: 351)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하고; VL은 (i) KSSKSLLYKDGKTYLN(서열번호: 510)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSTRAS(서열번호: 353)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) QQLVQYPYT(서열번호: 511)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함한다. 일 구현예에서, VH는 (i) GYTFTSY(서열번호: 322)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) HPSDST(서열번호: 351)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하고; VL은 (i) KSSKSLLYKDGKTYLN(서열번호: 510)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSTRAS(서열번호: 353)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) QQLVQYPYT(서열번호: 511)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0308] 일 구현예에서, VH는 (i) SYYMH(서열번호: 380)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) TIHPSDSTTNYNQKFKG(서열번호: 382)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하고; VL은 (i) KSSKSLLYKDGKTYLN(서열번호: 510)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSTRAS(서열번호: 353)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) QQLVQYPYT(서열번호: 511)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함한다. 일 구현예에서, VH는 (i) SYYMH(서열번호: 380)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) TIHPSDSTTNYNQKFKG(서열번호: 382)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하고; VL은 (i) KSSKSLLYKDGKTYLN(서열번호: 510)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSTRAS(서열번호: 353)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) QQLVQYPYT(서열번호: 511)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0309] 일 구현예에서, VH는 서열번호: 472의 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, VL은 서열번호: 476의 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, VH는 서열번호: 472의 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호: 476의 아미노산 서열을 포함한다.

[0310] 일 구현예에서, VH는 (i) GYNFASY(서열번호: 517)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) HPSDST(서열번호: 351)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하고; VL은 (i) KSSKSLLYKDGKTYLN(서열번호: 510)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSTRAS(서열번호: 353)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) QQLVEYPYT(서열번호: 354)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함한다. 일 구현예에서, VH는 (i) GYNFASY(서열번호: 517)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) HPSDST(서열번호: 351)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하고; VL은 (i) KSSKSLLYKDGKTYLN(서열번호: 510)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSTRAS(서열번호: 353)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) QQLVEYPYT(서열번호: 354)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0311] 일 구현예에서, VH는 (i) SYYMH(서열번호: 380)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) TIHPSDSTTNYNQKFKG(서열번호: 382)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하고; VL은 (i) KSSKSLLYKDGKTYLN(서열번호: 510)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSTRAS(서열번호: 353)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) QQLVEYPYT(서열

번호: 354)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함한다. 일 구현예에서, VH는 (i) SYYMH(서열번호: 380)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) TIHPSDSTTNYNQKFKG(서열번호: 382)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하고; VL은 (i) KSSKSLLYKDGKTYLN(서열번호: 510)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSTRAS(서열번호: 353)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) QQLVEYPYT(서열번호: 354)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0312] 일 구현예에서, VH는 서열번호: 473의 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, VL은 서열번호: 475의 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, VH는 서열번호: 473의 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호: 475의 아미노산 서열을 포함한다.

[0313] 일 구현예에서, VH는 (i) GYNFASY(서열번호: 517)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) HPSDST(서열번호: 351)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하고; VL은 (i) KSSKSLLYKDGKTYLN(서열번호: 510)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSTRAS(서열번호: 353)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) QQLVQYPYT(서열번호: 511)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함한다. 일 구현예에서, VH는 (i) GYNFASY(서열번호: 517)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) HPSDST(서열번호: 351)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하고; VL은 (i) KSSKSLLYKDGKTYLN(서열번호: 510)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSTRAS(서열번호: 353)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) QQLVQYPYT(서열번호: 511)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0314] 일 구현예에서, VH는 (i) SYYMH(서열번호: 380)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) TIHPSDSTTNYNQKFKG(서열번호: 382)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하고; VL은 (i) KSSKSLLYKDGKTYLN(서열번호: 510)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSTRAS(서열번호: 353)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) QQLVQYPYT(서열번호: 511)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함한다. 일 구현예에서, VH는 (i) SYYMH(서열번호: 380)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1 HCDR1; (ii) TIHPSDSTTNYNQKFKG(서열번호: 382)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하고; VL은 (i) KSSKSLLYKDGKTYLN(서열번호: 510)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSTRAS(서열번호: 353)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) QQLVQYPYT(서열번호: 511)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0315] 일 구현예에서, VH는 서열번호: 473의 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, VL은 서열번호: 476의 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, VH는 서열번호: 473의 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호: 476의 아미노산 서열을 포함한다.

[0316] 일 구현예에서, VH는 (i) GYNFASY(서열번호: 517)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) HPSDST(서열번호: 351)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하고; VL은 (i) KSSQSLLYKDGKTYLN(서열번호: 512)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSTRAS(서열번호: 353)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) QQLVEYPYT(서열번호: 354)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함한다. 일 구현예에서, VH는 (i) GYNFASY(서열번호: 517)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) HPSDST(서열번호: 351)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하고; VL은 (i) KSSQSLLYKDGKTYLN(서열번호: 512)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSTRAS(서열번호: 353)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) QQLVEYPYT(서열번호: 354)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0317] 일 구현예에서, VH는 (i) SYYMH(서열번호: 380)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) TIHPSDSTTNYNQKFKG(서열번호: 382)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하고; VL은 (i) KSSQSLLYKDGKTYLN(서열번호: 512)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSTRAS(서열번호: 353)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) QQLVEYPYT(서열번호: 354)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함한다. 일 구현예에서, VH는 (i) SYYMH(서열번호: 380)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) TIHPSDSTTNYNQKFKG(서열번호: 382)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하고; VL은 (i) KSSQSLLYKDGKTYLN(서열번호: 512)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSTRAS(서열번호: 353)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) QQLVEYPYT(서열번호: 354)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함

한다.

[0318] 일 구현예에서, VH는 서열번호: 473의 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, VL은 서열번호: 481의 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, VH는 서열번호: 473의 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호: 481의 아미노산 서열을 포함한다.

[0319] 일 구현예에서, VH는 (i) GYTFSSY(서열번호: 356)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) HPSDST(서열번호: 351)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하고; VL은 (i) RASKSLLYKDGKTYLN(서열번호: 515)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSSLQS(서열번호: 516)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) QQLVEYPYT(서열번호: 354)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함한다. 일 구현예에서, VH는 (i) GYTFSSY(서열번호: 356)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) HPSDST(서열번호: 351)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하고; VL은 (i) RASKSLLYKDGKTYLN(서열번호: 515)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSSLQS(서열번호: 516)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) QQLVEYPYT(서열번호: 354)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0320] 일 구현예에서, VH는 (i) SYYIH(서열번호: 518)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) TIHPSDSTTNYNQKFQG(서열번호: 514)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하고; VL은 (i) RASKSLLYKDGKTYLN(서열번호: 515)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSSLQS(서열번호: 516)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) QQLVEYPYT(서열번호: 354)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함한다. 일 구현예에서, VH는 (i) SYYIH(서열번호: 518)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) TIHPSDSTTNYNQKFQG(서열번호: 514)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하고; VL은 (i) RASKSLLYKDGKTYLN(서열번호: 515)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSSLQS(서열번호: 516)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) QQLVEYPYT(서열번호: 354)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0321] 일 구현예에서, VH는 서열번호: 463의 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, VL은 서열번호: 477의 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, VH는 서열번호: 463의 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호: 477의 아미노산 서열을 포함한다.

[0322] 일 구현예에서, VH는 (i) GYSFSSY(서열번호: 355)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) HPSDST(서열번호: 351)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하고; VL은 (i) KSSKSLLYKDGKTYLN(서열번호: 510)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSTRAS(서열번호: 353)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) QQLVQYPYT(서열번호: 511)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함한다. 일 구현예에서, VH는 (i) GYSFSSY(서열번호: 355)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) HPSDST(서열번호: 351)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하고; VL은 (i) KSSKSLLYKDGKTYLN(서열번호: 510)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSTRAS(서열번호: 353)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) QQLVQYPYT(서열번호: 511)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0323] 일 구현예에서, VH는 (i) SYYIH(서열번호: 518)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) TIHPSDSTANYAQKFQG(서열번호: 519)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하고; VL은 (i) KSSKSLLYKDGKTYLN(서열번호: 510)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSTRAS(서열번호: 353)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) QQLVQYPYT(서열번호: 511)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함한다. 일 구현예에서, VH는 (i) SYYIH(서열번호: 518)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) TIHPSDSTANYAQKFQG(서열번호: 519)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하고; VL은 (i) KSSKSLLYKDGKTYLN(서열번호: 510)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSTRAS(서열번호: 353)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) QQLVQYPYT(서열번호: 511)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0324] 일 구현예에서, VH는 서열번호: 464의 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, VL은 서열번호: 476의 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, VH는 서열번호: 464의 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호: 476의 아미노산 서열을 포함한다.

[0325] 일 구현예에서, VH는 (i) GYSFSSY(서열번호: 355)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) HPSDST(서열번호:

351)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하고; VL은 (i) RASKSLLYKDGKTYLN(서열번호: 515)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSSLQS(서열번호: 516)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) QQLVEYPYT(서열번호: 354)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함한다. 일 구현예에서, VH는 (i) GYSFSSY(서열번호: 355)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) HPSDST(서열번호: 351)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하고; VL은 (i) RASKSLLYKDGKTYLN(서열번호: 515)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSSLQS(서열번호: 516)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) QQLVEYPYT(서열번호: 354)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0326] 일 구현예에서, VH는 (i) SYYMH(서열번호: 380)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) TIHPSDSTANYNQKFKG(서열번호: 509)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하고; VL은 (i) RASKSLLYKDGKTYLN(서열번호: 515)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSSLQS(서열번호: 516)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) QQLVEYPYT(서열번호: 354)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함한다. 일 구현예에서, VH는 (i) SYYMH(서열번호: 380)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) TIHPSDSTANYNQKFKG(서열번호: 509)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하고; VL은 (i) RASKSLLYKDGKTYLN(서열번호: 515)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSSLQS(서열번호: 516)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) QQLVEYPYT(서열번호: 354)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0327] 일 구현예에서, VH는 서열번호: 466의 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, VL은 서열번호: 477의 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, VH는 서열번호: 466의 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호: 477의 아미노산 서열을 포함한다.

[0328] 일 구현예에서, VH는 (i) GYSFSSY(서열번호: 355)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) HPSDST(서열번호: 351)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하고; VL은 (i) RSSQSLLYKDGKTYLN(서열번호: 520)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VLSTRAS(서열번호: 521)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) QQLVEYPYT(서열번호: 354)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함한다. 일 구현예에서, VH는 (i) GYSFSSY(서열번호: 355)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) HPSDST(서열번호: 351)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하고; VL은 (i) RSSQSLLYKDGKTYLN(서열번호: 520)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VLSTRAS(서열번호: 521)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) QQLVEYPYT(서열번호: 354)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0329] 일 구현예에서, VH는 (i) SYYMH(서열번호: 380)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) TIHPSDSTANYNQKFKG(서열번호: 509)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하고; VL은 (i) RSSQSLLYKDGKTYLN(서열번호: 520)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VLSTRAS(서열번호: 521)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) QQLVEYPYT(서열번호: 354)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함한다. 일 구현예에서, VH는 (i) SYYMH(서열번호: 380)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) TIHPSDSTANYNQKFKG(서열번호: 509)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하고; VL은 (i) RSSQSLLYKDGKTYLN(서열번호: 520)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VLSTRAS(서열번호: 521)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) QQLVEYPYT(서열번호: 354)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0330] 일 구현예에서, VH는 서열번호: 466의 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, VL은 서열번호: 480의 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, VH는 서열번호: 466의 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호: 480의 아미노산 서열을 포함한다.

[0331] 일 구현예에서, VH는 (i) GYTFTSY(서열번호: 322)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1 ; (ii) HPSDST(서열번호: 351)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하고; VL은 (i) RASKSLLYKDGKTYLN(서열번호: 515)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSSLQS(서열번호: 516)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) QQLVEYPYT(서열번호: 354)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함한다. 일 구현예에서, VH는 (i) GYTFTSY(서열번호: 322)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1 ; (ii) HPSDST(서열번호: 351)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하고; VL은 (i)

RASKSLLYKDGKTYLN(서열번호: 515)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSSLQS(서열번호: 516)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) QQLVEYPYT(서열번호: 354)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0332] 일 구현예에서, VH는 (i) SYYMH(서열번호: 380)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) TIHPSDSTTNYNQKFKG(서열번호: 382)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하고; VL은 (i) RASKSLLYKDGKTYLN(서열번호: 515)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSSLQS(서열번호: 516)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) QQLVEYPYT(서열번호: 354)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함한다. 일 구현예에서, VH는 (i) SYYMH(서열번호: 380)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) TIHPSDSTTNYNQKFKG(서열번호: 382)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) FVY(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하고; VL은 (i) RASKSLLYKDGKTYLN(서열번호: 515)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VVSSLQS(서열번호: 516)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) QQLVEYPYT(서열번호: 354)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0333] 일 구현예에서, VH는 서열번호: 472의 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, VL은 서열번호: 477의 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, VH는 서열번호: 472의 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호: 477의 아미노산 서열을 포함한다.

[0334] 일 양태에서, 본 개시내용은

[0335] (a) 중쇄 가변 영역(VH)으로서, VH는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하고, VH는 (i) 예컨대, **표 1 또는 2**에 열거된 바와 같이, VH38, VH43, 또는 VH45의 HCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) VH의 HCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) VH의 HCDR3의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하는 것인 중쇄 가변 영역; 또는

[0336] (b) 경쇄 가변 영역(VL)으로서, VL은 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하고, VL은 (i) VL20의 LCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VL의 LCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) VL의 LCDR3의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하는 것인 경쇄 가변 영역

[0337] 중 하나 또는 둘 모두를 포함하는 인간화 항-CD138 항체 분자를 특징으로 한다.

[0338] 일 구현예에서, VH는 (i) VH의 HCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) VH의 HCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) VH의 HCDR3의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함한다.

[0339] 일 구현예에서, VH는 (i) VH의 HCDR1의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) VH의 HCDR2의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) VH의 HCDR3의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함한다.

[0340] 일 구현예에서, VL은 (i) VL의 LCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VL의 LCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) VL의 LCDR3의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0341] 일 구현예에서, VL은 (i) VL의 LCDR1의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VL의 LCDR2의 아미노산 서열을

포함하는 LCDR2; 및 (iii) VL의 LCDR3의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0342] 일 구현예에서, 항체 분자는

[0343] (a) (i) VH의 HCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) VH의 HCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) VH의 HCDR3의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH, 및

[0344] (b) (i) VL의 LCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VL의 LCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) VL의 LCDR3의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL

[0345] 을 포함한다.

[0346] 일 구현예에서, 항체 분자는 (a) (i) VH의 HCDR1의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) VH의 HCDR2의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) VH의 HCDR3의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH, 및 (b) (i) VL의 LCDR1의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VL의 LCDR2의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) VL의 LCDR3의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[0347] 일 구현예에서, VH는 VH38, VH43, 또는 VH45의 아미노산 서열과, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자 VH는 VH38, VH43, 또는 VH45의 아미노산 서열을 포함한다.

[0348] 일 구현예에서, VL은 VL20의 아미노산 서열과, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, VL은 VL20의 아미노산 서열을 포함한다.

[0349] 일 구현예에서,(a) VH는 VH38, VH43, 또는 VH45의 아미노산 서열과, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; (b) VL은 VL20의 아미노산 서열과, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0350] 일 구현예에서, VH는 VH38, VH43, 또는 VH45의 아미노산 서열을 포함하고, VL은 VL20의 아미노산 서열을 포함한다.

[0351] 일 구현예에서, 항체 분자는 Fc 영역을 포함한다.

[0352] 일 양태에서, 본 개시내용은

[0353] (a) 중쇄 가변 영역(VH)으로서, VH는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하고, VH는 (i) 예컨대, **표 1 또는 표 2**에 열거된 바와 같이, VH38, VH42, VH43, VH44, VH45, 또는 VH36의 HCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) VH의 HCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) VH의 HCDR3의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하는 것인 중쇄 가변 영역; 또는

[0354] (b) 경쇄 가변 영역(VL)으로서, VL은 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하고, VL은 (i) VL21의 LCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VL의 LCDR2의 아미노산 서열과,

1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) VL의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하는 것인 경쇄 가변 영역

[0355] 중 하나 또는 둘 모두를 포함하는 인간화 항-CD138 항체 분자를 특징으로 한다.

[0356] 일 구현예에서, VH는 (i) VH의 HCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) VH의 HCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) VH의 HCDR3의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함한다.

[0357] 일 구현예에서, VH는 (i) VH의 HCDR1의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) VH의 HCDR2의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) VH의 HCDR3의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함한다.

[0358] 일 구현예에서, VL은 (i) VL의 LCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VL의 LCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) VL의 LCDR3의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0359] 일 구현예에서, VL은 (i) VL의 LCDR1의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VL의 LCDR2의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) VL의 LCDR3의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0360] 일 구현예에서, 항체 분자는

[0361] (a) (i) VH의 HCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) VH의 HCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) VH의 HCDR3의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH, 및

[0362] (b) (i) VL의 LCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VL의 LCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) VL의 LCDR3의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL

[0363] 을 포함한다.

[0364] 일 구현예에서, 항체 분자는 (a) (i) VH의 HCDR1의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) VH의 HCDR2의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) VH의 HCDR3의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH, 및 (b) (i) VL의 LCDR1의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VL의 LCDR2의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) VL의 LCDR3의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[0365] 일 구현예에서, VH는 VH38, VH42, VH43, VH44, VH45, 또는 VH36의 아미노산 서열과, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자 VH는 VH38, VH42, VH43, VH44, VH45, 또는 VH36의 아미노산 서열을 포함한다.

[0366] 일 구현예에서, VL은 VL21의 아미노산 서열과, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함

한다. 일 구현예에서, VL은 VL21의 아미노산 서열을 포함한다.

[0367] 일 구현예에서, (a) VH는 VH38, VH42, VH43, VH44, VH45, 또는 VH36의 아미노산 서열과, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; (b) VL은 VL21의 아미노산 서열과, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0368] 일 구현예에서, VH는 VH38, VH42, VH43, VH44, VH45, 또는 VH36의 아미노산 서열을 포함하고, VL은 VL21의 아미노산 서열을 포함한다.

[0369] 일 구현예에서, 항체 분자는 Fc 영역을 포함한다.

[0370] 일 양태에서, 본 개시내용은

[0371] (a) 중쇄 가변 영역(VH)으로서, VH는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하고, VH는 (i) 예컨대, **표 1 또는 2**에 열거된 바와 같은, VH38, VH42, VH43, 또는 VH45의 HCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) VH의 HCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) VH의 HCDR3의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하는 것인 중쇄 가변 영역; 또는

[0372] (b) 경쇄 가변 영역(VL)으로서, VL은 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하고, VL은 (i) VL26의 LCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VL의 LCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) VL의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하는 것인 경쇄 가변 영역

[0373] 중 하나 또는 둘 모두를 포함하는 인간화 항-CD138 항체 분자를 특징으로 한다.

[0374] 일 구현예에서, VH는 (i) VH의 HCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) VH의 HCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) VH의 HCDR3의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함한다.

[0375] 일 구현예에서, VH는 (i) VH의 HCDR1의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) VH의 HCDR2의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) VH의 HCDR3의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함한다.

[0376] 일 구현예에서, VL은 (i) VL의 LCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VL의 LCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) VL의 LCDR3의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0377] 일 구현예에서, VL은 (i) VL의 LCDR1의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VL의 LCDR2의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) VL의 LCDR3의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0378] 일 구현예에서, 항체 분자는

[0379] (a) (i) VH의 HCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) VH의 HCDR2의 아미노산 서열과,

1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) VH의 HCDR3의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH, 및

[0380] (b) (i) VL의 LCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VL의 LCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) VL의 LCDR3의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL

[0381] 을 포함한다.

[0382] 일 구현예에서, 항체 분자는 (a) (i) VH의 HCDR1의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) VH의 HCDR2의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) VH의 HCDR3의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH, 및 (b) (i) VL의 LCDR1의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VL의 LCDR2의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) VL의 LCDR3의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[0383] 일 구현예에서, VH는 VH38, VH42, VH43, 또는 VH45의 아미노산 서열과, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자 VH는 VH38, VH42, VH43, 또는 VH45의 아미노산 서열을 포함한다.

[0384] 일 구현예에서, VL은 VL26의 아미노산 서열과, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, VL은 VL26의 아미노산 서열을 포함한다.

[0385] 일 구현예에서, (a) VH는 VH38, VH42, VH43, 또는 VH45의 아미노산 서열과, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; (b) VL은 VL26의 아미노산 서열과, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0386] 일 구현예에서, VH는 VH38, VH42, VH43, 또는 VH45의 아미노산 서열을 포함하고, VL은 VL26의 아미노산 서열을 포함한다.

[0387] 일 구현예에서, 항체 분자는 Fc 영역을 포함한다.

[0388] 일 양태에서, 본 개시내용은

[0389] (a) 중쇄 가변 영역(VH)으로서, VH는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하고, VH는 (i) 예컨대, **표 1 또는 2**에 열거된 바와 같이, VH43, VH35, VH38, 또는 VH44의 HCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) VH의 HCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) VH의 HCDR3의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하는 것인 중쇄 가변 영역; 또는

[0390] (b) 경쇄 가변 영역(VL)으로서, VL은 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하고, VL은 (i) VL22의 LCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VL의 LCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) VL의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하는 것인 경쇄 가변 영역

[0391] 중 하나 또는 둘 모두를 포함하는 인간화 항-CD138 항체 분자를 특징으로 한다.

[0392] 일 구현예에서, VH는 (i) VH의 HCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) VH의 HCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) VH의 HCDR3의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함한다.

[0393] 일 구현예에서, VH는 (i) VH의 HCDR1의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) VH의 HCDR2의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) VH의 HCDR3의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함한다.

[0394] 일 구현예에서, VL은 (i) VL의 LCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VL의 LCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) VL의 LCDR3의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0395] 일 구현예에서, VL은 (i) VL의 LCDR1의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VL의 LCDR2의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) VL의 LCDR3의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0396] 일 구현예에서, 항체 분자는

[0397] (a) (i) VH의 HCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) VH의 HCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) VH의 HCDR3의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH, 및

[0398] (b) (i) VL의 LCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VL의 LCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) VL의 LCDR3의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL

[0399] 을 포함한다.

[0400] 일 구현예에서, 항체 분자는 (a) (i) VH의 HCDR1의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) VH의 HCDR2의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) VH의 HCDR3의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH, 및 (b) (i) VL의 LCDR1의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VL의 LCDR2의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) VL의 LCDR3의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[0401] 일 구현예에서, VH는 VH43, VH35, VH38, 또는 VH44의 아미노산 서열과, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자 VH는 VH43, VH35, VH38, 또는 VH44의 아미노산 서열을 포함한다.

[0402] 일 구현예에서, VL은 VL22의 아미노산 서열과, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, VL은 VL22의 아미노산 서열을 포함한다.

[0403] 일 구현예에서, (a) VH는 VH43, VH35, VH38, 또는 VH44의 아미노산 서열과, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; (b) VL은 VL22의 아미노산 서열과, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을

갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0404] 일 구현예에서, VH는 VH43, VH35, VH38, 또는 VH44의 아미노산 서열을 포함하고, VL은 VL22의 아미노산 서열을 포함한다.

[0405] 일 구현예에서, 항체 분자는 Fc 영역을 포함한다.

[0406] 일 양태에서, 본 개시내용은

[0407] (a) 중쇄 가변 영역(VH)으로서, VH는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하고, VH는 (i) 예컨대, **표 1 또는 2**에 열거된 바와 같이, VH38의 HCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) VH의 HCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) VH의 HCDR3의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하는 것인 중쇄 가변 영역; 또는

[0408] (b) 경쇄 가변 영역(VL)으로서, VL은 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하고, VL은 (i) VL20, VL21, 또는 VL26의 LCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VL의 LCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) VL의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하는 것인 경쇄 가변 영역

[0409] 중 하나 또는 둘 모두를 포함하는 인간화 항-CD138 항체 분자를 특징으로 한다.

[0410] 일 구현예에서, VH는 (i) VH의 HCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) VH의 HCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) VH의 HCDR3의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함한다.

[0411] 일 구현예에서, VH는 (i) VH의 HCDR1의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) VH의 HCDR2의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) VH의 HCDR3의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함한다.

[0412] 일 구현예에서, VL은 (i) VL의 LCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VL의 LCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) VL의 LCDR3의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0413] 일 구현예에서, VL은 (i) VL의 LCDR1의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VL의 LCDR2의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) VL의 LCDR3의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0414] 일 구현예에서, 항체 분자는

[0415] (a) (i) VH의 HCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) VH의 HCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) VH의 HCDR3의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH, 및

[0416] (b) (i) VL의 LCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VL의 LCDR2의 아미노산 서열과,

1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) VL의 LCDR3의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL

[0417] 을 포함한다.

[0418] 일 구현예에서, 항체 분자는 (a) (i) VH의 HCDR1의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) VH의 HCDR2의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) VH의 HCDR3의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH, 및 (b) (i) VL의 LCDR1의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VL의 LCDR2의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) VL의 LCDR3의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[0419] 일 구현예에서, VH는 VH38의 아미노산 서열과, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자 VH는 VH38의 아미노산 서열을 포함한다.

[0420] 일 구현예에서, VL은 VL20, VL21, 또는 VL26의 아미노산 서열과, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, VL은 VL20, VL21, 또는 VL26의 아미노산 서열을 포함한다.

[0421] 일 구현예에서, (a) VH는 VH38의 아미노산 서열과, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; (b) VL은 VL20, VL21, 또는 VL26의 아미노산 서열과, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0422] 일 구현예에서, VH는 VH38의 아미노산 서열을 포함하고, VL은 VL20, VL21, 또는 VL26의 아미노산 서열을 포함한다.

[0423] 일 구현예에서, 항체 분자는 Fc 영역을 포함한다.

[0424] 일 양태에서, 본 개시내용은

[0425] (a) 중쇄 가변 영역(VH)으로서, VH는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하고, VH는 (i) 예컨대, **표 1 또는 2**에 열거된 바와 같이, VH42의 HCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) VH의 HCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) VH의 HCDR3의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하는 것인 중쇄 가변 영역; 또는

[0426] (b) 경쇄 가변 영역(VL)으로서, VL은 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하고, VL은 (i) VL21 또는 VL26의 LCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VL의 LCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) VL의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하는 것인 경쇄 가변 영역

[0427] 중 하나 또는 둘 모두를 포함하는 인간화 항-CD138 항체 분자를 특징으로 한다.

[0428] 일 구현예에서, VH는 (i) VH의 HCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) VH의 HCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) VH의 HCDR3의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함한다.

[0429] 일 구현예에서, VH는 (i) VH의 HCDR1의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) VH의 HCDR2의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) VH의 HCDR3의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함한다.

[0430] 일 구현예에서, VL은 (i) VL의 LCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VL의 LCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) VL의 LCDR3의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0431] 일 구현예에서, VL은 (i) VL의 LCDR1의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VL의 LCDR2의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) VL의 LCDR3의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0432] 일 구현예에서, 항체 분자는

[0433] (a) (i) VH의 HCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) VH의 HCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) VH의 HCDR3의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH, 및

[0434] (b) (i) VL의 LCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VL의 LCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) VL의 LCDR3의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL

[0435] 을 포함한다.

[0436] 일 구현예에서, 항체 분자는 (a) (i) VH의 HCDR1의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) VH의 HCDR2의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) VH의 HCDR3의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH, 및 (b) (i) VL의 LCDR1의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VL의 LCDR2의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) VL의 LCDR3의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[0437] 일 구현예에서, VH는 VH42의 아미노산 서열과, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자 VH는 VH42의 아미노산 서열을 포함한다.

[0438] 일 구현예에서, VL은 VL21 또는 VL26의 아미노산 서열과, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, VL은 VL21 또는 VL26의 아미노산 서열을 포함한다.

[0439] 일 구현예에서, (a) VH는 VH42의 아미노산 서열과, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; (b) VL은 VL21 또는 VL26의 아미노산 서열과, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0440] 일 구현예에서, VH는 VH42의 아미노산 서열을 포함하고, VL은 VL21 또는 VL26의 아미노산 서열을 포함한다.

[0441] 일 구현예에서, 항체 분자는 Fc 영역을 포함한다.

[0442] 일 양태에서, 본 개시내용은

[0443] (a) 중쇄 가변 영역(VH)으로서, VH는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하고, VH는 (i) 예컨대, **표 1 또는 2**에 열거된 바와 같이, VH43의 HCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1;

(ii) VH의 HCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) VH의 HCDR3의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하는 것인 중쇄 가변 영역; 또는

[0444] (b) 경쇄 가변 영역(VL)으로서, VL은 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하고, VL은 (i) VL20, VL21, VL26, 또는 VL22의 LCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VL의 LCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) VL의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하는 것인 경쇄 가변 영역

[0445] 중 하나 또는 둘 모두를 포함하는 인간화 항-CD138 항체 분자를 특징으로 한다.

[0446] 일 구현예에서, VH는 (i) VH의 HCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) VH의 HCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) VH의 HCDR3의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함한다.

[0447] 일 구현예에서, VH는 (i) VH의 HCDR1의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) VH의 HCDR2의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) VH의 HCDR3의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함한다.

[0448] 일 구현예에서, VL은 (i) VL의 LCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VL의 LCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) VL의 LCDR3의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0449] 일 구현예에서, VL은 (i) VL의 LCDR1의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VL의 LCDR2의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) VL의 LCDR3의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0450] 일 구현예에서, 항체 분자는

[0451] (a) (i) VH의 HCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) VH의 HCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) VH의 HCDR3의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH, 및

[0452] (b) (i) VL의 LCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VL의 LCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) VL의 LCDR3의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL

[0453] 을 포함한다.

[0454] 일 구현예에서, 항체 분자는 (a) (i) VH의 HCDR1의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) VH의 HCDR2의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) VH의 HCDR3의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH, 및 (b) (i) VL의 LCDR1의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VL의 LCDR2의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) VL의 LCDR3의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[0455] 일 구현예에서, VH는 VH43의 아미노산 서열과, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자 VH는 VH43의 아미노산 서열을 포함한다.

[0456] 일 구현예에서, VL은 VL20, VL21, VL26, 또는 VL22의 아미노산 서열과, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, VL은 VL20, VL21, VL26, 또는 VL22의 아미노산 서열을 포함한다.

[0457] 일 구현예에서, (a) VH는 VH43의 아미노산 서열과, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; (b) VL은 VL20, VL21, VL26, 또는 VL22의 아미노산 서열과, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0458] 일 구현예에서, VH는 VH43의 아미노산 서열을 포함하고, VL은 VL20, VL21, VL26, 또는 VL22의 아미노산 서열을 포함한다.

[0459] 일 구현예에서, 항체 분자는 Fc 영역을 포함한다.

[0460] 일 양태에서, 본 개시내용은

[0461] (a) 중쇄 가변 영역(VH)으로서, VH는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하고, VH는 (i) 예컨대, **표 1 또는 2**에 열거된 바와 같이, VH45의 HCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) VH의 HCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) VH의 HCDR3의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하는 것인 중쇄 가변 영역; 또는

[0462] (b) 경쇄 가변 영역(VL)으로서, VL은 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하고, VL은 (i) VL20, VL21, 또는 VL26의 LCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VL의 LCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) VL의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하는 것인 경쇄 가변 영역

[0463] 중 하나 또는 둘 모두를 포함하는 인간화 항-CD138 항체 분자를 특징으로 한다.

[0464] 일 구현예에서, VH는 (i) VH의 HCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) VH의 HCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) VH의 HCDR3의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함한다.

[0465] 일 구현예에서, VH는 (i) VH의 HCDR1의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) VH의 HCDR2의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) VH의 HCDR3의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함한다.

[0466] 일 구현예에서, VL은 (i) VL의 LCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VL의 LCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) VL의 LCDR3의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0467] 일 구현예에서, VL은 (i) VL의 LCDR1의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VL의 LCDR2의 아미노산 서열을

포함하는 LCDR2; 및 (iii) VL의 LCDR3의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0468] 일 구현예에서, 항체 분자는

[0469] (a) (i) VH의 HCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) VH의 HCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) VH의 HCDR3의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH, 및

[0470] (b) (i) VL의 LCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VL의 LCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) VL의 LCDR3의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL

[0471] 을 포함한다.

[0472] 일 구현예에서, 항체 분자는 (a) (i) VH의 HCDR1의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) VH의 HCDR2의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) VH의 HCDR3의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH, 및 (b) (i) VL의 LCDR1의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VL의 LCDR2의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) VL의 LCDR3의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[0473] 일 구현예에서, VH는 VH45의 아미노산 서열과, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자 VH는 VH45의 아미노산 서열을 포함한다.

[0474] 일 구현예에서, VL은 VL20, VL21, 또는 VL26의 아미노산 서열과, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, VL은 VL20, VL21, 또는 VL26의 아미노산 서열을 포함한다.

[0475] 일 구현예에서, (a) VH는 VH45의 아미노산 서열과, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; (b) VL은 VL20, VL21, 또는 VL26의 아미노산 서열과, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0476] 일 구현예에서, VH는 VH45의 아미노산 서열을 포함하고, VL은 VL20, VL21, 또는 VL26의 아미노산 서열을 포함한다.

[0477] 일 구현예에서, 항체 분자는 Fc 영역을 포함한다.

[0478] 일 양태에서, 본 개시내용은

[0479] (a) 중쇄 가변 영역(VH)으로서, VH는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하고, VH는 (i) 예컨대, **표 1 또는 2**에 열거된 바와 같이, VH38의 HCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) VH의 HCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) VH의 HCDR3의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하는 것인 중쇄 가변 영역; 또는

[0480] (b) 경쇄 가변 영역(VL)으로서, VL은 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하고, VL은 (i) VL22 또는 VL25의 LCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VL의 LCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을

갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) VL의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하는 것인 경쇄 가변 영역

[0481] 중 하나 또는 둘 모두를 포함하는 인간화 항-CD138 항체 분자를 특징으로 한다.

[0482] 일 구현예에서, VH는 (i) VH의 HCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) VH의 HCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) VH의 HCDR3의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함한다.

[0483] 일 구현예에서, VH는 (i) VH의 HCDR1의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) VH의 HCDR2의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) VH의 HCDR3의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함한다.

[0484] 일 구현예에서, VL은 (i) VL의 LCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VL의 LCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) VL의 LCDR3의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0485] 일 구현예에서, VL은 (i) VL의 LCDR1의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VL의 LCDR2의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) VL의 LCDR3의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함한다.

[0486] 일 구현예에서, 항체 분자는

[0487] (a) (i) VH의 HCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) VH의 HCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) VH의 HCDR3의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH, 및

[0488] (b) (i) VL의 LCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VL의 LCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) VL의 LCDR3의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL

[0489] 을 포함한다.

[0490] 일 구현예에서, 항체 분자는 (a) (i) VH의 HCDR1의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) VH의 HCDR2의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) VH의 HCDR3의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH, 및 (b) (i) VL의 LCDR1의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) VL의 LCDR2의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) VL의 LCDR3의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[0491] 일 구현예에서, VH는 VH38의 아미노산 서열과, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자 VH는 VH38의 아미노산 서열을 포함한다.

[0492] 일 구현예에서, VL은 VL22 또는 VL25의 아미노산 서열과, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, VL은 VL22 또는 VL25의 아미노산 서열을 포함한다.

[0493] 일 구현예에서, (a) VH는 VH38의 아미노산 서열과, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15

개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; (b) VL은 VL22 또는 VL25의 아미노산 서열과, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0494] 일 구현예에서, VH는 VH38의 아미노산 서열을 포함하고, VL은 VL22 또는 VL25의 아미노산 서열을 포함한다.

[0495] 일 구현예에서, 항체 분자는 Fc 영역을 포함한다.

[0496] 일 구현예에서, 항-CD138 항체 분자는

[0497] (a) 중쇄 가변 영역(VH)으로서, VH는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하고, VH는 (i) G-Y-N/S/T-F-A/S/T-S-Y(서열번호: 438)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) H-P-S-D-S-T(서열번호: 351)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) F-V-Y(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하는 것인 중쇄 가변 영역(VH); 및

[0498] (b) 경쇄 가변 영역(VL)으로서, VL은 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하고, VL은 (i) K/R-A/S-S-K/Q-S-L-L-Y-K-D-G-K-T-Y-L-N(서열번호: 522)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) V-L/V-S-S/T-L/R-A/Q-S(서열번호: 523)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) Q-Q-L-V-E/Q-Y-P-Y-T(서열번호: 524)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하는 것인 경쇄 가변 영역(VL)

[0499] 을 포함한다.

[0500] 일 구현예에서, 항-CD138 항체 분자는

[0501] (a) 중쇄 가변 영역(VH)으로서, VH는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하고, VH는 (i) S-Y-Y-I/M-H(서열번호: 525)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) T-I-H-P-S-D-S-T-A/T-N-Y-A/N-Q-K-F-K/Q-G(서열번호: 526)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) F-V-Y(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하는 것인 중쇄 가변 영역(VH); 및

[0502] (b) 경쇄 가변 영역(VL)으로서, VL은 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하고, VL은 (i) K/R-A/S-S-K/Q-S-L-L-Y-K-D-G-K-T-Y-L-N(서열번호: 522)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) V-L/V-S-S/T-L/R-A/Q-S(서열번호: 523)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) Q-Q-L-V-E/Q-Y-P-Y-T(서열번호: 524)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하는 것인 경쇄 가변 영역(VL)

[0503] 을 포함한다.

[0504] 일 구현예에서, 항체 분자는 (a) (i) 항체 3820, 3821, 3826, 4221, 4226, 4320, 4321, 4322, 4326, 4421, 4520, 4521, 4526, 3522, 3621, 3822, 3825, 및 4422, 또는 이의 하위집합의 HCDR1 서열의 공통 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) 동일한 항체의 HCDR2 서열의 공통 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) 동일한 항체의 HCDR3 서열의 공통 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH, 및 (b) (i) 동일한 항체의 LCDR1 서열의 공통 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) 동일한 항체의 HCDR2 서열의 공통 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) 동일한 항체의 HCDR3 서열의 공통 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[0505] 일 구현예에서, 항체 분자는 (a) (i) 항체 3820, 3821, 3826, 4221, 4226, 4320, 4321, 4322, 4326, 4421, 4520, 4521, 4526, 3522, 3621, 3822, 3825, 및 4422의 HCDR1 서열의 공통 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) 동일한 항체의 HCDR2 서열의 공통 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) 동일한 항체의 HCDR3 서열의 공통 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH, 및 (b) (i) 동일한 항체의 LCDR1 서열의 공통 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) 동일한 항체의 HCDR2 서열의 공통 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) 동일한 항체의 HCDR3 서열의 공통 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[0506] 일 구현예에서, 항체 분자는 (a) (i) 본원에 기재된, 예컨대, 항체 3820, 3821, 3826, 4221, 4226, 4320, 4321, 4322, 4326, 4421, 4520, 4521, 4526, 3522, 3621, 3822, 3825, 또는 4422로부터 선택된, 또는 **표 1**에 열거된 바와 같은 항-CD138 항체의 HCDR1의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) 항-CD138 항체의 HCDR2의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) 항-CD138 항체의 HCDR3의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH, 및 (b) (i) 항-CD138 항체의 LCDR1의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) 항-CD138 항체의 LCDR2의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) 항-CD138 항체의 LCDR3의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[0507] 일 구현예에서 항-CD138 항체 분자는

[0508] (a) 중쇄 가변 영역(VH)으로서, VH는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하고, VH는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하고, VH는 (i) G-Y-N/S/T-F-A/S/T-S-Y(서열번호: 438)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) H-P-S-D-S-T(서열번호: 351)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) F-V-Y(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하는 것인 중쇄 가변 영역(VH); 및

[0509] (b) 경쇄 가변 영역(VL)으로서, VL은 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하고, VL은 (i) K/R-A/S-S-K/Q-S-L-L-Y-K-D-G-K-T-Y-L-N(서열번호: 522)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) V-L/V-S-S/T-L/R-A/Q-S(서열번호: 523)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) Q-Q-L-V-E/Q-Y-P-Y-T(서열번호: 524)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하는 것인 경쇄 가변 영역(VL)

[0510] 을 포함한다.

[0511] 일 구현예에서, HCDR1은 서열번호: 355, 322, 517, 또는 356의 아미노산 서열을 포함하고, HCDR2는 서열번호: 351의 아미노산 서열을 포함하며, HCDR3은 F-V-Y(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, LCDR1은 서열번호: 352, 510, 512, 515, 또는 520의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR2는 서열번호: 353, 516, 또는 521의 아미노산 서열을 포함하며; LCDR3은 서열번호: 354 또는 511의 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, HCDR1은 서열번호: 355, 322, 517, 또는 356의 아미노산 서열을 포함하고, HCDR2는 서열번호: 351의 아미노산 서열을 포함하며, HCDR3은 F-V-Y(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하고, LCDR1은 서열번호: 352, 510, 512, 515, 또는 520의 아미노산 서열을 포함하며, LCDR2는 서열번호: 353, 516, 또는 521의 아미노산 서열을 포함하고, LCDR3은 서열번호: 354 또는 511의 아미노산 서열을 포함한다.

[0512] 일 구현예에서, 항-CD138 항체 분자는

[0513] (a) 중쇄 가변 영역(VH)으로서, VH는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하고, VH는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하고, VH는 (i) S-Y-Y-I/M-H(서열번호: 525)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) T-I-H-P-S-D-S-T-A/T-N-Y-A/N-Q-K-F-K/Q-G(서열번호: 526)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) F-V-Y(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하는 것인 중쇄 가변 영역(VH); 및

[0514] (b) 경쇄 가변 영역(VL)으로서, VL은 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하고, VL은 (i) K/R-A/S-S-K/Q-S-L-L-Y-K-D-G-K-T-Y-L-N(서열번호: 522)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) V-L/V-S-S/T-L/R-A/Q-S(서열번호: 523)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) Q-Q-L-V-E/Q-Y-P-Y-T(서열번호: 524)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하는 것인 경쇄 가변 영역(VL)

[0515] 을 포함한다.

[0516] 일 구현예에서, HCDR1은 서열번호: 380 또는 518의 아미노산 서열을 포함하고, HCDR2는 서열번호: 382, 509, 513, 514, 또는 519의 아미노산 서열을 포함하며, HCDR3은 F-V-Y(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, LCDR1은 서열번호: 352, 510, 512, 515, 또는 520의 아미노산 서열을 포함하고; LCDR2는 서열번호: 353, 516, 또는 521의 아미노산 서열을 포함하며; LCDR3은 서열번호: 354 또는 511의 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, HCDR1은 서열번호: 380 또는 518의 아미노산 서열을 포함하고, HCDR2는 서열번호: 382, 509, 513, 514, 또는 519의 아미노산 서열을 포함하며, HCDR3은 F-V-Y(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하고, LCDR1은 서열번호: 352, 510, 512, 515, 또는 520의 아미노산 서열을 포함하며, LCDR2는 서열번호: 353, 516, 또는 521의 아미노산 서열을 포함하고, LCDR3은 서열번호: 354 또는 511의 아미노산 서열을 포함한다.

[0517] 일 구현예에서, 항체 분자는 (a) (i) 본원에 기재된, 예컨대, 항체 3820, 3821, 3826, 4221, 4226, 4320, 4321, 4322, 4326, 4421, 4520, 4521, 4526, 3522, 3621, 3822, 3825, 또는 4422로부터 선택된 항-CD138 항체의 HCDR1의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) 항-CD138 항체의 HCDR2의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) 항-CD138 항체의 HCDR3의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH, 및 (b) (i) 항-CD138 항체의 LCDR1의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) 항-CD138 항체의 LCDR2의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) 항-CD138 항체의 LCDR3의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[0518] 일 구현예에서, VH는 항-CD138 항체의 VH의 아미노산 서열을 포함하고, VL은 항-CD138 항체의 VL의 아미노산 서열을 포함한다.

[0519] 일 구현예에서, 항체 분자는 2개의 VH 및 2개의 VL을 포함한다.

[0520] 일 구현예에서, 항체 분자는 합성 항체 분자이다. 일 구현예에서, 항체 분자는 단리된 항체 분자이다. 일 구현예에서, 항체 분자는 인간화 항체 분자이다. 일 구현예에서, 항체 분자는 인간 프레임워크 생식세포계열 서열로부터 유래된 하나 이상의 프레임워크 영역을 포함한다.

[0521] 일 구현예에서, 항체 분자는 본원에 기재된 항-CD138 항체(예컨대, 항체 2810, 3820, 3821, 3826, 4221, 4226, 4320, 4321, 4322, 4326, 4421, 4520, 4521, 4526, 3522, 3621, 3822, 3825, 또는 4422)에 대해 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 VH 영역을 포함한다.

[0522] 일 구현예에서, 항체 분자는 CD138의 세포외 도메인에 결합한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 막관통 도메인에 근접한 CD138의 세포외 영역에 결합한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 하기 펩타이드: ENTAVVAVEPDRRNQSPVDQGATGASQGLLDRKEVLG(서열번호: 440)의 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드, TAVVAVEPDRRNQSPVDQGATGASQ(서열번호: 441)의 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드, ENTAVVAVEPDRRNQSPVDQGATG(서열번호: 442)의 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드, 또는 ENTAVVAVEPDRRNQ(서열번호: 443)의 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드 중 하나 이상(예컨대, 2개, 3개, 또는 모두)에 결합할 수 있다. 일 구현예에서, 항체 분자는 하기 펩타이드: ENTAVVAVEPDRRNQSPVDQGATGASQGLLDRKEVLG(서열번호: 440)의 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드, RNQSPVDQGATGASQGLLDRKEVLG(서열번호: 444)의 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드, 또는 ENTAVVAVEPDRRNQ(서열번호: 443)의 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드 중 하나 이상(예컨대, 2개 또는 모두)에 결합할 수 있다.

[0523] 일 구현예에서, 항체 분자는 막관통 도메인에 떨어진 CD138의 세포외 영역, 예컨대, CD138의 인테그린 결합 도메인(IBD)에 상응하거나 이에 근접한 영역에 추가로 결합한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 하기 펩타이드: ASTSTLPAGEGPKEGEAVVLPEVEPGLTAREQEA(서열번호: 10)의 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드 또는 GEAVVLPEVEPGLTA(서열번호: 445)의 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드 중 하나 또는 둘 모두에 결합할 수 있다.

[0524] 일 구현예에서, 항체 분자는 합성 항체 분자이다. 일 구현예에서, 항체 분자는 단리된 항체 분자이다. 일 구현예에서, 항체 분자는 인간화 항체 분자이다. 일 구현예에서, 항체 분자는 인간 프레임워크 생식세포계열 서열로부터 유래된 하나 이상의 프레임워크 영역을 포함한다.

[0525] 일 구현예에서, 항체 분자는 IgG 항체이다. 일 구현예에서, 항체 분자는 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4로부터 선택된 IgG의 중쇄 불변 영역을 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 카파 또는 람다 경쇄의 경쇄 불변 영역을 포함한다.

[0526] 일 구현예에서, 항체 분자는 신생아 수용체 FcRn에 대한 결합 친화성 및/또는 항체 분자의 반감기를 증가시키기 위해 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 Fc 영역을 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 예컨대, 반감기, ADCC, CDC, 또는 ADCP 중 하나 이상을 증가시키기 위해, 본원에 기재된 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 Fc 영역을 포함한다.

[0527] 일 구현예에서, 항체 분자는 IgG 항체이다. 일 구현예에서, 항체 분자는 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4로부터 선택된 IgG의 중쇄 불변 영역을 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 카파 또는 람다 경쇄의 경쇄 불변 영역을 포함한다.

[0528] 일 구현예에서, 항체 분자는 신생아 수용체 FcRn에 대한 결합 친화성 및/또는 항체 분자의 반감기를 증가시키기 위해 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 Fc 영역을 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는, 예컨대, 반감기, ADCC, CDC, 또는 ADCP 중 하나 이상을 증가시키기 위해, 본원에 기재된 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 Fc 영역을 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는, 예컨대, 본원에 기재된 방법에 의해 결정된 바와 같이, 참조 항-CD138 항체(예컨대, 항체 BB4)와 비교하여 적어도 10%(예컨대, 적어도 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 또는 40%) 더 큰 ADCC 활성을 유도한다.

[0529] 일 구현예에서, 항체 분자는 중쇄 불변 영역을 추가로 포함한다. 일 구현예에서, 중쇄 불변 영역은 IgG1 불변 영역 또는 이의 기능적 부분이다. 또 다른 구현예에서, 중쇄 불변 영역은 IgG2 불변 영역 또는 이의 기능적 부분이다. 일 구현예에서, 항체 분자는 경쇄 불변 영역을 추가로 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 중쇄 불변 영역 및 경쇄 불변 영역을 추가로 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 중쇄 불변 영역, 경쇄 불변 영역, 및 **표 1 또는 2**에 기재된 항체 분자의 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함한다 특정 구현예에서, 항체 분자는 중쇄

불변 영역, 경쇄 불변 영역, 및 **표 1 또는 2**에 기재된 항체 분자의 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 또는 6개의 CDR을 포함하는 가변 영역을 포함한다.

[0530] 예시적인 중쇄 불변 영역은 하기에 기재되어 있다.

[0531] IgG1 HC 불변 영역:

[0532] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPGK (서열번호: 446)

[0533] IgG2 HC 불변 영역:

[0534] ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS
SVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLM
ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLN
GKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPGK (서열번호: 447)

[0535] 일 구현예에서, 항체 분자는 **표 6**에 열거된 중쇄 서열(또는 이와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열)을 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 표 B에 열거된 하나 이상(예컨대, 1, 2, 3, 4, 또는 5개)의 서열을 포함하는 중쇄, 또는 이와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 하나 이상의 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 **표 6**에 열거된 경쇄 서열(또는 이와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열)을 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 **표 8**에 열거된 하나 이상(예컨대, 1, 2, 또는 3개)의 서열을 포함하는 경쇄, 또는 이와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 하나 이상의 아미노산 서열을 포함한다.

