(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0084444
(43) 공개일자 2022년06월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2827 (2013.01)
A61P 29/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2022-7019920(분할)
(22) 출원일자(국제) 2013년05월31일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2021-7023721
원출원일자(국제) 2013년05월31일
심사청구일자 2021년08월24일
(85) 번역문제출일자 2022년06월13일
(86) 국제출원번호 PCT/US2013/043775
(87) 국제공개번호 WO 2013/181634
국제공개일자 2013년12월05일
(30) 우선권주장
61/654,022 2012년05월31일 미국(US)
61/739,982 2012년12월20일 미국(US)

(71) 출원인
소렌토 쎄라퓨틱스, 인코포레이티드
미국 캘리포니아주 92121 샌 디에이고 디렉터스 플레이스 4955
(72) 발명자
조우, 헤이유
미국 92126 캘리포니아 샌디에고 비아 방코 10936
가스트월트, 랜디
미국 92109 캘리포니아 샌디에고 세퀘이아 스트리트 4083
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장훈

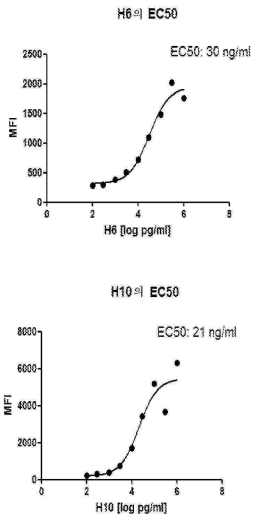
전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 발명의 명칭 **PD-L1에 결합하는 항원 결합 단백질**

(57) 요 약

항-PD-L1 항체와 관련되거나 이로부터 유래된 조성물 및 방법이 개시된다. 더욱 특히, PD-L1에 결합하는 완전 인간 항체 및 상기 항체의 PD-L1-결합 단편 및 유도체, 및 상기 단편을 포함하는 PD-L1-결합 폴리펩티드가 개시된다. 또한 추가로, 상기 항체, 항체 단편 및 유도체 및 폴리펩티드를 엔코딩하는 핵산, 상기 폴리펩티드를 포함하는 세포, 상기 항체, 항체 단편 및 유도체 및 폴리펩티드를 제조하는 방법, 및 다양한 염증성 장애 및 다양한 암을 포함하는 PD-L1 관련 장애 또는 질환을 갖는 피검체를 치료하거나 진단하는 방법을 포함하는 상기 항체, 항체 단편 및 유도체 및 폴리펩티드를 이용하는 방법이 개시된다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61P 35/00 (2018.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
C07K 2317/21 (2013.01)
C07K 2317/55 (2013.01)
C07K 2317/622 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)
(72) 발명자
스완슨, 바바라, 에이.
미국 92024 캘리포니아 엔시니타스 윌로우스프링 드라이브 노스 1402
그레이, 존, 딕슨
미국 92130 캘리포니아 샌디에고 에르마 로드 9878 아파트먼트 38
카우프만, 군나르, 에프.
미국 92122 캘리포니아 샌디에고 카미니니토 자발라 7152

명 세 서

청구범위

청구항 1

중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하는 항원 결합 단백질로서, 상기 중쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO. 221에 제시된 CDR들을 포함하고 상기 경쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO. 222에 제시된 CDR들을 포함하는, 항원 결합 단백질.

청구항 2

PD-L1 에피토프에 결합하는 IgG 클래스의 완전 인간 항체로서, 상기 완전 인간 항체가 SEQ ID NO. 221의 중쇄 가변 도메인 서열 및 SEQ ID NO. 222의 경쇄 가변 도메인 서열을 갖는, 완전 인간 항체.

청구항 3

중쇄로부터의 가변 도메인 영역 및 경쇄로부터의 가변 도메인 영역을 갖는 Fab 완전 인간 항체 단편으로서, 상기 중쇄 가변 도메인 서열은 SEQ ID NO. 221의 아미노산 서열이고, 상기 경쇄 가변 도메인 서열은 SEQ ID NO. 222의 아미노산 서열인, Fab 완전 인간 항체 단편.

청구항 4

중쇄로부터의 가변 도메인 영역 및 경쇄로부터의 가변 도메인 영역 및 상기 중쇄 및 경쇄 가변 도메인 영역을 연결하는 펩티드 링커를 갖는 단일쇄 인간 항체로서, 상기 중쇄 가변 도메인 서열은 SEQ ID NO. 221의 아미노산 서열이고, 상기 경쇄 가변 도메인 서열은 SEQ ID NO. 222의 아미노산 서열인, 단일쇄 인간 항체.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 항원 결합 단백질, 항체, 항체 Fab 단편 또는 단일쇄 항체를 포함하는, 암, 염증성 질환 또는 자가면역 질환에 대한 치료제.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 암이 난소암, 결장암, 유방암, 폐암, 골수종, 신경모세포-유래 CNS 종양, 단핵구 백혈병, B-세포 유래 백혈병, T-세포 유래 백혈병, B-세포 유래 림프종, T-세포 유래 림프종, 피부암, 소세포 폐암, 비-소세포 폐암 (NSCLC), 두경부암, 췌장암, 방광암, 골암, 연골암, 간암, 림프절암, 신경 조직암, 골격근암, 척수암, 비장암, 뇌암, 결장직장암, 갑상샘암, 전립선암, 질암, 신장암, 가슴샘암, 위암, 비뇨생식관암, 요관암, 요도암, 자궁암, 고환암 및 비만세포 유래 종양으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 치료제.

청구항 7

제5항에 있어서, 상기 염증성 또는 자가면역 질환이 장 점막 염증, 결장염과 관련된 소모병, 다발경화증, 전신 홍반루푸스, 바이러스 감염, 류머티스 관절염, 골관절염, 건선, 크론병 및 염증성 장질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 치료제.

청구항 8

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 항원 결합 단백질, 항체, 항체 Fab 단편 또는 단일쇄 항체 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 9

유효량의 항-PD-L1 폴리펩티드를 포함하는, 포유동물 암, 염증성 질환 또는 자가면역 질환을 치료하기 위한 약학적 조성물로서, 상기 항-PD-L1 폴리펩티드가 항원 결합 단백질, PD-L1 에피토프에 결합하는 IgG 클래스의 완전 인간 항체, 중쇄로부터의 가변 도메인 영역 및 경쇄로부터의 가변 도메인 영역을 갖는 Fab 완전 인간 항체 단편, 중쇄로부터의 가변 도메인 영역 및 경쇄로부터의 가변 도메인 영역 및 중쇄 및 경쇄 가변 도메인 영역을

연결하는 펩티드 링커를 갖는 단일쇄 인간 항체, 및 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택되고;

상기 항원 결합 단백질이 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 중쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO. 221에 제시된 CDR들을 포함하고 상기 경쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO. 222에 제시된 CDR들을 포함하며;

상기 완전 인간 항체가 SEQ ID NO. 221의 중쇄 가변 도메인 서열 및 SEQ ID NO. 222의 경쇄 가변 도메인 서열을 갖고;

상기 Fab 완전 인간 항체 단편이 SEQ ID NO. 221의 중쇄 가변 도메인 서열 및 SEQ ID NO. 222의 경쇄 가변 도메인 서열을 갖고;

상기 단일쇄 인간 항체가 SEQ ID NO. 221의 중쇄 가변 도메인 서열 및 SEQ ID NO. 222의 경쇄 가변 도메인 서열을 갖는, 약학적 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 항-PD-L1 폴리펩티드가 완전 인간 항체인, 약학적 조성물.

청구항 11

제9항에 있어서, 상기 항-PD-L1 폴리펩티드가 Fab 완전 인간 항체 단편인, 약학적 조성물.

청구항 12

제9항에 있어서, 상기 항-PD-L1 폴리펩티드가 단일쇄 인간 항체인, 약학적 조성물.

청구항 13

제9항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학적 조성물이 난소암, 결장암, 유방암, 폐암, 골수종, 신경모세포-유래 CNS 종양, 단핵구 백혈병, B-세포 유래 백혈병, T-세포 유래 백혈병, B-세포 유래 림프종, T-세포 유래 림프종, 비만세포 유래 종양, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 포유동물 암을 치료하기 위한 것인, 약학적 조성물.

청구항 14

제9항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학적 조성물이 장 점막 염증, 결장염과 관련된 소모병, 다발경화증, 전신홍반루푸스, 바이러스 감염, 류머티스 관절염, 골관절염, 건선, 크론병, 및 염증성 장질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 자가면역 질환 또는 염증성 질환을 치료하기 위한 것인, 약학적 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 항원 결합 단백질, 항체, 항체 Fab 단편 또는 단일쇄 항체를 암호화하는, 핵산.

청구항 16

제15항에 따른 핵산을 포함하는 숙주 세포.

청구항 17

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 항원 결합 단백질, 항체, 항체 Fab 단편 또는 단일쇄 항체를 발현시키는 방법으로서, 상기 방법이 상기 항원 결합 단백질, 항체, 항체 Fab 단편 또는 단일쇄 항체가 발현되도록 제16항에 따른 숙주 세포를 배양함을 포함하는, 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 항원 결합 단백질, 항체, 항체 Fab 단편 또는 단일쇄 항체를 분리함을 추가로 포함하는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명의 개시는 항-PD-L1 항체와 관련되거나 이로부터 유래된 조성물 및 방법을 제공한다. 더욱 특히, 본 발명의 개시는 PD-L1에 결합하는 인간 항체, 상기 항체의 PD-L1-결합 단편 및 유도체, 및 상기 단편을 포함하는 PD-L1-결합 폴리펩티드를 제공한다. 또한 추가로, 본 발명의 개시는 상기 항체, 항체 단편 및 유도체 및 폴리펩티드를 엔코딩하는 핵산, 상기 폴리뉴클레오티드를 포함하는 세포, 상기 항체, 항체 단편 및 유도체 및 폴리펩티드를 제조하는 방법, 및 다양한 염증성 장애 및 다양한 암을 포함하는 PD-L1 관련 장애 또는 질환을 갖는 피검체를 치료하거나 진단하는 방법을 포함하는 상기 항체, 항체 단편 및 유도체 및 폴리펩티드를 이용하는 방법을 제공한다.

배 경 기 술

[0002] 프로그램화 죽음 리간드 1(Programmed death ligand 1)(PD-L1)은 40 kDa의 타입 1 막횡단 단백질이다. PD-1의 리간드인 PD-L1(인간 PD-L1 cDNA는 EMBL/GenBank Acc. No. NM_001267706에 의해 제시된 염기 서열로 구성되며, 마우스 PD-L1 cDNA는 NM_021893에 의해 제시된 염기 서열로 구성됨)은 소위 항원-제시 세포, 예를 들어, 활성화된 단핵구 및 수지상 세포에서 발현된다. 이들 세포는 다양한 면역유도 신호를 T 림프구로 유도하는 상호작용 분자를 제공하며, PD-L1은 PD-1을 라이게이션시킴으로써 억제 신호를 유도하는 상기 분자 중 하나이다. PD-L1 라이게이션이 PD-1 발현 T 림프구의 활성화(세포 증식 및 다양한 사이토카인 생성의 유도)를 억제한 것으로 밝혀졌다. PD-L1 발현은 면역적격 세포 뿐만 아니라 특정 종류의 종양 세포주(단핵구 백혈병으로부터 유래된 세포주, 비만세포로부터 유래된 세포주, 간 암종으로부터 유래된 세포주, 섬유모세포로부터 유래된 세포주, 및 유방 암종으로부터 유래된 세포주)에서 확인되었다(*Nature Immunology* (2001), vol. 2, issue 3, p. 261-267.).

[0003] 프로그램화 죽음 1(PD-1)은 CD28, CTLA-4, ICOS, PD-L1, 및 BTLA를 포함하는 수용체의 CD28 패밀리 일원이다. 패밀리의 최초 일원인 CD28은 모노클로날 항체의 첨가 후에 T 세포 증식을 증대시키는 것에 대한 기능적 효과에 의해 발견되었다(Hutloff et al. (1999) *Nature* 397:263-266; Hansen et al. (1980) *Immunogenics* 10:247-260). PD-1에 대한 2개의 세포 표면 당단백질 리간드인 PD-L1 및 PDL-2가 확인되었고, 이들은 T 세포 활성화를 하향조절하는 것으로 밝혀졌고, PD-1으로의 결합시 사이토카인 분비가 발생한다(Freeman et al. (2000) *J. Exp. Med.* 192:1027-34; Latchman et al. (2001) *Nat. Immunol.* 2:261-8; Carter et al. (2002) *Eur. J. Immunol.* 32:634-43; Ohigashi et al. (2005) *Clin. Cancer Res.* 11:2947-53). PD-L1(B7-H1) 및 PD-L2(B7-DC) 둘 모두는 PD-1에 결합하는 B7 동족체이다. 세포 표면 상에서의 PD-L1의 발현은 또한 IFN-γ 자극을 통해 상향조절되는 것으로 밝혀졌다.

[0004] PD-L1 발현은 인간 폐, 난소 및 결장 암종 및 다양한 골수종을 포함하는 여러 뮤린 및 인간 암에서 발견되었다(Iwai et al. (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99:12293-7; Ohigashi et al. (2005) *Clin. Cancer Res.* 11:2947-53). PD-L1은 항원-특이적 T-세포 클론의 아폽토시스를 증가시킴으로써 종양 면역에서 일정한 역할을 하는 것으로 제안되었다(Dong et al. (2002) *Nat. Med.* 8:793-800). 또한, PD-L1은 장 점막 염증과 관련되어 있을 수 있으며, PD-L1의 억제가 결장염과 관련된 소모병을 억제하는 것이 제안되었다(Kanai et al. (2003) *J. Immunol.* 171:4156-63).

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 본 발명은 항-PD-L1 항체와 관련되거나 이로부터 유래된 조성물 및 방법을 제공하고자 한다.

과제의 해결 수단

[0006] **개요**

[0007] 본 발명의 개시는 SEQ ID NO. 1, SEQ ID NO. 3, SEQ ID NO. 5, SEQ ID NO. 7, SEQ ID NO. 9, SEQ ID NO. 11, SEQ ID NO. 13, SEQ ID NO. 15, SEQ ID NO. 17, SEQ ID NO. 19, SEQ ID NO. 21, SEQ ID NO. 23, SEQ ID NO. 25, SEQ ID NO. 27, SEQ ID NO. 29, SEQ ID NO. 31, SEQ ID NO. 33, SEQ ID NO. 35, SEQ ID NO. 37, SEQ ID NO. 39, SEQ ID NO. 41, SEQ ID NO. 43, SEQ ID NO. 45, SEQ ID NO. 47, SEQ ID NO. 49, SEQ ID NO. 51, SEQ ID NO. 53, SEQ ID NO. 55, SEQ ID NO. 57, SEQ ID NO. 59, SEQ ID NO. 61, SEQ ID NO. 63, SEQ ID NO. 65, SEQ ID NO. 67, SEQ ID NO. 69, SEQ ID NO. 71, SEQ ID NO. 73, SEQ ID NO. 75, SEQ ID NO. 77, SEQ ID NO.

79, SEQ ID NO. 81, SEQ ID NO. 83, SEQ ID NO. 85, SEQ ID NO. 87, SEQ ID NO. 89, SEQ ID NO. 91, SEQ ID NO. 93, SEQ ID NO. 95, SEQ ID NO. 97, SEQ ID NO. 99, SEQ ID NO. 101, SEQ ID NO. 103, SEQ ID NO. 105, SEQ ID NO. 107, SEQ ID NO. 109, SEQ ID NO. 111, SEQ ID NO. 113, SEQ ID NO. 115, SEQ ID NO. 117, SEQ ID NO. 119, SEQ ID NO. 121, SEQ ID NO. 123, SEQ ID NO. 125, SEQ ID NO. 127, SEQ ID NO. 129, SEQ ID NO. 131, SEQ ID NO. 133, SEQ ID NO. 135, SEQ ID NO. 137, SEQ ID NO. 139, SEQ ID NO. 141, SEQ ID NO. 143, SEQ ID NO. 145, SEQ ID NO. 147, SEQ ID NO. 149, SEQ ID NO. 151, SEQ ID NO. 153, SEQ ID NO. 155, SEQ ID NO. 157, SEQ ID NO. 159, SEQ ID NO. 161, SEQ ID NO. 163, SEQ ID NO. 165, SEQ ID NO. 167, SEQ ID NO. 169, SEQ ID NO. 171, SEQ ID NO. 173, SEQ ID NO. 175, SEQ ID NO. 177, SEQ ID NO. 179, SEQ ID NO. 181, SEQ ID NO. 183, SEQ ID NO. 185, SEQ ID NO. 187, SEQ ID NO. 189, SEQ ID NO. 191, SEQ ID NO. 193, SEQ ID NO. 195, SEQ ID NO. 197, SEQ ID NO. 199, SEQ ID NO. 201, SEQ ID NO. 203, SEQ ID NO. 205, SEQ ID NO. 207, SEQ ID NO. 209, SEQ ID NO. 211, SEQ ID NO. 213, SEQ ID NO. 215, SEQ ID NO. 217, SEQ ID NO. 219, SEQ ID NO. 221, SEQ ID NO. 223, SEQ ID NO. 225, SEQ ID NO. 227, SEQ ID NO. 229, SEQ ID NO. 231, SEQ ID NO. 233, SEQ ID NO. 235, SEQ ID NO. 237, SEQ ID NO. 239, SEQ ID NO. 241, 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 95% 동일한 중쇄 가변 도메인, 및 SEQ ID NO. 2, SEQ ID NO. 4, SEQ ID NO. 6, SEQ ID NO. 8, SEQ ID NO. 10, SEQ ID NO. 12, SEQ ID NO. 14, SEQ ID NO. 16, SEQ ID NO. 18, SEQ ID NO. 20, SEQ ID NO. 22, SEQ ID NO. 24, SEQ ID NO. 26, SEQ ID NO. 28, SEQ ID NO. 30, SEQ ID NO. 32, SEQ ID NO. 34, SEQ ID NO. 36, SEQ ID NO. 38, SEQ ID NO. 40, SEQ ID NO. 42, SEQ ID NO. 44, SEQ ID NO. 46, SEQ ID NO. 48, SEQ ID NO. 50, SEQ ID NO. 52, SEQ ID NO. 54, SEQ ID NO. 56, SEQ ID NO. 58, SEQ ID NO. 60, SEQ ID NO. 62, SEQ ID NO. 64, SEQ ID NO. 66, SEQ ID NO. 68, SEQ ID NO. 70, SEQ ID NO. 72, SEQ ID NO. 74, SEQ ID NO. 76, SEQ ID NO. 78, SEQ ID NO. 80, SEQ ID NO. 82, SEQ ID NO. 84, SEQ ID NO. 86, SEQ ID NO. 88, SEQ ID NO. 90, SEQ ID NO. 92, SEQ ID NO. 94, SEQ ID NO. 96, SEQ ID NO. 98, SEQ ID NO. 100, SEQ ID NO. 102, SEQ ID NO. 104, SEQ ID NO. 106, SEQ ID NO. 108, SEQ ID NO. 110, SEQ ID NO. 112, SEQ ID NO. 114, SEQ ID NO. 116, SEQ ID NO. 118, SEQ ID NO. 120, SEQ ID NO. 122, SEQ ID NO. 124, SEQ ID NO. 126, SEQ ID NO. 128, SEQ ID NO. 130, SEQ ID NO. 132, SEQ ID NO. 134, SEQ ID NO. 136, SEQ ID NO. 138, SEQ ID NO. 140, SEQ ID NO. 142, SEQ ID NO. 144, SEQ ID NO. 146, SEQ ID NO. 148, SEQ ID NO. 150, SEQ ID NO. 152, SEQ ID NO. 154, SEQ ID NO. 156, SEQ ID NO. 158, SEQ ID NO. 160, SEQ ID NO. 162, SEQ ID NO. 164, SEQ ID NO. 166, SEQ ID NO. 168, SEQ ID NO. 170, SEQ ID NO. 172, SEQ ID NO. 174, SEQ ID NO. 176, SEQ ID NO. 178, SEQ ID NO. 180, SEQ ID NO. 182, SEQ ID NO. 184, SEQ ID NO. 186, SEQ ID NO. 188, SEQ ID NO. 190, SEQ ID NO. 192, SEQ ID NO. 194, SEQ ID NO. 196, SEQ ID NO. 198, SEQ ID NO. 200, SEQ ID NO. 202, SEQ ID NO. 204, SEQ ID NO. 206, SEQ ID NO. 208, SEQ ID NO. 210, SEQ ID NO. 212, SEQ ID NO. 214, SEQ ID NO. 216, SEQ ID NO. 218, SEQ ID NO. 220, SEQ ID NO. 222, SEQ ID NO. 224, SEQ ID NO. 226, SEQ ID NO. 228, SEQ ID NO. 230, SEQ ID NO. 232, SEQ ID NO. 234, SEQ ID NO. 236, SEQ ID NO. 238, SEQ ID NO. 240, SEQ ID NO. 242, 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 95% 동일한 경쇄 가변 도메인 서열을 갖는, 적어도 10^{-6}M의 결합 친화성으로 PD-L1 에피토프에 결합하는 IgG 클래스의 완전 인간 항체를 제공한다. 바람직하게는, 완전 인간 항체는 중쇄 및 경쇄 둘 모두를 가지며, 상기 항체는 SEQ ID NO. 1/SEQ ID NO. 2 (본원에서 E6으로 언급됨), SEQ ID NO. 3/SEQ ID NO. 4 (본원에서 E7로 언급됨), SEQ ID NO. 5/SEQ ID NO. 6 (본원에서 E9로 언급됨), SEQ ID NO. 7/SEQ ID NO. 8 (본원에서 E11로 언급됨), SEQ ID NO. 9/SEQ ID NO. 10 (본원에서 F1로 언급됨), SEQ ID NO. 11/SEQ ID NO. 12 (본원에서 F4로 언급됨), SEQ ID NO. 13/SEQ ID NO. 14 (본원에서 F7로 언급됨), SEQ ID NO. 15/SEQ ID NO. 16 (본원에서 F8로 언급됨), SEQ ID NO. 17/SEQ ID NO. 18 (본원에서 F11로 언급됨), SEQ ID NO. 19/SEQ ID NO. 20 (본원에서 G4로 언급됨), SEQ ID NO. 21/SEQ ID NO. 22 (본원에서 G9로 언급됨), SEQ ID NO. 23/SEQ ID NO. 24 (본원에서 G11로 언급됨), SEQ ID NO. 25/SEQ ID NO. 26 (본원에서 G12로 언급됨), SEQ ID NO. 27/SEQ ID NO. 28 (본원에서 H1로 언급됨), SEQ ID NO. 29/SEQ ID NO. 30 (본원에서 H3로 언급됨), SEQ ID NO. 31/SEQ ID NO. 32 (본원에서 H4로 언급됨), SEQ ID NO. 33/SEQ ID NO. 34 (본원에서 H5로 언급됨), SEQ ID NO. 35/SEQ ID NO. 36 (본원에서 H6으로 언급됨), SEQ ID NO. 37/SEQ ID NO. 38 (본원에서 H10으로 언급됨), SEQ ID NO. 39/SEQ ID NO. 40 (본원에서 H12로 언급됨), SEQ ID NO. 41/SEQ ID NO. 42 (본원에서 PDL-D2로 언급됨), SEQ ID NO. 43/SEQ ID NO. 44 (본원에서 PDL-D11로 언급됨), SEQ ID NO. 45/SEQ ID NO. 46 (본원에서 PDL-H1로 언급됨), SEQ ID NO. 47/SEQ ID NO. 48 (본원에서 RB4로 언급됨), SEQ ID NO. 49/SEQ ID NO. 50 (본원에서 RB11로 언급됨), SEQ ID NO. 51/SEQ ID NO. 52 (본원에서 RC5로 언급됨), SEQ ID NO. 53/SEQ ID NO. 54 (본원에서 RF5로 언급됨), SEQ ID NO. 55/SEQ ID NO. 56 (본원에서 RG9로 언급됨), SEQ ID NO. 57/SEQ ID NO. 58 (본원에서 RD1로 언급됨), SEQ ID

NO. 59/SEQ ID NO. 60 (본원에서 RF11로 언급됨), SEQ ID NO. 61/SEQ ID NO. 62 (본원에서 RH11로 언급됨), SEQ ID NO. 63/SEQ ID NO. 64 (본원에서 RD9로 언급됨), SEQ ID NO. 65/SEQ ID NO. 66 (본원에서 RE10으로 언급됨), SEQ ID NO. 67/SEQ ID NO. 68 (본원에서 RA3으로 언급됨), SEQ ID NO. 69/SEQ ID NO. 70 (본원에서 RG1으로 언급됨), SEQ ID NO. 71/SEQ ID NO. 72 (본원에서 RB1으로 언급됨), SEQ ID NO. 73/SEQ ID NO. 74 (본원에서 RG7로 언급됨), SEQ ID NO. 75/SEQ ID NO. 76 (본원에서 RA6으로 언급됨), SEQ ID NO. 77/SEQ ID NO. 78 (본원에서 RA8로 언급됨), SEQ ID NO. 79/SEQ ID NO. 80 (본원에서 RA9로 언급됨), SEQ ID NO. 81/SEQ ID NO. 82 (본원에서 RB5로 언급됨), SEQ ID NO. 83/SEQ ID NO. 84 (본원에서 RB8로 언급됨), SEQ ID NO. 85/SEQ ID NO. 86 (본원에서 RC8로 언급됨), SEQ ID NO. 87/SEQ ID NO. 88 (본원에서 RC10으로 언급됨), SEQ ID NO. 89/SEQ ID NO. 90 (본원에서 RD2로 언급됨), SEQ ID NO. 91/SEQ ID NO. 92 (본원에서 RE8로 언급됨), SEQ ID NO. 93/SEQ ID NO. 94 (본원에서 RE9로 언급됨), SEQ ID NO. 95/SEQ ID NO. 96 (본원에서 RG12로 언급됨), SEQ ID NO. 97/SEQ ID NO. 98 (본원에서 RSA1으로 언급됨), SEQ ID NO. 99/SEQ ID NO. 100 (본원에서 R2A7로 언급됨), SEQ ID NO. 101/SEQ ID NO. 102 (본원에서 R2B12로 언급됨), SEQ ID NO. 103/SEQ ID NO. 104 (본원에서 R2C9로 언급됨), SEQ ID NO. 105/SEQ ID NO. 106 (본원에서 R2D5로 언급됨), SEQ ID NO. 107/SEQ ID NO. 108 (본원에서 R2D7로 언급됨), SEQ ID NO. 109/SEQ ID NO. 110 (본원에서 R2F4로 언급됨), SEQ ID NO. 111/SEQ ID NO. 112 (본원에서 R2A10으로 언급됨), SEQ ID NO. 113/SEQ ID NO. 114 (본원에서 R2E2로 언급됨), SEQ ID NO. 115/SEQ ID NO. 116 (본원에서 R3B8로 언급됨), SEQ ID NO. 117/SEQ ID NO. 118 (본원에서 R3C3로 언급됨), SEQ ID NO. 119/SEQ ID NO. 120 (본원에서 R3E9로 언급됨), SEQ ID NO. 121/SEQ ID NO. 122 (본원에서 R3E10으로 언급됨), SEQ ID NO. 123/SEQ ID NO. 124 (본원에서 R3F7로 언급됨), SEQ ID NO. 125/SEQ ID NO. 126 (본원에서 R3F10으로 언급됨), SEQ ID NO. 127/SEQ ID NO. 128 (본원에서 R4B10으로 언급됨), SEQ ID NO. 129/SEQ ID NO. 130 (본원에서 R4H1로 언급됨), SEQ ID NO. 131/SEQ ID NO. 132 (본원에서 R4A11로 언급됨), SEQ ID NO. 133/SEQ ID NO. 134 (본원에서 R3D2로 언급됨), SEQ ID NO. 135/SEQ ID NO. 136 (본원에서 R5B8로 언급됨), SEQ ID NO. 137/SEQ ID NO. 138 (본원에서 SH1A1Q로 언급됨), SEQ ID NO. 139/SEQ ID NO. 140 (본원에서 SH1B7B(K)로 언급됨), SEQ ID NO. 141/SEQ ID NO. 142 (본원에서 SH1C1로 언급됨), SEQ ID NO. 143/SEQ ID NO. 144 (본원에서 SH1C8로 언급됨), SEQ ID NO. 145/SEQ ID NO. 146 (본원에서 SH1E10으로 언급됨), SEQ ID NO. 147/SEQ ID NO. 148 (본원에서 SH1E2로 언급됨), SEQ ID NO. 149/SEQ ID NO. 150 (본원에서 SH1A9로 언급됨), SEQ ID NO. 151/SEQ ID NO. 152 (본원에서 SH1B11로 언급됨), SEQ ID NO. 153/SEQ ID NO. 154 (본원에서 SH1E4로 언급됨), SEQ ID NO. 155/SEQ ID NO. 156 (본원에서 SH1B3로 언급됨), SEQ ID NO. 157/SEQ ID NO. 158 (본원에서 SH1D1으로 언급됨), SEQ ID NO. 159/SEQ ID NO. 160 (본원에서 SH1D2로 언급됨), SEQ ID NO. 161/SEQ ID NO. 162 (본원에서 SH1D12로 언급됨), SEQ ID NO. 163/SEQ ID NO. 164 (본원에서 SH1E1로 언급됨), SEQ ID NO. 165/SEQ ID NO. 166 (본원에서 SH1G9로 언급됨), SEQ ID NO. 167/SEQ ID NO. 168 (본원에서 SH1A11로 언급됨), SEQ ID NO. 169/SEQ ID NO. 170 (본원에서 SH1C2로 언급됨), SEQ ID NO. 171/SEQ ID NO. 172 (본원에서 SH1G8로 언급됨), SEQ ID NO. 173/SEQ ID NO. 174 (본원에서 SH1H2로 언급됨), SEQ ID NO. 175/SEQ ID NO. 176 (본원에서 SH1B10으로 언급됨), SEQ ID NO. 177/SEQ ID NO. 178 (본원에서 SH1B7A(L)로 언급됨), SEQ ID NO. 179/SEQ ID NO. 180 (본원에서 SH1E6으로 언급됨), SEQ ID NO. 181/SEQ ID NO. 182 (본원에서 SH1C11로 언급됨), SEQ ID NO. 183/SEQ ID NO. 184 (본원에서 SH1A2로 언급됨), SEQ ID NO. 185/SEQ ID NO. 186 (본원에서 SH1B1로 언급됨), SEQ ID NO. 187/SEQ ID NO. 188 (본원에서 R6B2로 언급됨), SEQ ID NO. 189/SEQ ID NO. 190 (본원에서 R6B7로 언급됨), SEQ ID NO. 191/SEQ ID NO. 192 (본원에서 R6B11로 언급됨), SEQ ID NO. 193/SEQ ID NO. 194 (본원에서 R6D1로 언급됨), SEQ ID NO. 195/SEQ ID NO. 196 (본원에서 R6C8로 언급됨), SEQ ID NO. 197/SEQ ID NO. 198 (본원에서 R9G8로 언급됨), SEQ ID NO. 199/SEQ ID NO. 200 (본원에서 R7D1으로 언급됨), SEQ ID NO. 201/SEQ ID NO. 202 (본원에서 R7D2로 언급됨), SEQ ID NO. 203/SEQ ID NO. 204 (본원에서 R7E7로 언급됨), SEQ ID NO. 205/SEQ ID NO. 206 (본원에서 R7F2로 언급됨), SEQ ID NO. 207/SEQ ID NO. 208 (본원에서 R7F7로 언급됨), SEQ ID NO. 209/SEQ ID NO. 210 (본원에서 R9H2로 언급됨), SEQ ID NO. 211/SEQ ID NO. 212 (본원에서 R9H6으로 언급됨), SEQ ID NO. 213/SEQ ID NO. 214 (본원에서 H6B1L로 언급됨), SEQ ID NO. 215/SEQ ID NO. 216 (본원에서 H6A1으로 언급됨), SEQ ID NO. 217/SEQ ID NO. 218 (본원에서 H6B1으로 언급됨), SEQ ID NO. 219/SEQ ID NO. 220 (본원에서 H6B2로 언급됨), SEQ ID NO. 221/SEQ ID NO. 222 (본원에서 H19C로 언급됨), SEQ ID NO. 223/SEQ ID NO. 224 (본원에서 H110D로 언급됨), SEQ ID NO. 225/SEQ ID NO. 226 (본원에서 H11F로 언급됨), SEQ ID NO. 227/SEQ ID NO. 228 (본원에서 H1C1로 언급됨), SEQ ID NO. 229/SEQ ID NO. 230 (본원에서 GPG1A2로 언급됨), SEQ ID NO. 231/SEQ ID NO. 232 (본원에서 GPGG8로 언급됨), SEQ ID NO. 233/SEQ ID NO. 234 (본원에서 GPGG10으로 언급됨), SEQ ID NO. 235/SEQ ID NO. 236 (본원에서 GPGH7로 언급됨), SEQ ID NO. 237/SEQ ID NO. 238 (본원에서 GPGH10으로 언급됨), SEQ ID NO. 239/SEQ ID NO. 240 (본원에서 GPGH11로 언급됨), SEQ ID NO. 241/SEQ ID NO. 242 (본원에서 GPGH10P로 언급됨), 및 이들의 조

합물로 구성된 군으로부터 선택된 중쇄/경쇄 가변 도메인 서열을 갖는다.

[0008] 본 발명의 개시는 중쇄로부터의 가변 도메인 영역 및 경쇄로부터의 가변 도메인 영역을 갖는 Fab 완전 인간 항체 단편을 제공하며, 상기 Fab 완전 인간 항체 단편은 SEQ ID NO. 1, SEQ ID NO. 3, SEQ ID NO. 5, SEQ ID NO. 7, SEQ ID NO. 9, SEQ ID NO. 11, SEQ ID NO. 13, SEQ ID NO. 15, SEQ ID NO. 17, SEQ ID NO. 19, SEQ ID NO. 21, SEQ ID NO. 23, SEQ ID NO. 25, SEQ ID NO. 27, SEQ ID NO. 29, SEQ ID NO. 31, SEQ ID NO. 33, SEQ ID NO. 35, SEQ ID NO. 37, SEQ ID NO. 39, SEQ ID NO. 41, SEQ ID NO. 43, SEQ ID NO. 45, SEQ ID NO. 47, SEQ ID NO. 49, SEQ ID NO. 51, SEQ ID NO. 53, SEQ ID NO. 55, SEQ ID NO. 57, SEQ ID NO. 59, SEQ ID NO. 61, SEQ ID NO. 63, SEQ ID NO. 65, SEQ ID NO. 67, SEQ ID NO. 69, SEQ ID NO. 71, SEQ ID NO. 73, SEQ ID NO. 75, SEQ ID NO. 77, SEQ ID NO. 79, SEQ ID NO. 81, SEQ ID NO. 83, SEQ ID NO. 85, SEQ ID NO. 87, SEQ ID NO. 89, SEQ ID NO. 91, SEQ ID NO. 93, SEQ ID NO. 95, SEQ ID NO. 97, SEQ ID NO. 99, SEQ ID NO. 101, SEQ ID NO. 103, SEQ ID NO. 105, SEQ ID NO. 107, SEQ ID NO. 109, SEQ ID NO. 111, SEQ ID NO. 113, SEQ ID NO. 115, SEQ ID NO. 117, SEQ ID NO. 119, SEQ ID NO. 121, SEQ ID NO. 123, SEQ ID NO. 125, SEQ ID NO. 127, SEQ ID NO. 129, SEQ ID NO. 131, SEQ ID NO. 133, SEQ ID NO. 135, SEQ ID NO. 137, SEQ ID NO. 139, SEQ ID NO. 141, SEQ ID NO. 143, SEQ ID NO. 145, SEQ ID NO. 147, SEQ ID NO. 149, SEQ ID NO. 151, SEQ ID NO. 153, SEQ ID NO. 155, SEQ ID NO. 157, SEQ ID NO. 159, SEQ ID NO. 161, SEQ ID NO. 163, SEQ ID NO. 165, SEQ ID NO. 167, SEQ ID NO. 169, SEQ ID NO. 171, SEQ ID NO. 173, SEQ ID NO. 175, SEQ ID NO. 177, SEQ ID NO. 179, SEQ ID NO. 181, SEQ ID NO. 183, SEQ ID NO. 185, SEQ ID NO. 187, SEQ ID NO. 189, SEQ ID NO. 191, SEQ ID NO. 193, SEQ ID NO. 195, SEQ ID NO. 197, SEQ ID NO. 199, SEQ ID NO. 201, SEQ ID NO. 203, SEQ ID NO. 205, SEQ ID NO. 207, SEQ ID NO. 209, SEQ ID NO. 211, SEQ ID NO. 213, SEQ ID NO. 215, SEQ ID NO. 217, SEQ ID NO. 219, SEQ ID NO. 221, SEQ ID NO. 223, SEQ ID NO. 225, SEQ ID NO. 227, SEQ ID NO. 229, SEQ ID NO. 231, SEQ ID NO. 233, SEQ ID NO. 235, SEQ ID NO. 237, SEQ ID NO. 239, SEQ ID NO. 241, 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 95% 동일한 중쇄 가변 도메인 서열, 및 SEQ ID NO. 2, SEQ ID NO. 4, SEQ ID NO. 6, SEQ ID NO. 8, SEQ ID NO. 10, SEQ ID NO. 12, SEQ ID NO. 14, SEQ ID NO. 16, SEQ ID NO. 18, SEQ ID NO. 20, SEQ ID NO. 22, SEQ ID NO. 24, SEQ ID NO. 26, SEQ ID NO. 28, SEQ ID NO. 30, SEQ ID NO. 32, SEQ ID NO. 34, SEQ ID NO. 36, SEQ ID NO. 38, SEQ ID NO. 40, SEQ ID NO. 42, SEQ ID NO. 44, SEQ ID NO. 46, SEQ ID NO. 48, SEQ ID NO. 50, SEQ ID NO. 52, SEQ ID NO. 54, SEQ ID NO. 56, SEQ ID NO. 58, SEQ ID NO. 60, SEQ ID NO. 62, SEQ ID NO. 64, SEQ ID NO. 66, SEQ ID NO. 68, SEQ ID NO. 70, SEQ ID NO. 72, SEQ ID NO. 74, SEQ ID NO. 76, SEQ ID NO. 78, SEQ ID NO. 80, SEQ ID NO. 82, SEQ ID NO. 84, SEQ ID NO. 86, SEQ ID NO. 88, SEQ ID NO. 90, SEQ ID NO. 92, SEQ ID NO. 94, SEQ ID NO. 96, SEQ ID NO. 98, SEQ ID NO. 100, SEQ ID NO. 102, SEQ ID NO. 104, SEQ ID NO. 106, SEQ ID NO. 108, SEQ ID NO. 110, SEQ ID NO. 112, SEQ ID NO. 114, SEQ ID NO. 116, SEQ ID NO. 118, SEQ ID NO. 120, SEQ ID NO. 122, SEQ ID NO. 124, SEQ ID NO. 126, SEQ ID NO. 128, SEQ ID NO. 130, SEQ ID NO. 132, SEQ ID NO. 134, SEQ ID NO. 136, SEQ ID NO. 138, SEQ ID NO. 140, SEQ ID NO. 142, SEQ ID NO. 144, SEQ ID NO. 146, SEQ ID NO. 148, SEQ ID NO. 150, SEQ ID NO. 152, SEQ ID NO. 154, SEQ ID NO. 156, SEQ ID NO. 158, SEQ ID NO. 160, SEQ ID NO. 162, SEQ ID NO. 164, SEQ ID NO. 166, SEQ ID NO. 168, SEQ ID NO. 170, SEQ ID NO. 172, SEQ ID NO. 174, SEQ ID NO. 176, SEQ ID NO. 178, SEQ ID NO. 180, SEQ ID NO. 182, SEQ ID NO. 184, SEQ ID NO. 186, SEQ ID NO. 188, SEQ ID NO. 190, SEQ ID NO. 192, SEQ ID NO. 194, SEQ ID NO. 196, SEQ ID NO. 198, SEQ ID NO. 200, SEQ ID NO. 202, SEQ ID NO. 204, SEQ ID NO. 206, SEQ ID NO. 208, SEQ ID NO. 210, SEQ ID NO. 212, SEQ ID NO. 214, SEQ ID NO. 216, SEQ ID NO. 218, SEQ ID NO. 220, SEQ ID NO. 222, SEQ ID NO. 224, SEQ ID NO. 226, SEQ ID NO. 228, SEQ ID NO. 230, SEQ ID NO. 232, SEQ ID NO. 234, SEQ ID NO. 236, SEQ ID NO. 238, SEQ ID NO. 240, SEQ ID NO. 242, 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 95% 동일한 경쇄 가변 도메인 서열을 갖는다. 바람직하게는, 완전 인간 항체 Fab 단편은 중쇄 가변 도메인 영역 및 경쇄 가변 도메인 영역 둘 모두를 가지며, 상기 항체는 SEQ ID NO. 1/SEQ ID NO. 2, SEQ ID NO. 3/SEQ ID NO. 4, SEQ ID NO. 5/SEQ ID NO. 6, SEQ ID NO. 7/SEQ ID NO. 8, SEQ ID NO. 9/SEQ ID NO. 10, SEQ ID NO. 11/SEQ ID NO. 12, SEQ ID NO. 13/SEQ ID NO. 14, SEQ ID NO. 15/SEQ ID NO. 16, SEQ ID NO. 17/SEQ ID NO. 18, SEQ ID NO. 19/SEQ ID NO. 20, SEQ ID NO. 21/SEQ ID NO. 22, SEQ ID NO. 23/SEQ ID NO. 24, SEQ ID NO. 25/SEQ ID NO. 26, SEQ ID NO. 27/SEQ ID NO. 28, SEQ ID NO. 29/SEQ ID NO. 30, SEQ ID NO. 31/SEQ ID NO. 32, SEQ ID NO. 33/SEQ ID NO. 34, SEQ ID NO. 35/SEQ ID NO. 36, SEQ ID NO. 37/SEQ ID NO. 38, SEQ ID NO. 39/SEQ ID NO. 40, SEQ ID NO. 41/SEQ ID NO. 42, SEQ ID NO. 43/SEQ ID NO. 44, SEQ ID NO. 45/SEQ ID NO. 46, SEQ ID NO. 47/SEQ ID NO. 48, SEQ ID NO. 49/SEQ ID NO. 50, SEQ ID NO. 51/SEQ ID

NO. 52, SEQ ID NO. 53/SEQ ID NO. 54, SEQ ID NO. 55/SEQ ID NO. 56, SEQ ID NO. 57/SEQ ID NO. 58, SEQ ID NO. 59/SEQ ID NO. 60, SEQ ID NO. 61/SEQ ID NO. 62, SEQ ID NO. 63/SEQ ID NO. 64, SEQ ID NO. 65/SEQ ID NO. 66, SEQ ID NO. 67/SEQ ID NO. 68, SEQ ID NO. 69/SEQ ID NO. 70, SEQ ID NO. 71/SEQ ID NO. 72, SEQ ID NO. 73/SEQ ID NO. 74, SEQ ID NO. 75/SEQ ID NO. 76, SEQ ID NO. 77/SEQ ID NO. 78, SEQ ID NO. 79/SEQ ID NO. 80, SEQ ID NO. 81/SEQ ID NO. 82, SEQ ID NO. 83/SEQ ID NO. 84, SEQ ID NO. 85/SEQ ID NO. 86, SEQ ID NO. 87/SEQ ID NO. 88, SEQ ID NO. 89/SEQ ID NO. 90, SEQ ID NO. 91/SEQ ID NO. 92, SEQ ID NO. 93/SEQ ID NO. 94, SEQ ID NO. 95/SEQ ID NO. 96, SEQ ID NO. 97/SEQ ID NO. 98, SEQ ID NO. 99/SEQ ID NO. 100, SEQ ID NO. 101/SEQ ID NO. 102, SEQ ID NO. 103/SEQ ID NO. 104, SEQ ID NO. 105/SEQ ID NO. 106, SEQ ID NO. 107/SEQ ID NO. 108, SEQ ID NO. 109/SEQ ID NO. 110, SEQ ID NO. 111/SEQ ID NO. 112, SEQ ID NO. 113/SEQ ID NO. 114, SEQ ID NO. 115/SEQ ID NO. 116, SEQ ID NO. 117/SEQ ID NO. 118, SEQ ID NO. 119/SEQ ID NO. 120, SEQ ID NO. 121/SEQ ID NO. 122, SEQ ID NO. 123/SEQ ID NO. 124, SEQ ID NO. 125/SEQ ID NO. 126, SEQ ID NO. 127/SEQ ID NO. 128, SEQ ID NO. 129/SEQ ID NO. 130, SEQ ID NO. 131/SEQ ID NO. 132, SEQ ID NO. 133/SEQ ID NO. 134, SEQ ID NO. 135/SEQ ID NO. 136, SEQ ID NO. 137/SEQ ID NO. 138, SEQ ID NO. 139/SEQ ID NO. 140, SEQ ID NO. 141/SEQ ID NO. 142, SEQ ID NO. 143/SEQ ID NO. 144, SEQ ID NO. 145/SEQ ID NO. 146, SEQ ID NO. 147/SEQ ID NO. 148, SEQ ID NO. 149/SEQ ID NO. 150, SEQ ID NO. 151/SEQ ID NO. 152, SEQ ID NO. 153/SEQ ID NO. 154, SEQ ID NO. 155/SEQ ID NO. 156, SEQ ID NO. 157/SEQ ID NO. 158, SEQ ID NO. 159/SEQ ID NO. 160, SEQ ID NO. 161/SEQ ID NO. 162, SEQ ID NO. 163/SEQ ID NO. 164, SEQ ID NO. 165/SEQ ID NO. 166, SEQ ID NO. 167/SEQ ID NO. 168, SEQ ID NO. 169/SEQ ID NO. 170, SEQ ID NO. 171/SEQ ID NO. 172, SEQ ID NO. 173/SEQ ID NO. 174, SEQ ID NO. 175/SEQ ID NO. 176, SEQ ID NO. 177/SEQ ID NO. 178, SEQ ID NO. 179/SEQ ID NO. 180, SEQ ID NO. 181/SEQ ID NO. 182, SEQ ID NO. 183/SEQ ID NO. 184, SEQ ID NO. 185/SEQ ID NO. 186, SEQ ID NO. 187/SEQ ID NO. 188, SEQ ID NO. 189/SEQ ID NO. 190, SEQ ID NO. 191/SEQ ID NO. 192, SEQ ID NO. 193/SEQ ID NO. 194, SEQ ID NO. 195/SEQ ID NO. 196, SEQ ID NO. 197/SEQ ID NO. 198, SEQ ID NO. 199/SEQ ID NO. 200, SEQ ID NO. 201/SEQ ID NO. 202, SEQ ID NO. 203/SEQ ID NO. 204, SEQ ID NO. 205/SEQ ID NO. 206, SEQ ID NO. 207/SEQ ID NO. 208, SEQ ID NO. 209/SEQ ID NO. 210, SEQ ID NO. 211/SEQ ID NO. 212, SEQ ID NO. 213/SEQ ID NO. 214, SEQ ID NO. 215/SEQ ID NO. 216, SEQ ID NO. 217/SEQ ID NO. 218, SEQ ID NO. 219/SEQ ID NO. 220, SEQ ID NO. 221/SEQ ID NO. 222, SEQ ID NO. 223/SEQ ID NO. 224, SEQ ID NO. 225/SEQ ID NO. 226, SEQ ID NO. 227/SEQ ID NO. 228, SEQ ID NO. 229/SEQ ID NO. 230, SEQ ID NO. 231/SEQ ID NO. 232, SEQ ID NO. 233/SEQ ID NO. 234, SEQ ID NO. 235/SEQ ID NO. 236, SEQ ID NO. 237/SEQ ID NO. 238, SEQ ID NO. 239/SEQ ID NO. 240, SEQ ID NO. 241/SEQ ID NO. 242, 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 중쇄/경쇄 가변 도메인 서열을 갖는다.

[0009] 본 발명의 개시는 중쇄로부터의 가변 도메인 영역 및 경쇄로부터의 가변 도메인 영역 및 중쇄 및 경쇄 가변 도메인 영역을 연결시키는 펩티드 링커를 갖는 단일쇄 인간 항체를 제공하며, 상기 단일쇄 인간 항체는 SEQ ID NO. 1, SEQ ID NO. 3, SEQ ID NO. 5, SEQ ID NO. 7, SEQ ID NO. 9, SEQ ID NO. 11, SEQ ID NO. 13, SEQ ID NO. 15, SEQ ID NO. 17, SEQ ID NO. 19, SEQ ID NO. 21, SEQ ID NO. 23, SEQ ID NO. 25, SEQ ID NO. 27, SEQ ID NO. 29, SEQ ID NO. 31, SEQ ID NO. 33, SEQ ID NO. 35, SEQ ID NO. 37, SEQ ID NO. 39, SEQ ID NO. 41, SEQ ID NO. 43, SEQ ID NO. 45, SEQ ID NO. 47, SEQ ID NO. 49, SEQ ID NO. 51, SEQ ID NO. 53, SEQ ID NO. 55, SEQ ID NO. 57, SEQ ID NO. 59, SEQ ID NO. 61, SEQ ID NO. 63, SEQ ID NO. 65, SEQ ID NO. 67, SEQ ID NO. 69, SEQ ID NO. 71, SEQ ID NO. 73, SEQ ID NO. 75, SEQ ID NO. 77, SEQ ID NO. 79, SEQ ID NO. 81, SEQ ID NO. 83, SEQ ID NO. 85, SEQ ID NO. 87, SEQ ID NO. 89, SEQ ID NO. 91, SEQ ID NO. 93, SEQ ID NO. 95, SEQ ID NO. 97, SEQ ID NO. 99, SEQ ID NO. 101, SEQ ID NO. 103, SEQ ID NO. 105, SEQ ID NO. 107, SEQ ID NO. 109, SEQ ID NO. 111, SEQ ID NO. 113, SEQ ID NO. 115, SEQ ID NO. 117, SEQ ID NO. 119, SEQ ID NO. 121, SEQ ID NO. 123, SEQ ID NO. 125, SEQ ID NO. 127, SEQ ID NO. 129, SEQ ID NO. 131, SEQ ID NO. 133, SEQ ID NO. 135, SEQ ID NO. 137, SEQ ID NO. 139, SEQ ID NO. 141, SEQ ID NO. 143, SEQ ID NO. 145, SEQ ID NO. 147, SEQ ID NO. 149, SEQ ID NO. 151, SEQ ID NO. 153, SEQ ID NO. 155, SEQ ID NO. 157, SEQ ID NO. 159, SEQ ID NO. 161, SEQ ID NO. 163, SEQ ID NO. 165, SEQ ID NO. 167, SEQ ID NO. 169, SEQ ID NO. 171, SEQ ID NO. 173, SEQ ID NO. 175, SEQ ID NO. 177, SEQ ID NO. 179, SEQ ID NO. 181, SEQ ID NO. 183, SEQ ID NO. 185, SEQ ID NO. 187, SEQ ID NO. 189, SEQ ID NO. 191, SEQ ID NO. 193, SEQ ID NO. 195, SEQ ID NO. 197, SEQ ID NO. 199, SEQ ID NO. 201, SEQ ID NO. 203, SEQ ID NO. 205, SEQ ID NO. 207, SEQ ID NO. 209, SEQ ID NO. 211, SEQ ID NO. 213, SEQ ID NO. 215, SEQ ID NO. 217, SEQ ID NO. 219, SEQ ID NO. 221, SEQ ID NO. 223, SEQ ID NO. 225, SEQ ID NO. 227, SEQ ID NO. 229, SEQ ID NO. 231, SEQ ID NO. 233, SEQ ID NO.

235, SEQ ID NO. 237, SEQ ID NO. 239, SEQ ID NO. 241, 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 95% 동일한 중쇄 가변 도메인 서열, 및 SEQ ID NO. 2, SEQ ID NO. 4, SEQ ID NO. 6, SEQ ID NO. 8, SEQ ID NO. 10, SEQ ID NO. 12, SEQ ID NO. 14, SEQ ID NO. 16, SEQ ID NO. 18, SEQ ID NO. 20, SEQ ID NO. 22, SEQ ID NO. 24, SEQ ID NO. 26, SEQ ID NO. 28, SEQ ID NO. 30, SEQ ID NO. 32, SEQ ID NO. 34, SEQ ID NO. 36, SEQ ID NO. 38, SEQ ID NO. 40, SEQ ID NO. 42, SEQ ID NO. 44, SEQ ID NO. 46, SEQ ID NO. 48, SEQ ID NO. 50, SEQ ID NO. 52, SEQ ID NO. 54, SEQ ID NO. 56, SEQ ID NO. 58, SEQ ID NO. 60, SEQ ID NO. 62, SEQ ID NO. 64, SEQ ID NO. 66, SEQ ID NO. 68, SEQ ID NO. 70, SEQ ID NO. 72, SEQ ID NO. 74, SEQ ID NO. 76, SEQ ID NO. 78, SEQ ID NO. 80, SEQ ID NO. 82, SEQ ID NO. 84, SEQ ID NO. 86, SEQ ID NO. 88, SEQ ID NO. 90, SEQ ID NO. 92, SEQ ID NO. 94, SEQ ID NO. 96, SEQ ID NO. 98, SEQ ID NO. 100, SEQ ID NO. 102, SEQ ID NO. 104, SEQ ID NO. 106, SEQ ID NO. 108, SEQ ID NO. 110, SEQ ID NO. 112, SEQ ID NO. 114, SEQ ID NO. 116, SEQ ID NO. 118, SEQ ID NO. 120, SEQ ID NO. 122, SEQ ID NO. 124, SEQ ID NO. 126, SEQ ID NO. 128, SEQ ID NO. 130, SEQ ID NO. 132, SEQ ID NO. 134, SEQ ID NO. 136, SEQ ID NO. 138, SEQ ID NO. 140, SEQ ID NO. 142, SEQ ID NO. 144, SEQ ID NO. 146, SEQ ID NO. 148, SEQ ID NO. 150, SEQ ID NO. 152, SEQ ID NO. 154, SEQ ID NO. 156, SEQ ID NO. 158, SEQ ID NO. 160, SEQ ID NO. 162, SEQ ID NO. 164, SEQ ID NO. 166, SEQ ID NO. 168, SEQ ID NO. 170, SEQ ID NO. 172, SEQ ID NO. 174, SEQ ID NO. 176, SEQ ID NO. 178, SEQ ID NO. 180, SEQ ID NO. 182, SEQ ID NO. 184, SEQ ID NO. 186, SEQ ID NO. 188, SEQ ID NO. 190, SEQ ID NO. 192, SEQ ID NO. 194, SEQ ID NO. 196, SEQ ID NO. 198, SEQ ID NO. 200, SEQ ID NO. 202, SEQ ID NO. 204, SEQ ID NO. 206, SEQ ID NO. 208, SEQ ID NO. 210, SEQ ID NO. 212, SEQ ID NO. 214, SEQ ID NO. 216, SEQ ID NO. 218, SEQ ID NO. 220, SEQ ID NO. 222, SEQ ID NO. 224, SEQ ID NO. 226, SEQ ID NO. 228, SEQ ID NO. 230, SEQ ID NO. 232, SEQ ID NO. 234, SEQ ID NO. 236, SEQ ID NO. 238, SEQ ID NO. 240, SEQ ID NO. 242, 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 95% 동일한 경쇄 가변 도메인 서열을 갖는다. 바람직하게는, 완전 인간 단일쇄 항체는 중쇄 가변 도메인 영역 및 경쇄 가변 도메인 영역 둘 모두를 가지며, 상기 단일쇄 완전 인간 항체는 SEQ ID NO. 1/SEQ ID NO. 2, SEQ ID NO. 3/SEQ ID NO. 4, SEQ ID NO. 5/SEQ ID NO. 6, SEQ ID NO. 7/SEQ ID NO. 8, SEQ ID NO. 9/SEQ ID NO. 10, SEQ ID NO. 11/SEQ ID NO. 12, SEQ ID NO. 13/SEQ ID NO. 14, SEQ ID NO. 15/SEQ ID NO. 16, SEQ ID NO. 17/SEQ ID NO. 18, SEQ ID NO. 19/SEQ ID NO. 20, SEQ ID NO. 21/SEQ ID NO. 22, SEQ ID NO. 23/SEQ ID NO. 24, SEQ ID NO. 25/SEQ ID NO. 26, SEQ ID NO. 27/SEQ ID NO. 28, SEQ ID NO. 29/SEQ ID NO. 30, SEQ ID NO. 31/SEQ ID NO. 32, SEQ ID NO. 33/SEQ ID NO. 34, SEQ ID NO. 35/SEQ ID NO. 36, SEQ ID NO. 37/SEQ ID NO. 38, SEQ ID NO. 39/SEQ ID NO. 40, SEQ ID NO. 41/SEQ ID NO. 42, SEQ ID NO. 43/SEQ ID NO. 44, SEQ ID NO. 45/SEQ ID NO. 46, SEQ ID NO. 47/SEQ ID NO. 48, SEQ ID NO. 49/SEQ ID NO. 50, SEQ ID NO. 51/SEQ ID NO. 52, SEQ ID NO. 53/SEQ ID NO. 54, SEQ ID NO. 55/SEQ ID NO. 56, SEQ ID NO. 57/SEQ ID NO. 58, SEQ ID NO. 59/SEQ ID NO. 60, SEQ ID NO. 61/SEQ ID NO. 62, SEQ ID NO. 63/SEQ ID NO. 64, SEQ ID NO. 65/SEQ ID NO. 66, SEQ ID NO. 67/SEQ ID NO. 68, SEQ ID NO. 69/SEQ ID NO. 70, SEQ ID NO. 71/SEQ ID NO. 72, SEQ ID NO. 73/SEQ ID NO. 74, SEQ ID NO. 75/SEQ ID NO. 76, SEQ ID NO. 77/SEQ ID NO. 78, SEQ ID NO. 79/SEQ ID NO. 80, SEQ ID NO. 81/SEQ ID NO. 82, SEQ ID NO. 83/SEQ ID NO. 84, SEQ ID NO. 85/SEQ ID NO. 86, SEQ ID NO. 87/SEQ ID NO. 88, SEQ ID NO. 89/SEQ ID NO. 90, SEQ ID NO. 91/SEQ ID NO. 92, SEQ ID NO. 93/SEQ ID NO. 94, SEQ ID NO. 95/SEQ ID NO. 96, SEQ ID NO. 97/SEQ ID NO. 98, SEQ ID NO. 99/SEQ ID NO. 100, SEQ ID NO. 101/SEQ ID NO. 102, SEQ ID NO. 103/SEQ ID NO. 104, SEQ ID NO. 105/SEQ ID NO. 106, SEQ ID NO. 107/SEQ ID NO. 108, SEQ ID NO. 109/SEQ ID NO. 110, SEQ ID NO. 111/SEQ ID NO. 112, SEQ ID NO. 113/SEQ ID NO. 114, SEQ ID NO. 115/SEQ ID NO. 116, SEQ ID NO. 117/SEQ ID NO. 118, SEQ ID NO. 119/SEQ ID NO. 120, SEQ ID NO. 121/SEQ ID NO. 122, SEQ ID NO. 123/SEQ ID NO. 124, SEQ ID NO. 125/SEQ ID NO. 126, SEQ ID NO. 127/SEQ ID NO. 128, SEQ ID NO. 129/SEQ ID NO. 130, SEQ ID NO. 131/SEQ ID NO. 132, SEQ ID NO. 133/SEQ ID NO. 134, SEQ ID NO. 135/SEQ ID NO. 136, SEQ ID NO. 137/SEQ ID NO. 138, SEQ ID NO. 139/SEQ ID NO. 140, SEQ ID NO. 141/SEQ ID NO. 142, SEQ ID NO. 143/SEQ ID NO. 144, SEQ ID NO. 145/SEQ ID NO. 146, SEQ ID NO. 147/SEQ ID NO. 148, SEQ ID NO. 149/SEQ ID NO. 150, SEQ ID NO. 151/SEQ ID NO. 152, SEQ ID NO. 153/SEQ ID NO. 154, SEQ ID NO. 155/SEQ ID NO. 156, SEQ ID NO. 157/SEQ ID NO. 158, SEQ ID NO. 159/SEQ ID NO. 160, SEQ ID NO. 161/SEQ ID NO. 162, SEQ ID NO. 163/SEQ ID NO. 164, SEQ ID NO. 165/SEQ ID NO. 166, SEQ ID NO. 167/SEQ ID NO. 168, SEQ ID NO. 169/SEQ ID NO. 170, SEQ ID NO. 171/SEQ ID NO. 172, SEQ ID NO. 173/SEQ ID NO. 174, SEQ ID NO. 175/SEQ ID NO. 176, SEQ ID NO. 177/SEQ ID NO. 178, SEQ ID NO. 179/SEQ ID NO. 180, SEQ ID NO. 181/SEQ ID NO. 182, SEQ ID NO. 183/SEQ ID NO. 184, SEQ ID NO. 185/SEQ ID NO. 186, SEQ ID NO. 187/SEQ ID NO. 188, SEQ ID NO. 189/SEQ ID NO. 190, SEQ ID NO. 191/SEQ ID NO. 192, SEQ ID NO. 193/SEQ

ID NO. 194, SEQ ID NO. 195/SEQ ID NO. 196, SEQ ID NO. 197/SEQ ID NO. 198, SEQ ID NO. 199/SEQ ID NO. 200, SEQ ID NO. 201/SEQ ID NO. 202, SEQ ID NO. 203/SEQ ID NO. 204, SEQ ID NO. 205/SEQ ID NO. 206, SEQ ID NO. 207/SEQ ID NO. 208, SEQ ID NO. 209/SEQ ID NO. 210, SEQ ID NO. 211/SEQ ID NO. 212, SEQ ID NO. 213/SEQ ID NO. 214, SEQ ID NO. 215/SEQ ID NO. 216, SEQ ID NO. 217/SEQ ID NO. 218, SEQ ID NO. 219/SEQ ID NO. 220, SEQ ID NO. 221/SEQ ID NO. 222, SEQ ID NO. 223/SEQ ID NO. 224, SEQ ID NO. 225/SEQ ID NO. 226, SEQ ID NO. 227/SEQ ID NO. 228, SEQ ID NO. 229/SEQ ID NO. 230, SEQ ID NO. 231/SEQ ID NO. 232, SEQ ID NO. 233/SEQ ID NO. 234, SEQ ID NO. 235/SEQ ID NO. 236, SEQ ID NO. 237/SEQ ID NO. 238, SEQ ID NO. 239/SEQ ID NO. 240, SEQ ID NO. 241/SEQ ID NO. 242, 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 중쇄/경쇄 가변 도메인 서열을 갖는다.

[0010] 본 발명의 개시는 유효량의 항-PD-L1 폴리펩티드를 투여하는 것을 포함하는 광범위한 포유동물 암 또는 광범위한 염증성 질병 및 자가면역 질병을 치료하는 방법을 추가로 제공하며, 상기 항-PD-L1 폴리펩티드는 적어도 10^{-6} M의 결합 친화성으로 PD-L1 에피토프에 결합하는 IgG 클래스의 완전 인간 항체, 중쇄로부터의 가변 도메인 영역 및 경쇄로부터의 가변 도메인 영역을 갖는 Fab 완전 인간 항체 단편, 중쇄로부터의 가변 도메인 영역 및 경쇄로부터의 가변 도메인 영역 및 중쇄 및 경쇄 가변 도메인 영역을 연결하는 펩티드 링커를 갖는 단일쇄 인간 항체, 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0011] 상기 완전 인간 항체는 SEQ ID NO. 1, SEQ ID NO. 3, SEQ ID NO. 5, SEQ ID NO. 7, SEQ ID NO. 9, SEQ ID NO. 11, SEQ ID NO. 13, SEQ ID NO. 15, SEQ ID NO. 17, SEQ ID NO. 19, SEQ ID NO. 21, SEQ ID NO. 23, SEQ ID NO. 25, SEQ ID NO. 27, SEQ ID NO. 29, SEQ ID NO. 31, SEQ ID NO. 33, SEQ ID NO. 35, SEQ ID NO. 37, SEQ ID NO. 39, SEQ ID NO. 41, SEQ ID NO. 43, SEQ ID NO. 45, SEQ ID NO. 47, SEQ ID NO. 49, SEQ ID NO. 51, SEQ ID NO. 53, SEQ ID NO. 55, SEQ ID NO. 57, SEQ ID NO. 59, SEQ ID NO. 61, SEQ ID NO. 63, SEQ ID NO. 65, SEQ ID NO. 67, SEQ ID NO. 69, SEQ ID NO. 71, SEQ ID NO. 73, SEQ ID NO. 75, SEQ ID NO. 77, SEQ ID NO. 79, SEQ ID NO. 81, SEQ ID NO. 83, SEQ ID NO. 85, SEQ ID NO. 87, SEQ ID NO. 89, SEQ ID NO. 91, SEQ ID NO. 93, SEQ ID NO. 95, SEQ ID NO. 97, SEQ ID NO. 99, SEQ ID NO. 101, SEQ ID NO. 103, SEQ ID NO. 105, SEQ ID NO. 107, SEQ ID NO. 109, SEQ ID NO. 111, SEQ ID NO. 113, SEQ ID NO. 115, SEQ ID NO. 117, SEQ ID NO. 119, SEQ ID NO. 121, SEQ ID NO. 123, SEQ ID NO. 125, SEQ ID NO. 127, SEQ ID NO. 129, SEQ ID NO. 131, SEQ ID NO. 133, SEQ ID NO. 135, SEQ ID NO. 137, SEQ ID NO. 139, SEQ ID NO. 141, SEQ ID NO. 143, SEQ ID NO. 145, SEQ ID NO. 147, SEQ ID NO. 149, SEQ ID NO. 151, SEQ ID NO. 153, SEQ ID NO. 155, SEQ ID NO. 157, SEQ ID NO. 159, SEQ ID NO. 161, SEQ ID NO. 163, SEQ ID NO. 165, SEQ ID NO. 167, SEQ ID NO. 169, SEQ ID NO. 171, SEQ ID NO. 173, SEQ ID NO. 175, SEQ ID NO. 177, SEQ ID NO. 179, SEQ ID NO. 181, SEQ ID NO. 183, SEQ ID NO. 185, SEQ ID NO. 187, SEQ ID NO. 189, SEQ ID NO. 191, SEQ ID NO. 193, SEQ ID NO. 195, SEQ ID NO. 197, SEQ ID NO. 199, SEQ ID NO. 201, SEQ ID NO. 203, SEQ ID NO. 205, SEQ ID NO. 207, SEQ ID NO. 209, SEQ ID NO. 211, SEQ ID NO. 213, SEQ ID NO. 215, SEQ ID NO. 217, SEQ ID NO. 219, SEQ ID NO. 221, SEQ ID NO. 223, SEQ ID NO. 225, SEQ ID NO. 227, SEQ ID NO. 229, SEQ ID NO. 231, SEQ ID NO. 233, SEQ ID NO. 235, SEQ ID NO. 237, SEQ ID NO. 239, SEQ ID NO. 241, 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 95% 동일한 중쇄 가변 도메인 서열, 및 SEQ ID NO. 2, SEQ ID NO. 4, SEQ ID NO. 6, SEQ ID NO. 8, SEQ ID NO. 10, SEQ ID NO. 12, SEQ ID NO. 14, SEQ ID NO. 16, SEQ ID NO. 18, SEQ ID NO. 20, SEQ ID NO. 22, SEQ ID NO. 24, SEQ ID NO. 26, SEQ ID NO. 28, SEQ ID NO. 30, SEQ ID NO. 32, SEQ ID NO. 34, SEQ ID NO. 36, SEQ ID NO. 38, SEQ ID NO. 40, SEQ ID NO. 42, SEQ ID NO. 44, SEQ ID NO. 46, SEQ ID NO. 48, SEQ ID NO. 50, SEQ ID NO. 52, SEQ ID NO. 54, SEQ ID NO. 56, SEQ ID NO. 58, SEQ ID NO. 60, SEQ ID NO. 62, SEQ ID NO. 64, SEQ ID NO. 66, SEQ ID NO. 68, SEQ ID NO. 70, SEQ ID NO. 72, SEQ ID NO. 74, SEQ ID NO. 76, SEQ ID NO. 78, SEQ ID NO. 80, SEQ ID NO. 82, SEQ ID NO. 84, SEQ ID NO. 86, SEQ ID NO. 88, SEQ ID NO. 90, SEQ ID NO. 92, SEQ ID NO. 94, SEQ ID NO. 96, SEQ ID NO. 98, SEQ ID NO. 100, SEQ ID NO. 102, SEQ ID NO. 104, SEQ ID NO. 106, SEQ ID NO. 108, SEQ ID NO. 110, SEQ ID NO. 112, SEQ ID NO. 114, SEQ ID NO. 116, SEQ ID NO. 118, SEQ ID NO. 120, SEQ ID NO. 122, SEQ ID NO. 124, SEQ ID NO. 126, SEQ ID NO. 128, SEQ ID NO. 130, SEQ ID NO. 132, SEQ ID NO. 134, SEQ ID NO. 136, SEQ ID NO. 138, SEQ ID NO. 140, SEQ ID NO. 142, SEQ ID NO. 144, SEQ ID NO. 146, SEQ ID NO. 148, SEQ ID NO. 150, SEQ ID NO. 152, SEQ ID NO. 154, SEQ ID NO. 156, SEQ ID NO. 158, SEQ ID NO. 160, SEQ ID NO. 162, SEQ ID NO. 164, SEQ ID NO. 166, SEQ ID NO. 168, SEQ ID NO. 170, SEQ ID NO. 172, SEQ ID NO. 174, SEQ ID NO. 176, SEQ ID NO. 178, SEQ ID NO. 180, SEQ ID NO. 182, SEQ ID NO. 184, SEQ ID NO. 186, SEQ ID NO. 188, SEQ ID NO. 190, SEQ ID NO. 192, SEQ ID NO. 194, SEQ ID NO. 196, SEQ ID NO. 198, SEQ ID NO.

200, SEQ ID NO. 202, SEQ ID NO. 204, SEQ ID NO. 206, SEQ ID NO. 208, SEQ ID NO. 210, SEQ ID NO. 212, SEQ ID NO. 214, SEQ ID NO. 216, SEQ ID NO. 218, SEQ ID NO. 220, SEQ ID NO. 222, SEQ ID NO. 224, SEQ ID NO. 226, SEQ ID NO. 228, SEQ ID NO. 230, SEQ ID NO. 232, SEQ ID NO. 234, SEQ ID NO. 236, SEQ ID NO. 238, SEQ ID NO. 240, SEQ ID NO. 242, 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 95% 동일한 경쇄 가변 도메인 서열을 갖고;

[0012] 상기 Fab 완전 인간 항체 단편은 SEQ ID NO. 1, SEQ ID NO. 3, SEQ ID NO. 5, SEQ ID NO. 7, SEQ ID NO. 9, SEQ ID NO. 11, SEQ ID NO. 13, SEQ ID NO. 15, SEQ ID NO. 17, SEQ ID NO. 19, SEQ ID NO. 21, SEQ ID NO. 23, SEQ ID NO. 25, SEQ ID NO. 27, SEQ ID NO. 29, SEQ ID NO. 31, SEQ ID NO. 33, SEQ ID NO. 35, SEQ ID NO. 37, SEQ ID NO. 39, SEQ ID NO. 41, SEQ ID NO. 43, SEQ ID NO. 45, SEQ ID NO. 47, SEQ ID NO. 49, SEQ ID NO. 51, SEQ ID NO. 53, SEQ ID NO. 55, SEQ ID NO. 57, SEQ ID NO. 59, SEQ ID NO. 61, SEQ ID NO. 63, SEQ ID NO. 65, SEQ ID NO. 67, SEQ ID NO. 69, SEQ ID NO. 71, SEQ ID NO. 73, SEQ ID NO. 75, SEQ ID NO. 77, SEQ ID NO. 79, SEQ ID NO. 81, SEQ ID NO. 83, SEQ ID NO. 85, SEQ ID NO. 87, SEQ ID NO. 89, SEQ ID NO. 91, SEQ ID NO. 93, SEQ ID NO. 95, SEQ ID NO. 97, SEQ ID NO. 99, SEQ ID NO. 101, SEQ ID NO. 103, SEQ ID NO. 105, SEQ ID NO. 107, SEQ ID NO. 109, SEQ ID NO. 111, SEQ ID NO. 113, SEQ ID NO. 115, SEQ ID NO. 117, SEQ ID NO. 119, SEQ ID NO. 121, SEQ ID NO. 123, SEQ ID NO. 125, SEQ ID NO. 127, SEQ ID NO. 129, SEQ ID NO. 131, SEQ ID NO. 133, SEQ ID NO. 135, SEQ ID NO. 137, SEQ ID NO. 139, SEQ ID NO. 141, SEQ ID NO. 143, SEQ ID NO. 145, SEQ ID NO. 147, SEQ ID NO. 149, SEQ ID NO. 151, SEQ ID NO. 153, SEQ ID NO. 155, SEQ ID NO. 157, SEQ ID NO. 159, SEQ ID NO. 161, SEQ ID NO. 163, SEQ ID NO. 165, SEQ ID NO. 167, SEQ ID NO. 169, SEQ ID NO. 171, SEQ ID NO. 173, SEQ ID NO. 175, SEQ ID NO. 177, SEQ ID NO. 179, SEQ ID NO. 181, SEQ ID NO. 183, SEQ ID NO. 185, SEQ ID NO. 187, SEQ ID NO. 189, SEQ ID NO. 191, SEQ ID NO. 193, SEQ ID NO. 195, SEQ ID NO. 197, SEQ ID NO. 199, SEQ ID NO. 201, SEQ ID NO. 203, SEQ ID NO. 205, SEQ ID NO. 207, SEQ ID NO. 209, SEQ ID NO. 211, SEQ ID NO. 213, SEQ ID NO. 215, SEQ ID NO. 217, SEQ ID NO. 219, SEQ ID NO. 221, SEQ ID NO. 223, SEQ ID NO. 225, SEQ ID NO. 227, SEQ ID NO. 229, SEQ ID NO. 231, SEQ ID NO. 233, SEQ ID NO. 235, SEQ ID NO. 237, SEQ ID NO. 239, SEQ ID NO. 241, 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 95% 동일한 중쇄 가변 도메인 서열, 및 SEQ ID NO. 2, SEQ ID NO. 4, SEQ ID NO. 6, SEQ ID NO. 8, SEQ ID NO. 10, SEQ ID NO. 12, SEQ ID NO. 14, SEQ ID NO. 16, SEQ ID NO. 18, SEQ ID NO. 20, SEQ ID NO. 22, SEQ ID NO. 24, SEQ ID NO. 26, SEQ ID NO. 28, SEQ ID NO. 30, SEQ ID NO. 32, SEQ ID NO. 34, SEQ ID NO. 36, SEQ ID NO. 38, SEQ ID NO. 40, SEQ ID NO. 42, SEQ ID NO. 44, SEQ ID NO. 46, SEQ ID NO. 48, SEQ ID NO. 50, SEQ ID NO. 52, SEQ ID NO. 54, SEQ ID NO. 56, SEQ ID NO. 58, SEQ ID NO. 60, SEQ ID NO. 62, SEQ ID NO. 64, SEQ ID NO. 66, SEQ ID NO. 68, SEQ ID NO. 70, SEQ ID NO. 72, SEQ ID NO. 74, SEQ ID NO. 76, SEQ ID NO. 78, SEQ ID NO. 80, SEQ ID NO. 82, SEQ ID NO. 84, SEQ ID NO. 86, SEQ ID NO. 88, SEQ ID NO. 90, SEQ ID NO. 92, SEQ ID NO. 94, SEQ ID NO. 96, SEQ ID NO. 98, SEQ ID NO. 100, SEQ ID NO. 102, SEQ ID NO. 104, SEQ ID NO. 106, SEQ ID NO. 108, SEQ ID NO. 110, SEQ ID NO. 112, SEQ ID NO. 114, SEQ ID NO. 116, SEQ ID NO. 118, SEQ ID NO. 120, SEQ ID NO. 122, SEQ ID NO. 124, SEQ ID NO. 126, SEQ ID NO. 128, SEQ ID NO. 130, SEQ ID NO. 132, SEQ ID NO. 134, SEQ ID NO. 136, SEQ ID NO. 138, SEQ ID NO. 140, SEQ ID NO. 142, SEQ ID NO. 144, SEQ ID NO. 146, SEQ ID NO. 148, SEQ ID NO. 150, SEQ ID NO. 152, SEQ ID NO. 154, SEQ ID NO. 156, SEQ ID NO. 158, SEQ ID NO. 160, SEQ ID NO. 162, SEQ ID NO. 164, SEQ ID NO. 166, SEQ ID NO. 168, SEQ ID NO. 170, SEQ ID NO. 172, SEQ ID NO. 174, SEQ ID NO. 176, SEQ ID NO. 178, SEQ ID NO. 180, SEQ ID NO. 182, SEQ ID NO. 184, SEQ ID NO. 186, SEQ ID NO. 188, SEQ ID NO. 190, SEQ ID NO. 192, SEQ ID NO. 194, SEQ ID NO. 196, SEQ ID NO. 198, SEQ ID NO. 200, SEQ ID NO. 202, SEQ ID NO. 204, SEQ ID NO. 206, SEQ ID NO. 208, SEQ ID NO. 210, SEQ ID NO. 212, SEQ ID NO. 214, SEQ ID NO. 216, SEQ ID NO. 218, SEQ ID NO. 220, SEQ ID NO. 222, SEQ ID NO. 224, SEQ ID NO. 226, SEQ ID NO. 228, SEQ ID NO. 230, SEQ ID NO. 232, SEQ ID NO. 234, SEQ ID NO. 236, SEQ ID NO. 238, SEQ ID NO. 240, SEQ ID NO. 242, 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 95% 동일한 경쇄 가변 도메인 서열을 갖고;

[0013] 상기 단일쇄 인간 항체는 SEQ ID NO. 1, SEQ ID NO. 3, SEQ ID NO. 5, SEQ ID NO. 7, SEQ ID NO. 9, SEQ ID NO. 11, SEQ ID NO. 13, SEQ ID NO. 15, SEQ ID NO. 17, SEQ ID NO. 19, SEQ ID NO. 21, SEQ ID NO. 23, SEQ ID NO. 25, SEQ ID NO. 27, SEQ ID NO. 29, SEQ ID NO. 31, SEQ ID NO. 33, SEQ ID NO. 35, SEQ ID NO. 37, SEQ ID NO. 39, SEQ ID NO. 41, SEQ ID NO. 43, SEQ ID NO. 45, SEQ ID NO. 47, SEQ ID NO. 49, SEQ ID NO. 51, SEQ ID NO. 53, SEQ ID NO. 55, SEQ ID NO. 57, SEQ ID NO. 59, SEQ ID NO. 61, SEQ ID NO. 63, SEQ ID

NO. 65, SEQ ID NO. 67, SEQ ID NO. 69, SEQ ID NO. 71, SEQ ID NO. 73, SEQ ID NO. 75, SEQ ID NO. 77, SEQ ID NO. 79, SEQ ID NO. 81, SEQ ID NO. 83, SEQ ID NO. 85, SEQ ID NO. 87, SEQ ID NO. 89, SEQ ID NO. 91, SEQ ID NO. 93, SEQ ID NO. 95, SEQ ID NO. 97, SEQ ID NO. 99, SEQ ID NO. 101, SEQ ID NO. 103, SEQ ID NO. 105, SEQ ID NO. 107, SEQ ID NO. 109, SEQ ID NO. 111, SEQ ID NO. 113, SEQ ID NO. 115, SEQ ID NO. 117, SEQ ID NO. 119, SEQ ID NO. 121, SEQ ID NO. 123, SEQ ID NO. 125, SEQ ID NO. 127, SEQ ID NO. 129, SEQ ID NO. 131, SEQ ID NO. 133, SEQ ID NO. 135, SEQ ID NO. 137, SEQ ID NO. 139, SEQ ID NO. 141, SEQ ID NO. 143, SEQ ID NO. 145, SEQ ID NO. 147, SEQ ID NO. 149, SEQ ID NO. 151, SEQ ID NO. 153, SEQ ID NO. 155, SEQ ID NO. 157, SEQ ID NO. 159, SEQ ID NO. 161, SEQ ID NO. 163, SEQ ID NO. 165, SEQ ID NO. 167, SEQ ID NO. 169, SEQ ID NO. 171, SEQ ID NO. 173, SEQ ID NO. 175, SEQ ID NO. 177, SEQ ID NO. 179, SEQ ID NO. 181, SEQ ID NO. 183, SEQ ID NO. 185, SEQ ID NO. 187, SEQ ID NO. 189, SEQ ID NO. 191, SEQ ID NO. 193, SEQ ID NO. 195, SEQ ID NO. 197, SEQ ID NO. 199, SEQ ID NO. 201, SEQ ID NO. 203, SEQ ID NO. 205, SEQ ID NO. 207, SEQ ID NO. 209, SEQ ID NO. 211, SEQ ID NO. 213, SEQ ID NO. 215, SEQ ID NO. 217, SEQ ID NO. 219, SEQ ID NO. 221, SEQ ID NO. 223, SEQ ID NO. 225, SEQ ID NO. 227, SEQ ID NO. 229, SEQ ID NO. 231, SEQ ID NO. 233, SEQ ID NO. 235, SEQ ID NO. 237, SEQ ID NO. 239, SEQ ID NO. 241, 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 95% 동일한 중쇄 가변 도메인 서열, 및 SEQ ID NO. 2, SEQ ID NO. 4, SEQ ID NO. 6, SEQ ID NO. 8, SEQ ID NO. 10, SEQ ID NO. 12, SEQ ID NO. 14, SEQ ID NO. 16, SEQ ID NO. 18, SEQ ID NO. 20, SEQ ID NO. 22, SEQ ID NO. 24, SEQ ID NO. 26, SEQ ID NO. 28, SEQ ID NO. 30, SEQ ID NO. 32, SEQ ID NO. 34, SEQ ID NO. 36, SEQ ID NO. 38, SEQ ID NO. 40, SEQ ID NO. 42, SEQ ID NO. 44, SEQ ID NO. 46, SEQ ID NO. 48, SEQ ID NO. 50, SEQ ID NO. 52, SEQ ID NO. 54, SEQ ID NO. 56, SEQ ID NO. 58, SEQ ID NO. 60, SEQ ID NO. 62, SEQ ID NO. 64, SEQ ID NO. 66, SEQ ID NO. 68, SEQ ID NO. 70, SEQ ID NO. 72, SEQ ID NO. 74, SEQ ID NO. 76, SEQ ID NO. 78, SEQ ID NO. 80, SEQ ID NO. 82, SEQ ID NO. 84, SEQ ID NO. 86, SEQ ID NO. 88, SEQ ID NO. 90, SEQ ID NO. 92, SEQ ID NO. 94, SEQ ID NO. 96, SEQ ID NO. 98, SEQ ID NO. 100, SEQ ID NO. 102, SEQ ID NO. 104, SEQ ID NO. 106, SEQ ID NO. 108, SEQ ID NO. 110, SEQ ID NO. 112, SEQ ID NO. 114, SEQ ID NO. 116, SEQ ID NO. 118, SEQ ID NO. 120, SEQ ID NO. 122, SEQ ID NO. 124, SEQ ID NO. 126, SEQ ID NO. 128, SEQ ID NO. 130, SEQ ID NO. 132, SEQ ID NO. 134, SEQ ID NO. 136, SEQ ID NO. 138, SEQ ID NO. 140, SEQ ID NO. 142, SEQ ID NO. 144, SEQ ID NO. 146, SEQ ID NO. 148, SEQ ID NO. 150, SEQ ID NO. 152, SEQ ID NO. 154, SEQ ID NO. 156, SEQ ID NO. 158, SEQ ID NO. 160, SEQ ID NO. 162, SEQ ID NO. 164, SEQ ID NO. 166, SEQ ID NO. 168, SEQ ID NO. 170, SEQ ID NO. 172, SEQ ID NO. 174, SEQ ID NO. 176, SEQ ID NO. 178, SEQ ID NO. 180, SEQ ID NO. 182, SEQ ID NO. 184, SEQ ID NO. 186, SEQ ID NO. 188, SEQ ID NO. 190, SEQ ID NO. 192, SEQ ID NO. 194, SEQ ID NO. 196, SEQ ID NO. 198, SEQ ID NO. 200, SEQ ID NO. 202, SEQ ID NO. 204, SEQ ID NO. 206, SEQ ID NO. 208, SEQ ID NO. 210, SEQ ID NO. 212, SEQ ID NO. 214, SEQ ID NO. 216, SEQ ID NO. 218, SEQ ID NO. 220, SEQ ID NO. 222, SEQ ID NO. 224, SEQ ID NO. 226, SEQ ID NO. 228, SEQ ID NO. 230, SEQ ID NO. 232, SEQ ID NO. 234, SEQ ID NO. 236, SEQ ID NO. 238, SEQ ID NO. 240, SEQ ID NO. 242, 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 95% 동일한 경쇄 가변 도메인 서열을 갖는다.

[0014] 바람직하게는, 완전 인간 항체는 중쇄 및 경쇄 둘 모두를 가지며, 상기 항체는 SEQ ID NO. 1/SEQ ID NO. 2 (본원에서 E6으로 언급됨), SEQ ID NO. 3/SEQ ID NO. 4 (본원에서 E7로 언급됨), SEQ ID NO. 5/SEQ ID NO. 6 (본원에서 E9로 언급됨), SEQ ID NO. 7/SEQ ID NO. 8 (본원에서 E11로 언급됨), SEQ ID NO. 9/SEQ ID NO. 10 (본원에서 F1로 언급됨), SEQ ID NO. 11/SEQ ID NO. 12 (본원에서 F4로 언급됨), SEQ ID NO. 13/SEQ ID NO. 14 (본원에서 F7로 언급됨), SEQ ID NO. 15/SEQ ID NO. 16 (본원에서 F8로 언급됨), SEQ ID NO. 17/SEQ ID NO. 18 (본원에서 F11로 언급됨), SEQ ID NO. 19/SEQ ID NO. 20 (본원에서 G4로 언급됨), SEQ ID NO. 21/SEQ ID NO. 22 (본원에서 G9로 언급됨), SEQ ID NO. 23/SEQ ID NO. 24 (본원에서 G11로 언급됨), SEQ ID NO. 25/SEQ ID NO. 26 (본원에서 G12로 언급됨), SEQ ID NO. 27/SEQ ID NO. 28 (본원에서 H1로 언급됨), SEQ ID NO. 29/SEQ ID NO. 30 (본원에서 H3로 언급됨), SEQ ID NO. 31/SEQ ID NO. 32 (본원에서 H4로 언급됨), SEQ ID NO. 33/SEQ ID NO. 34 (본원에서 H5로 언급됨), SEQ ID NO. 35/SEQ ID NO. 36 (본원에서 H6으로 언급됨), SEQ ID NO. 37/SEQ ID NO. 38 (본원에서 H10으로 언급됨), SEQ ID NO. 39/SEQ ID NO. 40 (본원에서 H12로 언급됨), SEQ ID NO. 41/SEQ ID NO. 42 (본원에서 PDL-D2로 언급됨), SEQ ID NO. 43/SEQ ID NO. 44 (본원에서 PDL-D11로 언급됨), SEQ ID NO. 45/SEQ ID NO. 46 (본원에서 PDL-H1로 언급됨), SEQ ID NO. 47/SEQ ID NO. 48 (본원에서 RB4로 언급됨), SEQ ID NO. 49/SEQ ID NO. 50 (본원에서 RB11로 언급됨), SEQ ID NO. 51/SEQ ID NO. 52 (본원에서 RC5로 언급됨), SEQ ID NO. 53/SEQ ID NO. 54 (본원에서 RF5로 언급됨), SEQ ID NO. 55/SEQ ID NO. 56

(본원에서 RG9로 언급됨), SEQ ID NO. 57/SEQ ID NO. 58 (본원에서 RD1로 언급됨), SEQ ID NO. 59/SEQ ID NO. 60 (본원에서 RF11로 언급됨), SEQ ID NO. 61/SEQ ID NO. 62 (본원에서 RH11로 언급됨), SEQ ID NO. 63/SEQ ID NO. 64 (본원에서 RD9로 언급됨), SEQ ID NO. 65/SEQ ID NO. 66 (본원에서 RE10으로 언급됨), SEQ ID NO. 67/SEQ ID NO. 68 (본원에서 RA3으로 언급됨), SEQ ID NO. 69/SEQ ID NO. 70 (본원에서 RG1으로 언급됨), SEQ ID NO. 71/SEQ ID NO. 72 (본원에서 RB1으로 언급됨), SEQ ID NO. 73/SEQ ID NO. 74 (본원에서 RG7로 언급됨), SEQ ID NO. 75/SEQ ID NO. 76 (본원에서 RA6으로 언급됨), SEQ ID NO. 77/SEQ ID NO. 78 (본원에서 RA8로 언급됨), SEQ ID NO. 79/SEQ ID NO. 80 (본원에서 RA9로 언급됨), SEQ ID NO. 81/SEQ ID NO. 82 (본원에서 RB5로 언급됨), SEQ ID NO. 83/SEQ ID NO. 84 (본원에서 RB8로 언급됨), SEQ ID NO. 85/SEQ ID NO. 86 (본원에서 RC8로 언급됨), SEQ ID NO. 87/SEQ ID NO. 88 (본원에서 RC10으로 언급됨), SEQ ID NO. 89/SEQ ID NO. 90 (본원에서 RD2로 언급됨), SEQ ID NO. 91/SEQ ID NO. 92 (본원에서 RE8로 언급됨), SEQ ID NO. 93/SEQ ID NO. 94 (본원에서 RE9로 언급됨), SEQ ID NO. 95/SEQ ID NO. 96 (본원에서 RG12로 언급됨), SEQ ID NO. 97/SEQ ID NO. 98 (본원에서 RSA1으로 언급됨), SEQ ID NO. 99/SEQ ID NO. 100 (본원에서 R2A7로 언급됨), SEQ ID NO. 101/SEQ ID NO. 102 (본원에서 R2B12로 언급됨), SEQ ID NO. 103/SEQ ID NO. 104 (본원에서 R2C9로 언급됨), SEQ ID NO. 105/SEQ ID NO. 106 (본원에서 R2D5로 언급됨), SEQ ID NO. 107/SEQ ID NO. 108 (본원에서 R2D7로 언급됨), SEQ ID NO. 109/SEQ ID NO. 110 (본원에서 R2F4로 언급됨), SEQ ID NO. 111/SEQ ID NO. 112 (본원에서 R2A10으로 언급됨), SEQ ID NO. 113/SEQ ID NO. 114 (본원에서 R2E2로 언급됨), SEQ ID NO. 115/SEQ ID NO. 116 (본원에서 R3B8로 언급됨), SEQ ID NO. 117/SEQ ID NO. 118 (본원에서 R3C3로 언급됨), SEQ ID NO. 119/SEQ ID NO. 120 (본원에서 R3E9로 언급됨), SEQ ID NO. 121/SEQ ID NO. 122 (본원에서 R3E10으로 언급됨), SEQ ID NO. 123/SEQ ID NO. 124 (본원에서 R3F7로 언급됨), SEQ ID NO. 125/SEQ ID NO. 126 (본원에서 R3F10으로 언급됨), SEQ ID NO. 127/SEQ ID NO. 128 (본원에서 R4B10으로 언급됨), SEQ ID NO. 129/SEQ ID NO. 130 (본원에서 R4H1로 언급됨), SEQ ID NO. 131/SEQ ID NO. 132 (본원에서 R4A11로 언급됨), SEQ ID NO. 133/SEQ ID NO. 134 (본원에서 R3D2로 언급됨), SEQ ID NO. 135/SEQ ID NO. 136 (본원에서 R5B8로 언급됨), SEQ ID NO. 137/SEQ ID NO. 138 (본원에서 SH1A1Q로 언급됨), SEQ ID NO. 139/SEQ ID NO. 140 (본원에서 SH1B7B(K)로 언급됨), SEQ ID NO. 141/SEQ ID NO. 142 (본원에서 SH1C1로 언급됨), SEQ ID NO. 143/SEQ ID NO. 144 (본원에서 SH1C8로 언급됨), SEQ ID NO. 145/SEQ ID NO. 146 (본원에서 SH1E10으로 언급됨), SEQ ID NO. 147/SEQ ID NO. 148 (본원에서 SH1E2로 언급됨), SEQ ID NO. 149/SEQ ID NO. 150 (본원에서 SH1A9로 언급됨), SEQ ID NO. 151/SEQ ID NO. 152 (본원에서 SH1B11로 언급됨), SEQ ID NO. 153/SEQ ID NO. 154 (본원에서 SH1E4로 언급됨), SEQ ID NO. 155/SEQ ID NO. 156 (본원에서 SH1B3로 언급됨), SEQ ID NO. 157/SEQ ID NO. 158 (본원에서 SH1D1으로 언급됨), SEQ ID NO. 159/SEQ ID NO. 160 (본원에서 SH1D2로 언급됨), SEQ ID NO. 161/SEQ ID NO. 162 (본원에서 SH1D12로 언급됨), SEQ ID NO. 163/SEQ ID NO. 164 (본원에서 SH1E1로 언급됨), SEQ ID NO. 165/SEQ ID NO. 166 (본원에서 SH1G9로 언급됨), SEQ ID NO. 167/SEQ ID NO. 168 (본원에서 SH1A11로 언급됨), SEQ ID NO. 169/SEQ ID NO. 170 (본원에서 SH1C2로 언급됨), SEQ ID NO. 171/SEQ ID NO. 172 (본원에서 SH1G8로 언급됨), SEQ ID NO. 173/SEQ ID NO. 174 (본원에서 SH1H2로 언급됨), SEQ ID NO. 175/SEQ ID NO. 176 (본원에서 SH1B10으로 언급됨), SEQ ID NO. 177/SEQ ID NO. 178 (본원에서 SH1B7A(L)로 언급됨), SEQ ID NO. 179/SEQ ID NO. 180(본원에서 SH1E6으로 언급됨), SEQ ID NO. 181/SEQ ID NO. 182 (본원에서 SH1C11로 언급됨), SEQ ID NO. 183/SEQ ID NO. 184 (본원에서 SH1A2로 언급됨), SEQ ID NO. 185/SEQ ID NO. 186 (본원에서 SH1B1로 언급됨), SEQ ID NO. 187/SEQ ID NO. 188 (본원에서 R6B2로 언급됨), SEQ ID NO. 189/SEQ ID NO. 190 (본원에서 R6B7로 언급됨), SEQ ID NO. 191/SEQ ID NO. 192 (본원에서 R6B11로 언급됨), SEQ ID NO. 193/SEQ ID NO. 194 (본원에서 R6D1로 언급됨), SEQ ID NO. 195/SEQ ID NO. 196 (본원에서 R6C8로 언급됨), SEQ ID NO. 197/SEQ ID NO. 198 (본원에서 R9G8로 언급됨), SEQ ID NO. 199/SEQ ID NO. 200 (본원에서 R7D1으로 언급됨), SEQ ID NO. 201/SEQ ID NO. 202 (본원에서 R7D2로 언급됨), SEQ ID NO. 203/SEQ ID NO. 204 (본원에서 R7E7로 언급됨), SEQ ID NO. 205/SEQ ID NO. 206 (본원에서 R7F2로 언급됨), SEQ ID NO. 207/SEQ ID NO. 208 (본원에서 R7F7로 언급됨), SEQ ID NO. 209/SEQ ID NO. 210 (본원에서 R9H2로 언급됨), SEQ ID NO. 211/SEQ ID NO. 212 (본원에서 R9H6으로 언급됨), SEQ ID NO. 213/SEQ ID NO. 214 (본원에서 H6B1L로 언급됨), SEQ ID NO. 215/SEQ ID NO. 216 (본원에서 H6A1으로 언급됨), SEQ ID NO. 217/SEQ ID NO. 218 (본원에서 H6B1으로 언급됨), SEQ ID NO. 219/SEQ ID NO. 220 (본원에서 H6B2로 언급됨), SEQ ID NO. 221/SEQ ID NO. 222 (본원에서 H19C로 언급됨), SEQ ID NO. 223/SEQ ID NO. 224 (본원에서 H110D로 언급됨), SEQ ID NO. 225/SEQ ID NO. 226 (본원에서 H11F로 언급됨), SEQ ID NO. 227/SEQ ID NO. 228 (본원에서 H1C1로 언급됨), SEQ ID NO. 229/SEQ ID NO. 230 (본원에서 GPG1A2로 언급됨), SEQ ID NO. 231/SEQ ID NO. 232 (본원에서 GPGG8로 언급됨), SEQ ID NO. 233/SEQ ID NO. 234 (본원에서 GPGG10으로 언급됨), SEQ ID NO. 235/SEQ ID NO. 236 (본원에서 GPGH7로 언급됨), SEQ ID NO. 237/SEQ ID NO. 238 (본원에서 GPGH10으로 언급됨), SEQ ID NO. 239/SEQ ID NO. 240 (본원에서 GPGH11로 언급

됨), SEQ ID NO. 241/SEQ ID NO. 242 (본원에서 GPGH10P로 언급됨), 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 중쇄/경쇄 가변 도메인 서열을 갖는다. 바람직하게는, 완전 인간 항체 Fab 단편은 중쇄 가변 도메인 영역 및 경쇄 가변 도메인 영역 둘 모두를 가지며, 상기 항체는 SEQ ID NO. 1/SEQ ID NO. 2 (본원에서 E6으로 언급됨), SEQ ID NO. 3/SEQ ID NO. 4 (본원에서 E7로 언급됨), SEQ ID NO. 5/SEQ ID NO. 6 (본원에서 E9로 언급됨), SEQ ID NO. 7/SEQ ID NO. 8 (본원에서 E11로 언급됨), SEQ ID NO. 9/SEQ ID NO. 10 (본원에서 F1로 언급됨), SEQ ID NO. 11/SEQ ID NO. 12 (본원에서 F4로 언급됨), SEQ ID NO. 13/SEQ ID NO. 14 (본원에서 F7로 언급됨), SEQ ID NO. 15/SEQ ID NO. 16 (본원에서 F8로 언급됨), SEQ ID NO. 17/SEQ ID NO. 18 (본원에서 F11로 언급됨), SEQ ID NO. 19/SEQ ID NO. 20 (본원에서 G4로 언급됨), SEQ ID NO. 21/SEQ ID NO. 22 (본원에서 G9로 언급됨), SEQ ID NO. 23/SEQ ID NO. 24 (본원에서 G11로 언급됨), SEQ ID NO. 25/SEQ ID NO. 26 (본원에서 G12로 언급됨), SEQ ID NO. 27/SEQ ID NO. 28 (본원에서 H1로 언급됨), SEQ ID NO. 29/SEQ ID NO. 30 (본원에서 H3로 언급됨), SEQ ID NO. 31/SEQ ID NO. 32 (본원에서 H4로 언급됨), SEQ ID NO. 33/SEQ ID NO. 34 (본원에서 H5로 언급됨), SEQ ID NO. 35/SEQ ID NO. 36 (본원에서 H6으로 언급됨), SEQ ID NO. 37/SEQ ID NO. 38 (본원에서 H10으로 언급됨), SEQ ID NO. 39/SEQ ID NO. 40 (본원에서 H12로 언급됨), SEQ ID NO. 41/SEQ ID NO. 42 (본원에서 PDL-D2로 언급됨), SEQ ID NO. 43/SEQ ID NO. 44 (본원에서 PDL-D11로 언급됨), SEQ ID NO. 45/SEQ ID NO. 46 (본원에서 PDL-H1로 언급됨), SEQ ID NO. 47/SEQ ID NO. 48 (본원에서 RB4로 언급됨), SEQ ID NO. 49/SEQ ID NO. 50 (본원에서 RB11로 언급됨), SEQ ID NO. 51/SEQ ID NO. 52 (본원에서 RC5로 언급됨), SEQ ID NO. 53/SEQ ID NO. 54 (본원에서 RF5로 언급됨), SEQ ID NO. 55/SEQ ID NO. 56 (본원에서 RG9로 언급됨), SEQ ID NO. 57/SEQ ID NO. 58 (본원에서 RD1로 언급됨), SEQ ID NO. 59/SEQ ID NO. 60 (본원에서 RF11로 언급됨), SEQ ID NO. 61/SEQ ID NO. 62 (본원에서 RH11로 언급됨), SEQ ID NO. 63/SEQ ID NO. 64 (본원에서 RD9로 언급됨), SEQ ID NO. 65/SEQ ID NO. 66 (본원에서 RE10으로 언급됨), SEQ ID NO. 67/SEQ ID NO. 68 (본원에서 RA3으로 언급됨), SEQ ID NO. 69/SEQ ID NO. 70 (본원에서 RG1으로 언급됨), SEQ ID NO. 71/SEQ ID NO. 72 (본원에서 RB1으로 언급됨), SEQ ID NO. 73/SEQ ID NO. 74 (본원에서 RG7로 언급됨), SEQ ID NO. 75/SEQ ID NO. 76 (본원에서 RA6으로 언급됨), SEQ ID NO. 77/SEQ ID NO. 78 (본원에서 RA8로 언급됨), SEQ ID NO. 79/SEQ ID NO. 80 (본원에서 RA9로 언급됨), SEQ ID NO. 81/SEQ ID NO. 82 (본원에서 RB5로 언급됨), SEQ ID NO. 83/SEQ ID NO. 84 (본원에서 RB8로 언급됨), SEQ ID NO. 85/SEQ ID NO. 86 (본원에서 RC8로 언급됨), SEQ ID NO. 87/SEQ ID NO. 88 (본원에서 RC10으로 언급됨), SEQ ID NO. 89/SEQ ID NO. 90 (본원에서 RD2로 언급됨), SEQ ID NO. 91/SEQ ID NO. 92 (본원에서 RE8로 언급됨), SEQ ID NO. 93/SEQ ID NO. 94 (본원에서 RE9로 언급됨), SEQ ID NO. 95/SEQ ID NO. 96 (본원에서 RG12로 언급됨), SEQ ID NO. 97/SEQ ID NO. 98 (본원에서 RSA1으로 언급됨), SEQ ID NO. 99/SEQ ID NO. 100 (본원에서 R2A7로 언급됨), SEQ ID NO. 101/SEQ ID NO. 102 (본원에서 R2B12로 언급됨), SEQ ID NO. 103/SEQ ID NO. 104 (본원에서 R2C9로 언급됨), SEQ ID NO. 105/SEQ ID NO. 106 (본원에서 R2D5로 언급됨), SEQ ID NO. 107/SEQ ID NO. 108 (본원에서 R2D7로 언급됨), SEQ ID NO. 109/SEQ ID NO. 110 (본원에서 R2F4로 언급됨), SEQ ID NO. 111/SEQ ID NO. 112 (본원에서 R2A10으로 언급됨), SEQ ID NO. 113/SEQ ID NO. 114 (본원에서 R2E2로 언급됨), SEQ ID NO. 115/SEQ ID NO. 116 (본원에서 R3B8로 언급됨), SEQ ID NO. 117/SEQ ID NO. 118 (본원에서 R3C3로 언급됨), SEQ ID NO. 119/SEQ ID NO. 120 (본원에서 R3E9로 언급됨), SEQ ID NO. 121/SEQ ID NO. 122 (본원에서 R3E10으로 언급됨), SEQ ID NO. 123/SEQ ID NO. 124 (본원에서 R3F7로 언급됨), SEQ ID NO. 125/SEQ ID NO. 126 (본원에서 R3F10으로 언급됨), SEQ ID NO. 127/SEQ ID NO. 128 (본원에서 R4B10으로 언급됨), SEQ ID NO. 129/SEQ ID NO. 130 (본원에서 R4H1로 언급됨), SEQ ID NO. 131/SEQ ID NO. 132 (본원에서 R4A11로 언급됨), SEQ ID NO. 133/SEQ ID NO. 134 (본원에서 R3D2로 언급됨), SEQ ID NO. 135/SEQ ID NO. 136 (본원에서 R5B8로 언급됨), SEQ ID NO. 137/SEQ ID NO. 138 (본원에서 SH1A1Q로 언급됨), SEQ ID NO. 139/SEQ ID NO. 140 (본원에서 SH1B7B(K)로 언급됨), SEQ ID NO. 141/SEQ ID NO. 142 (본원에서 SH1C1로 언급됨), SEQ ID NO. 143/SEQ ID NO. 144 (본원에서 SH1C8로 언급됨), SEQ ID NO. 145/SEQ ID NO. 146 (본원에서 SH1E10으로 언급됨), SEQ ID NO. 147/SEQ ID NO. 148 (본원에서 SH1E2로 언급됨), SEQ ID NO. 149/SEQ ID NO. 150 (본원에서 SH1A9로 언급됨), SEQ ID NO. 151/SEQ ID NO. 152 (본원에서 SH1B11로 언급됨), SEQ ID NO. 153/SEQ ID NO. 154 (본원에서 SH1E4로 언급됨), SEQ ID NO. 155/SEQ ID NO. 156 (본원에서 SH1B3로 언급됨), SEQ ID NO. 157/SEQ ID NO. 158 (본원에서 SH1D1으로 언급됨), SEQ ID NO. 159/SEQ ID NO. 160 (본원에서 SH1D2로 언급됨), SEQ ID NO. 161/SEQ ID NO. 162 (본원에서 SH1D12로 언급됨), SEQ ID NO. 163/SEQ ID NO. 164 (본원에서 SH1E1로 언급됨), SEQ ID NO. 165/SEQ ID NO. 166 (본원에서 SH1G9로 언급됨), SEQ ID NO. 167/SEQ ID NO. 168 (본원에서 SH1A11로 언급됨), SEQ ID NO. 169/SEQ ID NO. 170 (본원에서 SH1C2로 언급됨), SEQ ID NO. 171/SEQ ID NO. 172 (본원에서 SH1G8로 언급됨), SEQ ID NO. 173/SEQ ID NO. 174 (본원에서 SH1H2로 언급됨), SEQ ID NO. 175/SEQ ID NO. 176 (본원에서 SH1B10으로 언급됨), SEQ ID NO. 177/SEQ ID NO. 178 (본원에서 SH1B7A(L)로 언급됨), SEQ ID NO. 179/SEQ ID NO. 180(본원에서 SH1E6으로