[0536] 일 구현예에서, 항체 분자는 **표 7**에 열거된 중쇄 불변 영역 서열(예컨대, CH1, CH2, 또는 CH3) 중 1개, 2개, 또는 모두(또는 이와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열)를 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 **표 7**에 열거된 CH1, CH2, 및 CH3 서열 모두(또는 이와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열)를 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 **표 7**에 열거된 중쇄 불변 힌지 영역 서열(또는 이와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열)을 추가로 포함한다.

[0537] 일 구현예에서, 항체 분자는 **표 8**에 열거된 경쇄 불변 영역 서열(예컨대, CL)(또는 이와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열)을 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 표 **8**에 열거된 경쇄 불변 힌지 영역 서열(또는 이와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열)을 추가로 포함한다.

[0538] 일 구현예에서, 항체 분자는 **표 7**에 열거된 중쇄 불변 영역 서열(예컨대, CH1, CH2, 또는 CH3) 중 1개, 2개, 또는 모두(또는 이와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열) 및 **표 8**에 열거된 경쇄 불변 영역 서열(예컨대, CL)(또는 이와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열)을 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 **표 7**에 열거된 CH1, CH2, 및 CH3 서열 모두(또는 이와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열) 및 **표 8**에 열거된 경쇄 불변 힌지 영역 서열(또는 이와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열)을 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 **표 7**에 열거된 중쇄 불변 힌지 영역 서열(또는 이와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열) 및/또는 **표 8**에 열거된 경쇄 불변 힌지 영역 서열(또는 이와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열)을 추가로 포함한다.

[0539] 일 구현예에서, 항체 분자는 서열번호: 529, 531, 또는 532의 아미노산 서열 중 1개, 2개, 또는 모두(또는 이와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열)를 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 서열번호: 529, 531, 및 532의 아미노산 서열 모두(또는 이와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열)를 포함한다. 일 구현

예에서, 항체 분자는 서열번호: 530의 아미노산 서열(또는 이와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열)을 추가로 포함한다.

[0540] 일 구현예에서, 항체 분자는 서열번호: 534의 아미노산 서열(또는 이와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열)을 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 서열번호: 533의 아미노산 서열(또는 이와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열)을 추가로 포함한다.

[0541] 일 구현예에서, 항체 분자는 서열번호: 529, 531, 또는 532의 아미노산 서열(또는 이와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열) 및 서열번호: 534의 아미노산 서열(또는 이와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열) 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 서열번호: 529, 531, 및 532의 아미노산 서열(또는 이와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열) 및 서열번호: 534의 아미노산 서열(또는 이와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열) 모두를 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 서열번호: 530의 아미노산 서열(또는 이와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열) 및/또는 서열번호: 533의 아미노산 서열(또는 이와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열)을 추가로 포함한다.

[0542] 일 구현예에서, 항체 분자는 서열번호: 529-534의 아미노산 서열 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 또는 모두를 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 서열번호: 529-534의 아미노산 서열을 포함한다.

[0543] **표 6. mAb 4320 중쇄 및 경쇄 서열**

	아미노산 서열
중쇄	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFSSYYMHWVRQAPGQGLEWMG TIHPSDSTTNYNQKFQGRVTMTVDTSTRTAYMELSSLRSEDTAVYYCANFV YWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호: 527)
경쇄	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSKSLLYKDGKTYLNWFLQKPGQSPQLLI YVVSTRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQLVEYPYTFGQ GTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC (서열번호: 528)

[0544]

[0545] **표 7. mAb 4320 중쇄 서열의 주석**

특징	위치	서열
리더 서열	--	N/A
가변 (VH)	1-112	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYSFSSY**YMHWVRQAPGQGLEWMG TI**HPSDST**TNYNQKFQGRVTMTVDTSTRTAYMELSSLRSEDTAVYYCAN **FVY**WGQGTTVTVSS (서열번호: 471)
불변-CH1	113-210	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV (서열번호: 529)
불변-힌지	211-225	EPKSCDKTHTCPPCP(서열번호: 530)
불변-CH2	226-335	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAK(서열번호: 531)
불변-CH3	336-442	GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK(서열번호: 532)

[0546]

[0547] 가변 영역(VH) 내에 있고 초티아에 의해 정의된 바와 같은 CDR은 밑줄 쳐 있다. 중쇄 불변 영역은 호모 사피엔스 면역글로불린 중쇄 불변 감마 1(m3 동종이인자형)이다. 본원에 기재된 인간화 항-CD138 항체 분자(예컨대, 항체 3820, 3821, 3826, 4221, 4226, 4320, 4321, 4322, 4326, 4421, 4520, 4521, 4526, 3522, 3621, 3822, 3825, 또는 4422) 중 어느 것은 **표 7**에 기재된 불변 CH1, 힌지, CH2, 및/또는 CH3 서열을 포함할 수 있다.

[0548] **표 8. mAb 4320 경쇄 서열의 주석**

특징	위치	서열
리더 서열	--	N/A
가변 (VK)	1-112	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISC**KSSKSLLYKDGKTYLN**WFLQKPGQSP QLLIY**VVSTRAS**GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC**QQLVE YPYT**FGQGTKLEIK(서열번호: 475)
불변-힌지	113-118	RTVAAP(서열번호: 533)
불변-CL	119-219	SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC(서열번호: 534)

[0549]

[0550] 가변 영역(VL) 내에 있고 초티아에 의해 정의된 바와 같은 CDR은 밑줄 쳐 있다. 경쇄는 호모 사피엔스 카파 불변*01이다. 본원에 기재된 인간화 항-CD138 항체 분자(예컨대, 항체 3820, 3821, 3826, 4221, 4226, 4320, 4321, 4322, 4326, 4421, 4520, 4521, 4526, 3522, 3621, 3822, 3825, 또는 4422) 중 어느 것은 **표 8**에 기재된 불변 CL 및/또는 힌지 서열을 포함할 수 있다.

[0551] 일 구현예에서, 항체 분자는 다가(예컨대, 2가, 3가, 또는 4가) 항체 분자이다. 일 구현예에서, 항체 분자는 CD138 내의 2개 이상(예컨대, 3개 또는 4개)의 상이한 영역에 결합한다. 예를 들어, 항체 분자는 동일하거나 실질적으로 동일한 VH-VL 쌍의 2개 이상의 세트를 포함할 수 있고, 각각의 VH-VL 쌍은 CD138 내의 2개 이상의 상이한 영역에 결합한다. 또 다른 예로서, 항체 분자는 상이한 VH-VL 쌍의 2개 이상의 세트를 포함할 수 있고, 각각의 VH-VL 쌍은 CD138 내의 상이한 영역에 결합한다.

[0552] 일 구현예에서, 항체 분자는 다중특이적(예컨대, 이중특이적, 삼중특이적, 또는 사중특이적) 항체 분자이다. 일 구현예에서, 항체 분자는 CD138에 대한 제1 결합 특이성 및 CD138 이외의 제2 결합 특이성을 갖는다. 예를 들어, 항체 분자는 동일하거나 실질적으로 동일한 VH-VL 쌍의 2개 이상의 세트를 포함할 수 있고, 각각의 VH-VL 쌍은 제1 결합 특이성 및 제2 결합 특이성 모두를 갖는다. 또 다른 예로서, 항체 분자는 상이한 VH-VL 쌍의 2개 이상의 세트를 포함할 수 있고, 각각의 VH-VL 쌍은 상이한 결합 특이성을 갖는다.

[0553] 일 구현예에서, 인간화 항체 분자는 본원에 기재된 방법에 의해 결정된 바와 같이 참조 항체 분자, 예컨대, 관련된 비인간화 항체 분자보다 시험관내에서 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90%, 또는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10배 더 안정하다. 일 구현예에서, 인간화 항체 분자는, 예컨대 시차

주사 형광(DSF)에 의해 결정된 바와 같이, 적어도 약 62℃, 예컨대, 약 65℃ 내지 약 70℃(예컨대, 약 65℃, 66℃, 67℃, 68℃, 69℃, 또는 70℃)의 제1 열 전이 온도를 갖는다. 일 구현예에서, 인간화 항체 분자는, 예컨대 DSF에 의해 결정된 바와 같이, 적어도 약 70℃, 예컨대, 약 75℃ 내지 약 80℃(예컨대, 약 75℃, 76℃, 77℃, 78℃, 79℃, 또는 80℃)의 제2 열 전이 온도를 갖는다.

[0554] 일 구현예에서, 인간화 항체 분자는 본원에 기재된 방법에 의해 결정된 바와 같이 참조 항체 분자, 예컨대, 관련된 비인간화 항체 분자보다 생체내에서 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90%, 또는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10배 더 안정하다. 일 구현예에서, 항체 분자는, 예컨대, ELISA에 의해 결정된 바와 같이, 관련된 비인간화 항체 분자보다 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90%, 또는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10배 더 높은 혈청 반감기(인간 또는 동물 모델에서)를 갖는다.

[0555] **항체 분자-약물 접합체**

[0556] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "항체 분자-약물 접합체" 또는 ADC는 비항체 모이어티, 예컨대, 치료제 또는 표지, 예컨대, 세포독성제에 결합된 항체 분자를 지칭한다. 항체 분자는 비항체 모이어티에 직접, 또는 간접적으로, 예컨대, 링커를 통해 결합될 수 있다.

[0557] 일 구현예에서, 항체 분자는 공유 결합에 의해 비항체 모이어티에 결합된다. 일 구현예에서, 항체 분자는 펩타이드 결합에 의해 비항체 모이어티에 결합된다. 일 구현예에서, 항체 분자는 비펩타이드 결합에 의해 비항체 모이어티에 결합된다. 일 구현예에서, 항체 분자는 비펩타이드 결합에 의해 비항체 모이어티에 결합되지 않는다. 일 구현예에서, 비항체 모이어티는 또한 "페이로드(payload)"로 지칭된다.

[0558] 일 구현예에서, 비항체 모이어티는 항체 분자의 백본에 결합된다. 또 다른 구현예에서, 비항체 모이어티는 항체 분자의 측쇄에 결합된다. 일 구현예에서, 2개 이상(예컨대, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개 이상)의 비항체 모이어티는 항체 분자에 결합된다.

[0559] 일 구현예에서, ADC는 CD138에 결합하는 항체 분자, 예컨대, 본원에 기재된 인간화 항-CD138 항체 분자를 포함한다.

[0560] 일 구현예에서, ADC는 CDR의 카바트 또는 초티아 정의를 사용하여, **표 1 또는 2**에 기재된 항체 분자(예컨대, 항체 3820, 3821, 3826, 4221, 4226, 4320, 4321, 4322, 4326, 4421, 4520, 4521, 4526, 3522, 3621, 3822, 3825, 또는 4422 중 어느 것)의 VH 영역의 1개, 2개, 또는 3개의 CDR을 포함한다. 일 구현예에서, ADC는 CDR의 카바트 또는 초티아 정의를 사용하여, **표 1 또는 2**에 기재된 항체 분자(항체 3820, 3821, 3826, 4221, 4226, 4320, 4321, 4322, 4326, 4421, 4520, 4521, 4526, 3522, 3621, 3822, 3825, 또는 4422 중 어느 것)의 VL 영역의 1개, 2개, 또는 3개의 CDR을 포함한다. 일 구현예에서, ADC는 CDR의 카바트 또는 초티아 정의를 사용하여, **표 1 또는 2**에 기재된 항체 분자(예컨대, 항체 3820, 3821, 3826, 4221, 4226, 4320, 4321, 4322, 4326, 4421, 4520, 4521, 4526, 3522, 3621, 3822, 3825, 또는 4422 중 어느 것)의 VH 영역의 하나 이상(예컨대, 2개 또는 3개)의 CDR 및/또는 VL 영역의 하나 이상(예컨대, 2개 또는 3개)의 CDR을 포함한다.

[0561] 일 구현예에서, ADC는 **표 1 또는 2**에 기재된 1개, 2개, 또는 3개의 VH CDR을 포함한다. 일 구현예에서, ADC는 **표 1 또는 2**에 기재된 1개, 2개, 또는 3개의 VL CDR을 포함한다. 일 구현예에서, ADC는 **표 1 또는 2**에 기재된 하나 이상(예컨대, 2개 또는 3개)의 VH CDR 및/또는 하나 이상(예컨대, 2개 또는 3개)의 VL CDR을 포함한다.

[0562] 일 구현예에서, ADC는 **표 1 또는 2**에 기재된 항체 분자(예컨대, 항체 3820, 3821, 3826, 4221, 4226, 4320, 4321, 4322, 4326, 4421, 4520, 4521, 4526, 3522, 3621, 3822, 3825, 또는 4422 중 어느 것)의 VH 영역의 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 프레임워크를 포함한다. 일 구현예에서, ADC는 **표 1 또는 2**에 기재된 항체 분자(예컨대, 항체 3820, 3821, 3826, 4221, 4226, 4320, 4321, 4322, 4326, 4421, 4520, 4521, 4526, 3522, 3621, 3822, 3825, 또는 4422 중 어느 것)의 VL 영역의 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 프레임워크를 포함한다. 일 구현예에서, ADC는 VH 영역의 하나 이상(예컨대, 2개, 3개, 또는 4개)의 프레임워크 및/또는 VL 영역 3820, 3821, 3826, 4221, 4226, 4320, 4321, 4322, 4326, 4421, 4520, 4521, 4526, 3522, 3621, 3822, 3825, 또는 4422의 하나 이상(예컨대, 2개, 3개, 또는 4개)의 프레임워크를 포함한다.

[0563] 일 구현예에서, ADC는 **표 1 또는 2**에 기재된 항체 분자(예컨대, 항체 3820, 3821, 3826, 4221, 4226, 4320, 4321, 4322, 4326, 4421, 4520, 4521, 4526, 3522, 3621, 3822, 3825, 또는 4422 중 어느 것)의 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구현예에서, ADC는 **표 1 또는 2**에 기재된 항체 분자(예컨대, 항체 3820, 3821, 3826, 4221, 4226, 4320, 4321, 4322, 4326, 4421, 4520, 4521, 4526, 3522, 3621, 3822, 3825, 또는 4422 중 어느 것)의

경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구현예에서, ADC는 **표 1 또는 2**에 기재된 항체 분자(예컨대, 항체 3820, 3821, 3826, 4221, 4226, 4320, 4321, 4322, 4326, 4421, 4520, 4521, 4526, 3522, 3621, 3822, 3825, 또는 4422 중 어느 것)의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0564] 일 구현예에서, ADC는 **표 1 또는 2**에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구현예에서, ADC는 **표 1 또는 2**에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구현예에서, ADC는 **표 1 또는 2**에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 **표 1 또는 2**에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0565] 일 구현예에서, 항체 분자는 **표 2**에 기재된 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 **표 2**에 기재된 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 **표 2**에 기재된 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 중쇄 가변 영역 및 **표 2**에 기재된 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0566] 일 구현예에서, ADC는 중쇄 불변 영역을 포함한다. 일 구현예에서, ADC는 경쇄 불변 영역을 포함한다. 일 구현예에서, ADC는 중쇄 불변 영역 및 경쇄 불변 영역을 포함한다. 일 구현예에서, ADC는 중쇄 불변 영역, 경쇄 불변 영역, 및 **표 1 또는 2**에 기재된 항체 분자의 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, ADC는 중쇄 불변 영역, 경쇄 불변 영역, 및 **표 1 또는 2**에 기재된 항체 분자의 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 또는 6개의 CDR을 포함하는 가변 영역을 포함한다.

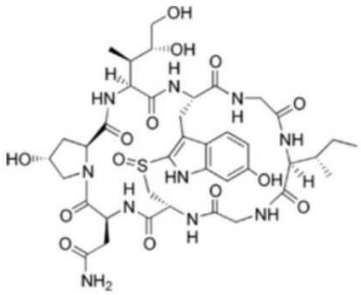
[0567] 일 구현예에서, ADC는 **표 7**에 열거된 중쇄 불변 영역 서열(예컨대, CH1, CH2, 또는 CH3) 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함한다. 일 구현예에서, ADC는 **표 7**에 열거된 CH1, CH2, 및 CH3 서열의 모두를 포함한다. 일 구현예에서, ADC는 **표 7**에 열거된 중쇄 불변 힌지 영역 서열을 추가로 포함한다. 일 구현예에서, ADC는 **표 8**에 열거된 경쇄 불변 영역 서열(예컨대, CL)을 포함한다. 일 구현예에서, ADC는 **표 8**에 열거된 경쇄 불변 힌지 영역 서열을 추가로 포함한다.

[0568] 일 구현예에서, ADC는 **표 7**에 열거된 중쇄 불변 영역 서열(예컨대, CH1, CH2, 또는 CH3) 중 1개, 2개, 또는 모두 및 **표 8**에 열거된 경쇄 불변 영역 서열(예컨대, CL)을 포함한다. 일 구현예에서, ADC는 **표 7**에 열거된 CH1, CH2, 및 CH3 서열 중 모두 및 **표 8**에 열거된 경쇄 불변 힌지 영역 서열을 포함한다. 일 구현예에서, ADC는 **표 7**에 열거된 중쇄 불변 힌지 영역 서열 및/또는 **표 8**에 열거된 경쇄 불변 힌지 영역 서열을 추가로 포함한다.

[0569] 일 구현예에서, ADC는 **표 6 또는 8**에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일 구현예에서, ADC는 **표 6 또는 7**에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일 구현예에서, ADC는 **표 6 또는 8**에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 **표 6 또는 7**에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

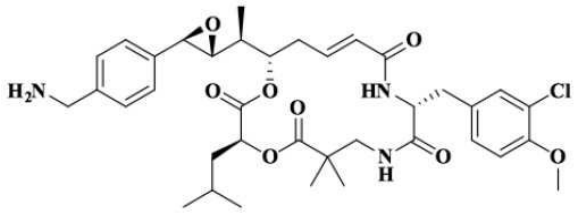
[0570] 일 구현예에서, 비항체 분자는 세포독성제(예컨대, 암에 대해 활성인 임의의 세포독성제)를 포함한다. 일 구현예에서, 세포독성제는 튜불린 중합효소 억제제(예컨대, 아우리스타틴), 튜불린 탈중합과 관련된 제제(예컨대, 메이탄신), DNA 절단과 관련된 제제(예컨대, 칼리케아마이신), DNA 작은 홈 알킬화제(예컨대, 두오카르마이신), DNA 작은 홈 가교제(예컨대, PBD 이량체), 또는 RNA 중합효소 II 억제제(예컨대, α-아마니틴)로부터 선택된다.

[0571] 일 구현예에서, 세포독성제는 α-아마니틴(α-amanitin)이다. α-아마니틴은 아마톡신으로 알려진 원형질(protoplasmic) 버섯 독소의 큰 그룹에 속하는 바이사이클릭 옥타펩타이드이다. α-아마니틴은 다음의 합성 라운드를 위해 부위를 비우는 데 필요한 RNA 및 DNA의 전위를 억제하는 RNA 중합효소 II의 가교 나선에 결합하여, 전사 속도를 감소시킨다. α-아마니틴 및 ADC에서의 그의 용도는, 예컨대, 문헌[Moldenhauer *et al. J Natl Cancer Inst.* 2012; 104(8): 622-634]에 기재되어 있다. α-아마니틴의 구조는 다음과 같다:

[0572] 

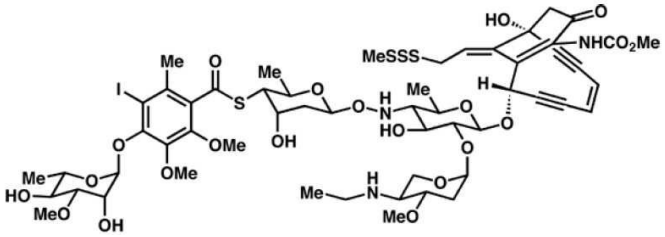
[0573] 일 구현예에서, 세포독성제는 크립토피신(cryptophycin) 유사체이다. 크립토피신은 다중-약물-내성(MDR) 암 세

포에 대해 놀랄만한 생물학적 활성을 갖는 시아노박테리아 뎁시펩타이드의 그룹이다. 크립토피신은 튜불린과의 상호작용을 통해 미세소관을 고갈시켜 세포 분열을 방지한다. 이들은 아마도 미세소관 억제에 의해 매개되는 메커니즘 이외의 다른 메커니즘을 통해 아폽토시스를 유도할 수 있다. 크립토피신, 유사체, 및 ADC에서의 이들의 용도는, 예컨대, 문헌[Shih & Teicher. *Curr Pharm Des.* 2001; 7(13): 1259-1276; Eggen & Georg. *Med Res Rev.* 2002; 22(2): 85-101]에 기재되어 있다. 크립토피신 유사체의 구조는 다음과 같다:



[0574]

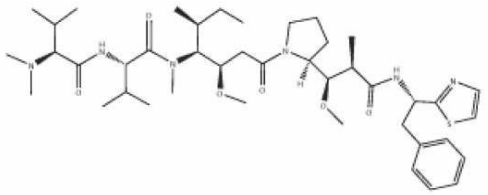
[0575] 일 구현예에서, 세포독성제는 칼리케아마이신(calicheamicin, LL-E33288로도 알려짐)이다. 칼리케아마이신은 DNA와 접촉하여 베르그만(Bergman) 고리화를 일으키며, 이는 DNA를 절단시켜 세포를 파괴한다. 칼리케아마이신 및 ADC에서의 이의 용도는, 예컨대, 문헌[Maiese *et al. J Antibiot (Tokyo)*. 1989; 42(4): 558-563; Watanabe *et al. Chem Biol.* 2002; 9(2): 245-251; Ricart & Tolcher. *Nat Clin Pract Oncol.* 2007; 4: 245-255]에 기재되어 있다. 칼리케아마이신의 구조는 다음과 같다.



[0576]

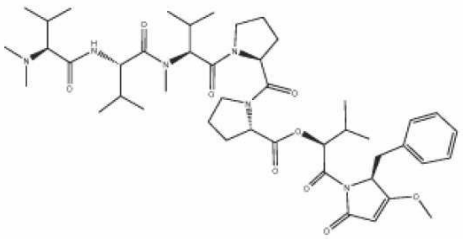
[0577] 일 구현예에서, 세포독성제는 센타나마이신(centanamycin)이다. 센타나마이신은 ML-970, AS-I-145, NSC 716970, 또는 N-[4-아미노-1-(2-클로로에틸)-2-나프틸]-5,6,7-트리메톡시-1H-인돌-2-카르복사미드)로도 알려져 있다. 센타나마이신은 A-T가 풍부한 DNA 작은 홈에 결합하고 DNA를 알킬화한다. 센타나마이신 및 ADC에서의 이의 용도는, 예컨대, 문헌[Rayburn *et al. Cancer Chemother Pharmacol.* 2012; 69(6): 1423-31]에 기재되어 있다.

[0578] 일 구현예에서, 세포독성제는 돌라스타틴(dolastatin)이다. 일 구현예에서, 돌라스타틴은 돌라스타틴 10 또는 돌라스타틴 15이다. 돌라스타틴은 빈카/펩타이드 영역에서 튜불린에 대한 빈크리스틴의 결합을 비경쟁적으로 억제한다. 돌라스타틴의 유사체는, 예컨대, 심플로스타틴 1, 심플로스타틴 3, 및 아우리스타틴을 포함한다. 돌라스타틴, 유사체, 및 이들의 용도는, 예컨대, 문헌[Amador *et al. Annals of Oncology.* 2003; 14: 1607-1615; Kijjoa & Sawangwong. *Mar Drugs.* 2004; 2(2): 73-82; Luesch *et al. J Nat Prod.* 2001; 64(7): 907-910; Luesch *et al. J Nat Prod.* 2002; 65(1): 16-20]에 기재되어 있다. 돌라스타틴 10의 구조는 다음과 같다:



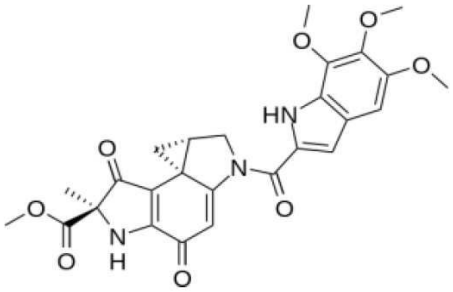
[0579]

[0580] 돌라스타틴 15의 구조는 다음과 같다:

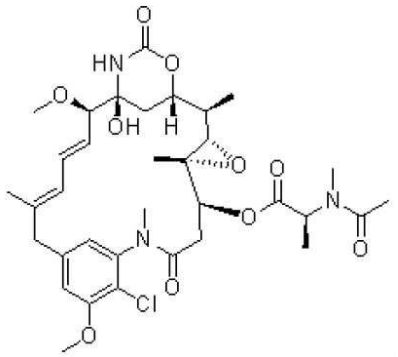


[0581]

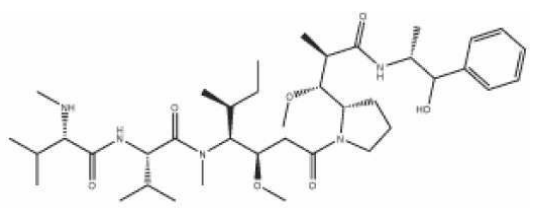
[0582] 일 구현예에서, 세포독성제는 두오카르마이신(duocarmycin) 유사체이다. 두오카르마이신 유사체는 DNA 작은 홈, AT-서열 선택적, 및 아데닌-N3 알킬화제이다. 두오카르마이신, 유사체, 및 ADC에서의 이들의 용도는, 예컨대, 문헌[Tietze & Krewer. *Chem Biol Drug Des.* 2009; 74(3):205-211; Cacciari *et al. Expert Opinion on Therapeutic Patents*. 2000; 10 (12): 1853-1871; Tercel *et al. Angew Chem Int Ed Engl.* 2013; 52(21): 5442-5446]에 기재되어 있다. 예시적인 두오카르마이신 및 유사체는, 예컨대, 두오카르마이신 A, 두오카르마이신 B1, 두오카르마이신 B2, 두오카르마이신 C1, 두오카르마이신 C2, 두오카르마이신 D, 두오카르마이신 SA, 및 CC-1065를 포함한다. 두오카르마이신 A의 구조는 다음과 같다:

[0583] 

[0584] 일 구현예에서, 세포독성제는 메이탄신(maytansine)이다. 벤조안사마크롤리드(benzoansamacrolide)인 메이탄신은 서브나노몰 농도에서 유사분열 정지를 유도하고 종양 세포를 사멸시키는 매우 강력한 미세소관 표적화된 화합물이다. 메이탄신 및 그의 유사체(메이탄시노이드 DM1 및 DM4)는 유사분열에서 세포의 증식을 억제하는 강력한 미세소관 표적화된 화합물이다. 메이탄신은, 예컨대, 문헌[Lopus *et al. Mol Cancer Ther.* 2010; 9(10): 2689-2699; Widdison *et al. J Med Chem.* 2006; 49(14): 4392-4408; Liu *et al. J Mass Spectrom.* 2005; 40(3): 389-399; Tassone *et al. Cancer Res.* 2004; 64(13): 4629-4636; Sawada *et al. Bioconjug Chem.* 1993; 4(4):284-289]에 기재되어 있다. 메이탄신의 구조는 다음과 같다:

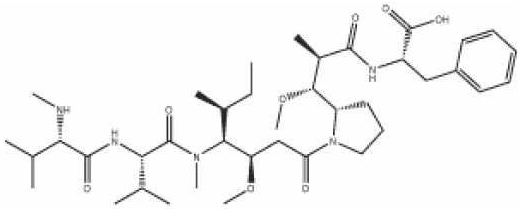
[0585] 

[0586] 일 구현예에서, 세포독성제는 모노메틸 아우리스타틴 E(monomethyl auristatin E, MMAE, 베도틴(vedotin))이다. MMAE는 튜불린의 중합을 차단함으로써 세포 분열을 억제하는 매우 강력한 항유사분열 제제이다. MMAE 및 ADC에서의 그의 용도는, 예컨대, 문헌[Francisco *et al. Blood.* 2003; 102(4):1458-1465; Junutula *et al. Nat Biotechnol.* 2008; 26(8):925-932; Asundi *et al. Clin Cancer Res.* 2011; 17(5): 965-975; Younes *et al. J Clin Oncol.* 2012; 30(18):2183-2189; Pettit *et al. Anticancer Drug Des.* 1995; 10(7): 529-544; Doronina *et al. Nat Biotechnol.* 2003; 21(7): 778-784]에 기재되어 있다. MMAE의 구조는 다음과 같다:

[0587] 

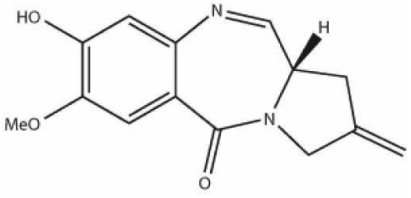
[0588] 일 구현예에서, 세포독성제는 모노메틸 아우리스타틴 F(MMAF)이다. MMAF는 튜불린의 중합을 차단함으로써 세포 분열을 억제하는 항튜불린 제제이다. 그것은 그의 하전되지 않은 대응물인 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)와 비교하여 그의 세포독성 활성을 약화시키는 하전된 C-말단 페닐알라닌을 갖는 아우리스타틴 유도체이다. MMAF는

내재화하는 종양 특이적 세포 표면 항원을 표적화하는 단클론 항체에 프로테아제 절단가능한 링커를 통해 접합되는 경우 강력한 항종양 효과를 유도할 수 있다. 예를 들어, 단클론 항체에 대한 링커는 세포외 유체에서 안정하지만, 접합체가 종양 세포에 들어가면 카텝신에 의해 절단되므로 항유사분열 메커니즘을 활성화시킬 수 있다. MMAF 및 ADC에서의 그의 용도는, 예컨대, 문헌[Smith *et al. Mol Cancer Ther.* 2006 5; 1474-1482; Doronina *et al., Bioconjug Chem.* 2006; 17(1):114-24; Oflazoglu *et al. Clin Cancer Res.* 2008; 14(19): 6171-6180; Nilsson *et al. Cancer.* 2010; 116(4 Suppl): 1033-1042]에 기재되어 있다. MMAF의 구조는 다음과 같다:



[0589]

[0590] 일 구현예에서, 세포독성제는 피롤로벤조디아제핀(pyrrolobenzodiazepine, PBD)이다. PBD는 서열 선택적 DNA 작은 홈 결합 가교제의 부류이다. PBD의 작용 메커니즘은 작은 홈에 부가물을 형성하여 DNA 가공을 방해하는 이들의 능력과 관련된다. 피롤로벤조디아제핀 항생제 그룹에 속하는 예시적인 제제는, 비제한적으로, 안트라마이신(anthramycin), 아베마이신(abbeymycin), 치카마이신(chicamycin), DC-81, 마제트라마이신(mazethramycin), 네오트라마이신(neothramycin) A, 네오트라마이신 B, 포로트라마이신(porothramycin), 프로트라카르신(prothracarcin), 시바노마이신(sibanomicin, DC-102), 시비로마이신(sibiromycin), 및 토마마이신(tomamycin)을 포함한다. PBD 및 ADC에서의 이들의 용도는, 예컨대, 문헌[Antonow & Thurston DE. *Chem Rev.* 2011; 111: 2815-2864; Cipolla *et al. Anticancer Agents Med Chem.* 2009; 9: 1-31; Gerratana. *Med Res Rev.* 2012; 32: 254-293; Li *et al. Appl Environ Microbiol.* 2009; 75(9):2869-2878; Rahman et al. Org. Biomol. Chem. 2011; 9: 1632-1641; Saunders et al. Sci Transl Med. 2015; 7(302): 302ra136; Hu *et al. Chem Biol.* 2007; 14(6):691-701]에 기재되어 있다. PBD의 구조는 다음과 같다:



[0591]

[0592] 일 구현예에서, ADC는 링커, 예컨대, 항체 분자를 비항체 모이어티에 결합시키는 링커를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, 링커는 하이드라존, 디설파이드 결합, 펩타이드, 또는 티오에테르 결합을 포함한다.

[0593] 일 구현예에서, 링커는 비절단가능한 링커이다. 예시적인 비절단가능한 링커는, 예컨대, 비절단가능한 티오에테르 링커(예컨대, *N*-석신이미딜-4-(*N*-말레이미도메틸)사이클로헥산-1-카르복실레이트(SMCC)) 또는 비절단가능한 말레이미도카프로일 링커를 포함한다.

[0594] 일 구현예에서, 라이너(liner)는 절단가능한 링커이다. 일 구현예에서, 절단가능한 링커는 화학적으로 불안정한 링커, 예컨대, 산 절단가능한 링커(예컨대, 산 절단가능한 하이드라존) 또는 환원성 링커(예컨대, 디설파이드 링커)이다. 일 구현예에서, 절단가능한 링커는 효소 절단가능한 링커, 예컨대, 펩타이드 기반의 링커(예컨대, 디펩타이드 링커(예컨대, 발린-시트룰린(Val-Cit) 링커 또는 페닐알라닌-리신(Phe-Lys) 디펩타이드 링커)) 또는 β-글루쿠로니드 링커이다. 다른 링커 및 ADC에서의 이들의 용도는, 예컨대, 그 전체가 참조로 포함된 문헌[Lu *et al. Int J Mol Sci.* 2016; 17(4): 561]에 기재되어 있다.

[0595] 일 구현예에서, 링커는 폴리(에틸렌 글리콜)(PEG) 링커이다.

[0596] **동물 모델**

[0597] 본원에 기재된 인간화 항-CD138 항체 분자는, 예컨대, 다양한 동물 모델을 사용하여 생체내에서 평가될 수 있다. 예를 들어, 동물 모델은 CD138 억제하고/거나 본원에 기재된 장애, 예컨대, 골수종(예컨대, 다발성 골수종)을 치료 또는 예방하는 데 있어서 본원에 기재된 항체 분자의 효능을 시험하는 데 사용될 수 있다. 동물 모델은 또한, 예컨대, 부작용을 조사하고, 원래의 위치에서 항체 분자의 농도를 측정하고, CD138 기능 및 본원에 기재된 장애, 예컨대, 골수종(예컨대, 다발성 골수종) 사이의 상관관계를 입증하는 데 사용될 수 있다. 본원에

기재된 항체 분자를 평가하는 데 사용될 수 있는 예시적인 유형의 동물은, 비제한적으로, 마우스, 랫트, 토끼, 기니어 피그, 및 원숭이를 포함한다.

[0598] 본원에 기재된 항체 분자를 평가하기 위해 사용될 수 있는 골수종(예컨대, 다발성 골수종)에 대한 예시적인 동물 모델은, 비제한적으로, 면역적격 쥣과 모델, 예컨대, 5TMM(5T Radl), 5T2, 5T33, 및 5TGMA 모델(Radl *et al. Am J Pathol.* 1988; 132: 593-597); 면역손상된 쥣과 모델, 예컨대, RAG-2 모델(Fowler *et al. Dis Model Mech.* 2009; 2: 604-611), 이종이식 쥣과 골수종 모델, 예컨대, SCID 및 NOD/SCID 모델(Huang *et al. Cancer Res.* 1993; 53: 1392-1396; Tsunenari *et al. Blood.* 1997; 90: 2437-2444; Torcia *et al. Exp Hematol.* 1996; 24: 868-874; Hjorth-Hansen *et al. J Bone Miner Res.* 1999; 14: 256-263); SCID-Hu 및 SCID-Rab 모델(Urashima *et al. Blood.* 1997; 90: 754-765; Yaccoby *et al. Blood.* 1998; 92: 2908-2913; Yata & Yaccoby. *Leukemia.* 2004; 18: 1891-1897); 유전적으로 조작된 모델, 예컨대, IL-6- 및 MYC 유도 모델(Kovalchuk *et al. Proc Natl Acad Sci USA.* 2002; 99: 1509-1514; Adams *et al. Nature.* 1985; 318: 533-538; Chesi *et al. Blood.* 2012; 120: 376-385); Eμ-xbp-1s 모델(Carrasco *et al. Cancer Cell.* 2007; 11(4):349-360); L-GP130 모델(Dechow *et al. J Clin Invest.* 2014; 124(12): 5263-5274)을 포함한다.

[0599] 다양한 쥣과 및 인간 골수종 세포주 및 1차 인간 골수종 세포가 전임상 생체내 모델에서 사용될 수 있다. 생착에 사용될 수 있는 예시적인 쥣과 및 인간 골수종 세포주는, 비제한적으로, 5T 골수종 세포(Radl *et al. Am J Pathol.* 1988; 132: 593-597), 인간 림프모구양 ARH-77 세포(Huang *et al. Cancer Res.* 1993; 53(6):1392-1396), 인간 JJN3 골수종 세포주(Hjorth-Hansen *et al. J Bone Miner Res.* 1999; 14(2): 256-263), 및 IL-6 의존적 골수종 세포주(Tsunenari *et al. Blood.* 1997; 90(6):2437-2444)를 포함한다. 원하는 세포주는, 예컨대, 종양 생착 속도, 특정 종양 유형의 특징(예컨대, 용해성 골 병변을 발생하는 경향), 또는 생산되는 단클론 단백질의 유형에 기초하여 선택될 수 있다.

[0600] 골수종(예컨대, 다발성 골수종)에 대한 다른 동물 모델은, 예컨대, 문헌[Lwin *et al. Bonekey Rep.* 2016; 5: 772; Libouban *et al. Morphologie.* 2015; 99(325): 63-72; Campbell *et al. Curr Protoc Pharmacol.* 2008; Chapter 14: Unit 14.9]에 기재되어 있다.

[0601] **약제학적 조성물 및 키트**

[0602] 일 양태에서, 본 개시내용은 약제학적으로 허용가능한 담체와 함께 제제화된, 본원에 기재된 인간화 항-CD138 항체 분자 또는 본원에 기재된 인간화 항-CD138 항체 분자를 포함하는 ADC를 포함하는 조성물, 예컨대, 약제학적으로 허용가능한 조성물을 제공한다.

[0603] 본원에 사용된 바와 같이, "약제학적으로 허용가능한 담체"는 생리학적으로 양립가능한 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 등장성 및 흡수 지연 제제 등을 포함한다. 담체는 정맥내, 근육내, 피하, 비경구, 직장, 척수 또는 표피 투여(예컨대, 주사 또는 주입에 의함)에 적합할 수 있다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물에서 항체 분자 중 약 5% 미만, 예컨대, 약 4%, 3%, 2%, 또는 1% 미만은 응집체로서 존재한다. 다른 구현예에서, 약제학적 조성물에서 항체 분자 중 적어도 약 95%, 예컨대, 적어도 약 96%, 97%, 98%, 98.5%, 99%, 99.5%, 99.8% 이상은 단량체로서 존재한다. 일부 구현예에서, 응집체 또는 단량체의 수준은 크로마토그래피, 예컨대, 고성능 크기 배제 크로마토그래피(HP-SEC)에 의해 결정된다.

[0604] 본원에 제시된 조성물은 다양한 형태일 수 있다. 이들은, 예를 들어, 액체, 반고형 및 고형 투여 형태, 예컨대 액체 용액(예컨대, 주사가능 및 주입가능 용액), 분산액 또는 현탁액, 리포솜, 및 좌제를 포함한다. 적합한 형태는 의도된 투여 방식 및 치료적 적용에 좌우된다. 전형적인 적합한 조성물은 주사가능 또는 주입가능 용액의 형태이다. 한 가지 적합한 투여 방식은 비경구(예컨대, 정맥내, 피하, 복막내, 근육내)이다. 일부 구현예에서, 항체 분자는 정맥내 주입 또는 주사에 의해 투여된다. 특정 구현예에서, 항체는 근육내 또는 피하 주사에 의해 투여된다.

[0605] 본원에 사용된 바와 같이 문구 "비경구 투여" 및 "비경구로 투여된"은 일반적으로 주사에 의한, 장관 및 국소 투여 이외의 투여 방식을 의미하며, 비제한적으로, 정맥내, 근육내, 동맥내, 경막내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 복막내, 기관경유, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내, 경막외 및 흉골내 주사 및 주입을 포함한다.

[0606] 치료 조성물은 전형적으로 제조 및 저장 조건 하에서 멸균되고 안정해야 한다. 조성물은 용액, 미세유화액, 분산액, 리포솜, 또는 높은 항체 농도에 적합한 다른 정돈된 구조로서 제제화될 수 있다. 멸균 주사가능 용액은 필요한 양의 활성 화합물(즉, 항체 또는 항체 부분)을 필요에 따라 상기 열거된 성분 중 하나 또는 조합과 함께

적절한 용매에 혼입한 후, 여과 멸균함으로써 제조될 수 있다. 일반적으로, 분산액은 활성 화합물을 기본 분산 매질 및 상기 열거된 것으로부터의 필요한 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클 내로 혼입함으로써 제조된다. 멸균 주사가능 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 바람직한 제조 방법은 사전 멸균 여과된 용액으로부터 활성 성분과 임의의 추가의 원하는 성분의 분말을 생성하는 진공 건조 및 동결 건조이다. 용액의 적절한 유동성은, 예를 들어, 레시틴과 같은 코팅의 사용에 의해, 분산액의 경우 필요한 입자 크기의 유지에 의해 그리고 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 주사가능 조성물의 연장된 흡수는 조성물에 흡수를 지연시키는 제제, 예를 들어, 모노스테아레이트 염 및 젤라틴을 포함시킴으로써 달성될 수 있다.

[0607] 본원에 기재된 항체 분자는 다양한 방법에 의해 투여될 수 있다. 몇 가지가 당업계에 알려져 있고, 많은 치료, 예방, 또는 진단 적용의 경우, 적절한 투여 경로/방식은 정맥내 주사 또는 주입이다. 예를 들어, 항체 분자는 약 1 내지 100 mg/m^2, 바람직하게는 약 5 내지 50 mg/m^2, 약 7 내지 25 mg/m^2 및 보다 바람직하게는, 약 10 mg/m^2의 용량에 도달하기 위해 10 mg/분 미만; 바람직하게는 5 mg/분 이하의 속도로 정맥내 주입에 의해 투여될 수 있다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 투여 경로 및/또는 방식은 원하는 결과에 따라 달라질 것이다. 특정 구현예에서, 활성 화합물은 임플란트, 경피 패치, 및 미세캡슐화된 전달 시스템을 포함하는 제어 방출 제제와 같이 화합물을 빠른 방출로부터 보호할 담체와 함께 제조될 수 있다. 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리무수물, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르, 및 폴리락트산과 같은 생분해성, 생체적합성 중합체가 사용될 수 있다. 이러한 제제의 제조를 위한 많은 방법은 특허를 받았거나 일반적으로 당업자에게 알려져 있다. 예컨대, 문헌[*Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems*, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978]을 참고한다.

[0608] 특정 구현예에서, 항체 분자는, 예를 들어, 불활성 희석제 또는 동화가능한 식용 담체와 함께 경구 투여될 수 있다. 항체 분자(및 원하는 경우 다른 성분)는 또한 경질 또는 연질 쉘 젤라틴 캡슐에 둘러싸이거나, 정제로 압축되거나, 또는 대상체의 식이에 직접 혼입될 수 있다. 경구 치료 투여를 위해, 항체 분자는 부형제와 혼입되어 섭취가능한 정제, 협측 정제, 트로키, 캡슐, 엘릭시르, 현탁액, 시럽, 웨이퍼 등의 형태로 사용될 수 있다. 비경구 이외의 투여에 의해 항체 분자를 투여하기 위해, 화합물을 그의 불활성화를 방지하는 물질로 코팅하거나, 또는 이와 공동 투여하는 것이 필요할 수 있다. 치료, 예방, 또는 진단 조성물은 또한 의료 장치와 함께 투여될 수 있고, 몇 가지는 당업계에 알려져 있다.

[0609] 투여 요법은 원하는 반응(예컨대, 치료, 예방, 또는 진단 반응)을 제공하기 위해 조정된다. 예를 들어, 단일 볼루스가 투여될 수 있거나, 몇 개의 분할 용량이 시간이 경과함에 따라 투여될 수 있거나 또는 용량이 치료 상황의 긴급성에 의해 지시된 바와 같이 비례적으로 감소 또는 증가될 수 있다. 투여의 용이성과 투여량의 균일성을 위해 비경구 조성물을 투여 단위 형태로 제제화하는 것이 특히 유리하다. 본원에 사용된 바와 같이 투여 단위 형태는 치료될 대상체를 위한 단일 투여량으로 적합한 물리적으로 별개의 단위를 지칭하고; 각 단위는 필요한 약제학적 담체와 공동으로 원하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 활성 화합물의 미리 결정된 양을 함유한다. 투여 단위 형태에 대한 사양은 (a) 항체 분자의 고유한 특징 및 달성될 특정 치료, 예방, 또는 진단 효과, 및 (b) 개체에서 감수성을 치료하기 위해 이러한 항체 분자를 배합하는 기술 분야에 내재된 한계에 의해 결정되고 이에 직접적으로 의존한다.

[0610] 항체 분자의 치료적, 예방적, 또는 진단적 유효량에 대한 예시적인 비제한적인 범위는 대상체의 약 0.1-50 mg/kg 체중, 예컨대, 약 0.1-30 mg/kg, 예컨대, 약 1-30, 1-15, 1-10, 1-5, 5-10, 또는 1-3 mg/kg, 예컨대, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 또는 50 mg/kg이다. 항체 분자는 약 1 내지 100 mg/m^2, 예컨대, 약 5 내지 50 mg/m^2, 약 7 내지 25 mg/m^2, 예컨대, 약 10 mg/m^2의 용량에 도달하기 위해 10 mg/분 미만, 예컨대, 5 mg/분 이하의 속도로 정맥내 주입에 의해 투여될 수 있다. 투여량 값은 완화될 병태의 유형 및 중증도에 따라 달라질 수 있다는 점에 유의해야 한다. 임의의 특정 대상체에 대해, 특정 투여 요법은 개인적인 필요 및 투여하는 사람 또는 조성물의 투여를 감독하는 사람의 전문적인 판단에 따라 시간이 경과함에 따라 조정되어야 하며, 본원에 제시된 투여량 범위는 단지 예시적이고 청구된 조성물의 범위 또는 실행을 제한하려는 것이 아님을 추가로 이해해야 한다.

[0611] 본원에서 약제학적 조성물은 본원에 기재된 항체 분자의 "치료적 유효량," "예방적 유효량," 또는 "진단적 유효량"을 포함할 수 있다.

[0612] "치료적 유효량"은 원하는 치료 결과를 달성하기 위해 필요한 투여량 및 기간 동안 효과적인 양을 지칭한다. 항체 분자의 치료적 유효량은 개체의 질환 상태, 연령, 성별, 및 체중, 및 개체에서 원하는 반응을 이끌어내는 항

체 또는 항체 부분의 능력과 같은 인자에 따라 달라질 수 있다. 치료적 유효량은 또한 항체 분자의 임의의 독성 또는 해로운 효과가 치료적으로 유익한 효과보다 큰 양이다. "치료적 유효 투여량"은 전형적으로 치료되지 않은 대상체에 비해 측정가능한 파라미터를 적어도 약 20%, 예컨대, 적어도 약 40%, 적어도 약 60%, 또는 적어도 약 80% 억제한다. 측정가능한 파라미터는, 예컨대, 혈뇨(hematuria), 착색된 소변, 거품이 있는 소변, 통증, 손과 발의 팽윤(부종), 또는 고혈압일 수 있다. 측정가능한 파라미터를 억제하는 항체 분자의 능력은 골수종을 치료하거나 예방하는 효능을 예측하는 동물 모델 시스템에서 평가될 수 있다. 대안적으로, 조성물의 이러한 특성은 예컨대, 시험관내 분석에 의해, CD138을 억제하는 항체 분자의 능력을 조사함으로써 평가될 수 있다.

[0613] "예방적 유효량"은 원하는 예방적 결과를 달성하기 위해 필요한 투여량 및 기간 동안 효과적인 양을 지칭한다. 전형적으로, 예방적 용량은 질환의 이전 또는 초기 단계에 있는 대상체에서 사용되므로, 예방적 유효량은 치료적 유효량보다 적을 것이다.

[0614] "진단적 유효량"은 원하는 진단 결과를 달성하기 위해 필요한 투여량 및 기간 동안 효과적인 양을 지칭한다. 전형적으로, 진단적 유효량은 장애, 예컨대, 본원에 기재된 장애, 예컨대, 골수종이 시험관내, 세포외, 또는 생체내에서 진단될 수 있는 양이다.

[0615] 또한 본원에 기재된 항체 분자를 포함하는 키트가 본 개시내용에 속한다. 키트는 사용 설명서; 다른 시약, 예컨대, 표지, 치료제, 또는 항체 분자를 표지 또는 치료제에 킬레이팅 또는 결합시키는 데 유용한 제제, 또는 방사선보호 조성물; 투여용 항체 분자를 제조하기 위한 장치 또는 다른 물질; 약제학적으로 허용가능한 담체; 및 대상체에게 투여하기 위한 장치 또는 다른 물질을 포함하는 하나 이상의 다른 요소를 포함할 수 있다.

[0616] **핵산**

[0617] 본 개시내용은 또한 본원에 기재된 바와 같은 인간화 항-CD138 항체 분자(예컨대, 항체 분자의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 및 CDR)를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 특징으로 한다.