언급됨), SEQ ID NO. 181/SEQ ID NO. 182 (본원에서 SH1C11로 언급됨), SEQ ID NO. 183/SEQ ID NO. 184 (본원에서 SH1A2로 언급됨), SEQ ID NO. 185/SEQ ID NO. 186 (본원에서 SH1B1로 언급됨), SEQ ID NO. 187/SEQ ID NO. 188 (본원에서 R6B2로 언급됨), SEQ ID NO. 189/SEQ ID NO. 190 (본원에서 R6B7로 언급됨), SEQ ID NO. 191/SEQ ID NO. 192 (본원에서 R6B11로 언급됨), SEQ ID NO. 193/SEQ ID NO. 194 (본원에서 R6D1로 언급됨), SEQ ID NO. 195/SEQ ID NO. 196 (본원에서 R6C8로 언급됨), SEQ ID NO. 197/SEQ ID NO. 198 (본원에서 R9G8로 언급됨), SEQ ID NO. 199/SEQ ID NO. 200 (본원에서 R7D1으로 언급됨), SEQ ID NO. 201/SEQ ID NO. 202 (본원에서 R7D2로 언급됨), SEQ ID NO. 203/SEQ ID NO. 204 (본원에서 R7E7로 언급됨), SEQ ID NO. 205/SEQ ID NO. 206 (본원에서 R7F2로 언급됨), SEQ ID NO. 207/SEQ ID NO. 208 (본원에서 R7F7로 언급됨), SEQ ID NO. 209/SEQ ID NO. 210 (본원에서 R9H2로 언급됨), SEQ ID NO. 211/SEQ ID NO. 212 (본원에서 R9H6으로 언급됨), SEQ ID NO. 213/SEQ ID NO. 214 (본원에서 H6B1L로 언급됨), SEQ ID NO. 215/SEQ ID NO. 216 (본원에서 H6A1으로 언급됨), SEQ ID NO. 217/SEQ ID NO. 218 (본원에서 H6B1으로 언급됨), SEQ ID NO. 219/SEQ ID NO. 220 (본원에서 H6B2로 언급됨), SEQ ID NO. 221/SEQ ID NO. 222 (본원에서 H19C로 언급됨), SEQ ID NO. 223/SEQ ID NO. 224 (본원에서 H110D로 언급됨), SEQ ID NO. 225/SEQ ID NO. 226 (본원에서 H11F로 언급됨), SEQ ID NO. 227/SEQ ID NO. 228 (본원에서 H1C1로 언급됨), SEQ ID NO. 229/SEQ ID NO. 230 (본원에서 GPG1A2로 언급됨), SEQ ID NO. 231/SEQ ID NO. 232 (본원에서 GPGG8로 언급됨), SEQ ID NO. 233/SEQ ID NO. 234 (본원에서 GPGG10으로 언급됨), SEQ ID NO. 235/SEQ ID NO. 236 (본원에서 GPGH7로 언급됨), SEQ ID NO. 237/SEQ ID NO. 238 (본원에서 GPGH10으로 언급됨), SEQ ID NO. 239/SEQ ID NO. 240 (본원에서 GPGH11로 언급됨), SEQ ID NO. 241/SEQ ID NO. 242 (본원에서 GPGH10P로 언급됨), 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 중쇄/경쇄 가변 도메인 서열을 갖는다. 바람직하게는, 완전 인간 단일쇄 항체는 중쇄 가변 도메인 영역 및 경쇄 가변 도메인 영역 둘 모두를 가지며, 상기 단일쇄 완전 인간 항체는 SEQ ID NO. 1/SEQ ID NO. 2, SEQ ID NO. 3/SEQ ID NO. 4, SEQ ID NO. 5/SEQ ID NO. 6, SEQ ID NO. 7/SEQ ID NO. 8, SEQ ID NO. 9/SEQ ID NO. 10, SEQ ID NO. 11/SEQ ID NO. 12, SEQ ID NO. 13/SEQ ID NO. 14, SEQ ID NO. 15/SEQ ID NO. 16, SEQ ID NO. 17/SEQ ID NO. 18, SEQ ID NO. 19/SEQ ID NO. 20, SEQ ID NO. 21/SEQ ID NO. 22, SEQ ID NO. 23/SEQ ID NO. 24, SEQ ID NO. 25/SEQ ID NO. 26, SEQ ID NO. 27/SEQ ID NO. 28, SEQ ID NO. 29/SEQ ID NO. 30, SEQ ID NO. 31/SEQ ID NO. 32, SEQ ID NO. 33/SEQ ID NO. 34, SEQ ID NO. 35/SEQ ID NO. 36, SEQ ID NO. 37/SEQ ID NO. 38, SEQ ID NO. 39/SEQ ID NO. 40, SEQ ID NO. 41/SEQ ID NO. 42, SEQ ID NO. 43/SEQ ID NO. 44, SEQ ID NO. 45/SEQ ID NO. 46, SEQ ID NO. 47/SEQ ID NO. 48, SEQ ID NO. 49/SEQ ID NO. 50, SEQ ID NO. 51/SEQ ID NO. 52, SEQ ID NO. 53/SEQ ID NO. 54, SEQ ID NO. 55/SEQ ID NO. 56, SEQ ID NO. 57/SEQ ID NO. 58, SEQ ID NO. 59/SEQ ID NO. 60, SEQ ID NO. 61/SEQ ID NO. 62, SEQ ID NO. 63/SEQ ID NO. 64, SEQ ID NO. 65/SEQ ID NO. 66, SEQ ID NO. 67/SEQ ID NO. 68, SEQ ID NO. 69/SEQ ID NO. 70, SEQ ID NO. 71/SEQ ID NO. 72, SEQ ID NO. 73/SEQ ID NO. 74, SEQ ID NO. 75/SEQ ID NO. 76, SEQ ID NO. 77/SEQ ID NO. 78, SEQ ID NO. 79/SEQ ID NO. 80, SEQ ID NO. 81/SEQ ID NO. 82, SEQ ID NO. 83/SEQ ID NO. 84, SEQ ID NO. 85/SEQ ID NO. 86, SEQ ID NO. 87/SEQ ID NO. 88, SEQ ID NO. 89/SEQ ID NO. 90, SEQ ID NO. 91/SEQ ID NO. 92, SEQ ID NO. 93/SEQ ID NO. 94, SEQ ID NO. 95/SEQ ID NO. 96, SEQ ID NO. 97/SEQ ID NO. 98, SEQ ID NO. 99/SEQ ID NO. 100, SEQ ID NO. 101/SEQ ID NO. 102, SEQ ID NO. 103/SEQ ID NO. 104, SEQ ID NO. 105/SEQ ID NO. 106, SEQ ID NO. 107/SEQ ID NO. 108, SEQ ID NO. 109/SEQ ID NO. 110, SEQ ID NO. 111/SEQ ID NO. 112, SEQ ID NO. 113/SEQ ID NO. 114, SEQ ID NO. 115/SEQ ID NO. 116, SEQ ID NO. 117/SEQ ID NO. 118, SEQ ID NO. 119/SEQ ID NO. 120, SEQ ID NO. 121/SEQ ID NO. 122, SEQ ID NO. 123/SEQ ID NO. 124, SEQ ID NO. 125/SEQ ID NO. 126, SEQ ID NO. 127/SEQ ID NO. 128, SEQ ID NO. 129/SEQ ID NO. 130, SEQ ID NO. 131/SEQ ID NO. 132, SEQ ID NO. 133/SEQ ID NO. 134, SEQ ID NO. 135/SEQ ID NO. 136, SEQ ID NO. 137/SEQ ID NO. 138, SEQ ID NO. 139/SEQ ID NO. 140, SEQ ID NO. 141/SEQ ID NO. 142, SEQ ID NO. 143/SEQ ID NO. 144, SEQ ID NO. 145/SEQ ID NO. 146, SEQ ID NO. 147/SEQ ID NO. 148, SEQ ID NO. 149/SEQ ID NO. 150, SEQ ID NO. 151/SEQ ID NO. 152, SEQ ID NO. 153/SEQ ID NO. 154, SEQ ID NO. 155/SEQ ID NO. 156, SEQ ID NO. 157/SEQ ID NO. 158, SEQ ID NO. 159/SEQ ID NO. 160, SEQ ID NO. 161/SEQ ID NO. 162, SEQ ID NO. 163/SEQ ID NO. 164, SEQ ID NO. 165/SEQ ID NO. 166, SEQ ID NO. 167/SEQ ID NO. 168, SEQ ID NO. 169/SEQ ID NO. 170, SEQ ID NO. 171/SEQ ID NO. 172, SEQ ID NO. 173/SEQ ID NO. 174, SEQ ID NO. 175/SEQ ID NO. 176, SEQ ID NO. 177/SEQ ID NO. 178, SEQ ID NO. 179/SEQ ID NO. 180, SEQ ID NO. 181/SEQ ID NO. 182, SEQ ID NO. 183/SEQ ID NO. 184, SEQ ID NO. 185/SEQ ID NO. 186, SEQ ID NO. 187/SEQ ID NO. 188, SEQ ID NO. 189/SEQ ID NO. 190, SEQ ID NO. 191/SEQ ID NO. 192, SEQ ID NO. 193/SEQ ID NO. 194, SEQ ID NO. 195/SEQ ID NO. 196, SEQ ID NO. 197/SEQ ID NO. 198, SEQ ID NO. 199/SEQ ID NO. 200, SEQ ID NO. 201/SEQ ID NO. 202, SEQ ID NO. 203/SEQ ID NO. 204, SEQ ID NO. 205/SEQ ID NO. 206, SEQ ID NO. 207/SEQ ID NO. 208, SEQ ID NO. 209/SEQ ID NO. 210, SEQ ID NO. 211/SEQ ID NO. 212, SEQ

ID NO. 213/SEQ ID NO. 214, SEQ ID NO. 215/SEQ ID NO. 216, SEQ ID NO. 217/SEQ ID NO. 218, SEQ ID NO. 219/SEQ ID NO. 220, SEQ ID NO. 221/SEQ ID NO. 222, SEQ ID NO. 223/SEQ ID NO. 224, SEQ ID NO. 225/SEQ ID NO. 226, SEQ ID NO. 227/SEQ ID NO. 228, SEQ ID NO. 229/SEQ ID NO. 230, SEQ ID NO. 231/SEQ ID NO. 232, SEQ ID NO. 233/SEQ ID NO. 234, SEQ ID NO. 235/SEQ ID NO. 236, SEQ ID NO. 237/SEQ ID NO. 238, SEQ ID NO. 239/SEQ ID NO. 240, SEQ ID NO. 241/SEQ ID NO. 242, 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 중쇄/경쇄 가변 도메인 서열을 갖는다.

[0015] 바람직하게는, 치료되는 광범위한 포유동물 암은 난소암, 결장암, 유방암, 폐암, 골수종, 신경모세포-유래 CNS 종양, 단핵구 백혈병, B-세포 유래 백혈병, T-세포 유래 백혈병, B-세포 유래 림프종, T-세포 유래 림프종, 비만세포 유래 종양, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다. 바람직하게는, 자가면역 질병 또는 염증성 질병은 장 점막 염증, 결장염과 관련된 소모병, 다발경화증, 전신홍반루푸스, 바이러스 감염, 류머티스 관절염, 골관절염, 건선, 크론병, 및 염증성 장질병으로 구성된 군으로부터 선택된다.

도면의 간단한 설명

[0016] **도면의 간단한 설명**

도 1은 인간 림프구에서 발현된 인간 PD-L1에 결합하는 항-PD-L1 항체 H6 및 H10 및 100 pM 범위의 EC_{50} 결정을 도시한다.

도 2는 FACSAria 분석에 의한 인간 림프구에 결합하는 개시된 항-PD-L1 항체를 도시한다.

도 3은 개시된 항-PD-L1 항체 H1, H6 및 H10이 림프구 증식을 억제하는 것을 도시한다.

도 4는 개시된 항-PD-L1 항체 H10이 NK 세포 증식을 억제하는 것을 도시한다.

도 5는 개시된 항-PD-L1 항체 H6 및 H10이 세포 활성화를 향상시키고, 반응성 림프구 집단이 NK 세포인 것을 도시한다.

도 6은 다발경화증(MS)의 뮤린 모델에서의 질병의 진행에 대한 항-PD-L1 항체 H6 및 H10의 효과를 도시한다.

도 7은 항-PD-L1 항체 G12가 농도 의존 방식으로 전장 PD-L1로 트랜스펙션된 CHO 세포의 세포 표면에 결합하는 것을 입증하는 EC50 세포 결합 유세포측정 실험의 결과를 도시한다.

도 8은 항-PD-L1 항체 G12가 IFNγ로 유도된 ES-2 난소 암종 세포의 세포 표면에 농도 의존 방식으로 결합하여 ES-2 난소 암종 세포 상에서의 PD-L1 발현의 수준을 증가시키는 것을 입증하는 EC50 세포 결합 유세포측정 실험의 결과를 도시한다.

도 9는 항-PD-L1 항체 G12에 의한 CHO 세포 상에서 발현된 인간 PD-L1과 재조합 인간 PD-1 사이의 상호작용의 차단에 대한 IC50 데이터를 도시한다.

도 10은 림프구 효과기 세포에서의 림프구 활성에 대한 항체의 효과를 평가하기 위한 혼합 림프구 반응(mixed lymphocyte reaction)(MLR)을 도시한다. IL-2 분비는 항-PD-L1 인간 모노클로날 항체의 존재 또는 부재하에서 측정되었다. 사용된 항체는 이전에 개시된 항체 서열로부터 사내(in-house) 생성을 통해 수득된, 이전에 개시된 항체 10A5 및 12A4(Bristol-Myers/Medarex)와 비교하여 개시된 G12 항체였다(개시내용이 참조로서 본원에 포함되는 미국 특허 출원 2009/0055944호).

도 11은 림프구 효과기 세포 상에서의 나열된 항-PD-L1 항체에 의한 PD-L1/PD-1 경로의 차단의 효과를 입증하기 위해 혼합 림프구 반응(MLR)이 이용된 것을 도시한다. IFN-γ 분비는 항-PD-L1 인간 모노클로날 항체의 존재 또는 부재하에서 측정되었다. 사용된 항체는 이전에 개시된 항체 서열로부터 사내 생성을 통해 수득된, 이전에 개시된 항체 10A5(Bristol-Myers/Medarex)와 비교하여 개시된 G12 항체였다(개시내용이 참조로서 본원에 포함되는 미국 특허 출원 2009/0055944호 참조).

도 12는 림프구 효과기 세포 상에서의 항-PD-L1 항체에 의한 림프구 활성에 대한 항체의 효과를 평가하기 위해 혼합 림프구 반응(MLR)이 이용된 것을 도시한다. T 세포 활성화는 항-PD-L1 인간 모노클로날 항체의 존재 또는 부재하에서 측정되었다. 사용된 항체는 이전에 개시된 항체 서열로부터 사내 생성을 통해 수득된, 이전에 개시된 항체 10A5 및 12A4(Bristol-Myers/Medarex)와 비교하여 개시된 G12 항체였다(개시내용이 참조로서 본원에 포함되는 미국 특허 출원 2009/0055944호).

도 13은 림프구 효과기 세포 상에서의 항-PD-L1 항체에 의한 림프구 활성에 대한 항체의 효과를 평가하기 위해 혼합 림프구 반응(MLR)이 이용된 것을 도시한다. T 세포 활성화는 항-PD-L1 인간 모노클로날 항체의 존재 또는 부재하에서 측정되었다. 사용된 항체는 이전에 개시된 항체 서열로부터 사내 생성을 통해 수득된, 이전에 개시된 항체 10A5(Bristol-Myers-Squibb/Medarex) 및 YW243.55S70(Roche/Genentech)와 비교하여 개시된 H6B1L, RSA1, RA3, RC5, SH1E2, SH1E4, SH1B11, 및 SH1C8이었다(개시내용이 참조로서 본원에 포함되는, 미국 특허 출원 2009/0055944호 및 미국 특허 출원 US 2010/0203056호).

도 14는 림프구 효과기 세포에서의 림프구 활성에 대한 항체의 효과를 평가하기 위한 혼합 림프구 반응(MLR)을 도시한다. IL-2 분비는 항-PD-L1 인간 모노클로날 항체의 존재 또는 부재하에서 측정되었다. 사용된 항체는 이전에 개시된 항체 서열로부터 사내 생성을 통해 수득된, 이전에 개시된 항체 10A5(Bristol-Myers-Squibb/Medarex) 및 YW243.55S70(Roche/Genentech)와 비교하여 개시된 H6B1L, RSA1, RA3, RC5, SH1E2, SH1E4, SH1B11, 및 SH1C8이었다(개시내용이 참조로서 본원에 포함되는, 미국 특허 출원 2009/0055944호 및 미국 특허 출원 US 2010/0203056호).

도 15는 림프구 효과기 세포에서의 나열된 항-PD-L1 항체에 의한 PD-L1/PD-1 경로 차단의 효과를 입증하기 위해 혼합 림프구 반응(MLR)이 이용된 것을 도시한다. IFN-γ 분비는 항-PD-L1 인간 모노클로날 항체의 존재 또는 부재하에서 측정되었다. 사용된 항체는 이전에 개시된 항체 서열로부터 사내 생성을 통해 수득된, 이전에 개시된 항체 10A5(Bristol-Myers-Squibb/Medarex) 및 YW243.55S70(Roche/Genentech)와 비교하여 개시된 H6B1L, RSA1, RA3, RC5, SH1E2, SH1E4, SH1B11, 및 SH1C8이었다(개시내용이 참조로서 본원에 포함되는, 미국 특허 출원 2009/0055944호 및 미국 특허 출원 US 2010/0203056호).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0017] **상세한 설명**

[0018] 본 발명의 개시는 SEQ ID NO. 1, SEQ ID NO. 3, SEQ ID NO. 5, SEQ ID NO. 7, SEQ ID NO. 9, SEQ ID NO. 11, SEQ ID NO. 13, SEQ ID NO. 15, SEQ ID NO. 17, SEQ ID NO. 19, SEQ ID NO. 21, SEQ ID NO. 23, SEQ ID NO. 25, SEQ ID NO. 27, SEQ ID NO. 29, SEQ ID NO. 31, SEQ ID NO. 33, SEQ ID NO. 35, SEQ ID NO. 37, SEQ ID NO. 39, SEQ ID NO. 41, SEQ ID NO. 43, SEQ ID NO. 45, SEQ ID NO. 47, SEQ ID NO. 49, SEQ ID NO. 51, SEQ ID NO. 53, SEQ ID NO. 55, SEQ ID NO. 57, SEQ ID NO. 59, SEQ ID NO. 61, SEQ ID NO. 63, SEQ ID NO. 65, SEQ ID NO. 67, SEQ ID NO. 69, SEQ ID NO. 71, SEQ ID NO. 73, SEQ ID NO. 75, SEQ ID NO. 77, SEQ ID NO. 79, SEQ ID NO. 81, SEQ ID NO. 83, SEQ ID NO. 85, SEQ ID NO. 87, SEQ ID NO. 89, SEQ ID NO. 91, SEQ ID NO. 93, SEQ ID NO. 95, SEQ ID NO. 97, SEQ ID NO. 99, SEQ ID NO. 101, SEQ ID NO. 103, SEQ ID NO. 105, SEQ ID NO. 107, SEQ ID NO. 109, SEQ ID NO. 111, SEQ ID NO. 113, SEQ ID NO. 115, SEQ ID NO. 117, SEQ ID NO. 119, SEQ ID NO. 121, SEQ ID NO. 123, SEQ ID NO. 125, SEQ ID NO. 127, SEQ ID NO. 129, SEQ ID NO. 131, SEQ ID NO. 133, SEQ ID NO. 135, SEQ ID NO. 137, SEQ ID NO. 139, SEQ ID NO. 141, SEQ ID NO. 143, SEQ ID NO. 145, SEQ ID NO. 147, SEQ ID NO. 149, SEQ ID NO. 151, SEQ ID NO. 153, SEQ ID NO. 155, SEQ ID NO. 157, SEQ ID NO. 159, SEQ ID NO. 161, SEQ ID NO. 163, SEQ ID NO. 165, SEQ ID NO. 167, SEQ ID NO. 169, SEQ ID NO. 171, SEQ ID NO. 173, SEQ ID NO. 175, SEQ ID NO. 177, SEQ ID NO. 179, SEQ ID NO. 181, SEQ ID NO. 183, SEQ ID NO. 185, SEQ ID NO. 187, SEQ ID NO. 189, SEQ ID NO. 191, SEQ ID NO. 193, SEQ ID NO. 195, SEQ ID NO. 197, SEQ ID NO. 199, SEQ ID NO. 201, SEQ ID NO. 203, SEQ ID NO. 205, SEQ ID NO. 207, SEQ ID NO. 209, SEQ ID NO. 211, SEQ ID NO. 213, SEQ ID NO. 215, SEQ ID NO. 217, SEQ ID NO. 219, SEQ ID NO. 221, SEQ ID NO. 223, SEQ ID NO. 225, SEQ ID NO. 227, SEQ ID NO. 229, SEQ ID NO. 231, SEQ ID NO. 233, SEQ ID NO. 235, SEQ ID NO. 237, SEQ ID NO. 239, SEQ ID NO. 241, 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 95% 동일한 중쇄 가변 도메인 서열, 및 SEQ ID NO. 2, SEQ ID NO. 4, SEQ ID NO. 6, SEQ ID NO. 8, SEQ ID NO. 10, SEQ ID NO. 12, SEQ ID NO. 14, SEQ ID NO. 16, SEQ ID NO. 18, SEQ ID NO. 20, SEQ ID NO. 22, SEQ ID NO. 24, SEQ ID NO. 26, SEQ ID NO. 28, SEQ ID NO. 30, SEQ ID NO. 32, SEQ ID NO. 34, SEQ ID NO. 36, SEQ ID NO. 38, SEQ ID NO. 40, SEQ ID NO. 42, SEQ ID NO. 44, SEQ ID NO. 46, SEQ ID NO. 48, SEQ ID NO. 50, SEQ ID NO. 52, SEQ ID NO. 54, SEQ ID NO. 56, SEQ ID NO. 58, SEQ ID NO. 60, SEQ ID NO. 62, SEQ ID NO. 64, SEQ ID NO. 66, SEQ ID NO. 68, SEQ ID NO. 70, SEQ ID NO. 72, SEQ ID NO. 74, SEQ ID NO. 76, SEQ ID NO. 78, SEQ ID NO. 80, SEQ ID NO. 82, SEQ ID NO. 84, SEQ ID NO. 86, SEQ ID NO. 88, SEQ ID NO. 90, SEQ ID NO. 92, SEQ ID NO. 94, SEQ ID NO. 96, SEQ ID NO. 98, SEQ ID NO. 100, SEQ ID NO. 102, SEQ ID NO. 104, SEQ ID NO. 106, SEQ ID NO. 108, SEQ ID NO. 110, SEQ ID NO.

112, SEQ ID NO. 114, SEQ ID NO. 116, SEQ ID NO. 118, SEQ ID NO. 120, SEQ ID NO. 122, SEQ ID NO. 124, SEQ ID NO. 126, SEQ ID NO. 128, SEQ ID NO. 130, SEQ ID NO. 132, SEQ ID NO. 134, SEQ ID NO. 136, SEQ ID NO. 138, SEQ ID NO. 140, SEQ ID NO. 142, SEQ ID NO. 144, SEQ ID NO. 146, SEQ ID NO. 148, SEQ ID NO. 150, SEQ ID NO. 152, SEQ ID NO. 154, SEQ ID NO. 156, SEQ ID NO. 158, SEQ ID NO. 160, SEQ ID NO. 162, SEQ ID NO. 164, SEQ ID NO. 166, SEQ ID NO. 168, SEQ ID NO. 170, SEQ ID NO. 172, SEQ ID NO. 174, SEQ ID NO. 176, SEQ ID NO. 178, SEQ ID NO. 180, SEQ ID NO. 182, SEQ ID NO. 184, SEQ ID NO. 186, SEQ ID NO. 188, SEQ ID NO. 190, SEQ ID NO. 192, SEQ ID NO. 194, SEQ ID NO. 196, SEQ ID NO. 198, SEQ ID NO. 200, SEQ ID NO. 202, SEQ ID NO. 204, SEQ ID NO. 206, SEQ ID NO. 208, SEQ ID NO. 210, SEQ ID NO. 212, SEQ ID NO. 214, SEQ ID NO. 216, SEQ ID NO. 218, SEQ ID NO. 220, SEQ ID NO. 222, SEQ ID NO. 224, SEQ ID NO. 226, SEQ ID NO. 228, SEQ ID NO. 230, SEQ ID NO. 232, SEQ ID NO. 234, SEQ ID NO. 236, SEQ ID NO. 238, SEQ ID NO. 240, SEQ ID NO. 242, 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 95% 동일한 경쇄 가변 도메인 서열을 갖는, 10^{-6}M 또는 그 미만의 결합 친화성으로 PD-L1 에피토프에 결합하는 IgG 클래스의 완전 인간 항체를 제공한다. 바람직하게는, 완전 인간 항체는 중쇄 및 경쇄 둘 모두를 가지며, 상기 항체는 SEQ ID NO. 1/SEQ ID NO. 2 (본원에서 E6으로 언급됨), SEQ ID NO. 3/SEQ ID NO. 4 (본원에서 E7로 언급됨), SEQ ID NO. 5/SEQ ID NO. 6 (본원에서 E9로 언급됨), SEQ ID NO. 7/SEQ ID NO. 8 (본원에서 E11로 언급됨), SEQ ID NO. 9/SEQ ID NO. 10 (본원에서 F1로 언급됨), SEQ ID NO. 11/SEQ ID NO. 12 (본원에서 F4로 언급됨), SEQ ID NO. 13/SEQ ID NO. 14 (본원에서 F7로 언급됨), SEQ ID NO. 15/SEQ ID NO. 16 (본원에서 F8로 언급됨), SEQ ID NO. 17/SEQ ID NO. 18 (본원에서 F11로 언급됨), SEQ ID NO. 19/SEQ ID NO. 20 (본원에서 G4로 언급됨), SEQ ID NO. 21/SEQ ID NO. 22 (본원에서 G9로 언급됨), SEQ ID NO. 23/SEQ ID NO. 24 (본원에서 G11로 언급됨), SEQ ID NO. 25/SEQ ID NO. 26 (본원에서 G12로 언급됨), SEQ ID NO. 27/SEQ ID NO. 28 (본원에서 H1로 언급됨), SEQ ID NO. 29/SEQ ID NO. 30 (본원에서 H3로 언급됨), SEQ ID NO. 31/SEQ ID NO. 32 (본원에서 H4로 언급됨), SEQ ID NO. 33/SEQ ID NO. 34 (본원에서 H5로 언급됨), SEQ ID NO. 35/SEQ ID NO. 36 (본원에서 H6으로 언급됨), SEQ ID NO. 37/SEQ ID NO. 38 (본원에서 H10으로 언급됨), SEQ ID NO. 39/SEQ ID NO. 40 (본원에서 H12로 언급됨), SEQ ID NO. 41/SEQ ID NO. 42 (본원에서 PDL-D2로 언급됨), SEQ ID NO. 43/SEQ ID NO. 44 (본원에서 PDL-D11로 언급됨), SEQ ID NO. 45/SEQ ID NO. 46 (본원에서 PDL-H1로 언급됨), SEQ ID NO. 47/SEQ ID NO. 48 (본원에서 RB4로 언급됨), SEQ ID NO. 49/SEQ ID NO. 50 (본원에서 RB11로 언급됨), SEQ ID NO. 51/SEQ ID NO. 52 (본원에서 RC5로 언급됨), SEQ ID NO. 53/SEQ ID NO. 54 (본원에서 RF5로 언급됨), SEQ ID NO. 55/SEQ ID NO. 56 (본원에서 RG9로 언급됨), SEQ ID NO. 57/SEQ ID NO. 58 (본원에서 RD1로 언급됨), SEQ ID NO. 59/SEQ ID NO. 60 (본원에서 RF11로 언급됨), SEQ ID NO. 61/SEQ ID NO. 62 (본원에서 RH11로 언급됨), SEQ ID NO. 63/SEQ ID NO. 64 (본원에서 RD9로 언급됨), SEQ ID NO. 65/SEQ ID NO. 66 (본원에서 RE10으로 언급됨), SEQ ID NO. 67/SEQ ID NO. 68 (본원에서 RA3으로 언급됨), SEQ ID NO. 69/SEQ ID NO. 70 (본원에서 RG1으로 언급됨), SEQ ID NO. 71/SEQ ID NO. 72 (본원에서 RB1으로 언급됨), SEQ ID NO. 73/SEQ ID NO. 74 (본원에서 RG7로 언급됨), SEQ ID NO. 75/SEQ ID NO. 76 (본원에서 RA6으로 언급됨), SEQ ID NO. 77/SEQ ID NO. 78 (본원에서 RA8로 언급됨), SEQ ID NO. 79/SEQ ID NO. 80 (본원에서 RA9로 언급됨), SEQ ID NO. 81/SEQ ID NO. 82 (본원에서 RB5로 언급됨), SEQ ID NO. 83/SEQ ID NO. 84 (본원에서 RB8로 언급됨), SEQ ID NO. 85/SEQ ID NO. 86 (본원에서 RC8로 언급됨), SEQ ID NO. 87/SEQ ID NO. 88 (본원에서 RC10으로 언급됨), SEQ ID NO. 89/SEQ ID NO. 90 (본원에서 RD2로 언급됨), SEQ ID NO. 91/SEQ ID NO. 92 (본원에서 RE8로 언급됨), SEQ ID NO. 93/SEQ ID NO. 94 (본원에서 RE9로 언급됨), SEQ ID NO. 95/SEQ ID NO. 96 (본원에서 RG12로 언급됨), SEQ ID NO. 97/SEQ ID NO. 98 (본원에서 RSA1으로 언급됨), SEQ ID NO. 99/SEQ ID NO. 100 (본원에서 R2A7로 언급됨), SEQ ID NO. 101/SEQ ID NO. 102 (본원에서 R2B12로 언급됨), SEQ ID NO. 103/SEQ ID NO. 104 (본원에서 R2C9로 언급됨), SEQ ID NO. 105/SEQ ID NO. 106 (본원에서 R2D5로 언급됨), SEQ ID NO. 107/SEQ ID NO. 108 (본원에서 R2D7로 언급됨), SEQ ID NO. 109/SEQ ID NO. 110 (본원에서 R2F4로 언급됨), SEQ ID NO. 111/SEQ ID NO. 112 (본원에서 R2A10으로 언급됨), SEQ ID NO. 113/SEQ ID NO. 114 (본원에서 R2E2로 언급됨), SEQ ID NO. 115/SEQ ID NO. 116 (본원에서 R3B8로 언급됨), SEQ ID NO. 117/SEQ ID NO. 118 (본원에서 R3C3로 언급됨), SEQ ID NO. 119/SEQ ID NO. 120 (본원에서 R3E9로 언급됨), SEQ ID NO. 121/SEQ ID NO. 122 (본원에서 R3E10으로 언급됨), SEQ ID NO. 123/SEQ ID NO. 124 (본원에서 R3F7로 언급됨), SEQ ID NO. 125/SEQ ID NO. 126 (본원에서 R3F10으로 언급됨), SEQ ID NO. 127/SEQ ID NO. 128 (본원에서 R4B10으로 언급됨), SEQ ID NO. 129/SEQ ID NO. 130 (본원에서 R4H1로 언급됨), SEQ ID NO. 131/SEQ ID NO. 132 (본원에서 R4A11로 언급됨), SEQ ID NO. 133/SEQ ID NO. 134 (본원에서 R3D2로 언급됨), SEQ ID NO. 135/SEQ ID NO. 136 (본원에서 R5B8로 언급됨), SEQ ID NO. 137/SEQ ID NO. 138 (본원에서 SH1A1Q로 언급됨), SEQ ID NO. 139/SEQ ID NO. 140 (본원

에서 SH1B7B(K)로 언급됨), SEQ ID NO. 141/SEQ ID NO. 142 (본원에서 SH1C1로 언급됨), SEQ ID NO. 143/SEQ ID NO. 144 (본원에서 SH1C8로 언급됨), SEQ ID NO. 145/SEQ ID NO. 146 (본원에서 SH1E10으로 언급됨), SEQ ID NO. 147/SEQ ID NO. 148 (본원에서 SH1E2로 언급됨), SEQ ID NO. 149/SEQ ID NO. 150 (본원에서 SH1A9로 언급됨), SEQ ID NO. 151/SEQ ID NO. 152 (본원에서 SH1B11로 언급됨), SEQ ID NO. 153/SEQ ID NO. 154 (본원에서 SH1E4로 언급됨), SEQ ID NO. 155/SEQ ID NO. 156 (본원에서 SH1B3로 언급됨), SEQ ID NO. 157/SEQ ID NO. 158 (본원에서 SH1D1으로 언급됨), SEQ ID NO. 159/SEQ ID NO. 160 (본원에서 SH1D2로 언급됨), SEQ ID NO. 161/SEQ ID NO. 162 (본원에서 SH1D12로 언급됨), SEQ ID NO. 163/SEQ ID NO. 164 (본원에서 SH1E1로 언급됨), SEQ ID NO. 165/SEQ ID NO. 166 (본원에서 SH1G9로 언급됨), SEQ ID NO. 167/SEQ ID NO. 168 (본원에서 SH1A11로 언급됨), SEQ ID NO. 169/SEQ ID NO. 170 (본원에서 SH1C2로 언급됨), SEQ ID NO. 171/SEQ ID NO. 172 (본원에서 SH1G8로 언급됨), SEQ ID NO. 173/SEQ ID NO. 174 (본원에서 SH1H2로 언급됨), SEQ ID NO. 175/SEQ ID NO. 176 (본원에서 SH1B10으로 언급됨), SEQ ID NO. 177/SEQ ID NO. 178 (본원에서 SH1B7A(L)로 언급됨), SEQ ID NO. 179/SEQ ID NO. 180(본원에서 SH1E6으로 언급됨), SEQ ID NO. 181/SEQ ID NO. 182 (본원에서 SH1C11로 언급됨), SEQ ID NO. 183/SEQ ID NO. 184 (본원에서 SH1A2로 언급됨), SEQ ID NO. 185/SEQ ID NO. 186 (본원에서 SH1B1로 언급됨), SEQ ID NO. 187/SEQ ID NO. 188 (본원에서 R6B2로 언급됨), SEQ ID NO. 189/SEQ ID NO. 190 (본원에서 R6B7로 언급됨), SEQ ID NO. 191/SEQ ID NO. 192 (본원에서 R6B11로 언급됨), SEQ ID NO. 193/SEQ ID NO. 194 (본원에서 R6D1로 언급됨), SEQ ID NO. 195/SEQ ID NO. 196 (본원에서 R6C8로 언급됨), SEQ ID NO. 197/SEQ ID NO. 198 (본원에서 R9G8로 언급됨), SEQ ID NO. 199/SEQ ID NO. 200 (본원에서 R7D1으로 언급됨), SEQ ID NO. 201/SEQ ID NO. 202 (본원에서 R7D2로 언급됨), SEQ ID NO. 203/SEQ ID NO. 204 (본원에서 R7E7로 언급됨), SEQ ID NO. 205/SEQ ID NO. 206 (본원에서 R7F2로 언급됨), SEQ ID NO. 207/SEQ ID NO. 208 (본원에서 R7F7로 언급됨), SEQ ID NO. 209/SEQ ID NO. 210 (본원에서 R9H2로 언급됨), SEQ ID NO. 211/SEQ ID NO. 212 (본원에서 R9H6으로 언급됨), SEQ ID NO. 213/SEQ ID NO. 214 (본원에서 H6B1L로 언급됨), SEQ ID NO. 215/SEQ ID NO. 216 (본원에서 H6A1으로 언급됨), SEQ ID NO. 217/SEQ ID NO. 218 (본원에서 H6B1으로 언급됨), SEQ ID NO. 219/SEQ ID NO. 220 (본원에서 H6B2로 언급됨), SEQ ID NO. 221/SEQ ID NO. 222 (본원에서 H19C로 언급됨), SEQ ID NO. 223/SEQ ID NO. 224 (본원에서 H110D로 언급됨), SEQ ID NO. 225/SEQ ID NO. 226 (본원에서 H11F로 언급됨), SEQ ID NO. 227/SEQ ID NO. 228 (본원에서 H1C1로 언급됨), SEQ ID NO. 229/SEQ ID NO. 230 (본원에서 GPG1A2로 언급됨), SEQ ID NO. 231/SEQ ID NO. 232 (본원에서 GPGG8로 언급됨), SEQ ID NO. 233/SEQ ID NO. 234 (본원에서 GPGG10으로 언급됨), SEQ ID NO. 235/SEQ ID NO. 236 (본원에서 GPGH7로 언급됨), SEQ ID NO. 237/SEQ ID NO. 238 (본원에서 GPGH10으로 언급됨), SEQ ID NO. 239/SEQ ID NO. 240 (본원에서 GPGH11로 언급됨), SEQ ID NO. 241/SEQ ID NO. 242 (본원에서 GPGH10P로 언급됨), 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 중쇄/경쇄 가변 도메인 서열을 갖는다.

[0019] 본 발명의 개시는 중쇄로부터의 가변 도메인 영역 및 경쇄로부터의 가변 도메인 영역을 갖는 Fab 완전 인간 항체 단편을 제공하며, 상기 Fab 완전 인간 항체 단편은 SEQ ID NO. 1, SEQ ID NO. 3, SEQ ID NO. 5, SEQ ID NO. 7, SEQ ID NO. 9, SEQ ID NO. 11, SEQ ID NO. 13, SEQ ID NO. 15, SEQ ID NO. 17, SEQ ID NO. 19, SEQ ID NO. 21, SEQ ID NO. 23, SEQ ID NO. 25, SEQ ID NO. 27, SEQ ID NO. 29, SEQ ID NO. 31, SEQ ID NO. 33, SEQ ID NO. 35, SEQ ID NO. 37, SEQ ID NO. 39, SEQ ID NO. 41, SEQ ID NO. 43, SEQ ID NO. 45, SEQ ID NO. 47, SEQ ID NO. 49, SEQ ID NO. 51, SEQ ID NO. 53, SEQ ID NO. 55, SEQ ID NO. 57, SEQ ID NO. 59, SEQ ID NO. 61, SEQ ID NO. 63, SEQ ID NO. 65, SEQ ID NO. 67, SEQ ID NO. 69, SEQ ID NO. 71, SEQ ID NO. 73, SEQ ID NO. 75, SEQ ID NO. 77, SEQ ID NO. 79, SEQ ID NO. 81, SEQ ID NO. 83, SEQ ID NO. 85, SEQ ID NO. 87, SEQ ID NO. 89, SEQ ID NO. 91, SEQ ID NO. 93, SEQ ID NO. 95, SEQ ID NO. 97, SEQ ID NO. 99, SEQ ID NO. 101, SEQ ID NO. 103, SEQ ID NO. 105, SEQ ID NO. 107, SEQ ID NO. 109, SEQ ID NO. 111, SEQ ID NO. 113, SEQ ID NO. 115, SEQ ID NO. 117, SEQ ID NO. 119, SEQ ID NO. 121, SEQ ID NO. 123, SEQ ID NO. 125, SEQ ID NO. 127, SEQ ID NO. 129, SEQ ID NO. 131, SEQ ID NO. 133, SEQ ID NO. 135, SEQ ID NO. 137, SEQ ID NO. 139, SEQ ID NO. 141, SEQ ID NO. 143, SEQ ID NO. 145, SEQ ID NO. 147, SEQ ID NO. 149, SEQ ID NO. 151, SEQ ID NO. 153, SEQ ID NO. 155, SEQ ID NO. 157, SEQ ID NO. 159, SEQ ID NO. 161, SEQ ID NO. 163, SEQ ID NO. 165, SEQ ID NO. 167, SEQ ID NO. 169, SEQ ID NO. 171, SEQ ID NO. 173, SEQ ID NO. 175, SEQ ID NO. 177, SEQ ID NO. 179, SEQ ID NO. 181, SEQ ID NO. 183, SEQ ID NO. 185, SEQ ID NO. 187, SEQ ID NO. 189, SEQ ID NO. 191, SEQ ID NO. 193, SEQ ID NO. 195, SEQ ID NO. 197, SEQ ID NO. 199, SEQ ID NO. 201, SEQ ID NO. 203, SEQ ID NO. 205, SEQ ID NO. 207, SEQ ID NO. 209, SEQ ID NO. 211, SEQ ID NO. 213, SEQ ID NO. 215, SEQ ID NO. 217, SEQ ID NO. 219, SEQ ID NO. 221, SEQ ID NO. 223, SEQ ID NO. 225, SEQ ID NO. 227, SEQ ID NO. 229, SEQ ID NO. 231, SEQ ID NO. 233, SEQ ID NO. 235, SEQ ID NO. 237, SEQ ID NO. 239, SEQ ID NO. 241,

및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 95% 동일한 중쇄 가변 도메인 서열, 및 SEQ ID NO. 2, SEQ ID NO. 4, SEQ ID NO. 6, SEQ ID NO. 8, SEQ ID NO. 10, SEQ ID NO. 12, SEQ ID NO. 14, SEQ ID NO. 16, SEQ ID NO. 18, SEQ ID NO. 20, SEQ ID NO. 22, SEQ ID NO. 24, SEQ ID NO. 26, SEQ ID NO. 28, SEQ ID NO. 30, SEQ ID NO. 32, SEQ ID NO. 34, SEQ ID NO. 36, SEQ ID NO. 38, SEQ ID NO. 40, SEQ ID NO. 42, SEQ ID NO. 44, SEQ ID NO. 46, SEQ ID NO. 48, SEQ ID NO. 50, SEQ ID NO. 52, SEQ ID NO. 54, SEQ ID NO. 56, SEQ ID NO. 58, SEQ ID NO. 60, SEQ ID NO. 62, SEQ ID NO. 64, SEQ ID NO. 66, SEQ ID NO. 68, SEQ ID NO. 70, SEQ ID NO. 72, SEQ ID NO. 74, SEQ ID NO. 76, SEQ ID NO. 78, SEQ ID NO. 80, SEQ ID NO. 82, SEQ ID NO. 84, SEQ ID NO. 86, SEQ ID NO. 88, SEQ ID NO. 90, SEQ ID NO. 92, SEQ ID NO. 94, SEQ ID NO. 96, SEQ ID NO. 98, SEQ ID NO. 100, SEQ ID NO. 102, SEQ ID NO. 104, SEQ ID NO. 106, SEQ ID NO. 108, SEQ ID NO. 110, SEQ ID NO. 112, SEQ ID NO. 114, SEQ ID NO. 116, SEQ ID NO. 118, SEQ ID NO. 120, SEQ ID NO. 122, SEQ ID NO. 124, SEQ ID NO. 126, SEQ ID NO. 128, SEQ ID NO. 130, SEQ ID NO. 132, SEQ ID NO. 134, SEQ ID NO. 136, SEQ ID NO. 138, SEQ ID NO. 140, SEQ ID NO. 142, SEQ ID NO. 144, SEQ ID NO. 146, SEQ ID NO. 148, SEQ ID NO. 150, SEQ ID NO. 152, SEQ ID NO. 154, SEQ ID NO. 156, SEQ ID NO. 158, SEQ ID NO. 160, SEQ ID NO. 162, SEQ ID NO. 164, SEQ ID NO. 166, SEQ ID NO. 168, SEQ ID NO. 170, SEQ ID NO. 172, SEQ ID NO. 174, SEQ ID NO. 176, SEQ ID NO. 178, SEQ ID NO. 180, SEQ ID NO. 182, SEQ ID NO. 184, SEQ ID NO. 186, SEQ ID NO. 188, SEQ ID NO. 190, SEQ ID NO. 192, SEQ ID NO. 194, SEQ ID NO. 196, SEQ ID NO. 198, SEQ ID NO. 200, SEQ ID NO. 202, SEQ ID NO. 204, SEQ ID NO. 206, SEQ ID NO. 208, SEQ ID NO. 210, SEQ ID NO. 212, SEQ ID NO. 214, SEQ ID NO. 216, SEQ ID NO. 218, SEQ ID NO. 220, SEQ ID NO. 222, SEQ ID NO. 224, SEQ ID NO. 226, SEQ ID NO. 228, SEQ ID NO. 230, SEQ ID NO. 232, SEQ ID NO. 234, SEQ ID NO. 236, SEQ ID NO. 238, SEQ ID NO. 240, SEQ ID NO. 242, 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 95% 동일한 경쇄 가변 도메인 서열을 갖는다. 바람직하게는, 완전 인간 항체 Fab 단편은 중쇄 가변 도메인 영역 및 경쇄 가변 도메인 영역 둘 모두를 가지며, 상기 항체는 SEQ ID NO. 1/SEQ ID NO. 2, SEQ ID NO. 3/SEQ ID NO. 4, SEQ ID NO. 5/SEQ ID NO. 6, SEQ ID NO. 7/SEQ ID NO. 8, SEQ ID NO. 9/SEQ ID NO. 10, SEQ ID NO. 11/SEQ ID NO. 12, SEQ ID NO. 13/SEQ ID NO. 14, SEQ ID NO. 15/SEQ ID NO. 16, SEQ ID NO. 17/SEQ ID NO. 18, SEQ ID NO. 19/SEQ ID NO. 20, SEQ ID NO. 21/SEQ ID NO. 22, SEQ ID NO. 23/SEQ ID NO. 24, SEQ ID NO. 25/SEQ ID NO. 26, SEQ ID NO. 27/SEQ ID NO. 28, SEQ ID NO. 29/SEQ ID NO. 30, SEQ ID NO. 31/SEQ ID NO. 32, SEQ ID NO. 33/SEQ ID NO. 34, SEQ ID NO. 35/SEQ ID NO. 36, SEQ ID NO. 37/SEQ ID NO. 38, SEQ ID NO. 39/SEQ ID NO. 40, SEQ ID NO. 41/SEQ ID NO. 42, SEQ ID NO. 43/SEQ ID NO. 44, SEQ ID NO. 45/SEQ ID NO. 46, SEQ ID NO. 47/SEQ ID NO. 48, SEQ ID NO. 49/SEQ ID NO. 50, SEQ ID NO. 51/SEQ ID NO. 52, SEQ ID NO. 53/SEQ ID NO. 54, SEQ ID NO. 55/SEQ ID NO. 56, SEQ ID NO. 57/SEQ ID NO. 58, SEQ ID NO. 59/SEQ ID NO. 60, SEQ ID NO. 61/SEQ ID NO. 62, SEQ ID NO. 63/SEQ ID NO. 64, SEQ ID NO. 65/SEQ ID NO. 66, SEQ ID NO. 67/SEQ ID NO. 68, SEQ ID NO. 69/SEQ ID NO. 70, SEQ ID NO. 71/SEQ ID NO. 72, SEQ ID NO. 73/SEQ ID NO. 74, SEQ ID NO. 75/SEQ ID NO. 76, SEQ ID NO. 77/SEQ ID NO. 78, SEQ ID NO. 79/SEQ ID NO. 80, SEQ ID NO. 81/SEQ ID NO. 82, SEQ ID NO. 83/SEQ ID NO. 84, SEQ ID NO. 85/SEQ ID NO. 86, SEQ ID NO. 87/SEQ ID NO. 88, SEQ ID NO. 89/SEQ ID NO. 90, SEQ ID NO. 91/SEQ ID NO. 92, SEQ ID NO. 93/SEQ ID NO. 94, SEQ ID NO. 95/SEQ ID NO. 96, SEQ ID NO. 97/SEQ ID NO. 98, SEQ ID NO. 99/SEQ ID NO. 100, SEQ ID NO. 101/SEQ ID NO. 102, SEQ ID NO. 103/SEQ ID NO. 104, SEQ ID NO. 105/SEQ ID NO. 106, SEQ ID NO. 107/SEQ ID NO. 108, SEQ ID NO. 109/SEQ ID NO. 110, SEQ ID NO. 111/SEQ ID NO. 112, SEQ ID NO. 113/SEQ ID NO. 114, SEQ ID NO. 115/SEQ ID NO. 116, SEQ ID NO. 117/SEQ ID NO. 118, SEQ ID NO. 119/SEQ ID NO. 120, SEQ ID NO. 121/SEQ ID NO. 122, SEQ ID NO. 123/SEQ ID NO. 124, SEQ ID NO. 125/SEQ ID NO. 126, SEQ ID NO. 127/SEQ ID NO. 128, SEQ ID NO. 129/SEQ ID NO. 130, SEQ ID NO. 131/SEQ ID NO. 132, SEQ ID NO. 133/SEQ ID NO. 134, SEQ ID NO. 135/SEQ ID NO. 136, SEQ ID NO. 137/SEQ ID NO. 138, SEQ ID NO. 139/SEQ ID NO. 140, SEQ ID NO. 141/SEQ ID NO. 142, SEQ ID NO. 143/SEQ ID NO. 144, SEQ ID NO. 145/SEQ ID NO. 146, SEQ ID NO. 147/SEQ ID NO. 148, SEQ ID NO. 149/SEQ ID NO. 150, SEQ ID NO. 151/SEQ ID NO. 152, SEQ ID NO. 153/SEQ ID NO. 154, SEQ ID NO. 155/SEQ ID NO. 156, SEQ ID NO. 157/SEQ ID NO. 158, SEQ ID NO. 159/SEQ ID NO. 160, SEQ ID NO. 161/SEQ ID NO. 162, SEQ ID NO. 163/SEQ ID NO. 164, SEQ ID NO. 165/SEQ ID NO. 166, SEQ ID NO. 167/SEQ ID NO. 168, SEQ ID NO. 169/SEQ ID NO. 170, SEQ ID NO. 171/SEQ ID NO. 172, SEQ ID NO. 173/SEQ ID NO. 174, SEQ ID NO. 175/SEQ ID NO. 176, SEQ ID NO. 177/SEQ ID NO. 178, SEQ ID NO. 179/SEQ ID NO. 180, SEQ ID NO. 181/SEQ ID NO. 182, SEQ ID NO. 183/SEQ ID NO. 184, SEQ ID NO. 185/SEQ ID NO. 186, SEQ ID NO. 187/SEQ ID NO. 188, SEQ ID NO. 189/SEQ ID NO. 190, SEQ ID NO. 191/SEQ ID NO. 192, SEQ ID NO. 193/SEQ ID NO. 194, SEQ ID NO. 195/SEQ ID NO. 196, SEQ ID NO. 197/SEQ ID NO.