[0618] 예를 들어, 본 개시내용은 본원에 개시된 항체 분자, 예컨대, **표 1, 2, 또는 6**의 항체 분자 중 하나 이상으로부터 선택된 항체 분자의 각각 중쇄 및 경쇄 가변 영역, 또는 항체 분자의 일부, 예컨대, **표 1 또는 2**의 가변 영역을 코딩하는 제1 및 제2 핵산을 특징으로 한다. 핵산은 본원의 표에 있는 아미노산 서열 중 어느 하나 또는 이와 실질적으로 동일한 서열(예컨대, 이와 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 이상 동일하거나, 또는 본원에 표에 나타낸 서열과 3, 6, 15, 30, 또는 45개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 서열)을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함할 수 있다.

[0619] 특정 구현예에서, 핵산은 본원의 표에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1개, 2개, 또는 3개의 CDR을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열, 또는 이와 실질적으로 상동인 서열(예컨대, 이와 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 이상 동일하고/거나 하나 이상의 치환, 예컨대, 보존된 치환을 갖는 서열)을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 핵산은 본원의 표에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1개, 2개, 또는 3개의 CDR을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열, 또는 이와 실질적으로 상동인 서열(예컨대, 이와 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 이상 동일하고/거나 하나 이상의 치환, 예컨대, 보존된 치환을 갖는 서열)을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 핵산은 본원의 표에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 경쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 또는 6개의 CDRR을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열, 또는 이와 실질적으로 상동인 서열(예컨대, 이와 적어도 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 이상 동일하고/거나 하나 이상의 치환, 예컨대, 보존된 치환을 갖는 서열)을 포함할 수 있다.

[0620] 특정 구현예에서, 핵산은 본원의 표에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열, 또는 이와 실질적으로 상동인 서열(예컨대, 이와 적어도 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 이상 동일하고/거나 하나 이상의 치환, 예컨대, 보존된 치환을 갖는 서열)을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 핵산은 본원의 표에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열, 또는 이와 실질적으로 상동인 서열(예컨대, 이와 적어도 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 이상 동일하고/거나 하나 이상의 치환, 예컨대, 보존된 치환을 갖는 서열)을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 핵산은 본원의 표에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열, 또는 이와 실질적으로 상동인 서열(예컨대, 이와 적어도 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 이상 동일하고/거나 하나 이상의 치환, 예컨대, 보존된 치환을 갖는 서열)을 포함할 수 있다.

[0621] 특정 구현예에서, 핵산은 본원의 표에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열, 또는 이와 실질적으로 상동인 서열(예컨대, 이와 적어도 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 이상 동일하고/거

나 하나 이상의 치환, 예컨대, 보존된 치환을 갖는 서열)을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 핵산은 본원의 표에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열, 또는 이와 실질적으로 상동인 서열(예컨대, 이와 적어도 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 이상 동일하고/거나 하나 이상의 치환, 예컨대, 보존된 치환을 갖는 서열)을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 핵산은 본원의 표에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 경쇄를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열, 또는 이와 실질적으로 상동인 서열(예컨대, 이와 적어도 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 이상 동일하고/거나 하나 이상의 치환, 예컨대, 보존된 치환을 갖는 서열)을 포함할 수 있다.

[0622] 특정 구현예에서, 핵산은 **표 2**에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 갖는 중쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1개, 2개, 또는 3개의 CDR을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열, 이와 실질적으로 상동인 서열(예컨대, 이와 적어도 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 이상 동일하고/거나 본원에 기재된 엄격성 조건 하에 혼성화할 수 있는 서열)을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 핵산은 **표 2**에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 갖는 경쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1개, 2개, 또는 3개의 CDR을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열, 또는 이와 실질적으로 상동인 서열(예컨대, 이와 적어도 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 이상 동일하고/거나 본원에 기재된 엄격성 조건 하에 혼성화할 수 있는 서열)을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 핵산은 **표 2**에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열을 갖는 중쇄 및 경쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 또는 6개의 CDR을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열, 또는 이와 실질적으로 상동인 서열(예컨대, 이와 적어도 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 이상 동일하고/거나 본원에 기재된 엄격성 조건 하에 혼성화할 수 있는 서열)을 포함할 수 있다.

[0623] 특정 구현예에서, 핵산은 **표 2**에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 실질적으로 상동인 서열(예컨대, 이와 적어도 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 이상 동일하고/거나 본원에 기재된 엄격성 조건 하에 혼성화할 수 있는 서열)을 포함한다. 일부 구현예에서, 핵산은 **표 2**에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열의 일부 또는 이와 실질적으로 상동인 서열(예컨대, 이와 적어도 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 이상 동일하고/거나 본원에 기재된 엄격성 조건 하에 혼성화할 수 있는 서열)을 포함한다. 상기 부분은, 예를 들어, 가변 영역(예컨대, VH 또는 VL); 1개, 2개, 또는 3개 이상의 CDR; 또는 1개, 2개, 3개, 또는 4개 이상의 프레임워크 영역을 코딩할 수 있다.

[0624] 본원에 개시된 핵산은 데옥시리보뉴클레오타이드 또는 리보뉴클레오타이드, 또는 이의 유사체를 포함한다. 폴리뉴클레오타이드는 단일 가닥 또는 이중 가닥일 수 있고, 단일 가닥인 경우 코딩 가닥 또는 비코딩(안티센스) 가닥일 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는 변형된 뉴클레오타이드, 예컨대 메틸화된 뉴클레오타이드 및 뉴클레오타이드 유사체를 포함할 수 있다. 뉴클레오타이드의 서열은 비뉴클레오타이드 성분에 의해 중단될 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는 표지화 성분과의 접합에 의해서와 같이 중합 후에 추가로 변형될 수 있다. 핵산은 재조합 폴리뉴클레오타이드, 또는 자연에 존재하지 않거나 비자연 배열로 또 다른 폴리뉴클레오타이드에 연결된 게놈, cDNA, 반합성, 또는 합성 기원의 폴리뉴클레오타이드일 수 있다.

[0625] 일 양태에서, 본 출원은 본원에 기재된 핵산을 함유하는 숙주 세포 및 벡터를 특징으로 한다. 핵산은 하기에 보다 상세하게 기재된 바와 같이 동일한 숙주 세포 또는 별개의 숙주 세포에 존재하는 단일 벡터 또는 별개의 벡터에 존재할 수 있다.

[0626] **벡터**

[0627] 본원에 기재된 항-CD138 항체 분자를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 벡터가 본원에 추가로 제공된다.

[0628] 일 구현예에서, 벡터는 예컨대, **표 1, 2, 또는 6**에 기재된 바와 같은 본원에 기재된 항체 분자를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 벡터는 본원에, 예컨대, **표 2**에 기재된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 벡터는, 비제한적으로, 바이러스, 플라스미드, 코스미드, 람다 파아지 또는 효모 인공 염색체(YAC)를 포함한다.

[0629] 수많은 벡터 시스템이 사용될 수 있다. 예를 들어, 벡터의 한 부류는 예를 들어, 소 파필로마 바이러스, 폴리오마 바이러스, 아데노바이러스, 백시니아 바이러스, 배큘로바이러스, 레트로바이러스(라우스 육종 바이러스, MMTV 또는 MOMLV) 또는 SV40 바이러스와 같은 동물 바이러스로부터 유래된 DNA 요소를 이용한다. 벡터의 또 다른 부류는 셈리키 포레스트 바이러스(Semliki Forest virus), 동부형 말 뇌막염 바이러스(Eastern Equine Encephalitis virus) 및 플라비바이러스(Flavivirus)와 같은 RNA 바이러스로부터 유래된 RNA 요소를 이용한다.

[0630] 또한, DNA를 염색체 내로 안정적으로 통합한 세포는 형질감염된 숙주 세포의 선택을 허용하는 하나 이상의 마커

를 도입함으로써 선택될 수 있다. 마커는, 예를 들어, 영양요구성 숙주에 대한 프로토트로피(prototropy), 살생물제 내성(예컨대, 항생제), 또는 구리 등과 같은 중금속에 대한 내성을 제공할 수 있다. 선택가능한 마커 유전자는 발현될 DNA 서열에 직접 연결될 수 있거나, 또는 공동형질전환에 의해 동일한 세포에 도입될 수 있다. mRNA의 최적 합성을 위해 추가 요소가 또한 필요할 수 있다. 이러한 요소는 스플라이스 신호뿐만 아니라 전사 프로모터, 인핸서, 및 종결 신호를 포함할 수 있다.

[0631] 작제물을 함유하는 발현 벡터 또는 DNA 서열이 발현을 위해 제조되면, 발현 벡터는 적절한 숙주 세포 내로 형질감염되거나 도입될 수 있다. 이를 달성하기 위해 다양한 기술, 예를 들어 원형질체 융합, 인산칼슘 침전, 전기천공, 레트로바이러스 형질도입, 바이러스 형질감염, 유전자 총, 지질 기반 형질감염 또는 다른 통상적인 기술이 사용될 수 있다. 원형질체 융합의 경우, 세포는 배지에서 성장하고 적절한 활성에 대해 스크리닝된다.

[0632] 생성된 형질감염된 세포를 배양하고 생산된 항체 분자를 회수하기 위한 방법 및 조건은 당업자에게 공지되어 있으며, 본 설명에 기초하여, 사용된 특정 발현 벡터 및 포유동물 숙주 세포에 따라 달라지거나 최적화될 수 있다.

[0633] **세포**

[0634] 본 개시내용은 또한 본원에 기재된 바와 같은 항-CD138 항체 분자를 코딩하는 핵산을 포함하는 세포(예컨대, 숙주 세포)를 제공한다. 예를 들어, 숙주 세포는 **표 2**에 기재된 뉴클레오타이드 서열, 이와 실질적으로 상동인 서열(예컨대, 이와 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 이상 동일하고/거나 본원에 기재된 엄격성 조건 하에 혼성화할 수 있는 서열), 또는 상기 하나의 핵산의 부분을 갖는 핵산 분자를 포함할 수 있다. 또한, 숙주 세포는 **표 2**의 아미노산 서열, 이와 실질적으로 상동인 서열(예컨대, 이와 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 이상 동일한 서열), 또는 상기 하나의 서열의 부분을 코딩하는 핵산 분자를 포함할 수 있다.

[0635] 일부 구현예에서, 숙주 세포는 본원에 기재된 항체 분자를 코딩하는 핵산을 포함하도록 유전적으로 조작된다.

[0636] 특정 구현예에서, 숙주 세포는 발현 카세트를 사용함으로써 유전적으로 조작된다. 문구 "발현 카세트"는 이러한 서열과 양립가능한 숙주에서 유전자의 발현에 영향을 미칠 수 있는 뉴클레오타이드 서열을 지칭한다. 이러한 카세트는 프로모터, 인트론이 있거나 없는 오픈 리딩 프레임, 및 종결 신호를 포함할 수 있다. 예를 들어, 유도성 프로모터와 같은, 발현을 달성하는 데 필요하거나 유용한 추가 인자가 또한 사용될 수 있다.

[0637] 본 개시내용은 또한 본원에 기재된 벡터를 포함하는 숙주 세포를 제공한다.

[0638] 세포는, 비제한적으로, 진핵 세포, 박테리아 세포, 곤충 세포, 또는 인간 세포일 수 있다. 적합한 진핵 세포는, 비제한적으로, Vero 세포, HeLa 세포, COS 세포, CHO 세포, HEK293 세포, BHK 세포 및 MDCKII 세포를 포함한다. 적합한 곤충 세포는, 비제한적으로, Sf9 세포를 포함한다. 일 구현예에서, 세포(예컨대, 숙주 세포)는 단리된 세포이다.

[0639] 일 구현예에서, 인간화 항체 분자는 관련된 비인간화 항체 분자보다 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10배 더 높은 수준으로 세포에서 발현된다. 일 구현예에서, 세포는 CHO 세포이다. 일 구현예에서, 인간화 항체 분자는 약 35 mg/L 이상, 예컨대, 약 40 mg/L, 50 mg/L, 60 mg/L, 70 mg/L, 80 mg/L, 90 mg/L, 100 mg/L, 110 mg/L, 120 mg/L, 130 mg/L, 140 mg/L, 150 mg/L, 160 mg/L, 170 mg/L, 180 mg/L, 190 mg/L, 200 mg/L 이상으로 발현된다.

[0640] **항체 분자의 용도**

[0641] 본원에 개시된 인간화 항-CD138 항체 분자뿐만 아니라 본원에 개시된 약제학적 조성물은 시험관내, 세포외, 및 생체내에서 치료적, 예방적, 및/또는 진단적 유용성을 갖는다.

[0642] 일 구현예에서, 항체 분자는 CD138을 발현하는 세포 상에서 효과기 기능을 유발(예컨대, 유도 또는 증가)한다. 예를 들어, 항체 분자는 대상체, 예컨대, 인간 대상체에게 투여되어 그것이 결합하는 병에 걸린 세포(예컨대, 암세포 또는 전암성 세포) 상에서 항체 의존적 세포 세포독성 활성을 유발할 수 있다. 일 구현예에서, 항체 분자는 CD138을 발현하는 세포 상에서 보체 의존적 세포독성 활성을 유발한다. 일 구현예에서, 항체 분자는 CD138을 발현하는 세포의 하나 이상의 생물학적 활성을 감소(예컨대, 억제, 차단, 또는 중화)시킨다. 일 구현예에서, 항체 분자는 예컨대, CD138의 셰딩(shedding)을 감소시키기 위해, 막 결합된 CD138 상에서 프로테아제의 작용을 억제한다. 예를 들어, 이러한 항체 분자는 시험관내 또는 생체외에서 배양 중인 세포에게, 또는 대상체, 예컨대, 인간 대상체에게 투여되어 세포의 하나 이상의 생물학적 활성을 감소(예컨대, 억제, 차단, 또는 중화)

시킬 수 있다.

[0643] 따라서, 일 양태에서, 본 개시내용은 장애가 치료, 예방, 또는 진단되도록 본원에 기재된 인간화 항-CD138 항체 분자를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 장애, 예컨대, 본원에 기재된 장애(예컨대, 다발성 골수종)를 치료, 예방, 또는 진단하는 방법을 제공한다. 예를 들어, 본 개시내용은 장애, 예컨대, CD138과 관련된 장애(예컨대, 다발성 골수종)를 치료, 예방, 또는 진단하기 위해, 본원에 기재된 인간화 항체 분자를 예컨대 시험관내 또는 세포외에서 배양 중인 세포와 접촉시키거나, 또는 본원에 기재된 항체 분자를, 예컨대 생체내에서 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0644] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "대상체"는 인간 및 비인간 동물을 포함하는 것으로 의도된다. 일부 구현예에서, 대상체는 인간 대상체, 예컨대, 본원에 기재된 장애(예컨대, 다발성 골수종)를 갖거나, 또는 본원에 기재된 장애(예컨대, 다발성 골수종)를 가질 위험이 있는 인간 환자이다. 용어 "비인간 동물"은 포유동물 및 비포유동물, 예컨대 비인간 영장류를 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체는 인간이다. 본원에 기재된 방법 및 조성물은 본원에 기재된 장애(예컨대, 다발성 골수종)를 갖는 인간 환자를 치료하는 데 적합하다. 본원에 기재된 장애를 갖는 환자는, 예컨대, 본원에 기재된 장애가 발생했지만 (적어도 일시적으로) 무증상인 환자, 본원에 기재된 장애의 증상을 나타낸 환자, 및 본원에 기재된 장애와 관련된 장애를 갖는 환자를 포함한다.

[0645] **장애를 치료 또는 예방하는 방법**

[0646] 본원에 기재된 인간화 항체 분자는 CD138과 관련된 장애 또는 이의 증상을 치료 또는 예방하는 데 사용될 수 있다.

[0647] CD138과 관련될 수 있는 예시적인 장애 또는 병태는, 비제한적으로 암(예컨대, 혈액암(예컨대, 골수종, 예컨대, 다발성 골수종) 또는 고형 종양, 및 전암성 병태(예컨대, 무증상 골수종 또는 의미불명의 단클론 감마글로불린병증(MGUS))를 포함한다. 일 구현예에서, 장애는 CD138의 비정상적인 발현과 관련된다. 일 구현예에서, 항체 분자는 본원에 기재된 장애를 갖거나 본원에 기재된 장애가 발병할 위험이 있는 대상체를 치료하는 데 사용된다. 일 구현예에서, 항체 분자는 장애의 진행을 감소시키는 데, 예컨대, 전암성 병태의 암으로의 진행을 감소시키는 데 사용된다.

[0648] 일 구현예에서, 인간화 항체 분자는, 예컨대, 본원에 기재된 방법에 의해 결정된 바와 같이, 참조 항체 분자, 예컨대, 관련된 비인간화 항체 분자와 비교하여, 본원에 기재된 장애를 치료하기 위한 증가된 효능을 갖는다. 일 구현예에서, 인간화 항체 분자는 예컨대, 미리 결정된 시간 내에, 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90% 더 낮은 종양 부담을 초래한다. 일 구현예에서, 인간화 항체 분자는 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90%, 또는 적어도 1, 2, 3, 4, 또는 5배 더 큰 전체 생존, 예컨대, 진단일 또는 치료 시작으로부터의 시간 길이를 초래한다. 일 구현예에서, 장애는 암, 예컨대, 다발성 골수종이다. 일 구현예에서, 종양 부담은 이미징에 의해 결정된다. 일 구현예에서, 종양 부담은 조직, 예컨대, 골격 조직에서 결정된다.

[0649] 본원에 기재된 항체 분자는 전형적으로 환자가 회복될 때까지 환자의 시스템에서 항체 분자의 치료적 유효 수준을 유지하는 빈도로 투여된다. 예를 들어, 항체 분자는 적어도 약 1, 2, 5, 10, 20, 30, 또는 40개의 항체 분자가 각 CD138 분자에 결합하기에 충분한 혈청 농도를 달성하는 빈도로 투여될 수 있다. 일 구현예에서, 항체 분자는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일마다, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6주마다, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개월마다 투여된다.

[0650] 다양한 항체 분자를 투여하는 방법은 당업계에 알려져 있으며 하기에 기재되어 있다. 사용된 항체 분자의 적합한 투여량은 대상체의 연령 및 체중 및 사용되는 특정 약물에 따라 달라질 것이다.

[0651] 일 구현예에서, 항체 분자는 대상체(예컨대, 인간 대상체)에게 정맥내로 투여된다. 일 구현예에서, 항체 분자는 대상체에게 0.1 mg/kg 내지 50 mg/kg, 예컨대, 0.2 mg/kg 내지 25 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 10 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 5 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 3 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 2.5 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 2 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 1.5 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 1 mg/kg, 1 mg/kg 내지 1.5 mg/kg, 1 mg/kg 내지 2 mg/kg, 1 mg/kg 내지 2.5 mg/kg, 1 mg/kg 내지 3 mg/kg, 1 mg/kg 내지 2.5 mg/kg, 또는 1 mg/kg 내지 5 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 구현예에서, 항체 분자는 대상체에게 10 mg 내지 1000 mg, 예컨대, 10 mg 내지 500 mg, 10 mg 내지 250 mg, 10 mg 내지 150 mg, 10 mg 내지 100 mg, 10 mg 내지 50 mg, 250 mg 내지 500 mg, 150 mg 내지 500 mg, 100 mg 내지 500 mg, 50 mg 내지 500 mg, 25 mg 내지 250 mg, 50 mg 내지 150 mg, 50 mg 내지 100 mg, 100 mg 내지 150 mg. 100 mg 내지 200 mg, 또는 150 mg 내지 250 mg의 고정 용량으로 투여된다. 일 구현예에서, 항체 분자는 매

주 1회, 매주 2회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 8주마다 1회, 1개월마다 1회, 2개월마다 1회, 또는 3개월마다 1회 투여된다. 일 구현예에서, 항체 분자는 0.5 mg/kg 내지 3 mg/kg 또는 50 mg 내지 150 mg으로 매주 1회, 매주 2회, 2주마다 1회, 또는 4주마다 1회 투여된다.

[0652] 항체 분자는 그 자체로 사용될 수 있거나 제2 제제, 예컨대, 박테리아 제제, 독소, 또는 단백질, 예컨대, 제2 항-CD138 항체 분자에 접합될 수 있다. 이 방법은 단독으로 또는 제2 제제에 접합된 항체 분자를 이러한 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 항체 분자는 다양한 치료제, 예컨대, 독소, 또는 이의 혼합물을 전달하는 데 사용될 수 있다.

[0653] *암*

[0654] 본원에 기재된 인간화 항-CD138 항체 분자는 암 또는 전암성 병태를 치료 또는 예방하는 데 사용될 수 있다.

[0655] CD138 발현은 많은 암, 예컨대, 전립선암, 유방암, 췌장암, 난소암, 결장암, 폐암, 및 골수종에서 조절되지 않는다(Kiviniemi *et al. APMIS.* 2004; 112(2): 89-97; Lendorf *et al. J Histochem Cytochem.* 2011; 59(6): 615-629; Juuti *et al. Oncology.* 2005; 68(2-3): 97-106; Kusumoto *et al. Oncol Rep.* 2010; 23(4): 917-25; Hashimoto *et al. BMC Cancer.* 2008; 8: 185; Joensuu *et al. Cancer Res.* 2002; 62(18):5210-5217; Seidel *et al. Blood.* 2000; 95(2): 388-392). CD138은 종양형성, 예컨대, 암세포 증식, 아폽토시스, 및 혈관신생의 몇 가지 핵심 과정을 조절할 수 있다(Teng *et al. Matrix Biol.* 2012; 31(1): 3-16). 고형암 및 혈액암에서 CD138의 분자 및 임상 프로파일은, 예컨대, 문헌[Akl *et al. Oncotarget*. 2015; 6(30):28693-28715]에 기재되어 있다.

[0656] CD138은 종양 세포 생존 및 증식의 매개체(예컨대, 종양유전자 또는 성장 인자)를 조절함으로써 종양형성에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, *Sdc1*-/- 마우스는 Wnt-1 유도된 유방 종양형성으로부터 보호되었다(Alexander *et al. Nat Genet.* 2000; 25(3): 329-32). 간세포 성장 인자(HGF)는 골수종 세포 상의 CD138에 결합한다(Derksen *et al. Blood.* 2002; 99(4): 1405-1410). HGF와 CD138과의 상호작용은 많은 암의 성장, 생존, 및 확산에 관여하는 Met 신호전달을 강화하였다(Birchmeier *et al. Nat Rev Mol Cell Biol.* 2003; 4(12): 915-925; Derksen et al. Blood. 2002; 99(4):1405-1410). CD138 발현은 유방암종 조직의 반응성 기질에서 상승된다(Stanley *et al. Am J Clin Pathol.* 1999; 112(3): 377-383). MEF를 발현하는 CD138은 공동배양에서 유방암 세포주의 성장을 향상시켰고 생체내에서 유방암종 진행을 촉진하였다(Maeda *et al. Cancer Res.* 2004; 64(2):612-621).

[0657] CD138은 종양 세포 아폽토시스를 조절할 수 있다. 골수종 세포에서 CD138의 넉다운은 성장 정지 및 아폽토시스를 유도하였다(Khotskaya *et al. J Biol Chem.* 2009; 284(38): 26085-26095). 재조합 CD138 엑토도메인은 MCF-7 유방암 세포 및 배양된 인간 전립선암 세포에서 아폽토시스를 유도하였다(Sun *et al. Cancer Res.* 2008; 68(8):2912-2919; Hu *et al. Neoplasia.* 2010; 12(10): 826-836).

[0658] CD138은 혈관신생촉진(pro-angiogenic) 인자(예컨대, FGF-2 및 VEGF)에 결합할 수 있고 이들 인자를 내피 세포 상의 이들의 각각의 수용체에 제시하여 내피 침습 및 출아(budding)를 개시할 수 있다(Teng *et al. Matrix Biol.* 2012; 31(1): 3-16). 간질 섬유아세포에서 증가된 CD138 발현은 유방, 위, 및 갑상선 암종과 같은 몇 가지 암종에서 관찰되었다(Stanley *et al. Am J Clin Pathol.* 1999; 112(3): 377-383; Wiksten *et al. Int J Cancer.* 2001; 95(1): 1-6; Barbareschi *et al. Cancer.* 2003; 98(3): 474-483). 마우스 내로의 인간 유방암종 세포 및 CD138 형질감염된 섬유아세포 이식의 이종이식편 모델에서, 간질 CD138 발현은 유의하게 상승된 미세혈관 밀도 및 더 큰 혈관 면적과 관련되었다(Maeda *et al. Oncogene.* 2006; 25(9): 1408-1412).

[0659] 본원에 기재된 항체 분자에 의해 치료 또는 예방될 수 있는 예시적인 암은, 비제한적으로, 급성 림프모구성 백혈병(ALL), 급성 골수 백혈병(AML), 부신피질 암종, 카포시 육종, AIDS 관련 림프종, 원발성 중추신경계(CNS) 림프종, 항문암, 맹장암, 성상세포종, 비정형 기형/횡문근 종양, 기저 세포 암종, 담관암, 방광암, 골암(예컨대, 유잉 육종 또는 골육종 및 악성 섬유 조직구종), 뇌 종양(예컨대, 성상세포종, 뇌간 신경교종, 중추신경계 비정형 기형/횡문근 종양, 중추신경계 배아 종양, 중추신경계 생식 세포 종양, 두개인두종, 또는 뇌실막종), 유방암, 기관지 종양, 버킷 림프종, 카르시노이드 종양(예컨대, 위장관 카르시노이드 종양), 심장 종양, 배아 종양, 생식 세포 종양, 림프종, 자궁경부암, 담관암종, 척색종, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 골수증식성 신생물, 결장암, 결장직장암, 두개인두종, 피부 T-세포 림프종, 상피내 유관 암종(DCIS), 자궁내막암, 뇌실막종, 식도암, 감각신경모세포종, 유잉 육종, 두개외 생식 세포 종양, 성선외 생식 세포 종양, 안구암(예컨대, 안내 흑색종 또는 망막모세포종), 나팔관암, 골의 섬유 조직구종, 골육종, 담낭암,

위암, 위장관 카르시노이드 종양, 위장관 기질 종양(GIST), 생식 세포 종양(예컨대, 중추신경계 종양, 두개외 종양, 성선외 종양, 난소암, 또는 고환암), 임신성 융모성 질환, 신경교종, 모세포 백혈병, 두경부암, 간세포(간) 암, 호지킨 림프종, 하인두암, 안내 흑색종, 섬 세포 종양, 췌장 신경내분비 종양, 카포시 육종, 신장암(예컨대, 신장 세포 암 또는 윌름스 종양), 랑게르한스 세포 조직구증(LCH), 후두암, 백혈병(예컨대, 급성 림프모구성 백혈병(ALL), 급성 골수 백혈병(AML), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 또는 모발상 세포 백혈병), 입술 및 구강암, 간암, 폐암(예컨대, 비소 세포 폐암(NSCLC) 또는 소세포 폐암), 림프종(예컨대, 에이즈 관련, 버킷 림프종, 피부 T-세포 림프종, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 또는 원발성 중추신경계(CNS) 림프종), 반덴스트롬 거대글로불린혈증, 남성 유방암, 뼈의 악성 섬유 조직구종 및 골육종, 흑색종(예컨대, 안내(눈) 흑색종), 메르켈 세포 암종, 중피종, 전이성 편평 경부 암, 정중선 암종, 구강암, 다발성 내분비 종양증 증후군, 다발성 골수종/형질 세포 신생물, 균상 식육종, 골수이형성 증후군, 골수이형성/골수증식성 신생물, 만성 골수증식성 신생물, 비강 및 부비동암, 비인두암, 신경모세포종, 구강암, 입술 및 구강암, 구인두암, 골육종 및 골의 악성 섬유 조직구종, 난소암(예컨대, 상피 난소암 또는 생식 세포 난소 종양), 췌장암, 췌장 신경내분비 종양(섬세포 종양), 유두종증, 부신경교종, 부비강 및 비강암, 부갑상선암, 음경암, 인두암, 크롬친화세포종(pheochromocytoma), 뇌하수체 종양, 흉막폐모세포종, 복막암, 전립선암, 직장암, 망막모세포종, 횡문근육종, 침샘암, 육종(예컨대, 유잉 육종, 카포시 육종, 골육종, 횡문근육종, 연조직 육종, 또는 자궁 육종), 세자리 증후군, 피부암(예컨대, 흑색종, 메르켈 세포 암종, 또는 비흑색종 피부암), 소장암, 편평 세포 암종, 고환암, 인후암, 흉선종 및 흉선 암종, 갑상선암, 신우 및 요관의 이행 세포암, 요도암, 자궁내막 자궁암, 질암, 외음부암, 또는 이의 전이성 병변을 포함한다.

[0660] 일 구현예에서, 암은 혈액암, 예컨대, 골수종, 림프종, 또는 백혈병이다. 일 구현예에서, 암은 골수종이다. 일 구현예에서, 암은 다발성 골수종이다.

[0661] 또 다른 구현예에서, 암은 고형 종양이다. 일 구현예에서, 암은 자궁경부암(예컨대, 자궁경부 편평 세포 암종 또는 자궁내막 선암종), 자궁암(예컨대, 자궁체 자궁내막모양 암종), 뇌암(예컨대, 교아종), 폐암(예컨대, 폐 편평 세포 암종), 또는 유방암(예컨대, 유방 침습성 암종)이다.

[0662] 일 구현예에서, 암은 방광암, 유방암, 자궁경부암, 결장직장암, 자궁내막암, 담낭암, 위암, 신경교종, 두경부암, 후두암, 간암, 폐암, 중피종, 비인두암, 구강암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 또는 갑상선암으로부터 선택된다.

[0663] 일 구현예에서, 암은 방광암이다. CD138은 방광암에서 발현된다(Kim & Park. *Hum Pathol.* 2014; 45: 1830-1838). 일 구현예에서, 방광암은 요로상피 암종, 편평 세포 암종, 또는 선암종이다. 일 구현예에서, 방광암은 비침습성, 비근육 침습성, 또는 근육 침습성이다. 본원에 기재된 항-CD138 항체 분자는 방광암을 치료하기 위해 단독으로 또는 제2 치료제, 절차, 또는 양식(modality)과 조합하여 사용될 수 있다. 일 구현예에서, 항-CD138 항체 분자는 수술(예컨대, 방광 종양의 경요도 절제술(TURBT) 또는 방광절제술), 방광내 요법(예컨대, 방광내 면역요법(예컨대, 바실러스 칼메트-게랑(BCG) 요법) 또는 방광내 화학요법(예컨대, 미토마이신, 발루비신, 도세탁셀, 티오테파, 또는 젬시타빈)), 화학요법(예컨대, 방광내 화학요법 또는 전신 화학요법(예컨대, 시스플라틴, 플루오로우라실(5-FU), 미토마이신, 젬시타빈, 메토트렉세이트, 빈블라스틴, 독소루비신, 카르보플라틴, 파클리탁셀, 도세탁셀, 이포스파미드, 또는 페메트렉세드), 방사선 요법, 또는 면역요법(예컨대, 방광내 BCG, 면역 체크포인트 억제제(예컨대, PD-L1 억제제(예컨대, 아테졸리주맙, 두르발루맙, 또는 아벨루맙) 또는 PD-1 억제제(예컨대, 니볼루맙 또는 펨브롤리주맙)와 조합하여 사용된다.

[0664] 일 구현예에서, 암은 유방암이다. CD138은 유방암에서 발현된다(Akl *et al. Oncotarget*. 2015; 6(30):28693-28715; Barbareschi *et al. Cancer*. 2003; 98: 474-483; Lim *et al. Singapore Med J.* 2014; 55: 468-472; Nguyen *et al. Am J Clin Pathol.* 2013; 140: 468-474; Lendorf *et al. J Histochem Cytochem.* 2011; 59: 615-629; Gotte *et al. Breast Cancer Res.* 2007; 9(1):R8; Tsanou *et al. J Exp Clin Cancer Res.* 2004; 23(4):641-650). 일 구현예에서, 유방암은 관 암종(예컨대, 관 상피내 암종(DCIS), 또는 침습성 관 암종(IDC)(예컨대, 관상 암종, 수질 암종, 점액 암종, 유두 암종, 또는 사상형 암종), 소엽 암종(예컨대, 소엽 상피내 암종(LCIS) 또는 침습성 소엽 암종(ILC)), 또는 염증성 유방암이다. 일 구현예에서, 유방암은 ER 양성, PR 양성, HER2 양성, 또는 삼중 음성(ER-, PR- 및 HER2-)이다. 본원에 기재된 항-CD138 항체 분자는 방광암을 치료하기 위해 단독으로 또는 제2 치료제, 절차, 또는 양식과 조합하여 사용될 수 있다. 일 구현예에서, 항-CD138 항체 분자는 수술(예컨대, 유방 보존 수술 또는 유방절제술), 방사선 요법, 화학요법(예컨대, 안트라사이클린(예컨대, 독소루비신, 리포솜 독소루비신, 에피루비신), 탁산(예컨대, 파클리탁셀, 알부민 결합된 파클리탁셀(예컨대, nab-파클리탁셀) 또는 도세탁셀), 5-플루오로우라실(5-FU), 사이클로포스파미드, 백금

제제(예컨대, 시스플라틴 또는 카르보플라틴), 비노렐빈, 카페시타빈, 젬시타빈, 미톡산트론, 익사베필론, 또는 에리불린), 호르몬 요법(예컨대, 타목시펜, 토레미펜, 풀베스트란트, 아로마타제 억제제(예컨대, 레트로졸, 아나스트로졸, 또는 엑세메스탄), 난소 절제(예컨대, 난소절제술, 황체 형성 호르몬-방출 호르몬(LHRH) 유사체, 또는 화학요법 약물)), 표적화된 요법(예컨대, 트라스투주맙, 페르투주맙, ado-트라스투주맙 엠탄신, 라파티닙, 네라티닙, CDK4/6 억제제(예컨대, 팔보시클립 또는 리보시클립), mTOR 억제제(예컨대, 에베롤리무스), 또는 이의 조합과 조합하여 사용된다.

[0665] 일 구현예에서, 암은 자궁경부암이다. CD138은 자궁경부암에서 발현된다(Akl *et al. Oncotarget*. 2015; 6(30):28693-28715). 일 구현예에서, 자궁경부암은 미세침습성 자궁경부암 또는 침습성 자궁경부암이다. 일 구현예에서, 자궁경부암은 편평 세포 암종 또는 선암종이다. 본원에 기재된 항-CD138 항체 분자는 자궁경부암을 치료하기 위해 단독으로 또는 제2 치료제, 절차, 또는 양식과 조합하여 사용될 수 있다. 일 구현예에서, 항-CD138 항체 분자는 수술(예컨대, 냉동수술, 레이저 수술, 원추절제(conization), 단순 자궁 절제술, 근치 자궁 절제술, 기관절제술, 또는 골반 적출술), 방사선 요법, 화학요법(예컨대, 시스플라틴, 카르보플라틴, 파클리탁셀, 토포테칸, 젬시타빈, 도세탁셀, 이포스파미드, 5-플루오로우라실(5-FU), 이리노테칸, 또는 미토마이신), 표적화된 요법(예컨대, 혈관신생 억제제(예컨대, 베바시주맙)), 또는 이의 조합과 조합하여 사용된다.

[0666] 일 구현예에서, 암은 자궁내막암이다. CD138은 자궁내막암에서 발현된다(Hasengaowa *et al. Ann Oncol*. 2005; 16:1109-1115). 일 구현예에서, 자궁내막암은 자궁내막모양 암종, 장액 암종, 투명 세포 암종, 점액 암종, 혼합 또는 미분화 암종, 편평 세포 암종, 이행 세포 암종, 또는 자궁내막 기질 육종이다. 본원에 기재된 항-CD138 항체 분자는 자궁내막암을 치료하기 위해 단독으로 또는 제2 치료제, 절차, 또는 양식과 조합하여 사용될 수 있다. 일 구현예에서, 항-CD138 항체 분자는 수술, 방사선 요법, 호르몬 요법(예컨대, 프로게스틴(예컨대, 메드록시프로게스테론 아세테이트) 또는 메게스트롤 아세테이트), 타목시펜, 황체 형성 호르몬-방출 호르몬(LHRH) 작용제(예컨대, 고세렐린 또는 류프롤리드), 아로마타제 억제제(예컨대, 레트로졸, 아나스트로졸, 또는 엑세메스탄), 화학요법(예컨대, 파클리탁셀, 카르보플라틴, 독소루비신, 리포솜 독소루비신, 또는 시스플라틴), 또는 이의 조합과 조합하여 사용된다.

[0667] 일 구현예에서, 암은 담낭암이다. CD138은 담낭암에서 발현된다(Roh *et al. Eur Surg Res*. 2008; 41(2): 245-250). 일 구현예에서, 담낭암은 선암종 또는 유두상 선암종이다. 본원에 기재된 항-CD138 항체 분자는 담낭암을 치료하기 위해 단독으로 또는 제2 치료제, 절차, 또는 양식과 조합하여 사용될 수 있다. 일 구현예에서, 항-CD138 항체 분자는 수술, 방사선 요법, 화학요법(예컨대, 젬시타빈, 시스플라틴, 5-플루오로우라실(5-FU), 카페시타빈, 또는 옥살리플라틴), 또는 완화 요법(예컨대, 담도 스텐트, 담도 카테터, 담도 우회술, 알코올 주사, 진통제, 또는 이의 조합)과 조합하여 사용된다.

[0668] 일 구현예에서, 암은 위암이다. 강한 기질 CD138 발현은 위암과 관련된다(Wiksten *et al. Int J Cancer*. 2001; 95(1):1-6). 일 구현예에서, 위암은 선암종(ACA)이다. 본원에 기재된 항-CD138 항체 분자는 위암을 치료하기 위해 단독으로 또는 제2 치료제, 절차, 또는 양식과 조합하여 사용될 수 있다. 일 구현예에서, 항-CD138 항체 분자는 수술, 화학요법(예컨대, 5-FU(플루오로우라실), 카페시타빈, 카르보플라틴, 시스플라틴, 도세탁셀, 에피루비신, 이리노테칸, 옥살리플라틴, 또는 파클리탁셀), 또는 이의 조합과 조합하여 사용된다.

[0669] 일 구현예에서, 암은 뇌암(예컨대, 신경교종)이다. CD138은 신경교종에서 발현된다(Xu *et al. Mol Biol Rep*. 2012; 39(9): 8979-8985). 일 구현예에서, 신경교종은 성상세포종, 뇌실막종, 또는 희소돌기신경교종이다. 본원에 기재된 항-CD138 항체 분자는 신경교종을 치료하기 위해 단독으로 또는 제2 치료제, 절차, 또는 양식과 조합하여 사용될 수 있다. 일 구현예에서, 항-CD138 항체 분자는 수술, 방사선 요법, 화학요법(예컨대, 카르보플라틴, 카르무스틴(BCNU), 시스플라틴, 사이클로포스파미드, 에토포시드, 이리노테칸, 로무스틴(CCNU), 메토트렉세이트, 프로카르바진, 테모졸로미드, 또는 빈크리스틴), 표적화된 요법(예컨대, 베바시주맙 또는 에베롤리무스), 코르티코스테로이드(예컨대, 덱사메타손), 항경련 약물, 또는 호르몬, 또는 이의 조합과 조합하여 사용된다.

[0670] 일 구현예에서, 암은 후두암이다. CD138은 후두암에서 발현된다(Klatka *et al. Otolaryngol Pol*. 2004; 58: 933-940). 일 구현예에서, 후두암은 편평 세포 암종 또는 선암종이다. 본원에 기재된 항-CD138 항체 분자는 후두암을 치료하기 위해 단독으로 또는 제2 치료제, 절차, 또는 양식과 조합하여 사용될 수 있다. 일 구현예에서, 항-CD138 항체 분자는 수술, 방사선 요법, 화학요법(예컨대, 시스플라틴, 카르보플라틴, 5-플루오로우라실(5-FU), 도세탁셀, 파클리탁셀, 블레오마이신, 메토트렉세이트, 또는 이포스파미드), 표적화된 요법(예컨대, EGFR 억제제(예컨대, 세툭시맙)), 또는 이의 조합과 조합하여 사용된다. 일 구현예에서, 암은 간암이다. 일 구현예에서, 간암은 간세포 암종(HCC), 담관암종, 혈관육종, 또는 2차 간암이다. 본원에 기재된 항-CD138 항체 분자는

간암을 치료하기 위해 단독으로 또는 제2 치료제, 절차, 또는 양식과 조합하여 사용될 수 있다. 일 구현예에서, 항-CD138 항체 분자는 수술, 종양 절제술, 종양 색전술, 방사선 요법, 표적화된 요법(예컨대, 소라페닙 또는 레고라페닙), 화학요법(예컨대, 독소루비신, 5-플루오로우라실(5-FU), 또는 시스플라틴), 또는 이의 조합과 조합하여 사용된다.

[0671] 일 구현예에서, 암은 폐암이다. CD138은 폐암에서 발현된다(Anttonen *et al. Lung Cancer.* 2001; 32:297-305). 일 구현예에서, 폐암은 비소 세포 폐암(NSCLC)(예컨대, 선암종, 편평 세포 암종, 큰 세포 암종, 또는 큰 세포 신경내분비 종양) 또는 소세포 폐암(SCLC)이다. 본원에 기재된 항-CD138 항체 분자는 폐암을 치료하기 위해 단독으로 또는 제2 치료제, 절차, 또는 양식과 조합하여 사용될 수 있다. 일 구현예에서, 항-CD138 항체 분자는, 예컨대, 비소 세포 폐암을 치료하기 위해 수술, 고주파 절제술(RFA), 방사선 요법, 화학요법(시스플라틴, 카르보플라틴, 파클리탁셀, 알부민 결합된 파클리탁셀(nab-파클리탁셀), 도세탁셀, 젬시타빈, 비노렐빈, 이리노테칸, 에토포시드, 빈블라스틴, 또는 페메트렉세드), 표적화된 요법(혈관신생 억제제(예컨대, 베바시주맙 또는 라무시루맙), EGFR 억제제(예컨대, 에를로티닙, 아파티닙, 제피티닙, 오시메르티닙, 또는 네시투무맙), ALK 억제제(예컨대, 크리조티닙, 세리티닙, 알렉티닙, 또는 브리가티닙), BRAF 억제제(예컨대, 다브라페닙 또는 트라메티닙), 면역요법(예컨대, PD-1 억제제(예컨대, 니볼루맙 또는 펨브롤리주맙) 또는 PD-L1 억제제(예컨대, 아테졸리주맙), 또는 이의 조합과 조합하여 사용된다. 일 구현예에서, 항-CD138 항체 분자는, 예컨대, 소세포 폐암을 치료하기 위해, 수술, 방사선 요법, 화학요법(시스플라틴, 에토포시드, 카르보플라틴, 또는 이리노테칸), 또는 이의 조합과 조합하여 사용된다.

[0672] 일 구현예에서, 암은 중피종이다. CD138은 중피종에서 발현된다(Kumar-singh *et al. J Pathol.* 1998; 186:300-305). 일 구현예에서, 중피종은 상피모양 중피종, 육종양 중피종, 또는 이상성(biphasic) 중피종이다. 일 구현예에서, 중피종은 흉막 중피종, 복막 중피종, 또는 심막 중피종이다. 본원에 기재된 항-CD138 항체 분자는 중피종을 치료하기 위해 단독으로 또는 제2 치료제, 절차, 또는 양식과 조합하여 사용될 수 있다. 일 구현예에서, 항-CD138 항체 분자는 수술, 방사선 요법, 화학요법(예컨대, 페메트렉세드, 시스플라틴, 카르보플라틴, 젬시타빈, 메토트렉세이트, 비노렐빈, 미토마이신, 또는 독소루비신), 또는 이의 조합과 조합하여 사용된다.

[0673] 일 구현예에서, 암은 비인두암이다. CD138은 비인두암에서 발현된다(Kim *et al. Head Neck.* 2011; 33:1458-1466). 일 구현예에서, 비인두암은 각질화 편평 세포 암종, 비각질화 분화 암종, 또는 미분화 암종이다. 본원에 기재된 항-CD138 항체 분자는 비인두암을 치료하기 위해 단독으로 또는 제2 치료제, 절차, 또는 양식과 조합하여 사용될 수 있다. 일 구현예에서, 항-CD138 항체 분자는 수술, 방사선 요법, 화학요법(예컨대, 카르보플라틴, 독소루비신, 에피루비신, 파클리탁셀, 도세탁셀, 젬시타빈, 블레오마이신, 또는 메토트렉세이트), 표적화된 요법(예컨대, 세툭시맙), 또는 이의 조합과 조합하여 사용된다.

[0674] 일 구현예에서, 암은 비인두암이다. CD138은 구강암에서 발현된다(Al-Otaibi *et al. J Oral Pathol Med.* 2013; 42: 186-193). 일 구현예에서, 구강암은 편평 세포 암종, 사마귀 암종, 또는 작은 침샘 암종이다. 본원에 기재된 항-CD138 항체 분자는 구강암을 치료하기 위해 단독으로 또는 제2 치료제, 절차, 또는 양식과 조합하여 사용될 수 있다. 일 구현예에서, 항-CD138 항체 분자는 수술, 방사선 요법, 화학요법(예컨대, 시스플라틴, 카르보플라틴, 독소루비신, 5-플루오로우라실(5-FU), 파클리탁셀, 도세탁셀, 메토트렉세이트, 이포스파미드, 또는 블레오마이신), 표적화된 요법(예컨대, 세툭시맙), 또는 이의 조합과 조합하여 사용된다.

[0675] 일 구현예에서, 암은 난소암이다. CD138은 난소암에서 발현된다(Kusumoto *et al. Oncol Rep.* 2010; 23: 917-925; Davies *et al. Clin Cancer Res.* 2004; 10: 5178-5186). 일 구현예에서, 난소암은 상피암, 생식 세포 암종, 기질 암종, 또는 소세포 암종이다. 본원에 기재된 항-CD138 항체 분자는 난소암을 치료하기 위해 단독으로 또는 제2 치료제, 절차, 또는 양식과 조합하여 사용될 수 있다. 일 구현예에서, 항-CD138 항체 분자는 수술, 화학요법(예컨대, 시스플라틴, 카르보플라틴, 파클리탁셀, 알부민 결합된 파클리탁셀(nab-파클리탁셀), 도세탁셀, 알트레타민, 카페시타빈, 사이클로포스파미드, 에토포시드, 젬시타빈, 이포스파미드, 이리노테칸, 리포솜 독소루비신, 멜팔란, 페메트렉세드, 토포테칸, 또는 비노렐빈), 호르몬 요법(예컨대, 황체 형성-호르몬-방출 호르몬(LHRH) 작용제(예컨대, 고세렐린 또는 류프롤리드), 타목시펜, 또는 아로마타제 억제제(예컨대, 레트로졸, 아나스트로졸, 또는 엑세메스탄), 표적화된 요법(예컨대, 혈관신생 억제제(예컨대, 베바시주맙), PARP 억제제(예컨대, 올라파립, 루카파립, 또는 니라파립), 방사선 요법, 또는 이의 조합과 조합하여 사용된다.

[0676] 일 구현예에서, 암은 췌장암이다. CD138은 췌장암에서 발현된다(Juuti *et al. Oncology.* 2005; 68: 97-106). 일 구현예에서, 췌장암은 외분비 종양 또는 내분비 종양이다. 본원에 기재된 항-CD138 항체 분자는 췌장암을 치료하기 위해 단독으로 또는 제2 치료제, 절차, 또는 양식과 조합하여 사용될 수 있다. 일 구현예에서, 항-CD138

항체 분자는 수술, 절제술, 색전술, 방사선 요법, 또는 화학요법(셈시타빈, 5-플루오로우라실(5-FU), 이리노테칸, 옥살리플라틴, 알부민 결합된 파클리탁셀, 카페시타빈, 시스플라틴, 파클리탁셀, 도세탁셀, 또는 이리노테칸 리포솜과 조합하여 사용된다.

[0677] 일 구현예에서, 암은 전립선암이다. CD138은 전립선암에서 발현된다(Ledezma *et al. Asian J Androl.* 2011; 13: 476-480; Shariat *et al. BJU Int.* 2008; 101:232-237; Kiviniemi *et al. Apmis.* 2004; 112: 89-97; Zellweger et al. *Prostate*. 2003; 55: 20-29). 일 구현예에서, 전립선암은 선암종, 이행 세포(또는 요로상피)암, 편평 세포 암, 또는 소세포 전립선암이다. 본원에 기재된 항-CD138 항체 분자는 전립선암을 치료하기 위해 단독으로 또는 제2 치료제, 절차, 또는 양식과 조합하여 사용될 수 있다. 일 구현예에서, 항-CD138 항체 분자는 수술, 방사선 요법, 냉동요법, 호르몬 요법(예컨대, 고환절제술, LHRH 작용제(예컨대, 류프롤리드, 고세렐린, 트립토렐린, 또는 히스트렐린), LHRH 길항제(예컨대, 데가렐릭스), CYP17 억제제(예컨대, 아비라테론), 항-안드로겐(예컨대, 플루타미드, 비칼루타미드, 닐루타미드, 또는 엔잘루타미드), 에스트로겐, 또는 케토코나졸(ketoconazole)), 화학요법(예컨대, 도세탁셀, 카바지탁셀(cabazitaxel), 미톡산트론, 또는 에스트라무스틴), 백신 치료(예컨대, 시푸류셀-T(Sipuleucel-T)), 또는 골 지향적 치료(예컨대, 비스포스포네이트(예컨대, 졸렌드론산), 데노수맙(denosumab), 코르티코스테로이드(예컨대, 프레드니손 또는 덱사메타손), 외부 방사선 요법, 방사성의약품(예컨대, 스트론튬-89, 사마륨-153, 또는 라듐-223), 또는 이의 조합과 조합하여 사용된다.

[0678] 일 구현예에서, 암은 두경부암이다. CD138은 두경부암에서 발현된다(Anttonen *et al. Br J Cancer.* 1999; 79: 558-564; Inki *et al. Br J Cancer.* 1994; 70: 319-323). 일 구현예에서, 두경부암은 편평 세포 암종이다. 본원에 기재된 항-CD138 항체 분자는 두경부암을 치료하기 위해 단독으로 또는 제2 치료제, 절차, 또는 양식과 조합하여 사용될 수 있다. 일 구현예에서, 항-CD138 항체 분자는 수술, 방사선 요법, 화학요법(예컨대, 메토트렉세이트, 블레오마이신, 또는 도세탁셀), 표적화된 요법(예컨대, 세툭시맙), 면역요법(예컨대, PD-1 억제제(예컨대, 니볼루맙 또는 펨브롤리주맙)), 또는 이의 조합과 조합하여 사용된다.

[0679] 일 구현예에서, 암은 갑상선암이다. CD138은 갑상선암에서 발현된다(Oh & Park. *J Korean Med Sci.* 2006; 21: 397-405). 일 구현예에서, 갑상선암은 유두 암종, 여포 암종, 휘틀 세포 암종, 수질 갑상선암종, 또는 역형성 암종이다. 본원에 기재된 항-CD138 항체 분자는 갑상선암을 치료하기 위해 단독으로 또는 제2 치료제, 절차, 또는 양식과 조합하여 사용될 수 있다. 일 구현예에서, 항-CD138 항체 분자는 수술, 방사성 요오드 치료, 갑상선 호르몬 요법, 방사선 요법, 화학요법, 표적화된 요법(예컨대, 키나아제 억제제(예컨대, 소라페닙 또는 렌바티닙), 또는 이의 조합과 조합하여 사용된다.

[0680] 일 구현예에서, 암은 만성 림프구성 백혈병(CLL)이다. CD138은 만성 림프구성 백혈병 암에서 발현된다(Jilani *et al. Int J Lab Hematol.* 2009; 31:97-105). 본원에 기재된 항-CD138 항체 분자는 갑상선암을 치료하기 위해 단독으로 또는 제2 치료제, 절차, 또는 양식과 조합하여 사용될 수 있다. 일 구현예에서, 항-CD138 항체 분자는 화학요법(예컨대, 퓨린 유사체(예컨대, 플루다라빈, 펜토스타틴, 또는 클라드리빈), 알킬화제(예컨대, 클로람부실, 사이클로포스파미드, 또는 벤다무스틴), 코르티코스테로이드(예컨대, 프레드니손, 메틸프레드니솔론, 또는 덱사메타손), 독소루비신, 메토트렉세이트, 옥살리플라틴, 빈크리스틴, 에토포시드, 및 시타라빈), 항-CD20 항체(리툭시맙, 오비누투주맙, 또는 오파투무맙), 항-CD52 항체(예컨대, 알렘투주맙), 표적화된 요법(예컨대, 이브루티닙, 이델라리십, 또는 베네토클락스(venetoclax)), 줄기 세포 이식(SCT), 또는 이의 조합과 조합하여 사용된다.

[0681] 일 구현예에서, 암은 림프종(예컨대, 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL))이다. CD138은 DLBCL에서 발현된다(Oh & Park. J Korean Med Sci. 2006; 21: 397-405; Bodoor *et al. Asian Pac J Cancer Prev.* 2012; 13: 3037-3046). 본원에 기재된 항-CD138 항체 분자는 DLBCL을 치료하기 위해 단독으로 또는 제2 치료제, 절차, 또는 양식과 조합하여 사용될 수 있다. 일 구현예에서, 항-CD138 항체 분자는 화학요법(예컨대, 알킬화제(예컨대, 사이클로포스파미드, 클로람부실, 벤다무스틴, 또는 이포스파미드), 코르티코스테로이드(예컨대, 프레드니손 또는 덱사메타손), 백금 약물(시스플라틴, 카르보플라틴, 또는 옥살리플라틴), 퓨린 유사체(예컨대, 플루다라빈, 펜토스타틴, 또는 클라드리빈), 항대사물질(예컨대, 시타라빈, 젬시타빈, 메토트렉세이트, 또는 프랄라트렉세이트), 빈크리스틴, 독소루비신, 미톡산트론, 에토포시드, 또는 블레오마이신), 면역요법(예컨대, 항-CD20 항체(리툭시맙, 오비누투주맙, 또는 오파투무맙), 항-CD52 항체(예컨대, 알렘투주맙), 항-CD30 항체(예컨대, 브렌툭시맙 베도틴), 인터페론, 면역조절 약물(예컨대, 탈리도미드 또는 레날리도미드), 표적화된 요법(예컨대, 프로테아좀 억제제(예컨대, 보르테조밉), 히스톤 데아세틸라아제(HDAC) 억제제(예컨대, 로미뎁신 또는 벨리노스타트), 또는 키나아제 억제제(예컨대, 이브루티닙 또는 이델라리십)), 방사선 요법, 줄기 세포 이식

(SCT), 또는 이의 조합과 조합하여 사용된다.

[0682] 일 구현예에서, 암은 호지킨 림프종이다. CD138은 호지킨 림프종에서 발현된다(Gharbaran *et al. J Hematol Oncol.* 2013; 6:62; Vassilakopoulos *et al. Anticancer Res.* 2005; 25: 4743-4746). 본원에 기재된 항-CD138 항체 분자는 호지킨 림프종을 치료하기 위해 단독으로 또는 제2 치료제, 절차, 또는 양식과 조합하여 사용될 수 있다. 일 구현예에서, 항-CD138 항체 분자는 화학요법(예컨대, 독소루비신, 블레오마이신, 빈블라스틴, 다카르바진, 에토포시드, 사이클로포스파미드, 빈크리스틴, 프로카르바진, 프레드니손, 메클로레타민, 빈크리스틴, 또는 빈블라스틴), 방사선 요법, 면역요법(예컨대, 항-CD30 항체(예컨대, 브렌툭시맙 베도틴)), 줄기 세포 이식, 또는 이의 조합과 조합하여 사용된다.

[0683] 일 구현예에서, 항체 분자는 전암성 병태를 치료 또는 예방하는 데 사용된다. 전악성 조건, 잠재적으로 전암성 병태, 또는 잠재적으로 전악성 조건으로도 알려진 전암성 병태는 암 위험 증가와 관련된 세포의 무질서한 형태의 상태를 지칭한다. 치료되지 않은 상태로 두면, 전암성 병태는 암으로 이어질 수 있다. 일 구현예에서, 전악성 병변은 현미경 검사 하에 비정상적으로 보이는 형태학적으로 비정형적인 조직이며, 여기서 암은 겉보기에 정상인 대응물보다 더 많이 발생할 가능성이 있다. 일 구현예에서, 전암성 병태는 무증상 골수종이다. 일 구현예에서, 전암성 병태는 의미불명의 단클론 감마글로불린병증(MGUS)이다. 전암성 병태의 다른 예는, 비제한적으로, 광선각화증(actinic keratosis), 바렛 식도(Barrett's esophagus), 위축성 위염(atrophic gastritis), 관 상피내 암종, 선천성 각화이상(dyskeratosis congenital), 철분결핍성 연하곤란(sideropenic dysphagia), 편평태선(lichen planus), 구강 점막하 섬유증, 일광 탄력섬유증(solar elastosis), 자궁경부 이형성증, 백반증(leukoplakia), 및 홍색판(erythroplakia)을 포함한다.

[0684] *다발성 골수종*

[0685] 본원에 기재된 인간화 항체 분자는 다발성 골수종을 치료 또는 예방하는 데 사용될 수 있다.

[0686] 형질 세포 골수종으로도 알려진 다발성 골수종(MM)은 형질 세포의 암으로서, 정상적으로 항체를 생산하는 것을 담당한다(Raab *et al. Lancet.* 2009; 374(9686): 324-39). 다발성 골수종은 전형적으로 골수에서 단클론 형질 세포(PC)의 제어되지 않은 증식의 악성 장애로서 간주된다. 이 혈액학적 악성종양은 임상적으로, 예를 들어, 주로 신장에서 발생하는, 단클론 면역글로불린의 과생산, 골용해성 골 질환, 빈혈, 면역억제 및 말단 기관 손상을 특징으로 한다. 지난 수십 년 동안 MM 환자의 치료에서 고무적인 치료적 진전이 있었다. 이러한 진전에도 불구하고, 다발성 골수종은 높은 재발률 또는 치료 내성으로 인해 대부분의 환자에서 난치병으로 남아 있다. MM은 미국에서 새로 진단된 모든 암의 약 2% 및 혈액학적 악성종양의 대략 13%를 차지하는 두 번째 주요 혈액암(전세계적으로)이며, 2018년에 30,000건이 넘는 새로운 사례의 보수적 추정치는 대략 13,000건의 사망으로 이어졌다. 다발성 골수종 및 유사한 질환 메커니즘을 공유하는 다른 형질 세포 장애를 치료, 예방 및 진단하기 위한 새로운 접근법의 개발에 대한 높은 충족되지 않은 요구가 있다. 이론에 구속되기를 바라지 않지만, 일 구현예에서, 안전하고 효과적인 제제의 사용을 통한 질환 치료에서의 조기 개입의 전망은 또한 떠오르는 매력적인 전략인 것으로 여겨진다. 본원에 기재된 항-CD138 항체 분자를 사용하는 요법과 같은 신규한 표적화된 요법은 적어도 이 점에서 유익할 수 있다.

[0687] 다발성 골수종의 징후 또는 증상은, 예컨대, 뼈 통증, 빈혈(예컨대, 정상적혈구 및/또는 정상색소 빈혈), 신부전(예컨대, 급성 또는 만성 신부전), 감염(예컨대, 폐렴 또는 신우신염), 신경학적 증상(예컨대, 쇠약, 착란, 피로, 두통, 시각 변화, 망막병증, 신경근 통증(radicular pain), 장 또는 방광 제어 상실, 손목 터널 증후군, 또는 하반신 마비)을 포함한다.

[0688] 다발성 골수종에 대한 위험 인자는, 예컨대, 무증상 골수종(증상이 없는 골수종으로도 알려짐), 의미불명의 단클론 감마글로불린병증(MGUS), 비만, 또는 가족의 소인을 포함한다. 일 구현예에서, 본원에 기재된 항-CD138 항체 분자는 무증상 골수종 또는 MGUS가 다발성 골수종으로 진행하는 것을 감소(예컨대, 예방)하는 데 사용될 수 있다.

[0689] 증상이 있는 골수종, 증상이 없는 골수종 및 MGUS에 대한 진단 기준은, 예컨대, 문헌[Kyle & Rajkumar *Leukemia.* 2009; 23(1): 3-9]에 기재되어 있다.

[0690] 증상이 있는 골수종에 대한 진단 기준(3개의 모든 기준은 충족되어야 함)은, 예컨대, 골수 생검 상에서 클론 형질 세포 >10% 또는 다른 조직(형질세포종)으로부터의 생검에서 (임의의 양), 혈청 또는 소변에서의 단클론 단백질(골수종 단백질)(진정한 비분비성 골수종의 경우 제외), 및 형질 세포 장애(일반적으로 약어 "CRAB"로 지칭되는 관련된 기관 또는 조직 손상)와 관련하여 느껴지는 말단 기관 손상의 증거: 고칼슘혈증(보정된 칼슘 >2.75

mmol/l, >11 mg/dL), 골수종으로 인한 신부전, 빈혈(헤모글로빈 <10 g/dl), 골 병변(용해성 병변 또는 압박 골절이 있는 골다공증)을 포함한다. 증상이 없는/무증상 골수종에 대한 진단 기준은, 예컨대, 혈청 M 단백질 >30 g/l(3 g/dL) 및/또는 골수 생검 상에서 클론 형질 세포 >10% 및 골수종 관련 기관 또는 조직 손상이 없음을 포함한다. 의미불명의 단클론 감마글로불린병증(MGUS)에 대한 진단 기준은, 예컨대, 혈청 파라단백질 <30 g/l(3 g/dL) 및 골수 생검 상에서 클론 형질 세포 <10% 및 골수종 관련된 기관 또는 조직 손상 또는 관련된 B-세포 림프증식성 장애가 없음을 포함한다.

[0691] 관련된 병태는, 예컨대, 고립성 형질세포종, 형질 세포 이상(예컨대, AL 아밀로이드증), 및 말초 신경병증, 장기종대(organomegaly), 내분비병증(endocrinopathy), 단클론 형질 세포 장애, 및 피부 변화를 포함한다.

[0692] 골수종에 대한 국제 병기분류 시스템(ISS)은, 예컨대, 문헌[Greipp *et al. J Clin Oncol.* 2005; 23(15): 3412-20]에 기재되어 있다. 예를 들어, ISS는 다음을 포함한다: 병기 I: β2 마이크로글로불린(β2M) < 3.5 mg/L, 알부민 ≥3.5 g/dL; 병기 II: β2M < 3.5 mg/L 및 알부민 < 3.5 g/dL; 또는 혈청 알부민에 관계없이 β2M 3.5-5.5 mg/L; 병기 III: β2M ≥5.5 mg/L.

[0693] ISS는 듀리-새먼(Durie-Salmon) 병기분류 시스템과 함께 사용될 수 있다. 듀리-새먼 병기분류 시스템은, 예컨대, 문헌[Durie & Salmon Cancer. 1975; 36(3):842-54]에 기재되어 있다. 예를 들어, 듀리-새먼 병기분류 시스템은 다음을 포함한다: 병기 I(Hb > 10g/dL, 정상 칼슘, 골격 조사: 정상 또는 단일 형질세포종 또는 골다공증, 혈청 파라단백질 수준 < 5 g/dL (IgG인 경우), < 3 g/dL (IgA인 경우), 소변 경쇄 배설 < 4 g/24h 모두); 병기 II(I 또는 II의 기준을 만족하지 않음); 병기 III(Hb < 8.5g/dL, 높은 칼슘 > 12 mg/dL, 골격 조사: 3개 이상의 용해성 골 병변, 혈청 파라단백질 > 7g/dL (IgG인 경우), > 5 g/dL (IgA인 경우), 소변 경쇄 배설 > 12g/24h 중 하나 이상). 듀리-새먼 병기분류 시스템의 병기 I, II, 및 III은 혈청 크레아틴에 따라 A 또는 B로 나뉠 수 있다: A: 혈청 크레아틴 < 2 mg/dL(< 177 μmol/L); B: 혈청 크레아틴 > 2 mg/dL(> 177 μmol/L).

[0694] 본원에 기재된 항-CD138 항체 분자와 조합하여 사용될 수 있는 다발성 골수종을 위한 다른 치료는, 예컨대, 프로테아제 억제제(예컨대, 보르테조밉(VELCADE®), 카르필조밉(KYPROLIS®), 또는 익사조밉(NINLARO®)), 면역조절제(예컨대, 탈리도미드(THALOMID®), 레날리도미드(REVLIMID®), 또는 포말리도미드(POMALYST®)), 화학요법(예컨대, 멜팔란, 빈크리스틴(ONCOVIN®), 사이클로포스파미드, 에토포시드, 독소루비신(ADRIAMYCIN®), 리포솜 독소루비신(DOXIL®), 또는 벤다무스틴(TREANDA®)), 코르티코스테로이드(예컨대, 프레드니손 또는 덱사메타손), 히스톤 데아세틸라아제(HDAC) 억제제(예컨대, 파노비노스타트(FARYDAK®), 항-CD38 항체(예컨대, 다라투무맙(DARZALEX®)), 항-SLAMF7 항체(예컨대, 엘로투주맙(EMPLICITI®)), 인터페론, 또는 골수 이식(예컨대, 자가 줄기 세포 이식(ASCT) 또는 동종이계 줄기 세포 이식), 비스포스포네이트(예컨대, 파미드로네이트(AREDIA®) 및 졸레드론산(ZOMETA®), 방사선 요법, 수술, 정맥내 면역글로불린(IVIG), 낮은 혈구 수에 대한 치료(예컨대, 에리트로포이에틴(PROCRIT®) 또는 다르베포이에틴(ARANESP®), 혈장반출술, 또는 이의 조합을 포함한다.

[0695] 다발성 골수종을 치료하기 위해 본원에 기재된 항-CD138 항체 분자와 조합하여 사용될 수 있는 예시적인 조합 요법은, 비제한적으로, 탈리도미드 또는 보르테조밉이 있거나 없는, 멜팔란 및 프레드니손(MP); 빈크리스틴, 독소루비신(ADRIAMYCIN®), 및 덱사메타손(VAD); 탈리도미드(또는 레날리도미드) 및 덱사메타손; 보르테조밉, 독소루비신, 및 덱사메타손; 보르테조밉, 덱사메타손, 및 탈리도미드(또는 레날리도미드); 리포솜 독소루비신, 빈크리스틴, 및 덱사메타손; 카르필조밉, 레날리도미드, 및 덱사메타손; 덱사메타손, 사이클로포스파미드, 에토포시드, 및 시스플라틴(DCEP); 보르테조밉이 있거나 없는, 덱사메타손, 탈리도미드, 시스플라틴, 독소루비신, 사이클로포스파미드, 및 에토포시드(DT-PACE); 파노비노스타트, 보르테조밉, 및 덱사메타손; 익사조밉, 레날리도미드; 및 덱사메타손, 및 엘로투주맙, 레날리도미드, 및 덱사메타손을 포함한다.

[0696] **조합 요법**

[0697] 본원에 기재된 인간화 항체 분자는 다른 요법과 조합하여 사용될 수 있다. 예를 들어, 조합 요법은 하나 이상의 추가의 치료제, 예컨대, 본원에 기재된 하나 이상의 추가의 치료제와 공동 제제화되고/거나 공동 투여되는 항체 분자를 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 항체 분자는 다른 치료적 치료 양상, 예컨대, 본원에 기재된 다른 치료적 치료 양상과 조합하여 투여된다. 이러한 조합 요법은 유리하게는 투여된 치료제의 더 낮은 투여량을 이용하므로, 다양한 단일요법과 관련된 가능한 독성 또는 합병증을 피할 수 있다.

[0698] 본원에 사용된 바와 같이, "조합"으로 투여되는 것은 대상체가 장애를 앓기 전 또는 그 과정 동안 2개(또는 이상)의 상이한 치료가 대상체에게 전달된다는 것을 의미한다. 일 구현예에서, 2개 이상의 치료는, 예컨대 대상체가 장애를 갖거나 장애로 진단되기 전에 예방적으로 전달된다. 또 다른 구현예에서, 2개 이상의 치료는 대상체

가 장애로 발전하거나 진단된 후에 전달된다. 일부 구현예에서, 한 가지 치료의 전달은 두 번째 전달이 시작될 때 여전히 발생하므로, 중복이 있다. 이것은 때때로 "동시" 또는 "동시 전달"로 본원에 언급된다. 다른 구현예에서, 한 가지 치료의 전달은 다른 치료의 전달이 시작되기 전에 종료된다. 어느 하나의 경우의 일부 구현예에서, 치료는 조합 투여로 인해 더 효과적이다. 예를 들어, 두 번째 치료가 더 효과적이며, 예컨대, 더 적은 두 번째 치료로 동등한 효과가 나타나거나, 또는 두 번째 치료는 두 번째 치료가 첫 번째 치료의 부재하에 투여되는 경우에 나타나는 것보다 더 큰 정도로 증상을 감소시키거나, 또는 첫 번째 치료에서 유사한 상황이 나타난다. 일부 구현예에서, 전달은 증상, 또는 장애와 관련된 다른 파라미터의 감소가 다른 것의 부재하에 전달된 한 가지 치료로 관찰되는 것보다 크도록 하는 것이다. 2개 이상의 치료의 효과는 부분적으로 상가적이거나, 완전히 상가적이거나, 또는 상가보다 더 클 수 있다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 치료의 효과는 상승적일 수 있다. 전달은 전달된 첫 번째 치료의 효과가 두 번째가 전달될 때 여전히 감지되도록 할 수 있다.

[0699] 특정 구현예에서, 추가의 제제는 제2 항체 분자, 예컨대, 제1 항체 분자와 상이한 항체 분자이다. 조합에서 사용될 수 있는 예시적인 항체 분자는, 비제한적으로, 표 1, 2, 또는 6에 열거된 항체 분자의 임의의 조합을 포함한다.

[0700] 일 구현예에서, 항체 분자는 골수종, 예컨대, 다발성 골수종을 치료 또는 예방하기 위해 제2 요법과 조합하여 투여된다.

[0701] 일 구현예에서, 항체 분자는 프로테아제 억제제와 조합하여 투여된다. 예시적인 프로테아제 억제제는, 예컨대, 보르테조밉(VELCADE®), 카르필조밉(KYPROLIS®), 및 익사조밉(NINLARO®)을 포함한다.

[0702] 일 구현예에서, 항체 분자는 면역조절제와 조합하여 투여된다. 예시적인 면역조절제는, 예컨대, 탈리도미드(THALOMID®), 레날리도미드(REVLIMID®), 및 포말리도미드(POMALYST®)를 포함한다.

[0703] 일 구현예에서, 항체 분자는 화학치료제와 조합하여 투여된다. 예시적인 화학치료제는, 예컨대, 멜팔란, 빈크리스틴(ONCOVIN®), 사이클로포스파미드, 에토포시드, 독소루비신(ADRIAMYCIN®), 리포솜 독소루비신(DOXIL®), 및 벤다무스틴(TREANDA®)을 포함한다.

[0704] 일 구현예에서, 항체 분자는 코르티코스테로이드, 예컨대, 프레드니손 및 덱사메타손과 조합하여 투여된다.

[0705] 일 구현예에서, 항체 분자는 히스톤 데아세틸라아제(HDAC) 억제제, 예컨대, 파노비노스타트(FARYDAK®)와 조합하여 투여된다.

[0706] 일 구현예에서, 항체 분자는 항-CD38 항체, 예컨대, 다라투무맙(DARZALEX®)과 조합하여 투여된다.

[0707] 일 구현예에서, 항체 분자는 항-SLAMF7 항체, 예컨대, 엘로투주맙(EMPLICITI®)과 조합하여 투여된다.

[0708] 일 구현예에서, 항체 분자는 인터페론과 조합하여 투여된다.

[0709] 일 구현예에서, 항체 분자는 골수 이식(예컨대, 자가 줄기 세포 이식(ASCT) 또는 동종이계 줄기 세포 이식)과 조합하여 투여된다.

[0710] 일 구현예에서, 항체 분자는 비스포스포네이트, 예컨대, 파미드로네이트(AREDIA®) 또는 졸레드론산(ZOMETA®)과 조합하여 투여된다.

[0711] 일 구현예에서, 항체 분자는 방사선 요법과 조합하여 투여된다.

[0712] 일 구현예에서, 항체 분자는 수술과 조합하여 투여된다.

[0713] 일 구현예에서, 항체 분자는 정맥내 면역글로불린(IVIG)과 조합하여 투여된다.

[0714] 일 구현예에서, 항체 분자는 낮은 혈구 수에 대한 치료, 예컨대, 에리트로포이에틴(PROCRIT®) 또는 다르베포이에틴(ARANESP®)과 조합하여 투여된다.

[0715] 일 구현예에서, 항체 분자는 혈장반출술과 조합하여 투여된다.

[0716] 일 구현예에서, 항체 분자는 탈리도미드 또는 보르테조밉이 있거나 없는, 멜팔란 및 프레드니손(MP)과 조합하여 투여된다.

[0717] 일 구현예에서, 항체 분자는 빈크리스틴, 독소루비신(ADRIAMYCIN®), 및 덱사메타손(VAD)과 조합하여 투여된다.

[0718] 일 구현예에서, 항체 분자는 탈리도미드(또는 레날리도미드) 및 덱사메타손과 조합하여 투여된다.

[0719] 일 구현예에서, 항체 분자는 보르테조밉, 독소루비신, 및 덱사메타손과 조합하여 투여된다.

[0720] 일 구현예에서, 항체 분자는 보르테조밉, 덱사메타손, 및 탈리도미드(또는 레날리도미드)와 조합하여 투여된다.

[0721] 일 구현예에서, 항체 분자는 리포솜 독소루비신, 빈크리스틴, 및 덱사메타손과 조합하여 투여된다;

[0722] 일 구현예에서, 항체 분자는 카르필조밉, 레날리도미드, 및 덱사메타손과 조합하여 투여된다.

[0723] 일 구현예에서, 항체 분자는 덱사메타손, 사이클로포스파미드, 에토포시드, 및 시스플라틴(DCEP)과 조합하여 투여된다.

[0724] 일 구현예에서, 항체 분자는 보르테조밉이 있거나 없는, 덱사메타손, 탈리도미드, 시스플라틴, 독소루비신, 사이클로포스파미드, 및 에토포시드(DT-PACE)와 조합하여 투여된다.

[0725] 일 구현예에서, 항체 분자는 파노비노스타트, 보르테조밉, 및 덱사메타손과 조합하여 투여된다.

[0726] 일 구현예에서, 항체 분자는 익사조밉, 레날리도미드, 및 덱사메타손과 조합하여 투여된다.

[0727] 일 구현예에서, 항체 분자는 엘로투주맙, 레날리도미드, 및 덱사메타손과 조합하여 투여된다.

[0728] 일 구현예에서, 항체 분자는 CD138 경로를 표적화하는 제2 제제와 조합하여 투여된다. CD138 경로를 표적화하는 예시적인 제제는, 예컨대, CD138의 세포외 도메인을 표적화하는 제제(예컨대, 신스타틴, BT-062-DM4(인다툭시맙 라브탄신), ^{131}I에 접합된 BB4, OC-46F2, 또는 GLVGLIFAV(서열번호: 448)), 셰드(shed) CD138을 표적화하는 제제(예컨대, NSC 405020, BB-94, PI-88, PG545, M402, SST00001, 또는 펜트락신-3), 및 CD138의 유전적 발현을 표적화하는 제제(예컨대, 올-트랜스 레티노산, 니메술리드, 졸렌드론산, 또는 이마티닙)를 포함한다. CD138 경로를 표적화하는 다른 제제는, 예컨대, 문헌[Akl *et al. Oncotarget*. 2015; 6(30):28693-28715]에 기재되어 있으며, 이의 내용은 그 전체가 참조로 포함되어 있다.

[0729] 일 구현예에서, 항체 분자는 예컨대, 다발성 골수종(예컨대, 재발성 다발성 골수종)을 치료하기 위해, 레날리도미드 및/또는 덱사메타손과 조합하여 투여된다.

[0730] 일 구현예에서, 항체 분자는 고형 종양(예컨대, 진행성 고형 종양)을 치료하기 위해, FGFR2 길항제(예컨대, 항-FGFR2 항체, 예컨대, FPA144)와 조합하여 투여된다.

[0731] 일 구현예에서, 항체 분자는 예컨대, 호지킨 림프종(예컨대, 재발성 또는 난치성 호지킨 림프종)을 치료하기 위해, $\alpha_v\beta_3$ 억제제(예컨대, 인테그린 $\alpha_v\beta_3$에 대한 ADC, 예컨대, 브렌툭시맙 베도틴)와 조합하여 투여된다.

[0732] 일 구현예에서, 항체 분자는 예컨대, 다발성 골수종(예컨대, 진행성 다발성 골수종)을 치료하기 위해, 헤파린 또는 헤파라나아제 억제제(예컨대, 로네파르스타트(SST0001))와 조합하여 투여된다.

[0733] 일 구현예에서, 항체 분자는 예컨대, 암(예컨대, 진행성 암)을 치료하기 위해, VEGFR 억제제(예컨대, 베바시주맙 또는 세디라닙)와 조합하여 투여된다.

[0734] 일 구현예에서, 항체 분자는 예컨대, 고형 종양을 치료하기 위해, Wnt 신호전달 경로 억제제(예컨대, 이파프리셉트(OMP-54F28))와 조합하여 투여된다.

[0735] 일 구현예에서, 항체 분자는 예컨대, 고형 종양, 예컨대, 폐암(예컨대, 비소 세포 폐암, 예컨대, KRAS 돌연변이를 갖는 비소 세포 폐암)을 치료하기 위해, FAK 억제제(예컨대, 데팍티닙(VS-6063) 또는 GSK2256098)와 조합하여 투여된다.

[0736] 일 구현예에서, 항체 분자는 예컨대, 췌장암(예컨대, 전이성 췌장암)을 치료하기 위해, 글리코사미노글리칸 또는 헤파라나아제 억제제(예컨대, 네쿠파라닙(M402))와 조합하여, 선택적으로, 추가로 화학치료제(예컨대, nab-파클리탁셀 또는 젬시타빈)와 조합하여 투여된다.

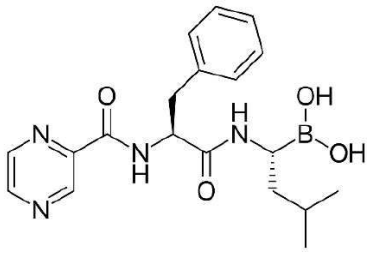
[0737] 일 구현예에서, 항체 분자는 예컨대, 암(예컨대, 흑색종)을 치료하기 위해, 만노스 올리고당, 또는 FGF, 헤파라나아제, 및/또는 VEGF 억제제(예컨대, 무파르포스타트(PI-88))와 조합하여 투여된다.

[0738] 일 구현예에서, 항체 분자는 예컨대, 고형 종양(예컨대, 진행성 고형 종양)을 치료하기 위해, 화학적으로 변형된 헤파린 설페이트/헤파라나아제 억제제(예컨대, PG545)와 조합하여 투여된다.

[0739] 일 구현예에서, 항체 분자는 예컨대, 악성 흉막 삼출을 치료하기 위해, 아미노산 또는 매트릭스 메탈로프로테아제 억제제(예컨대, 흉막내 바티마스타트(BB-94))와 조합하여 투여된다.

[0740] 일 구현예에서, 항체 분자는 예컨대, 다발성 골수종(예컨대, 재발성 및/또는 난치성 다발성 골수종)을 치료하기 위해, 키메라 항-CD138 항원 수용체 변형된 T 세포와 조합하여 투여된다.

[0741] 일 구현예에서, 항체 분자는 프로테아좀 억제제와 조합하여 투여된다. 일 구현예에서, 프로테아좀 억제제는 보르테조밉을 포함한다. 일 구현예에서, 프로테아좀 억제제는 하기 식을 갖는 화합물

[0742] 

, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 전구약물, 입체이성질체, 또는 호변체를 포함한다.

[0743] 보르테조밉(VELCADE®, LDP 341, MLN341, 또는 PS-341로도 알려짐)은 인간에서 사용되는 항암 약물 및 첫 번째 치료적 프로테아좀 억제제이다. 프로테아좀은 잘못 접히거나, 손상되거나, 또는 잠재적으로 독성이 있는 단백질을 분해하고 세포가 이러한 단백질의 농도 및 전환을 조절하는 대사 및 항상성 메커니즘을 구성하는 고차 효소 복합체이다. 일부 암에서, 이러한 항상성은 불균형이어서 정상적으로 암 세포를 사멸시키거나 세포 성장을 제어하는 기능을 하는 단백질(예컨대, 면역프로테아좀)의 부적절한 분해를 초래한다. 보르테조밉은 이 과정을 조절하고 암 세포의 아폽토시스촉진 또는 면역 기반 사멸을 촉진한다. 그것은 부분적으로 언폴딩된 단백질 반응(UPR)을 촉진함으로써 그렇게 한다. 일 구현예에서, 보르테조밉은 [(1R)-3-메틸-1-[[(2S)-1-옥소-3-페닐-2-[(피라지닐카르보닐)아미노]프로필]아미노]부틸]보론산의 화학적 구조를 갖는다.

[0744] 보르테조밉은 재발성 다발성 골수종 및 맨틀 세포 림프종의 치료용으로 미국 및 유럽에서 승인되어 있다. 임상 연구는 초기 요법으로서, 유지 요법으로서, 또는 이전에 치료된 다발성 골수종에 대한 2차 요법으로서 보르테조밉의 사용에서 부분적인 이점을 보였다. 상기 약물은 보다 전형적으로 덱사메타손(VD)과 조합하여 사용되거나 또는 3개 약물 조합, 예컨대, VELCADE-REVLIMID(레날리도미드)-덱사메타손(VRD)의 일부로서 사용된다.

[0745] 다른 장애를 치료하거나 예방하기 위해 본원에 기재된 항체 분자 또는 조성물과 조합하여 사용될 수 있는 예시적인 요법은 또한 본원의 "장애를 치료하거나 예방하는 방법"의 섹션에 기재되어 있다.

[0746] **진단 방법**

[0747] 일 양태에서, 본 개시내용은 시험관내(예컨대, 생물학적 샘플, 예컨대 생검 또는 혈액 샘플에서) 또는 생체내(예컨대, 대상체에서 생체내 이미징)에서 CD138의 존재를 검출하기 위한 진단 방법을 제공한다. 상기 방법은: (i) 샘플을 본원에 기재된 인간화 항-CD138 항체 분자와 접촉시키거나, 또는 대상체에게 항체 분자를 투여하는 단계; (선택적으로) (ii) 참조 샘플, 예컨대, 대조군 샘플(예컨대, 대조군 생물학적 샘플, 예컨대 생검 또는 혈액 샘플) 또는 대조군 대상체를 본원에 기재된 항체 분자와 접촉시키는 단계; 및 (iii) 샘플 또는 대상체, 또는 대조군 샘플 또는 대상체에서 항체 분자 및 CD138 사이에 복합체의 형성을 검출하는 단계로서, 대조군 샘플 또는 대상체 대비 샘플 또는 대상체에서 복합체의 형성의 변화, 예컨대, 통계학적으로 유의한 변화는 샘플 내의 CD138의 존재를 나타내는 것인 단계를 포함한다. 항체 분자는 결합되거나 결합되지 않은 항체 분자의 검출을 용이하게 하기 위해 검출가능한 물질로 직접 또는 간접적으로 표지될 수 있다. 적합한 검출가능한 물질은, 상기에 기재되고 하기에 더 상세히 기재된 다양한 효소, 보결족, 형광 물질, 발광 물질 및 방사성 물질을 포함한다.

[0748] 용어 "샘플"은 폴리펩타이드(예컨대, CD138) 또는 폴리펩타이드를 코딩하는 핵산을 검출하는 데 사용되는 샘플을 지칭하므로, 비제한적으로, 세포, 세포 용해물, 세포의 단백질 또는 막 추출물, 체액, 예컨대 혈액, 또는 조직 샘플, 예컨대 생검을 포함한다.

[0749] 항체 분자, 및 CD138 사이의 복합체 형성은 CD138에 결합된 항체 분자 또는 결합되지 않은 항체 분자를 측정하거나 시각화함으로써 검출될 수 있다. 임의의 적합한 검출 분석이 사용될 수 있고, 통상적인 검출 분석은 효소 결합 면역흡착 분석(ELISA), 방사선면역분석(RIA) 또는 조직 면역조직화학을 포함한다. 항체 분자를 표지화하는 것으로 대안으로서, CD138의 존재는 검출가능한 물질로 표지된 표준 및 표지되지 않은 항체 분자를 이용하는 경

쟁 면역분석에 의해 샘플에서 분석될 수 있다. 이 분석에서, 생물학적 샘플, 표지된 표준 및 항체 분자는 조합되고, 표지되지 않은 결합 분자에 결합된 표지된 표준의 양이 결정된다. 샘플 내의 CD138의 양은 항체 분자에 결합된 표지된 표준의 양에 반비례한다.

[0750] 본원에 기재된 항-CD138 항체 분자는 본원에 기재된 항-CD138 항체 분자에 의해 치료 또는 예방될 수 있는 장애를 진단하는 데 사용될 수 있다. 본원에 기재된 검출 또는 진단 방법은 본원에 기재된 장애를 치료 또는 예방하기 위해 본원에 기재된 다른 방법과 조합하여 사용될 수 있다.

[0751] 본 개시내용은 또한 하기 번호를 매긴 단락 중 어느 것을 포함한다:

[0752] 1. (a) 중쇄 가변 영역(VH)으로서, VH는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하고, VH는

[0753] (i) 본원에 기재된 항-CD138 단클론 항체(예컨대, 표 1, 2, 또는 6에 열거된 바와 같은, 예컨대, 항체 3820, 3821, 3826, 4221, 4226, 4320, 4321, 4322, 4326, 4421, 4520, 4521, 4526, 3522, 3621, 3822, 3825, 또는 4422 중 어느 것)의 HCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1;

[0754] (ii) 항-CD138 항체의 HCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는

[0755] (iii) 항-CD138 항체의 HCDR3의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3

[0756] 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하는 것인 중쇄 가변 영역; 또는

[0757] (b) 경쇄 가변 영역(VL)으로서, VL은 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하고, VL은

[0758] (i) 항-CD138 항체의 LCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1;

[0759] (ii) 항-CD138 항체의 LCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는

[0760] (iii) 항-CD138 항체의 LCDR3의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0761] 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하는 것인 경쇄 가변 영역

[0762] 중 하나 또는 둘 모두를 포함하는 항-CD138 항체 분자.

[0763] 2. 단락 1에 있어서, VH는

[0764] (i) 항-CD138 항체의 HCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1;

[0765] (ii) 항-CD138 항체의 HCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및

[0766] (iii) 항-CD138 항체의 HCDR3의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3

[0767] 을 포함하는 것인 항체 분자.

[0768] 3. 단락 1 또는 2에 있어서, VH는 (i) 항-CD138 항체의 HCDR1의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) 항-CD138 항체의 HCDR2의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) 항-CD138 항체의 HCDR3의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 것인 항체 분자.

[0769] 4. 단락 1 내지 3 중 어느 한 단락에 있어서, VL은

[0770] (i) 항-CD138 항체의 LCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1;

[0771] (ii) 항-CD138 항체의 LCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적

어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및

[0772] (iii) 항-CD138 항체의 LCDR3의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0773] 을 포함하는 것인 항체 분자.

[0774] 5. 단락 1 내지 4 중 어느 한 단락에 있어서, VL은 (i) 항-CD138 항체의 LCDR1의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) 항-CD138 항체의 LCDR2의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) 항-CD138 항체의 LCDR3의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 것인 항체 분자.

[0775] 6. 단락 1 내지 5 중 어느 한 단락에 있어서,

[0776] (a) (i) 항-CD138 항체의 HCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1;

[0777] (ii) 항-CD138 항체의 HCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및

[0778] (iii) 항-CD138 항체의 HCDR3의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3

[0779] 을 포함하는 VH, 및

[0780] (b) (i) 항-CD138 항체의 LCDR1의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1;

[0781] (ii) 항-CD138 항체의 LCDR2의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및

[0782] (iii) 항-CD138 항체의 LCDR3의 아미노산 서열과, 1, 2, 또는 3개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3

[0783] 을 포함하는 VL

[0784] 을 포함하는 것인 항체 분자.

[0785] 7. 단락 1 내지 6 중 어느 한 단락에 있어서,

[0786] (a) (i) 항-CD138 항체의 HCDR1의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) 항-CD138 항체의 HCDR2의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 및 (iii) 항-CD138 항체의 HCDR3의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH, 및

[0787] (b) (i) 항-CD138 항체의 LCDR1의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) 항-CD138 항체의 LCDR2의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및 (iii) 항-CD138 항체의 LCDR3의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL

[0788] 을 포함하는 것인 항체 분자.

[0789] 8. 단락 1 내지 7 중 어느 한 단락에 있어서, VH는 항-CD138 항체의 VH의 아미노산 서열과, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 것인 항체 분자.

[0790] 9. 단락 1 내지 8 중 어느 한 단락에 있어서, VH는 항-CD138 항체의 VH의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항체 분자.

[0791] 10. 단락 1 내지 9 중 어느 한 단락에 있어서, VL은 항-CD138 항체의 VL의 아미노산 서열과, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 것인 항체 분자.

[0792] 11. 단락 1 내지 10 중 어느 한 단락에 있어서, VL은 항-CD138 항체의 VL의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항체 분자.

[0793] 12. 단락 1 내지 11 중 어느 한 단락에 있어서,

[0794] (a) VH는 항-CD138 항체의 VH의 아미노산 서열과, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개

이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산을 포함하고; 및

[0795] (b) VL은 항-CD138 항체의 VH의 아미노산 서열과, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 것인 항체 분자.

[0796] 13. 단락 1 내지 12 중 어느 한 단락에 있어서, VH는 항-CD138 항체의 VH의 아미노산 서열을 포함하고, VL은 항-CD138 항체의 VL의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항체 분자.

[0797] 14. 단락 1 내지 13 중 어느 한 단락에 있어서, Fc 영역을 포함하는 것인 항체 분자.

[0798] 15. 단락 1 내지 14 중 어느 한 단락에 있어서, 항-CD138 항체의 HC의 아미노산 서열과, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄(HC)를 포함하는 것인 항체 분자.

[0799] 16. 단락 15에 있어서, HC는 항-CD138 항체의 HC의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항체 분자.

[0800] 17. 단락 1 내지 16 중 어느 한 단락에 있어서, 항-CD138 항체의 LC의 아미노산 서열과, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄(LC)를 포함하는 것인 항체 분자.

[0801] 18. 단락 17에 있어서, LC는 항-CD138 항체의 LC의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항체 분자.

[0802] 19. 단락 1 내지 18 중 어느 한 단락에 있어서,

[0803] (a) 항-CD138 항체의 HC의 아미노산 서열과, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄(HC); 및

[0804] (b) 항-CD138 항체의 LC의 아미노산 서열과, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나, 또는 적어도 85, 90, 95, 99 또는 100% 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄(LC)

[0805] 를 포함하는 것인 항체 분자.

[0806] 20. 단락 19에 있어서, HC는 항-CD138 항체의 HC의 아미노산 서열을 포함하고, LC는 항-CD138 항체의 LC의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항체 분자.

[0807] 21. (I) (a) 중쇄 가변 영역(VH)으로서, VH는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하고, VH는 (i) G-Y-N/S/T-F-A/S/T-S-Y(서열번호: 438)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) H-P-S-D-S-T(서열번호: 351)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) F-V-Y(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하는 것인 중쇄 가변 영역; 및

[0808] (b) 경쇄 가변 영역(VL)으로서, VL은 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하고, VL은 (i) K/R-A/S-S-K/Q-S-L-L-Y-K-D-G-K-T-Y-L-N(서열번호: 522)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) V-L/V-S-S/T-L/R-A/Q-S(서열번호: 523)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) Q-Q-L-V-E/Q-Y-P-Y-T(서열번호: 524)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하는 것인 경쇄 가변 영역; 또는

[0809] (II) (a) 중쇄 가변 영역(VH)으로서, VH는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3)을 포함하고, VH는 (i) S-Y-Y-I/M-H(서열번호: 525)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1; (ii) T-I-H-P-S-D-S-T-A/T-N-Y-A/N-Q-K-F-K/Q-G(서열번호: 526)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2; 또는 (iii) F-V-Y(서열번호: 508)의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하는 것인 중쇄 가변 영역; 및

[0810] (b) 경쇄 가변 영역(VL)으로서, VL은 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3)을 포함하고, VL은 (i) K/R-A/S-S-K/Q-S-L-L-Y-K-D-G-K-T-Y-L-N(서열번호: 522)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1; (ii) V-L/V-S-S/T-L/R-A/Q-S(서열번호: 523)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 또는 (iii) Q-Q-L-V-E/Q-Y-P-Y-T(서열번호: 524)의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3 중 1개, 2개, 또는 모두를 포함하는 것인 경쇄 가변 영역

[0811] 을 포함하는 항-CD138 항체 분자.

[0812] 22. 단락 1 내지 21 중 어느 한 단락에 있어서, 2개의 VH 및 2개의 VL을 포함하는 것인 항체 분자.

[0813] 23. 단락 1 내지 22 중 어느 한 단락에 있어서, 합성 항체 분자 또는 단리된 항체 분자인 항체 분자.

[0814] 24. 단락 1 내지 23 중 어느 한 단락에 있어서, 1가 항체 분자, 다가(예컨대, 2가, 3가, 또는 4가) 항체 분자, 단일특이적 분자, 또는 다중특이적(예컨대, 이중특이적, 삼중특이적, 또는 사중특이적) 항체 분자인 항체 분자.

[0815] 25. 단락 1 내지 24 중 어느 한 단락에 있어서, 인간화 항체 분자인 항체 분자.

[0816] 26. 단락 1 내지 25 중 어느 한 단락에 있어서, 인간 프레임워크 생식세포계열 서열로부터 유래된 하나 이상의 프레임워크 영역을 포함하는 것인 항체 분자.

[0817] 27. 단락 1 내지 26 중 어느 한 단락에 있어서, IgG 항체인 항체 분자.

[0818] 28. 단락 1 내지 27 중 어느 한 단락에 있어서, IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4로부터 선택된 IgG의 중쇄 불변 영역을 포함하는 것인 항체 분자.

[0819] 29. 단락 1 내지 28 중 어느 한 단락에 있어서, 카파 또는 람다 경쇄의 경쇄 불변 영역을 포함하는 것인 항체 분자.

[0820] 30. 단락 1 내지 29 중 어느 한 단락에 있어서, 신생아 수용체 FcRn에 대한 결합 친화성 및/또는 항체 분자의 반감기를 증가시키기 위해 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 Fc 영역을 포함하는 것인 항체 분자.

[0821] 31. 단락 1 내지 30 중 어느 한 단락에 있어서, 예컨대, 반감기, ADCC, CDC, 또는 ADCP 중 하나 이상을 증가시키기 위해 본원에 기재된 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 Fc 영역을 포함하는 것인 항체 분자.

[0822] 32. CD138에의 결합에 대해 본원에 기재된 항-CD138 단클론 항체(예컨대, 항체 3820, 3821, 3826, 4221, 4226, 4320, 4321, 4322, 4326, 4421, 4520, 4521, 4526, 3522, 3621, 3822, 3825, 또는 4422 중 어느 것)와 경쟁하는 항체 분자.

[0823] 33. 본원에 기재된 항-CD138 단클론 항체(예컨대, 항체 3820, 3821, 3826, 4221, 4226, 4320, 4321, 4322, 4326, 4421, 4520, 4521, 4526, 3522, 3621, 3822, 3825, 또는 4422 중 어느 것)의 에피토프와 완전히 또는 부분적으로 중첩되는 에피토프에 결합하거나 또는 실질적으로 결합하는 항체 분자.

[0824] 34. 단락 1 내지 33 중 어느 한 단락의 항체 분자를 포함하고, 선택적으로 세포독성제를 포함하고, 추가로 선택적으로 링커를 포함하는 항체 분자 약물 접합체(ADC).

[0825] 35. 단락 1 내지 33 중 어느 한 단락의 항체 분자, 또는 단락 34의 ADC를 포함하는 조성물로서, 선택적으로, 조성물은 약제학적 조성물인 조성물.

[0826] 36. 단락 35에 있어서, 약제학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함하는 것인 조성물.

[0827] 37. 단락 1 내지 33 중 어느 한 단락의 항체 분자의 중쇄 가변 영역(VH), 경쇄 가변 영역(VL), 또는 둘 모두를 코딩하는 핵산 분자.

[0828] 38. 단락 37의 핵산 분자를 포함하는 벡터.

[0829] 39. 단락 37의 핵산 분자 또는 단락 38의 벡터를 포함하는 세포로서, 선택적으로, 세포는 단리된 세포인 세포.

[0830] 40. 단락 1 내지 33 중 어느 한 단락의 항체 분자, 단락 34의 ADC, 또는 단락 35 또는 36의 조성물, 및 항체 분자 또는 조성물의 사용을 위한 설명서를 포함하는 키트.

[0831] 41. 단락 1 내지 33 중 어느 한 단락의 항체 분자, 단락 34의 ADC, 또는 단락 35 또는 36의 조성물을 포함하는 용기.

[0832] 42. 단락 33의 세포를 항체 분자의 생산을 허용하는 조건 하에 배양하여 항체 분자를 생산하는 단계를 포함하는 항-CD138 항체 분자를 생산하는 방법.

[0833] 43. 단락 36에 있어서, 항체 분자를 단리 또는 정제하는 단계를 추가로 포함하는 것인 방법.

[0834] 44. 대상체에서 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한, 단락 1 내지 33 중 어느 한 단락의 항체 분자, 단락 34의 ADC, 또는 단락 35 또는 36의 조성물.

[0835] 45. 단락 44에 있어서, 암은 혈액암인 항체 분자, ADC, 또는 조성물.

[0836] 46. 단락 44 또는 45에 있어서, 암은 다발성 골수종인 항체 분자, ADC, 또는 조성물.

[0837] 47. 단락 44에 있어서, 암은 고형 종양, 예컨대, 본원에 기재된 고형 종양인 항체 분자, ADC, 또는 조성물.

[0838] 48. 단락 44 내지 47 중 어느 한 단락에 있어서, 항체 분자, ADC, 또는 조성물은 대상체에게 정맥내로 투여되는 것인 항체 분자, ADC, 또는 조성물.

[0839] 49. 단락 44 내지 48 중 어느 한 단락에 있어서, 항체 분자, ADC, 또는 조성물은 대상체에게 0.1 mg/kg 내지 50 mg/kg, 0.2 mg/kg 내지 25 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 10 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 5 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 3 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 2.5 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 2 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 1.5 mg/kg, 0.5 mg/kg 내지 1 mg/kg, 1 mg/kg 내지 1.5 mg/kg, 1 mg/kg 내지 2 mg/kg, 1 mg/kg 내지 2.5 mg/kg, 1 mg/kg 내지 3 mg/kg, 1 mg/kg 내지 2.5 mg/kg, 또는 1 mg/kg 내지 5 mg/kg의 용량으로 투여되는 것인 항체 분자, ADC, 또는 조성물.