198, SEQ ID NO. 199/SEQ ID NO. 200, SEQ ID NO. 201/SEQ ID NO. 202, SEQ ID NO. 203/SEQ ID NO. 204, SEQ ID NO. 205/SEQ ID NO. 206, SEQ ID NO. 207/SEQ ID NO. 208, SEQ ID NO. 209/SEQ ID NO. 210, SEQ ID NO. 211/SEQ ID NO. 212, SEQ ID NO. 213/SEQ ID NO. 214, SEQ ID NO. 215/SEQ ID NO. 216, SEQ ID NO. 217/SEQ ID NO. 218, SEQ ID NO. 219/SEQ ID NO. 220, SEQ ID NO. 221/SEQ ID NO. 222, SEQ ID NO. 223/SEQ ID NO. 224, SEQ ID NO. 225/SEQ ID NO. 226, SEQ ID NO. 227/SEQ ID NO. 228, SEQ ID NO. 229/SEQ ID NO. 230, SEQ ID NO. 231/SEQ ID NO. 232, SEQ ID NO. 233/SEQ ID NO. 234, SEQ ID NO. 235/SEQ ID NO. 236, SEQ ID NO. 237/SEQ ID NO. 238, SEQ ID NO. 239/SEQ ID NO. 240, SEQ ID NO. 241/SEQ ID NO. 242, 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 중쇄/경쇄 가변 도메인 서열을 갖는다.

[0020] 본 발명의 개시는 중쇄로부터의 가변 도메인 영역 및 경쇄로부터의 가변 도메인 영역 및 중쇄 및 경쇄 가변 도메인 영역을 연결하는 펩티드 링커를 갖는 단일쇄 인간 항체를 제공하며, 상기 단일쇄 인간 항체는 SEQ ID NO. 1, SEQ ID NO. 3, SEQ ID NO. 5, SEQ ID NO. 7, SEQ ID NO. 9, SEQ ID NO. 11, SEQ ID NO. 13, SEQ ID NO. 15, SEQ ID NO. 17, SEQ ID NO. 19, SEQ ID NO. 21, SEQ ID NO. 23, SEQ ID NO. 25, SEQ ID NO. 27, SEQ ID NO. 29, SEQ ID NO. 31, SEQ ID NO. 33, SEQ ID NO. 35, SEQ ID NO. 37, SEQ ID NO. 39, SEQ ID NO. 41, SEQ ID NO. 43, SEQ ID NO. 45, SEQ ID NO. 47, SEQ ID NO. 49, SEQ ID NO. 51, SEQ ID NO. 53, SEQ ID NO. 55, SEQ ID NO. 57, SEQ ID NO. 59, SEQ ID NO. 61, SEQ ID NO. 63, SEQ ID NO. 65, SEQ ID NO. 67, SEQ ID NO. 69, SEQ ID NO. 71, SEQ ID NO. 73, SEQ ID NO. 75, SEQ ID NO. 77, SEQ ID NO. 79, SEQ ID NO. 81, SEQ ID NO. 83, SEQ ID NO. 85, SEQ ID NO. 87, SEQ ID NO. 89, SEQ ID NO. 91, SEQ ID NO. 93, SEQ ID NO. 95, SEQ ID NO. 97, SEQ ID NO. 99, SEQ ID NO. 101, SEQ ID NO. 103, SEQ ID NO. 105, SEQ ID NO. 107, SEQ ID NO. 109, SEQ ID NO. 111, SEQ ID NO. 113, SEQ ID NO. 115, SEQ ID NO. 117, SEQ ID NO. 119, SEQ ID NO. 121, SEQ ID NO. 123, SEQ ID NO. 125, SEQ ID NO. 127, SEQ ID NO. 129, SEQ ID NO. 131, SEQ ID NO. 133, SEQ ID NO. 135, SEQ ID NO. 137, SEQ ID NO. 139, SEQ ID NO. 141, SEQ ID NO. 143, SEQ ID NO. 145, SEQ ID NO. 147, SEQ ID NO. 149, SEQ ID NO. 151, SEQ ID NO. 153, SEQ ID NO. 155, SEQ ID NO. 157, SEQ ID NO. 159, SEQ ID NO. 161, SEQ ID NO. 163, SEQ ID NO. 165, SEQ ID NO. 167, SEQ ID NO. 169, SEQ ID NO. 171, SEQ ID NO. 173, SEQ ID NO. 175, SEQ ID NO. 177, SEQ ID NO. 179, SEQ ID NO. 181, SEQ ID NO. 183, SEQ ID NO. 185, SEQ ID NO. 187, SEQ ID NO. 189, SEQ ID NO. 191, SEQ ID NO. 193, SEQ ID NO. 195, SEQ ID NO. 197, SEQ ID NO. 199, SEQ ID NO. 201, SEQ ID NO. 203, SEQ ID NO. 205, SEQ ID NO. 207, SEQ ID NO. 209, SEQ ID NO. 211, SEQ ID NO. 213, SEQ ID NO. 215, SEQ ID NO. 217, SEQ ID NO. 219, SEQ ID NO. 221, SEQ ID NO. 223, SEQ ID NO. 225, SEQ ID NO. 227, SEQ ID NO. 229, SEQ ID NO. 231, SEQ ID NO. 233, SEQ ID NO. 235, SEQ ID NO. 237, SEQ ID NO. 239, SEQ ID NO. 241, 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 95% 동일한 중쇄 가변 도메인 서열, 및 SEQ ID NO. 2, SEQ ID NO. 4, SEQ ID NO. 6, SEQ ID NO. 8, SEQ ID NO. 10, SEQ ID NO. 12, SEQ ID NO. 14, SEQ ID NO. 16, SEQ ID NO. 18, SEQ ID NO. 20, SEQ ID NO. 22, SEQ ID NO. 24, SEQ ID NO. 26, SEQ ID NO. 28, SEQ ID NO. 30, SEQ ID NO. 32, SEQ ID NO. 34, SEQ ID NO. 36, SEQ ID NO. 38, SEQ ID NO. 40, SEQ ID NO. 42, SEQ ID NO. 44, SEQ ID NO. 46, SEQ ID NO. 48, SEQ ID NO. 50, SEQ ID NO. 52, SEQ ID NO. 54, SEQ ID NO. 56, SEQ ID NO. 58, SEQ ID NO. 60, SEQ ID NO. 62, SEQ ID NO. 64, SEQ ID NO. 66, SEQ ID NO. 68, SEQ ID NO. 70, SEQ ID NO. 72, SEQ ID NO. 74, SEQ ID NO. 76, SEQ ID NO. 78, SEQ ID NO. 80, SEQ ID NO. 82, SEQ ID NO. 84, SEQ ID NO. 86, SEQ ID NO. 88, SEQ ID NO. 90, SEQ ID NO. 92, SEQ ID NO. 94, SEQ ID NO. 96, SEQ ID NO. 98, SEQ ID NO. 100, SEQ ID NO. 102, SEQ ID NO. 104, SEQ ID NO. 106, SEQ ID NO. 108, SEQ ID NO. 110, SEQ ID NO. 112, SEQ ID NO. 114, SEQ ID NO. 116, SEQ ID NO. 118, SEQ ID NO. 120, SEQ ID NO. 122, SEQ ID NO. 124, SEQ ID NO. 126, SEQ ID NO. 128, SEQ ID NO. 130, SEQ ID NO. 132, SEQ ID NO. 134, SEQ ID NO. 136, SEQ ID NO. 138, SEQ ID NO. 140, SEQ ID NO. 142, SEQ ID NO. 144, SEQ ID NO. 146, SEQ ID NO. 148, SEQ ID NO. 150, SEQ ID NO. 152, SEQ ID NO. 154, SEQ ID NO. 156, SEQ ID NO. 158, SEQ ID NO. 160, SEQ ID NO. 162, SEQ ID NO. 164, SEQ ID NO. 166, SEQ ID NO. 168, SEQ ID NO. 170, SEQ ID NO. 172, SEQ ID NO. 174, SEQ ID NO. 176, SEQ ID NO. 178, SEQ ID NO. 180, SEQ ID NO. 182, SEQ ID NO. 184, SEQ ID NO. 186, SEQ ID NO. 188, SEQ ID NO. 190, SEQ ID NO. 192, SEQ ID NO. 194, SEQ ID NO. 196, SEQ ID NO. 198, SEQ ID NO. 200, SEQ ID NO. 202, SEQ ID NO. 204, SEQ ID NO. 206, SEQ ID NO. 208, SEQ ID NO. 210, SEQ ID NO. 212, SEQ ID NO. 214, SEQ ID NO. 216, SEQ ID NO. 218, SEQ ID NO. 220, SEQ ID NO. 222, SEQ ID NO. 224, SEQ ID NO. 226, SEQ ID NO. 228, SEQ ID NO. 230, SEQ ID NO. 232, SEQ ID NO. 234, SEQ ID NO. 236, SEQ ID NO. 238, SEQ ID NO. 240, SEQ ID NO. 242, 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 95% 동일한 경쇄 가변 도메인 서열을 갖는다. 바람직하게는, 완전 인간 단일쇄 항체는 중쇄 가변 도메인 영역 및 경쇄 가변 도메인 영역 둘 모두

를 가지며, 상기 단일쇄 완전 인간 항체는 SEQ ID NO. 1/SEQ ID NO. 2, SEQ ID NO. 3/SEQ ID NO. 4, SEQ ID NO. 5/SEQ ID NO. 6, SEQ ID NO. 7/SEQ ID NO. 8, SEQ ID NO. 9/SEQ ID NO. 10, SEQ ID NO. 11/SEQ ID NO. 12, SEQ ID NO. 13/SEQ ID NO. 14, SEQ ID NO. 15/SEQ ID NO. 16, SEQ ID NO. 17/SEQ ID NO. 18, SEQ ID NO. 19/SEQ ID NO. 20, SEQ ID NO. 21/SEQ ID NO. 22, SEQ ID NO. 23/SEQ ID NO. 24, SEQ ID NO. 25/SEQ ID NO. 26, SEQ ID NO. 27/SEQ ID NO. 28, SEQ ID NO. 29/SEQ ID NO. 30, SEQ ID NO. 31/SEQ ID NO. 32, SEQ ID NO. 33/SEQ ID NO. 34, SEQ ID NO. 35/SEQ ID NO. 36, SEQ ID NO. 37/SEQ ID NO. 38, SEQ ID NO. 39/SEQ ID NO. 40, SEQ ID NO. 41/SEQ ID NO. 42, SEQ ID NO. 43/SEQ ID NO. 44, SEQ ID NO. 45/SEQ ID NO. 46, SEQ ID NO. 47/SEQ ID NO. 48, SEQ ID NO. 49/SEQ ID NO. 50, SEQ ID NO. 51/SEQ ID NO. 52, SEQ ID NO. 53/SEQ ID NO. 54, SEQ ID NO. 55/SEQ ID NO. 56, SEQ ID NO. 57/SEQ ID NO. 58, SEQ ID NO. 59/SEQ ID NO. 60, SEQ ID NO. 61/SEQ ID NO. 62, SEQ ID NO. 63/SEQ ID NO. 64, SEQ ID NO. 65/SEQ ID NO. 66, SEQ ID NO. 67/SEQ ID NO. 68, SEQ ID NO. 69/SEQ ID NO. 70, SEQ ID NO. 71/SEQ ID NO. 72, SEQ ID NO. 73/SEQ ID NO. 74, SEQ ID NO. 75/SEQ ID NO. 76, SEQ ID NO. 77/SEQ ID NO. 78, SEQ ID NO. 79/SEQ ID NO. 80, SEQ ID NO. 81/SEQ ID NO. 82, SEQ ID NO. 83/SEQ ID NO. 84, SEQ ID NO. 85/SEQ ID NO. 86, SEQ ID NO. 87/SEQ ID NO. 88, SEQ ID NO. 89/SEQ ID NO. 90, SEQ ID NO. 91/SEQ ID NO. 92, SEQ ID NO. 93/SEQ ID NO. 94, SEQ ID NO. 95/SEQ ID NO. 96, SEQ ID NO. 97/SEQ ID NO. 98, SEQ ID NO. 99/SEQ ID NO. 100, SEQ ID NO. 101/SEQ ID NO. 102, SEQ ID NO. 103/SEQ ID NO. 104, SEQ ID NO. 105/SEQ ID NO. 106, SEQ ID NO. 107/SEQ ID NO. 108, SEQ ID NO. 109/SEQ ID NO. 110, SEQ ID NO. 111/SEQ ID NO. 112, SEQ ID NO. 113/SEQ ID NO. 114, SEQ ID NO. 115/SEQ ID NO. 116, SEQ ID NO. 117/SEQ ID NO. 118, SEQ ID NO. 119/SEQ ID NO. 120, SEQ ID NO. 121/SEQ ID NO. 122, SEQ ID NO. 123/SEQ ID NO. 124, SEQ ID NO. 125/SEQ ID NO. 126, SEQ ID NO. 127/SEQ ID NO. 128, SEQ ID NO. 129/SEQ ID NO. 130, SEQ ID NO. 131/SEQ ID NO. 132, SEQ ID NO. 133/SEQ ID NO. 134, SEQ ID NO. 135/SEQ ID NO. 136, SEQ ID NO. 137/SEQ ID NO. 138, SEQ ID NO. 139/SEQ ID NO. 140, SEQ ID NO. 141/SEQ ID NO. 142, SEQ ID NO. 143/SEQ ID NO. 144, SEQ ID NO. 145/SEQ ID NO. 146, SEQ ID NO. 147/SEQ ID NO. 148, SEQ ID NO. 149/SEQ ID NO. 150, SEQ ID NO. 151/SEQ ID NO. 152, SEQ ID NO. 153/SEQ ID NO. 154, SEQ ID NO. 155/SEQ ID NO. 156, SEQ ID NO. 157/SEQ ID NO. 158, SEQ ID NO. 159/SEQ ID NO. 160, SEQ ID NO. 161/SEQ ID NO. 162, SEQ ID NO. 163/SEQ ID NO. 164, SEQ ID NO. 165/SEQ ID NO. 166, SEQ ID NO. 167/SEQ ID NO. 168, SEQ ID NO. 169/SEQ ID NO. 170, SEQ ID NO. 171/SEQ ID NO. 172, SEQ ID NO. 173/SEQ ID NO. 174, SEQ ID NO. 175/SEQ ID NO. 176, SEQ ID NO. 177/SEQ ID NO. 178, SEQ ID NO. 179/SEQ ID NO. 180, SEQ ID NO. 181/SEQ ID NO. 182, SEQ ID NO. 183/SEQ ID NO. 184, SEQ ID NO. 185/SEQ ID NO. 186, SEQ ID NO. 187/SEQ ID NO. 188, SEQ ID NO. 189/SEQ ID NO. 190, SEQ ID NO. 191/SEQ ID NO. 192, SEQ ID NO. 193/SEQ ID NO. 194, SEQ ID NO. 195/SEQ ID NO. 196, SEQ ID NO. 197/SEQ ID NO. 198, SEQ ID NO. 199/SEQ ID NO. 200, SEQ ID NO. 201/SEQ ID NO. 202, SEQ ID NO. 203/SEQ ID NO. 204, SEQ ID NO. 205/SEQ ID NO. 206, SEQ ID NO. 207/SEQ ID NO. 208, SEQ ID NO. 209/SEQ ID NO. 210, SEQ ID NO. 211/SEQ ID NO. 212, SEQ ID NO. 213/SEQ ID NO. 214, SEQ ID NO. 215/SEQ ID NO. 216, SEQ ID NO. 217/SEQ ID NO. 218, SEQ ID NO. 219/SEQ ID NO. 220, SEQ ID NO. 221/SEQ ID NO. 222, SEQ ID NO. 223/SEQ ID NO. 224, SEQ ID NO. 225/SEQ ID NO. 226, SEQ ID NO. 227/SEQ ID NO. 228, SEQ ID NO. 229/SEQ ID NO. 230, SEQ ID NO. 231/SEQ ID NO. 232, SEQ ID NO. 233/SEQ ID NO. 234, SEQ ID NO. 235/SEQ ID NO. 236, SEQ ID NO. 237/SEQ ID NO. 238, SEQ ID NO. 239/SEQ ID NO. 240, SEQ ID NO. 241/SEQ ID NO. 242, 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 중쇄/경쇄 가변 도메인 서열을 갖는다.

[0021] 본 발명의 개시는 유효량의 항-PD-L1 폴리펩티드를 투여하는 것을 포함하는 광범위한 포유동물 암 또는 염증성 질병 및 자가면역 질병을 치료하는 방법을 추가로 제공하며, 상기 항-PD-L1 폴리펩티드는 적어도 10^{-6} M의 결합 친화성으로 PD-L1 에피토프에 결합하는 IgG 클래스의 완전 인간 항체, 중쇄로부터의 가변 도메인 영역 및 경쇄로부터의 가변 도메인 영역을 갖는 Fab 완전 인간 항체 단편, 중쇄로부터의 가변 도메인 영역 및 경쇄로부터의 가변 도메인 영역 및 중쇄 및 경쇄 가변 도메인 영역을 연결하는 펩티드 링커를 갖는 단일쇄 인간 항체, 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0022] 상기 완전 인간 항체는 SEQ ID NO. 1, SEQ ID NO. 3, SEQ ID NO. 5, SEQ ID NO. 7, SEQ ID NO. 9, SEQ ID NO. 11, SEQ ID NO. 13, SEQ ID NO. 15, SEQ ID NO. 17, SEQ ID NO. 19, SEQ ID NO. 21, SEQ ID NO. 23, SEQ ID NO. 25, SEQ ID NO. 27, SEQ ID NO. 29, SEQ ID NO. 31, SEQ ID NO. 33, SEQ ID NO. 35, SEQ ID NO. 37, SEQ ID NO. 39, SEQ ID NO. 41, SEQ ID NO. 43, SEQ ID NO. 45, SEQ ID NO. 47, SEQ ID NO. 49, SEQ ID NO. 51, SEQ ID NO. 53, SEQ ID NO. 55, SEQ ID NO. 57, SEQ ID NO. 59, SEQ ID NO. 61, SEQ ID NO. 63, SEQ ID NO. 65, SEQ ID NO. 67, SEQ ID NO. 69, SEQ ID NO. 71, SEQ ID NO. 73, SEQ ID NO. 75, SEQ ID NO. 77, SEQ ID

NO. 79, SEQ ID NO. 81, SEQ ID NO. 83, SEQ ID NO. 85, SEQ ID NO. 87, SEQ ID NO. 89, SEQ ID NO. 91, SEQ ID NO. 93, SEQ ID NO. 95, SEQ ID NO. 97, SEQ ID NO. 99, SEQ ID NO. 101, SEQ ID NO. 103, SEQ ID NO. 105, SEQ ID NO. 107, SEQ ID NO. 109, SEQ ID NO. 111, SEQ ID NO. 113, SEQ ID NO. 115, SEQ ID NO. 117, SEQ ID NO. 119, SEQ ID NO. 121, SEQ ID NO. 123, SEQ ID NO. 125, SEQ ID NO. 127, SEQ ID NO. 129, SEQ ID NO. 131, SEQ ID NO. 133, SEQ ID NO. 135, SEQ ID NO. 137, SEQ ID NO. 139, SEQ ID NO. 141, SEQ ID NO. 143, SEQ ID NO. 145, SEQ ID NO. 147, SEQ ID NO. 149, SEQ ID NO. 151, SEQ ID NO. 153, SEQ ID NO. 155, SEQ ID NO. 157, SEQ ID NO. 159, SEQ ID NO. 161, SEQ ID NO. 163, SEQ ID NO. 165, SEQ ID NO. 167, SEQ ID NO. 169, SEQ ID NO. 171, SEQ ID NO. 173, SEQ ID NO. 175, SEQ ID NO. 177, SEQ ID NO. 179, SEQ ID NO. 181, SEQ ID NO. 183, SEQ ID NO. 185, SEQ ID NO. 187, SEQ ID NO. 189, SEQ ID NO. 191, SEQ ID NO. 193, SEQ ID NO. 195, SEQ ID NO. 197, SEQ ID NO. 199, SEQ ID NO. 201, SEQ ID NO. 203, SEQ ID NO. 205, SEQ ID NO. 207, SEQ ID NO. 209, SEQ ID NO. 211, SEQ ID NO. 213, SEQ ID NO. 215, SEQ ID NO. 217, SEQ ID NO. 219, SEQ ID NO. 221, SEQ ID NO. 223, SEQ ID NO. 225, SEQ ID NO. 227, SEQ ID NO. 229, SEQ ID NO. 231, SEQ ID NO. 233, SEQ ID NO. 235, SEQ ID NO. 237, SEQ ID NO. 239, SEQ ID NO. 241, 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 95% 동일한 중쇄 가변 도메인 서열, 및 SEQ ID NO. 2, SEQ ID NO. 4, SEQ ID NO. 6, SEQ ID NO. 8, SEQ ID NO. 10, SEQ ID NO. 12, SEQ ID NO. 14, SEQ ID NO. 16, SEQ ID NO. 18, SEQ ID NO. 20, SEQ ID NO. 22, SEQ ID NO. 24, SEQ ID NO. 26, SEQ ID NO. 28, SEQ ID NO. 30, SEQ ID NO. 32, SEQ ID NO. 34, SEQ ID NO. 36, SEQ ID NO. 38, SEQ ID NO. 40, SEQ ID NO. 42, SEQ ID NO. 44, SEQ ID NO. 46, SEQ ID NO. 48, SEQ ID NO. 50, SEQ ID NO. 52, SEQ ID NO. 54, SEQ ID NO. 56, SEQ ID NO. 58, SEQ ID NO. 60, SEQ ID NO. 62, SEQ ID NO. 64, SEQ ID NO. 66, SEQ ID NO. 68, SEQ ID NO. 70, SEQ ID NO. 72, SEQ ID NO. 74, SEQ ID NO. 76, SEQ ID NO. 78, SEQ ID NO. 80, SEQ ID NO. 82, SEQ ID NO. 84, SEQ ID NO. 86, SEQ ID NO. 88, SEQ ID NO. 90, SEQ ID NO. 92, SEQ ID NO. 94, SEQ ID NO. 96, SEQ ID NO. 98, SEQ ID NO. 100, SEQ ID NO. 102, SEQ ID NO. 104, SEQ ID NO. 106, SEQ ID NO. 108, SEQ ID NO. 110, SEQ ID NO. 112, SEQ ID NO. 114, SEQ ID NO. 116, SEQ ID NO. 118, SEQ ID NO. 120, SEQ ID NO. 122, SEQ ID NO. 124, SEQ ID NO. 126, SEQ ID NO. 128, SEQ ID NO. 130, SEQ ID NO. 132, SEQ ID NO. 134, SEQ ID NO. 136, SEQ ID NO. 138, SEQ ID NO. 140, SEQ ID NO. 142, SEQ ID NO. 144, SEQ ID NO. 146, SEQ ID NO. 148, SEQ ID NO. 150, SEQ ID NO. 152, SEQ ID NO. 154, SEQ ID NO. 156, SEQ ID NO. 158, SEQ ID NO. 160, SEQ ID NO. 162, SEQ ID NO. 164, SEQ ID NO. 166, SEQ ID NO. 168, SEQ ID NO. 170, SEQ ID NO. 172, SEQ ID NO. 174, SEQ ID NO. 176, SEQ ID NO. 178, SEQ ID NO. 180, SEQ ID NO. 182, SEQ ID NO. 184, SEQ ID NO. 186, SEQ ID NO. 188, SEQ ID NO. 190, SEQ ID NO. 192, SEQ ID NO. 194, SEQ ID NO. 196, SEQ ID NO. 198, SEQ ID NO. 200, SEQ ID NO. 202, SEQ ID NO. 204, SEQ ID NO. 206, SEQ ID NO. 208, SEQ ID NO. 210, SEQ ID NO. 212, SEQ ID NO. 214, SEQ ID NO. 216, SEQ ID NO. 218, SEQ ID NO. 220, SEQ ID NO. 222, SEQ ID NO. 224, SEQ ID NO. 226, SEQ ID NO. 228, SEQ ID NO. 230, SEQ ID NO. 232, SEQ ID NO. 234, SEQ ID NO. 236, SEQ ID NO. 238, SEQ ID NO. 240, SEQ ID NO. 242, 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 95% 동일한 경쇄 가변 도메인 서열을 갖고;

[0023] 상기 Fab 완전 인간 항체 단편은 SEQ ID NO. 1, SEQ ID NO. 3, SEQ ID NO. 5, SEQ ID NO. 7, SEQ ID NO. 9, SEQ ID NO. 11, SEQ ID NO. 13, SEQ ID NO. 15, SEQ ID NO. 17, SEQ ID NO. 19, SEQ ID NO. 21, SEQ ID NO. 23, SEQ ID NO. 25, SEQ ID NO. 27, SEQ ID NO. 29, SEQ ID NO. 31, SEQ ID NO. 33, SEQ ID NO. 35, SEQ ID NO. 37, SEQ ID NO. 39, SEQ ID NO. 41, SEQ ID NO. 43, SEQ ID NO. 45, SEQ ID NO. 47, SEQ ID NO. 49, SEQ ID NO. 51, SEQ ID NO. 53, SEQ ID NO. 55, SEQ ID NO. 57, SEQ ID NO. 59, SEQ ID NO. 61, SEQ ID NO. 63, SEQ ID NO. 65, SEQ ID NO. 67, SEQ ID NO. 69, SEQ ID NO. 71, SEQ ID NO. 73, SEQ ID NO. 75, SEQ ID NO. 77, SEQ ID NO. 79, SEQ ID NO. 81, SEQ ID NO. 83, SEQ ID NO. 85, SEQ ID NO. 87, SEQ ID NO. 89, SEQ ID NO. 91, SEQ ID NO. 93, SEQ ID NO. 95, SEQ ID NO. 97, SEQ ID NO. 99, SEQ ID NO. 101, SEQ ID NO. 103, SEQ ID NO. 105, SEQ ID NO. 107, SEQ ID NO. 109, SEQ ID NO. 111, SEQ ID NO. 113, SEQ ID NO. 115, SEQ ID NO. 117, SEQ ID NO. 119, SEQ ID NO. 121, SEQ ID NO. 123, SEQ ID NO. 125, SEQ ID NO. 127, SEQ ID NO. 129, SEQ ID NO. 131, SEQ ID NO. 133, SEQ ID NO. 135, SEQ ID NO. 137, SEQ ID NO. 139, SEQ ID NO. 141, SEQ ID NO. 143, SEQ ID NO. 145, SEQ ID NO. 147, SEQ ID NO. 149, SEQ ID NO. 151, SEQ ID NO. 153, SEQ ID NO. 155, SEQ ID NO. 157, SEQ ID NO. 159, SEQ ID NO. 161, SEQ ID NO. 163, SEQ ID NO. 165, SEQ ID NO. 167, SEQ ID NO. 169, SEQ ID NO. 171, SEQ ID NO. 173, SEQ ID NO. 175, SEQ ID NO. 177, SEQ ID NO. 179, SEQ ID NO. 181, SEQ ID NO. 183, SEQ ID NO. 185, SEQ ID NO. 187, SEQ ID NO. 189, SEQ ID NO. 191, SEQ ID NO. 193, SEQ ID NO. 195, SEQ ID NO. 197, SEQ ID NO. 199, SEQ ID NO. 201, SEQ ID NO. 203, SEQ ID NO.

205, SEQ ID NO. 207, SEQ ID NO. 209, SEQ ID NO. 211, SEQ ID NO. 213, SEQ ID NO. 215, SEQ ID NO. 217, SEQ ID NO. 219, SEQ ID NO. 221, SEQ ID NO. 223, SEQ ID NO. 225, SEQ ID NO. 227, SEQ ID NO. 229, SEQ ID NO. 231, SEQ ID NO. 233, SEQ ID NO. 235, SEQ ID NO. 237, SEQ ID NO. 239, SEQ ID NO. 241, 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 95% 동일한 중쇄 가변 도메인 서열, 및 SEQ ID NO. 2, SEQ ID NO. 4, SEQ ID NO. 6, SEQ ID NO. 8, SEQ ID NO. 10, SEQ ID NO. 12, SEQ ID NO. 14, SEQ ID NO. 16, SEQ ID NO. 18, SEQ ID NO. 20, SEQ ID NO. 22, SEQ ID NO. 24, SEQ ID NO. 26, SEQ ID NO. 28, SEQ ID NO. 30, SEQ ID NO. 32, SEQ ID NO. 34, SEQ ID NO. 36, SEQ ID NO. 38, SEQ ID NO. 40, SEQ ID NO. 42, SEQ ID NO. 44, SEQ ID NO. 46, SEQ ID NO. 48, SEQ ID NO. 50, SEQ ID NO. 52, SEQ ID NO. 54, SEQ ID NO. 56, SEQ ID NO. 58, SEQ ID NO. 60, SEQ ID NO. 62, SEQ ID NO. 64, SEQ ID NO. 66, SEQ ID NO. 68, SEQ ID NO. 70, SEQ ID NO. 72, SEQ ID NO. 74, SEQ ID NO. 76, SEQ ID NO. 78, SEQ ID NO. 80, SEQ ID NO. 82, SEQ ID NO. 84, SEQ ID NO. 86, SEQ ID NO. 88, SEQ ID NO. 90, SEQ ID NO. 92, SEQ ID NO. 94, SEQ ID NO. 96, SEQ ID NO. 98, SEQ ID NO. 100, SEQ ID NO. 102, SEQ ID NO. 104, SEQ ID NO. 106, SEQ ID NO. 108, SEQ ID NO. 110, SEQ ID NO. 112, SEQ ID NO. 114, SEQ ID NO. 116, SEQ ID NO. 118, SEQ ID NO. 120, SEQ ID NO. 122, SEQ ID NO. 124, SEQ ID NO. 126, SEQ ID NO. 128, SEQ ID NO. 130, SEQ ID NO. 132, SEQ ID NO. 134, SEQ ID NO. 136, SEQ ID NO. 138, SEQ ID NO. 140, SEQ ID NO. 142, SEQ ID NO. 144, SEQ ID NO. 146, SEQ ID NO. 148, SEQ ID NO. 150, SEQ ID NO. 152, SEQ ID NO. 154, SEQ ID NO. 156, SEQ ID NO. 158, SEQ ID NO. 160, SEQ ID NO. 162, SEQ ID NO. 164, SEQ ID NO. 166, SEQ ID NO. 168, SEQ ID NO. 170, SEQ ID NO. 172, SEQ ID NO. 174, SEQ ID NO. 176, SEQ ID NO. 178, SEQ ID NO. 180, SEQ ID NO. 182, SEQ ID NO. 184, SEQ ID NO. 186, SEQ ID NO. 188, SEQ ID NO. 190, SEQ ID NO. 192, SEQ ID NO. 194, SEQ ID NO. 196, SEQ ID NO. 198, SEQ ID NO. 200, SEQ ID NO. 202, SEQ ID NO. 204, SEQ ID NO. 206, SEQ ID NO. 208, SEQ ID NO. 210, SEQ ID NO. 212, SEQ ID NO. 214, SEQ ID NO. 216, SEQ ID NO. 218, SEQ ID NO. 220, SEQ ID NO. 222, SEQ ID NO. 224, SEQ ID NO. 226, SEQ ID NO. 228, SEQ ID NO. 230, SEQ ID NO. 232, SEQ ID NO. 234, SEQ ID NO. 236, SEQ ID NO. 238, SEQ ID NO. 240, SEQ ID NO. 242, 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 95% 동일한 경쇄 가변 도메인 서열을 갖고;

[0024] 상기 단일쇄 인간 항체는 SEQ ID NO. 1, SEQ ID NO. 3, SEQ ID NO. 5, SEQ ID NO. 7, SEQ ID NO. 9, SEQ ID NO. 11, SEQ ID NO. 13, SEQ ID NO. 15, SEQ ID NO. 17, SEQ ID NO. 19, SEQ ID NO. 21, SEQ ID NO. 23, SEQ ID NO. 25, SEQ ID NO. 27, SEQ ID NO. 29, SEQ ID NO. 31, SEQ ID NO. 33, SEQ ID NO. 35, SEQ ID NO. 37, SEQ ID NO. 39, SEQ ID NO. 41, SEQ ID NO. 43, SEQ ID NO. 45, SEQ ID NO. 47, SEQ ID NO. 49, SEQ ID NO. 51, SEQ ID NO. 53, SEQ ID NO. 55, SEQ ID NO. 57, SEQ ID NO. 59, SEQ ID NO. 61, SEQ ID NO. 63, SEQ ID NO. 65, SEQ ID NO. 67, SEQ ID NO. 69, SEQ ID NO. 71, SEQ ID NO. 73, SEQ ID NO. 75, SEQ ID NO. 77, SEQ ID NO. 79, SEQ ID NO. 81, SEQ ID NO. 83, SEQ ID NO. 85, SEQ ID NO. 87, SEQ ID NO. 89, SEQ ID NO. 91, SEQ ID NO. 93, SEQ ID NO. 95, SEQ ID NO. 97, SEQ ID NO. 99, SEQ ID NO. 101, SEQ ID NO. 103, SEQ ID NO. 105, SEQ ID NO. 107, SEQ ID NO. 109, SEQ ID NO. 111, SEQ ID NO. 113, SEQ ID NO. 115, SEQ ID NO. 117, SEQ ID NO. 119, SEQ ID NO. 121, SEQ ID NO. 123, SEQ ID NO. 125, SEQ ID NO. 127, SEQ ID NO. 129, SEQ ID NO. 131, SEQ ID NO. 133, SEQ ID NO. 135, SEQ ID NO. 137, SEQ ID NO. 139, SEQ ID NO. 141, SEQ ID NO. 143, SEQ ID NO. 145, SEQ ID NO. 147, SEQ ID NO. 149, SEQ ID NO. 151, SEQ ID NO. 153, SEQ ID NO. 155, SEQ ID NO. 157, SEQ ID NO. 159, SEQ ID NO. 161, SEQ ID NO. 163, SEQ ID NO. 165, SEQ ID NO. 167, SEQ ID NO. 169, SEQ ID NO. 171, SEQ ID NO. 173, SEQ ID NO. 175, SEQ ID NO. 177, SEQ ID NO. 179, SEQ ID NO. 181, SEQ ID NO. 183, SEQ ID NO. 185, SEQ ID NO. 187, SEQ ID NO. 189, SEQ ID NO. 191, SEQ ID NO. 193, SEQ ID NO. 195, SEQ ID NO. 197, SEQ ID NO. 199, SEQ ID NO. 201, SEQ ID NO. 203, SEQ ID NO. 205, SEQ ID NO. 207, SEQ ID NO. 209, SEQ ID NO. 211, SEQ ID NO. 213, SEQ ID NO. 215, SEQ ID NO. 217, SEQ ID NO. 219, SEQ ID NO. 221, SEQ ID NO. 223, SEQ ID NO. 225, SEQ ID NO. 227, SEQ ID NO. 229, SEQ ID NO. 231, SEQ ID NO. 233, SEQ ID NO. 235, SEQ ID NO. 237, SEQ ID NO. 239, SEQ ID NO. 241, 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 95% 동일한 중쇄 가변 도메인 서열, 및 SEQ ID NO. 2, SEQ ID NO. 4, SEQ ID NO. 6, SEQ ID NO. 8, SEQ ID NO. 10, SEQ ID NO. 12, SEQ ID NO. 14, SEQ ID NO. 16, SEQ ID NO. 18, SEQ ID NO. 20, SEQ ID NO. 22, SEQ ID NO. 24, SEQ ID NO. 26, SEQ ID NO. 28, SEQ ID NO. 30, SEQ ID NO. 32, SEQ ID NO. 34, SEQ ID NO. 36, SEQ ID NO. 38, SEQ ID NO. 40, SEQ ID NO. 42, SEQ ID NO. 44, SEQ ID NO. 46, SEQ ID NO. 48, SEQ ID NO. 50, SEQ ID NO. 52, SEQ ID NO. 54, SEQ ID NO. 56, SEQ ID NO. 58, SEQ ID NO. 60, SEQ ID NO. 62, SEQ ID NO. 64, SEQ ID NO. 66, SEQ ID NO. 68, SEQ ID NO. 70, SEQ ID NO. 72, SEQ ID NO. 74, SEQ ID NO. 76, SEQ ID NO. 78, SEQ ID NO. 80, SEQ ID NO. 82, SEQ ID NO. 84, SEQ

ID NO. 86, SEQ ID NO. 88, SEQ ID NO. 90, SEQ ID NO. 92, SEQ ID NO. 94, SEQ ID NO. 96, SEQ ID NO. 98, SEQ ID NO. 100, SEQ ID NO. 102, SEQ ID NO. 104, SEQ ID NO. 106, SEQ ID NO. 108, SEQ ID NO. 110, SEQ ID NO. 112, SEQ ID NO. 114, SEQ ID NO. 116, SEQ ID NO. 118, SEQ ID NO. 120, SEQ ID NO. 122, SEQ ID NO. 124, SEQ ID NO. 126, SEQ ID NO. 128, SEQ ID NO. 130, SEQ ID NO. 132, SEQ ID NO. 134, SEQ ID NO. 136, SEQ ID NO. 138, SEQ ID NO. 140, SEQ ID NO. 142, SEQ ID NO. 144, SEQ ID NO. 146, SEQ ID NO. 148, SEQ ID NO. 150, SEQ ID NO. 152, SEQ ID NO. 154, SEQ ID NO. 156, SEQ ID NO. 158, SEQ ID NO. 160, SEQ ID NO. 162, SEQ ID NO. 164, SEQ ID NO. 166, SEQ ID NO. 168, SEQ ID NO. 170, SEQ ID NO. 172, SEQ ID NO. 174, SEQ ID NO. 176, SEQ ID NO. 178, SEQ ID NO. 180, SEQ ID NO. 182, SEQ ID NO. 184, SEQ ID NO. 186, SEQ ID NO. 188, SEQ ID NO. 190, SEQ ID NO. 192, SEQ ID NO. 194, SEQ ID NO. 196, SEQ ID NO. 198, SEQ ID NO. 200, SEQ ID NO. 202, SEQ ID NO. 204, SEQ ID NO. 206, SEQ ID NO. 208, SEQ ID NO. 210, SEQ ID NO. 212, SEQ ID NO. 214, SEQ ID NO. 216, SEQ ID NO. 218, SEQ ID NO. 220, SEQ ID NO. 222, SEQ ID NO. 224, SEQ ID NO. 226, SEQ ID NO. 228, SEQ ID NO. 230, SEQ ID NO. 232, SEQ ID NO. 234, SEQ ID NO. 236, SEQ ID NO. 238, SEQ ID NO. 240, SEQ ID NO. 242, 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 95% 동일한 경쇄 가변 도메인 서열을 갖는다.

[0025] 바람직하게는, 완전 인간 항체는 중쇄 및 경쇄 둘 모두를 가지며, 상기 항체는 SEQ ID NO. 1/SEQ ID NO. 2, SEQ ID NO. 3/SEQ ID NO. 4, SEQ ID NO. 5/SEQ ID NO. 6, SEQ ID NO. 7/SEQ ID NO. 8, SEQ ID NO. 9/SEQ ID NO. 10, SEQ ID NO. 11/SEQ ID NO. 12, SEQ ID NO. 13/SEQ ID NO. 14, SEQ ID NO. 15/SEQ ID NO. 16, SEQ ID NO. 17/SEQ ID NO. 18, SEQ ID NO. 19/SEQ ID NO. 20, SEQ ID NO. 21/SEQ ID NO. 22, SEQ ID NO. 23/SEQ ID NO. 24, SEQ ID NO. 25/SEQ ID NO. 26, SEQ ID NO. 27/SEQ ID NO. 28, SEQ ID NO. 29/SEQ ID NO. 30, SEQ ID NO. 31/SEQ ID NO. 32, SEQ ID NO. 33/SEQ ID NO. 34, SEQ ID NO. 35/SEQ ID NO. 36, SEQ ID NO. 37/SEQ ID NO. 38, SEQ ID NO. 39/SEQ ID NO. 40, SEQ ID NO. 41/SEQ ID NO. 42, SEQ ID NO. 43/SEQ ID NO. 44, SEQ ID NO. 45/SEQ ID NO. 46, SEQ ID NO. 47/SEQ ID NO. 48, SEQ ID NO. 49/SEQ ID NO. 50, SEQ ID NO. 51/SEQ ID NO. 52, SEQ ID NO. 53/SEQ ID NO. 54, SEQ ID NO. 55/SEQ ID NO. 56, SEQ ID NO. 57/SEQ ID NO. 58, SEQ ID NO. 59/SEQ ID NO. 60, SEQ ID NO. 61/SEQ ID NO. 62, SEQ ID NO. 63/SEQ ID NO. 64, SEQ ID NO. 65/SEQ ID NO. 66, SEQ ID NO. 67/SEQ ID NO. 68, SEQ ID NO. 69/SEQ ID NO. 70, SEQ ID NO. 71/SEQ ID NO. 72, SEQ ID NO. 73/SEQ ID NO. 74, SEQ ID NO. 75/SEQ ID NO. 76, SEQ ID NO. 77/SEQ ID NO. 78, SEQ ID NO. 79/SEQ ID NO. 80, SEQ ID NO. 81/SEQ ID NO. 82, SEQ ID NO. 83/SEQ ID NO. 84, SEQ ID NO. 85/SEQ ID NO. 86, SEQ ID NO. 87/SEQ ID NO. 88, SEQ ID NO. 89/SEQ ID NO. 90, SEQ ID NO. 91/SEQ ID NO. 92, SEQ ID NO. 93/SEQ ID NO. 94, SEQ ID NO. 95/SEQ ID NO. 96, SEQ ID NO. 97/SEQ ID NO. 98, SEQ ID NO. 99/SEQ ID NO. 100, SEQ ID NO. 101/SEQ ID NO. 102, SEQ ID NO. 103/SEQ ID NO. 104, SEQ ID NO. 105/SEQ ID NO. 106, SEQ ID NO. 107/SEQ ID NO. 108, SEQ ID NO. 109/SEQ ID NO. 110, SEQ ID NO. 111/SEQ ID NO. 112, SEQ ID NO. 113/SEQ ID NO. 114, SEQ ID NO. 115/SEQ ID NO. 116, SEQ ID NO. 117/SEQ ID NO. 118, SEQ ID NO. 119/SEQ ID NO. 120, SEQ ID NO. 121/SEQ ID NO. 122, SEQ ID NO. 123/SEQ ID NO. 124, SEQ ID NO. 125/SEQ ID NO. 126, SEQ ID NO. 127/SEQ ID NO. 128, SEQ ID NO. 129/SEQ ID NO. 130, SEQ ID NO. 131/SEQ ID NO. 132, SEQ ID NO. 133/SEQ ID NO. 134, SEQ ID NO. 135/SEQ ID NO. 136, SEQ ID NO. 137/SEQ ID NO. 138, SEQ ID NO. 139/SEQ ID NO. 140, SEQ ID NO. 141/SEQ ID NO. 142, SEQ ID NO. 143/SEQ ID NO. 144, SEQ ID NO. 145/SEQ ID NO. 146, SEQ ID NO. 147/SEQ ID NO. 148, SEQ ID NO. 149/SEQ ID NO. 150, SEQ ID NO. 151/SEQ ID NO. 152, SEQ ID NO. 153/SEQ ID NO. 154, SEQ ID NO. 155/SEQ ID NO. 156, SEQ ID NO. 157/SEQ ID NO. 158, SEQ ID NO. 159/SEQ ID NO. 160, SEQ ID NO. 161/SEQ ID NO. 162, SEQ ID NO. 163/SEQ ID NO. 164, SEQ ID NO. 165/SEQ ID NO. 166, SEQ ID NO. 167/SEQ ID NO. 168, SEQ ID NO. 169/SEQ ID NO. 170, SEQ ID NO. 171/SEQ ID NO. 172, SEQ ID NO. 173/SEQ ID NO. 174, SEQ ID NO. 175/SEQ ID NO. 176, SEQ ID NO. 177/SEQ ID NO. 178, SEQ ID NO. 179/SEQ ID NO. 180, SEQ ID NO. 181/SEQ ID NO. 182, SEQ ID NO. 183/SEQ ID NO. 184, SEQ ID NO. 185/SEQ ID NO. 186, SEQ ID NO. 187/SEQ ID NO. 188, SEQ ID NO. 189/SEQ ID NO. 190, SEQ ID NO. 191/SEQ ID NO. 192, SEQ ID NO. 193/SEQ ID NO. 194, SEQ ID NO. 195/SEQ ID NO. 196, SEQ ID NO. 197/SEQ ID NO. 198, SEQ ID NO. 199/SEQ ID NO. 200, SEQ ID NO. 201/SEQ ID NO. 202, SEQ ID NO. 203/SEQ ID NO. 204, SEQ ID NO. 205/SEQ ID NO. 206, SEQ ID NO. 207/SEQ ID NO. 208, SEQ ID NO. 209/SEQ ID NO. 210, SEQ ID NO. 211/SEQ ID NO. 212, SEQ ID NO. 213/SEQ ID NO. 214, SEQ ID NO. 215/SEQ ID NO. 216, SEQ ID NO. 217/SEQ ID NO. 218, SEQ ID NO. 219/SEQ ID NO. 220, SEQ ID NO. 221/SEQ ID NO. 222, SEQ ID NO. 223/SEQ ID NO. 224, SEQ ID NO. 225/SEQ ID NO. 226, SEQ ID NO. 227/SEQ ID NO. 228, SEQ ID NO. 229/SEQ ID NO. 230, SEQ ID NO. 231/SEQ ID NO. 232, SEQ ID NO. 233/SEQ ID NO. 234, SEQ ID NO. 235/SEQ ID NO. 236, SEQ ID NO. 237/SEQ

ID NO. 238, SEQ ID NO. 239/SEQ ID NO. 240, SEQ ID NO. 241/SEQ ID NO. 242, 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 중쇄/경쇄 가변 도메인 서열을 갖는다. 바람직하게는, 완전 인간 항체 Fab 단편은 중쇄 가변 도메인 영역 및 경쇄 가변 도메인 영역 둘 모두를 가지며, 상기 항체는 SEQ ID NO. 1/SEQ ID NO. 2, SEQ ID NO. 3/SEQ ID NO. 4, SEQ ID NO. 5/SEQ ID NO. 6, SEQ ID NO. 7/SEQ ID NO. 8, SEQ ID NO. 9/SEQ ID NO. 10, SEQ ID NO. 11/SEQ ID NO. 12, SEQ ID NO. 13/SEQ ID NO. 14, SEQ ID NO. 15/SEQ ID NO. 16, SEQ ID NO. 17/SEQ ID NO. 18, SEQ ID NO. 19/SEQ ID NO. 20, SEQ ID NO. 21/SEQ ID NO. 22, SEQ ID NO. 23/SEQ ID NO. 24, SEQ ID NO. 25/SEQ ID NO. 26, SEQ ID NO. 27/SEQ ID NO. 28, SEQ ID NO. 29/SEQ ID NO. 30, SEQ ID NO. 31/SEQ ID NO. 32, SEQ ID NO. 33/SEQ ID NO. 34, SEQ ID NO. 35/SEQ ID NO. 36, SEQ ID NO. 37/SEQ ID NO. 38, SEQ ID NO. 39/SEQ ID NO. 40, SEQ ID NO. 41/SEQ ID NO. 42, SEQ ID NO. 43/SEQ ID NO. 44, SEQ ID NO. 45/SEQ ID NO. 46, SEQ ID NO. 47/SEQ ID NO. 48, SEQ ID NO. 49/SEQ ID NO. 50, SEQ ID NO. 51/SEQ ID NO. 52, SEQ ID NO. 53/SEQ ID NO. 54, SEQ ID NO. 55/SEQ ID NO. 56, SEQ ID NO. 57/SEQ ID NO. 58, SEQ ID NO. 59/SEQ ID NO. 60, SEQ ID NO. 61/SEQ ID NO. 62, SEQ ID NO. 63/SEQ ID NO. 64, SEQ ID NO. 65/SEQ ID NO. 66, SEQ ID NO. 67/SEQ ID NO. 68, SEQ ID NO. 69/SEQ ID NO. 70, SEQ ID NO. 71/SEQ ID NO. 72, SEQ ID NO. 73/SEQ ID NO. 74, SEQ ID NO. 75/SEQ ID NO. 76, SEQ ID NO. 77/SEQ ID NO. 78, SEQ ID NO. 79/SEQ ID NO. 80, SEQ ID NO. 81/SEQ ID NO. 82, SEQ ID NO. 83/SEQ ID NO. 84, SEQ ID NO. 85/SEQ ID NO. 86, SEQ ID NO. 87/SEQ ID NO. 88, SEQ ID NO. 89/SEQ ID NO. 90, SEQ ID NO. 91/SEQ ID NO. 92, SEQ ID NO. 93/SEQ ID NO. 94, SEQ ID NO. 95/SEQ ID NO. 96, SEQ ID NO. 97/SEQ ID NO. 98, SEQ ID NO. 99/SEQ ID NO. 100, SEQ ID NO. 101/SEQ ID NO. 102, SEQ ID NO. 103/SEQ ID NO. 104, SEQ ID NO. 105/SEQ ID NO. 106, SEQ ID NO. 107/SEQ ID NO. 108, SEQ ID NO. 109/SEQ ID NO. 110, SEQ ID NO. 111/SEQ ID NO. 112, SEQ ID NO. 113/SEQ ID NO. 114, SEQ ID NO. 115/SEQ ID NO. 116, SEQ ID NO. 117/SEQ ID NO. 118, SEQ ID NO. 119/SEQ ID NO. 120, SEQ ID NO. 121/SEQ ID NO. 122, SEQ ID NO. 123/SEQ ID NO. 124, SEQ ID NO. 125/SEQ ID NO. 126, SEQ ID NO. 127/SEQ ID NO. 128, SEQ ID NO. 129/SEQ ID NO. 130, SEQ ID NO. 131/SEQ ID NO. 132, SEQ ID NO. 133/SEQ ID NO. 134, SEQ ID NO. 135/SEQ ID NO. 136, SEQ ID NO. 137/SEQ ID NO. 138, SEQ ID NO. 139/SEQ ID NO. 140, SEQ ID NO. 141/SEQ ID NO. 142, SEQ ID NO. 143/SEQ ID NO. 144, SEQ ID NO. 145/SEQ ID NO. 146, SEQ ID NO. 147/SEQ ID NO. 148, SEQ ID NO. 149/SEQ ID NO. 150, SEQ ID NO. 151/SEQ ID NO. 152, SEQ ID NO. 153/SEQ ID NO. 154, SEQ ID NO. 155/SEQ ID NO. 156, SEQ ID NO. 157/SEQ ID NO. 158, SEQ ID NO. 159/SEQ ID NO. 160, SEQ ID NO. 161/SEQ ID NO. 162, SEQ ID NO. 163/SEQ ID NO. 164, SEQ ID NO. 165/SEQ ID NO. 166, SEQ ID NO. 167/SEQ ID NO. 168, SEQ ID NO. 169/SEQ ID NO. 170, SEQ ID NO. 171/SEQ ID NO. 172, SEQ ID NO. 173/SEQ ID NO. 174, SEQ ID NO. 175/SEQ ID NO. 176, SEQ ID NO. 177/SEQ ID NO. 178, SEQ ID NO. 179/SEQ ID NO. 180, SEQ ID NO. 181/SEQ ID NO. 182, SEQ ID NO. 183/SEQ ID NO. 184, SEQ ID NO. 185/SEQ ID NO. 186, SEQ ID NO. 187/SEQ ID NO. 188, SEQ ID NO. 189/SEQ ID NO. 190, SEQ ID NO. 191/SEQ ID NO. 192, SEQ ID NO. 193/SEQ ID NO. 194, SEQ ID NO. 195/SEQ ID NO. 196, SEQ ID NO. 197/SEQ ID NO. 198, SEQ ID NO. 199/SEQ ID NO. 200, SEQ ID NO. 201/SEQ ID NO. 202, SEQ ID NO. 203/SEQ ID NO. 204, SEQ ID NO. 205/SEQ ID NO. 206, SEQ ID NO. 207/SEQ ID NO. 208, SEQ ID NO. 209/SEQ ID NO. 210, SEQ ID NO. 211/SEQ ID NO. 212, SEQ ID NO. 213/SEQ ID NO. 214, SEQ ID NO. 215/SEQ ID NO. 216, SEQ ID NO. 217/SEQ ID NO. 218, SEQ ID NO. 219/SEQ ID NO. 220, SEQ ID NO. 221/SEQ ID NO. 222, SEQ ID NO. 223/SEQ ID NO. 224, SEQ ID NO. 225/SEQ ID NO. 226, SEQ ID NO. 227/SEQ ID NO. 228, SEQ ID NO. 229/SEQ ID NO. 230, SEQ ID NO. 231/SEQ ID NO. 232, SEQ ID NO. 233/SEQ ID NO. 234, SEQ ID NO. 235/SEQ ID NO. 236, SEQ ID NO. 237/SEQ ID NO. 238, SEQ ID NO. 239/SEQ ID NO. 240, SEQ ID NO. 241/SEQ ID NO. 242, 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 중쇄/경쇄 가변 도메인 서열을 갖는다. 바람직하게는, 완전 인간 단일쇄 항체는 중쇄 가변 도메인 영역 및 경쇄 가변 도메인 영역 둘 모두를 가지며, 상기 단일쇄 완전 인간 항체는 SEQ ID NO. 1/SEQ ID NO. 2, SEQ ID NO. 3/SEQ ID NO. 4, SEQ ID NO. 5/SEQ ID NO. 6, SEQ ID NO. 7/SEQ ID NO. 8, SEQ ID NO. 9/SEQ ID NO. 10, SEQ ID NO. 11/SEQ ID NO. 12, SEQ ID NO. 13/SEQ ID NO. 14, SEQ ID NO. 15/SEQ ID NO. 16, SEQ ID NO. 17/SEQ ID NO. 18, SEQ ID NO. 19/SEQ ID NO. 20, SEQ ID NO. 21/SEQ ID NO. 22, SEQ ID NO. 23/SEQ ID NO. 24, SEQ ID NO. 25/SEQ ID NO. 26, SEQ ID NO. 27/SEQ ID NO. 28, SEQ ID NO. 29/SEQ ID NO. 30, SEQ ID NO. 31/SEQ ID NO. 32, SEQ ID NO. 33/SEQ ID NO. 34, SEQ ID NO. 35/SEQ ID NO. 36, SEQ ID NO. 37/SEQ ID NO. 38, SEQ ID NO. 39/SEQ ID NO. 40, SEQ ID NO. 41/SEQ ID NO. 42, SEQ ID NO. 43/SEQ ID NO. 44, SEQ ID NO. 45/SEQ ID NO. 46, SEQ ID NO. 47/SEQ ID NO. 48, SEQ ID NO. 49/SEQ ID NO. 50, SEQ ID NO. 51/SEQ ID NO. 52, SEQ ID NO. 53/SEQ ID NO. 54, SEQ ID NO. 55/SEQ ID NO. 56, SEQ ID NO. 57/SEQ ID NO. 58, SEQ ID NO. 59/SEQ ID NO. 60, SEQ ID NO. 61/SEQ ID NO. 62, SEQ ID NO. 63/SEQ ID NO. 64, SEQ ID NO. 65/SEQ ID NO. 66, SEQ ID NO. 67/SEQ ID NO. 68, SEQ ID NO. 69/SEQ ID NO. 70, SEQ ID NO. 71/SEQ ID NO.