[0840] 50. 단락 44 내지 49 중 어느 한 단락에 있어서, 항체 분자, ADC, 또는 조성물은 대상체에게 10 mg 내지 1000 mg, 10 mg 내지 500 mg, 10 mg 내지 250 mg, 10 mg 내지 150 mg, 10 mg 내지 100 mg, 10 mg 내지 50 mg, 250 mg 내지 500 mg, 150 mg 내지 500 mg, 100 mg 내지 500 mg, 50 mg 내지 500 mg, 25 mg 내지 250 mg, 50 mg 내지 150 mg, 50 mg 내지 100 mg, 100 mg 내지 150 mg. 100 mg 내지 200 mg, 또는 150 mg 내지 250 mg의 고정 용량으로 투여되는 것인 항체 분자, ADC, 또는 조성물.

[0841] 51. 단락 44 내지 50 중 어느 한 단락에 있어서, 항체 분자, ADC, 또는 조성물은 매주 1회, 매주 2회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 또는 4주마다 1회 투여되는 것인 항체 분자, ADC, 또는 조성물.

[0842] 52. 단락 44 내지 51 중 어느 한 단락에 있어서, 대상체로부터의 샘플에서 CD138의 수준을 결정하는 단계를 추가로 포함하는 것인 항체 분자, ADC, 또는 조성물.

[0843] 53. 단락 44 내지 52 중 어느 한 단락에 있어서, 대상체에게 암을 위한 제2 요법을 투여하는 단계를 추가로 포함하는 것인 항체 분자, ADC, 또는 조성물.

[0844] 54. 전암성 병태를 치료하거나 암을 예방하기 위한 방법에 사용하기 위한 단락 1 내지 33 중 어느 한 단락의 항체 분자, 단락 34의 ADC, 또는 단락 35 또는 36의 조성물.

[0845] 55. 단락 54에 있어서, 전암성 병태는 무증상 골수종 또는 의미불명의 단클론 감마글로불린병증(MGUS)인 항체 분자, ADC, 또는 조성물.

[0846] 56. 단락 54에 있어서, 암은 다발성 골수종인 항체 분자, ADC, 또는 조성물.

[0847] 57. 세포 또는 대상체를 단락 1 내지 33 중 어느 한 단락의 항체 분자, 단락 34의 ADC, 또는 단락 35 또는 36의 조성물과 접촉시켜 ADCC 활성을 유발하는 단계를 포함하는 ADCC 활성을 유발하는 방법.

[0848] 58. 단락 1 내지 33 중 어느 한 단락의 항체 분자, 단락 34의 ADC, 또는 단락 35 또는 36의 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하여 암을 치료하는 단계를 포함하는 암을 치료하는 방법.

[0849] 59. 단락 1 내지 33 중 어느 한 단락의 항체 분자, 단락 34의 ADC, 또는 단락 35 또는 36의 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하여 전암성 병태를 치료하거나 암을 예방하는 단계를 포함하는 전암성 병태를 치료하거나 암을 예방하는 방법.

[0850] 60. 세포 또는 대상체를 단락 1 내지 33 중 어느 한 단락의 항체 분자와 접촉시켜 CD138 분자를 검출하는 단계를 포함하는 항-CD138 분자를 검출하는 방법.

[0851] 61. 단락 60에 있어서, 항체 분자는 검출가능한 표지와 결합되는 것인 방법.

[0852] 62. 단락 60 또는 61에 있어서, CD138 분자는 시험관내, 세포외, 또는 생체내에서 검출되는 것인 방법.

[0853] 63. 단락 44-56, 또는 단락 58 또는 59 중 어느 한 단락에 있어서, 항체 분자는 제2 치료제 또는 양식과 조합하여 사용되거나 투여되는 것인 항체 분자, ADC, 또는 조성물, 또는 방법.

[0854] 64. 단락 63에 있어서, 제2 치료제 또는 양식은 프로테아좀 억제제를 포함하는 것인 항체 분자, ADC, 또는 조성물, 또는 방법.

[0855] 65. 단락 64에 있어서, 프로테아좀 억제제는 보르테조밉을 포함하는 것인 항체 분자, ADC, 또는 조성물, 또는 방법.

[0856] **실시예**

[0857] **실시예 1: 인간화 항-CD138 항체 변이체**

[0858] 본 실시예에서, 마우스 키메라 항-CD138 항체 2810의 가변 영역을 잠재적인 치료 용도, 면역원성의 완화, 생물물리학적, 물리화학적, 및 약제학적 특성의 개선 및 항체 생산을 위해 사용된 포유동물 세포주에서 더 높은 재조합 발현을 위한 목적으로 인간화하였다. 면역원성은 다면적이고 복잡한 현상이지만, 일반적으로 인간화를 위해, 작제물은 인간 유래 항체와 가장 유사하도록 기능적 인간 생식세포계열로부터 가장 적은 수의 변화를 갖도록 설계된다. mAb 2810의 인간화는 그렇지 않으면 본원에 그리고 PCT 공개 WO 제2019/070726호 또는 미국 특허출원 공개 US 제2019/0100588호(이들 각각은 그 전체가 참조로 본원에 포함됨)에 기재된 바와 같이 mAb 2810의 항체 특성을 유지하기 위한 목적으로 수행되었다. 이러한 항체 특성은 표적 결합, 효과기 기능, 세포 세포독성 및 에피토프 결합과 관련되었지만 이에 제한되지 않았다. 간략히, 인간화를 마우스 가변 중쇄(VH) 및 가변 경쇄(VL) 서열에 근접한 인간 생식세포계열을 확인함으로써 수행하였다. 일단 확인되면, mAb 2810 VH 및 VL로부터의 상보성 결정 영역(CDR)을 구조 유도 설계를 사용하여 각각 인간 VH 및 VL 생식세포계열 템플레이트에 이식하였다. 추가 돌연변이(마우스 mAb 내의 모 잔기에 대한 역 돌연변이 포함)를 구조 모델의 시각적 검사에 기초하여 선택적으로 도입하였다. 추가 방법이 적절하게 포함되었다.

[0859] 이러한 인간화 항체 변이체의 가변 영역에 상응하고 이러한 단백질 설계를 기반으로 하는 DNA 서열을 인간 및 설치류 세포주 중 어느 하나에서의 발현에 적합한 코돈 최적화 후에 화학적으로 합성하였다. 가변 영역을 재조합 벡터의 구축을 위한 표준 분자 클로닝 방법을 사용하여 포유동물 발현 벡터 pcDNA 3.4(Thermo Fisher Scientific) 내로 클로닝하였다. 이러한 벡터는 HEK293 또는 차이니즈 햄스터 난소와 같은 포유동물 세포에서 이러한 벡터의 일시적 또는 안정적인 형질감염 후 기능적 단클론 항체의 합성 및 분비에 적합한 필수 유전적, 번역, 및 단백질 신호전달 요소를 포함하였다. 본 실시예에서, mAb 2810의 인간화 변이체를 분비된 단백질로서 EXPICHO(차이니즈 햄스터 난소 세포)에서 전장, 인간 IgG1카파 항체로서의 생산을 위해 중쇄(HC) 및 경쇄(LC)를 개별적으로 코딩하는 별개의 벡터의 일시적 공동 형질감염에 의해 생산하였다. DNA 형질감염은 전형적으로 제조업체에 의해 일반적으로 권장되는 지질 기반 형질감염 시약(예컨대, ExpiFectamine CHO 형질감염 키트, Thermo Fisher Scientific) 및 표준 프로토콜을 사용하여 수행하였다. 세포 배양은 7-10일 사이의 다양한 기간 동안 진탕 플라스크에서 완료하였다. 분비된 항체를 원심분리에 의해 사용된 배양 배지로부터 채취한 후 막 여과에 의해 추가 정화 및 멸균하였다. 이후, 단클론 항체를 재조합 항체의 정제를 위해 확립된 프로토콜에 따라 고속 단백질 액체 크로마토그래피(FPLC) 상에서 단백질 A 친화성 포획을 사용하여 세포 배양 배지로부터 정제하였다. 인간화 항-CD138 항체를 항체 Fc 글리코실화, 특히, 위치 N297에서 각각의 N-글리칸에서 코어 푸코스의 감소를 변형하고, 예컨대, 본원에 기재된 바와 같이 Fc 매개 ADCC 활성을 향상시킬 목적으로 설계된 조건 하에 생산하였다. IgG-Fc 코어 푸코스의 부재 또는 실질적인 감소는 골수 및 NK 세포 상에 존재하는 Fc 수용체인 Fcγ RIII에 대한 결합을 크게 증가시켜, NK 세포에 의해 매개된 ADCC와 같은 Fc 매개된 효과기 기능에 대한 치료 항체의 효능을 개선한다. 이러한 목적을 위한 세포주의 글리코엔지니어링(glycoengineering)을 위한 몇 가지 방법은, 예를 들어, 유전적 접근법(예컨대, 푸코스의 추가를 담당하는 글리코실화 경로에서의 핵심 세포 효소인 알파 1,6 푸코실트랜스퍼라아제 8의 넉다운 또는 침묵) 또는 대사적 접근법(예컨대, 푸코스의 신규 생산을 차단하기 위한 박테리아 효소 GDP-6-데옥시-D-릭소-4-헥술로스 리덕타제(RMD)의 형질감염)을 포함한다. IgG의 Fc 영역에서 푸코실화를 감소시키기 위한 대안적인 방법은 데코이(decoy) 기질 2-데옥시-2-플루오로-l-푸코스(2FF)의 사용을 포함한다. 배양 배지에 2FF를 첨가하는 것은 IgG-Fc 글리칸에서 푸코스의 혼입을 20% 미만의 수준으로 감소시키는 것으로 나타났다. 본 실시예에서, 2FF를 항체 LC 및 HC 벡터의 일시적 형질감염 후 1시간에 0.15 mM로 배양 배지에 동시에 첨가하였다.

[0860] *CD138+ 다발성 골수종 세포주에서 발현된 막 CD138에 대한 항체 결합*

[0861] 한 가지 실험에서, 단클론 항체 2810의 인간화 변이체를 세포 표면 상의 CD138에 결합하는 능력에 대해 평가하였다. 간략히, 항체 2810의 인간화 변이체를 일시적 형질감염 후 HEK 293 세포에서 생산하였다. 이후, 항체를 3배 연속 희석하였다. 막 CD138에 대한 항체 결합을 CD138+ 인간 림프모구성 골수종 세포주 U266을 사용하여 평가하였고 유세포 분석법에 의해 정량화하였다. 항체 세포 결합을 기하학적 평균 형광 강도(MFI)로서 보고하였다. 결합 데이터를 비선형 회귀 분석 및 4-파라미터 곡선 피트를 사용하여 플롯팅하였다. **도 1**에 나타낸 바와 같이, 항체 2810의 인간화 변이체는 CD138+ 다발성 골수종 세포에 대한 용량 의존적 결합을 나타내었다. 인간화 변이체에서 관찰된 결합은 모 2810 항체에서 관찰된 결합과 대등하였다.

[0862] *ADCC 생물분석*

[0863] 또 다른 실험에서, 항-CD138 항체 2810의 인간화 변이체의 ADCC 활성을 평가하였다. 간략히, 인간화 변이체 항체를 Fc 푸코실화 감소를 위해 대사적으로 변경된 HEK 293 세포의 일시적 형질감염에 의해 생산하였다. 이후, 인간 FcγRIIIa 수용체로 안정적으로 형질감염된 조작된 Jurkat 세포를 효과기 세포로서 사용하는 루시페라제 기반 ADCC 리포터 분석에서 항체를 $CD138^+$ 인간 림프모구성 골수종 U266 세포에 대한 항체 의존적 세포 세포독성(ADCC) 활성에 대해 평가하였다. U266 세포를 3 μg/mL의 시작 농도로부터 3배 연속 희석된 mAb와 함께 인큐베이션하고, 10:1의 효과기: 표적의 세포 비율로 효과기 세포 및 $CD138^+$ U266 다발성 골수종 표적 세포에 첨가하였다. 37℃에서 16시간 인큐베이션 후, 루시페라제 활성을 ADCC 활성의 척도로서 평가하였고 상대적 발광 단위(RLU)로서 보고하였다. ADCC 데이터를 비선형 회귀 분석 및 4-파라미터 곡선 피트를 사용하여 플롯팅하였다. **도 2**에 나타낸 바와 같이, 인간화 항-CD138 항체 변이체는 항체 2810에 의해 나타난 것과 대등한 실질적인 ADCC 활성을 유도하였다.

[0864] **실시예 2: 인간화 항-CD138 변이체의 추가 특성화**

[0865] 본 실시예에서, 항-CD138 항체 2810의 인간화 변이체의 서브세트를 다발성 골수종 세포주의 세트에서 ADCC에 대한 결합 및 ADCC의 유도에 대해 추가로 조사하였다.

[0866] 첫째, 인간화 항-CD138 항체 변이체 3821, 4321, 4320, 4521, 4326, 및 3820을 3개의 상이한 CD138+ 다발성 골수종 관련 세포주: MM1.S, LP-1, 및 RPMI 8226에 대한 결합에 대해 평가하였다. 항체 결합을 실시예 15에 기재된 바와 같은 유세포 분석법에 의해 측정하였다. **도 3a-3c**에 나타낸 바와 같이, 인간화 항-CD138 항체 변이체는 3개 다발성 골수종 세포주 각각에 대해 용량 의존적 결합을 나타내었다.

[0867] 둘째, 인간화 항-CD138 항체 변이체 3821, 4321, 4320, 4521, 4326, 및 3820을 실시예 15에 기재된 바와 같은 루시페라제 기반 ADCC 리포터 분석을 사용하여 U266, MM1.S, LP-1, 및 RPMI 8226 $CD138^+$ 다발성 골수종 세포주에 대한 ADCC 활성에 대해 평가하였다. $CD138^+$ 표적 세포를 10 μg/mL의 농도에서 시작하여 3배 연속 희석된 항-CD138 항체와 함께 인큐베이션한 후, 효과기:표적 세포(10:1의 E:T)의 세포 비율로 FcγRIIIa 효과기 세포에 첨가하였다. 37℃에서 16시간 인큐베이션 후, 세포 루시페라제 수준을 ADCC 활성의 척도로서 정량화하고, 상대적 발광 단위(RLU)로서 보고하였다. **도 4a-4d**에 나타낸 바와 같이, 인간화 항-CD138 항체 변이체는 4개의 다발성 골수종 세포주 각각에서 ADCC 활성을 유도하였다.

[0868] **실시예 3: 항-CD138 항체의 생체내 효능 연구**

[0869] 본 실시예에서, 단클론 항-CD138 항체 2810의 생체내 효능을 마우스 이종이식편 다발성 골수종 모델을 사용하여 평가하였다. 간략히, mAb 2810의 생체내 효능을 CB17 SCID 마우스에서 MM1.S 파종 모델에서 결정하였다. 4-6주령 마우스에게 0일에 5.00E+06 MM1.S 세포를 정맥내로 주사하고, 그룹 간의 종양 부피를 정규화한 후 14일에 투여를 위해 준비하였다(그룹당 N=8 동물). 단클론 항체 2810을 4.0 mg/kg 용량 수준으로 4회 복막내로(Q3Dx2; 3 휴약) 투여하고, 종양 부피를 매주 1회 생물발광에 의해 평가하였다. **도 5a-b**는 표시된 특정 시점에 IVIS 이미징으로부터 결정된 종양의 평균 BLI±SEM(**도 5a**), 비히클 및 mAb2810 그룹 내의 개별 마우스에서의 종양 성장의 비교(**도 5b**)를 보여준다. 골격 조직에서 골수종 종양 부담의 감소에 대한 항-CD138 항체 치료의 효과를 또한 시험하였다. 두 그룹에서 척추 및 뒷다리에 대한 안락사 후 42일에 생체외 이미지화된 종양에서 종양 부피의 정량화(각각 **도 5c 및 5d**).

[0870] **실시예 4. 인간화 항-CD138 항체의 생체내 효능 연구**

[0871] 본 실시예에서, 인간화 단클론 인간화 항-CD138 항체 mAb 4320 및 2810의 생체내 효능을 루시페라제를 발현하는 인간 다발성 골수종 종양 세포주 MM1.S(Luc)의 생물발광 이미징(BLI)을 사용하여 실시예 3에 기재된 마우스 이종이식편 다발성 골수종 모델을 사용하여 평가하였다. 생물발광 이미징(BLI)은 부위 국소화 종양 부담의 비침습적 결정을 허용한다. D-루시페린의 전신 주사 후 종양으로부터 방출된 빛의 양을 생존가능한 종양 부담과 상관관계가 있도록 보정하였다. 5-6주령 마우스에게 0일에 5.0E+06 트리판(trypan) 제외 MM1.S(Luc) 세포를 정맥내로 주사하고, 2.39E+07 p/s(그룹 평균 범위, 2.35-2.43E+07 p/s)에 의해 설정된 BLI에 의해 그룹 세포 사이의 종양 부피를 정규화한 후 14일에 투여를 위해 준비하였다. 마우스(그룹당 N=8)를 모든 그룹에 대한 평균 전신 종양 부담이 연구 집단에 대한 전체 평균 전신 종양 부담의 10% 이내임을 보장하도록 분배하였다. 이 연구를 위해, 생체내 BLI 이미지를 14, 21, 28, 35 및 42일에 획득하였다.

[0872] 항-CD138 항체를 5주 동안 매주 2회(Q3Dx2; 3 휴약) 복막내로 투여하였다. 연구 그룹은 비히클(PBS)을 포함하였

고, 마찬가지로 i.p. 주사(0.2 mL)에 의해 매주 2회 투여하였다. mAb 2810은 4.0 mg/kg의 단일 용량 수준으로 투여된 반면, 인간화 mAb 4320은 4, 8, 또는 16 mg/kg로 다양하게 투여되었다. BLI를 IVIS Lumina S5(PerkinElmer, MA)를 사용하여 수행하였다. 동물을 1-2% 이소플루란 기체 마취 하에 한 번에 5번 이미지화하였다. 각 마우스에게 150 mg/kg(15 mg/ml) D-루시페린을 IP 주사하였고, 주사 10분 후 엎드린 자세 및 누운 자세로 이미지화하였다. CCD 칩의 큰 비닝(binning)을 사용하였고, 이미지당 적어도 수백 카운트를 얻고 CCD 칩의 포화를 피하기 위해 노출 시간을 조정하였다(5초에서 2분으로).

[0873] 이미지를 Living Image 4.3.1(PerkinElmer, MA) 소프트웨어를 사용하여 분석하였다. 관심있는 전신 고정 부피 영역을 각 개별 동물에 대한 엎드린 이미지와 누운 이미지에 배치하고 동물 식별에 기반하여 라벨링하였다. 엎드린 이미지와 누운 이미지를 합하여 전신 종양 부담을 추정하였다.

[0874] **도 6a-6b**는 표시된 특정 시점 및 용량 수준에서 IVIS 이미징으로부터의 파종성 다발성 골수종 종양 정량화의 평균 BLI ± 평균의 표준 오차를 요약한다. 항체 mAb 4320 처리의 효능을 통계학적 분석($p < 0.001$, 2원 ANOVA)에 기초하여 비히클만을 받은 대조군에서의 동물과 비교하여 관찰하였다. mAb 4320 처리는 16 mg/kg의 최고 용량 수준에서도 용량 의존성을 나타내지 않았고, 이는 이 연구에서 4 mg/kg에서의 충분한 용량 노출을 시사한다. 이 분석에서, 인간화 항-CD138 항체 mAb 4320 처리는 마우스-인간 키메라 항 CD138 항체 mAb 2810과 비교하여 눈에 띄게 더 낮은 종양 부담 및 더 높은 효능을 초래하였다. 비히클, 인간화 항-CD138 항체 mAb 4320, 및 마우스 키메라 항-CD138 mAb 2810 처리군 내의 개별 마우스에서의 전신 종양 부담의 비교가 **도 6b**에 나타나 있다. **도 6c**는 비히클 그룹 내의 동물 대 항-CD138 항체 mAb 2810 및 4320으로 처리된 동물의 퍼센트 생존을 요약한다. 퍼센트 생존은 20% 초과의 체중 감소, 심하게 손상된 CNS 기능, 또는 심하게 손상된 움직임 또는 정위 반사의 상실로서 정의된, 질환 관련 이환과 관련된 미리 결정된 안락사 기준까지 생존하는 마우스로서 정의되었다. 비히클 대조군 대비 인간화 항-CD138 mAb 4320을 이용한 동물의 처리에 기초하여 증가된 수명, 전체 생존, 및 평가까지의 시간(1.00E+09 p/s BLI 단위의 종양 부담에 도달하는 시간으로 정의되는 바와 같음)과 같은 치료 효능의 관련 측면이 확립되었다.

[0875] **실시예 5. 인간화 항-CD138 항체의 생물물리학적 및 약동학적 특성의 평가**

[0876] *항체 열 안정성을 결정하기 위한 시차 주사 형광 분석*

[0877] 열 안정성은 항체의 중요한 특성에 해당하며, 시차 열 용융 프로파일을 특징으로 하는 상대적 안정성 프로파일을 기반으로 하는 인간에서의 약제학적 약물 안정성의 예측 대리표지자로서 사용된다. 열 용융을 기반으로 제품 안정성을 평가하기 위한 몇 가지 방법이 있다. 이들은, 예를 들어, 그 중에서도 원형 이색성(circular dichroism, CD), 시차 주사 열량계(DSC), 및 시차 주사 형광(DSF)을 포함한다. 본 실시예에서, 선택된 인간화 항-CD138 항체의 열 안정성을 DSF에 의해 평가하였다. DSF는 증가하는 열 스트레스에 노출되었을 때 단백질의 입체형태적 안정성을 모니터링하는 데 사용되었다. 염료 SYPRO Orange®는 열적으로 촉발된 단백질 언폴딩, 또는 변성 동안 노출되는 소수성 코어 잔기와 같은 소수성 환경에서 형광을 발한다. 간략히, SYPRO® Orange 염료(Sigma Chemical)를 어떠한 세제도 첨가되지 않은 인산 완충 염수(PBS), pH 7.4에서 1:500으로 희석하였다. 항체를 마찬가지로 0.5 mg/mL의 표적 농도로 PBS에서 희석하였다. 15 μl의 희석된 항체 및 형광 염료를 1:1(v/v)로 96 웰 마이크로타이터 플레이트에 첨가하고 반복 피펫팅에 의해 완전히 혼합하였다. 열 스캔을 형광 검출 능력이 있는 실시간 정량적 PCR(qPCR) 열 순환기를 사용하여 수행하였다. 스캔을 25℃에서 시작하였고, 웰 온도의 증분 증가는 25℃부터 95℃까지 1℃ 상승/분이었다. 천연 상태 및 첫 번째 언폴딩 사건 사이의 중간점(Tm)을 전이 온도 또는 용융 온도(T_M)로서 보고하였다. 이후, 형광 신호 대 시간의 1차 도함수(dfluoresence/dtime)를 사용한 데이터의 변환을 기반으로 T_M을 계산하였다(**도 7**). 이러한 분석은 전형적으로 T_M 1 및 T_M 2로서 보고된 2개의 열 전이를 초래하였고, 이는 각각 Fab 및 IgG-Fc 도메인의 국소 변성에 상응하였다(**표 4**).

[0878] **표 4.** DSF에 의해 측정된 바와 같은 예시적인 항-CD138 단클론 항체의 열 안정성

항체 ID	롯트 번호	T_M1 (°C)	T_M2 (°C)
2810	9014	61.9	--
3821	8763	69.1	77.7
4320	9013	68.9	77.7
4321	8766	69.3	76.9

[0879]

[0880] *형질전환 Tg276 마우스에서 항체 약동학*

[0881] mAb 2810을 인간화하는 공정에서 관찰된 항-CD138 항체의 상대적 열 안정성의 변화 외에도, 치료 항체의 생물물리학적 특성의 개선 역시 약동학(PK)과 같은 생체내 특성을 개선할 수 있다. 본 실시예에서, 8개의 인간화 항-CD138 항체의 상대적 혈청 역가 프로파일을 인간 FcRn 형질전환 마우스 계통(Tg276)을 사용하여 마우스에서 평가하였다. 이러한 형질전환 마우스 모델은 수용체 매개 재순환을 통해 항체 반감기 연장을 결정적으로 촉진하는 수용체인 인간 FcRn의 형질전환 발현에 기초하여 항체 PK 프로파일을 예측하기 위한 합리적인 대리표지자로서 설명되었다. 그것은 최소한 이러한 모델에서 비교상 측정된 다양한 항체의 상대적인 PK 특성을 평가하기 위한 귀중한 생체내 도구로서 작용할 수 있다.

[0882] 본 실시예에서, 인간화 CD138 항체를 실시예 1에 기재된 바와 같이 코어 푸코실화를 크게 감소시키기 위해 데코이 기질 2-데옥시-2-플루오로-l-푸코스(2FF)를 포함시켜 HEK 293(EXPI 293, Thermo Fisher Scientific)에서 생산하였다. 항-RSV 단클론 항체 모타비주맙(MVZ) 및 모 항-CD138 항체 mAb 2810을 비교 목적을 위해 사용하였다. MVZ를 2FF를 포함하지 않고 HEK 293에서 별도로 생산하여, 정상적으로 푸코실화된 Fc 글리칸을 초래하였다. 항체를 꼬리 정맥 주사를 통해 정맥내로 투여하였다. 실험 설계는 50 μg 용량 수준(대략 2.5 mg/kg), 3 마우스/그룹을 포함하였다. 혈청 샘플을 표준 프로토콜을 사용하여 그리고 대략 1시간 및 65시간 간격으로 혈액 수집 후에 처리하였다. 이후, 인간 IgG의 혈청 수준을 친화성 정제된 염소 항-인간 IgG-Fc 코팅 항체(포획용) 및 인간 IgG-Fc 검출을 위해 HRP-접합된 염소 2차 항-인간 IgG 항체를 포함한 인간 IgG 정량적 ELISA 키트(Bethyl Labs)를 사용하여 정량화하였다. 인간 참조 혈청을 정량화를 위해 그리고 분석 대조군으로서 사용하였다. 65시간에서의 혈청 항체 수준을 첫 번째 1시간 시점에 대해 정규화하고, OD 값에 기초하여 남아있는 항체의 백분율로서 보고하였다(**도 8**). 이 분석에 기초하여, 인간화 항-CD138 mAb 4320은 시험된 조건 하에서 모 항체 mAb 2810보다 대략 2배 더 높은 농도에서 검출되었다.

[0883] *차이니즈 햄스터 난소 세포주에서 항체 생산 역가*

[0884] 시차 열 안정성 및 PK 프로파일 외에도, 항-CD138 항체 mAb 2810(비인간화) 및 mAb 4320(인간화)은 CHO 세포에서 생산될 때 차등적인 생산 역가를 나타내었다. 두 항체에 대한 생산 수율의 비교 평가가 **표 5**에 열거되어 있다. 수율은 동일한 형질감염 조건 및 배양 규모 하에서 수행된, 단백질 A 친화성 크로마토그래피에 의해 세포 배양 배지로부터 정제 후 항체 양을 나타낸다. 배양 배지에서 항체의 단백질-A 바이오센서(생물층 간섭계)를 사용한 정량화에 기초한 차등적인 정제전 역가가 또한 기록되었고, 이는 마찬가지로 차등적인 발현 수준(항체 역가)를 나타낸다.

[0885] **표 5.** 항-CD138 항체의 발현 수준

항체 ID	롯트 번호	발현 (mg/L)
4320	9013	106.4
2810	9014	30.2

[0886]

[0887] **실시예 6: 항-CD138 항체의 비교 CD138 결합 및 효과기 기능의 연구**

[0888] *CD138+ 다발성 골수종 세포주 U266에서 발현된 막 CD138에 대한 항체 결합*

[0889] 인간화 항-CD138 항체 4320을 참조로서 본원에 사용된 잘 특성화된 항-CD138 단클론 항체 BB4와 비교하였다. 한 가지 실험에서, 인간화 항-CD138 mAb 4320 및 BB4를 CD138+ 인간 림프모구성 골수종 세포주 U266의 표면에서 CD138에 결합하는 이들의 상대적 능력에 대해 평가하고 실시예 1에 기재된 바와 같은 방법을 사용하여 유세포

분석법에 의해 정량화하였다. 항체 세포 결합을 기하학적 평균 형광 강도(MFI)로서 보고하였다. 결합 데이터를 비선형 회귀 분석 및 4-파라미터 곡선 피트를 사용하여 플롯팅하였다. **도 9a**에 나타낸 바와 같이, 항-CD138 항체 둘 모두는 유사한 EC_{50} 값에 기초한 대등한 결합 친화도로 CD138+ 다발성 골수종 세포에 용량 의존적 결합을 나타내었다. 최대 MFI 값에 기초한 막 관련 CD138에 대한 mAb 4320의 총 세포 표면 결합은 이 분석에서 동시에 측정된 항체 BB4에 비해 대략 25% 더 컸다.

[0890] *ADCC 생물분석*

[0891] mAb 4320 및 BB4는 유세포 분석법에 의한 세포 표면 염색에 기초하여 유사한 CD138 결합 프로파일을 갖는 것으로 보이지만, 두 항체에 대한 에피토프 결합은 mAb 2810과 비교하여 BB4의 각각의 생물학적 활성 및 특성에 기초할 때 차등적일 것으로 예측된다. 이 실험에서, mAb 4320 및 BB4의 상대적 항체 의존적 세포 세포독성(ADCC) 활성을 평가하였다. 간략히, 두 항체를 실시예 1에 기재된 바와 같이 인간 FcγRIIIa 수용체로 안정적으로 형질감염된 조작된 Jurkat 세포를 효과기 세포로서 사용하여 루시페라제 기반 ADCC 리포터 분석에서 $CD138^+$ 인간 림프모구성 골수종 U266 세포에 대한 ADCC 활성에 대해 평가하였다. 이 비교가 **도 9b**에 요약되어 있으며, 데이터는 마이너스 항체 대조군 대비 ADCC 활성의 배수 유도로서 정규화되었다. 인간화 항-CD138 항체 mAb 4320은 실질적인 ADCC 활성을 유도하였고; 대조적으로, 항-CD138 항체 BB4는 시험된 최고 항체 농도에서만 관찰되는 그다지 많지 않은 ADCC 활성을 나타내었다. 이러한 데이터는 이들 2개의 항-CD138 항체의 명확하게 차등적인 Fc 효과기 매개 활성을 보여주지만, 또한 이 활성에 영향을 미칠 것으로 예상되는 차등적인 에피토프 및 이들 항체에 대한 파라토프 표적 결합 방식을 가리킨다.

[0892] *CD138 세포외 도메인 및 유도체 펩타이드에 대한 결합*

[0893] 이 실험에서, 아미노산 18-251, 서열번호. 1의 서열을 갖는 가용성 인간 CD138의 세포외 도메인 또는 선택된 인간 CD138 유래 펩타이드에 대한 mAb 4320 및 BB4의 결합(**표 3**)을 항원 포획 ELISA에 의해 평가하였다. 간략히, MaxiSorp™ 플레이트를 먼저 2-8℃에서 밤새(12-15시간) 0.5 μg/ml 농도의 항체 4320 또는 BB4로 코팅하였다. 고정화된 단클론 항체를 50 nM 농도에서 시작하는 5배 연속 항원 희석에서 바이오티닐화된 재조합 CD138 세포외 도메인 또는 펩타이드 2A, 펩타이드 6A에 대한 결합에 대해 시험하였다. HRP 접합된 항-바이오틴 이차 항체(1:10000 희석)를 검출을 위해 사용하였다. **도 10**에 나타낸 바와 같이, 두 항체 4320 및 참조 항체 BB4는 결합 EC50 값에 기초하여 명백한 서브나노몰 친화성으로 CD138 세포외 도메인에 결합할 수 있었고; mAb 4320은 BB4와 비교하여 대략 6배 더 높은 결합 친화성을 입증하였다. CD138 유래 펩타이드에 대한 차등 결합도 또한 주목되었다. mAb 4320은 평가된 더 높은 농도에서 검출된 6A보다 실질적으로 더 높은 친화성으로 펩타이드 2A에 결합하였다. 대조적으로, BB4는 mAb 4320에 대해 측정된 것보다 더 낮은 친화성으로 펩타이드 2A에 결합하였고; 펩타이드 6A에 대한 BB4 참조 항체의 결합은 임의의 펩타이드 농도에서 관찰되지 않았다. 이들 데이터는 2개 항체에 대한 에피토프(들)의 차등 세트를 확인시켜 주며, 이들 에피토프 차이가 ADCC 생물분석에 의해 측정된 바와 같이 이들의 각각의 Fc 효과기 기능에 영향을 미친다는 것을 추가로 나타낸다. 이러한 데이터는 또한 mAb 4320 에피토프가 막 근접한 영역을 포함하는 CD138 내의 2개의 펩타이드 영역에 최소한으로 맵핑된다는 것을 나타낸다.

[0894] **실시예 7: 다발성 골수종의 마우스 이종이식편 모델에서 항-CD138 효능의 평가**

[0895] 본 실시예는 C.B-17 SCID 마우스에서 용량 증가 및 다발성 골수종의 파종성 인간 이종이식편 모델에서 예시적인 인간화 항-CD138 항체 분자인 mAb 4320의 생체내 평가를 설명한다. 모 항-CD138 단클론 항체 2810(마우스-인간 키메라 및 인간화 mAb 4320에 대한 조상)를 이전 연구 및 과거 데이터에 기초하여 비교 목적을 위해 그리고 양성 대조군으로서 사용하기 위해 단일 용량 수준으로 이 평가에 포함시켰다. 이 연구의 결과는 인간 CD138을 mAb 4320으로 표적화하는 것이 비히클 대조군과 비교하여 그리고 사전 결정된 기준에 기초하여 안락사로 이어지는 질환 관련 이환에 의해 측정된 바와 같은 감소된 중앙 종양 부담(파종성 및 조직 국소화), 종양 성장 지연 및 전체 생존을 포함하는 몇 가지 종점에 기초하여 질환의 감소에 효과적인 치료임을 입증한다. 임상 및 부검 소견의 분석은 mAb 4320 및 대조군이 실질적으로 상이한 속도의 질환 진행에도 불구하고 동일한 명백한 골수종 유도 이환에 굴복하였음을 입증하였다. 이러한 관찰은 잘 용인되는 mAb 4320과 일치한다. mAb 4320의 측정된 혈청 역가(PK 분석)와 함께 생물학적 효능에 대한 용량 반응의 일반적인 부족은 연구된 최저 용량 수준에서 충분한 노출을 추가로 나타낸다. 이러한 데이터는 또한 그것이 유래된 모 마우스 항체(Mab 2810)와 비교하여 인간화 mAb 4320의 생물학적 활성의 개선을 나타낸다.

[0896] *방법*

[0897] *mAb 4320의 생산*

[0898] 항-CD138 항체 mAb 4320의 발견 및 인간화가 본원에 기재되어 있다. 간략히, 인간화를 마우스 가변 중쇄(VH) 및 가변 경쇄(VL) 서열에 근접한 인간 생식세포계열을 확인함으로써 수행하였다. 일단 확인되면, 모 마우스 유래 mAb 2810으로부터의 상보성 결정 영역(CDR)을 구조 유도 설계를 사용하여 인간 VH 및 VL 생식세포계열 템플레이트에 각각 이식하였다. 추가 돌연변이(마우스 mAb에서의 모 잔기에 대한 역 돌연변이 포함)를 구조 모델의 시각적 검사를 기반으로 선택적으로 도입하였다. 생성된 작제물(mAb 4320 포함)은 인간 유래 항체와 가장 유사하도록 기능적 인간 생식세포계열로부터 가장 적은 수의 변화를 갖도록 설계하였다. 그렇지 않으면, 모 mAb 2810의 인간화는 비제한적으로 표적 결합, 효과기 기능, 세포 세포독성 및 에피토프 결합과 관련된 mAb 2810의 항체 특성의 유지(또는 개선)을 목적으로 수행되었다.

[0899] mAb 4320을 차이니즈 햄스터 난소 세포(ExpiCHO, Thermo Fisher Scientific)에서 전장, 인간 IgG1카파 항체로서 생산을 위해 중쇄(HC) 및 경쇄(LC)를 별도로 코딩하는 2개의 포유동물 발현 벡터의 일시적인 공동 형질감염에 의해 생산하였다. DNA 형질감염을 지질 기반 형질감염 시약(예컨대, ExpiFectamine CHO 형질감염 키트, Thermo Fisher Scientific) 및 제조사에 의해 권장되는 표준 프로토콜을 사용하여 수행하였다. mAb 4320을 아스파라긴 297에서 각각의 N-글리칸 내의 코어 푸코스를 감소시키고 궁극적으로 Fc 매개 ADCC 활성을 추가로 향상시킬 목적으로 설계된 세포 배양 조건 하에서 생산하였다. 고도로 감소된 코어 푸코실화는 일시적 형질감염 후 4시간에 0.15 mM로 배양 배지에 동시에 첨가된 데코이 기질 2-데옥시-2-플루오로-l-푸코스(2FF)의 사용을 통해 대사적으로 달성되었다. 세포 배양을 공급물 보충 없이 7-10일의 다양한 기간 동안 600 mL 세포 배양 규모의 진탕 플라스크에서 수행하였다. 이후, 분비된 단클론 항체를 고속 단백질 액체 크로마토그래피(FPLC) 상에서 단백질 A 친화성 포획을 사용하여 세포 배양 배지로부터 정제하였다. 모 항-CD138 mAb 2810을 동일한 세포 배양 전략 및 정제 작업흐름을 사용하여 병렬로 생산하였다. 두 항체를 인산 완충 염수, pH 7.4에서 제제화하였다. 모든 항체를 MM1.S, RPMI8226, LP-1 및 U266을 포함하는 림프모구성 및 다발성 골수종 관련 세포주에 대한 세포 결합에 대해 유세포 분석법에 의해 평가하였다. 항체를 또한 인간 Fcγ RIIIa 수용체(Promega Corporation)로 안정적으로 형질감염된 조작된 Jurkat 세포를 사용하여 루시페라제 기반 ADCC 리포터 분석에서 $CD138^{+}$ 인간 림프모구성 골수종 U266 세포에 대한 ADCC 활성에 대해 평가하였다. 모든 항체를 마우스에서 생체내 사용에 허용가능한 것으로 간주되기 전에 내독소 및 외래성 인자(adventitious agent)에 대해 시험하였다.

[0900] *MM.1S Luc 이종이식편 다발성 골수종 모델*

[0901] 인간화 항-CD138 mAb 4320 및 모 마우스/인간 키메라 항체 mAb 2810의 생체내 효능을 C.B-17 SCID 마우스에서 정맥내(i.v.) 주사에 의해 이식된 골수종 세포주 MM.1S의 파종을 포함하는 마우스 이종이식편 다발성 골수종 모델을 사용하여 평가하였다. 실험 설계의 개요가 **도 11**에 요약되어 있다. C.B-17 마우스를 항체 작용 메커니즘과 관련된 선천 면역의 측면, 즉 항체 표적화된 CD138 양성 MM 세포의 NK 세포 매개된 세포독성의 보존을 기반으로 선택하였다. 인간 Fc에 교차 결합하는 마우스 NK 세포의 능력은 낮은 친화성에도 불구하고 주목되었다. 루시페라제를 발현하는 인간 다발성 골수종 종양 세포주 MM1.S(Luc)의 전체 생물발광 이미징(BLI)를 사용하여 부위 특이적 질환 부담, 질환 진행 및 치료 이점을 비침습적으로 정량화하였다. D-루시페린의 전신 주사 후 종양으로부터 방출된 빛의 양을 생존가능한 종양 부담과 상관관계가 있도록 보정하였다.

[0902] 5-6주령 마우스에게 0일에 $5.0x10^{6}$개의 살아있는(트리판 제외) MM1.S(Luc) 세포를 정맥내로 주사하고, $2.39x10^{7}$ 광자/초(p/s, 그룹 평균의 범위, $2.35-2.43x10^{7}$ p/s)로서 BLI에 의해 설정된 그룹 간의 종양 부피를 정규화한 후 14일에 투여를 위해 준비하였다. 마우스(그룹당 N=8)를 모든 그룹에 대한 평균 전신 종양 부담이 연구 집단에 대한 전체 평균 전신 종양 부담의 10% 이내임을 보장하도록 분배하였다.

[0903] 항-CD138 항체를 최대 5주 동안 매주 2회(2QW) 복막내로 투여하였다. 처리일(MM1.S(Luc) 세포 주입일과 관련하여)은 14, 17, 21, 24, 28, 31, 35, 38, 42, 및 45일이었다(연구에 남아있는 동물에 대해 적절한 경우). 연구 그룹은 비히클(PBS)을 포함하였고, 마찬가지로 i.p. 주사(0.2 mL/20 g)에 의해 매주 2회 투여하였다. mAb 2810은 4.0 mg/kg의 단일 용량 수준으로 투여한 반면, 인간화 mAb 4320은 4, 8 및 16 mg/kg으로 다양하게 투여하였다. BLI를 IVIS Lumina S5(PerkinElmer, MA)를 사용하여 수행하였다. 동물을 총 4개의 이미지(14일, 21일, 28일, 및 35일 준비에서)에 대해 매주 1회 이미지화하였다. 동물을 1-2% 이소플루란 기체 마취 하에 한 번에 5마리의 마우스를 이미지화하였다. 각 마우스에게 150 mg/kg(15mg/mL) D-루시페린을 IP 주사하고, 주사 10분 후 엎드린 자세 다음으로 누운 자세로 이미지화하였다. CCD 칩의 큰 비닝을 사용하였고, 이미지당 적어도 수백 카운트를 얻고 CCD 칩의 포화를 피하기 위해 노출 시간을 조정하였다(5초에서 2분으로).

[0904] 이미지를 Living Image 4.3.1(PerkinElmer, MA) 소프트웨어를 사용하여 분석하였다. 관심있는 전신 고정 부피

영역을 각 개별 동물에 대해 엎드린 이미지 및 누운 이미지에 배치하고, 동물 식별을 기반으로 라벨링하였다. 엎드린 이미지와 누운 이미지를 합하여 전신 종양 부담(BLI)을 추정하였다.

[0905] 추가 측정은 체중(주 3x), 일일 임상 관찰 및 미리 결정된 기준 또는 59일에 연구 종료에 기초하여 안락사 후 부검을 포함하였다. 안락사 기준은 질환 진행과 관련되었고, 체중 또는 뒷다리 마비, 감각이상, 또는 중증 CNS 또는 근골격 장애의 다른 징후와 같은 질환 관련 이환의 >20% 손실을 포함하였다.

[0906] 일차 및 이차 효능 종점을 생체내 전신 BLI를 사용하여 생성하였고, 각 이미징 일에 측정되고 35일에 보고된 T/C(여기서, T = 처리군 및 C = 비히클 대조군)의 백분율로서 정의된 종양 부담 및 $1.0x10^9$ p/s의 VLI 신호에서 미리 정의된 바와 같은 종양 부담까지의 시간으로서 측정된 종양 성장 지연을 포함하였다.

[0907] 추가 효능 종점은 또한 이환을 기반으로 비히클 대조군(% 증가된 수명)에 대해 정규화되고 이식일이 아닌 처리 첫날을 기준으로 계산된 생존(중앙 수명)을 포함하였다.

[0908] *항체 약동학(PK)*

[0909] 비말단 혈액 샘플링을 첫 번째 용량 15일 이전의 14일, 첫 번째 용량 후 24시간, 세 번째 용량 27일 이전, 5번째 용량 및 7번째 용량(해당되는 경우) 이전의 34일에 시작하여 그룹당 4마리의 마우스로부터 매주 채취하였다. 매주 샘플링을 위해 선택된 동물은 각 개별 동물에 대한 2주 출혈 일정을 따르기 위해 각 그룹에서 동물 1-4 및 5-8 사이를 교대하였다. 100 마이크로리터의 전혈을 안와후 천자(retro-orbital puncture)를 통해 수집하고 ELISA에 의한 인간 항체 역가 결정을 위해 혈청으로 처리하였다. 인간 IgG1 항체 역가를 필요에 따라 변형을 포함하여 제조사의 권장사항에 기초하여 인간 IgG 정량적 ELISA 키트, Bethyl Labs,(Catalog # E80-104)를 사용하여 마우스 혈청에서 측정하였다. 분석 선형성 및 정량화(LOQ)의 사전설정된 한계를 따르기 위해, 혈청을 필요에 따라 1:50-1:1350으로 희석하였다. 항체 농도를 비교 목적을 위해 정제된 mAb 4320과 함께 키트에 제공된 두 가지 검증된 인간 Ig 표준을 사용하여 외삽하였다. 두 가지 정량화 방법은 동등한 항체 혈청학적 역가의 계산으로 이어진다.

[0910] *결과*

[0911] *효능*

[0912] 종양 성장은 생체내 연구로부터 수집된 이전 모델 데이터를 기반으로 하는 과거 표준(Td 범위: 1.5-2.2일)과 일치하였다. 실험은 기술적으로 만족스럽고 데이터는 평가에 적합한 것으로 판단되었다. 효능 데이터가 **도 12**에 요약되어 있다(전신 BLI의 평균 ± SEM). 상응하는 개별 동물 데이터(최소-최대가 포함된 박스 및 휘스커 플롯으로 도시됨)가 **도 13**에 제시되어 있다. 대표적인 이미지(35일에 중앙 BLI에 가장 가까운 마우스에 상응함)가 **도 14**에 도시되어 있다.

[0913] 이러한 데이터에 기초하여, mAb 4320이 투여된 동물은 비히클 대조군과 비교하여 그리고 각 이미징 날에 계산되었지만 35일에 보고된 $1.0x10^9$ p/s의 중앙 BLI 값 및 중앙 % T/C(3.4-5.1% 대 대조군)의 사전 설정된 효능 종점에 도달하기까지 최대 11.4일의 종양 성장 지연에 의해 평가된 바와 같이 명확한 치료 이점을 나타내었다. 이러한 치료 이점은 2원 ANOVA(Tukey 다중 t-검정)에 의한 그룹 분석에서 통계학적 유의성을 충족하였다.

[0914] mAb 4320의 다양한 용량 수준을 받은 마우스는 전신 신호 또는 뒷다리/척추 신호에 의한 효능을 평가할 때 명확하게 차등적인 용량 반응을 생성하지 않았다. 모 단클론 항체 2810을 받은 동물 역시 비히클 대조군에 비해 6.6일 종양 성장 지연 및 13.1%의 %T/C로 치료의 이점을 입증하였다. 이러한 치료 이점은 또한 모든 시점에서 통계적 유의성을 충족하였다(Bonferroni-Dunn 방법). mAb 2810 및 mAb 4320 처리의 비교(즉, 동일한 4 mg/kg 용량 수준에서의 비교)는 특히 이후 시점($P<0.007$)에 통계학적 유의성을 갖는 식별가능한 치료 이점을 나타내었다(Bonferroni-Dunn 방법). 이러한 결과는 mAb 4320을 달성하기 위해 mAb 2810을 인간화하는 데 있어서 표적 결합 및/또는 생물학적 활성의 일부 개선을 시사할 것이다.

[0915] **도 15**에 나타낸 바와 같이, mAb 4320을 사용한 C.B-17 마우스의 처리는 또한 대조군의 동물과 비교하여 적어도 20% 증가된 중앙 수명(예컨대, 4 mg/kg 투여 코호트의 경우)에 의해 입증된 바와 같이 이 파종 모델에서 명백한 생존 이점을 제공하였다. 상기 기재된 바와 같이, 생존은 체중의 >20% 손실 또는 질환관련 이환, 예컨대 뒷다리 마비, 감각이상, 또는 추정상 질환 진행으로 인한 및 동시에 대조군(본원에 기재된 바와 같음)에서 동시에 관찰된 중증 CNS 또는 고근골격 손상의 다른 징후로 인한 안락사의 요건 전의 연구일로서 정의되었다. 생존의 로그랭킹(예컨대, mantel-Cox 시험 기반)은 명확한 통계학적 이점($P < 0.001$)을 나타낸다. 전체 생존에서 이러한 관

찰된 이점은 특히 용량 개시 시점에 높은 종양 부담 및 치료 부재하에 가속화된 이환을 초래하는 이러한 이종이식편 모델에서의 공격적인 속도의 질환 진행을 고려할 때 주목할 만하였다.

[0916] 어떤 동물도 선언된 배경 BLI 신호 수준 미만으로 임의의 마우스에서 종양 부담의 감소로서 이 생물발광 연구에서 정의된 바와 같은 완전한 퇴행을 입증하지 않았다.

[0917] *내성*

[0918] 항-CD138 단클론 항체 mAb 432 처리는 잘 용인된 것으로 보인다. 임의의 감염, 샘플링 또는 외상과 관련하여 보고된 사망 또는 질환과 분명히 관련이 없는 다른 이환은 없었다. 처리 첫 주 동안 체중의 감소는 최소였고, 평균 체중 변화도 마찬가지로 최소였다(일반적으로 < 10%)(**도 16**). 비히클 대조군(VC) 그룹에서 가장 큰 처리 관련 체중 감소가 나타났고, 이는 질환 진행이 체중 감소의 주요 원인임을 나타낸다. 4 mg/kg mAb 4320으로 처리된 동물은 질환 진행으로 인한 예상된 체중 감소에도 불구하고 평균 체중의 상승 추세를 경험하였다. 어떠한 mAb 4320 처리군에서도 동물 사망이 보고되지 않았다. 항체 처리군에 대해 기술된 대부분의 임상 징후 및 부검 소견이 대조군과 일치하였기 때문에, 처리료보다는 질환 진행의 인과관계가 가장 논리적으로 이환의 일차 원인인 것으로 보아야 한다. 이 연구에서 관찰된 어떤 것도 마우스가 mAb 4320의 투여에 의해 부정적인 영향을 받았음을 시사하지 않았다.