72, SEQ ID NO. 73/SEQ ID NO. 74, SEQ ID NO. 75/SEQ ID NO. 76, SEQ ID NO. 77/SEQ ID NO. 78, SEQ ID NO. 79/SEQ ID NO. 80, SEQ ID NO. 81/SEQ ID NO. 82, SEQ ID NO. 83/SEQ ID NO. 84, SEQ ID NO. 85/SEQ ID NO. 86, SEQ ID NO. 87/SEQ ID NO. 88, SEQ ID NO. 89/SEQ ID NO. 90, SEQ ID NO. 91/SEQ ID NO. 92, SEQ ID NO. 93/SEQ ID NO. 94, SEQ ID NO. 95/SEQ ID NO. 96, SEQ ID NO. 97/SEQ ID NO. 98, SEQ ID NO. 99/SEQ ID NO. 100, SEQ ID NO. 101/SEQ ID NO. 102, SEQ ID NO. 103/SEQ ID NO. 104, SEQ ID NO. 105/SEQ ID NO. 106, SEQ ID NO. 107/SEQ ID NO. 108, SEQ ID NO. 109/SEQ ID NO. 110, SEQ ID NO. 111/SEQ ID NO. 112, SEQ ID NO. 113/SEQ ID NO. 114, SEQ ID NO. 115/SEQ ID NO. 116, SEQ ID NO. 117/SEQ ID NO. 118, SEQ ID NO. 119/SEQ ID NO. 120, SEQ ID NO. 121/SEQ ID NO. 122, SEQ ID NO. 123/SEQ ID NO. 124, SEQ ID NO. 125/SEQ ID NO. 126, SEQ ID NO. 127/SEQ ID NO. 128, SEQ ID NO. 129/SEQ ID NO. 130, SEQ ID NO. 131/SEQ ID NO. 132, SEQ ID NO. 133/SEQ ID NO. 134, SEQ ID NO. 135/SEQ ID NO. 136, SEQ ID NO. 137/SEQ ID NO. 138, SEQ ID NO. 139/SEQ ID NO. 140, SEQ ID NO. 141/SEQ ID NO. 142, SEQ ID NO. 143/SEQ ID NO. 144, SEQ ID NO. 145/SEQ ID NO. 146, SEQ ID NO. 147/SEQ ID NO. 148, SEQ ID NO. 149/SEQ ID NO. 150, SEQ ID NO. 151/SEQ ID NO. 152, SEQ ID NO. 153/SEQ ID NO. 154, SEQ ID NO. 155/SEQ ID NO. 156, SEQ ID NO. 157/SEQ ID NO. 158, SEQ ID NO. 159/SEQ ID NO. 160, SEQ ID NO. 161/SEQ ID NO. 162, SEQ ID NO. 163/SEQ ID NO. 164, SEQ ID NO. 165/SEQ ID NO. 166, SEQ ID NO. 167/SEQ ID NO. 168, SEQ ID NO. 169/SEQ ID NO. 170, SEQ ID NO. 171/SEQ ID NO. 172, SEQ ID NO. 173/SEQ ID NO. 174, SEQ ID NO. 175/SEQ ID NO. 176, SEQ ID NO. 177/SEQ ID NO. 178, SEQ ID NO. 179/SEQ ID NO. 180, SEQ ID NO. 181/SEQ ID NO. 182, SEQ ID NO. 183/SEQ ID NO. 184, SEQ ID NO. 185/SEQ ID NO. 186, SEQ ID NO. 187/SEQ ID NO. 188, SEQ ID NO. 189/SEQ ID NO. 190, SEQ ID NO. 191/SEQ ID NO. 192, SEQ ID NO. 193/SEQ ID NO. 194, SEQ ID NO. 195/SEQ ID NO. 196, SEQ ID NO. 197/SEQ ID NO. 198, SEQ ID NO. 199/SEQ ID NO. 200, SEQ ID NO. 201/SEQ ID NO. 202, SEQ ID NO. 203/SEQ ID NO. 204, SEQ ID NO. 205/SEQ ID NO. 206, SEQ ID NO. 207/SEQ ID NO. 208, SEQ ID NO. 209/SEQ ID NO. 210, SEQ ID NO. 211/SEQ ID NO. 212, SEQ ID NO. 213/SEQ ID NO. 214, SEQ ID NO. 215/SEQ ID NO. 216, SEQ ID NO. 217/SEQ ID NO. 218, SEQ ID NO. 219/SEQ ID NO. 220, SEQ ID NO. 221/SEQ ID NO. 222, SEQ ID NO. 223/SEQ ID NO. 224, SEQ ID NO. 225/SEQ ID NO. 226, SEQ ID NO. 227/SEQ ID NO. 228, SEQ ID NO. 229/SEQ ID NO. 230, SEQ ID NO. 231/SEQ ID NO. 232, SEQ ID NO. 233/SEQ ID NO. 234, SEQ ID NO. 235/SEQ ID NO. 236, SEQ ID NO. 237/SEQ ID NO. 238, SEQ ID NO. 239/SEQ ID NO. 240, SEQ ID NO. 241/SEQ ID NO. 242, 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 중쇄/경쇄 가변 도메인 서열을 갖는다.

[0026] 바람직하게는, 치료되는 광범위한 포유동물 암은 난소암, 결장암, 유방암, 폐암, 골수종, 신경모세포-유래 CNS 종양, 단핵구 백혈병, B-세포 유래 백혈병, T-세포 유래 백혈병, B-세포 유래 림프종, T-세포 유래 림프종, 비만세포 유래 종양, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다. 바람직하게는, 자가면역 질병 또는 염증성 질병은 장 점막 염증, 결장염과 관련된 소모병, 다발경화증, 전신홍반루푸스, 바이러스 감염, 류머티스 관절염, 골관절염, 건선, 크론병, 및 염증성 장질병으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0027] "항원 결합 단백질"은 항원에 결합하는 부분 및 임의로 항원 결합 부분이 항원으로의 항원 결합 단백질의 결합을 촉진하는 입체형태를 채택하도록 하는 스캐폴드 또는 프레임워크 부분을 포함하는 단백질이다. 항원 결합 단백질의 예는 항체, 항체 단편(예를 들어, 항체의 항원 결합 부분), 항체 유도체, 및 항체 유사체를 포함한다. 항원 결합 단백질은, 예를 들어, 이식된 CDR 또는 CDR 유도체를 갖는 대안적 단백질 스캐폴드 또는 인공 스캐폴드를 포함할 수 있다. 상기 스캐폴드는, 예를 들어, 항원 결합 단백질의 3차원 구조를 안정화시키기 위해 도입된 돌연변이를 포함하는 항체-유래 스캐폴드 뿐만 아니라, 예를 들어, 생체적합성 중합체를 포함하는 완전 합성 스캐폴드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 예를 들어, 문헌[Korndorfer et al., 2003, *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, Volume 53, Issue 1:121-129; Roque et al., 2004, *Biotechnol. Prog.* 20:639-654]을 참조하라. 또한, 펩티드 항체 모방체("PAM") 뿐만 아니라 스캐폴드로서 피브로넥션(fibronection) 성분을 이용하는 항체 모방체를 기초로 한 스캐폴드가 사용될 수 있다.

[0028] 항원 결합 단백질은, 예를 들어, 자연 발생 면역글로불린의 구조를 가질 수 있다. "면역글로불린"은 사합체 분자이다. 자연 발생 면역글로불린에서, 각각의 사합체는 폴리펩티드 사슬의 2개의 동일한 쌍으로 구성되며, 각각의 쌍은 하나의 "경쇄"(약 25 kDa) 및 하나의 "중쇄"(약 50-70 kDa)를 갖는다. 각각의 사슬의 아미노-말단 부분은 항원 인지를 주로 담당하는 약 100 내지 110개 또는 그 초과의 아미노산의 가변 영역을 포함한다. 각각의 사슬의 카르복시-말단 부분은 효과기 기능을 주로 담당하는 불변 영역을 규정한다. 인간 경쇄는 카파 또는 람다 경쇄로 분류된다. 중쇄는 뮤, 델타, 감마, 알파, 또는 엡실론으로 분류되며, 항체의 아이소형(isotype)을 각각 IgM, IgD, IgG, IgA, 및 IgE로 규정한다. 경쇄 및 중쇄 내에서, 가변 및 불변 영역은 약 12개 또는 그 초과의 아미노산의 "J" 영역에 의해 연결되며, 중쇄는 또한 약 10개 또는 그 초과의 아미노산의 "D" 영역을 포함

한다. 일반적으로, 문헌[Fundamental Immunology Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989))](모든 목적상 전체내용이 참조로서 포함됨)을 참조하라. 각각의 경쇄/중쇄 쌍의 가변 영역은 온전한 면역글로불린이 2개의 결합 부위를 갖도록 항체 결합 부위를 형성한다.

[0029] 자연 발생 면역글로불린 사슬의 가변 영역은 상보성 결정 영역 또는 CDR로도 언급되는 3개의 과가변 영역에 의해 연결된 상대적으로 보존된 프레임워크 영역(FR)의 동일한 일반 구조를 나타낸다. N-말단으로부터 C-말단으로, 경쇄 및 중쇄 둘 모두는 도메인 FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 및 FR4를 포함한다. 각각의 도메인으로의 아미노산의 지정은 문헌[Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed., US Dept. of Health and Human Services, PHS, NIH, NIH Publication no. 91-3242, 1991] 내의 케이뱃 등(Kabat et al.)의 정의에 따른다. 면역글로불린 사슬에서의 아미노산에 대한 다른 넘버링 시스템은 IMGT.RTM.(international ImMunoGeneTics information system; Lefranc et al, *Dev. Comp. Immunol.* 29:185-203; 2005) 및 AHo(Honegger and Pluckthun, *J. Mol. Biol.* 309(3):657-670; 2001)를 포함한다.

[0030] 항체는 다양한 항원 특이성을 갖는 면역글로불린을 함유하는 혈청 또는 혈장과 같은 공급원으로부터 수득될 수 있다. 상기 항체가 친화성 정제에 적용되는 경우, 이들은 특정 항원 특이성에 대해 강화될 수 있다. 상기 항체의 강화된 제조물은 보통 특정 항원에 대한 특정 결합 활성을 갖는 약 10% 미만의 항체로 구성된다.상기 제조물을 여러 라운드의 친화성 정제에 적용시키는 것은 항원에 대한 특정 결합 활성을 갖는 항체의 비율을 증가시킬 수 있다. 상기 방식으로 제조된 항체는 종종 "일특이적"으로 언급된다. 일특이적 항체 제조물은 특정 항원에 대한 특정 결합 활성을 갖는 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 99%, 또는 99.9%의 항체로 구성될 수 있다.

[0031] "항체"는 달리 특정되지 않는 한 특정 결합에 대해 온전한 항체와 경쟁하는 온전한 면역글로불린 또는 이의 항원 결합 부분을 나타낸다. 항원 결합 부분은 재조합 DNA 기술 또는 온전한 항체의 효소적 또는 화학적 분해에 의해 생성될 수 있다. 항원 결합 부분은 특히 Fab, Fab', $F(ab')_2$, Fv, 도메인 항체(dAbs), 및 상보성 결정 영역(CDR) 단편, 단일쇄 항체(scFv), 키메라 항체, 디아바디(diabodies), 트리아바디(triabodies), 테트라바디(tetrabodies), 및 폴리펩티드에 특정 항원 결합을 부여하기에 충분한 면역글로불린의 적어도 일부를 함유하는 폴리펩티드를 포함한다.

[0032] Fab 단편은 V_L, V_H, C_L 및 C_{H1} 도메인을 갖는 일가 단편이고; $F(ab')_2$ 단편은 힌지 영역에서 디설파이드 브릿지에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 갖는 이가 단편이고; Fd 단편은 V_H 및 C_{H1} 도메인을 갖고; Fv 단편은 항체의 단일 아암(arm)의 V_L 및 V_H 도메인을 갖고; dAb 단편은 V_H 도메인, V_L 도메인, 또는 V_H 또는 VL 도메인의 항원-결합 단편을 갖는다(미국 특허 6,846,634호; 6,696,245호, 미국 출원 공개 번호 20/0202512호; 2004/0202995호; 2004/0038291호; 2004/0009507호; 2003/0039958호, 및 Ward et al., *Nature* 341:544-546, 1989).

[0033] 단일쇄 항체(scFv)는 V_L 및 V_H 영역이 링커(예를 들어, 아미노산 잔기의 합성 서열)를 통해 연결되어 연속적 단백질 사슬을 형성하는 항체이며, 상기 링커는 단백질 사슬이 단독으로 다시 폴딩되고 일가 항원 결합 부위를 형성하는 것을 가능케 하기에 충분히 길다(예를 들어, Bird et al., 1988, *Science* 242:423-26 and Huston et al., 1988, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-83 참조). 디아바디는 2개의 폴리펩티드 사슬을 포함하는 이가 항체이며, 여기서 각각의 폴리펩티드 사슬은 동일 사슬 상의 2개의 도메인 사이에 쌍을 형성시키기에 너무 짧아, 각각의 도메인이 또 다른 폴리펩티드 사슬 상의 상보성 도메인과 쌍을 이루도록 하는 링커에 의해 연결된 V_H 및 V_L 도메인을 포함한다(예를 들어, Holliger et al., 1993, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-48, and Poljak et al., 1994, *Structure* 2:1121-23 참조). 디아바디의 2개의 폴리펩티드 사슬이 동일한 경우, 이들의 쌍형성으로부터 발생하는 디아바디는 2개의 동일한 항원 결합 부위를 가질 것이다. 상이한 서열을 갖는 폴리펩티드 사슬은 2개의 상이한 항원 결합 부위를 갖는 디아바디를 제조하는데 사용될 수 있다. 유사하게, 트리바디 및 테트라바디는 각각 3개 및 4개의 폴리펩티드 사슬을 포함하고, 동일하거나 상이할 수 있는 3개 및 4개의 항원 결합 부위를 각각 형성하는 항체이다.

[0034] 제공된 항체의 상보성 결정 영역(CDR) 및 프레임워크 영역(FR)은 문헌[Kabat et al. 상기; Lefranc et al., 상기 및/또는 Honegger and Pluckthun, 상기]에 의해 기재된 시스템을 이용하여 확인될 수 있다. 하나 이상의 CDR이 이를 항원 결합 단백질로 제조하기 위해 공유적 또는 비공유적으로 분자에 통합될 수 있다. 항원 결합 단백질은 더 큰 폴리펩티드 사슬의 일부로서 CDR(들)을 포함할 수 있거나, CDR(들)을 또 다른 폴리펩티드 사슬에 공유적으로 연결시킬 수 있거나, CDR(들)을 비공유적으로 포함할 수 있다. CDR은 항원 결합 단백질이 특정

관심 항원에 특이적으로 결합하는 것을 가능케 한다.

[0035] 항원 결합 단백질은 하나 이상의 결합 부위를 가질 수 있다. 하나 초과의 결합 부위가 존재하는 경우, 결합 부위는 서로 동일할 수 있거나, 상이할 수 있다. 예를 들어, 자연 발생 인간 면역글로불린은 통상적으로 2개의 동일한 결합 부위를 갖는 한편, "이특이적" 또는 "이기능적" 항체는 2개의 상이한 결합 부위를 갖는다.

[0036] 용어 "인간 항체"는 인간 면역글로불린 서열로부터 유래된 하나 이상의 가변 및 불변 영역을 갖는 모든 항체를 포함한다. 한 구체예에서, 모든 가변 및 불변 도메인은 인간 면역글로불린 서열(완전 인간 항체)로부터 유래된다. 이들 항체는 다양한 방식으로 제조될 수 있고, 이의 예는 인간 중쇄 및/또는 경쇄-엔코딩 유전자로부터 유래된 항체를 발현하도록 유전적으로 변형되는 마우스의 관심 항원을 이용한 면역화를 통하는 것을 포함하여 하기에 기재되어 있다.

[0037] 인간화된 항체는 하나 이상의 아미노산 치환, 결실, 및/또는 첨가에 의해 비-인간 종으로부터 유래된 항체의 서열과 상이한 서열을 가져, 상기 인간화된 항체는 인간 피검체에 투여되는 경우에 비-인간 종 항체와 비교하여 면역 반응을 유도할 확률이 덜하고/하거나 덜 심각한 면역 반응을 유도한다. 한 구체예에서, 비-인간 종 항체의 중쇄 및/또는 경쇄의 프레임워크 및 불변 도메인 내의 특정 아미노산은 인간화된 항체를 발생시키기 위해 돌연변이화된다. 또 다른 구체예에서, 인간 항체로부터의 불변 도메인(들)은 비-인간 종의 가변 도메인(들)에 융합된다. 또 다른 구체예에서, 비-인간 항체의 하나 이상의 CDR 서열 중 하나 이상의 아미노산 잔기는 인간 피검체에 투여되는 경우에 비-인간 항체의 면역원성을 감소시킬 수 있도록 하기 위해 변경되며, 상기 변경된 아미노산 잔기는 항체의 이의 항원으로의 면역특이적 결합에 중요하지 않거나, 이루어지는 아미노산 서열에 대한 변화가 보존성 변화여서, 인간화된 항체의 항원으로의 결합은 비-인간 항원의 항원으로의 결합보다 유의하게 악화되지 않는다. 인간화된 항체를 제조하는 방법의 예는 미국 특허 6,054,297호, 5,886,152호 및 5,877,293호에서 발견될 수 있다.

[0038] 용어 "키메라 항체"는 한 항체로부터의 하나 이상의 영역 및 하나 이상의 다른 항체로부터의 하나 이상의 영역을 함유하는 항체를 나타낸다. 한 구체예에서, CDR 중 하나 이상은 인간 항-PD-L1 항체로부터 유래된다. 또 다른 구체예에서, CDR 모두는 인간 항-PD-L1 항체로부터 유래된다. 또 다른 구체예에서, 하나 초과의 인간 항-PD-L1 항체로부터의 CDR이 혼합되고, 키메라 항체에서 매치된다. 예를 들어, 키메라 항체는 첫번째 인간 항-PAR-2 항체의 경쇄로부터의 CDR1, 두번째 인간 항-PD-L1 항체의 경쇄로부터의 CDR2 및 CDR3, 및 세번째 항-PD-L1 항체로부터의 중쇄로부터의 CDR을 포함할 수 있다. 다른 조합이 가능하다.

[0039] 추가로, 프레임워크 영역은 동일한 항-PD-L1 항체 중 하나, 하나 이상의 상이한 항체, 예를 들어, 인간 항체, 또는 인간화된 항체로부터 유래될 수 있다. 키메라 항체의 한 예에서, 중쇄 및/또는 경쇄의 부분은 특정 종으로부터의 항체와 동일하거나, 이와 상동성이거나, 이로부터 유래되거나, 특정 항체 클래스 또는 서브클래스에 속하는 한편, 사슬(들)의 나머지는 또 다른 종으로부터의 항체(들)과 동일하거나, 이와 상동성이거나, 이로부터 유래되거나, 또 다른 항체 클래스 또는 서브클래스에 속한다. 요망되는 생물학적 활성(즉, PD-L1에 특이적으로 결합하는 능력)을 나타내는 상기 항체의 단편이 또한 포함된다.

[0040] "중화 항체" 또는 "억제 항체"는 과량의 항-PD-L1 항체가 활성화의 양을 본발명의 실시예에 기재된 것과 같은 검정을 이용하여 적어도 약 20%까지 감소시키는 경우에 PD-L1의 단백질분해 활성화를 억제하는 항체이다. 다양한 구체예에서, 항원 결합 단백질은 PD-L1의 단백질분해 활성화의 양을 적어도 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 99%, 및 99.9%까지 감소시킨다.

[0041] 항체의 단편 또는 유사체는 본 명세서의 교시내용에 따르고 당 분야에 공지된 기술을 이용하여 당업자에 의해 용이하게 제조될 수 있다. 단편 또는 유사체의 바람직한 아미노-말단 및 카르복시-말단은 기능적 도메인의 경계 근처에서 발생한다. 구조적 및 기능적 도메인은 공적 또는 사유 서열 데이터베이스에 대한 뉴클레오티드 및/또는 아미노산 서열 데이터의 비교에 의해 확인될 수 있다. 공지된 구조 및/또는 기능의 다른 단백질에서 발생하는 서열 모티프 또는 예측 단백질 입체형태 도메인을 확인하기 위해 전산화된 비교 방법이 이용될 수 있다. 공지된 3차원 구조로 폴딩되는 단백질 서열을 확인하는 방법은 공지되어 있다. 문헌[Bowie et al., 1991, *Science* 253:164]을 참조하라.

[0042] "CDR 이식된 항체"는 특정 종 및 아이소형의 항체로부터 유래된 하나 이상의 CDR 및 동일하거나 상이한 종 또는 아이소형의 또 다른 항체의 프레임워크를 포함하는 항체이다.

[0043] "다중-특이적 항체"는 하나 이상의 항원 상의 하나 초과의 에피토프를 인지하는 항체이다. 상기 유형의 항체의 서브클래스는 동일하거나 상이한 항원 상의 2개의 별개의 에피토프를 인지하는 "이특이적 항체"이다.

[0044] 항원 결합 단백질이 1 나노몰 또는 그 미만의 해리 상수로 항원에 결합하는 경우 항원 결합 단백질은 항원(예를 들어, 인간 PD-L1)에 "특이적으로 결합"한다.

[0045] "항원 결합 도메인", "항원 결합 영역" 또는 "항원 결합 부위"는 항원과 상호작용하고, 항원에 대한 항원 결합 단백질의 특이성 및 친화성에 기여하는 아미노산 잔기(또는 다른 모이어티)를 함유하는 항원 결합 단백질의 부분이다. 항원에 특이적으로 결합하는 항체에 대해, 이는 이의 CDR 도메인 중 적어도 하나의 적어도 일부를 포함할 것이다.

[0046] "에피토프"는 항원 결합 단백질(예를 들어, 항체)에 의해 결합되는 분자의 부분이다. 에피토프는 분자의 비-연속적 부분(예를 들어, 폴리펩티드 내에서, 폴리펩티드의 일차 서열에서 연속적이지 않지만, 폴리펩티드의 삼차 및 사차 구조의 상황에서 서로 항원 결합 단백질에 의해 결합되기에 충분히 가까운 아미노산 잔기)을 포함할 수 있다.

[0047] 2개의 폴리뉴클레오티드 또는 2개의 폴리펩티드 서열의 "동일성 퍼센트"는 디폴트 파라미터를 이용한 GAP 컴퓨터 프로그램(GCG Wisconsin Package의 일부, version 10.3 (Accelrys, San Diego, Calif.))을 이용하여 서열을 비교함으로써 결정된다.

[0048] 용어 "폴리뉴클레오티드", "올리고뉴클레오티드" 및 "핵산"은 전체에 걸쳐 상호교환적으로 사용되며, 이는 DNA 분자(예를 들어, cDNA 또는 유전체 DNA), RNA 분자(예를 들어, mRNA), 뉴클레오티드 유사체를 이용하여 생성된 DNA 또는 RNA의 유사체(예를 들어, 펩티드 핵산 및 비-자연 발생 뉴클레오티드 유사체), 및 이들의 하이브리드를 포함한다. 핵산 분자는 단일-가닥 또는 이중-가닥일 수 있다. 한 구체예에서, 본 발명의 핵산 분자는 항체, 또는 이의 단편, 유도체, 뮤테인 또는 변이체를 엔코딩하는 연속적 열린해독틀을 포함한다.

[0049] 2개의 단일-가닥 폴리뉴클레오티드는 이들의 서열이 한 폴리뉴클레오티드 내의 모든 뉴클레오티드가 갭의 도입 없이, 및 어느 한 서열의 5' 또는 3'에서 쌍을 이루지 않은 뉴클레오티드 없이 다른 폴리뉴클레오티드 내의 이의 상보적 뉴클레오티드와 반대되도록 역평행 배향으로 정렬될 수 있는 경우에 서로 "상보적"이다. 폴리뉴클레오티드는 2개의 폴리뉴클레오티드가 중간 정도로 엄격한 조건하에서 서로 하이브리드화될 수 있는 경우에 또 다른 폴리뉴클레오티드에 "상보적"이다. 따라서, 폴리뉴클레오티드는 이의 보충물 없이 또 다른 폴리뉴클레오티드에 상보적일 수 있다.

[0050] "벡터"는 이에 연결된 또 다른 핵산을 세포로 도입시키는데 사용될 수 있는 핵산이다. 벡터의 한 유형은 추가 핵산 세그먼트가 라이게이션될 수 있는 선형 또는 원형 이중 가닥 DNA 분자를 나타내는 "플라스미드"이다. 또 다른 유형의 벡터는 바이러스 벡터(예를 들어, 복제 불능 레트로바이러스, 아데노바이러스 및 아데노-관련 바이러스)이며, 여기서 추가 DNA 세그먼트가 바이러스 유전체에 도입될 수 있다. 특정 벡터는 이들이 도입되는 숙주 세포 내에서 자동 복제할 수 있다(예를 들어, 박테리아 복제 기점을 포함하는 박테리아 벡터 및 에피솜 포유동물 벡터). 다른 벡터(예를 들어, 비-에피솜 포유동물 벡터)가 숙주 세포로의 도입시 숙주 세포의 유전체로 통합되며, 이에 의해 숙주 유전체와 함께 복제된다. "발현 벡터"는 선택된 폴리뉴클레오티드의 발현을 유도할 수 있는 벡터의 한 유형이다.

[0051] 뉴클레오티드 서열은 조절 서열이 뉴클레오티드 서열의 발현(예를 들어, 발현의 수준, 시기, 또는 위치)에 영향을 미치는 경우에 조절 서열에 "작동 가능하게 연결"된다. "조절 서열"은 작동 가능하게 연결되는 핵산의 발현(예를 들어, 발현의 수준, 시기, 또는 위치)에 영향을 미치는 핵산이다. 조절 서열은, 예를 들어, 조절되는 핵산에 직접 이의 효과를 발휘할 수 있거나, 하나 이상이 다른 분자(예를 들어, 조절 서열 및/또는 핵산에 결합하는 폴리펩티드)의 작용을 통해 이의 효과를 발휘할 수 있다. 조절 서열의 예는 프로모터, 인핸서 및 다른 발현 조절 요소(예를 들어, 아데닐중합체형성 신호)를 포함한다. 조절 서열의 추가 예는, 예를 들어, 문헌[Goeddel, 1990, Gene Expression Technology: *Methods in Enzymology* 185, Academic Press, San Diego, Calif. and Baron et al., 1995, *Nucleic Acids Res*. 23:3605-06]에 기재되어 있다.

[0052] "숙주 세포"는 핵산, 예를 들어, 본 발명의 핵산을 발현하도록 사용될 수 있는 세포이다. 숙주 세포는 원핵생물, 예를 들어, E. 콜리(*E. coli*)일 수 있거나, 이는 진핵생물, 예를 들어, 단세포 진핵생물(예를 들어, 효모 또는 다른 진균), 식물 세포(예를 들어, 담배 또는 토마토 식물 세포), 동물 세포(예를 들어, 인간 세포, 원숭이 세포, 햄스터 세포, 래트 세포, 마우스 세포, 또는 곤충 세포) 또는 하이브리도마일 수 있다. 숙주 세포의 예는 원숭이 신장 세포의 COS-7 계통(ATCC CRL 1651)(Gluzman et al., 1981, *Cell* 23:175 참조), L 세포, C127 세포, 3T3 세포(ATCC CCL 163), 차이니즈 햄스터 난소(CHO) 세포 또는 이들의 유도체, 예를 들어, Veggie CHO 및 혈청-비함유 배지에서 성장하는 관련 세포주(Rasmussen et al., 1998, *Cytotechnology* 28:31 참조) 또는

DHFR에서 결핍성인 CHO 계통 DX-B11(Urlaub et al., 1980, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216-20 참조), HeLa 세포, BHK (ATCC CRL 10) 세포주, 아프리카 녹색 원숭이 신장 세포주 CV1으로부터 유래된 CV1/EBNA 세포주 (ATCC CCL 70)(McMahan et al., 1991, *EMBO J.* 10:2821 참조), 인간 배아 신장 세포, 예를 들어, 293,293 EBNA 또는 MSR 293, 인간 표피 A431 세포, 인간 Colo205 세포, 다른 형질전환된 영장류 세포주, 정상 두배수체 세포, 일차 조직의 시험관내 배양으로부터 유래된 세포주, 일차 체외이식편, HL-60, U937, HaK 또는 Jurkat 세포를 포함한다. 통상적으로, 숙주 세포는 이후에 숙주 세포에서 발현될 수 있는 폴리펩티드-엔코딩 핵산으로 형질전환되거나 트랜스펙션될 수 있는 배양된 세포이다. 구 "재조합 숙주 세포"는 발현되는 핵산으로 형질전환되거나 트랜스펙션된 숙주 세포를 나타내는데 사용될 수 있다. 숙주 세포는 또한 핵산을 포함하나, 조절 서열이 숙주 세포로 도입되어, 핵산과 작동 가능하게 연결되지 않는 경우 요망되는 수준으로 이를 발현하지 않는 세포일 수 있다. 상기 용어 숙주 세포는 특정 피검체 세포 뿐만 아니라 상기 세포의 프로제니 또는 잠재적 프로제니를 나타내는 것이 이해된다. 특정 변형이, 예를 들어, 돌연변이 또는 환경 영향으로 인해 다음 세대에서 발생할 수 있기 때문에, 상기 프로제니는 사실 모 세포와 동일하지 않을 수 있으나, 이는 여전히 본원에서 사용되는 용어의 범위 내에 포함된다.

[0053] 바람직하게는, 치료되는 포유동물 암은 난소암, 결장암, 유방암 또는 간 암종 세포주, 골수종, 신경모세포-유래 CNS 종양, 단핵구 백혈병, B-세포 유래 백혈병, T-세포 유래 백혈병, B-세포 유래 림프종, T-세포 유래 림프종, 비만 세포 유래 종양, 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0054] 본 발명의 개시의 폴리펩티드는 당 분야에 공지된 임의의 표준 방법을 이용하여 생성될 수 있다. 한 예에서, 폴리펩티드는 폴리펩티드를 엔코딩하는 핵산 서열(예를 들어, cDNA)을 재조합 발현 벡터에 삽입하고, 발현을 촉진하는 조건하에서 DNA 서열을 발현시킴으로써 재조합 DNA 방법에 의해 생성된다.

[0055] 본원에 개시된 다양한 폴리펩티드 중 임의의 폴리펩티드를 엔코딩하는 핵산은 화학적으로 합성될 수 있다. 코돈 사용은 세포에서의 발현을 개선시키기 위해 선택될 수 있다. 상기 코돈 사용은 선택된 세포 유형에 좌우될 것이다. 특정 코돈 사용 패턴이 E. 콜리 및 다른 박테리아, 뿐만 아니라 포유동물 세포, 식물 세포, 효모 세포 및 곤충 세포에 대해 개발되었다. 예를 들어, 문헌[Mayfield et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003 100(2):438-42; Sinclair et al. *Protein Expr. Purif*. 2002 (1):96-105; Connell N D. *Curr. Opin. Biotechnol*. 2001 12(5):446-9; Makrides et al. *Microbiol. Rev*. 1996 60(3):512-38; and Sharp et al. *Yeast*. 1991 7(7):657-78]을 참조하라.

[0056] 핵산 조작을 위한 일반 기술은, 예를 들어, 참조로서 본원에 포함되는 문헌[Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Vols. 1-3, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2 ed., 1989, or F. Ausubel et al., *Current Protocols in Molecular Biology* (Green Publishing and Wiley-Interscience: New York, 1987)] 및 주기적 업데이트에 기재되어 있다. 폴리펩티드를 엔코딩하는 DNA는 포유동물, 바이러스, 또는 곤충 유전자로부터 유래된 적합한 전사 또는 번역 조절 요소에 작동 가능하게 연결된다. 상기 조절 요소는 전사 프로모터, 전사를 조절하기 위한 임의의 작동자 서열, 적합한 mRNA 리보솜 결합 부위를 엔코딩하는 서열, 및 전사 및 번역의 종료를 조절하는 서열을 포함한다. 보통 복제 기점에 의해 부여되는 숙주에서 복제하는 능력, 및 형질전환주의 인지를 촉진하는 선택 유전자가 추가로 포함된다.

[0057] 재조합 DNA는 또한 단백질을 정제하는데 유용할 수 있는 임의의 유형의 단백질 태그 서열을 포함할 수 있다. 단백질 태그의 예는 히스티딘 태그, FLAG 태그, myc 태그, HA 태그, 또는 GST 태그를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 박테리아, 진균, 효모, 및 포유동물 세포 숙주와 함께 사용하기 위한 적절한 클로닝 및 발현 벡터는 문헌[*Cloning Vectors: A Laboratory Manual*, (Elsevier, N.Y., 1985)]에서 발견될 수 있다.

[0058] 발현 작제물이 숙주 세포에 적절한 방법을 이용하여 숙주 세포로 도입된다. 전기천공; 칼슘 클로라이드, 루비듐 클로라이드, 칼슘 포스페이트, DEAE-덱스트란, 또는 다른 물질을 이용한 트랜스펙션; 미세사출법(microprojectile bombardment); 리포펙션; 및 감염(벡터가 감염성 작용제인 경우)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 숙주 세포로 핵산을 도입시키기 위한 다양한 방법이 당 분야에 공지되어 있다. 적합한 숙주 세포는 원핵생물, 효모, 포유동물 세포, 또는 박테리아 세포를 포함한다.

[0059] 적합한 박테리아는 그람 음성 또는 그람 양성 유기체, 예를 들어, E. 콜리 또는 바실러스 종(*Bacillus spp*)을 포함한다. 효모, 바람직하게는 사카로마이세스(*Saccharomyces*) 종으로부터의 효모, 예를 들어, S. 세레비지에(*S. cerevisiae*)가 또한 폴리펩티드의 생성에 사용될 수 있다. 다양한 포유동물 또는 곤충 세포 배양 시스템이 또한 재조합 단백질을 발현시키기 위해 이용될 수 있다. 곤충 세포에서 이종성 단백질의 생성을 위한 배큘로바이러스(*Baculovirus*) 시스템은 문헌[Luckow and Summers, (*Bio/Technology*, 6:47, 1988)]에 개관되어 있다.

적합한 포유동물 숙주 세포주의 예는 내피 세포, COS-7 원숭이 신장 세포, CV-1, L 세포, C127, 3T3, 차이니즈 햄스터 난소(CHO), 인간 배아 신장 세포, HeLa, 293, 293T, 및 BHK 세포주를 포함한다. 정제된 폴리펩티드는 재조합 단백질을 발현시키기 위해 적합한 숙주/벡터 시스템을 배양함으로써 제조된다. 많은 적용을 위해, 본원에 개시된 작은 크기의 많은 폴리펩티드는 발현을 위한 바람직한 방법으로서 E. 콜리에서 발현된다. 이후, 단백질은 배양 배지 또는 세포 추출물로부터 정제된다.

[0060] 본원에 개시된 단백질은 또한 세포-번역 시스템을 이용하여 생성될 수 있다. 상기 목적을 위해, 폴리펩티드를 엔코딩하는 핵산은 시험관내 전사에서 mRNA를 생성시키는 것을 가능케 하고, 이용되는 특정 세포-비함유 시스템(진핵생물, 예를 들어, 포유동물 또는 효모 세포-비함유 번역 시스템 또는 원핵생물, 예를 들어, 박테리아 세포-비함유 번역 시스템)에서의 mRNA의 세포-비함유 번역을 가능케 하도록 변형되어야 한다.

[0061] PD-L1-결합 폴리펩티드는 또한 화학적 합성(예를 들어, 문헌[Solid Phase Peptide Synthesis, 2nd ed., 1984, The Pierce Chemical Co., Rockford, III.]에 기재된 방법에 의함)에 의해 생성될 수 있다. 단백질에 대한 변형은 또한 화학적 합성에 의해 생성될 수 있다.

[0062] 본 발명의 개시의 폴리펩티드는 단백질 화학의 분야에서 일반적으로 공지된 단백질에 대한 분리/정제 방법에 의해 정제될 수 있다. 비제한적인 예는 추출, 재결정화, 염석(salting out)(예를 들어, 암모늄 설페이트 또는 소듐 설페이트를 이용한 염석), 원심분리, 투석, 초미세여과, 흡착 크로마토그래피, 이온 교환 크로마토그래피, 소수성 크로마토그래피, 정상상 크로마토그래피, 역상 크로마토그래피, 겔 여과, 겔 투과 크로마토그래피, 친화성 크로마토그래피, 전기천공, 역류 분배 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 정제 후, 폴리펩티드는 다양한 완충제로 교환될 수 있고/있거나, 여과 및 투석을 포함하나 이에 제한되지는 않는 당 분야에 공지된 다양한 방법 중 임의의 방법에 의해 농축될 수 있다.

[0063] 정제된 폴리펩티드는 바람직하게는 적어도 85% 순수하고, 더욱 바람직하게는 적어도 95% 순수하고, 가장 바람직하게는 적어도 98% 순수하다. 순도의 정확한 숫자 값과 관계없이, 폴리펩티드는 약학적 생성물로 사용하기에 충분히 순수하다.

[0064] 폴리펩티드의 번역후 변형

[0065] 특정 구체예에서, 본 발명의 결합 폴리펩티드는 번역후 변형을 추가로 포함할 수 있다. 예시적인 번역후 단백질 변형은 인산화, 아세틸화, 메틸화, ADP-리보실화, 유비퀴틴화, 당화, 카르보닐화, 수모화, 비오티닐화 또는 폴리펩티드 측쇄 또는 소수성기의 첨가를 포함한다. 결과로서, 변형된 가용성 폴리펩티드는 비-아미노산 요소, 예를 들어, 지질, 다당류 또는 단당류, 및 포스페이트를 함유할 수 있다. 당화의 바람직한 형태는 하나 이상의 시알산 모이어티를 폴리펩티드에 컨쥬게이션시키는 시알화이다. 시알산 모이어티는 용해도 및 혈청 반감기를 개선시키는 한편, 또한 단백질의 가능한 면역원성을 감소시킨다. 문헌[Raju et al. *Biochemistry*. 2001 31; 40(30):8868-76]을 참조하라. 폴리펩티드의 기능성에 대한 상기 비-아미노산 요소의 효과는 PD-L1 또는 PD-1 기능에서의 이의 길항 역할, 예를 들어, 혈관신생 또는 종양 성장에 대한 이의 억제 효과에 대해 시험될 수 있다.

[0066] 한 특정 구체예에서, 본 발명의 가용성 폴리펩티드의 변형된 형태는 본 발명의 가용성 폴리펩티드를 비단백질성 중합체에 연결시키는 것을 포함한다. 한 특정 구체예에서, 중합체는 미국 특허 4,640,835호; 4,496,689호; 4,301,144호; 4,670,417호; 4,791,192호 또는 4,179,337호에 기재된 방식의 폴리에틸렌 글리콜("PEG"), 폴리프로필렌 글리콜, 또는 폴리옥시알킬렌이다.

[0067] PEG는 상업적으로 이용가능하거나 당 분야에 널리 공지된 방법에 따라 에틸렌 글리콜의 고리-개방 중합반응에 의해 제조될 수 있는 수용성 중합체이다(Sandler and Karo, Polymer Synthesis, Academic Press, New York, Vol. 3, pages 138-161). 용어 "PEG"는 PEG의 말단에서의 변형 또는 크기와 상관없이 임의의 폴리에틸렌 글리콜 분자를 포함하도록 광범위하게 사용되며, 이는 화학식 X--O(CH_2CH_2O)$_n$-1CH_2CH_2OH (1)에 의해 표현될 수 있고, 상기 화학식에서 n은 20 내지 2300이고, X는 H 또는 말단 변형, 예를 들어, C_{1-4} 알킬이다. 한 구체예에서, 본 발명의 PEG는 한 말단에서 하이드록시 또는 메톡시로 종료되며, 즉 X는 H 또는 CH_3("메톡시 PEG")이다. PEG는 결합 반응에 필요하거나, 분자의 화학적 합성으로부터 발생하거나, 분자의 부분들의 최적 거리를 위한 스페이서인 추가 화학적 기를 함유할 수 있다. 또한, 이러한 PEG는 함께 연결되는 하나 이상의 PEG 측쇄로 구성될 수 있다. 하나 초과의 PEG 사슬을 갖는 PEG는 다중아암(multiarmed) 또는 분지된 PEG이다. 분지된 PEG는, 예를 들어, 글리세롤, 펜타에리트리톨, 및 소르비톨을 포함하는 다양한 폴리올로의 폴리에틸렌 옥사이드의 첨가에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 4-아암의 분지된 PEG는 펜타에리트리톨 및 에틸렌 옥사이드로부터 제조될 수

있다. 분지된 PEG는, 예를 들어, EP-A 0 473 084 및 미국 특허 5,932,462호에 기재되어 있다. PEG의 한 형태는 리신의 일차 아미노기를 통해 연결된 2개의 PEG 측쇄(PEG2)를 포함한다(Monfardini et al., *Bioconjugate Chem.* 6 (1995) 62-69).

[0068] PEG는 널리 공지되어 있으나, 즉, 당 분야에 지식 범위 내이나, 페길화된 ^{10F}n3 폴리펩티드가 페길화될 수 있고, 리간드 결합 활성을 보유하는 것은 처음으로 입증되었다. 바람직한 구체예에서, 페길화된 ^{10F}n3 폴리펩티드는 부위 특이적 페길화, 특히 N-말단 또는 C-말단에서 시스테인 모이어티로의 PEG의 컨쥬게이션에 의해 생성된다. 따라서, 본 발명의 개시는 개선된 약동학 특성을 갖는 표적-결합 ^{10F}n3 폴리펩티드를 제공하며, 상기 폴리펩티드는 약 80 내지 약 150개의 아미노산을 갖는 ^{10F}n3 도메인 및 공유적으로 결합된 PEG 모이어티를 포함하고, 상기 ^{10F}n3 도메인의 루프 중 적어도 하나는 표적 결합에 관여하고, 상기 ^{10F}n3 폴리펩티드는 100 nM 미만의 K_D로 표적에 결합하고, 포유동물에서 30 mL/hr/kg 미만의 청소율을 갖는다. PEG 모이어티는 부위 특이적 페길화, 예를 들어, Cys 잔기로의 부착에 의해 ^{10F}n3 폴리펩티드에 부착될 수 있고, 상기 Cys 잔기는 ^{10F}n3 폴리펩티드의 N-말단 또는 N-말단과 가장 N-말단의 베타 또는 베타-유사 가닥 사이, 또는 ^{10F}n3 폴리펩티드의 C-말단 또는 C-말단과 가장 C-말단의 베타 또는 베타-유사 가닥 사이에 위치될 수 있다. Cys 잔기는 또한 다른 위치, 특히 표적 결합에 관여하지 않는 루프 중 임의의 루프에 위치될 수 있다. PEG 모이어티는 또한 다른 화학, 예를 들어, 아민으로의 컨쥬게이션에 의해 부착될 수 있다.

[0069] 펩티드 또는 단백질로의 PEG 컨쥬게이션은 일반적으로 PEG의 활성화 및 직접적인 표적 단백질/펩티드 또는 링커로의 활성화된 PEG-중간체의 커플링을 수반하며, 상기 링커는 이후에 활성화되고 표적 단백질/펩티드에 커플링된다(Abuchowski et al., *J. Biol. Chem.*, 252, 3571 (1977) and *J. Biol. Chem.*, 252, 3582 (1977), Zalipsky, et al., and Harris et. al., in: *Poly(ethylene glycol) Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications*; (J. M. Harris ed.) Plenum Press: New York, 1992; Chap.21 and 22 참조). PEG 분자를 함유하는 결합 폴리펩티드가 또한 컨쥬게이션된 단백질로 공지되어 있는 반면, 부착되는 PEG 분자가 결핍된 단백질은 컨쥬게이션되지 않은 것으로 언급될 수 있는 것이 인지된다.

[0070] PEG의 다양한 분자 질량 형태, 예를 들어, PD-L1-결합 폴리펩티드로의 컨쥬게이션을 위한 약 1,000 달톤(Da) 내지 100,000 Da(n은 20 내지 2300임)의 PEG가 선택될 수 있다. PEG에서의 반복 단위 "n"의 수는 달톤으로 기재된 분자 질량에 대한 근사치이다. 활성화된 링커 상의 조합된 분자 질량의 PEG가 약학적 용도에 적합한 것으로 선호된다. 따라서, 한 구체예에서, PEG 분자의 분자 질량은 100,000 Da을 초과하지 않는다. 예를 들어, 3개의 PEG 분자가 링커에 부착되고, 여기서 각각의 PEG 분자가 12,000 Da의 동일 분자 질량(각각의 n은 약 270임)을 갖는 경우, 링커 상의 PEG의 전체 분자 질량은 약 36,000 Da(전체 n은 약 820임)이다. 링커에 부착된 PEG의 분자 질량은 또한 다양할 수 있고, 예를 들어, 링커 상의 3개의 분자 중 2개의 PEG 분자는 각각 5,000 Da(각각의 n은 약 110임)일 수 있고, 하나의 PEG 분자는 12,000 Da(n은 약 270임)일 수 있다.

[0071] 본 발명의 개시의 특정 구체예에서, PD-L1 결합 폴리펩티드는 화학식 $--CO--(CH_2)_x--(OCH_2CH_2)_m--OR$의 하나의 폴리(에틸렌 글리콜) 기에 공유적으로 연결되며, 상기 식에서, 폴리(에틸렌 글리콜)기의 --CO(즉, 카르보닐)는 결합 폴리펩티드의 아미노기 중 하나와 아미드 결합을 형성하고, R은 저급 알킬이고, x는 2 또는 3이고, m은 약 450 내지 약 950이고, n 및 m은 결합 폴리펩티드가 없는 컨쥬게이트의 분자량이 약 10 내지 40 kDa이 되도록 선택된다. 한 구체예에서, 결합 폴리펩티드의 리신의 6-아미노기가 이용가능한(자유) 아미노기이다.

[0072] 상기 컨쥬게이트는 더욱 특별히 화학식 (II): $P--NHCO--(CH_2)_x--(OCH_2CH_2)_m--OR$ (II)로 제시될 수 있으며, 상기 식에서, P는 본원에 기재된 결합 폴리펩티드의 기(즉, 아미노기 또는 화학식 (II)에 제시된 카르보닐과 아미드 결합을 형성하는 아미노기가 없음)이고, R은 저급 알킬이고, x는 2 또는 3이고, m은 약 450 내지 약 950이고, 결합 폴리펩티드가 없는 컨쥬게이트의 분자량이 약 10 내지 약 40 kDa이 되도록 선택된다. 본원에서 사용되는 "m"의 제공된 범위는 배향적 의미를 갖는다. "m"의 범위는 어떠한 경우에도 결정되며, 정확하게는 PEG 기의 분자량에 의해 결정된다.