[0919] *항체 약동학(PK)*

[0920] 3가지 다양한 농도에서 반복 투여로 인한 mAb 4320 항체 수준을 상기 기재된 그의 생물학적 효능과 함께 평가하였다. 이들 데이터는 특히 투여 첫 주 후에 명확하고 합리적으로 선형인 용량 반응을 나타내었다(**도 17**). 이들 데이터는 효능 데이터(PD)와 함께 최저 용량에서 항체의 충분한 노출을 나타내어 최대 생물학적 반응을 달성하였다. mAb 4320이 인간화 IgG1 항체라는 사실에도 불구하고 이들 데이터로부터 항-mAb 4320 항체 반응(ADA)은 명백하지 않았다.

[0921] mAb 4320은 이를 기반으로 인간화된 마우스-인간 키메라 항체인 모 mAb 2810과 비교하여 약간 더 나은 PK 프로파일을 보유하였다.

[0922] *요약*

[0923] 이 보고서는 다발성 골수종의 마우스 이종이식편 모델에서 인간 CD138(syndecan-1)을 표적화하는 예시적인 인간화 단클론 항체인 mAb 4320의 생체내 효능을 요약한다. 이 연구에서, mAb 4320 처리는 연장된 평가 시간(종양 성장 지연), 연장된 중앙 생존, 및 관련 골격 조직에서 파종성 종양의 명확한 감소에 의해 입증된 바와 같이 질환 부담을 효과적으로 감소시켰다. 평가된 3가지 용량 수준(4-16 mg/kg)에서 mAb 4320 효능과 관련하여 명확한 용량 반응은 관찰되지 않았다. 혈청 항체 수준(PK)과 관련하여 관찰된 선형 용량 반응과 함께, 이러한 발견은 생물학적 반응을 달성하기 위해 평가된 최저 용량 수준(4 mg/kg)에서 mAb 4320의 충분한 노출을 나타내었다. 더 낮은 용량 수준도 이러한 반응에 충분할 수 있다.

[0924] mAb 4320의 투여는 비히클 대조군에서의 질환 관련 이환의 유사한 관찰에 기초하여 명백한 처리 관련 이환 또는 독성 없이 잘 용인되는 것으로 나타났다. 인간 면역 반응(예컨대, 인간 대 마우스 Fcɣ 수용체)의 완전한 복제와 관련된 이 특정 모델의 한계는 세포 매개 세포독성(ADCC)으로 이어지는 mAb 4320에 대한 면역 기반 작용 메커니즘의 최대 효능에 영향을 미쳐 이러한 비교를 비실용적으로 만들 가능성이 높다.

[0925] 종합하면, 이 연구의 긍정적인 효능 데이터 모두는 악성 형질 세포 사멸의 효과적인 면역 기반 메커니즘과 함께 CD138을 표적화하는 항체 접근법의 전략을 검증한다. 이러한 결과는 다발성 골수종 및 CD138이 연루된 다른 장후의 치료를 위한 치료제로서의 mAb 4320을 추가로 뒷받침한다.

[0926] **실시예 8: 다발성 골수종의 마우스 이종이식편 모델에서 단일 제제로서 또는 보르테조밉과 조합된 항-CD138 효능의 평가**

[0927] 본 실시예는 다발성 골수종의 MM1.S 이종이식편 모델에서 단일 제제 요법으로서 또는 프로테아좀 억제제(보르테조밉)와 조합된 예시적인 인간화 항-CD138 항체 분자 mAb 4320의 생체내 효능 평가를 요약한다. 여기에서, mAb 4320 단일요법을 받은 동물에서 질환(파종성 종양 부담)의 효과적인 감소가 나타났고, 이는 선택된 동물(22%)에서 완전한 퇴행, 처리되지 않은 동물에 비해 입증된 종양 성장 지연, 및 명확한 생존 이점(>50%)으로 이어졌다. mAb 4320과 보르테조밉의 조합은 거의 모든 치료된 동물에서 완전한 퇴행에 의해 입증된 바와 같은 추가적이고 입증적인 효능을 초래하였고, 이는 종양 이미징에 기초하여 무종양 생존(TFS) 및 최소 잔류 질환(MRD)의 명백한 입증으로 이어졌다. 더욱이, mAb 4320과 보르테조밉의 조합은 1차 효능 데이터에 기초한 MRD 관찰과

일치하게도, 74일까지 100% 생존을 초래하였다. 이러한 효능의 지속은 이 공격적인 모델에서 mAb 4320 단독 또는 보르테조밉과 조합된 mAb 4320의 3주 동안의 처리를 중단한 후에도 관찰되었다. mAb 4320은 단일요법 또는 보르테조밉의 사용과의 조합으로서 관찰된 치료 관련 사망 없이 잘 용인되었다. 대조적으로, 보르테조밉 단독의 사용은 초기 용량을 감소시켜야 하는 치료 관련 독성으로 이어졌다. mAb 4320을 포함시키는 것은 개선된 효능 및 더 적은 독성을 위한 보르테조밉의 더 낮은 투여를 효과적으로 구제하여, 이 조합 치료의 사용의 치료 범위를 확장하였다.

[0928] *방법*

[0929] *mAb 4320의 생산*

[0930] 간략히, 인간화는 모 마우스 유래 mAb 2810에 기초하였다. 생성된 인간화 항체(mAb 4320)는 모 mAb 2810의 항체 특성을 유지하거나 개선하면서 감소된 면역원성을 목적으로 인간 유래 항체와 가장 유사하도록 기능적 인간 생식세포계열로부터 가장 적은 수의 변화를 갖도록 설계되었다. mAb 4320을 차이니즈 햄스터 난소 세포(ExpiCHO, Thermo Fisher Scientific)에서 일시적인 벡터 형질감염에 의해 생산 하였다. 세포 배양을 공급물 보충 없이 7일의 기간 동안 600 mL 세포 배양 규모로 진탕 플라스크에서 수행하였다. mAb 4320을 아스파라긴 297에서 각각의 N-글리칸 내의 코어 푸코스를 최소화하고 이전에 또한 기재된 바와 같이 궁극적으로 Fc 매개 ADCC 활성을 추가로 향상시킬 목적으로 설계된 세포 배양 조건 하에서 생산하였다. 이후, 분비된 단클론 항체를 고속 단백질 액체 크로마토그래피(FPLC) 상의 단백질 A 친화성 포획을 사용하여 세포 배양 배지로부터 정제하였다. 정제된 mAb 4320을 인간 Fcγ RIIIa 수용체(Promega Corporation)로 안정적으로 형질감염된 조작된 Jurkat 세포를 사용하여 루시페라제 기반 ADCC 리포터 분석에서 $CD138^{+}$ 인간 림프모구성 골수종 U266 세포에 대한 ADCC 활성에 대해 기능적으로 평가하였다. mAb 4320을 마우스에서 생체내 사용에 허용가능한 것으로 간주되기 전에 내독소 및 외래성 인자에 대해 시험하였다.

[0931] *MM.1S 루시페라제 이종이식편 다발성 골수종 모델*

[0932] 일반적으로 설명되었지만 일부 변형된 C.B-17 SCID 마우스에서 정맥내(i.v.) 주사에 의해 이식된 골수종 세포주 MM.1S의 파종을 포함하는 마우스 이종이식편 다발성 골수종 모델을 사용하여 인간화 항-CD138 mAb 4320 및 보르테조밉(단일 제제 또는 조합으로 사용됨)의 생체내 효능을 평가하였다. 5-7주령 암컷 C.B-17 SCID 마우스(C.B-17/IcrHsd-*Prkdc*^{scid})에게 0일에 $5.0x10^{6}$개의 살아있는(트리판 제외) MM1.S(Luc) 세포를 정맥내로 주사하고, $2.90x10^{6}$ 광자/초(p/s, 그룹 평균 범위, $2.81-3.07x10^{6}$ p/s)로서 BLI에 의해 설정된 그룹 간의 기준선 종양 부담을 정규화한 후 14일에 치료 투여를 위해 준비하였다. 마우스(그룹당 N=9)를 모든 그룹에 대한 평균 전신 종양 부담이 연구 집단에 대한 전체 평균 전신 종양 부담의 10% 이내임을 보장하도록 분배하였다. 종양 이식 후 14일에 처리를 시작하였다. 비히클(PBS)은 경구 위관영양법에 의해 매일 1회 투여하였고(0.2 mL/20 g); mAb 4320(4 mg/kg) 및 보르테조밉(1 mg/kg)은 52일 동안 복막내(i.p.) 주사에 의해 매주 2회 투여하였다. 보르테조밉 단일 제제 처리군 및 mAb 4320과 조합된 동물을 처음에 2 mg/kg의 보르테조밉 용량 수준으로 처리하였으나 이 투여량을 단일 용량의 투여 후 보르테조밉 단독 처리 코호트 내의 하나의 연구 동물의 사망을 포함한 관찰된 독성(체중 변화)으로 인해 18일에 1 mg/kg으로 낮추었다. 모든 그룹에서의 처리를 53일에 중단하였고, 생존 동물을 73일(연구의 중단 단계)까지 3주 더 모니터링하였다.

[0933] 전신 종양 부담을 생물발광에 의해 모니터링하였다. 루시페라제를 발현하는 MM1.S(luc) 인간 MM 종양 세포주의 생물발광 이미징(BLI)은 또한 부위 국소 종양 부담의 비침습적 결정을 가능하게 한다. BLI를 IVIS Lumina S5(PerkinElmer, MA)를 사용하여 수행하였다. 동물을 1-2% 이소플루란 기체 마취 하에 한 번에 5마리씩 이미지화하였다. 각 마우스에게 주사용 식염수로 제제화된 150 mg/kg(15mg/mL) D-루시페린(Promega, lot #0000307215)을 IP 주사하고, 주사 10분 후 엎드린 자세 다음으로 누운 자세로 이미지화하였다. CCD 칩의 큰 비닝을 사용하였고, 이미지당 적어도 수백 개의 카운트를 얻고 CCD 칩의 포화를 피하기 위해 노출 시간을 조정하였다(5초에서 2분으로). 동물을 준비시에 매주 1회 그리고 연구에 남아있는 모든 동물에 대해 14, 21, 29, 36, 43, 53, 및 73일(연구 종료)에 이미지화하였다. 이미지를 Living Image 4.7.1(PerkinElmer, MA) 소프트웨어를 사용하여 분석하였다. 관심있는 전신 고정 부피 영역(ROI)을 각 개별 동물에 대해 엎드린 이미지와 누운 이미지에 배치하고 동물 식별에 기초하여 라벨링하였다. 총 플럭스(광자/초)를 계산하고 그룹 간 분석을 용이하게 하기 위해 모든 ROI에 대해 내보냈다. 엎드린 및 누운 ROI를 합하여 전신 종양 부담을 추정하였다. 대상체 ROI를 또한 각 마우스 위에 배치하였고, 영역 특이적 ROI를 각 동물에 대해 척추와 뒷다리 위에 배치하였다. 그리고 나서, 뒷다리 또는 척추로부터의 신호만을 계산하기 위해 이들 ROI를 전신 ROI와 독립적으로 정량화하였다.

[0934] 1차 및 2차 효능 종점을 생체내 전신 BLI를 사용하여 생성하였고, 이는 본원에 기재된 바와 같은 종양 부담 평가를 포함하였다. 종점은 각 이미징 날에 측정되고 36일에 보고된 전신 BLI 비율 T/C(여기서, T = 처리군 및 C = 비히클 대조군) 및 $1.0x10^9$ p/s의 BLI 신호로서 사전 정의된 바와 같은 종양 부담까지의 시간으로서 측정된 바와 같은 종양 성장 지연을 포함하였다. 추가 효능 종점은 종양 퇴행, 무종양 생존(TFS), 및 비히클 대조군에 대해 정규화된 중앙 수명(% 증가된 수명)을 포함하였고; 이 후자의 종점은 이식일이 아닌 처리 첫날을 기준으로 계산하였다. 전체 생존은 연구에 남아있는 동물을 기초로 계산하였다.

[0935] 추가 측정은 체중(주 3x), 일일 임상 관찰 및 안락사 후 부검을 포함하였다. 사전 정의된 안락사 기준은 질환 진행과 관련되었고, 체중 또는 뒷다리 마비, 감각이상, 또는 중증 CNS 또는 근골격 손상의 다른 징후와 같은 질환 관련 이환의 >20% 손실을 포함하였다.

[0936] *결과*

[0937] *mAb 4320/CD138 결합 분석 및 MM1.S 세포 배양 분석*

[0938] 확증적 분석으로서, 이 이종이식편 모델에 사용된 인간 MM1.S(luc) 세포주를 CB.17 SCID 마우스 내로 이식하기 전에 유세포 분석법에 의해 CD138 표적 발현 수준 및 mAb 4320 결합에 대해 평가하였다. 이종이식편 연구는 처리 시작 전 2주의 병기분류 단계 및 본원에 기재된 바와 같이 아직 연구 중인 동물에 대해 6주 투여 단계 후 3주의 중단 단계를 포함하였다. mAb 4320은 2.5 μg/mL에서 강력하고 포화가능한 결합을 입증하였고, 살아있는 세포의 96% 초과는 mAb 4320에 대해 양성으로 염색되었고, 상응하는 MFI 값은 CD138의 높은 발현 수준(예컨대, CD38 또는 본원에 기재된 바와 같은 음성 대조군 대비)을 나타내었다.

[0939] *효능*

[0940] 처리 첫날 실험 내의 모든 그룹에 대한 평균 추정 종양 부담은 $2.90x10^6$ p/s였고, 실험 내의 모든 그룹은 잘 일치하였다(그룹 평균의 범위, $2.81-2.98x10^6$ p/s). 모든 동물의 체중은 요법의 시작시 적어도 14.3 g이었다. 첫 번째 처리시 평균 그룹 체중은 또한 잘 일치하였다(그룹 평균 범위, 18.3-19.2 g). 이 연구에 대한 BLI 배경 신호를 $7.20x10^5$ p/s에서 측정하였다. 종양 성장 지연에 의한 효능의 평가를 위해 $1.00x10^9$ p/s의 종양 부담을 선택하였다. BLI 이미징에 기초한 효능 데이터가 **도 18** 및 **도 19**에 요약되어 있다. 생존 데이터(Kaplan-Meier 곡선)가 **도 20**에 제시되어 있다.

[0941] *대조군*

[0942] 대조군은 30일의 중앙 수명을 가지고 있었다. 비히클 대조군(VC) 그룹에서는 자발적인 퇴행이 없었다. VC 그룹에서의 종양 성장은 과거 표준(종양 배가 시간 범위: 1.5-2.2일)과 일치하였다. 실험은 기술적으로 만족스럽고 데이터는 평가에 적합한 것으로 판단되었다. VC 그룹에서, 중앙 평가 시간 크기는 28.2일이었고, 중앙 종양 부피 배가 시간은 2.1일이었다. VC 그룹 내의 모든 동물은 51일까지 연구를 중단하였다.

[0943] *mAb 4320 단일 제제 요법*

[0944] 투여된 용량 수준에서 mAb 4320 단일 제제 처리는 투여 단계의 말기에 13.9일의 종양 성장 지연 및 완전하거나 부분적인 퇴행의 22% 발생과 함께 동물 수명의 100.0% 초과 증가를 생성하였다. 그러나, 획득된 BLI 이미지에 기초하여 선택된 마우스에서 종양 부담의 유의한 감소가 눈에 띄게 분명하였다. 5/9 동물(56%)은 연구 기간(73일) 동안 연구에 남아 있었다. 이러한 명백한 생존 이점은 3주 전인 53일에 처리 중단에도 불구하고 관찰되었다. mAb 4320 단일요법에 대해 처리 관련 사망은 관찰되지 않았다. 이러한 데이터는 mAb 4320 단일요법을 받은 동물에서 질환의 효과적인 감소를 확인시켜 주었고, 여러 동물에서 부분적인 퇴행이 관찰되었다.

[0945] *보르테조밉 단일 제제 요법*

[0946] 선택된 용량 수준에서 보르테조밉의 투여는 비히클 대조군에 비해 종양 부담 및 질환 진행의 동역학의 감소와 관련하여 효능을 초래하였다. 보르테조밉 처리된 마우스는 10.6일의 종양 성장 지연 및 수명의 40% 증가를 나타내었다. 어떤 동물도 부분적인 또는 완전한 퇴행을 나타내지 않았으며, 어떤 동물도 73일의 연구 종료까지 생존하지 못했다. 한 마리의 동물은 상기 기재된 바와 같이 초기 투여 단계에 안락사시켰다.

[0947] *mAb 4320 및 보르테조밉 조합 요법*

[0948] 조합된 mAb 4320 및 보르테조밉을 이용한 종양 이식된 마우스의 처리는 단일 제제로서 mAb 4320 또는 보르테조

밉 중 어느 하나의 사용보다 개선된 가장 입증적인 효능을 초래하였다. mAb 4320과 보르테조밉의 조합은 최소 잔류 질환(MRD)의 입증과 함께 완전한 퇴행으로 이어졌다. 이러한 입증적인 효능은 종양 성장 지연(44.8일 초과, 연구 종료 시점에 계산된 최대), 100% 초과의 증가된 수명 및 100% 생존 이점(모든 동물이 연구 기간 내내 연구에 남아 있음)을 포함한 모든 종점에 기초하여 명백하였다. 이러한 생존 이점은 이 효능 프로파일에 기초할 때 73일의 연구 종료를 넘어설 가능성이 높을 것이다. 이러한 조합은 또한 연구 종료 시점에 완전한 질환 퇴행의 100% 발생 및 무종양 생존체의 55% 초과의 발생의 보수적 계산을 생성하였다. TFS는 종양 이식 전에 측정되고 매우 낮은 무질환 기준선을 설정하는 데 사용된 야생형(처리되지 않은) CB.17 마우스에서의 매우 낮은 BLI 신호에 기초하여 기술적으로 계산되기 때문에 이러한 보존적 계산보다 실질적으로 더 높을 가능성이 있다. 이 숫자는 계산된 100% CR과 일치하게, 100%에 더 가까울 가능성이 높다(**도 18** 및 **도 19d** 참고). mAb 4320 및 보르테조밉의 조합 사용을 통해 달성된 처리 효능은 종양 이식 후 53일에 처리의 중단 후에도 효과적으로 유지되었다. 보르테조밉과 조합된 mAb 4320에 대해 처리 관련 사망은 관찰되지 않았다.

[0949] *내성*

[0950] mAb 4320 처리는 매우 잘 용인되는 것으로 보인다. 임의의 감염, 샘플링 또는 외상과 관련된 보고된 사망 또는 명백히 관련이 없는 다른 이환은 없었다. 처리 첫 주 동안 체중의 감소는 최소였고, 평균 체중 변화도 마찬가지로 최소였다(일반적으로 5% 미만)(**도 21**). 비히클 대조군(VC) 그룹에서 가장 큰 처리 관련 체중 감소가 나타났고, 이는 질환 진행이 체중 감소의 주요 원인임을 나타낸다. 4 mg/kg mAb 4320으로 처리된 동물은 질환 진행으로 인한 예상된 체중 감소에도 불구하고 평균 체중의 상승 추세를 경험하였다. 어떠한 mAb 4320 처리군에서도 동물 사망이 보고되지 않았다. 항체 처리군에 대해 기술된 대부분의 임상 징후 및 부검 소견이 대조군과 일치하였기 때문에, 처리보다는 질환 진행의 인과관계가 가장 논리적으로 이환의 일차 원인인 것으로 보아야 한다. 이 연구에서 관찰된 어떤 것도 마우스가 mAb 4320의 투여에 의해 부정적인 영향을 받았음을 시사하지 않았다.

[0951] 대조적으로, 처음에 2 mg/kg 용량 수준으로 보르테조밉을 받은 2개의 그룹(3 및 7)에서 처리 관련 독성이 관찰되었다. 이들 그룹에서 몇 개의 보르테조밉 처리된 동물은 투여 첫 주에 더 큰 체중 감소를 경험하였고(비히클 대조군 대비); 이 독성과 관련하여, 급격한 체중 감소(-24%) 후 23일에 조기 안락사로 인해 보르테조밉 단일 치료군(그룹 3)에서 11% 관련 사망이 있었다. 이 처리를 받은 모든 동물에서 2 mg/kg으로부터 1 mg/kg으로 보르테조밉의 용량 수준을 감소시키는 것은 18일부터 가치가 있었다. 주목할 만한 점은 이들 동물이 이 투여량의 감소 후에 체중 변화와 관련하여 일부 회복되었지만, 1 mg/kg의 보르테조밉을 받은 마우스에게 4 mg/kg 용량 수준의 mAb 4320도 투여된 그룹 7에서 주로 그러하였다.

[0952] *요약*

[0953] 본 실시예는 다발성 골수종의 마우스 이종이식편 모델에서 인간 CD138(syndecan-1)을 표적화하는 인간화 단클론 항체인 mAb 4320의 생체내 효능을 입증하였다. 여기에서, mAb 4320 효능은 단일 제제로서 또는 현재 골수종 치료용으로 승인되고 임상 실습(전형적으로 덱사메타손 및 면역조절 약물, 예컨대 레날리도미드(REVLIMID®) 또는 포말리도미드(POMALYST®))에서 표준 치료를 구성하는 프로테아좀 억제제인 보르테조밉과 조합하여 평가하였다. 4 mg/kg 용량의 mAb 4320 단일요법은 연장된 평가 시간(종양 성장 지연), 100% 초과의 연장된 중앙 생존, 및 관련된 골격 조직에서 파종성 종양의 명확한 감소에 의해 입증된 바와 같이 질환 부담을 효과적으로 감소시켰다. mAb 4320 처리는 또한 최대 53일(투여 마지막 날) 및 선택된 용량 수준에서 평가된 바와 같은 마우스의 서브세트에서 질환 퇴행을 초래하였다. 이전 연구에서 mAb 4320 PK/PD 상관관계의 평가는 생물학적 반응을 달성하기 위해 이 용량 수준(4 mg/kg)에서 mAb 4320의 충분한 노출을 나타내었다. 이론에 구속되기를 바라지 않지만, 일 구현예에서 더 낮은 용량 수준도 이러한 반응을 달성하기에 충분할 수 있는 것으로 여겨진다.

[0954] mAb 4320의 투여는 비히클 대조군에서 질환 관련 이환의 유사한 관찰에 기초할 때 명백한 처리 관련 이환 또는 독성 없이 잘 용인되었다.

[0955] mAb 4320 요법을 또한 보르테조밉과 조합하여 평가하였다. 선택된 더 높은 2 mg/kg 용량에서의 초기 처리로부터 비롯된 하나의 동물에서의 체중 및 사망률의 현저한 감소로 나타난 바와 같은 관찰된 독성으로 인해 차선의 용량 수준(1 mg/kg)을 선택하였다. 여기에서, mAb 4320 및 보르테조밉 모두를 사용한 종양 보유 마우스의 조합 처리는 73일의 연구 종료까지 모든 동물의 완전한 질환 퇴행 및 100% 생존에서 명백한 입증적인 효능을 초래하였다. 이러한 입증적인 효능은 연구 종료 3주 전 53일에 치료의 중단 후에도 지속되었다. 임의의 인식할 수 있는 종양 부담의 명백한 부족은 조합된 두 가지 요법을 투여받은 동물에서 최소 잔류 질환의 달성을 나타내었다. 더욱이, 단일요법과 비교하여 mAb 4320 및 보르테조밉의 조합 사용의 개선된 효능은 오직 상가적인 효과보다 상승적인 처리 효과(효능)를 나타내었다. 더 낮은 비제한적인 용량에서 보르테조밉 활성의 증가는 또한 골수종 세포

의 세포독성 사멸에서 개선된 사용을 위한 이러한 제한적인 독성으로 인해 보르테조밉을 구제하는 치료 이점을 나타내었다.

[0956] 종합하면, 이 연구의 긍정적인 효능 데이터 모두는 악성 형질 세포 사멸의 효과적인 면역 기반 메커니즘과 함께 CD138을 표적화하는 항체의 전략을 검증하였다. 이러한 결과는 다발성 골수종 및 CD138이 연루된 다른 징후의 치료를 위한 치료제로서의 mAb 4320을 추가로 뒷받침한다. 다른 형질 세포 이상 및/또는 자가면역 장애의 치료에서 단일 치료제로서 또는 (면역) 프로테아좀 억제제와 조합된 mAb 4320의 사용에 대한 추가 유용성이 표시된다.

[0957] **참조에 의한 포함**

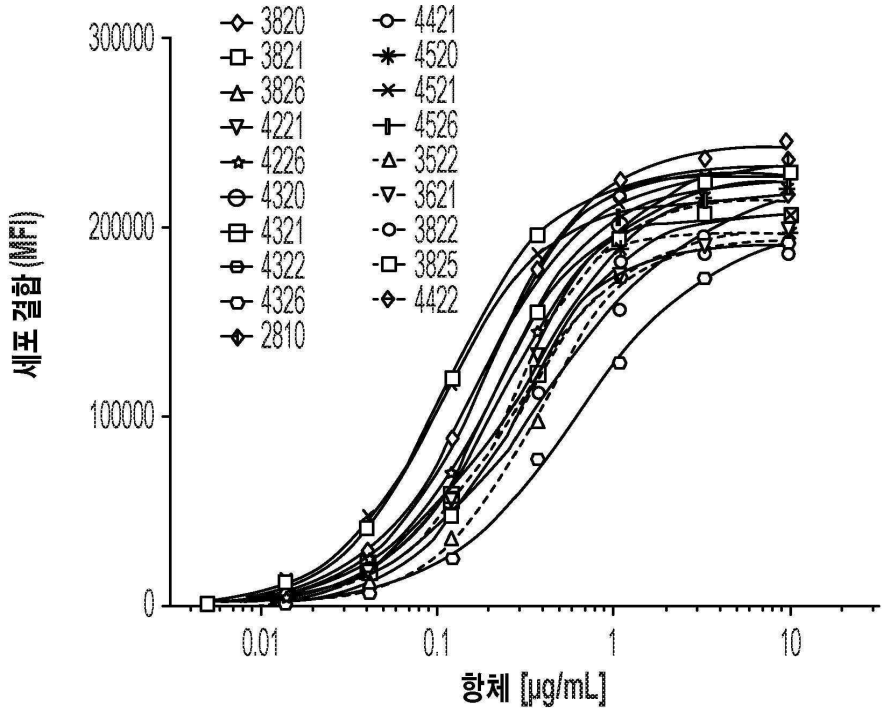
[0958] 본원에 언급된 모든 간행물, 특허, 및 등록 번호는 마치 각 개별 간행물 또는 특허가 참조에 의해 포함되는 것으로 구체적이고 개별적으로 표시된 것처럼 그 전체가 참조로 본원에 포함되어 있다.

[0959] **균등물**

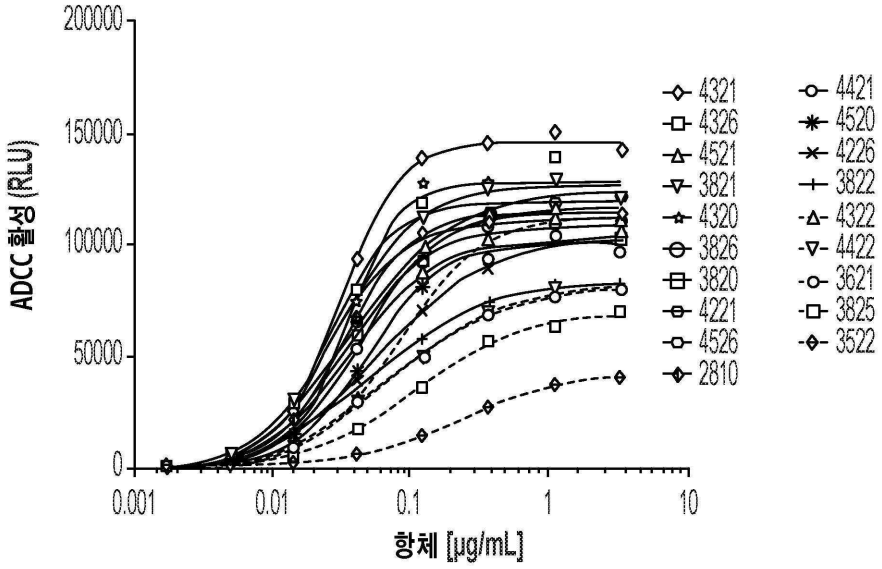
[0960] 본 발명의 특정 구현예가 논의되었지만, 상기 명세서는 예시적이며 제한하는 것이 아니다. 본 발명의 많은 변형은 본 명세서 및 하기 청구범위의 검토시에 당업자에게 명백해질 것이다. 본 발명의 전체 범위는 청구범위, 이들의 균등물의 전체 범위, 및 명세서, 이러한 변형을 참조하여 결정되어야 한다.

도면

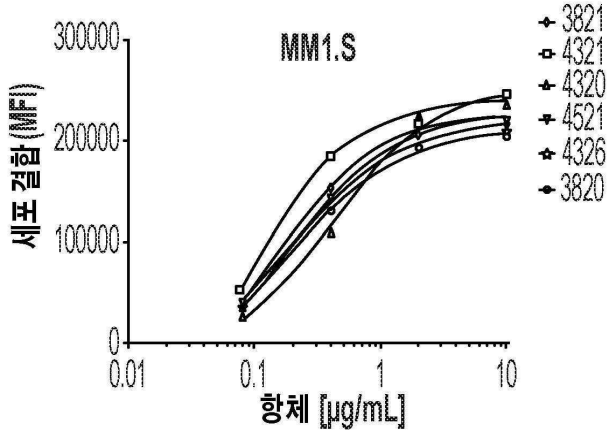
도면1



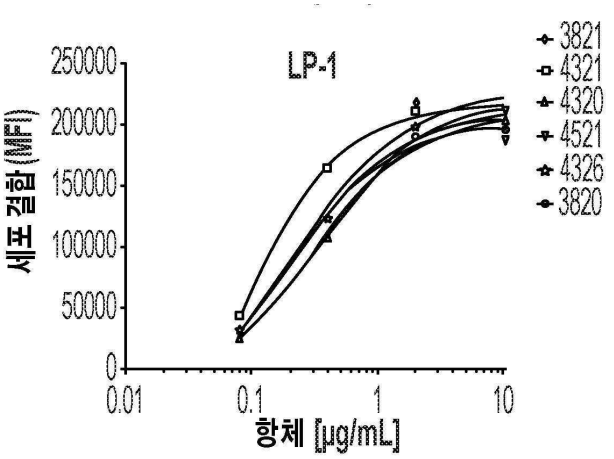
도면2



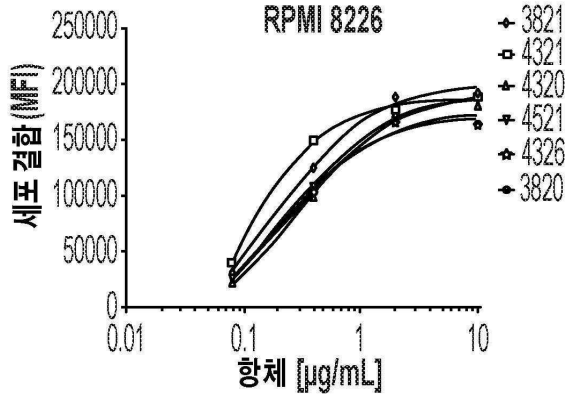
도면3a



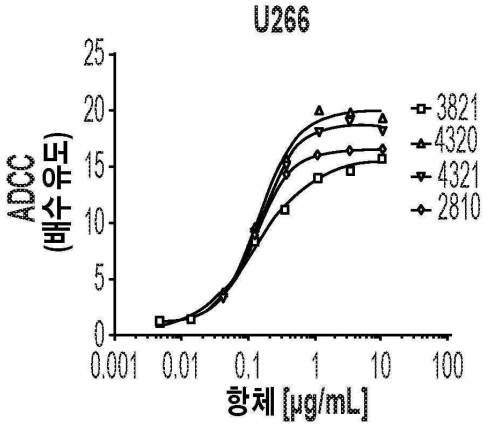
도면3b



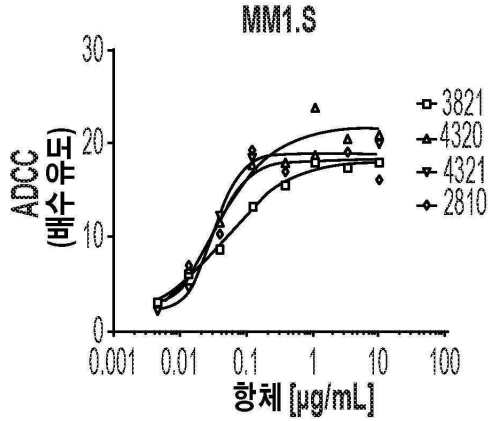
도면3c



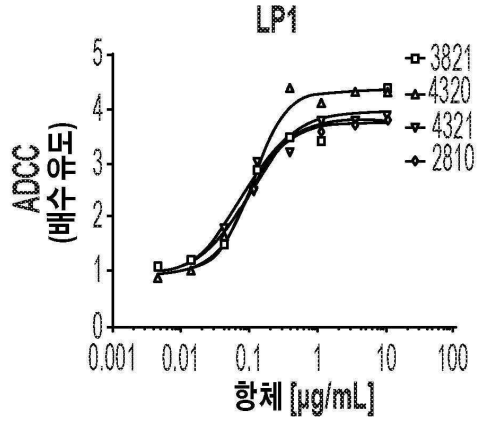
도면4a



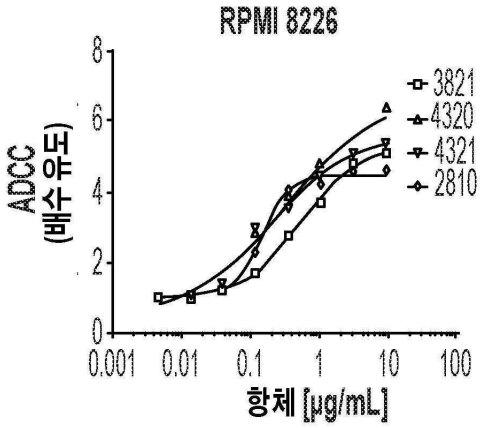
도면4b



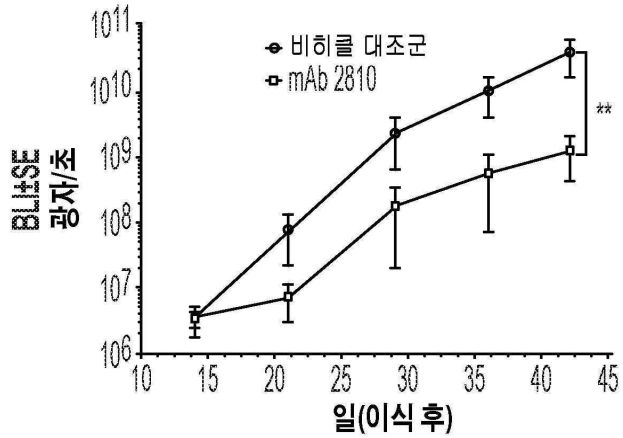
도면4c



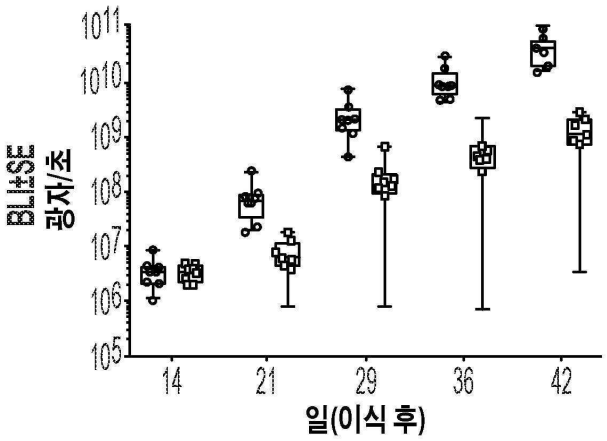
도면4d



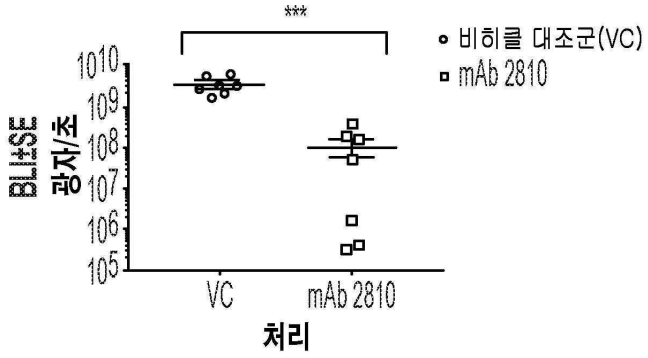
도면5a



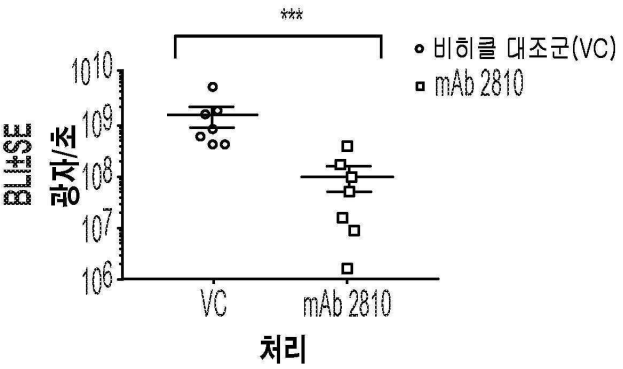
도면5b



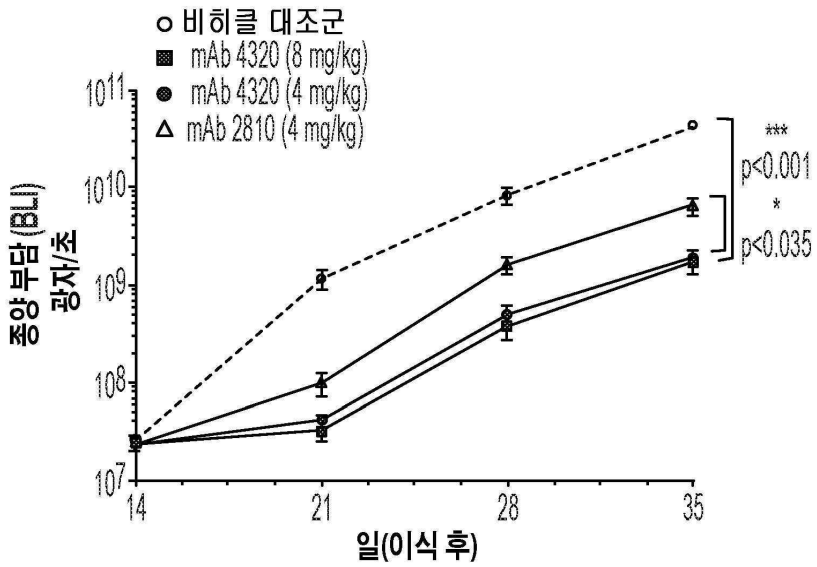
도면5c



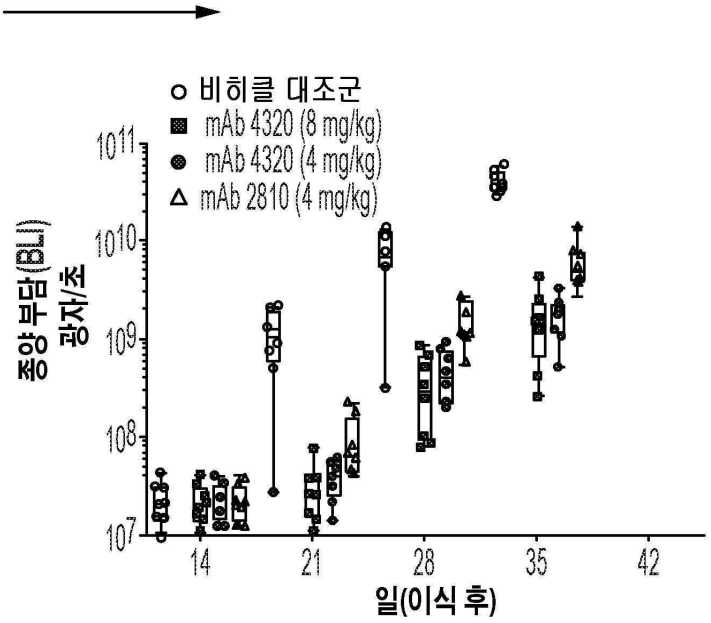
도면5d



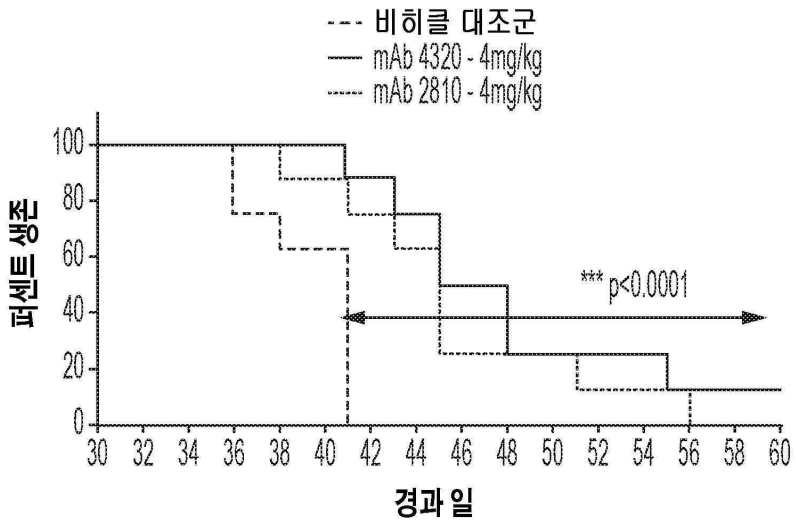
도면6a


비히클 대조군
mAb 4320 (8 mg/kg)
mAb 4320 (4 mg/kg)
mAb 2810 (4 mg/kg)
종양 부담(BLI) 광자/초
10^{11}
10^{10}
10^{9}
10^{8}
10^{7}
14
21
28
35
일(이식 후)
***
p<0.001
*
p<0.035

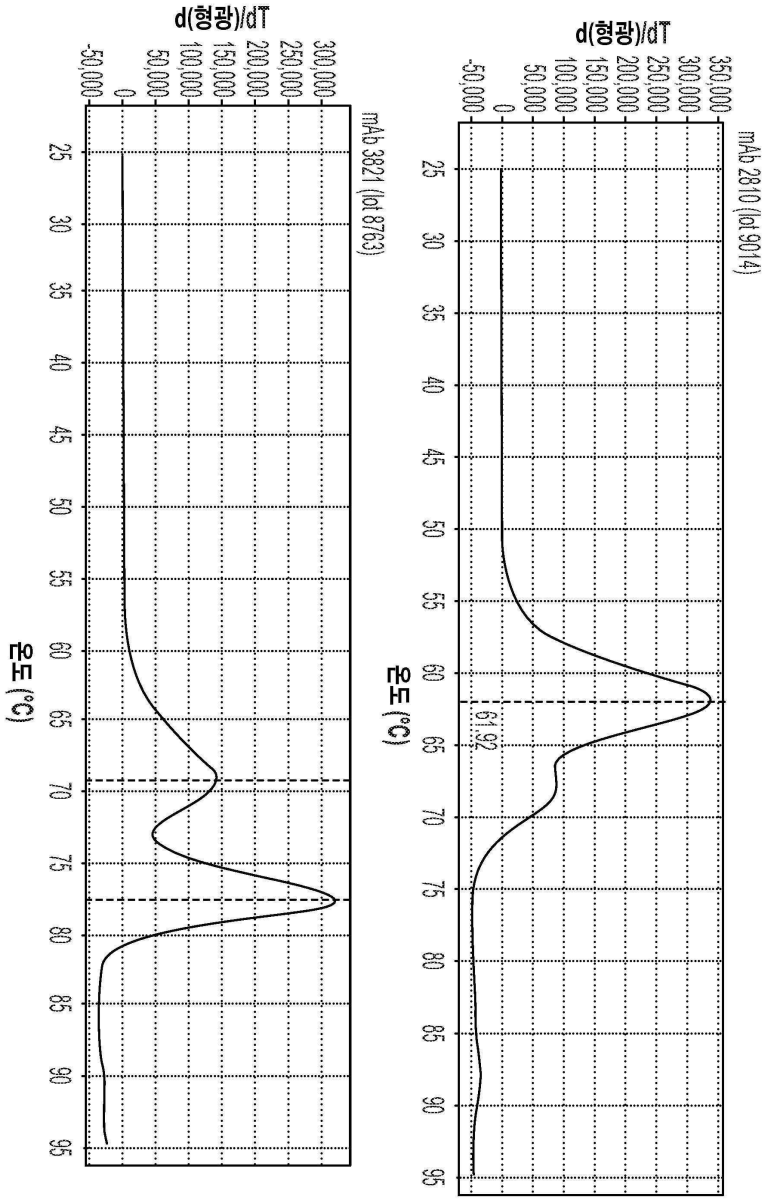
도면6b


비히클 대조군
mAb 4320 (8 mg/kg)
mAb 4320 (4 mg/kg)
mAb 2810 (4 mg/kg)
종양 부담(BLI) 광자/초
10^{11}
10^{10}
10^{9}
10^{8}
10^{7}
14
21
28
35
42
일(이식 후)

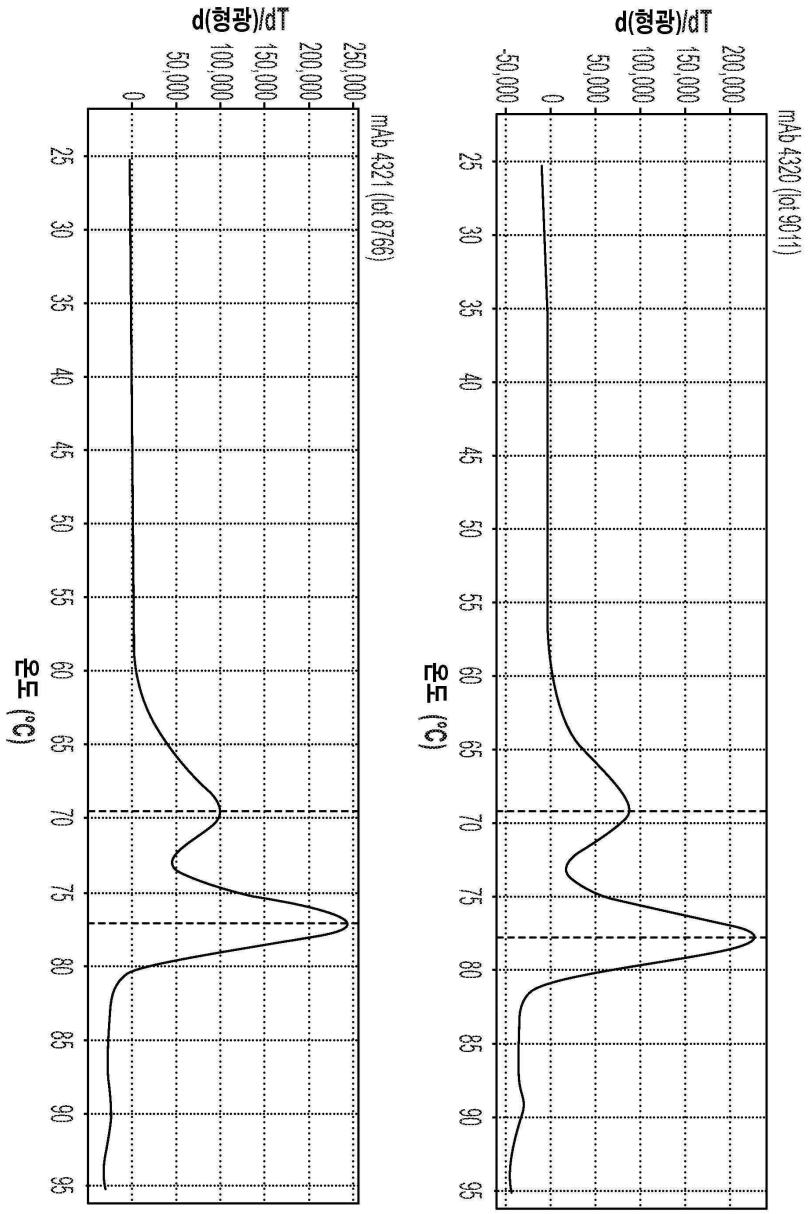
도면6c


비히클 대조군
mAb 4320 - 4mg/kg
mAb 2810 - 4mg/kg
퍼센트 생존
100
80
60
40
20
0
30 32 34 36 38 40 42 44 46 48 50 52 54 56 58 60
경과 일
*** p<0.0001