[0073] 당업자는, 예를 들어, 페길화된 결합 폴리펩티드가 치료적으로 사용될 방법, 요망되는 투여량, 순환 시간, 단백질분해에 대한 내성, 면역원성, 및 다른 고려사항을 기초로 하여 PEG에 대한 적합한 분자 질량을 선택할 수 있다. PEG 및 단백질의 특성을 향상시키기 위한 이의 용도의 논의를 위해, 문헌[Katre, *Advanced Drug Delivery Reviews* 10: 91-114 (1993)]을 참조하라.

[0074] 한 구체예에서, PEG 분자는 결합 폴리펩티드 상의 아미노기, 예를 들어, 리신과 반응시키기 위해 활성화될 수 있다(Bencham et al., *Anal. Biochem.*, 131, 25 (1983); Veronese et al., *Appl. Biochem.*, 11, 141 (1985).; Zalipsky et al., *Polymeric Drugs and Drug Delivery Systems*, adrs 9-110 ACS Symposium Series 469 (1999); Zalipsky et al., *Europ. Polym. J.*, 19, 1177-1183 (1983); Delgado et al., *Biotechnology and Applied Biochemistry*, 12, 119-128 (1990)).

[0075] 한 특정 구체예에서, PEG의 카르보네이트 에스테르는 PEG-결합 폴리펩티드 컨쥬게이트를 형성시키기 위해 사용된다. N,N'-디석신이미딜카르보네이트(DSC)는 이후에 링커의 친핵성 기 또는 결합 폴리펩티드의 아미노기와 반응될 수 있는 활성 혼합 PEG-석신이미딜 카르보네이트를 형성시키기 위해 PEG와의 반응에서 사용될 수 있다(미국 특허 5,281,698호 및 5,932,462호 참조). 유사한 유형의 반응에서, 1,1'-(디벤조트리아졸릴)카르보네이트 및 디-(2-피리딜)카르보네이트는 PEG-벤조트리아졸릴 및 PEG-피리딜 혼합 카르보네이트(미국 특허 5,382,657호)를 각각 형성시키기 위해 PEG와 반응될 수 있다.

[0076] ^{10F}n3 폴리펩티드의 페길화는 당 분야의 방법에 따라, 예를 들어, 결합 폴리펩티드와 친전자적으로 활성인 PEG의 반응에 의해 수행될 수 있다(공급자: Shearwater Corp., USA, www.shearwatercorp.com). 본 발명의 바람직한 PEG 시약은, 예를 들어, N-하이드록시석신이미딜 프로피오네이트(PEG-SPA), 부타노에이트(PEG-SBA), PEG-석신이미딜 프로피오네이트 또는 분지된 N-하이드록시석신이미드, 예를 들어, mPEG2-NHS이다(Monfardini et al., *Bioconjugate Chem.* 6 (1995) 62-69). 상기 방법은 결합 폴리펩티드 리신의 f-아미노기 또는 결합 폴리펩티드의 N-말단 아민기에서 페길화시키기 위해 이용될 수 있다.

[0077] 또 다른 구체예에서, PEG 분자는 결합 폴리펩티드 상의 설프히드릴기에 커플링될 수 있다(Sartore et al., *Appl. Biochem. Biotechnol.*, 27, 45 (1991); Morpurgo et al., *Biocon. Chem.*, 7, 363-368 (1996); Goodson et al., *Bio/Technology* (1990) 8, 343; U.S. Patent 5,766,897). 미국 특허 6,610,281호 및 5,766,897호에는 설프히드릴기에 커플링될 수 있는 예시적 반응성 PEG 종이 기재되어 있다.

[0078] PEG 분자가 결합 폴리펩티드 상의 시스테인 잔기에 컨쥬게이션되는 일부 구체예에서, 시스테인 잔기는 결합 폴리펩티드에 대해 자연 시스테인 잔기인 반면, 다른 구체예에서, 하나 이상의 시스테인 잔기는 결합 폴리펩티드로 공학 처리된다. 시스테인 잔기를 발생시키기 위해 결합 폴리펩티드 코딩 서열로 돌연변이가 도입될 수 있다. 이는, 예를 들어, 하나 이상의 아미노산 잔기를 시스테인으로 돌연변이화시킴으로써 달성될 수 있다. 시스테인 잔기로의 돌연변이화를 위한 바람직한 아미노산은 세린, 트레오닌, 알라닌 및 다른 친수성 잔기를 포함한다. 바람직하게는, 시스테인으로 돌연변이화되는 잔기는 표면-노출되는 잔기이다. 일차 서열 또는 단백질을 기초로 하여 잔기의 표면 접근성을 예측하기 위한 알고리즘은 당 분야에 널리 공지되어 있다. 대안적으로, 결합 폴리펩티드가 설계되고 발달되는 것을 기초로 하여 프레임워크의 결정 구조가 설명되고, 이에 따라 표면-노출되는 잔기가 확인되는 경우 표면 잔기는 결합 폴리펩티드의 아미노산 서열을 비교함으로써 예측될 수 있다(Himanen et al., *Nature*. (2001) 20-27; 414(6866):933-8 참조). 한 구체예에서, 시스테인 잔기는 N-말단 및/또는 C-말단 또는 이의 근처, 또는 루프 영역 내에서 결합 폴리펩티드에 도입된다.

[0079] 일부 구체예에서, 페길화된 결합 폴리펩티드는 N-말단 아미노산의 알파 아미노기에 공유적으로 부착된 PEG 분자를 포함한다. 부위 특이적 N-말단 환원성 아민화는 문헌[Pepinsky et al., (2001) *JPET*, 297, 1059], 및 미국 특허 5,824,784호에 기재되어 있다. 다른 이용가능한 친핵성 아미노기를 이용한 단백질의 환원성 아민화를 위한 PEG-알데하이드의 사용은 미국 특허 4,002,531호, 문헌[Wieder et al., (1979) *J. Biol. Chem.* 254,12579], 및 문헌[Chamow et al., (1994) *Bioconjugate Chem.* 5, 133]에 기재되어 있다.

[0080] 또 다른 구체예에서, 페길화된 결합 폴리펩티드는 링커에 공유적으로 부착된 하나 이상의 PEG 분자를 포함하며, 상기 링커는 차례로 결합 폴리펩티드의 N-말단의 아미노산 잔기의 알파 아미노기에 부착된다. 상기 접근법은 미국 특허 공개 2002/0044921호 및 WO094/01451호에 개시되어 있다.

[0081] 한 구체예에서, 결합 폴리펩티드는 C-말단에서 페길화된다. 특정 구체예에서, 단백질은 C-말단 아지도-메티오닌의 도입 및 스타우딩거 반응(Staudinger reaction)을 통한 메틸-PEG-트리아릴포스핀 화합물의 이후의 컨쥬게이션에 의해 C-말단에서 페길화된다. 이러한 C-말단 컨쥬게이션 방법은 문헌[Cazalis et al., *Bioconjug. Chem.* 2004; 15(5):1005-1009]에 기재되어 있다.

[0082] 결합 폴리펩티드의 모노페길화(monopegylation)는 또한 WO 94/01451호에 기재된 일반 방법에 따라 생성될 수 있다. WO 94/01451호에는 변형된 말단 아미노산 알파-탄소 반응기를 갖는 재조합 폴리펩티드를 제조하는 방법이 기재되어 있다. 상기 방법의 단계는 재조합 폴리펩티드를 형성시키고, 이를 N-말단 알파-아민 및 C-말단 알파-

카르복실에서 하나 이상의 생물학적으로 첨가된 보호기로 보호하는 것을 수반한다. 이후, 폴리펩티드는 반응성 측쇄 기를 선택적으로 보호하고, 이에 의해 측쇄 기가 변형되는 것을 방지하기 위해 화학적 보호 작용제와 반응될 수 있다. 이후, 폴리펩티드는 보호되지 않은 말단 아미노산 알파-탄소 반응성 기를 형성시키기 위해 생물학적 보호기에 특이적인 분해 작용제로 분해된다. 보호되지 않은 말단 아미노산 알파-탄소 반응성 기는 화학적 변형제로 변형된다. 측쇄 보호된 말단 변형된 단일 카피 폴리펩티드는 이후 측쇄 기에서 탈보호되어 말단 변형된 재조합 단일 카피 폴리펩티드를 형성한다. 상기 방법에서의 단계의 수 및 순서는 폴리펩티드의 N-말단 및/또는 C-말단 아미노산에서 선택적 변형을 달성시키기 위해 변화될 수 있다.

[0083] 컨쥬게이션 반응에서 결합 폴리펩티드 대 활성화된 PEG의 비는 약 1:0.5 내지 1:50, 약 1:1 내지 1:30, 또는 약 1:5 내지 1:15일 수 있다. 결합 폴리펩티드로의 PEG의 공유적 첨가를 촉매작용하기 위해 본 발명에서 다양한 수성 완충액이 사용될 수 있다. 한 구체예에서, 사용되는 완충액의 pH는 약 7.0 내지 9.0이다. 또 다른 구체예에서, pH는 약간 염기성 범위 내, 예를 들어, 약 7.5 내지 8.5이다. 중성 pH 범위에 가까운 pKa를 갖는 완충액, 예를 들어, 포스페이트 완충액이 사용될 수 있다.

[0084] 당 분야에 공지된 통상적인 분리 및 정제 기술, 예를 들어, 크기 배제(예를 들어, 겔 여과) 및 이온 교환 크로마토그래피가 페길화된 결합 폴리펩티드를 정제시키기 위해 이용될 수 있다. 생성물은 또한 SDS-PAGE를 이용하여 분리될 수 있다. 분리될 수 있는 생성물은 모노페길화, 디페길화, 트리페길화, 폴리페길화 및 비페길화 결합 폴리펩티드 뿐만 아니라 자유로운 PEG를 포함한다. 모노-PEG 컨쥬게이트의 백분율은 조성물 내의 모노-PEG의 백분율을 증가시키기 위해 용리 피크 주위의 더 광범위한 분획을 푸울링시킴으로써 조절될 수 있다. 약 90 퍼센트의 모노-PEG 컨쥬게이트가 수율 및 활성의 우수한 균형에 해당한다. 예를 들어, 컨쥬게이트의 적어도 92 퍼센트 또는 적어도 96 퍼센트가 모노-PEG 종인 조성물이 요망될 수 있다. 본 발명의 구체예에서, 모노-PEG 컨쥬게이트의 백분율은 90 퍼센트 내지 96 퍼센트이다.

[0085] 한 구체예에서, 본 발명의 페길화된 결합 폴리펩티드는 1개, 2개 또는 그 초과의 PEG 모이어티를 함유한다. 한 구체예에서, PEG 모이어티(들)은 단백질의 표면 상에 존재하고/하거나 표적 리간드와 접촉하는 표면으로부터 떨어져 존재하는 아미노산 잔기에 결합된다. 한 구체예에서, PEG-결합 폴리펩티드 내의 PEG의 조합된 또는 전체의 분자 질량은 약 3,000 Da 내지 60,000 Da, 임의로 약 10,000 Da 내지 36,000 Da이다. 한 구체예에서, 페길화된 결합 폴리펩티드 내의 PEG는 실질적으로 선형, 직쇄 PEG이다.

[0086] 본 발명의 한 구체예에서, 페길화된 결합 폴리펩티드 내의 PEG는, 예를 들어, 실온에서 8 내지 16시간에 걸쳐 450 mM 하이드록실아민(pH 6.5)을 이용한 하이드록실아민 검정을 이용하여 페길화된 아미노산 잔기로부터 가수분해되지 않으며, 따라서 안정적이다. 한 구체예에서, 조성물의 80% 초과, 더욱 바람직하게는 적어도 90%, 가장 바람직하게는 적어도 95%는 안정적인 모노-PEG-결합 폴리펩티드이다.

[0087] 또 다른 구체예에서, 본 발명의 페길화된 결합 폴리펩티드는 바람직하게는 변형되지 않은 단백질과 관련된 생물학적 활성의 적어도 25%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100%를 보유할 것이다. 한 구체예에서, 생물학적 활성은 KD, k_{on} 또는 k_{off}에 의해 평가시 PD-L1에 결합하는 이의 능력을 나타낸다. 한 특정 구체예에서, 페길화된 결합 폴리펩티드 단백질은 페길화되지 않은 결합 폴리펩티드에 비해 PD-L1으로의 결합의 증가를 나타낸다.

[0088] PEG-변형된 폴리펩티드의 혈청 청소율은 변형되지 않은 결합 폴리펩티드의 청소율에 비해 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 심지어 90%까지 감소될 수 있다. PEG-변형된 폴리펩티드는 변형되지 않은 단백질의 반감기에 비해 향상되는 반감기($t_{1/2}$)를 가질 수 있다. PEG-결합 폴리펩티드의 반감기는 변형되지 않은 결합 폴리펩티드의 반감기에 비해 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 125%, 150%, 175%, 200%, 250%, 300%, 400% 또는 500%, 또는 심지어 1000%까지 향상될 수 있다. 일부 구체예에서, 단백질 반감기는 시험관 내에서, 예를 들어, 완충된 염수 용액 또는 혈청에서 결정된다. 다른 구체예에서, 단백질 반감기는 생체내 반감기, 예를 들어, 동물의 혈청 또는 다른 체액 내의 단백질의 반감기이다.

[0089] 치료 포뮬레이션 및 투여 방식

[0090] 본 발명의 개시는 PD-L1 생물학적 활성의 억제에 반응하여 질환을 치료하거나 질환 전에 예방하는 방법을 특징으로 한다. 바람직한 예는 염증 또는 세포 과증식을 특징으로 하는 질환이다. 투여 기술 및 투여량은 특정 폴리펩티드의 유형 및 치료되는 특정 질환에 따라 다양하나, 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 일반적으로, 관리 기관은 치료제로 사용되는 단백질 시약이 허용가능하게 낮은 수준의 발열원을 갖도록 포뮬레이션되는 것을 요구한다. 따라서, 치료 포뮬레이션은 일반적으로 이들이 적절한 관리 기관(예를 들어, FDA)에 의해 결정

시 실질적으로 발열원을 함유하지 않거나, 적어도 허용가능한 수준을 초과하지 않는 발열원을 함유한다는 점에서 다른 포뮬레이션과 구별될 것이다.

[0091] 본 발명의 개시의 치료 조성물은 단위 투여 형태로 약학적으로 허용되는 희석제, 담체, 또는 부형제와 함께 투여될 수 있다. 투여는, 비제한적인 예로서, 비경구(예를 들어, 정맥내, 피하), 경구, 또는 국소 투여일 수 있다. 또한, 본 발명의 폴리펩티드를 엔코딩하는 핵산을 이용한 임의의 유전자 요법 기술, 예를 들어, 네이키드 DNA 전달, 재조합 유전자 및 벡터, 세포-기반 전달, 예를 들어, 환자의 세포의 생체외 조작 등이 이용될 수 있다.

[0092] 조성물은 경구 투여를 위한 환약, 정제, 캡슐, 액체, 또는 지속 방출 정제; 또는 정맥내, 피하 또는 비경구 투여를 위한 액체; 국소 투여를 위한 젤, 로션, 연고, 크림, 또는 중합체 또는 다른 지속 방출 비히클의 형태로 존재할 수 있다.

[0093] 포뮬레이션을 제조하기 위한 당 분야에 널리 공지된 방법은, 예를 들어, 문헌["Remington: The Science and Practice of Pharmacy" (20th ed., ed. A. R. Gennaro A R., 2000, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa.)]에서 발견된다. 비경구 투여를 위한 포뮬레이션은, 예를 들어, 부형제, 멸균수, 염수, 폴리알킬렌 글리콜, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜, 식물 기원 오일, 또는 수소처리된 나프탈렌을 함유할 수 있다. 생체적합성, 생물분해성 락티드 중합체, 락티드/글리콜리드 공중합체, 또는 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체가 화합물의 방출을 조절하기 위해 사용될 수 있다. 나노입자 포뮬레이션(예를 들어, 생물분해성 나노입자, 고체 지질 나노입자, 리포솜)이 화합물의 생체분포를 조절하기 위해 사용될 수 있다. 다른 잠재적으로 유용한 비경구 전달 시스템은 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체 입자, 삼투 펌프, 이식가능한 주입 시스템, 및 리포솜을 포함한다. 포뮬레이션 내의 화합물의 농도는 투여되는 약물의 투여량, 및 투여 경로를 포함하는 다수의 요인에 따라 다양하다.

[0094] 폴리펩티드는 임의로 약학 산업에서 일반적으로 사용되는 약학적으로 허용되는 염, 예를 들어, 비독성 산부가염 또는 금속 복합체로 투여될 수 있다. 산부가염의 예는 유기산, 예를 들어, 아세트산, 락트산, 파모산, 말레산, 시트르산, 말산, 아스코르브산, 숙신산, 벤조산, 팔미트산, 수베르산, 살리실산, 타르타르산, 메탄설폰산, 톨루엔설폰산, 또는 트리플루오로아세트산 등; 중합체 산, 예를 들어, 탄닌산, 카르복시메틸 셀룰로스 등; 및 무기산, 예를 들어, 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산 등을 포함한다. 금속 복합체는 아연, 철 등을 포함한다. 한 구체예에서, 폴리펩티드는 열 안정성을 증가시키기 위해 소듐 아세테이트의 존재하에서 포뮬레이션된다.

[0095] 경구 사용을 위한 포뮬레이션은 비독성의 약학적으로 허용되는 부형제와 혼합된 활성 성분(들)을 함유하는 정제를 포함한다. 이들 부형제는, 예를 들어, 비활성 희석제 또는 충전제(예를 들어, 수크로스 및 소르비톨), 윤활제, 활택제, 및 부착 방지제(예를 들어, 마그네슘 스테아레이트, 아연 스테아레이트, 스테아르산, 실리카, 수소처리된 식물성 오일, 또는 탤크(talc))일 수 있다.

[0096] 경구 사용을 위한 포뮬레이션은 또한 저작가능한(chewable) 정제, 또는 활성 성분이 비활성 고체 희석제와 혼합되는 경질 젤라틴 캡슐, 또는 활성 성분이 물 또는 오일 매질과 혼합된 연성 젤라틴 캡슐로 제공될 수 있다.

[0097] 치료적 유효 용량은 투여되는 곳에서 치료 효과를 발생시키는 용량을 나타낸다. 정확한 용량은 치료되는 장애에 좌우될 것이며, 공지된 기술을 이용하여 당업자에 의해 확인될 수 있다. 일반적으로, 폴리펩티드는 하루 당 약 0.01 μg/kg 내지 약 50 mg/kg, 바람직하게는 하루 당 0.01 mg/kg 내지 약 30 mg/kg, 가장 바람직하게는 하루 당 0.1 mg/kg 내지 약 20 mg/kg으로 투여된다. 폴리펩티드는 매일(예를 들어, 매일 1회, 2회, 3회, 또는 4회) 또는 바람직하게는 덜한 빈도(예를 들어, 매주, 격주, 3주에 1회, 매월, 또는 연 4회)로 제공될 수 있다. 또한, 당 분야에 공지된 바와 같이, 연령 뿐만 아니라 체중, 전반적 건강, 성별, 식이, 투여 시간, 약물 상호작용, 및 질병의 중증도에 대한 조정이 필요할 수 있고, 이는 당업자에 의해 통상적인 실험으로 확인될 것이다.

[0098] 개시된 항체와 종양 백신의 약학적 포뮬레이션

[0099] 개시된 항-PD-L1 항체와 치료 백신의 조합된 치료 생성물 또는 포뮬레이션은 상승작용적인 종양학적 치료 이점을 제공한다. 예를 들어, 본 발명의 개시는 개시된 항-PD-L1 항체와 개시내용이 참조로서 본원에 포함되는 미국 특허 8,222,214호에 기재된 바와 같은 애쥬번트로서 GM-CSF와 조합된 HER2/neu로부터 분리된 E75-유래 9머 합성 펩티드인 "Neuvax"의 조합물을 제공한다. 또한, 본 발명의 개시는 개시된 항-PD-L1 항체와 암배아 항원과 조합된 카나리아 발진병 바이러스인 ALVAC-CEA 백신의 조합물을 제공한다.

[0100] 예시적 용도

[0101] 본원에 기재된 PD-L1 결합 단백질 및 이들의 관련 변이체는 다수의 치료 및 진단 적용에 유용하다. 이들은 PD-L1로의 결합 뿐만 아니라 세포, 바람직하게는 PD-L1을 발현하는 세포로의 세포독성 또는 영상화 모이어티의 전달과 경쟁하거나 이들의 차단에 의한 PD-L1의 생물학적 활성의 억제를 포함한다. 상기 분자의 작은 크기 및 안정적 구조는 특히 약물의 제조, 신속한 청소가 요망되는 특정 적용을 위한 신체로부터의 신속한 청소 또는 상기 특징을 갖는 분자를 이용하여 적합화되거나 개선되는 신규한 전달 시스템으로의 포뮬레이션과 관련하여 특히 가치가 있을 수 있다.

[0102] PD-L1 생물학적 활성의 억제제로서의 효능을 기초로 하여, 본 발명의 개시의 폴리펩티드는 다수의 암 질환 뿐만 아니라 암으로부터 발생하는 합병증, 예를 들어, 흉막 삼출 및 복수에 대해 효과적이다. 바람직하게는, 본 발명의 개시의 PD-L1-결합 폴리펩티드는 과증식 질병 또는 암 및 암의 전이성 확산의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다. 개시된 항-PD-L1 항체에 대한 바람직한 적응증은 결장직장암, 두경부암, 소세포폐암, 비소세포폐암(NSCLC) 및 췌장암을 포함한다. 암의 비제한적인 예는 방광암, 혈액암, 골암, 뇌암, 유방암, 연골암, 결장암, 신장암, 간암, 폐암, 림프절암, 신경 조직암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 골격근암, 피부암, 척수암, 비장암, 위암, 고환암, 가슴샘암, 갑상샘암, 기관암, 비뇨생식관암, 요관암, 요도암, 자궁암, 또는 질암을 포함한다.

[0103] 또한, 다양한 염증성 장애가 본원에 개시된 항-PD-L1 결합 폴리펩티드로 치료될 수 있다. 이러한 염증성 장애는, 예를 들어, 장 점막 염증, 결장염과 관련된 소모병, 다발경화증, 전신홍반루푸스, 바이러스 감염, 류머티스 관절염, 골관절염, 건선, 및 크론병을 포함한다.

[0104] PD-L1 결합 폴리펩티드는 단독으로 또는 하나 이상의 추가 요법제, 예를 들어, 화학요법제, 방사선요법제, 면역요법제, 외과적 시술, 또는 이들의 임의의 조합과 조합하여 투여될 수 있다. 상기 논의된 바와 같은 다른 치료 전략의 상황에서의 애쥬번트 요법과 같이 장기간 요법이 똑같이 가능하다.

[0105] 상기 방법의 특정 구체예에서, 하나 이상의 폴리펩티드 치료제가 함께(동시) 또는 상이한 시점(순차적)에 투여될 수 있다. 또한, 폴리펩티드 치료제는 암을 치료하거나 혈관신생을 억제하기 위해 또 다른 유형의 화합물과 함께 투여될 수 있다.

[0106] 특정 구체예에서, 본 발명의 항-PD-L1 항체 작용제는 단독으로 사용될 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 작용제는 증식 장애(예를 들어, 종양)의 치료 또는 예방에 특이적인 다른 통상적인 항암 치료 접근법과 조합하여 이용될 수 있다. 예를 들어, 상기 방법은 예방적 암 예방, 수술 후 암 재발 및 전이의 예방에서, 및 다른 통상적인 암 요법의 애쥬번트로서 사용될 수 있다. 본 발명의 개시는 통상적인 암 요법(예를 들어, 화학요법, 방사선요법, 광선요법, 면역요법, 및 수술)의 효과가 본 발명의 폴리펩티드 치료제의 사용을 통해 향상될 수 있음을 인지한다.

[0107] 매우 다양한 통상적인 화합물이 항-신생물 활성을 갖는 것으로 밝혀졌다. 이들 화합물은 고형 종양을 수축시키거나, 전이 및 추가 성장을 예방하거나, 백혈병 또는 골수 악성종양에서 악성 세포의 수를 감소시키기 위해 화학요법에서 약학적 작용제로 사용되어왔다. 화학요법은 다양한 유형의 악성종양을 치료하는데 효과적이었으나, 많은 항-신생물 화합물은 요망되지 않는 부작용을 유도한다. 2개 이상의 상이한 치료가 조합되는 경우, 상기 치료가 상승작용적으로 작용하여 치료제 각각의 용량의 감소를 가능케 할 수 있고, 이에 의해 더 높은 투여량의 각각의 화합물에 의해 발생되는 유해한 부작용을 감소시킬 수 있는 것으로 밝혀졌다. 다른 예에서, 치료에 대해 난치성인 악성종양은 2개 이상의 상이한 치료의 조합 요법에 반응할 수 있다.

[0108] 본 발명의 폴리펩티드 치료제가 또 다른 통상적인 항-신생물 작용제와 조합하여 동시에 또는 순차적으로 투여되는 경우, 상기 치료제는 항-신생물 작용제의 치료 효과를 향상시키거나 상기 항-신생물 작용제에 대한 세포 내성을 극복하는 것이 발견될 수 있다. 이는 항-신생물 작용제의 투여량의 감소를 가능케 하여, 이에 의해 요망되지 않는 부작용을 감소시키거나, 내성 세포에서 항-신생물 작용제의 효과를 회복시킨다.

[0109] 조합 항-종양 요법에 사용될 수 있는 약학적 화합물은 아미노글루테티미드(aminoglutethimide), 암사크린(amsacrine), 아나스트로졸(anastrozole), 아스파라기나제(asparaginase), bcg, 비칼루타미드(bicalutamide), 블레오마이신(bleomycin), 부세렐린(buserelin), 부술판(busulfan), 캄포테신(campothecin), 카페시타빈(capecitabine), 카르보플라틴(carboplatin), 카르무스틴(carmustine), 클로람부실(chlorambucil), 시스플라틴(cisplatin), 클라드리빈(cladribine), 클로드로네이트(clodronate), 콜치신(colchicine), 사이클로포스파미드(cyclophosphamide), 사이프로테론(cyproterone), 시타라빈(cytarabine), 다카르바진(dacarbazine), 닥티노마이신(dactinomycin), 다우노루비신(daunorubicin), 디엔스트롤(dienestrol), 디에틸스틸베스트롤(diethylstilbestrol), 도세탁셀(docetaxel), 독소루비신(doxorubicin), 에피루비신(epirubicin), 에스트라디

올(estradiol), 에스트라무스틴(estramustine), 에토포시드(etoposide), 엑세메스탄(exemestane), 필그라스팀(filgrastim), 플루다라빈(fludarabine), 플루드로코르티손(fludrocortisone), 플루오로우라실(fluorouracil), 플루옥시메스테론(fluoxymesterone), 플루타미드(flutamide), 젬시타빈(gemcitabine), 제니스테인(genistein), 고세렐린(goserelin), 하이드록시우레아(hydroxyurea), 이다루비신(idarubicin), 이포스파미드(ifosfamide), 이마티니브(imatinib), 인터페론(interferon), 이리노테칸(irinotecan), 이로노테칸(ironotecan), 레트로졸(letrozole), 류코보린(leucovorin), 류프롤리드(leuprolide), 레바미솔(levamisole), 로무스틴(lomustine), 메클로레타민(mechlorethamine), 메드록시프로게스테론(medroxyprogesterone), 메게스트롤(megestrol), 멜팔란(melphalan), 머캅토퓨린(mercaptopurine), 메스나(mesna), 메토트렉세이트(methotrexate), 미토마이신(mitomycin), 미토탄(mitotane), 미톡산트론(mitoxantrone), 닐루타미드(nilutamide), 노코다졸(nocodazole), 옥트레오티드(octreotide), 옥살리플라틴(oxaliplatin), 파클리탁셀(paclitaxel), 파미드로네이트(pamidronate), 펜토스타틴(pentostatin), 플리카마이신(plicamycin), 포르피머(porfimer), 프로카르바진(procarbazine), 랄티트렉세드(raltitrexed), 리툭시맙(rituximab), 스트렙토조신(streptozocin), 수라민(suramin), 타목시펜(tamoxifen), 테모졸로미드(temozolomide), 테니포시드(teniposide), 테스토스테론(testosterone), 티오구아닌(thioguanine), 티오테파(thiotepa), 티타노센 디클로라이드(titanocene dichloride), 토포테칸(topotecan), 트라스투주맙(trastuzumab), 트레티노인(tretinoin), 빈블라스틴(vinblastine), 빈크리스틴(vincristine), 빈데신(vindesine), 및 비노렐빈(vinorelbine)을 포함하나, 이는 단지 예시이다.

[0110] 특정 화학요법 항-종양 화합물은 이들의 작용 메커니즘에 의해, 예를 들어, 다음과 같은 그룹으로 분류될 수 있다: 항-대사물/항암 작용제, 예를 들어, 피리미딘 유사체 (5-플루오로우라실, 플록스우리딘, 카페시타빈(capecitabine), 젬시타빈(gemcitabine) 및 시타라빈(cytarabine)) 및 퓨린 유사체, 폴레이트 길항제 및 관련 억제제(머캅토퓨린, 티오구아닌, 펜토스타틴 및 2-클로로데옥시아데노신(클라드리빈)); 항증식/유사분열억제 작용제, 예를 들어, 자연 생성물, 예를 들어, 빈카 알칼로이드(vinca alkaloid)(빈블라스틴(vinblastine), 빈크리스틴(vincristine), 및 비노렐빈(vinorelbine)), 미세관 디스럽터(microtubule disruptor), 예를 들어, 탁산(taxane)(파클리탁셀(paclitaxel), 도세탁셀(docetaxel)), 빈크리스틴, 빈블라스틴, 노코다졸(nocodazole), 에포틸론(epothilone) 및 나벨빈(navelbine), 에피디포도필로톡신(epidipodophyllotoxin)(에토포시드(etoposide), 테니포시드(teniposide)), DNA 손상 작용제(악티노마이신(actinomycin), 암사크린(amsacrine), 안트라사이클린(anthracycline), 블레오마이신, 부술판(busulfan), 캄프토테신(camptothecin), 카르보플라틴(carboplatin), 클로람부실(chlorambucil), 시스플라틴(cisplatin), 사이클로포스파미드(cyclophosphamide), 사이톡산(cytoxan), 닥티노마이신(dactinomycin), 다우노루비신(daunorubicin), 독소루비신(doxorubicin), 에피루비신(epirubicin), 헥사메틸멜라민옥살리플라틴(hexamethylmelamineoxaliplatin), 이포스파미드(iphosphamide), 멜팔란(melphalan), 머클로레타민(merchlorehtamine), 미토마이신(mitomycin), 미톡산트론(mitoxantrone), 니트로소우레아(nitrosourea), 플리카마이신(plicamycin), 프로카르바진(procarbazine), 탁솔(taxol), 탁소테레(taxotere), 테니포시드(teniposide), 트리에틸렌티오포스포라미드(triethylenethiophosphoramide) 및 에토포시드(etoposide)(VP16)); 항생제, 예를 들어, 닥티노마이신(악티노마이신 D), 다우노루비신, 독소루비신(아드리아마이신), 이다루비신, 안트라사이클린, 미톡산트론, 블레오마이신, 플리카마이신(미트라마이신) 및 미토마이신; 효소(L-아스파라긴을 전신적으로 대사시키고, 자신이 아스파라긴을 합성하는 능력을 갖지 않는 세포를 박탈시키는 L-아스파라기나제); 항혈소판 작용제; 항증식/유사분열억제 알킬화 작용제, 예를 들어, 질소 머스타드(nitrogen mustard)(메클로르에타민(mechlorethamine), 사이클로포스파미드(cyclophosphamide) 및 유사체, 멜팔란, 클로람부실), 에틸렌이민 및 메틸멜라민(헥사메틸멜라민 및 티오테파), 알킬 설포네이트-부술판, 니트로소우레아(카르무스틴(BCNU) 및 유사체, 스트렙토조신), 트라젠--다카르바지닌(trazenes--dacarbazinine)(DTIC); 항증식/유사분열억제 항대사물, 예를 들어, 폴산 유사체(메토트렉세이트); 백금 배위결합 복합체(시스플라틴, 카르보플라틴), 프로카르바진, 하이드록시우레아, 미토탄, 아미노글루테티미드; 호르몬, 호르몬 유사체(에스트로겐, 타목시펜, 고세렐린, 비칼루타미드, 닐루타미드) 및 아로마타제 억제제(레트로졸, 아나스트로졸); 항응고제(헤파린, 합성 헤파린 염 및 트롬빈의 다른 억제제); 섬유소용해 작용제(예를 들어, 조직 플라스미노겐 활성제, 스트렙토키나제 및 우로키나제), 아스피린, 디피리다몰(dipyridamole), 티클로피딘(ticlopidine), 클로피도그렐(clopidogrel), 아브식시맙(abciximab); 이동방지 작용제(antimigratory agent); 항분비 작용제(브레벨딘(breveldin)); 면역억제제(사이클로스포린(cyclosporine), 타크롤리무스(tacrolimus)(FK-506), 시롤리무스(sirolimus)(라파마이신), 아자티오프린(azathioprine), 마이코페놀레이트 모페틸(mycophenolate mofetil)); 항-혈관신생 화합물(TNP-470, 제니스테인) 및 성장 인자 억제제(예를 들어, VEGF 억제제, 섬유모세포 성장 인자(FGF) 억제제); 앤지오텐신(angiotensin) 수용체 차단제; 산화

질소 공여체; 안티센스 올리고뉴클레오티드; 항체(트라스투주맙(trastuzumab)); 세포 주기 억제제 및 분화 유도인자(트레티노인(tretinoin)); mTOR 억제제, 국소이성화효소 억제제(독소루비신(아드리아마이신), 암사크린, 캄프토테신, 다우노루비신, 닥티노마이신, 에니포시드, 에피루비신, 에토포시드, 이다루비신 및 미톡산트론, 토포테칸, 이리노테칸), 코르티코스테로이드(코르티손(cortisone), 덱사메타손(dexamethasone), 하이드로코르티손(hydrocortisone), 메틸페드니솔론(methylpednisolone), 프레드니손(prednisone), 및 프레니솔론(prenisolone)); 성장인자 신호전달 키나제 억제제; 미토콘드리아 기능이상 유도인자 및 카스파제 활성제; 및 염색질 디스럽터.

[0111] 조합 요법의 특성에 따라, 다른 요법이 투여되고/되거나 이후에 투여되면서 폴리펩티드 치료제의 투여가 지속될 수 있다. 폴리펩티드 치료제의 투여는 단일 용량, 또는 다중 용량으로 이루어질 수 있다. 일부 예에서, 폴리펩티드 치료제의 투여는 통상적인 요법의 적어도 수일 전에 개시되는 한편, 다른 예에서, 투여는 통상적인 요법의 투여 직전 또는 투여시에 개시된다.

[0112] 진단 적용의 한 예에서, 부적절한 혈관신생을 특징으로 하는 질환을 갖는 것으로 의심되는 환자로부터의 생물학적 샘플, 예를 들어, 혈청 또는 조직 생검이 PD-L1의 수준을 검출하기 위해 본 발명의 개시의 검출가능하게 표지된 폴리펩티드와 접촉된다. 검출되는 PD-L1의 수준은 이후 표지된 폴리펩티드와 또한 접촉되는 정상 샘플에서 검출된 PD-L1의 수준과 비교된다. PD-L1의 수준에서의 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90%의 증가가 진단 지표로 간주될 수 있다.

[0113] 특정 구체예에서, PD-L1 결합 폴리펩티드는 검출될 수 있는 표지에 추가로 부착된다(예를 들어, 표지는 방사성동위원소, 형광 화합물, 효소 또는 효소 보조인자일 수 있다). 활성 모이어티는 방사성 작용제, 예를 들어, 방사성 중금속, 예를 들어, 철 킬레이트, 가돌리늄 또는 망간의 방사성 킬레이트, 산소, 질소, 철, 탄소, 또는 갈륨의 양전자 방출체, ^{43}K, ^{52}Fe, ^{57}Co, ^{67}Cu, ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{123}I, ^{125}I, ^{131}I, ^{132}I, 또는 ^{99}Tc일 수 있다. 상기 모이어티에 부착된 결합제는 영상화 작용제로 사용될 수 있고, 인간과 같은 포유동물에서 진단 용도에 효과적인 양으로 투여되며, 영상화 작용제의 국소화 및 축적은 이후에 검출된다. 영상화 작용제의 국소화 및 축적은 방사성 섬광조영술, 핵 자기 공명 영상화, 컴퓨터 단층촬영술 또는 양전자 방출 단층촬영술에 의해 검출될 수 있다. PD-L1에 특이적인 PD-L1 결합 폴리펩티드를 이용한 면역섬광조영술이 암 및 혈관구조를 검출하고/하거나 진단하기 위해 이용될 수 있다. 예를 들어, ^{99}테크네튬, ^{111}인듐, 또는 ^{125}요오드로 표지된 PD-L1 마커에 대한 결합 폴리펩티드 중 임의의 결합 폴리펩티드가 상기 영상화에 효과적으로 사용될 수 있다. 당업자에게 명백한 바와 같이, 투여되는 방사성동위원소의 양은 동위원소에 좌우된다. 당업자는 활성 모이어티로 사용되는 제공된 방사성핵종의 특정 활성 및 에너지를 기초로 하여 투여되는 영상화 작용제의 양을 용이하게 포뮤레이션할 수 있다. 통상적으로, 용량 당 0.1-100 밀리퀴리, 바람직하게는 1-10 밀리퀴리, 가장 흔하게는 2-5 밀리퀴리의 영상화 작용제가 투여된다. 따라서, 방사성 모이어티에 컨쥬게이션된 표적화 모이어티를 포함하는 영상화 작용제로서 유용한 본 발명에 따른 조성물은 0.1-100 밀리퀴리, 일부 구체예에서, 바람직하게는 1-10 밀리퀴리, 일부 구체예에서, 바람직하게는 2-5 밀리퀴리, 일부 구체예에서, 더욱 바람직하게는 1-5 밀리퀴리를 포함한다.

[0114] PD-L1 결합 폴리펩티드는 또한 PD-L1을 발현하는 세포 또는 조직에 추가 치료제(약물 화합물, 화학요법 화합물, 및 방사선요법 화합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않음)를 전달하기 위해 사용될 수 있다. 한 예에서, PD-L1 결합 폴리펩티드는 PD-L1을 발현하는 종양 세포 또는 조직으로 화학요법제의 표적화된 전달을 위해 화학요법제에 융합된다.

[0115] PD-L1 결합 폴리펩티드는 연구, 진단 및 치료 적용을 포함하는 다양한 적용에서 유용하다. 예를 들어, 이들은 수용체 또는 이의 일부를 분리시키고/시키거나 정제하고, 수용체 구조(예를 들어, 입체형태) 및 기능을 연구하기 위해 이용될 수 있다.

[0116] 특정 양태에서, 다양한 결합 폴리펩티드가, 예를 들어, 내피 세포(예를 들어, 정맥 내피 세포), 또는 PD-L1 유전자로 트랜스펙션된 세포 상에서의 PD-L1의 발현을 검출하거나 측정하기 위해 이용될 수 있다. 따라서, 이들은 또한 진단 또는 연구 목적을 위해 세포 분류 및 영상화(예를 들어, 유세포측정, 및 형광 활성화 세포 분류)와 같은 적용에서 유용하다.

[0117] 특정 구체예에서, 결합 폴리펩티드 또는 이의 단편은 진단 목적을 위해 표지되거나 표지되지 않을 수 있다. 통상적으로, 진단 검정은 PD-L1으로의 결합 폴리펩티드의 결합으로부터 발생하는 복합체의 형성을 검출하는 것을 수반한다. 결합 폴리펩티드 또는 단편은 항체와 유사하게 직접 표지될 수 있다. 방사성핵종, 형광물질, 효소, 효소 기질, 효소 보조인자, 효소 억제제 및 리간드(예를 들어, 비오틴, 합텐)를 포함하나, 이에 제한되지는 않

는 다양한 표지가 이용될 수 있다. 다수의 적절한 면역검정이 당업자에게 공지되어 있다(미국 특허 3,817,827호; 3,850,752호; 3,901,654호; 및 4,098,876호). 표지되지 않는 경우, 결합 폴리펩티드는 검정, 예를 들어, 응집 검정에서 사용될 수 있다. 표지되지 않은 결합 폴리펩티드는 또한 결합 폴리펩티드를 검출하기 위해 사용될 수 있는 또 다른 (하나 이상의) 적합한 시약, 예를 들어, 결합 폴리펩티드 또는 다른 적합한 시약(예를 들어, 표지된 단백질 A)과 반응성인 표지된 항체와 조합하여 사용될 수 있다.

[0118] 한 구체예에서, 본 발명의 결합 폴리펩티드가 효소 면역검정에서 이용될 수 있으며, 본 발명의 폴리펩티드는 효소에 컨쥬게이션된다. PD-L1 단백질을 포함하는 생물학적 샘플이 본 발명의 결합 폴리펩티드와 조합되는 경우, 결합 폴리펩티드와 PD-L1 단백질 사이에 결합이 발생한다. 한 구체예에서, PD-L1 단백질을 발현하는 세포(예를 들어, 내피 세포)를 함유하는 샘플이 본 발명의 항체와 조합되고, 결합 폴리펩티드와 결합 폴리펩티드에 의해 인지되는 PD-L1 단백질을 갖는 세포 사이에 결합이 발생한다. 이들 결합된 세포는 결합되지 않은 시약으로부터 분리될 수 있고, 세포에 특이적으로 결합된 결합 폴리펩티드-효소 컨쥬게이트의 존재는, 예를 들어, 샘플과 효소에 의해 작동하는 경우 색 또는 다른 검출가능한 변화를 발생시키는 효소의 기질을 접촉시킴으로써 결정될 수 있다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 결합 폴리펩티드는 표지되지 않을 수 있고, 본 발명의 결합 폴리펩티드를 인지하는 두번째의 표지된 폴리펩티드(예를 들어, 항체)가 첨가될 수 있다.

[0119] 특정 양태에서, 생물학적 샘플 내의 PD-L1 단백질의 존재를 검출하는데 사용하기 위한 키트가 또한 제조될 수 있다. 이러한 키트는 PD-L1 단백질 또는 상기 수용체의 일부에 결합하는 PD-L1 결합 폴리펩티드 뿐만 아니라 결합 폴리펩티드와 수용체 단백질 또는 이의 일부 사이의 복합체의 존재를 검출하는데 적합한 하나 이상의 보조 시약을 포함할 것이다. 본 발명의 폴리펩티드 조성물은 단독으로 또는 다른 에피토프에 특이적인 추가 항체와 조합하여, 동결건조된 형태로 제공될 수 있다. 표지되거나 표지되지 않을 수 있는 결합 폴리펩티드 및/또는 항체가 보조 성분(예를 들어, 완충액, 예를 들어, 트리스, 포스페이트 및 카르보네이트, 안정제, 부형제, 살생제 및/또는 비활성 단백질, 예를 들어, 소 혈청 알부민)과 함께 키트에 포함될 수 있다. 예를 들어, 결합 폴리펩티드 및/또는 항체는 보조 성분과의 동결건조된 혼합물로 제공될 수 있거나, 보조 성분이 사용자에 의한 조합을 위해 개별적으로 제공될 수 있다. 일반적으로, 이들 보조 물질은 활성 결합 폴리펩티드 또는 항체의 양을 기초로 하여 약 5% 미만의 중량으로 존재할 수 있고, 보통 폴리펩티드 또는 항체 농도를 기초로 하여 적어도 약 0.001%의 중량의 전체 양으로 존재할 것이다. 결합 폴리펩티드에 결합할 수 있는 두번째 항체가 사용되는 경우, 상기 항체는 키트, 예를 들어, 개별적 바이얼 또는 용기에 제공될 수 있다. 존재시, 두번째 항체는 통상적으로 표지되며, 상기 기재된 항체 포뮬레이션과 유사한 방식으로 포뮬레이션될 수 있다.

[0120] 유사하게, 본 발명의 개시는 또한 PD-L1의 발현을 검출하고/하거나 정량하는 방법을 제공하며, 여기서 세포 또는 이의 분획(예를 들어, 막 분획)을 포함하는 조성물이 PD-L1 또는 수용체의 일부에 결합하기에 적합한 조건하에서 PD-L1 또는 수용체의 일부에 결합하는 결합 폴리펩티드와 접촉되고, 결합이 모니터된다. 결합 폴리펩티드와 PD-L1 또는 이의 일부 사이의 복합체의 형성을 나타내는 결합 폴리펩티드의 검출은 수용체의 존재를 나타낸다. 세포에 대한 폴리펩티드의 결합은 표준 방법, 예를 들어, 실시예에 기재된 표준 방법에 의해 결정될 수 있다. 상기 방법은 개체로부터의 세포 상의 PD-L1의 발현을 검출하기 위해 이용될 수 있다. 임의로, 내피 세포의 표면 상의 PD-L1의 양적 발현은, 예를 들어, 유세포측정에 의해 평가될 수 있고, 염색 강도는 질병 민감성, 진행 또는 위험과 관련이 있을 수 있다.

[0121] 본 발명의 개시는 또한 특정 질병에 대한 포유동물의 감수성을 검출하는 방법을 제공한다. 예시를 위해, 세포에 존재하는 PD-L1의 양 및/또는 포유동물에서 PD-L1-양성 세포의 수를 기초로 하여 진행하는 상기 방법은 질병에 대한 포유동물의 감수성을 검출하는데 이용될 수 있다.

[0122] 폴리펩티드 서열은 표준 1 또는 3 문자 약어를 이용하여 표시된다. 달리 표시하지 않는 한, 각각의 폴리펩티드 서열은 좌측에 아미노 말단 및 우측에 카르복시 말단을 갖고, 각각의 단일-가닥 핵산 서열, 및 각각의 이중-가닥 핵산 서열의 상부 가닥은 좌측에 5' 말단 및 우측에 3' 말단을 갖는다. 특정 폴리펩티드 서열이 또한 이러한 서열이 참조 서열과 상이한 방법을 설명함으로써 기재될 수 있다.

[0123] 용어 "PD-L1 억제제" 및 "PD-L1 길항제"는 상호교환적으로 사용된다. 각각은 PD-L1의 적어도 하나의 기능을 검출가능하게 억제하는 분자이다. 역으로, "PD-L1 효능제"는 PD-L1의 적어도 하나의 기능을 검출가능하게 증가시키는 분자이다. PD-L1 억제제에 의해 야기되는 억제는 검정을 이용하여 검출가능한 한 완전할 필요는 없다. PD-L1의 기능의 임의의 검정이 이용될 수 있고, 이의 예는 본원에 제공된다. PD-L1 억제제에 의해 억제되거나, PD-L1 효능제에 의해 증가될 수 있는 PD-L1의 기능의 예는 암 세포 성장 또는 아폽토시스(프로그램화 세포 죽음) 등을 포함한다. PD-L1 억제제 및 PD-L1 효능제의 유형의 예는 PD-L1 결합 폴리펩티드, 예를 들어, 항원

결합 단백질(예를 들어, PD-L1 억제 항원 결합 단백질), 항체, 항체 단편, 및 항체 유도체를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0124] 용어 "펩티드", "폴리펩티드" 및 "단백질"은 각각 펩티드 결합에 의해 서로 연결된 2개 이상의 아미노산 잔기를 포함하는 분자를 나타낸다. 이들 용어는, 예를 들어, 자연 및 인공 단백질, 단백질 서열의 단백질 단편 및 폴리펩티드 유사체(예를 들어, 뮤테인, 변이체, 및 융합 단백질) 뿐만 아니라 번역후 또는 달리 공유적 또는 비공유적으로 변형된 단백질을 포함한다. 펩티드, 폴리펩티드, 또는 단백질은 단량체 또는 중합체일 수 있다.

[0125] 폴리펩티드(예를 들어, 항체)의 "변이체"는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 하나 이상의 아미노산 잔기가 또 다른 폴리펩티드 서열과 비교하여 아미노산 서열로 삽입되고/되거나, 이로부터 결실되고/되거나, 이로 치환된다. 개시된 변이체는, 예를 들어, 융합 단백질을 포함한다.

[0126] 폴리펩티드의 "유도체"는, 예를 들어, 또 다른 화학적 모이어티(예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 또는 알부민, 예를 들어, 인간 혈청 알부민)로의 컨쥬게이션, 인산화, 및 당화를 통해 화학적으로 변형된 폴리펩티드(예를 들어, 항체)이다. 달리 나타내지 않는 한, 용어 "항체"는 2개의 전장 중쇄 및 2개의 전장 경쇄를 포함하는 항체에 더하여, 이의 유도체, 변이체, 단편, 및 뮤테인을 포함하며, 이의 예는 하기에 기재된다.

[0127] "항원 결합 단백질"은 항원에 결합하는 부분, 및 임의로 항원 결합 부분이 항원에 대한 항원 결합 단백질의 결합을 촉진하는 입체형태를 채택하는 것을 가능케 하는 스캐폴드 또는 프레임워크 부분을 포함하는 단백질이다. 항원 결합 단백질의 예는 항체, 항체 단편(예를 들어, 항체의 항원 결합 부분), 항체 유도체, 및 항체 유사체를 포함한다. 항원 결합 단백질은, 예를 들어, 이식된 CDR 또는 CDR 유도체를 갖는 대안적 단백질 스캐폴드 또는 인공 스캐폴드를 포함할 수 있다. 상기 스캐폴드는, 예를 들어, 항원 결합 단백질의 3차원 구조를 안정화시키기 위해 도입된 돌연변이를 포함하는 항체-유래 스캐폴드 뿐만 아니라, 예를 들어, 생체적합성 중합체를 포함하는 완전 합성 스캐폴드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 예를 들어, 문헌[Korndorfer et al., 2003, *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, Volume 53, Issue 1:121-129; Roque et al., 2004, *Biotechnol. Prog.* 20:639-654]을 참조하라. 또한, 펩티드 항체 모방체("PAMs") 뿐만 아니라 스캐폴드로서 피브로넥틴 성분을 이용하는 항체 모방체를 기초로 한 스캐폴드가 이용될 수 있다.

[0128] 항원 결합 단백질은, 예를 들어, 자연 발생 면역글로불린의 구조를 가질 수 있다. "면역글로불린"은 사합체 분자이다. 자연 발생 면역글로불린에서, 각각의 사합체는 각각의 쌍이 하나의 "경쇄"(약 25 kDa) 및 하나의 "중쇄"(약 50-70 kDa)를 갖는 2개의 동일한 쌍의 폴리펩티드 사슬로 구성된다. 각각의 사슬의 아미노-말단 부분은 항원 인지를 주로 담당하는 약 100 내지 110개 또는 그 초과의 아미노산의 가변 영역을 포함한다. 각각의 사슬의 카르복시-말단 부분은 주로 효과기 기능을 담당하는 불변 영역을 규정한다. 인간 경쇄는 카파 또는 람다 경쇄로 분류된다. 중쇄는 뮤, 델타, 감마, 알파, 또는 엡실론으로 분류되고, 이는 항체의 아이소형을 각각 IgM, IgD, IgG, IgA, 및 IgE로 정의한다. 바람직하게는, 본원에 개시된 항-PD-L1 항체는 중쇄 V_H 및 경쇄 V_L 아미노산 서열 내의 이들의 가변 도메인 영역을 특징으로 한다. 바람직한 항체는 카파 IgG 항체인 A6이다. 경쇄 및 중쇄 내에서, 가변 및 불변 영역은 약 12개 이상의 아미노산의 "J" 영역에 의해 연결되고, 중쇄는 또한 약 10개 이상의 아미노산의 "D" 영역을 포함한다. 일반적으로, 문헌[Fundamental Immunology Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989))]을 참조하라. 각각의 경쇄/중쇄 쌍의 가변 영역은 온전한 면역글로불린이 2개의 결합 부위를 갖도록 하는 항체 결합 부위를 형성한다.

[0129] "다중특이적 항체"는 하나 이상의 항원 상의 하나를 초과하는 에피토프를 인지하는 항체이다. 상기 유형의 항체의 서브클래스는 동일하거나 상이한 항원 상의 2개의 별개의 에피토프를 인지하는 "이특이적 항체"이다.

[0130] 항원 결합 단백질은 1 나노몰 또는 그 미만의 해리 상수로 항원에 결합하는 경우 항원(예를 들어, 인간 PD-L1)에 "특이적으로 결합"한다.

[0131] "항원 결합 도메인", "항원 결합 영역" 또는 "항원 결합 부위"는 항원과 상호작용하고, 항원에 대한 항원 결합 단백질의 특이성 및 친화성에 기여하는 아미노산 잔기(또는 다른 모이어티)를 함유하는 항원 결합 단백질의 부분이다. 항원에 특이적으로 결합하는 항체에 대해, 이는 이의 CDR 도메인 중 적어도 하나의 적어도 일부를 포함한다.

[0132] "에피토프"는 항원 결합 단백질(예를 들어, 항체)에 의해 결합되는 분자의 부분이다. 에피토프는 분자의 비-연속적 부분(예를 들어, 폴리펩티드 내에서, 폴리펩티드의 일차 서열 내에서 연속적이지 않지만, 폴리펩티드의 삼차 및 사차 구조의 상황에서 항원 결합 단백질에 의해 결합되기에 서로 충분히 가까운 아미노산 잔기)을 포함할

수 있다.

[0133] 2개의 폴리뉴클레오티드 또는 2개의 폴리펩티드 서열의 "상동성 퍼센트"는 디폴트 파라미터를 이용한 GAP 컴퓨터 프로그램(GCG Wisconsin Package의 일부, version 10.3 (Accelrys, San Diego, Calif.))을 이용하여 서열을 비교함으로써 결정된다.

[0134] "숙주 세포"는 핵산을 발현하도록 사용될 수 있는 세포이다. 숙주 세포는 원핵생물, 예를 들어, E. 콜리(*E. coli*)일 수 있거나, 이는 진핵생물, 예를 들어, 단세포 진핵생물(예를 들어, 효모 또는 다른 진균), 식물 세포(예를 들어, 담배 또는 토마토 식물 세포), 동물 세포(예를 들어, 인간 세포, 원숭이 세포, 햄스터 세포, 래트 세포, 마우스 세포, 또는 곤충 세포) 또는 하이브리도마일 수 있다. 숙주 세포의 예는 원숭이 신장 세포의 COS-7 계통(ATCC CRL 1651)(Gluzman et al., 1981, *Cell* 23:175), L 세포, C127 세포, 3T3 세포(ATCC CCL 163), 차이니즈 햄스터 난소(CHO) 세포 또는 이들의 유도체, 예를 들어, Veggie CHO 및 혈청-비함유 배지에서 성장하는 관련 세포주(Rasmussen et al., 1998, *Cytotechnology* 28:31) 또는 DHFR에서 결핍성인 CHO 계통 DX-B11(Urlaub et al., 1980, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216-20 참조), HeLa 세포, BHK(ATCC CRL 10) 세포주, 아프리카 녹색 원숭이 신장 세포주 CV1으로부터 유래된 CV1/EBNA 세포주(ATCC CCL 70)(McMahan et al., 1991, *EMBO J.* 10:2821), 인간 배아 신장 세포, 예를 들어, 293,293 EBNA 또는 MSR 293, 인간 표피 A431 세포, 인간 Colo205 세포, 다른 형질전환된 영장류 세포주, 정상 두배수체세포, 일차 조직의 시험관내 배양으로부터 유래된 세포주, 일차 체외이식편, HL-60, U937, HaK 또는 Jurkat 세포를 포함한다. 통상적으로, 숙주 세포는 이후에 숙주 세포에서 발현될 수 있는 폴리펩티드-엔코딩 핵산으로 형질전환되거나 트랜스펙션될 수 있는 배양된 세포이다. 구 "재조합 숙주 세포"는 발현되는 핵산으로 형질전환되거나 트랜스펙션된 숙주 세포를 나타내는 데 사용될 수 있다. 숙주 세포는 또한 핵산을 포함하나, 조절 서열이 숙주 세포로 도입되어, 핵산과 작동 가능하게 연결되지 않는 경우 요망되는 수준으로 이를 발현하지 않는 세포일 수 있다. 상기 용어 숙주 세포는 특정 피검체 세포 뿐만 아니라 상기 세포의 프로제니 또는 잠재적 프로제니를 나타내는 것이 이해된다. 특정 변형이, 예를 들어, 돌연변이 또는 환경 영향으로 인해 다음 세대에서 발생할 수 있기 때문에, 상기 프로제니는 사실 모 세포와 동일하지 않을 수 있으나, 이는 여전히 본원에서 사용되는 용어의 범위 내에 포함된다.

[0135] 항원 결합 단백질

[0136] 항원 결합 단백질(예를 들어, 항체, 항체 단편, 항체 유도체, 항체 뮤테인, 및 항체 변이체)은 PD-L1(바람직하게는, 인간 PD-L1)에 결합하는 폴리페티드이다. 항원 결합 단백질은 PD-L1의 생물학적 활성을 억제하는 항원 결합 단백질을 포함한다.

[0137] 하나 이상의 항원 결합 단백질을 함유하는 올리고머가 PD-L1 길항제로서 이용될 수 있다. 올리고머는 공유적으로 연결되거나 비공유적으로 연결된 이합체, 삼합체, 또는 더 고등한 올리고머의 형태일 수 있다. 2개 이상의 항원 결합 단백질을 포함하는 올리고머가 사용에 고려되며, 한 예는 동종이합체이다. 다른 올리고머는 이종이합체, 동종삼합체, 이종삼합체, 동종사합체, 이종사합체 등을 포함한다.

[0138] 한 구체예는 항원 결합 단백질에 융합된 펩티드 모이어티 사이의 공유적 또는 비공유적 상호작용을 통해 연결된 다수의 항원 결합 단백질을 포함하는 올리고머에 관한 것이다. 이러한 펩티드는 펩티드 링커(스페이서), 또는 올리고머화를 촉진시키는 특성을 갖는 펩티드일 수 있다. 류신 지퍼 및 항체로부터 유래된 특정 폴리펩티드가 하기에 더욱 상세히 기재되는 바와 같은, 펩티드에 부착되는 항원 결합 단백질의 올리고머화를 촉진할 수 있는 펩티드이다.

[0139] 특정 구체예에서, 올리고머는 2 내지 4개의 항원 결합 단백질을 포함한다. 올리고머의 항원 결합 단백질은 상기 기재된 형태 중 임의의 형태와 같이 임의의 형태, 예를 들어, 변이체 또는 단편일 수 있다. 바람직하게는, 올리고머는 PD-L1 결합 활성을 갖는 항원 결합 단백질을 포함한다.

[0140] 한 구체예에서, 올리고머는 면역글로불린으로부터 유래된 폴리펩티드를 이용하여 제조된다. 항체-유래 폴리펩티드의 다양한 부분(Fc 도메인을 포함함)에 융합된 특정 이종성 폴리펩티드를 포함하는 융합 단백질의 제조는, 예를 들어, 문헌[Ashkenazi et al., 1991, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:10535; Byrn et al., 1990, *Nature* 344:677; and Hollenbaugh et al., 1992 "Construction of Immunoglobulin Fusion Proteins", in *Current Protocols in Immunology*, Suppl. 4, pages 10.19.1-10.19.11]에 기재되어 있다.

[0141] 한 구체예는 항체의 Fc 영역에 항-PD-L1 항체의 PD-L1 결합 단편을 융합시킴으로써 생성된 2개의 융합 단백질을 포함하는 이합체에 관한 것이다. 이합체는, 예를 들어, 적절한 발현 벡터로 융합 단백질을 엔코딩하는 유전자 융합물을 삽입하고, 재조합 발현 벡터로 형질전환된 숙주 세포에서 유전자 융합물을 발현시키고, 발현된 융합

단백질이 항체 분자와 훨씬 더 닮게 어셈블리되는 것을 가능케 하여, Fc 모이어티 사이에 사슬간 이황화 결합을 형성하여 이합체를 생성시킴으로써 제조될 수 있다.

[0142] 용어 "Fc 폴리펩티드"는 항체의 Fc 영역으로부터 유래된 폴리펩티드의 자연 및 뮤테인 형태를 포함한다. 이합체화를 촉진하는 힌지 영역을 함유하는 상기 폴리펩티드의 트렁케이션된 형태가 또한 포함된다. Fc 모이어티를 포함하는 융합 단백질(및 이로부터 형성된 올리고머)는 단백질 A 또는 단백질 G 컬럼 상에서의 친화성 크로마토그래피에 의한 용이한 정제의 장점을 제공한다.

[0143] 올리고머 항원 결합 단백질을 제조하기 위한 또 다른 방법은 류신 지퍼의 사용을 포함한다. 류신 지퍼 도메인은 이들이 발견되는 단백질의 올리고머화를 촉진하는 펩티드이다. 류신 지퍼는 본래 여러 DNA-결합 단백질에서 확인되었고(Landschulz et al., 1988, *Science* 240:1759), 이는 이후에 다양한 상이한 단백질에서 발견되었다. 공지된 것 중에서 류신 지퍼는 이합체화되거나 삼합체화되는 자연 발생 펩티드 및 이의 유도체이다. 가용성 올리고머 단백질을 생성시키는데 적합한 류신 지퍼 도메인의 예는 WO 94/10308호에 기재되어 있고, 폐 계면활성제 단백질 D(lung surfactant protein D)(SPD)로부터 유래된 류신 지퍼는 문헌[Hoppe et al., 1994, *FEBS Letters* 344:191]에 기재되어 있다. 류신 지퍼에 융합되는 이종성 단백질의 안정적인 삼합체화를 가능케 하는 변형된 류신 지퍼의 사용은 문헌[Fanslow et al., 1994, *Semin. Immunol.* 6:267-78]에 기재되어 있다. 한 접근법에서, 류신 지퍼 펩티드에 융합된 항-PD-L1 항체 단편 또는 유도체를 포함하는 재조합 융합 단백질은 적합한 숙주 세포에서 발현되고, 형성되는 가용성 올리고머 항-PD-L1 항체 단편 또는 유도체는 배양 상층액으로부터 회수된다.

[0144] 본 발명의 항원 결합 단백질의 항원-결합 단편은 통상적인 기술에 의해 생성될 수 있다. 상기 단편의 예는 Fab 및 $F(ab')_2$ 단편을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0145] 본 발명의 개시는 PD-L1에 결합하는 모노클로날 항체를 제공한다. 모노클로날 항체는 당 분야에 공지된 임의의 기술을 이용하여, 예를 들어, 면역화 스케줄의 완료 후에 트랜스제닉 동물로부터 수거된 비장 세포를 불멸화시킴으로써 생성될 수 있다. 비장 세포는 당 분야에 공지된 임의의 기술을 이용하여, 예를 들어, 이들을 골수종 세포와 융합시켜 하이브리도마를 생성시킴으로써 불멸화될 수 있다. 하이브리도마-생성 융합 절차에서 사용하기 위한 골수종 세포는 바람직하게는 비-항체-생성 골수종 세포이고, 높은 융합 효율, 및 이들을 요망되는 융합된 세포(하이브리도마)만의 성장을 지지하는 특정 선택 배지에서 성장을 불가능하게 만드는 효소 결핍을 갖는다. 마우스 융합에서 사용하기 위한 적합한 세포주의 예는 Sp-20, P3-X63/Ag8, P3-X63-Ag8.653, NS1/1.Ag 4 1, Sp210-Ag14, FO, NSO/U, MPC-11, MPC11-X45-GTG 1.7 및 S194/5XX0 Bul을 포함하고, 래트 융합에서 사용된 세포주의 예는 R210.RCY3, Y3-Ag 1.2.3, IR983F 및 48210을 포함한다. 세포 융합에 유용한 다른 세포주는 U-266, GM1500-GRG2, LICR-LON-HMy2 및 UC729-6이다.

[0146] PD-L1에 대해 특이적인 항원 결합 단백질은, 예를 들어, 시험관내 또는 생체내에서 PD-L1 폴리펩티드의 존재를 검출하기 위한 검정에서 사용될 수 있다. 항원 결합 단백질은 또한 면역친화성 크로마토그래피에 의해 PD-L1 단백질을 정제하는데 사용될 수 있다. 항원 결합 단백질을 차단하는 것이 본원에 개시된 방법에서 사용될 수 있다. PD-L1 길항제로서 작용하는 상기 항원 결합 단백질이 다양한 암을 포함하나 이에 제한되지는 않는 임의의 PD-L1-유도성 질환을 치료하는데 이용될 수 있다.

[0147] 항원 결합 단백질은 시험관내 절차에서 사용될 수 있거나, PD-L1-유도성 생물학적 활성을 억제하기 위해 생체내 투여될 수 있다. 예가 본원에 제공된, PD-L1의 단백질분해 활성화에 의해 야기되거나 악화(직접적 또는 간접적)된 장애가 이에 따라 치료될 수 있다. 한 구체예에서, 본 발명은 PD-L1-유도성 생물학적 활성을 감소시키는데 효과적인 양의 PD-L1 차단 항원 결합 단백질을 이를 필요로 하는 포유동물로 생체내 투여하는 것을 포함하는 치료 방법을 제공한다.

[0148] 항원 결합 단백질은 PD-L1의 생물학적 활성을 억제하는 완전 인간 모노클로날 항체를 포함한다.

[0149] 항원 결합 단백질은 다수의 통상적인 기술 중 임의의 기술에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 이들은 이들을 자연 발현하는 세포로부터 정제될 수 있거나(예를 들어, 항체는 이를 생성하는 하이브리도마로부터 정제될 수 있음), 당 분야에 공지된 임의의 기술을 이용하여 재조합 발현 시스템에서 생성될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Monoclonal Antibodies, Hybridomas: A New Dimension in Biological Analyses, Kennet et al. (eds.), Plenum Press, New York (1980); and Antibodies: A Laboratory Manual, Harlow and Land (eds.), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., (1988)]을 참조하라.

[0150] 당 분야에 공지된 임의의 발현 시스템이 본 발명의 재조합 폴리펩티드를 제조하기 위해 이용될 수 있다. 일반

적으로, 숙주 세포는 요망되는 폴리펩티드를 엔코딩하는 DNA를 포함하는 재조합 발현 벡터로 형질전환된다. 사용될 수 있는 숙주 세포는 원핵생물, 효모 또는 더 고등한 진핵생물 세포이다. 원핵생물은 그람 음성 또는 그람 양성 유기체, 예를 들어, E. 콜리 또는 바실러스(*bacilli*)를 포함한다. 더 고등한 진핵생물 세포는 곤충 세포 및 포유동물 기원의 확립된 세포주를 포함한다. 적합한 포유동물 숙주 세포주의 예는 원숭이 신장 세포의 COS-7 세포주(ATCC CRL 1651)(Gluzman et al., 1981, *Cell* 23:175), L 세포, 293 세포, C127 세포, 3T3 세포(ATCC CCL 163), 차이니즈 햄스터 난소(CHO) 세포, HeLa 세포, BHK(ATCC CRL 10) 세포주, 및 문헌[McMahan et al., 1991, *EMBO J.* 10: 2821]에 의해 기재된 바와 같은 아프리카 녹색 원숭이 신장 세포주 CV1으로부터 유래된 CV1/EBNA 세포주(ATCC CCL 70)를 포함한다. 박테리아, 진균, 효모, 및 포유동물 세포 숙주와 함께 사용하기 위해 적절한 클로닝 및 발현 벡터는 문헌[Pouwels et al. (Cloning Vectors: A Laboratory Manual, Elsevier, N.Y., 1985)]에 의해 기재되어 있다.

[0151] 형질전환된 세포는 폴리펩티드의 발현을 촉진하는 조건하에서 배양될 수 있고, 폴리펩티드는 통상적인 단백질 정제 절차에 의해 회수된다. 하나의 상기 정제 절차는, 예를 들어, 매트릭스에 결합된 PD-L1의 전부 또는 일부(예를 들어, 세포외 도메인)를 갖는 매트릭스 상에서의 친화성 크로마토그래피의 사용을 포함한다. 본원에서 사용하기 위해 고려되는 폴리펩티드는 내재성 오염 물질을 실질적으로 함유하지 않는 실질적으로 동질성인 재조합 포유동물 항-PD-L1 항체 폴리펩티드를 포함한다.

[0152] 항원 결합 단백질이 다수의 공지된 기술 중 임의의 기술에 의해 제조되고, 요망되는 특성에 대해 스크리닝될 수 있다. 특정 기술은 관심 항원 결합 단백질(예를 들어, 항-PD-L1 항체)의 폴리펩티드 사슬(또는 이의 일부)를 엔코딩하는 핵산을 분리시키고, 재조합 DNA 기술을 통해 핵산을 조작하는 것을 포함한다. 핵산은 또 다른 관심 핵산에 융합될 수 있거나, 예를 들어, 하나 이상의 아미노산 잔기를 첨가하거나, 결실시키거나, 치환시키기 위해 변경(예를 들어, 돌연변이유발 또는 다른 통상적 기술을 이용함)될 수 있다.

[0153] 단일쇄 항체는 아미노산 브릿지(짧은 펩티드 링커)를 통해 중쇄 및 경쇄 가변 도메인(Fv 영역)을 연결시켜 단일 폴리펩티드 사슬을 생성시킴으로써 형성될 수 있다. 상기 단일쇄 Fvs(scFvs)는 2개의 가변 도메인 폴리펩티드(V_L 및 V_H)를 엔코딩하는 DNA 사이의 펩티드 링커를 엔코딩하는 DNA를 융합시킴으로써 제조되었다. 생성된 폴리펩티드는 자체로 다시 폴딩되어 항원-결합 단량체를 형성할 수 있거나, 이들은 2개의 가변 도메인 사이의 가요성 링커의 길이에 따라 다합체(예를 들어, 이합체, 삼합체, 또는 사합체)를 형성할 수 있다(Kortt et al., 1997, *Prot. Eng.* 10:423; Kortt et al., 2001, *Biomol. Eng.* 18:95-108). 다양한 V_L 및 V_H-포함 폴리펩티드를 조합시킴으로써, 다양한 에피토프에 결합하는 다합체 scFvs를 형성시킬 수 있다(Kriangkum et al., 2001, *Biomol. Eng.* 18:31-40). 단일쇄 항체의 생성을 위해 개발된 기술은 문헌[U.S. Patent 4,946,778; Bird, 1988, *Science* 242:423; Huston et al., 1988, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879; Ward et al., 1989, *Nature* 334:544, de Graaf et al., 2002, *Methods Mol. Biol.* 178:379-87]에 기재된 기술을 포함한다.

[0154] 관심 항체로부터 다양한 서브클래스 또는 아이소형의 항체를 유도하는 기술, 즉, 서브클래스 스위칭(subclass switching)이 공지되어 있다. 따라서, IgG 항체는, 예를 들어, IgM 항체로부터 유래될 수 있고, 반대로 IgM 항체는 IgG 항체로부터 유래될 수 있다. 이러한 기술은 제공된 항체(모 항체)의 항원-결합 특성을 갖지만, 또한 모 항체의 것과 상이한 항체 아이소형 또는 서브클래스와 관련된 생물학적 특성을 나타내는 새로운 항체의 제조를 가능케 한다. 재조합 DNA 기술이 이용될 수 있다. 클로닝된 특정 항체 폴리펩티드를 엔코딩하는 DNA, 예를 들어, 요망되는 아이소형의 항체의 불변 도메인을 엔코딩하는 DNA가 상기 절차에서 이용될 수 있다(Lantto et al., 2002, *Methods Mol. Biol.* 178:303-16). 또한, IgG4가 요망되는 경우, IgG4 항체에서 비균질성을 발생시킬 수 있는 H-내 사슬 디설파이드 결합을 형성시키는 경향을 완화시키기 위해 힌지 영역에 점 돌연변이(CPSCP->CPPCP)를 도입시키는 것이 또한 요망될 수 있다(Bloom et al., 1997, *Protein Science* 6:407).

[0155] 특정 구체예에서, 본 발명의 항원 결합 단백질은 적어도 10^6의 PD-L1에 대한 결합 친화성(K_a)을 갖는다. 다른 구체예에서, 항원 결합 단백질은 적어도 10^7, 적어도 10^8, 적어도 10^9, 또는 적어도 10^{10}의 K_a를 나타낸다. 또 다른 구체예에서, 항원 결합 단백질은 실시예에서 본원에 기재된 항체의 것과 실질적으로 동일한 K_a를 나타낸다.

[0156] 또 다른 구체예에서, 본 발명의 개시는 PD-L1으로부터의 낮은 해리 속도를 갖는 항원 결합 단백질을 제공한다. 한 구체예에서, 항원 결합 단백질은 1 X 10^{-4} 내지 $^{-1}$ 또는 그 미만의 K_{off}를 갖는다. 또 다른 구체예에서, K_{off}는 5 X 10^{-5} 내지 $^{-1}$ 또는 그 미만이다. 또 다른 구체예에서, K_{off}는 본원에 기재된 항체와 실질적으로

동일하다. 또 다른 구체예에서, 항원 결합 단백질은 본원에 기재된 항체와 실질적으로 동일한 K_{off}로 PD-L1에 결합한다.

[0157] 또 다른 양태에서, 본 발명의 개시는 PD-L1의 활성을 억제하는 항원 결합 단백질을 제공한다. 한 구체예에서, 항원 결합 단백질은 1000 nM 또는 그 미만의 IC_{50}을 갖는다. 또 다른 구체예에서, IC_{50}은 100 nM 또는 그 미만이고, 또 다른 구체예에서, IC_{50}은 10 nM 또는 그 미만이다. 또 다른 구체예에서, IC_{50}은 실시예에서 본원에 기재된 항체의 것과 실질적으로 동일하다. 또 다른 구체예에서, 항원 결합 단백질은 본원에 기재된 항체와 실질적으로 동일한 IC_{50}으로 PD-L1의 활성을 억제한다.

[0158] 또 다른 양태에서, 본 발명의 개시는 세포의 표면 상에서 발현된 인간 PD-L1에 결합하고, 이렇게 결합되는 경우 세포의 표면 상에서의 PD-L1의 양에서 유의한 감소를 야기시키지 않고 세포에서 PD-L1 신호전달 활성을 억제하는 항원 결합 단백질을 제공한다. 세포의 표면 상 및/또는 내부 내에서의 PD-L1의 양을 결정하거나 평가하기 위한 임의의 방법이 이용될 수 있다. 다른 구체예에서, PD-L1-발현 세포에 대한 항원 결합 단백질의 결합은 세포-표면 PD-L1의 약 75%, 50%, 40%, 30%, 20%, 15%, 10%, 5%, 1%, 또는 0.1% 미만이 내재화되도록 한다.

[0159] 또 다른 양태에서, 본 발명의 개시는 시험관내 또는 생체내(예를 들어, 인간 피검체에 투여되는 경우)에서 적어도 하루의 반감기를 갖는 항원 결합 단백질을 제공한다. 한 구체예에서, 항원 결합 단백질은 적어도 3일의 반감기를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 항원 결합 단백질은 4일 또는 그 초과의 반감기를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 항원 결합 단백질은 8일 또는 그 초과의 반감기를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 항원 결합 단백질은 유도체화되지 않거나 변형되지 않은 항원 결합 단백질에 비해 더 긴 반감기를 갖도록 유도체화되거나 변형된다. 또 다른 구체예에서, 항원 결합 단백질은 본원에 참조로서 포함되는 WO00/09560호에 기재된 바와 같이 혈청 반감기를 증가시키기 위해 하나 이상의 점 돌연변이를 함유한다.

[0160] 본 발명의 개시는 다중특이적 항원 결합 단백질, 예를 들어, 이특이적 항원 결합 단백질, 예를 들어, 2개의 상이한 항원 결합 부위 또는 영역을 통해 PD-L1의 2개의 상이한 에피토프, 또는 PD-L1의 에피토프 및 또 다른 분자의 에피토프에 결합하는 항원 결합 단백질에 결합하는 항원 결합 단백질을 추가로 제공한다. 또한, 본원에 개시된 이특이적 항원 결합 단백질은 본원에 기재된 항체 중 하나로부터의 PD-L1 결합 부위, 및 다른 간행물을 참조로 하여 본원에 기재된 것을 포함하는 본원에 기재된 항체 중 또 다른 항체로부터의 두번째 PD-L1 결합 영역을 포함할 수 있다. 대안적으로, 이특이적 항원 결합 단백질은 본원에 기재된 항체 중 하나로부터의 항원 결합 부위, 및 당 분야에 공지된 또 다른 PD-L1 항체 또는 공지된 방법 또는 본원에 기재된 방법에 의해 제조되는 항체로부터의 두번째 항원 결합 부위를 포함할 수 있다.

[0161] 이특이적 항체를 제조하는 다수의 방법은 당 분야에 공지되어 있다. 이러한 방법은 문헌[Milstein et al., 1983, *Nature* 305:537]에 기재된 바와 같은 하이브리드-하이브리도마, 및 항체 단편의 화학적 커플링(Brennan et al., 1985, *Science* 229:81; Glennie et al., 1987, *J. Immunol.* 139:2367; U.S. Patent 6,010,902)의 사용을 포함한다. 또한, 이특이적 항체는 재조합 수단을 통해, 예를 들어, 류신 지퍼 모이어티(즉, 이종이합체를 우선적으로 형성하는 *Fos* 및 *Jun* 단백질로부터의 류신 지퍼 모이어티) 또는 미국 특허 5,582,996호에 기재된 바와 같은 다른 자물쇠-열쇠 상호작용 도메인 구조를 이용함으로써 생성될 수 있다. 추가 유용한 기술은 미국 특허 5,959,083호; 및 5,807,706호에 기재된 것을 포함한다.

[0162] 또 다른 양태에서, 항원 결합 단백질은 항체의 유도체를 포함한다. 유도체화된 항체는 특정 용도에서 항체에 요망되는 특성, 예를 들어, 증가된 반감기를 부여하는 임의의 분자 또는 물질을 포함할 수 있다. 유도체화된 항체는, 예를 들어, 검출가능한(또는 표지되는) 모이어티(예를 들어, 방사성, 비색, 항원 또는 효소 분자), 검출가능한 비드(예를 들어, 자기 또는 전자고밀도(예를 들어, 금 비드)), 또는 또 다른 분자에 결합하는 분자(예를 들어, 비오틴 또는 스트렙타비딘), 치료 또는 진단 모이어티(예를 들어, 방사성, 세포독성, 또는 약학적 활성 모이어티), 또는 특정 용도(예를 들어, 생체내 또는 시험관내 용도의 피검체, 예를 들어, 인간 피검체, 또는 기타로의 투여)를 위한 항체의 적합성을 증가시키는 분자를 포함할 수 있다. 항체를 유도체화시키기 위해 사용될 수 있는 분자의 예는 알부민(예를 들어, 인간 혈청 알부민) 및 폴리에틸렌 글리콜(PEG)을 포함한다. 항체의 알부민-결합된 유도체 및 페길화된 유도체는 당 분야에 널리 공지된 기술을 이용하여 제조될 수 있다. 한 구체예에서, 항체는 트랜스티레틴(transthyretin)(TTR) 또는 TTR 변이체에 컨쥬게이션되거나 달리 연결된다. TTR 또는 TTR 변이체는, 예를 들어, 덱스트란, 폴리(n-비닐 피롤리돈), 폴리에틸렌 글리콜, 프로프로필렌 글리콜 동종중합체, 폴리프로필렌 옥사이드/에틸렌 옥사이드 공중합체, 폴리옥시에틸화된 폴리올 및 폴리비닐 알콜로 구성된 군으로부터 선택된 화합물로 화학적으로 변형될 수 있다.

[0163] 적응증

[0164] 한 양태에서, 본 발명의 개시는 피검체를 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은, 예를 들어, 피검체에 대해 일반적으로 건강에 좋은 효과를 가질 수 있고, 예를 들어, 이는 피검체의 기대 수명을 증가시킬 수 있다. 대안적으로, 상기 방법은, 예를 들어, 질병, 장애, 질환, 또는 병("질환")을 치료하거나, 예방하거나, 치유시키거나, 경감시키거나, 개선("치료")시킬 수 있다. 치료되는 질환은 PD-L1의 부적절한 발현 또는 활성을 특징으로 하는 질환이다. 일부 이러한 질환에서, 발현 또는 활성 수준은 너무 높고, 치료는 본원에 기재된 PD-L1 길항제를 투여하는 것을 포함한다. 장애 또는 질환은 암-관련 장애 또는 질환이다. 특히, 상기 암은 폐암, 난소암 및 결장 암종 및 다양한 골수종을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0165] 본 발명의 개시의 항원 결합 단백질로 치료가능하거나 예방가능한 특정 의학 질환 및 질병은 다양한 암을 포함한다.

[0166] 항원 결합 단백질의 치료 방법 및 투여

[0167] 본원에 제공된 특정 방법은 피검체에 PD-L1 결합 항원 결합 단백질을 투여함으로써 특정 질환에서 일정한 역할을 하는 PD-L1-유도 생물학적 반응을 감소시키는 것을 포함한다. 특정 구체예에서, 본 발명의 방법은, 예를 들어, 피검체로의 투여를 통해 또는 생체외 절차에서 내재성 PD-L1과 PD-L1 결합 항원 결합 단백질을 접촉시키는 것을 포함한다.

[0168] 용어 "치료"는 장애의 적어도 하나의 증상 또는 다른 양태의 경감 또는 예방, 또는 질병 중증도의 감소 등을 포함한다. 항원 결합 단백질은 실행가능한 치료제를 구성시키기 위해 완전한 치유를 완수하거나, 질병의 모든 증상 또는 소견을 근절시킬 필요는 없다. 해당 분야에서 인지되어 있는 바와 같이, 치료제로서 사용되는 약물은 제공된 질병 상태의 중증도를 감소시킬 수 있으나, 유용한 치료제로서 간주되기 위해 질병의 모든 소견을 제거할 필요는 없다. 유사하게, 예방적으로 투여되는 치료제는 실행가능한 예방적 작용제를 구성시키기 위해 질환의 발생을 예방하는데 있어서 완전히 효과적일 필요는 없다. 간단히, 질병의 영향을 감소(예를 들어, 질병의 증상의 수 또는 중증도를 감소시키거나, 또 다른 치료제의 효과를 증가시키거나, 또 다른 이로운 효과를 발생시킴에 의함)시키거나, 질병이 피검체에서 발생하거나 악화될 가능성을 감소시키는 것으로 충분하다. 본 발명의 한 구체예는 특정 장애의 중증도를 반영하는 지표의 기준선에 비해 지속된 개선을 유도하기에 충분한 시간 및 양으로 PD-L1 길항제를 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다.

[0169] 해당 분야에서 이해되어 있는 바와 같이, 본 발명의 개시의 항체 및 이의 단편을 포함하는 약학적 조성물은 적응증에 적절한 방식으로 피검체에 투여된다. 약학적 조성물은 비경구, 국소, 또는 흡입을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 임의의 적합한 기술에 의해 투여될 수 있다. 주사되는 경우, 약학적 조성물은, 예를 들어, 관절내, 정맥내, 근내, 병변내, 복막내 또는 피하 경로를 통하거나, 볼루스 주사, 또는 연속 주입에 의해 투여될 수 있다. 경피 전달 및 이식물로부터의 지속 방출과 같이, 예를 들어, 질병 또는 손상 부위에서의 국소화된 투여가 고려된다. 흡입에 의한 전달은, 예를 들어, 비내 또는 경구 흡입, 네뷸라이저의 사용, 에어로졸 형태의 길항제의 흡입 등을 포함한다. 다른 대안은 안약; 환약, 시럽, 로젠지 또는 저작 검(chewing gum)을 포함하는 경구 제조물; 및 국소 제조물, 예를 들어, 로션, 젤, 스프레이, 및 연고를 포함한다.

[0170] 생체외 절차에서의 항원 결합 단백질의 사용이 또한 고려된다. 예를 들어, 환자의 혈액 또는 다른 체액이 생체외에서 PD-L1에 결합하는 항원 결합 단백질과 접촉될 수 있다. 항원 결합 단백질은 적합한 불용성 매트릭스 또는 고체 지지체 물질에 결합될 수 있다.

[0171] 유리하게는, 항원 결합 단백질은 하나 이상의 추가 성분, 예를 들어, 생리학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 조성물의 형태로 투여된다. 임의로, 조성물은 하나 이상의 생리학적 활성제, 예를 들어, 제2의 염증억제 또는 면역억제 물질, 항-혈관신생 물질, 진통 물질 등을 추가로 포함하며, 이의 한정적이지 않은 예가 본원에 제공된다. 다양한 특정 구체예에서, 조성물은 PD-L1 결합 항원 결합 단백질에 더하여 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 생리학적 활성제를 포함한다.

[0172] 조합 요법

[0173] 또 다른 양태에서, 본 발명의 개시는 PD-L1 억제 항원 결합 단백질 및 하나 이상의 다른 치료제로 피검체를 치료하는 방법을 제공한다. 한 구체예에서, 이러한 조합 요법은, 예를 들어, 종양 내의 다수의 부위 또는 분자 표적을 공격함으로써 상승작용 또는 추가 효과를 달성한다. 본 발명과 관련하여 사용될 수 있는 조합 요법의 유형은 단일 질병-관련 경로, 표적 세포 내의 다수의 경로 내의 다수의 림프절, 및 표적 조직 내의 다수의 세포

유형을 억제하거나 활성화(적절한 경우)시키는 것을 포함한다.

[0174] 또 다른 구체예에서, 조합 요법 방법은 본원에 기재된 PD-L1 효능제 또는 길항제 중 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 또는 그 초과를 피검체에 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 상기 방법은 PD-L1-매개 신호전달을 함께 억제하거나 활성화(직접적 또는 간접적)시키는 2개 이상의 치료를 피검체에 제공하는 것을 포함한다. 상기 방법의 예는 2개 이상의 PD-L1 억제 항원 결합 단백질의 조합물, PD-L1 억제 항원 결합 단백질 및 항암 특성을 갖는 하나 이상의 다른 치료 모이어티(예를 들어, 세포독성제, 및/또는 면역조절물질)의 조합물, 또는 PD-L1 억제 항원 결합 단백질 및 하나 이상의 다른 치료(예를 들어, 수술, 또는 방사선)의 조합을 이용하는 것을 포함한다. 또한, 하나 이상의 항-PD-L1 항체 또는 항체 유도체가 하나 이상의 분자 또는 다른 치료와 조합하여 이용될 수 있고, 여기서 다른 분자(들) 및/또는 치료(들)은 PD-L1에 직접 결합하거나 영향을 미치지 않지만, 조합은 치료되는 질환을 치료하거나 예방하는데 효과적이다. 한 구체예에서, 분자(들) 및/또는 치료(들) 중 하나 이상은 요법의 과정에서 다른 분자(들) 또는 치료(들) 중 하나 이상에 야기되는 질환, 예를 들어, 구역, 피로, 탈모, 악액질, 불면증 등을 치료하거나 예방한다. 분자 및/또는 다른 치료의 조합이 이용되는 모든 경우에서, 개별적 분자(들) 및/또는 치료(들)은 효과적인 임의의 시간 길이에 걸쳐 임의의 순서로, 예를 들어, 동시에, 연속적으로, 또는 교대로 투여될 수 있다. 한 구체예에서, 치료 방법은 치료의 두번째 과정을 시작하기 전에 한 분자를 이용한 치료 또는 다른 치료의 첫번째 과정을 완료하는 것을 포함한다. 치료의 첫번째 과정의 종료와 치료의 두번째 과정의 시작 사이의 시간 길이는 요법의 전체 과정이 효과적이 되도록 하는 임의의 길이의 시간, 예를 들어, 수초, 수분, 수시간, 수일, 수주, 수개월, 또는 심지어 수년일 수 있다.

[0175] 또 다른 구체예에서, 상기 방법은 본원에 기재된 PD-L1 길항제 중 하나 이상 및 하나 이상의 다른 치료(예를 들어, 치료적 또는 완화 치료)를 제공하는 것을 포함한다. 방법이 피검체에 하나 초과의 치료를 제공하는 것을 포함하는 경우, 제공의 순서, 시기, 수, 집중, 및 부피는 단지 의학적 필요 및 치료의 제한에 의해서만 제한되며, 즉, 2개의 치료가, 예를 들어, 동시에, 연속적으로, 교대로, 또는 임의의 다른 요법에 따라 피검체에 제공될 수 있음이 이해되어야 한다.

[0176] **[실시예]**

[0177] **실시예 1**

[0178] 본 실시예는 인간 림프구에서 발현된 인간 PD-L1에 결합하는 개시된 항-PD-L1 항체의 특성규명을 제공한다. 인간 말초 혈액 단핵 세포를 PD-L1의 발현을 촉진시키기 위해 3일 동안 항-CD3와 함께 배양하여 활성화시켰다. 항체의 연속 희석액을 활성화된 림프구에 첨가하여 결합을 평가하였다. 세척 후, 피코에리트린 표지된 항-인간 Ig 시약으로 염색한 후, FACS Aria(Becton Dickinson, San Jose, CA)를 이용한 분석에 의해 결합을 검출하였다. 항-인간 Ig 시약은 B 림프구 상의 면역글로불린과 반응하므로, 세포는 항-인간 CD19 APC-Cy5 시약으로 공동 염색되었다. CD19 음성 림프구 상에서의 게이팅(gating)에 의해 데이터를 수득하였으며, 결과는 도 1에 제시된다. H6 및 H10 항체 둘 모두는 100 pM 범위 내의 EC_{50}으로 효능 있는 결합 활성을 나타내었다.

[0179] **실시예 2**

[0180] 본 실시예는 인간 림프구에 대한 개시된 항-PD-L1 항체의 결합으로부터 결과를 제공한다. 항-PD-L1 항체를 활성화되지 않은 림프구로의 결합에 대해 검정하였다. 말초 혈액 단핵 세포를 항-PD-L1 항체(1 μg/ml)와 함께 인큐베이션한 후, 세척하였다. 항-PD-L1 항체의 결합을 컨쥬게이션된 피코에리트린 및 인간 Ig 시약을 이용한 염색에 의해 검출하였다. 염색된 집단을 확인하기 위해, 세포를 항-CD3 FITC 또는 항-CD56 APC 시약으로 공동 염색시켰다. 항-인간 Ig 시약은 B 림프구 상의 면역글로불린과 반응하므로, 세포는 또한 항-인간 CD19 APC-Cy5 시약으로 염색되었다. 도 2의 데이터는 FACSAria(Becton Dickinson, San Jose, CA)를 이용한 분석에 따라 CD19 음성 림프구로부터 유래되었다. 결과는 CD56 양성 NK 세포가 항-PD-L1 항체와 반응하나, CD3+ T 세포는 그렇지 않은 것을 나타낸다.

[0181] **실시예 3**

[0182] 본 실시예는 림프구 증식에 대한 개시된 항-PD-L1 항체의 효과의 제시를 제공한다. 항-PD-L1 항체를 자극에 대한 림프구의 반응을 조절하는 이들의 능력에 대해 검정하였다. 항-PD-L1 항체 H1, H6 및 H10을 형광 염료 카르복시플루오레세인(CFSE)로 표지된 말초 혈액 단핵 세포의 배양물에 10 μg/ml로 첨가하고, 항-CD3 (1 ng/ml)으로 자극하였다. 배양 3일 후, 세포를 FACS Aria(Becton Dickinson, San Jose, CA)를 이용한 유세포측정에 의해 증식 활성에 대해 검정하였다. 도 3에 제시된 결과는 항-PD-L1 항체가 림프구 증식을 억제한 것을

나타낸다.

[0183] **실시예 4**

[0184] 본 실시예는 증식의 매개 억제에 대한 개시된 항-PD-L1 항체에 대한 NK 세포의 효과의 제시를 제공한다. NK 세포로의 우선적 결합을 나타내는 항-PD-L1 항체를 이용하여, 증식의 억제에서의 이의 유의성을 시험하였다. FACS Aria(Becton Dickinson, Dan Jose, CA)를 이용한 세포 분류에 의해, CD4+, CD8+, CD56+ (NK) 및 단핵구의 정제된 집단을 수득하였다. 기본 배양으로서, 1.5 x 10^5 CD4+ 세포 및 3 x 10^4 단핵구를 H10 항-PD-L1 항체(10 μg/ml)와 함께 또는 상기 항체 없이 항-CD3(1 ng/ml)로 자극하였다. 별개의 배양으로, CD8+ 세포 또는 NK 세포(둘 모두, 3 x 10^4)를 상기 기본 배양에 첨가하였다. 배양 3일 후, 세포를 유세포측정에 의해 측정되는 바와 같은 림프구 활성화의 척도로서 CD25의 발현에 대해 염색하였다. 도 4에 제시된 결과를 전체 분획화되지 않은 PBMC(1.5 x 10^5)를 이용하여 수득된 결과와 비교하였다. 항-PD-L1 항체는 전체 PBMC를 함유하는 배양물 및 NK 세포가 첨가된 배양물에서 림프구의 활성화를 억제하였으나, NK 세포의 부재하에서는 그렇지 않았다.

[0185] **실시예 5**

[0186] 본 실시예는 NK 세포 활성화에 대한 항-PD-L1의 효과의 제시를 제공한다. 개시된 항-PD-L1 항체를 림프구의 활성화를 촉진하는 이들의 능력에 대해 검정하였다. 세포 분류에 의해 분리된 말초 혈액 단핵 세포 또는 림프구 서브셋의 정제된 집단을 첨가되는 항-PD-L1 항체(10 μg/ml)의 존재 또는 부재하에서 IL-2(100 U/ml)와 함께 배양하였다. 배양 5일 후, 세포를 세포 활성화의 척도로서 CD25의 발현에 대해 염색하였고, 유세포측정에 의해 분석하였다. 도 5에 제시된 결과는 H6 및 H10이 세포 활성화를 향상시키고, 반응성 림프구 집단이 NK 세포인 것을 나타낸다.

[0187] **실시예 6**

[0188] 본 실시예는 다발경화증(MS)의 뮤린 모델에서의 질병의 진행에 대한 개시된 항-PD-L1 항체의 효과의 제시를 제공한다. 항-PD-L1 항체를 MS의 모델로서 실험 자가면역 뇌염(EAE)이 발달하도록 유도된 마우스에서 질병의 과정을 조절하는 이들의 능력에 대해 검정하였다. 미엘린 희소돌기아교세포 당단백질(MOG) 펩티드 및 백일해 독소의 주사 후에 C57Bl/6 마우스에서 질병을 유도하였다. 질병의 증상이 발달한 후, 마우스를 격일로 항-PD-L1 항체(0.1 mg)의 복막내 주사로 처리하였다. 도 6에 제시된 결과는 항-PD-L1 항체 H6 및 H10 둘 모두가 질병 발달의 과정에 영향을 미쳤고, H6가 질병 중증도를 크게 감소시킨 것을 제공한다.

[0189] **실시예 7**

[0190] 본 실시예는 개시된 G12 항-PD-L1 항체의 특성규명을 제공한다. rhPD-L1을 표준 NHS/EDC 커플링 방법을 이용하여 CM5 센서 칩에 고정시켰다. 모든 측정을 30 μL/분의 유량으로 HBS-EP 완충액에서 수행하였다. 항체를 일련의 농도를 수득하도록 희석시켰다. 데이터를 적합화시키기 위해 1:1 (Langmuir) 결합 모델을 이용하였다.

[0191] 표 1은 G12에 대한 결합 데이터를 제공한다.

[0192]

		G12
Biacore	k_{on} (M^{-1} s^{-1})	1.31E+07
	k_{off} (s^{-1})	4.90E-04
	Kd (M)	3.74E-11

[0193] **실시예 8**

[0194] 본 실시예는 G12가 rhPD-1과 rhPD-L1 사이의 상호작용을 차단하는 것을 나타내는 실험으로부터의 결과를 제공한다. 96-웰 ELISA 플레이트를 밤새 4℃에서 1 ng/μL PD1/His로 코팅시킨 후, PBS 중 카세인으로 차단하였다. 미리 혼합된 20 μl의 연속 2배 희석된 IgG(20 μg/ml로부터 시작) 및 20 μl의 0.25 μl/ml PD-L1/Fc의 혼합물을 30분 동안 인큐베이션시키고, PBS-Tween(PBST)로 플레이트를 3회 세척하였다. 25 μl의 혼합물을 ELISA 플레이트로 옮기고, 진탕과 함께 30분 동안 인큐베이션하였다. PBST로 3회 세척하였다. HRP 컨쥬게이션된 염소 항-인간 Fc(카세인 중 1:500)를 첨가하고, 기질로서 TMB를 사용하고, 30분 동안 발달시켰다. 2M H_2SO_4를 첨가하여 반응을 중지시켰다. 450nm에서 OD를 판독하였다.

[0195] 표 2

[0196]

		G12
PD-1/PD-L1 상호작용 **(M)** 차단	IC_{50}	7.288E-11

[0197] **실시예 9**

[0198] 본 실시예는 CHO 세포의 표면에서 발현된 인간 PD-L1으로의 G12의 결합에 대한 시험관내 EC_{50} 데이터를 예시한다. 본 실시예는 최대 세포 결합 및 50% 결합 포화(EC_{50})에 도달되는 농도와 관련하여 상기 항체에 대한 결합 특징을 제시한다. 본 실시예에서, 실험 절차는 다음과 같다: 50,000개의 CHO-PD-L1 세포를 100 μl의 FACS 완충액(PBS + 2% FBS) 중에 96-웰, v-바닥 플레이트의 웰에 분취하였다. 항체의 희석 곡선을 도 7에 제시된 농도를 갖는 FACS 완충액에서 제조하였다. 세포를 스핀 다운시키고, FACS 완충액으로 1회 세척한 후, 25 μl의 항체 용액 중에 삼중으로 재현탁시켰다. 0.5시간의 인큐베이션 후, 세포를 FACS 완충액으로 1회 세척하고, 50 μl의 PE-컨쥬게이션된 염소 항-인간 IgG(γ-사슬 특이적) 이차 항체(Southern Biotech Cat #2040-09)에 재현탁시켰다. 세포를 0.5시간 동안 추가로 인큐베이션시킨 후, FACS 완충액으로 1회 세척하였다. 세포를 25 μl FACS 완충액에 재현탁시키고, FL2-H 채널에서의 중간 형광 강도를 Intellicyt HTFC 유세포측정기를 이용하여 결정하였다.

[0199] 결과: 도 7 및 표 3에 제시되는 바와 같이, CHO-PD-L1 세포 상의 G12 항-PD-L1 항체에 대한 세포 결합 EC_{50}은 1.71E-09 M이었다. 데이터를 Intellicyt HTFC 유세포측정기 상에서 수거하고, FlowJo 소프트웨어를 이용하여 처리하고, 비-선형 회귀 적합을 이용하여 Graph Pad Prizm에서 분석하고 작도하였다. 데이터 포인트는 양성 표지된 세포 +/- 표준 오차의 중간 형광 강도(MFI)로 제시된다.

[0200] 표 3

[0201]

		G12 5
세포 결합 **EC50 (M)**	CHO-PD-L1	1.71E-09

[0202] **실시예 10**

[0203] 본 실시예는 항-PD-L1 항체 G12에 의한 CHO 세포에서 발현된 재조합 인간 PD-1(PD-1-Fc 키메라; Sino Biologics)과 인간 PD-L1 사이의 상호작용의 차단에 대한 시험관내 IC_{50} 데이터를 제공한다. 여기서, PD-L1을 발현하는 CHO 세포를 rhPD-1-Fc 키메라 단백질의 첨가 전에 G12와 함께 예비 인큐베이션하였다. 인큐베이션 및 세척 후, 세포 표면 발현된 PD-L1에 결합하는 PD-1을 유세포측정(Intellicyt HTFC; FL-4H)에 의해 Alexa-Fluor 647 태깅된 항-PD-1 항체를 이용하여 검출하였다. 본 실시예는 항-PD-L1 모노클로날 항체 G12가 CHO 세포의 표면 상에서 발현된 PD-L1으로의 PD-1의 결합을 효과적으로 억제할 수 있는 것을 나타낸다.

[0204] 결과: 도 8 및 표 4에 제시되는 바와 같이, G12에 의한 PD-1/PD-L1 세포 상호작용의 차단에 대한 IC_{50}은 1.76E-09 M이다. 데이터를 Intellicyt HTFC 유세포측정기 상에서 수거하고, FlowJo 소프트웨어를 이용하여 처리하고, 비-선형 회귀 적합을 이용하여 Graph Pad Prizm에서 분석하고 작도하였다. 데이터 포인트는 FL-4H 채널 +/- 표준 오차에서 검출된 중간 형광으로 제시된다.

[0205] 표 4

[0206]

		G12
PD-1/PD-L1의 상호작용의 억제 **IC50 (M)**	CHO-PD-L1/ rhPD-1-Fc	1.76E-09

[0207] **실시예 11**

[0208] 본 실시예는 ES-2 인간 난소 암종 세포의 표면에서 발현된 PD-L1으로의 G12의 결합에 대한 시험관내 EC_{50} 데이터를 예시한다. 본 실시예는 최대 세포 결합 및 50% 결합 포화(EC_{50})에 도달되는 농도와 관련한 상기 항체에 대한 결합 특징을 제시한다. 본 실시예에서, 실험 절차는 다음과 같다: ES-2 세포를 기본 발현 초과로 PD-L1 수준을 증가시키기 위해 18시간 동안 500IU/ml IFNγ로 처리하였다. 유도 후, 50,000개의 ES-2 세포를 100 μl의 FACS 완충액(PBS + 2% FBS) 중 96-웰, v-바닥 플레이트의 웰에 분취하였다. 항체의 희석 곡선을 도 9에 제시된

농도를 갖는 FACS 완충액에서 제조하였다. 세포를 스핀 다운시키고, FACS 완충액으로 1회 세척한 후, 25 μl의 항체 용액 중에 삼중으로 재현탁시켰다. 0.5시간의 인큐베이션 후, 세포를 FACS 완충액으로 1회 세척하고, 50 μl의 PE-컨쥬게이션된 염소 항-인간 IgG(γ-사슬 특이적) 이차 항체(Southern Biotech Cat #2040-09)에 재현탁시켰다. 세포를 0.5시간 동안 추가로 인큐베이션시킨 후, FACS 완충액으로 1회 세척하였다. 세포를 25 μl FACS 완충액에 재현탁시키고, FL2-H 채널에서의 중간 형광 강도를 Intellicyt HTFC 유세포측정기를 이용하여 결정하였다.

[0209] 결과: 도 9 및 표 5에 제시되는 바와 같이, ES-2 난소 암종 세포 상의 G12 항-PD-L1 항체에 대한 세포 결합 EC_{50}은 4.58E-11 M이었다. 데이터를 Intellicyt HTFC 유세포측정기 상에서 수거하고, FlowJo 소프트웨어를 이용하여 처리하고, 비-선형 회귀 적합을 이용하여 Graph Pad Prizm에서 분석하고 작도하였다. 데이터 포인트는 FL-2H 채널 +/- 표준 오차에서 검출된 중간 형광으로 제시된다. 18시간 동안 500 IU/ml 재조합 hIFNγ를 이용한 처리 후에 ES-2 난소암 세포 상에서 발현된 인간 PD-L1에 대한 항-PD-L1 mAb G12에 대한 세포 결합 EC_{50}이 표 5에 제시된다.