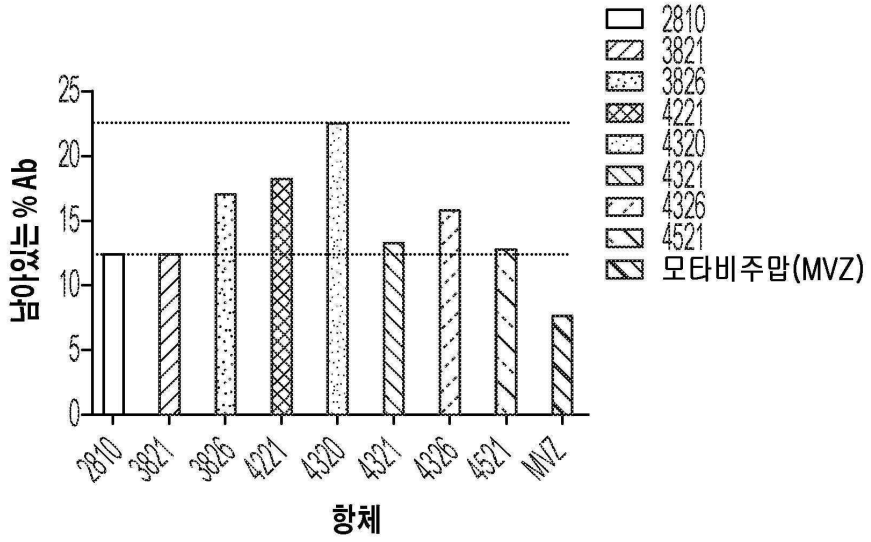
도면7a



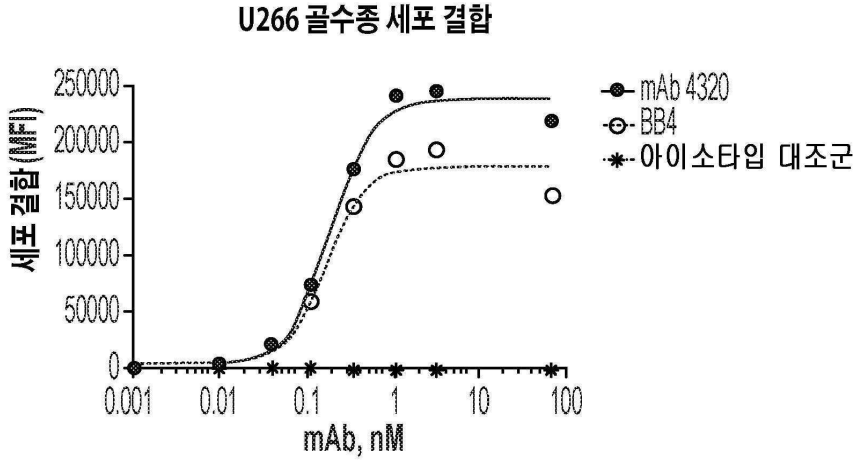
도면7b



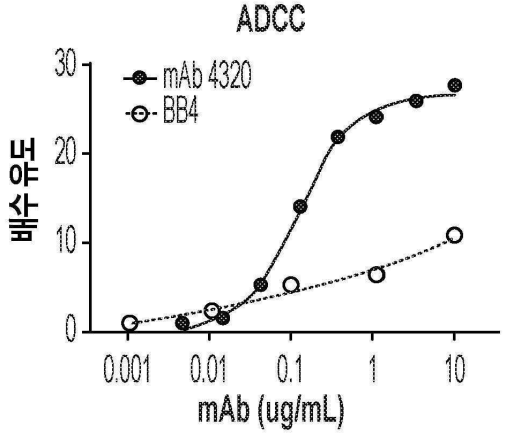
도면8



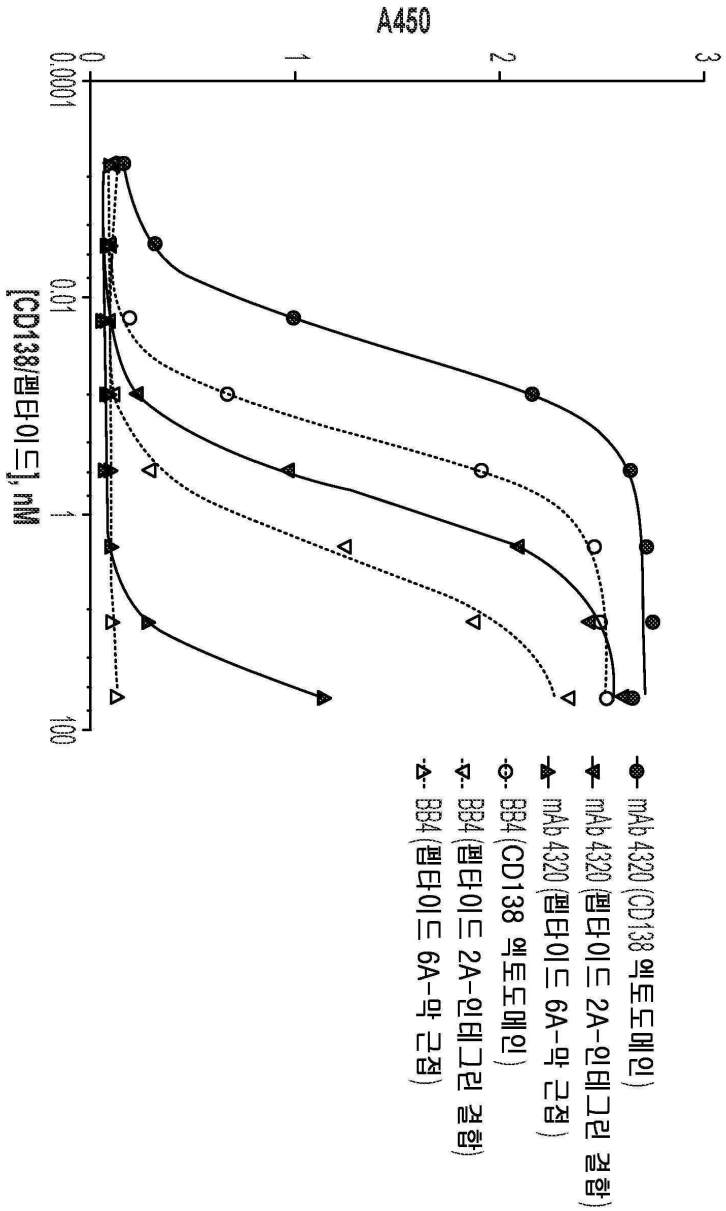
도면9a



도면9b



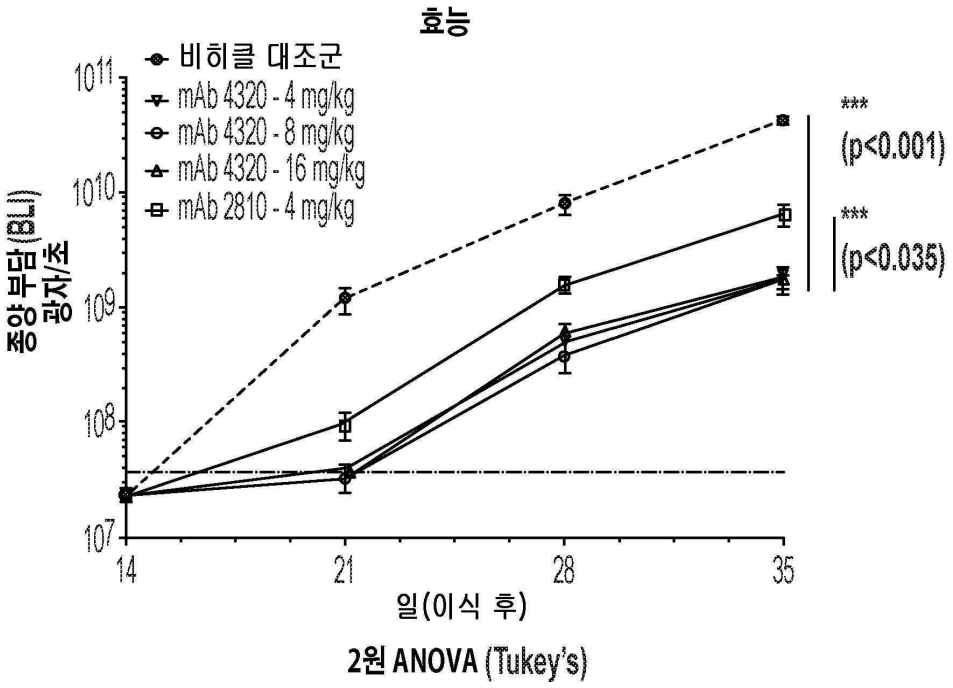
도면10


A450
0
1
2
3
0.0001
0.01
1
100
[CD138/펩타이드], nM
mAb 4320 (CD138 엑토도메인)
mAb 4320 (펩타이드 2A-인테그린 결합)
mAb 4320 (펩타이드 6A-막 근접)
BB4 (CD138 엑토도메인)
BB4 (펩타이드 2A-인테그린 결합)
BB4 (펩타이드 6A-막 근접)

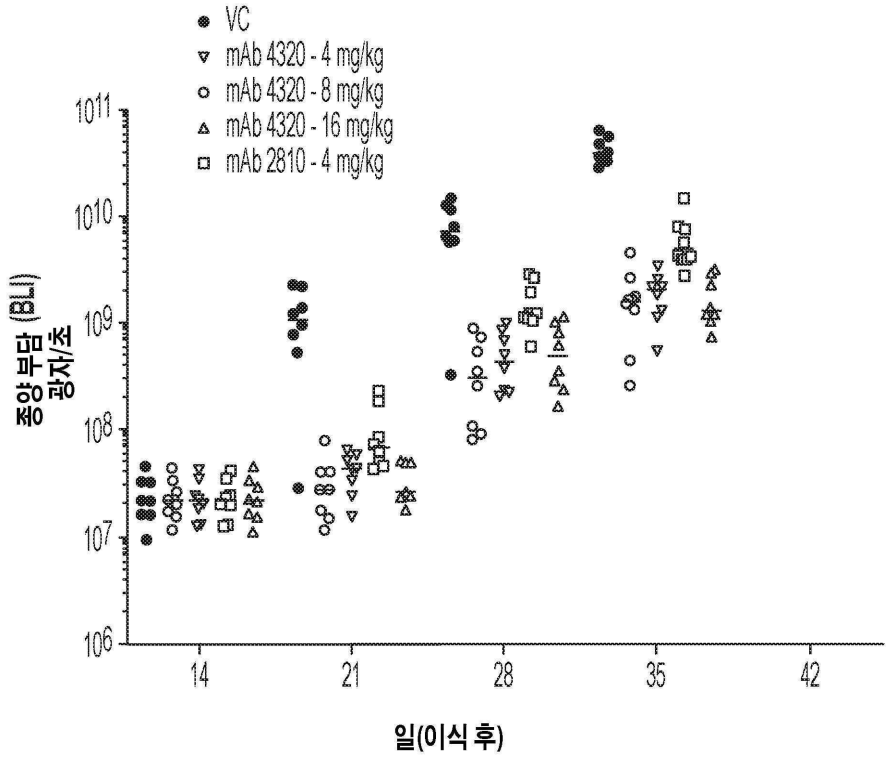
도면11

실험 개요:
• CB.17 SCID 마우스
• 종양 파종 모델(이종이식)
• 인간 MM1S (루시퍼라제) MM 세포주
• 생체내 이미징 (전신 생물발광)에 의해 정량화된 종양 부담
• 8마리의 마우스/그룹
• i.p 투여 경로에 의한 투여, 주 2X
• 8주 연구
처리군:
1. 비히클 대조군
2. mAb 2810, 4 mg/kg
3. mAb 4320, 가변 투여(4, 8, 및 16 mg/kg)
실험 설계
시작 단계(14일)
투여 단계
생존 단계
0일 (t=-2주):
1주
2주
3주
4주
5주
이식 세포 (IV)
5.0E+06
IVIS (BLI)
희생
부검
2QW 투여, 5주
PK를 위한 혈청 샘플

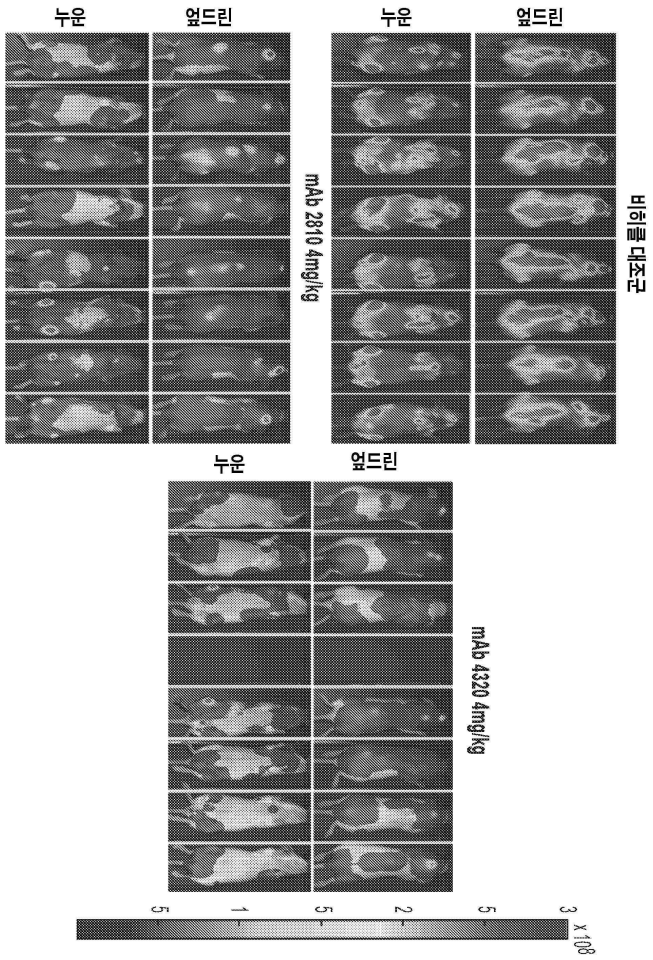
도면12


효능
비히클 대조군
mAb 4320 - 4 mg/kg
mAb 4320 - 8 mg/kg
mAb 4320 - 16 mg/kg
mAb 2810 - 4 mg/kg
***
(p<0.001)
***
(p<0.035)
종양부담(BLI)
광자/초
일(이식 후)
2원 ANOVA (Tukey's)

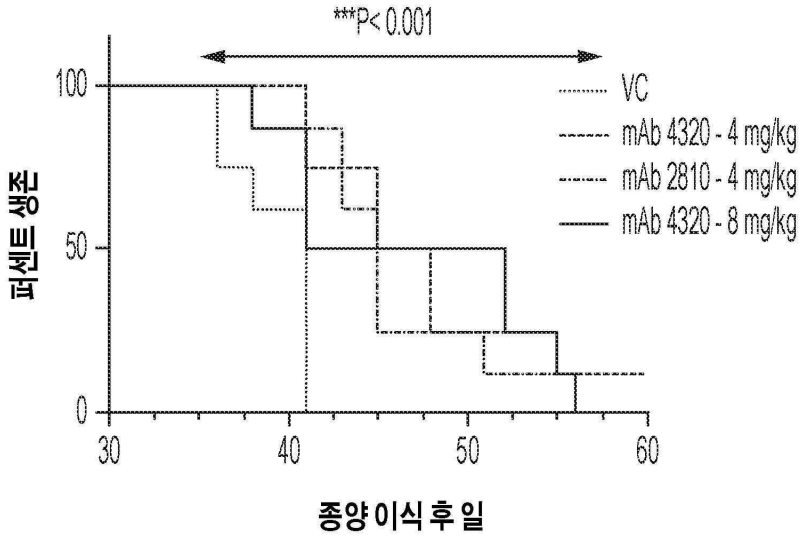
도면13


VC
mAb 4320 - 4 mg/kg
mAb 4320 - 8 mg/kg
mAb 4320 - 16 mg/kg
mAb 2810 - 4 mg/kg
종양부담 (BLI)
광자/초
일(이식 후)

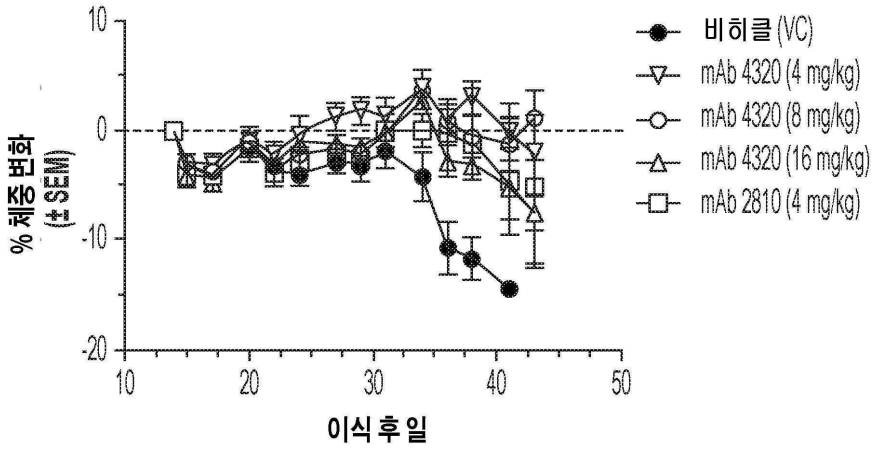
도면14


누운
엎드린
누운
엎드린
mAb 2810 4mg/kg
비히클 대조군
누운
엎드린
mAb 4320 4mg/kg
5
1
5
2
5
3
X 10⁸

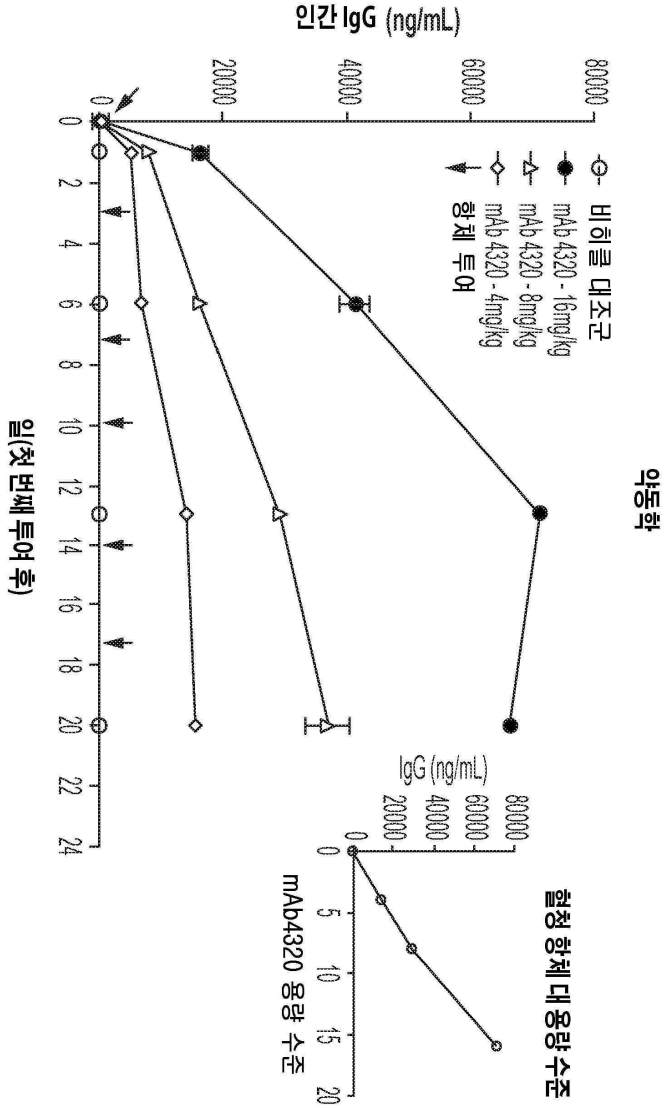
도면15


***P< 0.001
VC
mAb 4320 - 4 mg/kg
mAb 2810 - 4 mg/kg
mAb 4320 - 8 mg/kg
퍼센트 생존
100
50
0
30
40
50
60
종양 이식 후 일

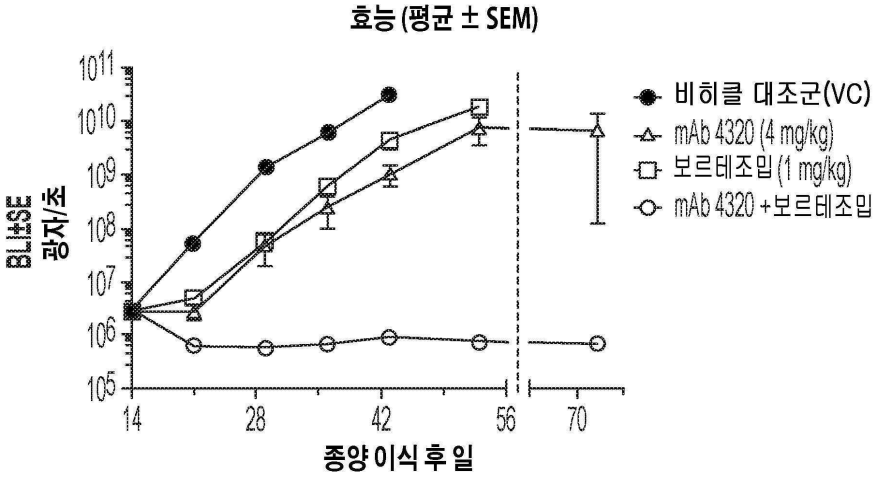
도면16


비히클 (VC)
mAb 4320 (4 mg/kg)
mAb 4320 (8 mg/kg)
mAb 4320 (16 mg/kg)
mAb 2810 (4 mg/kg)
체중 변화 % (±SEM)
이식 후 일

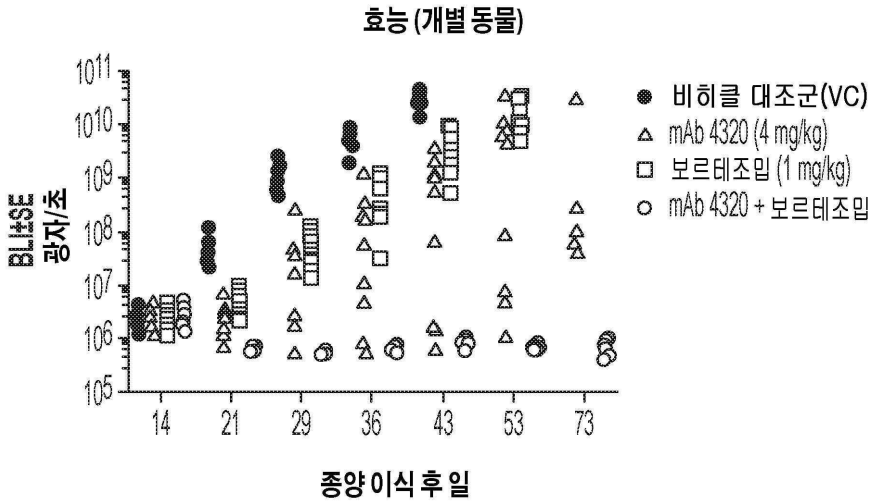
도면17


인간 IgG (ng/mL)
비히클 대조군
mAb 4320 - 16mg/kg
mAb 4320 - 8mg/kg
mAb 4320 - 4mg/kg
항체 투여
일(첫 번째 투여 후)
약동학
IgG (ng/mL)
혈청 항체 대 용량 수준
mAb4320 용량 수준

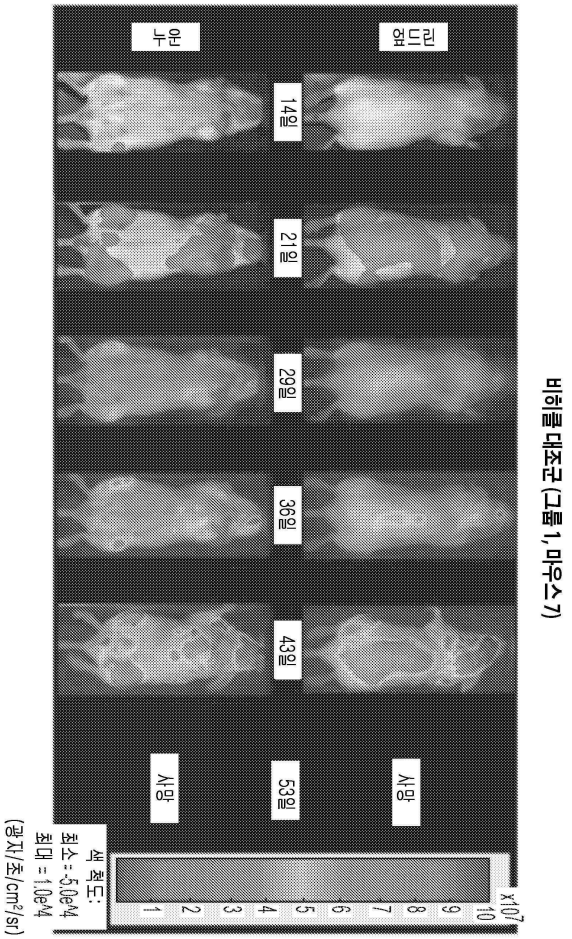
도면18a


효능 (평균 ± SEM)
BLI±SE
광자/초
종양 이식 후 일
비히클 대조군(VC)
mAb 4320 (4 mg/kg)
보르테조밉 (1 mg/kg)
mAb 4320 + 보르테조밉

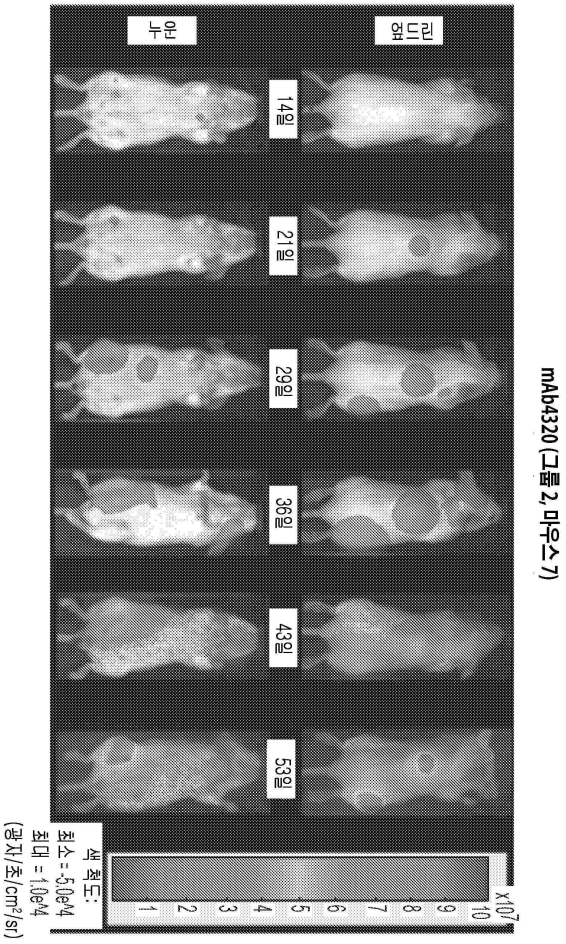
도면18b


효능 (개별 동물)
BLI±SE
광자/초
종양 이식 후 일
비히클 대조군(VC)
mAb 4320 (4 mg/kg)
보르테조밉 (1 mg/kg)
mAb 4320 + 보르테조밉

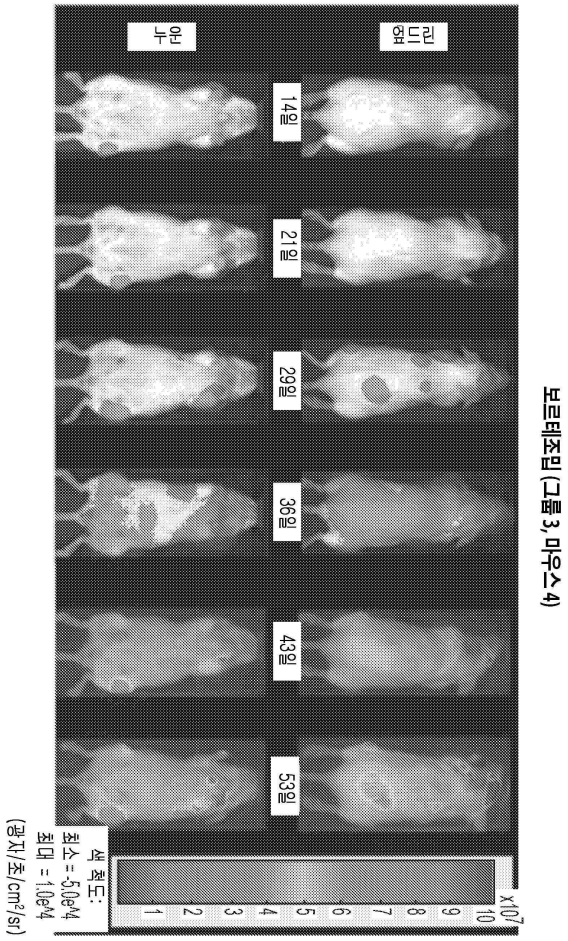
도면19a


비히클 대조군 (그룹 1, 마우스 7)
암수
리간드 없음
14일
21일
29일
36일
43일
53일
사망
사망
색 척도:
최소 = 5.0e+4
최대 = 1.0e+4
(광자/초/cm²/sr)
x10⁷
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10

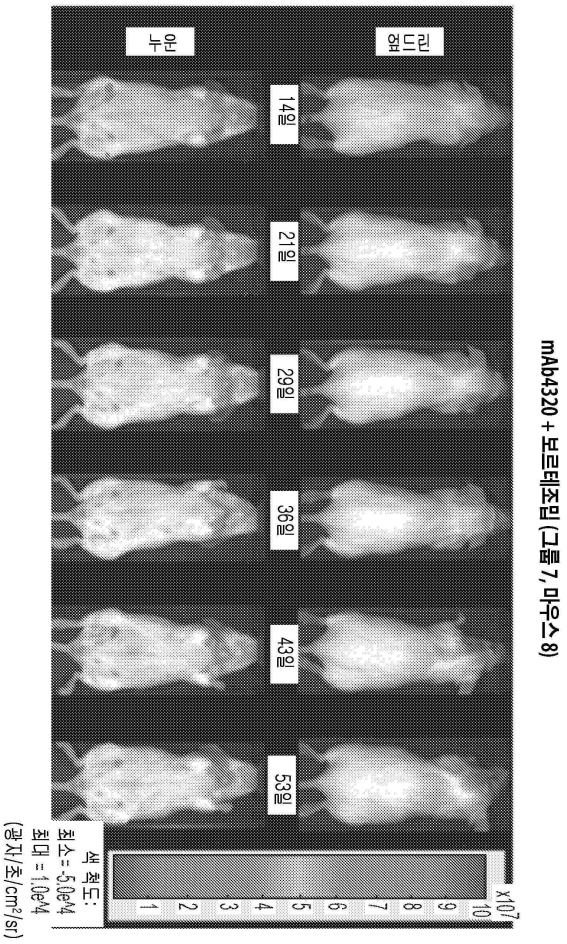
도면19b


mAb4320 (그룹 2, 마우스 7)
왼쪽
오른쪽
14일
21일
29일
36일
43일
53일
x10^7
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
복사 휘도:
최소 = 5.0e^4
최대 = 1.0e^4
(광자/초/cm²/sr)

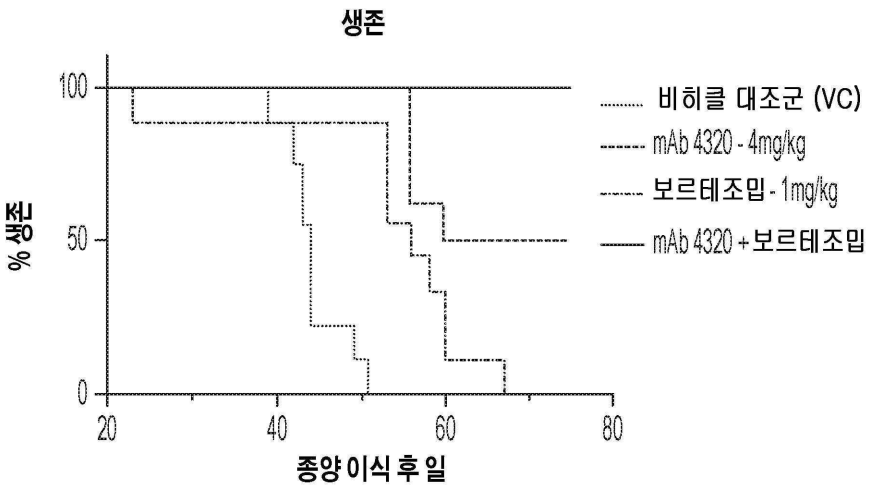
도면19c


보르테조밉 (그룹 3, 마우스 4)
누적
엡드린
14일
21일
29일
36일
43일
53일
색 척도:
최소 = -5.0e^4
최대 = 1.0e^4
(광자/초/cm²/sr)
x10^7
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10

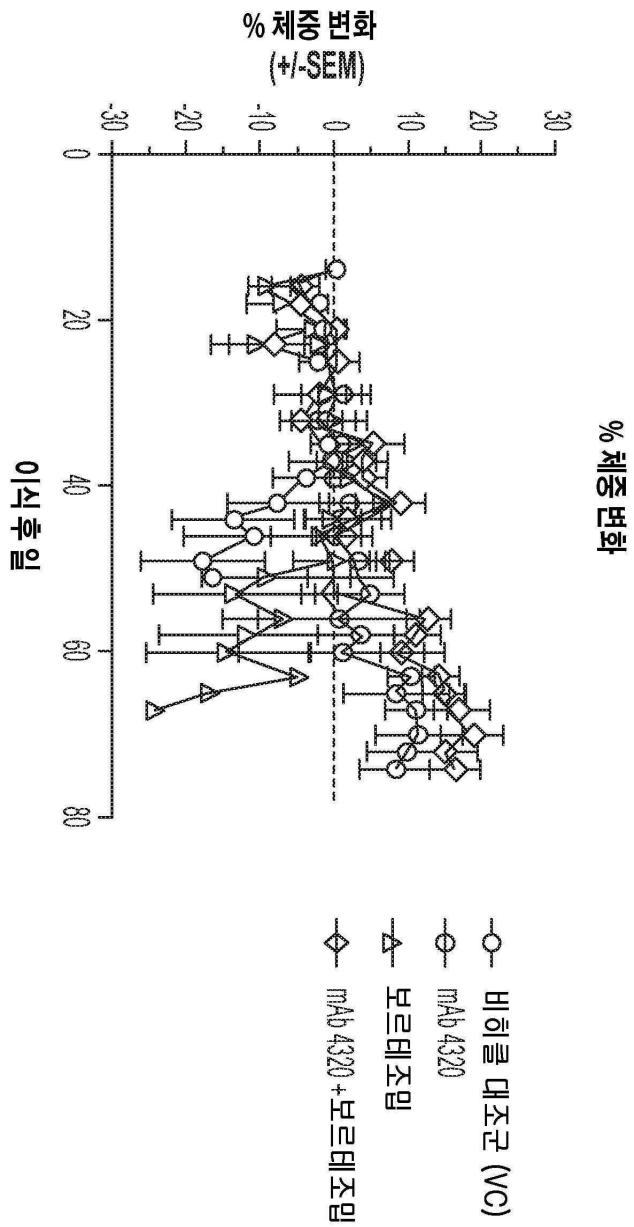
도면19d


누운
엎드린
14일
21일
29일
36일
43일
53일
mAb4320 + 보르테조밉 (그룹 7, 마우스 8)
색 척도:
최소 = 5.0e^4
최대 = 1.0e^4
(광자/초/cm²/sr)
x10^7
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10

도면20


생존
100
50
0
% 생존
20
40
60
80
종양 이식 후 일
비히클 대조군 (VC)
mAb 4320 - 4mg/kg
보르테조밉 - 1mg/kg
mAb 4320 + 보르테조밉

도면21



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> VISTERRA, INC.

<120> HUMANIZED ANTIBODY MOLECULES TO CD138 AND USES THEREOF

<130> P2029-7029WO

<140><141><150> 63/035,323

<151> 2020-06-05

<150> 62/862,457

<151> 2019-06-17

<160> 534

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 310

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Arg Arg Ala Ala Leu Trp Leu Trp Leu Cys Ala Leu Ala Leu Ser
1 5 10 15
Leu Gln Pro Ala Leu Pro Gln Ile Val Ala Thr Asn Leu Pro Pro Glu

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

85 90 95
Glu Gly Pro Lys Glu Gly Glu Ala Val Val Leu Pro Glu Val Glu Pro
100 105 110
Gly Leu Thr Ala Arg Glu Gln Glu Ala Thr Pro Arg Pro Arg Glu Thr
115 120 125
Thr Gln Leu Pro Thr Thr His Gln Ala Ser Thr Thr Thr Ala Thr Thr
130 135 140
Ala Gln Glu Pro Ala Thr Ser His Pro His Arg Asp Met Gln Pro Gly

145 150 155 160
His His Glu Thr Ser Thr Pro Ala Gly Pro Ser Gln Ala Asp Leu His
165 170 175
Thr Pro His Thr Glu Asp Gly Gly Pro Ser Ala Thr Glu Arg Ala Ala
180 185 190
Glu Asp Gly Ala Ser Ser Gln Leu Pro Ala Ala Glu Gly Ser Gly Glu

195 200 205

Gln Asp Phe Thr Phe Glu Thr Ser Gly Glu Asn Thr Ala Val Val Ala

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly

260 265 270

Phe Met Leu Tyr Arg Met Lys Lys Lys Asp Glu Gly Ser Tyr Ser Leu

275 280 285

Glu Glu Pro Lys Gln Ala Asn Gly Gly Ala Tyr Gln Lys Pro Thr Lys

290 295 300

Gln Glu Glu Phe Tyr Ala

305 310

<210> 2

<211> 310

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 2

Met Arg Arg Ala Ala Leu Trp Leu Trp Leu Cys Ala Leu Ala Leu Ser

1 5 10 15

Leu Gln Pro Ala Leu Pro Gln Ile Val Ala Thr Asn Leu Pro Pro Glu

20 25 30

Asp Gln Asp Gly Ser Gly Asp Asp Ser Asp Asn Phe Ser Gly Ser Gly

35 40 45

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

50 55 60

Trp Lys Asp Thr Gln Leu Leu Thr Ala Ile Pro Thr Ser Pro Glu Pro

65 70 75 80

Thr Gly Leu Glu Ala Thr Ala Ala Ser Thr Ser Thr Leu Pro Ala Gly
85 90 95
Glu Gly Pro Lys Glu Gly Glu Ala Val Val Leu Pro Glu Val Glu Pro
100 105 110
Gly Leu Thr Ala Arg Glu Gln Glu Ala Thr Pro Arg Pro Arg Glu Thr
115 120 125
Thr Gln Leu Pro Thr Thr His Leu Ala Ser Thr Thr Thr Ala Thr Thr
130 135 140

Ala Gln Glu Pro Ala Thr Ser His Pro His Arg Asp Met Gln Pro Gly
145 150 155 160
His His Glu Thr Ser Thr Pro Ala Gly Pro Ser Gln Ala Asp Leu His
165 170 175
Thr Pro His Thr Glu Asp Gly Gly Pro Ser Ala Thr Glu Arg Ala Ala
180 185 190
Glu Asp Gly Ala Ser Ser Gln Leu Pro Ala Ala Glu Gly Ser Gly Glu
195 200 205

Gln Asp Phe Thr Phe Glu Thr Ser Gly Glu Asn Thr Ala Val Val Ala
210 215 220
Val Glu Pro Asp Arg Arg Asn Gln Ser Pro Val Asp Gln Gly Ala Thr
225 230 235 240
Gly Ala Ser Gln Gly Leu Leu Asp Arg Lys Glu Val Leu Gly Gly Val
245 250 255
Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly
260 265 270

Phe Met Leu Tyr Arg Met Lys Lys Lys Asp Glu Gly Ser Tyr Ser Leu
275 280 285
Glu Glu Pro Lys Gln Ala Asn Gly Gly Ala Tyr Gln Lys Pro Thr Lys
290 295 300
Gln Glu Glu Phe Tyr Ala
305 310

<210> 3

<211> 310

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 3

Met Arg Arg Ala Ala Leu Trp Leu Trp Leu Cys Ala Leu Ala Leu Ser

1 5 10 15

Leu Gln Pro Ala Leu Pro Gln Ile Val Ala Thr Asn Leu Pro Pro Glu

20 25 30

Asp Gln Asp Gly Ser Gly Asp Asp Ser Asp Asn Phe Ser Gly Ser Gly

35 40 45

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

50 55 60

Trp Lys Asp Thr Gln Leu Leu Thr Ala Ile Pro Met Ser Pro Glu Pro

65 70 75 80

Thr Gly Leu Glu Ala Thr Ala Ala Ser Thr Ser Thr Leu Pro Ala Gly

85 90 95

Glu Gly Pro Lys Glu Gly Glu Ala Val Val Leu Pro Glu Val Glu Pro

100 105 110

Gly Leu Thr Ala Arg Glu Gln Glu Ala Thr Pro Arg Pro Arg Glu Thr

115 120 125

Thr Gln Leu Pro Thr Thr His Gln Ala Ser Thr Thr Thr Ala Thr Thr

130 135 140

Ala Gln Glu Pro Ala Thr Ser His Pro His Arg Asp Met Gln Pro Gly

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Glu Asp Gly Ala Ser Ser Gln Leu Pro Ala Ala Glu Gly Ser Gly Glu

195 200 205

Gln Asp Phe Thr Phe Glu Thr Ser Gly Glu Asn Thr Ala Val Val Ala

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly

260 265 270

Phe Met Leu Tyr Arg Met Lys Lys Lys Asp Glu Gly Ser Tyr Ser Leu

275 280 285

Glu Glu Pro Lys Gln Ala Asn Gly Gly Ala Tyr Gln Lys Pro Thr Lys

290 295 300

Gln Glu Glu Phe Tyr Ala

305 310

<210> 4

<211> 933

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 4

atgaggcgcg cggcgctctg gctctggctg tgcgcgctgg cgctgagcct gcagccggcc 60

ctgccgcaaa ttgtggctac taatttgccc cctgaagatc aagatggctc tggggatgac 120

tctgacaact tctccggctc aggtgcaggt gctttgcaag atatcacctt gtcacagcag 180

acccccctcca cttggaagga cacgcagctc ctgacggcta ttcccacgtc tccagaaccc 240

accggcctgg aggctacagc tgcctccacc tccaccctgc cggctggaga ggggcccaag 300

gagggagagg ctgtagtcct gccagaagtg gagcctggcc tcaccgcccg ggagcaggag 360

gccacccccc gacccaggga gaccacacag ctcccgacca ctcatcaggc ctcaacgacc 420

acagccacca cggcccagga gcccgccacc tcccacccccc acagggacat gcagcctggc 480

caccatgaga cctcaacccc tgcaggaccc agccaagctg accttcacac tccccacaca 540

gaggatggag gtccttctgc caccgagagg gctgctgagg atggagcctc cagtcagctc 600

ccagcagcag agggctctgg ggagcaggac ttcacctttg aaacctcggg ggagaatacg 660

gctgtagtgg ccgtggagcc tgaccgccgg aaccagtccc cagtggatca gggggccacg 720

ggggcctcac agggcctcct ggacaggaaa gaggtgctgg gaggggtcat tgccggaggc 780

ctcgtggggc tcatctttgc tgtgtgcctg gtgggtttca tgctgtaccg catgaagaag 840

aaggacgaag gcagctactc cttggaggag ccgaaacaag ccaacggcgg ggcctaccag 900

aagcccacca aacaggagga attctatgcc tga 933

<210> 5

<211> 933

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 5

atgaggcgcg cggcgctctg gctctggctg tgcgcgctgg cgctgagcct gcagccggcc 60

ctgccgcaaa ttgtggctac taatttgccc cctgaagatc aagatggctc tggggatgac 120

tctgacaact tctccggctc aggtgcaggt gctttgcaag atatcacctt gtcacagcag 180

acccccctcca cttggaagga cacgcagctc ctgacggcta ttcccacgtc tccagaaccc 240

accggcctgg aggctacagc tgcctccacc tccaccctgc cggctggaga ggggcccaag 300

gagggagagg ctgtagtcct gccagaagtg gagcctggcc tcaccgcccg ggagcaggag 360

gccacccccc gacccaggga gaccacacag ctcccgacca ctcatcaggc ctcaacgacc 420

acagccacca cggcccagga gcccgccacc tcccacccccc acagggacat gcagcctggc 480

caccatgaga cctcaacccc tgcaggaccc agccaagctg accttcacac tccccacaca 540

gaggatggag gtccttctgc caccgagagg gctgctgagg atggagcctc cagtcagctc 600

ccagcagcag agggctctgg ggagcaggac ttcacctttg aaacctcggg ggagaatacg 660

gctgtagtgg ccgtggagcc tgaccgccgg aaccagtccc cagtggatca gggggccacg 720

ggggcctcac agggcctcct ggacaggaaa gaggtgctgg gaggggtcat tgccggaggc 780

ctcgtggggc tcatctttgc tgtgtgcctg gtgggtttca tgctgtaccg catgaagaag 840

aaggacgaag gcagctactc cttggaggag ccgaaacaag ccaacggcgg ggcctaccag 900

aagcccacca aacaggagga attctatgcc tga 933

<210> 6

<211> 311

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 6

Met Arg Arg Ala Ala Leu Trp Leu Trp Leu Cys Ala Leu Ala Leu Arg
1 5 10 15
Leu Gln Pro Ala Leu Pro Gln Ile Val Ala Val Asn Val Pro Pro Glu

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

85 90 95
Lys Pro Glu Glu Gly Glu Pro Val Leu His Val Glu Ala Glu Pro Gly
100 105 110
Phe Thr Ala Arg Asp Lys Glu Lys Glu Val Thr Thr Arg Pro Arg Glu
115 120 125
Thr Val Gln Leu Pro Ile Thr Gln Arg Ala Ser Thr Val Arg Val Thr
130 135 140
Thr Ala Gln Ala Ala Val Thr Ser His Pro His Gly Gly Met Gln Pro

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

210 215 220
Ala Val Glu Pro Gly Leu Arg Asn Gln Pro Pro Val Asp Glu Gly Ala
225 230 235 240
Thr Gly Ala Ser Gln Ser Leu Leu Asp Arg Lys Glu Val Leu Gly Gly

245 250 255

Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val

260 265 270

Ala Phe Met Leu Tyr Arg Met Lys Lys Lys Asp Glu Gly Ser Tyr Ser

275 280 285

Leu Glu Glu Pro Lys Gln Ala Asn Gly Gly Ala Tyr Gln Lys Pro Thr

290 295 300

Lys Gln Glu Glu Phe Tyr Ala

305 310

<210> 7

<211> 936

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 7

atgagacgcg cggcgctctg gctctggctc tgcgcgctgg cgctgcgcct gcagcctgcc 60

ctcccgcaaa ttgtggctgt aaatgttcct cctgaagatc aggatggctc tggggatgac 120

tctgacaact tctctggctc tggcacaggt gctttgccag atactttgtc acggcagaca 180

ccttccactt ggaaggacgt gtggctgttg acagccacgc ccacagctcc agagcccacc 240

agcagcaaca ccgagactgc ttttacctct gtcctgccag ccggagagaa gcccgaggag 300

ggagagcctg tgctccatgt agaagcagag cctggcttca ctgctcggga caaggaaaag 360

gaggtcacca ccaggcccag ggagaccgtg cagctcccca tcacccaacg ggcctcaaca 420

gtcagagtca ccacagccca ggcagctgtc acatctcatc cgcacggggg catgcaacct 480

ggcctccatg agacctcggc tcccacagca cctggtcaac ctgaccatca gcctccacgt 540

gtggagggtg gcggcacttc tgtcatcaaa gaggttgtcg aggatggaac tgccaatcag 600

cttcccgcag gagagggctc tggagaacaa gacttcacct ttgaaacatc tggggagaac 660

acagctgtgg ctgccgtaga gcccggcctg cggaatcagc ccccggtgga cgaaggagcc 720

acaggtgctt ctcagagcct tttggacagg aaggaagtgc tgggaggtgt cattgccgga 780

ggcctagtgg gcctcatctt tgctgtgtgc ctggtggctt tcatgctgta ccggatgaag 840

aagaaggacg aaggcagcta ctccttggag gagcccaaac aagccaatgg cggtgcctac 900

cagaaaccca ccaagcagga ggagttctac gcctga 936

<210> 8

<211> 39

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

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

Asp Asp Ser Asp Asn Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Ala Leu Gln Asp
20 25 30

Ile Thr Leu Ser Gln Gln Thr
35

<210> 9

<211> 45

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 9

Ala Leu Gln Asp Ile Thr Leu Ser Gln Gln Thr Pro Ser Thr Trp Lys
1 5 10 15

Asp Thr Gln Leu Leu Thr Ala Ile Pro Thr Ser Pro Glu Pro Thr Gly
20 25 30

Leu Glu Ala Thr Ala Ala Ser Thr Ser Thr Leu Pro Ala
35 40 45

<210> 10

<211> 34

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

Ala Ser Thr Ser Thr Leu Pro Ala Gly Glu Gly Pro Lys Glu Gly Glu
1 5 10 15

Ala Val Val Leu Pro Glu Val Glu Pro Gly Leu Thr Ala Arg Glu Gln
20 25 30

Glu Ala

<210> 11

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 11

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

1 5 10 15

<210> 12

<211> 40

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

Glu Pro Gly Leu Thr Ala Arg Glu Gln Glu Ala Thr Pro Arg Pro Arg

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Thr Ala Gln Glu Pro Ala Thr

35 40

<210> 13

<211> 35

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 13

Gln Glu Pro Ala Thr Ser His Pro His Arg Asp Met Gln Pro Gly His

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro His Thr

35

<210> 14

<211> 75

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 14

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

1 5 10 15

Ala Glu Asp Gly Ala Ser Ser Gln Leu Pro Ala Ala Glu Gly Ser Gly

20 25 30

Glu Gln Asp Phe Thr Phe Glu Thr Ser Gly Glu Asn Thr Ala Val Val

35 40 45

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

50 55 60

Thr Gly Ala Ser Gln Gly Leu Leu Asp Arg Lys

65 70 75

<210> 15

<211> 39

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 15

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

1 5 10 15

Ala Glu Asp Gly Ala Ser Ser Gln Leu Pro Ala Ala Glu Gly Ser Gly

20 25 30

Glu Gln Asp Phe Thr Phe Glu

35

<210> 16

<211> 41

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 16

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Ser Gln Gly Leu Leu Asp Arg Lys

35 40

<210> 17

<211> 26

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 17

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

1 5 10 15

Asp Gln Gly Ala Thr Gly Ala Ser Gln Gly

20 25

<210> 18

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 18

Asp Phe Thr Phe

1

<210> 19

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 19

Phe Thr Phe Glu

1

<210> 20

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 20

Thr Phe Glu Thr

1

<210> 21

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 21

Phe Glu Thr Ser

1

<210> 22

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 22

Glu Thr Ser Gly

1

<210> 23

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 23

Thr Ser Gly Glu

1

<210> 24

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 24

Ser Gly Glu Asn

1

<210> 25

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 25

Gly Glu Asn Thr

1

<210> 26

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 26

Glu Asn Thr Ala

1

<210> 27

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 27

Asn Thr Ala Val

1

<210> 28

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 28

Thr Ala Val Val

1

<210> 29

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 29

Ala Val Val Ala

1

<210> 30

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 30

Val Val Ala Val

1

<210> 31

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 31

Val Ala Val Glu

1

<210> 32

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 32

Ala Val Glu Pro

1

<210> 33

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 33

Val Glu Pro Asp

1

<210> 34

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 34

Glu Pro Asp Arg

1

<210> 35

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 35

Pro Asp Arg Arg

1

<210> 36

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 36

Asp Arg Arg Asn

1

<210> 37

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 37

Arg Arg Asn Gln

1

<210

> 38

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 38

Arg Asn Gln Ser

1

<210> 39

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 39

Asn Gln Ser Pro

1

<210> 40

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 40

Gln Ser Pro Val

1

<210> 41

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 41

Ser Pro Val Asp

1

<210> 42

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 42

Pro Val Asp Gln

1

<210> 43

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 43

Val Asp Gln Gly

1

<210> 44

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 44

Asp Gln Gly Ala

1

<210> 45

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 45

Gln Gly Ala Thr

1

<210> 46

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 46

Gly Ala Thr Gly

1

<210> 47

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 47

Ala Thr Gly Ala

1

<210> 48

<211

> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 48

Thr Gly Ala Ser

1

<210> 49

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 49

Gly Ala Ser Gln

1

<210> 50

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 50

Ala Ser Gln Gly

1

<210> 51

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 51

Ser Gln Gly Leu

1

<210> 52

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 52

Gln Gly Leu Leu

1

<210> 53

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 53

Gly Leu Leu Asp

1

<210> 54

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 54

Leu Leu Asp Arg

1

<210> 55

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 55

Leu Asp Arg Lys

1

<210> 56

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 56

Asp Phe Thr Phe Glu

1 5

<210> 57

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 57

Phe Thr Phe Glu Thr

1 5

<210> 58

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 58

Thr Phe Glu Thr Ser

1 5

<210> 59

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 59

Phe Glu Thr Ser Gly

1 5

<210> 60

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 60

Glu Thr Ser Gly Glu

1 5

<210> 61

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 61

Thr Ser Gly Glu Asn

1 5

<210> 62

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 62

Ser Gly Glu Asn Thr

1 5

<210> 63

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 63

Gly Glu Asn Thr Ala

1 5

<210> 64

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 64

Glu Asn Thr Ala Val

1 5

<210> 65

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 65

Asn Thr Ala Val Val

1 5

<210> 66

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 66

Thr Ala Val Val Ala

1 5

<210> 67

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 67

Ala Val Val Ala Val

1 5

<210> 68

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 68

Val Val Ala Val Glu

1 5

<210> 69

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 69

Val Ala Val Glu Pro

1 5

<210> 70

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 70

Ala Val Glu Pro Asp

1 5

<210> 71

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 71

Val Glu Pro Asp Arg

1 5

<210> 72

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 72

Glu Pro Asp Arg Arg

1 5

<210> 73

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 73

Pro Asp Arg Arg Asn

1 5

<210> 74

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 74

Asp Arg Arg Asn Gln

1 5

<210> 75

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 75

Arg Arg Asn Gln Ser

1 5

<210> 76

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 76

Arg Asn Gln Ser Pro

1 5

<210> 77

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 77

Asn Gln Ser Pro Val

1 5

<210> 78

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 78

Gln Ser Pro Val Asp

1 5

<210> 79

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 79

Ser Pro Val Asp Gln

1 5

<210> 80

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 80

Pro Val Asp Gln Gly

1 5

<210> 81

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 81

Val Asp Gln Gly Ala

1 5

<210> 82

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 82

Asp Gln Gly Ala Thr

1 5

<210> 83

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 83

Gln Gly Ala Thr Gly

1 5

<210> 84

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 84

Gly Ala Thr Gly Ala

1 5

<210> 85

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 85

Ala Thr Gly Ala Ser

1 5

<210> 86

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 86

Thr Gly Ala Ser Gln

1 5

<210> 87

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 87

Gly Ala Ser Gln Gly

1 5

<210> 88

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 88

Ala Ser Gln Gly Leu

1 5

<210> 89

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 89

Ser Gln Gly Leu Leu

1 5

<210> 90

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 90

Gln Gly Leu Leu Asp

1 5

<210> 91

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 91

Gly Leu Leu Asp Arg

1 5

<210> 92

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 92

Leu Leu Asp Arg Lys

1 5

<210> 93

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 93

Asp Phe Thr Phe Glu Thr

1 5

<210> 94

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 94

Phe Thr Phe Glu Thr Ser

1 5

<210> 95

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 95

Thr Phe Glu Thr Ser Gly

1 5

<210> 96

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 96

Phe Glu Thr Ser Gly Glu

1 5

<210> 97

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 97

Glu Thr Ser Gly Glu Asn

1 5

<210> 98

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 98

Thr Ser Gly Glu Asn Thr

1 5

<210> 99

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 99

Ser Gly Glu Asn Thr Ala

1 5

<210> 100

<211

> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 100

Gly Glu Asn Thr Ala Val

1 5

<210> 101

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 101

Glu Asn Thr Ala Val Val

1 5

<210> 102

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 102

Asn Thr Ala Val Val Ala

1 5

<210> 103

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 103

Thr Ala Val Val Ala Val

1 5

<210> 104

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 104

Ala Val Val Ala Val Glu

1 5

<210> 105

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 105

Val Val Ala Val Glu Pro

1 5

<210> 106

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 106

Val Ala Val Glu Pro Asp

1 5

<210> 107

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 107

Ala Val Glu Pro Asp Arg

1 5

<210> 108

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 108

Val Glu Pro Asp Arg Arg

1 5

<210> 109

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 109

Glu Pro Asp Arg Arg Asn

1 5

<210> 110

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 110

Pro Asp Arg Arg Asn Gln

1 5

<210> 111

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 111

Asp Arg Arg Asn Gln Ser

1 5

<210> 112

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 112

Arg Arg Asn Gln Ser Pro

1 5

<210> 113

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 113

Arg Asn Gln Ser Pro Val

1 5

<210> 114

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 114

Asn Gln Ser Pro Val Asp

1 5

<210> 115

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 115

Gln Ser Pro Val Asp Gln

1 5

<210> 116

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 116

Ser Pro Val Asp Gln Gly

1 5

<210> 117

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 117

Pro Val Asp Gln Gly Ala

1 5

<210> 118

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 118

Val Asp Gln Gly Ala Thr

1 5

<210> 119

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 119

Asp Gln Gly Ala Thr Gly

1 5

<210> 120

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 120

Gln Gly Ala Thr Gly Ala

1 5

<210> 121

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 121

Gly Ala Thr Gly Ala Ser

1 5

<210> 122

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 122

Ala Thr Gly Ala Ser Gln

1 5

<210> 123

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 123

Thr Gly Ala Ser Gln Gly

1 5

<210> 124

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 124

Gly Ala Ser Gln Gly Leu

1 5

<210> 125

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 125

Ala Ser Gln Gly Leu Leu

1 5

<210> 126

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 126

Ser Gln Gly Leu Leu Asp

1 5

<210> 127

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 127

Gln Gly Leu Leu Asp Arg

1 5

<210> 128

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 128

Gly Leu Leu Asp Arg Lys

1 5

<210> 129

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 129

His Thr Pro His

1

<210> 130

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 130

Thr Pro His Thr

1

<210> 131

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 131

Pro His Thr Glu

1

<210> 132

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 132

His Thr Glu Asp

1

<210> 133

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 133

Thr Glu Asp Gly

1

<210> 134

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 134

Glu Asp Gly Gly

1

<210> 135

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400>

135

Asp Gly Gly Pro

1

<210> 136

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 136

Gly Gly Pro Ser

1

<210> 137

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 137

Gly Pro Ser Ala

1

<210> 138

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 138

Pro Ser Ala Thr

1

<210> 139

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 139

Ser Ala Thr Glu

1

<210> 140

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 140

Ala Thr Glu Arg

1

<210> 141

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 141

Thr Glu Arg Ala

1

<210> 142

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 142

Glu Arg Ala Ala

1

<210> 143

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 143

Arg Ala Ala Glu

1

<210> 144

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 144

Ala Ala Glu Asp

1

<210> 145

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 145

Ala Glu Asp Gly

1

<210> 146

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 146

Glu Asp Gly Ala

1

<210> 147

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 147

Asp Gly Ala Ser

1

<210> 148

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 148

Gly Ala Ser Ser

1

<210> 149

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 149

Ala Ser Ser Gln

1

<210> 150

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 150

Ser Ser Gln Leu

1

<210> 151

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 151

Ser Gln Leu Pro

1

<210> 152

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 152

Gln Leu Pro Ala

1

<210> 153

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 153

Leu Pro Ala Ala

1

<210> 154

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 154

Pro Ala Ala Glu

1

<210> 155

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 155

Ala Ala Glu Gly

1

<210> 156

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 156

Ala Glu Gly Ser

1

<210> 157

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 157

Glu Gly Ser Gly

1

<210> 158

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 158

Gly Ser Gly Glu

1

<210> 159

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 159

Ser Gly Glu Gln

1

<210> 160

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 160

Gly Glu Gln Asp

1

<210> 161

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 161

Glu Gln Asp Phe

1

<210> 162

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 162

Gln Asp Phe Thr

1

<210> 163

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 163

His Thr Pro His Thr

1 5

<210> 164

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 164

Thr Pro His Thr Glu

1 5

<210> 165

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 165

Pro His Thr Glu Asp

1 5

<210> 166

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 166

His Thr Glu Asp Gly

1 5

<210> 167

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 167

Thr Glu Asp Gly Gly

1 5

<210> 168

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 168

Glu Asp Gly Gly Pro

1 5

<210> 169

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 169

Asp Gly Gly Pro Ser

1 5

<210> 170

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 170

Gly Gly Pro Ser Ala

1 5

<210> 171

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 171

Gly Pro Ser Ala Thr

1 5

<210> 172

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 172

Pro Ser Ala Thr Glu

1 5

<210> 173

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 173

Ser Ala Thr Glu Arg

1 5

<210> 174

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 174

Ala Thr Glu Arg Ala

1 5

<210> 175

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 175

Thr Glu Arg Ala Ala

1 5

<210> 176

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 176

Glu Arg Ala Ala Glu

1 5

<210> 177

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 177

Arg Ala Ala Glu Asp

1 5

<210> 178

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 178

Ala Ala Glu Asp Gly

1 5

<210> 179

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 179

Ala Glu Asp Gly Ala

1 5

<210> 180

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 180

Glu Asp Gly Ala Ser

1 5

<210> 181

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 181

Asp Gly Ala Ser Ser

1 5

<210> 182

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 182

Gly Ala Ser Ser Gln

1 5

<210> 183

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 183

Ala Ser Ser Gln Leu

1 5

<210> 184

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 184

Ser Ser Gln Leu Pro

1 5

<210> 185

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 185

Ser Gln Leu Pro Ala

1 5

<210> 186

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 186

Gln Leu Pro Ala Ala

1 5

<210> 187

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 187

Leu Pro Ala Ala Glu

1 5

<210> 188

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 188

Pro Ala Ala Glu Gly

1 5

<210> 189

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 189

Ala Ala Glu Gly Ser

1 5

<210> 190

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 190

Ala Glu Gly Ser Gly

1 5

<210> 191

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 191

Glu Gly Ser Gly Glu

1 5

<210> 192

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 192

Gly Ser Gly Glu Gln

1 5

<210> 193

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 193

Ser Gly Glu Gln Asp

1 5

<210> 194

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 194

Gly Glu Gln Asp Phe

1 5

<210> 195

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 195

Glu Gln Asp Phe Thr

1 5

<210> 196

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 196

Gln Asp Phe Thr Phe

1 5

<210> 197

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 197

His Thr Pro His Thr Glu

1 5

<210> 198

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 198

Thr Pro His Thr Glu Asp

1 5

<210> 199

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 199

Pro His Thr Glu Asp Gly

1 5

<210> 200

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 200

His Thr Glu Asp Gly Gly

1 5

<210> 201

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 201

Thr Glu Asp Gly Gly Pro

1 5

<210> 202

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 202

Glu Asp Gly Gly Pro Ser

1 5

<210> 203

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 203

Asp Gly Gly Pro Ser Ala

1 5

<210> 204

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 204

Gly Gly Pro Ser Ala Thr

1 5

<210> 205

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 205

Gly Pro Ser Ala Thr Glu

1 5

<210> 206

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 206

Pro Ser Ala Thr Glu Arg

1 5

<210> 207

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 207

Ser Ala Thr Glu Arg Ala

1 5

<210> 208

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 208

Ala Thr Glu Arg Ala Ala

1 5

<210> 209

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 209

Thr Glu Arg Ala Ala Glu

1 5

<210> 210

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 210

Glu Arg Ala Ala Glu Asp

1 5

<210> 211

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 211

Arg Ala Ala Glu Asp Gly

1 5

<210> 212

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 212

Ala Ala Glu Asp Gly Ala

1 5

<210> 213

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 213

Ala Glu Asp Gly Ala Ser

1 5

<210> 214

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 214

Glu Asp Gly Ala Ser Ser

1 5

<210> 215

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 215

Asp Gly Ala Ser Ser Gln

1 5

<210> 216

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 216

Gly Ala Ser Ser Gln Leu

1 5

<210> 217

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 217

Ala Ser Ser Gln Leu Pro

1 5

<210> 218

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 218

Ser Ser Gln Leu Pro Ala

1 5

<210> 219

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 219

Ser Gln Leu Pro Ala Ala

1 5

<210> 220

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 220

Gln Leu Pro Ala Ala Glu

1 5

<210> 221

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 221

Leu Pro Ala Ala Glu Gly

1 5

<210> 222

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 222

Pro Ala Ala Glu Gly Ser

1 5

<210> 223

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 223

Ala Ala Glu Gly Ser Gly

1 5

<210> 224

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 224

Ala Glu Gly Ser Gly Glu

1 5

<210> 225

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 225

Glu Gly Ser Gly Glu Gln

1 5

<210> 226

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 226

Gly Ser Gly Glu Gln Asp

1 5

<210> 227

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 227

Ser Gly Glu Gln Asp Phe

1 5

<210> 228

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 228

Gly Glu Gln Asp Phe Thr

1 5

<210> 229

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 229

Glu Gln Asp Phe Thr Phe

1 5

<210> 230

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 230

Gln Asp Phe Thr Phe Glu

1 5

<210> 231

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 231

Ala Ser Thr Ser

1

<210> 232

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 232

Ser Thr Ser Thr

1

<210> 233

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 233

Thr Ser Thr Leu

1

<210> 234

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 234

Ser Thr Leu Pro

1

<210> 235

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 235

Thr Leu Pro Ala

1

<210> 236

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 236

Leu Pro Ala Gly

1

<210> 237

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400>

237

Pro Ala Gly Glu

1

<210> 238

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 238

Ala Gly Glu Gly

1

<210> 239

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 239

Gly Glu Gly Pro

1

<210> 240

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 240

Glu Gly Pro Lys

1

<210> 241

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 241

Gly Pro Lys Glu

1

<210> 242

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 242

Pro Lys Glu Gly

1

<210> 243

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 243

Lys Glu Gly Glu

1

<210> 244

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 244

Glu Gly Glu Ala

1

<210> 245

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 245

Gly Glu Ala Val

1

<210> 246

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 246

Glu Ala Val Val

1

<210> 247

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 247

Ala Val Val Leu

1

<210> 248

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 248

Val Val Leu Pro

1

<210> 249

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 249

Val Leu Pro Glu

1

<210> 250

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 250

Leu Pro Glu Val

1

<210> 251

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 251

Pro Glu Val Glu

1

<210> 252

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 252

Glu Val Glu Pro

1

<210> 253

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 253

Val Glu Pro Gly

1

<210> 254

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 254

Glu Pro Gly Leu

1

<210> 255

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 255

Pro Gly Leu Thr

1

<210> 256

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 256

Gly Leu Thr Ala

1

<210> 257

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 257

Leu Thr Ala Arg

1

<210> 258

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 258

Thr Ala Arg Glu

1

<210> 259

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 259

Ala Arg Glu Gln

1

<210> 260

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 260

Arg Glu Gln Glu

1

<210> 261

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 261

Glu Gln Glu Ala

1

<210> 262

<400> 262

000

<210> 263

<400> 263

000

<210> 264

<400> 264

000

<210> 265

<400> 265

000

<210> 266

<400> 266

000

<210> 267

<400> 267

000

<210> 268

<400> 268

000

<210> 269

<400> 269

000

<210> 270

<400> 270

000

<210> 271

<400> 271

000

<210> 272

<400> 272

000

<210> 273

<400> 273

000

<210> 274

<400> 274

000

<210> 275

<400> 275

000

<210> 276

<400> 276

000

<210> 277

<400> 277

000

<210> 278

<400> 278

000

<210> 279

<400> 279

000

<210> 280

<400> 280

000

<210> 281

<400> 281

000

<210> 282

<400> 282

000

<210> 283

<400> 283

000

<210> 284

<400> 284

000

<210> 285

<400> 285

000

<210> 286

<400> 286

000

<210> 287

<400> 287

000

<210> 288

<400> 288

000

<210> 289

<400> 289

000

<210> 290

<400> 290

000

<210> 291

<400> 291

000

<210> 292

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 292

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

1 5 10 15

Asp Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu Tyr Lys

20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Val Val Ser Thr Arg Ala Ser Gly Val Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Lys Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu

85 90 95

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

100 105 110

<210> 293

<400> 293

000

<210> 294

<400> 294

000

<210> 295

<400> 295

000

<210> 296

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 296

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

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Thr Ile His Pro Ser Asp Ser Thr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Arg Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Asn Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 297

<400> 297

000

<210> 298

<400> 298

000

<210> 299

<400> 299

000

<210> 300

<400> 300

000

<210> 301

<400> 301

000

<210> 302

<400> 302

000

<210> 303

<400> 303

000

<210> 304

<400> 304

000

<210> 305

<400> 305

000

<210> 306

<400> 306

000

<210> 307

<400> 307

000

<210> 308

<400> 308

000

<210> 309

<400> 309

000

<210> 310

<400> 310

000

<210> 311

<400> 311

000

<210> 312

<400> 312

000

<210> 313

<400> 313

000

<210> 314

<400> 314

000

<210> 315

<400> 315

000

<210> 316

<400> 316

000

<210> 317

<400> 317

000

<210> 318

<400> 318

000

<210> 319

<400> 319

000

<210> 320

<400> 320

000

<210> 321

<400> 321

000

<210> 322

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 322

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
1 5

<210> 323

<400> 323

000

<210> 324

<400> 324

000

<210> 325

<400> 325

000

<210> 326

<400> 326

000

<210> 327

<400> 327

000

<210> 328

<400> 328

000

<210> 329

<400> 329

000

<210> 330

<400> 330

000

<210> 331

<400> 331

000

<210> 332

<400> 332

000

<210> 333

<400> 333

000

<210> 334

<400> 334

000

<210> 335

<400> 335

000

<210> 336

<400> 336

000

<210> 337

<400> 337

000

<210> 338

<400> 338

000

<210> 339

<400> 339

000

<210> 340

<400> 340

000

<210> 341

<400> 341

000

<210> 342

<400> 342

000

<210> 343

<400> 343

000

<210> 344

<400> 344

000

<210> 345

<400

> 345

000

<210> 346

<400> 346

000

<210> 347

<400> 347

000

<210> 348

<400> 348

000

<210> 349

<400> 349

000

<210> 350

<400> 350

000

<210> 351

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 351

His Pro Ser Asp Ser Thr

1 5

<210> 352

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 352

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

1 5 10 15

<210> 353

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 353

Val Val Ser Thr Arg Ala Ser

1 5

<210> 354

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 354

Gln Gln Leu Val Glu Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 355

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 355

Gly Tyr Ser Phe Ser Ser Tyr

1 5

<210> 356

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 356

Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr

1 5

<210> 357

<400> 357

000

<210> 358

<400> 358

000

<210> 359

<400> 359

000

<210> 360

<400> 360

000

<210> 361

<400> 361

000

<210> 362

<400> 362

000

<210> 363

<400> 363

000

<210> 364

<400> 364

000

<210> 365

<400> 365

000

<210> 366

<400> 366

000

<210> 367

<400> 367

000

<210> 368

<400> 368

000

<210> 369

<400> 369

000

<210> 370

<400> 370

000

<210> 371

<400> 371

000

<210> 372

<400> 372

000

<210

> 373

<400> 373

000

<210> 374

<400> 374

000

<210> 375

<400> 375

000

<210> 376

<400> 376

000

<210> 377

<400> 377

000

<210> 378

<400> 378

000

<210> 379

<400> 379

000

<210> 380

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 380

Ser Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 381

<400> 381

000

<210> 382

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 382
Thr Ile His Pro Ser Asp Ser Thr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 383
<400> 383
000
<210> 384
<400> 384
000
<210> 385
<400> 385
000
<210> 386
<400> 386
000
<210> 387
<400> 387
000
<210> 388
<400> 388
000
<210> 389
<400> 389
000
<210> 390
<400> 390
000
<210> 391

<400>

391

000

<210> 392

<400> 392

000

<210> 393

<400> 393

000

<210> 394

<400> 394

000

<210> 395

<400> 395

000

<210> 396

<400> 396

000

<210> 397

<400> 397

000

<210> 398

<400> 398

000

<210> 399

<400> 399

000

<210> 400

<400> 400

000

<210> 401

<400> 401

000

<210> 402

<400> 402

000

<210> 403

<400> 403

000

<210> 404

<400> 404

000

<210> 405

<400> 405

000

<210> 406

<400> 406

000

<210> 407

<400> 407

000

<210> 408

<400> 408

000

<210> 409

<400> 409

000

<210> 410

<400> 410

000

<210> 411

<400> 411

000

<210> 412

<400> 412

000

<210> 413

<400> 413

000

<210> 414

<400> 414

000

<210> 415

<400> 415

000

<210> 416

<400> 416

000

<210> 417

<400> 417

000

<210> 418

<400> 418

000

<210> 419

<400> 419

000

<210> 420

<400> 420

000

<210> 421

<400> 421

000

<210> 422

<400> 422

000

<210> 423

<400> 423

000

<210> 424

<400> 424

000

<210> 425

<400> 425

000

<210> 426

<400> 426

000

<210> 427

<400> 427

000

<210> 428

<400> 428

000

<210> 429

<400> 429

000

<210> 430

<400> 430

000

<210> 431

<400> 431

000

<210> 432

<400> 432

000

<210> 433

<400> 433

000

<210> 434

<400> 434

000

<210> 435

<400> 435

000

<210> 436

<400> 436

000

<210> 437

<400> 437

000

<210> 438

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> /replace="Ser" or "Thr"

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> /replace="Ser" or Thr"

<220><221> SITE

<222> (1)..(7)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<400> 438

Gly Tyr Asn Phe Ala Ser Tyr

1 5

<210> 439

<400> 439

000

<210> 440

<211> 37

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 440

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Lys Glu Val Leu Gly

35

<210> 441

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 441

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

1 5 10 15

Asp Gln Gly Ala Thr Gly Ala Ser Gln

20 25

<210> 442

<211> 24

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 442

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

1 5 10 15

Pro Val Asp Gln Gly Ala Thr Gly

20

<210> 443

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 443

Glu Asn Thr Ala Val Val Ala Val Glu Pro Asp Arg Arg Asn Gln

1 5 10 15

<210> 444

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 444

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

1 5 10 15

Leu Leu Asp Arg Lys Glu Val Leu Gly

20 25

<210> 445

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 445

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

1 5 10 15

<210> 446

<211> 330

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 446

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 447

<211> 326

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 447

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

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

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

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

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

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

225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 448

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 448

Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val

1 5

<210> 449

<400> 449

000

<210> 450

<400> 450

000

<210> 451

<400> 451

000

<210> 452

<400> 452

000

<210> 453

<400> 453

000

<210> 454

<400> 454

000

<210> 455

<400> 455

000

<210> 456

<400> 456

000

<210> 457

<400> 457

000

<210> 458

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 458

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

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

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

Ala Thr Ile His Pro Ser Asp Ser Thr Lys Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Ala Asn Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 459
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 459
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Asn Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 460
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 460

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

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

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

Ala Val Ile His Pro Ser Asp Ser Thr Lys Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Asn Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 461

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 461

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

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

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

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

Ala Asn Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 462
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 462
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Asn Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 463
<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 463

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Thr Ile His Pro Ser Asp Ser Thr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Asn Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 464

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 464

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Asn Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 465
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 465

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

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

Ala Asn Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 466

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 466

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Thr Ile His Pro Ser Asp Ser Thr Ala Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Asn Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 467

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 467

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

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

20 25 30

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

Ala Asn Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 468
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 468

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

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

Ala Asn Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 469

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 469

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

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

Ala Asn Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 470

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 470

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Thr Ile His Pro Ser Asp Ser Thr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Asn Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

100 105 110

<210> 471

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 471

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Thr Ile His Pro Ser Asp Ser Thr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Arg Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Asn Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 472

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 472

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

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

Ala Asn Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 473

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 473

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

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

Ala Asn Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 474

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 474

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

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Asn Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

100 105 110

<210> 475

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 475

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

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Lys Ser Leu Leu Tyr Lys

20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Val Val Ser Thr Arg Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu

85 90 95

Val Glu Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 476

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 476

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Lys Ser Leu Leu Tyr Lys
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

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

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

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

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

<210> 477

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 477

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Leu Leu Tyr Lys
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
35 40 45

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

50 55 60

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

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

<210> 478
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 478
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

<210> 479
<211> 113
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 479

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Asp Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Leu Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

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

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

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

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

Lys

<210> 480

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 480

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Lys

20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Val Leu Ser Thr Arg Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu

85 90 95

Val Glu Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 481

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 481

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Lys

20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro

35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Val Val Ser Thr Arg Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Glu Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 482

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 482

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser

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

85 90 95
Leu Val Glu Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110
Lys

<210> 483

<211> 405

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 483

tctgctctgc ctggccgggc gcgccttggc ccaggtccag cttgtggaat ctgggggagg 60

agttgtgcaa ccgggcagaa gcctccgact gtcttgcgct gcgtccggtt acaattttgc 120

ttcatactat atgcattggg tccgccaagc gcccggtaaa gggttggaat gggttgcaac 180

tattcacccg tctgatagta ccaaaaatta cgcagattct gtgaaaggca gatttaccat 240

ttcaagggat aattccaaga atactctcta cctccaaatg aactcattgc gggctgagga 300

tacagcggtg tattactgcg ctaattttgt ctattgggga cagggtacaa ctgtgacagt 360

cagctctgcg agcaccaagg gcccctccgt gttcccgttg gcgcc 405

<210> 484

<211> 405

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 484

tctgctctgc ctggccgggc gcgccttggc ccaagttcag ctcgttgaat ccggtggtgg 60

ggtggttcaa ccgggcagaa gtttgcgact gagttgcgca gcttctggat attcattctc 120

ctcatactat atgcactggg tacgacaggc ccccggaaag ggcttggaat gggttggtac 180

aattcaccca agcgattcta cgaagaatta caaccaaaaa gttaagggga gatttactat 240

aagccgagac aatagcaaga atactcttta tcttcagatg aatagtctcc gcgctgagga 300

tacagcggtg tattattgtg cgaatttcgt atattggggt caaggcacta ccgtaaccgt 360

ttcatccgcg agcaccaagg gcccctccgt gttcccgttg gcgcc 405

<210> 485

<211> 405

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 485

tctgctctgc ctggccgggc gcgccttggc ccaggtacag ttggttgagt ctggcggagg 60

ggttgtccag cctggcagga gcttgcgact cagttgtgcc gcttcagggt atagttttag 120

cagctactac atgcactggg tacggcaggc accagggaag ggacttgagt gggtcgcagt 180

tatccatcca tctgactcaa ctaaaaacta cgcagattct gtcaagggca gatttaccat 240

atcagttgac aagtcatccc ggacggctta cctgcagatg aactcactcc gcgcggagga 300

tacagcggtt tactactgcg ccaattttgt ttactggggc caaggtacga ccgtgacggt 360

gagcagtgcg agcaccaagg gcccctccgt gttcccgttg gcgcc 405

<210> 486

<211> 405

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 486

tctgctctgc ctggccgggc gcgccttggc ccaagtccag ctcgtcgaat caggtggagg 60

agttgttcag ccaggaagga gcttgcggct tagctgtgcg gccagcggct atacgttttc 120

atcttattat atgcactggg tgcgccaagc cccaggaaag ggcctcgaat gggttggcac 180

aattcatcca tcagatagca caaagaacta cgcggattcc gttaaaggtc gatttactat 240

atccgtcgat aagagctcac ggacggcata cctccagatg aacagcttga gggcggaaga 300

caccgccgtc tactactgtg ccaatttcgt ctattggggc cagggcacca ccgtcacagt 360

gtcttctgcg agcaccaagg gcccctccgt gttcccgttg gcgcc 405

<210> 487

<211> 405

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 487

tctgctctgc ctggccgggc gcgccttggc ccaggtccaa ctggtagaat caggaggtgg 60

ggtggtgcaa ccgggcaggt ctctccggtt gtcatgtgca gcttccgggt tcacctttag 120

ctcttattac atgcattggg tacgccaggc gccaggtaaa ggtcttgaat gggttgctac 180

gatccacccc tctgattcca ctaccaatta caaccaaaaa tttaagggac gcttcaccat 240

ttcccgcgac aacagcaaaa acacggcata tttgcaaatg aatagcctcc gcgccgaaga 300

cactgcggta tattattgcg ccaattttgt ttactgggga caagggacaa cggttacagt 360

atccagtgcg agcaccaagg gcccctccgt gttcccgttg gcgcc 405

<210> 488

<211> 405

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 488

tctgctctgc ctggccgggc gcgccttggc ccaagttcag ttggtacaga gtggggctga 60

agtcaagaag cccggttcaa gcgttaaagt ttcttgcaag gcgagtgggt acactttcag 120

cagttattat atccactggg tcaggcaggc accggggcag ggtcttgagt ggatggggac 180

gatacatcca tcagactcaa ctacaaatta caatcagaag ttccagggac gggtgacgat 240

cacagtagac gagtctacga gtacagccta tatggaactt tcatccctca ggagcgaaga 300

tacagccgtt tactattgtg ctaactttgt ctattggggg caaggaacca cagtcaccgt 360

ctcatccgcg agcaccaagg gcccctccgt gttcccgttg gcgcc 405

<210> 489

<211> 405

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 489

tctgctctgc ctggccgggc gcgccttggc ccaagtccag ttggtccaat ccggcgcgga 60

agtgaagaag ccgggatcat ctgtaaaagt ttcatgtaag gcgtctggat attccttcag 120

ttcatattat atccactggg tacgccaggc ccctggacaa ggtttggaat ggatgggaac 180

catacatcca agcgacagta ccgcaaacta tgcgcaaaaa ttccaggggc gggtgactat 240

tactgcggat aaaagcacaa gcactgctta catggagctg tcctccctgc gatcagagga 300

caccgctgtc tactactgcg ctaattttgt gtattggggc caaggaacta ccgtgacggt 360

tagttctgcg agcaccaagg gcccctccgt gttcccgttg gcgcc 405

<210> 490

<211> 405

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 490

tctgctctgc ctggccgggc gcgccttggc ccaagtacaa ctggtgcaat ctggagccga 60

ggttaaaaag cccggcagtt ccgttaaagt gtcttgcaag gcatctggct ataacttcgc 120

cagttattac atccattggg tcagacaagc gcctggacaa ggtctggaat ggatggggac 180

gatccatcct tccgactcaa cggcgaatta tgcccagaag tttcagggta gggtgactat 240

cacagccgat aagtctacca gcaccgctta tatggagttg tccagtctga gaagcgaaga 300

taccgctgtc tattattgcg ccaacttcgt gtattggggg caaggaacca ccgtcactgt 360

gtcatcagcg agcaccaagg gcccctccgt gttcccgttg gcgcc 405

<210> 491

<211> 405

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 491

tctgctctgc ctggccgggc gcgccttggc ccaagtccag ttggtccagt ctggggcgga 60

ggtgaaaaag ccaggtagta gcgttaaagt ttcctgtaaa gcgtccggtt attcctttag 120

ctcctactat atgcactggg tccggcaggc cccaggacag gggcttgagt ggatgggaac 180

cattcatcct tcagactcca ctgctaacta taatcagaaa tttaaaggcc gcgttaccat 240

cacagttgac aaaagcacct ctacggccta tatggagctt tcttctttgc gatccgagga 300

caccgcggtg tattattgcg ctaactttgt atattggggc caggggacga cagttactgt 360

cagttcagcg agcaccaagg gcccctccgt gttcccgttg gcgcc 405

<210> 492

<211> 405

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 492

tctgctctgc ctggccgggc gcgccttggc cgaggttcaa ctcttggaat caggggggcgg 60

tttggttcag cccggcggat cactcaggct ttcctgtgcg gcatctgggt acaatttcgc 120

atcttactac atgcattggg tcagacaagc tccaggtaaa ggtttggaat gggtttccac 180

gatccatcct tccgacagta cgacgaatta cgctgacagc gttaagggca ggtttactat 240

cagtcgcgat aatagcaaga atacccttta tcttcaaatg aactccctta gagccgagga 300

taccgctgtc tattattgtg cgaacttcgt ctactggggc cagggtacta cggtcaccgt 360

gagttcagcg agcaccaagg gcccctccgt gttcccgttg gcgcc 405

<210> 493

<211> 405

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 493

tctgctctgc ctggccgggc gcgccttggc cgaagtccag cttttggaga gcggtggtgg 60

actggtgcag ccaggggggat ctcttcgctt gtcctgtgct gcctctggct ttacattttc 120

atcttattac atgcattggg ttcggcaagc tcctgggaag ggcttggagt gggtttccac 180

aattcatcca agcgatagca cgacgaacta taaccaaaag ttcaagggac gcttcactat 240

ctcaagagac aactctaaaa acaccgcata cttgcaaatg aacagcttga gagctgaaga 300

tacagcagtg tactattgtg caaatttcgt gtactggggc caggggacta ctgtcactgt 360

atcatcagcg agcaccaagg gcccctccgt gttcccgttg gcgcc 405

<210> 494

<211> 405

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 494

tctgctctgc ctggccgggc gcgccttggc ccaagttcaa ctggtggagt ccggaggcgg 60

tctggttaag cctggtggct ctctccgcct tagttgtgca gcttctggtt ttaccttcag 120

ctcctattat atgcactgga tcagacaagc tccgggcaag ggtcttgaat gggtcagtac 180

catacacccc tctgactcaa ccactaatta caaccagaag tttaaaggac gcttcaccat 240

cagcgtcgat aacgcgaaaa attcagctta tctccagatg aactccctgc gggctgaaga 300

tacagcagtc tactattgtg ccaacttcgt ttattgggga caaggcacaa ctgttactgt 360

cagttctgcg agcaccaagg gcccctccgt gttcccgttg gcgcc 405

<210> 495

<211> 405

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 495

tctgctctgc ctggccgggc gcgccttggc ccaagtccaa cttgtgcaga gtggagcgga 60

ggtcaagaaa cccggcgctt ccgttaaagt ctcatgcaaa gcctcaggtt attctttctc 120

ctcatactat atgcactggg tgcgccaagc tcctggccaa ggtttggaat ggatgggaac 180

tattcacccc agcgactcca ctacgaacta cgcacagaag tttcaaggca gagttacgat 240

gacacgcgat acaagcactt caactgttta tatggaactg tcttctttga gaagtgaaga 300

cacagccgtc tattattgcg cgaacttcgt ctattgggga cagggcacca cagttaccgt 360

ttcaagcgcg agcaccaagg gcccctccgt gttcccgttg gcgcc 405

<210> 496

<211> 405

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 496

tctgctctgc ctggccgggc gcgccttggc ccaagtacag cttgtccagt caggtgcaga 60

ggtaaaaaag cccggcgcat cagtgaaggt atcttgtaaa gcgtccggtt attcattttc 120

atcttactac atgcattggg ttcggcaggc accgggacag ggcctggaat ggatggggac 180

gatccatcca tctgacagca caacaaatta caatcagaaa tttcaaggtc gggtcacaat 240

gaccgtggat acaagcacaa gaacagcata tatggaactg agctcacttc ggagtgaaga 300

tactgccgtg tattattgtg ctaatttcgt ctattggggg caggggacga cggtgacagt 360

aagtagtgcg agcaccaagg gcccctccgt gttcccgttg gcgcc 405

<210> 497

<211> 405

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 497

tctgctctgc ctggccgggc gcgccttggc ccaggtccaa ctcgtgcaaa gtggtgccga 60

ggtaaaaaag cccggcgcat cagtaaaggt gagttgcaag gcgtccggtt acacattcac 120

ttcatattac atgcactggg tgagacaagc gcctgggcag ggcctggagt ggatggggac 180

aatccacccg tccgactcaa ccacgaacta caaccagaaa ttcaagggtc gcgtgaccat 240

gacagttgac acatcaacaa gcacggcgta tatggaactt tcttccctca gaagtgagga 300

caccgctgta tactattgtg caaactttgt gtattggggg caaggcacta ccgtcacagt 360

atcatccgcg agcaccaagg gcccctccgt gttcccgttg gcgcc 405

<210> 498

<211> 405

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 498

tctgctctgc ctggccgggc gcgccttggc ccaagtgcag ttggtacaat ctggagccga 60

ggtaaagaag ccaggagcct ccgtcaaagt gagttgtaag gcatctggct acaattttgc 120

ttcttactat atgcattggg ttcggcaggc accgggtcag gggcttgagt ggatggggac 180

tattcatccg tcagatagca cgactaacta taaccagaag tttaagggac gggtaaccat 240

gactgttgac acctccacgt ctacagcgta catggaactc tccagtcttc ggagcgaaga 300

cacagcggtc tactactgcg ctaactttgt ctactggggg caaggcacga ccgttacagt 360

atcttctgcg agcaccaagg gcccctccgt gttcccgttg gcgcc 405

<210> 499

<211> 405

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 499

tctgctctgc ctggccgggc gcgccttggc cgaggtacag cttgtcgagt ccggcggtgg 60

acttgtaaaa cctggaggtt cacttaggtt gagttgtgct gcttccgggt atagtttcag 120

ttcttattac atgcattggg tacgacaggc tccaggaaaa gggttggagt gggtgggcac 180

aatacatcct agcgattcta ctaccaatta tgccgctccg gtgaaaggac gctttacgat 240

aagccgagac gatagcaaga acactgcata cttgcaaatg aatagtttga agaccgagga 300

cacggcggtg tactactgcg caaattttgt gtactgggga cagggaacga cagtcaccgt 360

ctctagtgcg agcaccaagg gcccctccgt gttcccgttg gcgcc 405

<210> 500

<211> 394

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 500

tctgctctgc ctggccgggc gcgccttggc cgatattgtc atgacacaaa ccccccctgag 60

tcttagcgtc acccctgggc agcccgcttc aataagttgt aagtcctcta aatcattgct 120

gtataaagat gggaagacct atcttaactg gtttctccaa aagccagggc agtcaccaca 180

actgttgatc tacgttgtaa gcaccagggc gagtggagtc cccgacagat tcagtggtag 240

cggctctggt acagatttta ccttgaaaat atctagggtg gaagcggagg atgtcggtgt 300

ctactactgt cagcagctcg tagaatatcc atacacattt ggacaaggta cgaaactgga 360

gataaaacgt acggtggcag cgccttccgt gttc 394

<210> 501

<211> 394

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 501

tctgctctgc ctggccgggc gcgccttggc cgacattgtc atgactcaaa caccgctctc 60

tctgtcagtg actccgggac aacctgcatc tataagctgt aaatctagta aatctctgct 120

ctacaaagat ggtaaaactt acctgaattg gttccttcaa aaaccaggcc aaagtccaca 180

acttctcatc tatgttgtgt ctactcgcgc aagtggcgta cccgacaggt tttccggtag 240

cggctcaggt accgacttca ctctcaaaat ttctcgagta gaagctgagg atgtcggcgt 300

ctactattgc caacaactcg tacaatatcc atacaccttc gggcagggaa ctaaactcga 360

aataaagcgt acggtggcag cgccttccgt gttc 394

<210> 502

<211> 394

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 502

tctgctctgc ctggccgggc gcgccttggc cgacatccaa atgactcaaa gtccaagcag 60

cctgtcagca tctgtggggg acagagtcac gataacctgc cgcgcgagta agagtctgct 120

ctacaaggac gggaaaacgt acctgaattg gtatcagcag aagccaggga aagcaccgaa 180

gttgctgatt tacgttgtga gttccctcca atccggcgtc ccgagcagat tcagtgggag 240

cggcagcgga actgacttta cgcttaccat ctcctcactt caaccggaag acttcgccac 300

ttactactgt caacagcttg ttgagtaccc atacactttc ggtcagggga cgaaactgga 360

aatcaaacgt acggtggcag cgccttccgt gttc 394

<210> 503

<211> 379

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 503

tctgctctgc ctggccgggc gcgccttggc cgacatacag atgactcaga gcccgtccag 60

cctctctgcg tcagtcggtg atagggtcac gatcacatgt cgcgccagtc aaagcatatc 120

cagctacttg aactggttcc agcaaaagcc agggaaggca ccgaagctcc ttatatacgt 180

ggtcagtagt ctccaaagtg gtgttccttc acgctttagc ggtagcggca gtggtactga 240

ctttacactt acgattagca gtcttcagcc agaggatttt gcaacctact actgccagca 300

gctcgtcgag tatccgtata cgtttggtca gggaacgaag ctggagatca agcgtacggt 360

ggcagcgcct tccgtgttc 379

<210> 504

<211> 397

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 504

tctgctctgc ctggccgggc gcgccttggc cgacatcgtt atgactcaaa gcccgctcag 60

ccttcccgtg acccctggcg agccggcgtc tatatcctgt cggtcttctc aatctttgtt 120

ggattccgat gacggtaaca catacctgaa ttggttcctt cagaaaccgg gccagtcccc 180

acaacttctc atatacgtgt tgagcaacag ggcttcaggc gtacccgata ggttttccgg 240

tagtggatca ggaaccgatt tcacattgaa aatcagcaga gtagaagccg aggacgtagg 300

tgtttactat tgtcagcaac ttgtagagta cccatacacc ttcggtcagg gcaccaaatt 360

ggaaattaag cgtacggtgg cagcgccttc cgtgttc 397

<210> 505

<211> 394

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 505

tctgctctgc ctggccgggc gcgccttggc cgacattgtg atgacgcaga ccccattgtc 60

actgcccgtt accccagggg aaccggcaag catatcatgt cgatcaagtc aatctctttt 120

gtacaaggac gggaaaacat atctgaattg gttcttgcag aagcctggtc aatctccgca 180

gttgttgatt tatgtgctct caacaagggc gtccggggta cccgacagat ttagtgggag 240

cggttctggc acggatttca ctttgaaaat atccagggtt gaagccgaag atgtcggagt 300

ctattattgt cagcaactcg tagagtatcc ctacactttc gggcagggca caaaacttga 360

gattaagcgt acggtggcag cgccttccgt gttc 394

<210> 506

<211> 394

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 506

tctgctctgc ctggccgggc gcgccttggc cgacattgtc atgacacagt caccggatag 60

tttggccgtc tccctgggtg aacgggccac gataaactgc aaatccagtc agtccctgct 120

ctataaggac gggaagacct acttgaactg gttccaacag aagccaggcc agcctcccaa 180

attgctcatt tacgtcgtaa gcacaagggc aagtggagta ccagacaggt tctcaggaag 240

tgggagcggc acagacttca cgcttaccat ctccagtctg caggcagagg atgtagctgt 300

gtactattgc caacaacttg tagaataccc ttacacgttc ggacagggga ccaaacttga 360

gataaagcgt acggtggcag cgccttccgt gttc 394

<210> 507

<211> 397

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 507

tctgctctgc ctggccgggc gcgccttggc cgatattgtg atgactcaat caccggacag 60

cttggcagta agcctcgggg agcgagccac aataaactgc aaatcctccc aaagtgttct 120

ctatagcagt aacaataaga attaccttaa ttggttccaa caaaaacccg gtcagccacc 180

aaaactgctc atatatgtgg tgtccacaag ggcttcagga gttcccgacc gattcagcgg 240

aagcgggagt ggcacggatt ttacacttac catctcttcc cttcaagcgg aagacgtcgc 300

ggtgtactac tgtcaacaac ttgtagaata cccttacacg ttcgggcagg gcaccaaact 360

ggagattaag cgtacggtgg cagcgccttc cgtgttc 397

<210> 508

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 508

Phe Val Tyr

1

<210

> 509

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 509

Thr Ile His Pro Ser Asp Ser Thr Ala Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 510

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 510

Lys Ser Ser Lys Ser Leu Leu Tyr Lys Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn

1 5 10 15

<210> 511

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 511

Gln Gln Leu Val Gln Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 512

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 512

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Lys Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn

1 5 10 15

<210> 513

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 513

Thr Ile His Pro Ser Asp Ser Thr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 514

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 514

Thr Ile His Pro Ser Asp Ser Thr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 515

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 515

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

1 5 10 15

<210> 516

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 516

Val Val Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 517

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 517

Gly Tyr Asn Phe Ala Ser Tyr

1 5

<210> 518

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 518

Ser Tyr Tyr Ile His

1 5

<210> 519

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 519

Thr Ile His Pro Ser Asp Ser Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 520

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 520

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Lys Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn
1 5 10 15

<210> 521

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 521

Val Leu Ser Thr Arg Ala Ser
1 5

<210> 522

<211> 16

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> /replace="Arg"

<220><221> VARIANT

<222> (2)..(2)

<223> /replace="Ser"

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> /replace="Gln"

<220><221> SITE

<222> (1)..(16)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<400> 522

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

1 5 10 15

<210> 523

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (2)..(2)

<223> /replace="Val"

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> /replace="Thr"

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> /replace="Arg"

<220><221> VARIANT

<222> (6)..(6)

<223> /replace="Gln"

<220><221> SITE

<222> (1)..(7)

<

223> /note="Variant residues given in the sequence have no

preference with respect to those in the annotations

for variant positions"

<400> 523

Val Leu Ser Ser Leu Ala Ser

1 5

<210> 524

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> /replace="Gln"

<220><221> SITE

<222> (1)..(9)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no

preference with respect to those in the annotations

for variant positions"

<400> 524

Gln Gln Leu Val Glu Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 525

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> /replace="Met"

<220><221> SITE

<222> (1)..(5)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<400> 525

Ser Tyr Tyr Ile His

1 5

<210> 526

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (9)..(9)

<223> /replace="Thr"

<220><221> VARIANT

<222> (12)..(12)

<223> /replace="Asn"

<220><221> VARIANT

<222> (16)..(16)

<223> /replace="Gln"

<220><221> SITE

<222> (1)..(17)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no

preference with respect to those in the annotations

for variant positions"

<400> 526

Thr Ile His Pro Ser Asp Ser Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 527

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 527

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Thr Ile His Pro Ser Asp Ser Thr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Arg Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Asn Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
340 345 350

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
355 360 365

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
370 375 380

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
385 390 395 400

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
405 410 415

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
420 425 430

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 528

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 528

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Lys Ser Leu Leu Tyr Lys
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

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

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

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

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

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215
<210> 529
<211> 98
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 529
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

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

<210> 530
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
<400> 530
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10 15
<210> 531
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 531
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

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

<210> 532
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 532
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
1 5 10 15
Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
20 25 30
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
35 40 45

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
50 55 60
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
65 70 75 80
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
85 90 95
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
100 105
<210> 533
<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 533

Arg Thr Val Ala Ala Pro
1 5

<210> 534

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 534

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

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
20 25 30

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
35 40 45

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
50 55 60

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

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
85 90 95

Asn Arg Gly Glu Cys
100