[0210] **표 5**

[0211]

		G12 [15]
세포 결합 **EC50 (M)**	ES-2	4.58E-11

[0212] **실시예 12**

[0213] 본 실시예는 림프구 효과기 세포에서의 림프구 활성에 대한 항체의 효과를 평가하기 위해 혼합 림프구 반응(MLR)을 제공한다. IL-2 분비를 항-PD-L1 인간 모노클로날 항체의 존재 또는 부재하에서 측정하였다(도 10). 항체의 기능적 활성을 정제된 CD4+ T 림프구 및 동종이형 수지상 세포로 구성된 동종이형 혼합 림프구 반응(MLR)에서 평가하였다. 사용된 항체는 이전에 개시된 항체 서열(개시내용이 참조로서 본원에 포함되는 미국 특허 출원 2009/0055944호)로부터 사내 생성을 통해 수득된, 이전에 개시된 항체 10A5 및 12A4(Bristol-Myers/Medarex)와 비교하여 개시된 G12 항체였다. 수지상 세포를 제조하기 위해, 불연속 퍼콜(Percoll) 구배를 이용하여 정제된 단핵구를 7일 동안 GM-CSF(1,000 U/ml) + IL-4(500 U/ml)와 함께 배양하였다. CD4+ 세포를 CD8, CD16, CD19 및 CD20과 반응성인 비오티닐화된 항체를 이용한 음성 선택에 의해 제조하였다. 반응성 세포의 제거를 비오틴 결합 자기 비드를 이용하여 달성하였다. 항체를 카르복시플루오레세인(CFSE)으로 표지된 10^5개의 CD4+ 세포 및 10^4개의 수지상 세포를 함유하는 웰에 표시된 농도로 첨가하였다. 배양 5일 후, 사이토카인 결정을 위해 상층액을 수거하였다.

[0214] **실시예 13**

[0215] 본 실시예는 림프구 효과기 세포 상에서의 항-PD-L1 항체에 의한 PD-L1/PD-1 경로의 차단의 효과를 입증하기 위해 이용된 혼합 림프구 반응(MLR)을 제공한다. T 세포 활성화를 항-PD-L1 인간 모노클로날 항체의 존재 또는 부재하에서 측정하였다(도 12). 항체의 기능적 활성을 정제된 CD4+ T 림프구 및 동종이형 수지상 세포로 구성된 동종이형 혼합 림프구 반응(MLR)에서 평가하였다. 사용된 항체는 이전에 개시된 항체 서열(개시내용이 참조로서 본원에 포함되는, 미국 특허 출원 2009/0055944호 및 미국 특허 출원 US 2010/0203056호)로부터 사내 생성을 통해 수득된, 이전에 개시된 항체 10A5(Bristol-Myers-Squibb/Medarex) 및 YW243.55S70(Roche/Genentech)와 비교하여 개시된 H6B1L, RSA1, RA3, RC5, SH1E2, SH1E4, SH1B11, 및 SH1C8이었다. 수지상 세포를 제조하기 위해, 불연속 퍼콜(Percoll) 구배를 이용하여 정제된 단핵구를 7일 동안 GM-CSF(1,000 U/ml) + IL-4(500 U/ml)와 함께 배양하였다. CD4+ 세포를 CD8, CD16, CD19 및 CD20과 반응성인 비오티닐화된 항체를 이용한 음성 선택에 의해 제조하였다. 반응성 세포의 제거를 비오틴 결합 자기 비드를 이용하여 달성하였다. 항체를 카르복시플루오레세인(CFSE)으로 표지된 10^5개의 CD4+ 세포 및 10^4개의 수지상 세포를 함유하는 웰에 표시된 농도로 첨가하였다. 배양 5일 후, 세포를 수거하고, 세포 활성화의 척도로서 CD25 발현에 대해 염색하였다. 세포 활성화를 유세포측정에 의해 측정하였다.

[0216] 세포 활성화에 대한 결과가 도 13에 제시된다. 모든 항-PD-L1 항체를 이용하여, 세포 활성화에서 증가가 있었다. 도 13에서, 데이터는 임의의 첨가되는 항체의 부재하에서 수득된 것과 관련하여 시험 값의 백분율로 표현

된다. 이러한 식으로, 세포 활성화에서의 증가 퍼센트를 제시하였다.

[0217] **실시예 14**

[0218] 면역 반응성을 조절하는 항-PD-L1 항체의 능력을 혼합 림프구 반응(MLR)을 이용하여 평가하였다. 이러한 검정을 이용하여, 세포 활성화에 대한 항-PD-L1 항체의 효과 및 IL-2의 생성을 측정하였다. 하나의 공여체로부터의 10^5개의 정제된 인간 CD4+ 세포와 함께 또 다른 공여자로부터 제조된 10^4개의 단핵구 유래 수지상 세포를 배양함으로써 MLR을 수행하였다. 수지상 세포를 제조하기 위해, 정제된 단핵구를 7일 동안 GM-CSF(1,000 U/ml) 및 IL-4(500 U/ml)와 함께 배양하였다. 항-PD-L1 또는 대조군 항체를 달리 언급하지 않는 한 10 μg/ml로 동종이형 MLR 배양물에 첨가하였다. 상업적 ELISA 키트(Biolegend)를 이용하여 IL-2를 측정하기 위해 3일 및 5일째에 상층액의 수거를 가능케 하기 위해 병행 플레이트를 설정하였다. 사용된 항체는 이전에 개시된 항체 서열(개시내용이 참조로서 본원에 포함되는, 미국 특허 출원 2009/0055944호 및 미국 특허 출원 US 2010/0203056호)로부터 사내 생성을 통해 수득된, 이전에 개시된 항체 10A5(Bristol-Myers-Squibb/Medarex) 및 YW243.55S70(Roche/Genentech)와 비교하여 개시된 H6B1L, RSA1, RA3, RC5, SH1E2, SH1E4, SH1B11, 및 SH1C8이었다.

[0219] IL-2의 생성은 항-PD-L1 항체의 첨가에 의해 향상되었다.

[0220] **실시예 15**

[0221] 본 실시예는 림프구 효과기 세포 상에서의 항-PD-L1 항체에 의한 PD-L1/PD-1 경로 차단의 효과를 입증하기 위해 이용된 혼합 림프구 반응(MLR)을 제공한다. IFN-γ 분비를 항-PD-L1 인간 모노클로날 항체의 존재 또는 부재하에서 측정하였다(도 11). 항체의 기능적 활성을 정제된 CD4+ T 림프구 및 동종이형 수지상 세포로 구성된 동종이형 혼합 림프구 반응(MLR)에서 평가하였다. 사용된 항체는 이전에 개시된 항체 서열(개시내용이 참조로서 본원에 포함되는, 미국 특허 출원 2009/0055944호 및 미국 특허 출원 US 2010/0203056호)로부터 사내 생성을 통해 수득된, 이전에 개시된 항체 10A5(Bristol-Myers-Squibb/Medarex) 및 YW243.55S70(Roche/Genentech)와 비교하여 개시된 H6B1L, RSA1, RA3, RC5, SH1E2, SH1E4, SH1B11, 및 SH1C8이었다.

[0222] 수지상 세포를 제조하기 위해, 불연속 퍼콜(Percoll) 구배를 이용하여 정제된 단핵구를 7일 동안 GM-CSF(1,000 U/ml) + IL-4(500 U/ml)와 함께 배양하였다. CD4+ 세포를 CD8, CD16, CD19 및 CD20과 반응성인 비오티닐화된 항체를 이용한 음성 선택에 의해 제조하였다. 반응성 세포의 제거를 비오틴 결합 자기 비드를 이용하여 달성하였다. 항체를 카르복시플루오레세인(CFSE)으로 표지된 10^5개의 CD4+ 세포 및 10^4개의 수지상 세포를 함유하는 웰에 표시된 농도로 첨가하였다. 배양 5일 후, 사이토카인 결정을 위해 상층액을 수거하였다.

[0223] IFN-γ의 생성은 항-PD-L1 항체의 첨가에 의해 향상되었다.

[0224] **서열 목록**

[0225]

	중쇄 가변 도메인 영역	경쇄 가변 도메인 영역
E6	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFNTYAIS WVRQAPGQGLEWMGGIIPLFGKADYAQKFQDRVT ITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDKGREELG GNYYYAVDVWGPGTTVTVSS SEQ ID NO. 1	DIVMTQTPYSVSASVGDRVTITCRASQEVSR WVAWYQQKPGQAPKSLIYASSRLQSGVPS RFTASGSGTDFTLVISSLQPEDFATYYCQQYS RFPLTFGGGTKVEIK SEQ ID NO. 2

[0226]

	QVQLQQLGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAA	QPVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGG
	WNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYTNYAVSMRS	YNYVSWYQQHPGKAPKLMVYDVSKRPSGV
	RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYFCAGGNSSS	SNRFSGSKSGNTASLTISGLQTEDEADYYCSS
E7	HDDYWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 3	YTSSNTRVFGTGTKLTVL SEQ ID NO. 4
	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISW	DIVMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSFTT
	VRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQKLQGRVT	YLAWYQQKPGKAPKLLIYQTSNLESGVPSRF
	MTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDLFPTIF	SGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYSRY
E9	WEGGAFDIWGQGTMVTVSS SEQ ID NO. 5	WWSFGQGTRLEIK SEQ ID NO. 6
	EVQLVQSGAEVKKPGASLKVSCKASGYTFNSYDINW	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSY
	VRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRV	LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS
	TMTRDTSTSTVYMELSSLTSEDTAVYYCARDLFPHIY	GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSSSTP
E11	GNYYGMDIWGQGTTVTVSS SEQ ID NO. 7	LTFGQGTKVEIK SEQ ID NO. 8
	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH	QAVLTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVG
	WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI	GYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVRTRPSG
	SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI	VSDRFSGSKSGNTASLSISGLQAEDEADYYC
F1	DYWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 9	SSHSSSTTVIFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 10
	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMH	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSY
	WVRQAPGQGLEWMGWINPNSDNTGSAQKFQGR	LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS
	VFMTKTTSLNTAYMELSGLRSEDTAIYYCARERSSGY	GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTP
F4	FDFWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 11	ITFGQGTRLEIK SEQ ID NO. 12
	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYWMS	QAVLTQPPSVSAAPGQRVTISCSGSNSNIAD
	WVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTI	TYVSWYQQLPGTAPRLLIYDNDQRPSGIPD
	SRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGEHDAF	RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGT
F7	DIWGQGTMVTVSS SEQ ID NO. 13	WDSSLSGVFGTGTKVTVL SEQ ID NO. 14
	QVQLVQSGGGVVQPGRSPRLSCAASGFTFNTYGM	QSVLTQPASVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGG
	HWVRQAPGKGLEWVAVISDGGNNKKYADSVKGRF	FNSVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSKRPSEIS
	TISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDIGESYY	DRFSGSKSGNTASLTISGLQPEDEADYYCSSY
F8	YYMDVWGKGTTVTVSS SEQ ID NO. 15	TSSSTLVFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 16
	QVQLQQSGPGLVKPSQSLSLTCAISGDSLSSNSAAW	SYVLTQPPSVSVSPGQTASISCSGYKLENKYV
	NWIRQSPSGGLEWLGRTYYRSKWYNEYVESLKSRIT	SWYQQRAGQSPVLVIYQDNKRPSGIPERFS
	INSDISRNQFSLHLNSVTPEDTAVYYCASGTGARGM	GSNSGNTASLTITGLQPEDEADYYCSAWDS
F11	DVWGQGTTVTVSS SEQ ID NO. 17	SLRAWVFGGGTQLTVL SEQ ID NO. 18
	QVQLQQSGPGLVKPSETLSLTCAISGDSVSENSAAW	QPVLTQPPSVSVSPGQTASITCSGDELGNKY
	NWIRQSPSGGLEWLGRTYYRSKWYNEYVESLKSRIT	VYWYQQKPGRSPVLVIYQDSKRPSGFPARF
	INSDISRNQFSLHLNSVTPEDTAVYYCASGTGARGM	SGANSGNTATLTISGTQAMDEADYFCQAW
G4	DVWGQGTTVTVSS SEQ ID NO. 19	DSSTAWVFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 20
	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMH	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSY
	WVRQAPGQGLEWMGWINPNSDNTGSAQKFQGR	LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS
	VFMTKTTSLNTAYMELSGLRSEDTAIYYCARERSSGY	GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTP
G9	FDFWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 21	ITFGQGTRLEIK SEQ ID NO. 22
	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSRYGVH	LPVLTQPASVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGG
	WVRQAPGQGLEWMGRLIPIVSMTNYAQKFQDRV	HNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEVNKRPSGV
	SITTDKSTGTAYMELRSLTSEDTALYYCASVGQQLP	PDRFSGSKSDYTASLTISGLQPDDEADYFCSS
G11	WVFFAWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 23	YTATTTGVVFGTGTKVTVL SEQ ID NO. 24

[0227]

	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMH WVRQAPGQGLEWMGWINPNSDNTGSAQKFQGR VFMTKTTSLNTAYMELSGLRSEDTAIYYCARERSSGY	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSY LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTP
G12	FDFWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 25	ITFGQGTRLEIK SEQ ID NO. 26
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGNTFTNYYMH WVRQAPGQGLEWMGIMNPSGGSTSYAQKFQGR VTMTRDKSTSTVYMELSSLTSEDTAVYYCARDLFPHI	DIVMTQSPPSLSASVGDRVTITCRASQSISSY LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTP
H1	YGNYYGMDIWGQGTTVTVSS SEQ ID NO. 27	YTFGQGTKVEIK SEQ ID NO. 28
	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISW VRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTASYAQKFQGRVTIT ADESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGPEYCSGG	QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSTSNIEN YSVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDR FSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTW
H3	TCYSADAFDIWGQGTMVTVSS SEQ ID NO. 29	DNRLSSVVFGGGTKVTVL SEQ ID NO. 30
	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISW VRQAPGQGLEWMGRIIPILGIANYAQKFQGRVTITA DKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSESGSYSHDY	QPVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGN SHVSWFQQLPGTAPKLVIYDNDKRPSGIAD RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGT WDSSLSAGVFGGGTKLTVL SEQ ID NO.
H4	WGQGTTVTVSS SEQ ID NO. 31	32
	QVQLVESGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYIHW VRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTTYAQKFQGRVSM TRDTSTRTVYMELSGLISDDTAIYYCARDDDFYSGYP	QAVVTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNVG VNHVFWYQHLPGMAPKLLIHRTNQWPSG VPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYC GTWDSSLSAVFGGGTKLTVL SEQ ID NO.
H5	GDYWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 33	34
	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAIS WVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVT ITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGNIVATITP	SYELMQPPSVSVAPGKTATIACGGENIGRKT VHWYQQKPGQAPVLVIYYDSDRPSGIPERF SGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWD
H6	LDYWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 35	SSSDHRIFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 36
	EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMN WVRQAPGKGLEWVSYISSSSSTIYYADSVKGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCARGDYYYGMD	EIVLTQSPSSLSASIGDRVTLTCRASQSIRRFL NWYQQKPGKAPELLIYTASSLQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTINSLQPEDFATYYCQQSYAVS
H10	VWGQGTTVTVSS SEQ ID NO. 37	PYTFGQGTKVEIR SEQ ID NO. 38
	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAIS WVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVT ITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGDFWSGY	QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGN NYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPD RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGT
H12	RTYYYYYGMDVWGQGTMVTVSS SEQ ID NO. 39	WDSSLSAVVFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 40
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTSNAIG WVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQNLQGR VTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVFYCARKGTGL	ALTQPASVSGSLGQSITISCTGSSSDVGGYKY VSWYQQHPGKAPKLMIYDVINRPSGVSSRF SGSKSANTASLTISGLQAEDEADYYCFSYSSR
PDL-D2	HFDYWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 41	STRIFGSGTKVTVL SEQ ID NO. 42
	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAA WNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYNDYAVSVKS RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARGAAG	QTVVTQPPSVSKDLGQTATLTCTGNNNNV GNHGAAWLQQHQGHPPKLLSYRNNNRPS GISERLSASRSGNTASLTITGLQPEDEADYYC SAWDRSLSAWVFGGGTKLTVL SEQ ID
PDL-D11	RAFDIWGQGTMVTVSS SEQ ID NO. 43	NO. 44
PDL-H1	EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMN WVRQAPGKGLEWVSYISSSSSTIYYADSVKGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCARGDYYYGMD VWGQGTTVTVSS SEQ ID NO. 45	EIVLTQSPSSLSASIGDRVTLTCRASQSIRRFL NWYQQKPGKAPELLIYTASSLQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTINSLQPEDFATYYCQQSYAVS PYTFGQGTKVEIK SEQ ID NO. 46

	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFYLGSYWMA	QSVLTQPASVSGSPGQSISVSCTGTSSDVGR
	WVRQAPGKGLEWVAAIRQDGSETIYVDSVKGRFIIS	YNFVSWYQQHPGKAPKLMVFDVSNRPSGI
	RDNGGNSVTLQMTTLRAGDTAVYYCARAHYFGFD	SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCS
RB4	NWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 47	SYTTNSTYVFGSGTKVTVL SEQ ID NO. 48
		QPVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIAN
	QMQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYPFRNYYIH	NYVSWYQQLPGTAPKLLIFANNKRPSGIPD
	WVRQAPGQGLEWVGIINPDGGTITYAGKFQGRVS	RFSGSKSGTSAALDITGLQTGDEADYYCGT
	MTRDTSTSTVYMELSSLTSEDTAVYYCARDLFPHIYG	WDSDLRAGVFGGGTKLTVL SEQ ID NO.
RB11	NYYGMDIWGQGTTVTVSS SEQ ID NO. 49	50
	EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMS	AIRMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSY
	WVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTI	LNWYQQKPGKAPKLLIYTTSSLKSGVPSRFS
	SRDNSKNTVSLQMNSLRAEDTAVYYCAKDRYYNFP	GSGSGTDFTLTISRLQPEDFATYYCQQSYSST
RC5	LGMDVWGQGTTVTVSS SEQ ID NO. 51	WTFGRGTKVEIK SEQ ID NO. 52
	EVQLLESGAEVKKPGSSVKVSCKSSGDTFTNFAINWI	QSVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGSY
	RQAPGQGLEWMGRIIPLFGTTNYAQKFQGRVTITA	NLVSWYQQYPGKAPKLMIYEVSERPSGVPD
	DESTSTAFMDLNSLTSEDTAVYYCARTLGGDYYDSR	RFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSY
RF5	GYYNWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 53	TDSNNFRVFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 54
	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSVV	EIVMTQSPSSLYASVGDRVTITCRASQSISSY
	WNWFRQSPSRGLEWLGRAYYRSKWYNDYAVSVKS	LNWYQQKPGKVPKLLIYAASSLQSGVPSRFS
	RITINPDTSKNQLSLQLNSVTPEDTAVYYCAKGLDV	GSGSGTDFTLTISGLQPEDFATYYCQQSYTP
RG9	WGQGTTVTVSS SEQ ID NO. 55	AWTFGQGTKLEIK SEQ ID NO. 56
		QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGN
	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISW	NYVSWYQQVPGTAPKLLIYDNDKRPSGIPD
	VRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTIT	RFSGSKSGTSATLAITGLQTGDEADYYCGT
	ADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGIVADFQH	WDSSLNAWVFGGGTKLTVL SEQ ID NO.
RD1	WGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 57	58
	QVQLVQSGAEVKKPGASVRVSCKASGGTFSSYAIS	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIEN
	WVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVT	NYVSWYQHLPGTAPKLLIYDDFKRPSGIPDR
	ITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGIVADFQ	FSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTW
RF11	HWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 59	DSSLSAVVFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 60
		QSVLTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGG
	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFNSYPIS	YNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEVSKRPSGV
	WVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVT	PDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCS
	ITADESTSTAYMELSSLRSEDTAMYYCAKNHPTATL	SYAGSNNLGVFGGGTKLTVL SEQ ID NO.
RH11	DYWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 61	62
	QVQLVQSGGNLVKPGGSLRLSCAASGFSFSSYDMN	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISS
	WVRQAPGRGLEWVSSISGTGRYEYYSPSVKGRFTIS	WLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
	RDNANTSLYLQMNSLTADDTAVYFCTRGDILTGASA	FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAN
RD9	MDVWGQGTTVTVSS SEQ ID NO. 63	SFPLTFGGGTKVEIK SEQ ID NO. 64
	EVQLLESGGNLVKPGGSLRLSCAASGFSFSSYDMN	DVVMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSIGT
	WVRQAPGRGLEWVSSISGTGRYEYYSPSVKGRFTIS	WLAWYQQKPGKAPNLLIYKASSLESGVPSR
	RDNANTSLYLQMNSLTADDTAVYFCTRGDILTGASA	FSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQAN
RE10	MDVWGQGTTVTVSS SEQ ID NO. 65	SFPLTFGGGTKVEIK SEQ ID NO. 66
	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSRYGVH	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISN
	WVRQAPGQGLEWMGRLIPIVSMTNYAQKFQDRV	YLNWYQQKPGKAPKLLIYDASTLQSGVPSR
	SITTDKSTGTAYMELRSLTSEDTALYYCASVGQQLP	FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYS
RA3	WVFFAWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 67	SHWTFGQGTKVEIK SEQ ID NO. 68
	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSRYGVH	QSVVTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGA
	WVRQAPGQGLEWMGRLIPIVSMTNYAQKFQDRV	GYGVHWYQHLPGSAPKLLIYGNSNRPSGVT
	SITTDKSTGTAYMELRSLTSEDTALYYCASVGQQLP	DRISGSKSGTSASLAITGLQAEDEAVYYCQSY
RG1	WVFFAWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 69	DSSLSTSVVFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 70

[0228]

	QMQLVQSGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMH	QAGLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGG
	WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI	YNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVTKRPSGV
	SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI	SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEANYYCS
RB1	DYWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 71	SYTSRSTSVLFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 72
	EVQLVESGGGVVLPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH	QPVLTQPPSVSEAPRQRVTISCSGSSSNIGH
	WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI	NAVTWYQQVPGKAPKLLIYYDDLLPSGVSD
	SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI	RFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAW
RG7	DYWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 73	DDSLNGWVFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 74
		QAGLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGG
	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH	YNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRPSGV
	WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI	PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDDADYYCA
	SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI	SYTSTSTLGVVFGGGTKLTVL SEQ ID NO.
RA6	DYWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 75	76
	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH	QPVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGG
	WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI	YNYVSWYQHHPGKAPKLMIFDVNKRPSGV
	SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI	SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCN
RA8	DYWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 77	SYTTSSTYVVFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 78
		QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGS
	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH	NTVHWYQQLPGTAPKVLIYTNNQRPSGVP
	WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI	DRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAA
	SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI	WDGRLQGWVFGGGTKLTVL SEQ ID NO.
RA9	DYWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 79	80
	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH	QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSNSNIAN
	WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI	NYVSWYQQLPGTAPKLLIYDSNKRPSGIPDR
	SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI	FSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGSW
RB5	DYWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 81	DSSLSVWMFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 82
		LPVLTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGG
	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH	YNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVTKRPSGV
	WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI	PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCS
	SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI	SYTGSSTLGPVFGGGTKLTVL SEQ ID NO.
RB8	DYWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 83	84
	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGNSSNIGN
	WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI	NYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNDKRPSGIPD
	SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI	RFSGSKSGTSASLAISELRFEDEADYYCAAW
RC8	DYWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 85	DDTLSGHVFGPGTKLTVL SEQ ID NO. 86
		SYELMQPPSVSVPPGETARITCGGNNIGNK
	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH	NVHWYQQKPGQAPVLVVREDSARPAGIPE
	WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI	RFSGSNSGNSATLTISRVEAGDEADYYCQV
	SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI	WDNTSDHVVFGGGTKLTVL SEQ ID NO.
RC10	DYWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 87	88
		SYELMQPPSVSEVPGQRVTISCSGSSSNIGN
	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH	NAVNWFQQLPGKAPKLLVYYDDWVPSGIS
	WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI	GRFSASKSGTSASLAISGLQSGDEGDYYCAV
	SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI	WDDRLSGVVFGGGTKLTVL SEQ ID NO.
RD2	DYWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 89	90
	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH	QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGN
	WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI	NYVSWYQQLPGTAPTLLIYDSNKRPSVIPDR
	SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI	FSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTW
RE8	DYWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 91	DDSLNGWVFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 92

[0229]

	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGG YNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRPSGV SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCS
RE9	DYWGQGTMVTVSS SEQ ID NO. 93	SYRSSTLGPVFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 94
	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI	QAGLTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVG GYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRPSG VPDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC SSYTSSSTLVVFGGGTKLTVL SEQ ID NO.
RG12	DYWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 95	96
	EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMN WVRQAPGKGLEWVSYISSSSSTIYYADSVKGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCARGDYYYGMD	NIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQDISR WLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR FSGSGSGTDFALTISSLQPEDFATYYCQQAD
RSA1	VWGQGTTVTVSS SEQ ID NO. 97	SFFSITFGQGTRLEIK SEQ ID NO. 98
	QVQLVQSGSEVKKPGASVKVSCRASGYLFTNYGIS WVRQAPGQGLEWMGWVSAHGEFTKYAPSLQDR VTMTSDISTTTAYMELRSLRSDDAGVYYCARDRGA	AIQLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGVY LAWYQQKPGQSPRLLIYDTSKRATGIPDRFS ASGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCHQRHSW
R2A7	DHFDTWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 99	PTTFGQGTRLEIK SEQ ID NO. 100
	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMH WVRQAPGQGLEWMGMINPSSATTTYTQKFQGRV SMTRDTSTSTVYMELSSLTSEDTAVYYCARDLFPHIY	NIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSY LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTL
R2B12	GNYYGMDIWGQGTTVTVSS SEQ ID NO. 101	TFGGGTKVEIK SEQ ID NO. 102
	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSHVISW VRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTIT ADESTSTAYMELSSMRSEDTAVYYCATSGVVAATHF	QSVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGD YNLVSWYQQHPGKAPKLIIYEVNKRPSGVS NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSS YAGYNNLYVFGTGTKVTVL SEQ ID NO.
R2C9	GYWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 103	104
	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISW VRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTIT ADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGASGSYFITT	QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGG YNYVSWYQQHPGKAPKLIIYDVNMRPSGV PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCS SYAGLYFPLFGGGTQLTVL SEQ ID NO.
R2D5	YVDYWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 105	106
	EVQLVESGGGLVQPGGPLRLSCAASGFTLSSYWMS WVRQAPGKGLEWVANIKYDGSETYYADSVKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNRLRLEDTAVYYCAREVSSAATS	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSY LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSHSS
R2D7	PLDRWGRGTLVTVSS SEQ ID NO. 107	RYTFGQGTKLEIK SEQ ID NO. 108
	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSRYGVH WVRQAPGQGLEWMGRLIPIVSMTNYAQKFQDRV SITTDKSTGTAYMELRSLTSEDTALYYCASVGQQLP	QSVVTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGA GYGVHWYQHLPGSAPKLLIYGNSNRPSGVT DRISGSKSGTSASLAITGLQAEDEAVYYCQSY
R2F4	WVFFAWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 109	DSSLSTSVVFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 110
	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGS NTVHWYQQLPGTAPKVLIYTNNQRPSGVP DRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAA WDGRLQGWVFGGGTQLTVL SEQ ID NO.
R2A10	DYWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 111	112
	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI	QAGLTQPPSASGTPGQRVTISCFGSSSDIGS NTVNWYQQVSGRAPKLLLYTNGQRPSGVP DRFSGSKSGSSASLAISGLQSEDEADYYCAS WDDSLKGYVFGTGTKVTVL SEQ ID NO.
R2E2	DYWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 113	114

[0230]

	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISW	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGN
	VRQAPGQGLEWMGRIIPILGIANYAQKFQGRVTITA	SYVSWYQHLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDR
	DKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARVGGGAQTPFD	FSGSKSATSATLGITGLQTADEADYYCGTW
R3B8	YWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 115	DSSLGVVFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 116
	QVQLVQSGSEVKRPGASVRVSCKASGYIFSQYTIHW	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGG
	VRQAPGERLEWLGWINAVTGNTKYAQKFQGRVTIT	YNYVSWYQQHPGKAPKLMIYNVSKRPSGV
	MDSSASTAFMEMSSLRSEDAGVYFCARDMVPFGG	SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCS
R3C3	EIKYGFDFWGQGTMITVSS SEQ ID NO. 117	SYTSSSTFVFGTGTKVTVL SEQ ID NO. 118
	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMH	SYELMQPPSVSVAPGETARITCGGNNIGSKS
	WVRQAPGKGLEWVALISYDGSNKYYADSMKGRFTI	VHWYQQKPGQAPILVIYYDSGRPSGIPERFS
	SRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCAKTLMPASI	GSNSGNTATLTISRAEAGDEADYYCHVWDS
R3E9	MGYFTHWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 119	YTDHVVFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 120
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMH	QPVLTQPPSLSVAPGKTASIACGGNNIGSKR
	WVRQAPGQGLEWMGIINPSDGSTSYAQKFQGRVT	VHWYQQKPGQAPVLVIYYESDRPSGIPERF
	MTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGYYGSGI	SGTISQNTATLSISRVEAGDEADYYCQVWD
R3E10	AMDVWGQGTTVTVSS SEQ ID NO. 121	RSSAHVVFGGGTKVTVL SEQ ID NO. 122
	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISW	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISTY
	VRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTIT	LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQNGVPSRF
	ADESTSTAYMELSSLRPEDTAVYYCARDNGDLGFDY	SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYST
R3F7	WGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 123	PRTFGPGTKVDIK SEQ ID NO. 124
	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYMS	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISN
	WVRQAPGKGLEWVSVIYSGGTIYYADSVKGRFTISR	YLNWYQQKPGKAPKLLIFAGSNLQSGVPSR
	DSSKNTLYLHMNSLRAEDTGVYYCAKGVGSWSIFD	FSGSGSGTDFTLTITSLQPEDFATYYCQQSYT
R3F10	YWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 125	TPTFGQGTKVEIK SEQ ID NO. 126
	EVQLVESGAELKKPGSSMKVSCKASGGTFSSYAISW	QSVVTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGS
	VRQAPGQGLEYIGRIIPIFGVTYYAQKFQGRVTISAD	YNLVSWYQQHPGKAPKLMIYEGSKRPSGVS
	KSTSTVYLDLRSLRSEDTAVYYCARDLGGGDGDWG	TRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDESDYYCSSY
R4B10	QGTLVTVSS SEQ ID NO. 127	TGSAWVFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 128
	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTGYYMH	QSVVTQPPSVSATPGQKVTISCSGSDSNIGN
	WVRQAPGQGLEWMGRIIPIFGTANYAQKFQGRVT	NYVSWFLQLPGTAPKLLIHNNDQRPSGVPD
	ITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCVTSAWSDWG	RFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSF
R4H1	QGTLVTVSS SEQ ID NO. 129	DDSLRGYLFGTGTKVTVL SEQ ID NO. 130
		QAVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGGSSNIAN
	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMS	NYVSWYQHLPGTAPKLLIYDDNKRPSGIPD
	WVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTI	RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDGADYYCGT
	SRDNSKNTLYLQMNSLGAEDTAVYYCAKGFYYPDH	WDNSLNSDWVFGGGTKL SEQ ID NO.
R4A11	WGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 131	132
	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCEVSGFIFSDYGMH	QSVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKS
	WVRQAPGKGLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISR	VHWYQQKPGQAPVLVIYYDSDRPSGIPERF
	DNAKNSLYLQMNSLRAEDTAMYYCARSWNYGRFF	SGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWD
R3D2	DYWDQGTLVTVSS SEQ ID NO. 133	SSSDHYVFGTGTKLTVL SEQ ID NO. 134
	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSRNWM	VIWMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQTISS
	HWVRLAPGKGLVWVSLIAPDGSLTTYADSVKGRFTI	YLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF
	SRDTAKNSVQLLLNSLRAEDTGLYFCAREAGVSGGL	SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANS
R5B8	DVWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 135	FPLTFGGGTKVEIK SEQ ID NO. 136
		QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGNNSNIA
	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISW	NNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNYRPSGIP
	VRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTIT	DRFSGSKSGTSATLDITGLQTGDEADYYCGV
	ADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGTIYDSSGY	WDGSLTTGVFGGGTKLTVL SEQ ID NO.
SH1A1Q	SFDYWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 137	138

[0231]

	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISW VRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVSM TRDTSTSTVYMELSSLTSEDTAVYYCARDLFPHIYGN	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISN YLAWYQQKPGKVPKLLIYAASTLESGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDLATYYCQQLHTF
SH1B7B(K)	YYGMDIWGQGTTVTVSS SEQ ID NO. 139	PLTFGGGTKVEIK SEQ ID NO. 140
	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISW VRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTIT ADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLAVPGAFDI	QPVLTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGA YNFVSWYRQHPGKAPKLMIYEVNKRPSGV PDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCS SYAGTNSLGIFGTGTKLTVL SEQ ID NO.
SH1C1	WGQGTMVTVSS SEQ ID NO. 141	142
	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGQWLVTE	QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSDIGN HYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNQRPSGIPD RFSGSKSGTSATLAITGLQTGDEADYYCGT WDNSLSPHLLFGGGTKLTVL SEQ ID NO.
SH1C8	LDYWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 143	144
	EVQLVESGSEVEKPGSSVKVSCKASGGTFSDSGISW VRQAPGQGLEWMGGIIPMFATPYYAQKFQDRVTI TADESTSTVYMELSGLRSDDTAVFYCARDRGRGHLP	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNMG NNYVSWYKQVPGTAPKLLIYENDKRPSGIP DRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGT WDNSLSGFVFASGTKVTVL SEQ ID NO.
SH1E10	WYFDLWGRGTLVTVSS SEQ ID NO. 145	146
	EVQLVESGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISW VRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTIT ADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARAPYYYYYMD	QSALTQPASVSGSLGQSVTISCTGSSSDVGS YNLVSWYQQHPGKAPNLMIYDVSKRSGVS NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSS
SH1E2	VWGQGTTVTVSS SEQ ID NO. 147	YTGISTVVFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 148
	EVQLLESGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTLSRYALSW VRQAPGQGPEWVGAIIPIFGTPHYSKKFQDRVIITV DTSTNTAFMELSSLRFEDTALYFCARGHDEYDISGYH	QSVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGSY NLVSWYQQHPGKAPKLMIYEVSKRPSGVS NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSS
SH1A9	RLDYWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 149	YGGFNNLLFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 150
	QVQLVQSGSELKKPGSSVKVSCKASGYSFSGYYIHW VRQAPGQGLEWMGWIDPNSGVTNYVRRFQGRVT MTRDTSLSTAYMELSGLTADDTAVYYCARDENLWQ	DIVMTQSPSSLSASIGDRVTITCRASQRISAY VNWYQQKPGKAPKVLIYAASSLRSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTYSS
SH1B11	FGYLDYWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 151	PWTFGQGTKVEIK SEQ ID NO. 152
	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSRYGVH WVRQAPGQGLEWMGRLIPIVSMTNYAQKFQDRV SITTDKSTGTAYMELRSLTSEDTALYYCASVGQQLP	QSVLTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDIGG YDSVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSKRPSGV SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCS SYTSSSIFFYVFGTGTKVTVL SEQ ID NO.
SH1E4	WVFFAWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 153	154
	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI	LPVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTTSDIGGY DYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSKRPSGVS NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSS
SH1B3	DYWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 155	YTSSSTHVFGTGTKLTVL SEQ ID NO. 156
	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGG YNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRPSGV SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCS SYRSSTLGPVFGGGTKLTVL SEQ ID NO.
SH1D1	DYWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 157	158
	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI	QAGLTQPPSVSEAPRQRVTISCSGSSSNIGN NAVNWYQQLPGKAPKLLIYYDDLLPSGVSD RFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAW
SH1D2	DYWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 159	DDSLNGYVFGTGTKLTVL SEQ ID NO. 160

[0232]

	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI	QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGG YNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSKRPSGV PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCS
SH1D12	DYWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 161	SYTSSTTHVFGTGTKVTVL SEQ ID NO. 162
	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI	QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGN NYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPD RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGT WDSSLSVWVFGGGTQLTVL SEQ ID NO.
SH1E1	DYWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 163	164
	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI	QSVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGG YNYVSWYQQHPGRAPRLMIYDVSNRPSGV SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEGDYYCS SYTSGGTLGPVFGGGTKLTVL SEQ ID NO.
SH1G9	DYWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 165	166
	EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYGMH WVRQPPGKGLEWLAVISYDGSYKIHADSVQGRFTIS RDNAKNSVFLQMNSLKTEDTAVYYCTTDRKWLAW	QAGLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGS NTVNWYQQLPGTAPKLLIYSNNQRPSGVP DRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAA WDDSLNGWVFGGGTKLTVL SEQ ID NO.
SH1A11	HGMDVWGQGTTVTVSS SEQ ID NO. 167	168
	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISW VRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTIT ADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGIVADFQH	AIRMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISNY LNWYQQRPGKAPNLLIYAASSLQSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTYST
SH1C2	WGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 169	PYTFGQGTKLEIK SEQ ID NO. 170
	EVQLVESGAEVKKPGASVKVSCKASGDTFSRYGITW VRQAPGRGLEWMGNIVPFFGATNYAQKFQGRLTIT ADKSSYTSYMDLSSLRSDDTAVYYCARDHFYGSGGY	QSVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGG YNYVSWYRQHPGKAPKLMIYDVSYRPSGVS NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSS
SH1G8	FDYWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 171	YTDSSTRYVFGTGTKLTVL SEQ ID NO. 172
	EVQLLESGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFNSYDINW VRQAPGQGLEWMGGIIPVFGTANYAESFQGRVTM TADHSTSTAYMELNNLRSEDTAVYYCARDRWHYES	QPVLTQPPSASGTPGQRVAISCSGSRSNIEI NSVNWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPD RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGS WDSSLSADVFGTGTKLTVL SEQ ID NO.
SH1H2	RPMDVWGQGTTVTVSS SEQ ID NO. 173	174
	EVQLVESGGGLVRPGGSLRLACAASGFSFSDYYMT WIRQAPGRGLEWIAYISDSGQTVHYADSVKGRFTIS RDNTKNSLFLQVNTLRAEDTAVYYCAREDLLGYYLQ	QSVLTQPPSVSAAPGKKVTISCSGSSSNIGN NYVSWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPD RFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATW DDSLNGWVFGGGTKLTVL SEQ ID NO.
SH1B10	SWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 175	176
	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAA WNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYNDYAVSVKS RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARDEPRA VAGSQAYYYYGMDVWGQGTTVTVSS SEQ ID NO.	QSVVTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGA GYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNNNRHSGV PDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEAEFFCG TWDSRLTTYVFGSGTKLTVL SEQ ID NO.
SH1B7A(L)	177	178
	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSRYGVH WVRQAPGQGLEWMGRLIPIVSMTNYAQKFQDRV SITTDKSTGTAYMELRSLTSEDTALYYCASVGQQLP	QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGN NYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPD RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGT WDSSLSAVVFGGGTKLTVL SEQ ID NO.
SH1E6	WVFFAWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 179	180
	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMH WVRQAPGQGLEWMGIINPSDGSTSYAQKFQGRVT MTRDTSTSTVHMELSSLRSEDTAVYYCARDLFPHIY	VIWMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISS YLNWYQQKPGKAPKLLIYEASTLESGVPSRF SGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYST
SH1C11	GNYYGMDIWGQGTTVTVSS SEQ ID NO. 181	PYTFGQGTKLEIK SEQ ID NO. 182

[0233]

SH1A2	QMQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAM HWVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDR DIDYWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 183	QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGN NYVSWYQQVPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPD RFSGSNSDTSATLGITGLQTGDEADYYCGT WDSSLSAWVFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 184
SH1B1	QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI DYWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 185	QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGN NYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPD RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGT WDSSLSAGSVVFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 186
R6B2	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISW VRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTIT ADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGIVADFQH WGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 187	QPVLTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGG YNFVSWYQQNPGKAPKLMIYDVSKRPSGV PDRFSGSKSGNTASLTVSGLRAEDEADYYCA SYAGGRTFVFGGGTKVTVL SEQ ID NO. 188
R6B7	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFNSYPIS WVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVT ITADESTSTAYMELSSLRSEDTAMYYCAKNHPTATL DYWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 189	QSVLTQSPSSFSASTGDRVTITCRASQGISSY LAWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISCLQSEDFATYYCQQYYSYP LTFGGGTKVTVL SEQ ID NO. 190
R6B11	QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFPFRSYDM HWVRQAPGEGLEWVALISSDGSNKYYLDSVKGRFT ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDLLPYSSS WDYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS SEQ ID NO. 191	LPVLTQPASVSASAGQSIAISCTGISSDIGDY NSVSWYQRHPGKAPKLIIYDVSSRPSGVAD RFSGSKSGSTASLSISGLQAEDEADYYCASYT ASDNPVFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 192
R6D1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHW VRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISA DTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYA MDYWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 193	SYELMQPPSVSVAPGKTATIACGGENIGRKT VHWYQQKPGQAPVLVIYYDSDRPSGIPERF SGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWD SSSDHRIFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 194
R6C8	EVQLVESGGGLVKPGGSRKLSCAASGFTFSNYGMH WVRQAPEKGLEWVAYISSGSSTIYYADTVKGRFTISR DNAKNTLFLQMTSLRSEDTAMYYCARRGLLLDYWG QGTTLTVSS SEQ ID NO. 195	QSVLTQPPSVSAAPGQEVTISCSGSNSNIGN NYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNERPSGIPD RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGT WDSSLSAGVFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 196
R9G8	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISW VRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQKLQGRVT MTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDLFPTIF WEGGAFDIWGQGTMVTVSS SEQ ID NO. 197	QSVLTQPPSVSAAPGQEVTISCSGSNSNIGN NYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNERPSGIPD RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGT WDSSLSAGVFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 198
R7D1	QVQLVQSGSEVEKPGSSVKVSCKASGGTFSDSGISW VRQAPGQGLEWMGGIIPMFATPYYAQKFQDRVTI TADESTSTVYMELSGLRSDDTAVFYCARDRGRGHLP WYFDLWGRGTLVTVSS SEQ ID NO. 199	QSVLTQPPSVSAAPGQEVTISCSGSNSNIGN NYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNERPSGIPD RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGT WDSSLSAGVFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 200
R7D2	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISW VRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTIT ADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGIVADFQH WGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 201	AIRMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISNY LNWYQQRPGKAPNLLIYAASSLQSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTYST PYTFGQGTKLEIK SEQ ID NO. 202
R7E7	EVQLLESGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWV RQAPGQGLEWMGRIIPILGIADYAQKFQGRVTITAD KFTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCATVEGWGAVTTFD YWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 203	QSVLTQPPSVSAAPGQEVTISCSGSNSNIGN NYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNERPSGIPD RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGT WDSSLSAGVFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 204

[0234]

	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTLSSYAISW	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGA
	VRQVPGHGLEWMGRIISMLGVSNYAQNFQGRVTI	GYDVYWYQHLLGKAPKLLIYGNSNRPSGVS
	TADKSTSTAYMELRSLTSDDTAVYYCATVTIFDGDYY	DRFSASKSGTSVSLAITGLQAEDEADYYCQS
R7F2	AMDVWGQGTTVTVSS SEQ ID NO. 205	YDSSLSGYVFGTGTKLTVL SEQ ID NO. 206
	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSHVISW	QPVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGS
	VRQAPGQGLEWMGIILPSFGKTNYAQKFQGRVTM	YNLVSWYQQHPGKAPKLMIYEVSKRPSGVS
	TGDTSTSTVYMELSSLTSEDTAVYYCVREFSGGYFDY	NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCNT
R7F7	WGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 207	YTSSGTYVIGTGTKVTVL SEQ ID NO. 208
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVIH	QPVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDIGRY
	WVRQAPGQRLEWMGWIHAGNGHTKYAQNFQGR	NYVSWYQQHPGKAPKVMIYDVSNRPSGVS
	VTITRDTSATTAYVEVSSLGSEDTALYYCAREGSDIGL	NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSS
R9H2	DLHYWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 209	YTSSSTWVFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 210
	EVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCEASGFTFRNFAMH	QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGN
	WVRQAPGKGLEWAAVISVDGSREHYADSVKGRFTI	NYVSWYQQLPGTAPKILIYDNDKRPSGIPDR
	SRDNSQNTVYLQMNGLRPEDTAEYYCAREGEGST	FSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTW
R9H6	WSSFDYWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 211	DRSLSGYVFGTGTKVTVL SEQ ID NO. 212
	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAYS	SYELMQPPSVSVAPGKTATIACGGENIGRKT
	WVRQAPGQGLEWMGGIIPSFGTANYAQKFQGRV	VHWYQQKPGQAPVLVIYYDSDRPSGIPERF
	TITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGPIVATIT	SGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCLVWD
H6B1L	PLDYWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 213	SSSDHRIFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 214
	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAYS	SYELMQPPSVSVAPGKTATIACGGENIGRKT
	WVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVT	VHWYQQKPGQAPVLVIYYDSDRPSGIPERF
	ITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGPIVATITP	SGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWD
H6A1	LDYWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 215	SSSDHRIFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 216
	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAYS	SYELMQPPSVSVAPGKTATIACGGENIGRKT
	WVRQAPGQGLEWMGGIIPSFGTANYAQKFQGRV	VHWYQQKPGQAPVLVIYYDSDRPSGIPERF
	TITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGPIVATIT	SGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWD
H6B1	PLDYWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 217	SSSDHRIFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 218
	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAIS	SYELMQPPSVSVAPGKTATIACGGENIGRKT
	WVRQAPGQGLEWMGGIIPAFGTANYAQKFQGRV	VHWYQQKPGQAPVLVIYYDSDRPSGIPERF
	TITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGPIVATIT	SGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWD
H6B2	PLDYWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 219	SSSDHRIFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 220
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGNTFTNYALH	DIVMTQSPPSLSASVGDRVTITCRASQSISSY
	WVRQAPGQGLEWMGGMKPSGGSTSIAQKFQGR	LNWYQQKPGKAPKLLIYATSSLQYGVPSRFS
	VTMTRDKSTSTVYMELSSLTSEDTAVYYCARDLFPHI	GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQGSYSTP
H19C	FGNYYGMDIWGQGTTVTVSS SEQ ID NO. 221	YTFGQGTKVEIK SEQ ID NO. 222
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGNTFTNYYMH	DIVMTQSPPSLSASVGDRVTITCRASQSISSY
	WVRQAPGQGLEWMGSMQPSGGSTSLAQKFQGR	LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS
	VTMTRDKSTSTVYMELSSLTSEDTAVYYCARDLFPHI	GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQGSYSTP
H110D	LGNYYGMDIWGQGTTVTVSS SEQ ID NO. 223	YTFGQGTKVEIK SEQ ID NO. 224
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGNTFTNYPM	DIVMTQSPPSLSASVGDRVTITCRASQSISSY
	HWVRQAPGQGLEWMGSMKPSGGSTSLAPKFQGR	LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQYGVPSRFS
	VTMTRDKSTSTVYMELSSLTSEDTAVYYCARDLFPHI	GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQGSYSTP
H11F	IGNYYGMDIWGQGTTVTVSS SEQ ID NO. 225	YTFGQGTKVEIK SEQ ID NO. 226
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGNTFTNYSMH	DIVMTQSPPSLSASVGDRVTITCRASQSISSY
	WVRQAPGQGLEWMGIMNPSGGSTSYAQKFQGR	LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS
	VTMTRDKSTSTVYMELSSLTSEDTAVYYCARDLFPHI	GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTP
H1C1	YGNYYGMDIWGQGTTVTVSS SEQ ID NO. 227	YTFGQGTKVEIK SEQ ID NO. 228
	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMH	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSF
	WVRQAPGQGLEWMGWINPNSDNTGSAQKFQGR	LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS
	VFMTKTTSLNTAYMELSGLRSEDTAIYYCARERSSGY	GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTP
GPG1A2	FDFWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 229	ITFGQGTKVEIK SEQ ID NO. 230

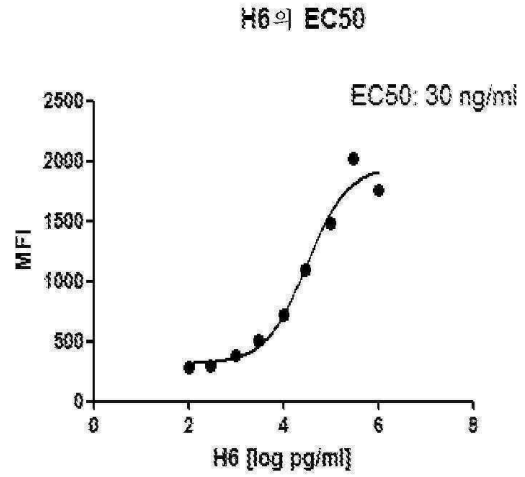
[0235]

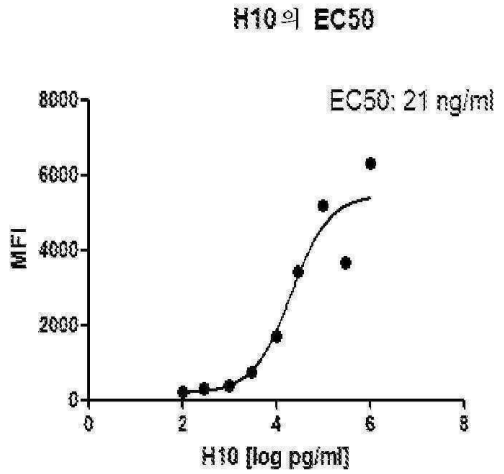
[0236]

	QVQLVQSGAEVKKLGASVKVSCKASGYPFTGYYMH	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRATPSTSSY
	WVRQAPGQGLEWMGWINPNGDNTGLAQKFQGR	LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS
	VFMTKTTSLNTAYMELSGLRSEDTAIYYCARERSSGY	GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTP
GPGG8	FDFWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 231	ITFGQGTKLEIK SEQ ID NO. 232
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYPFTGYYMH	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSY
	WVRQAPGQGLEWMGWINPLSDTTGSAQKFQGR	LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS
	VFMTKTTSLNTAYMELSGLRSEDTAIYYCARERSSGY	GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTP
GPGG10	FDFWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 233	ITFGQGTKLEIK SEQ ID NO. 234
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMH	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSF
	WVRQAPGQGLEWMGWINPLSDNTGSAQKFQGR	LNWYQQKPGKAPKLLIYLASSLQSGVPSRFS
	VFMTKTTSLNTAYMELSGLRSEDTAIYYCARERSSGY	GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTP
GPGH7	FDFWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 235	ITFGQGTKVEIK SEQ ID NO. 236
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTGYYMH	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSF
	WVRQAPGQGLEWMGWINPNSDNTGYAQKFQGR	LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS
	VFMTKTTSLNTAYMELSGLRSEDTAIYYCARERSSGY	GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAYST
GPGH10	FDFWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 237	PITFGQGTKVEIK SEQ ID NO. 238
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPFTGYYMH	
	WVRQAPGQGLEWMGWINPLSDSTGSAQKFQGRV	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSY
	FMTKTTSLNTAYMELSGLRSEDTAIYYCARERSSGYF	LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS
	DFWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 2 SEQ ID NO.	GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTP
GPGH11	239	ITFGQGTKLEIK SEQ ID NO. 240
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTGYYMH	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSF
	WVRQAPGQGLEWMGWINPNSDNTGYAQKFQGR	LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS
	VFMTKTTSLNTAYMELSGLRSEDTAIYYCARERSSGY	GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQPYSTP
GPGH10P	FDFWGQGTLVTVSS SEQ ID NO. 241	ITFGQGTKVEIK SEQ ID NO. 242

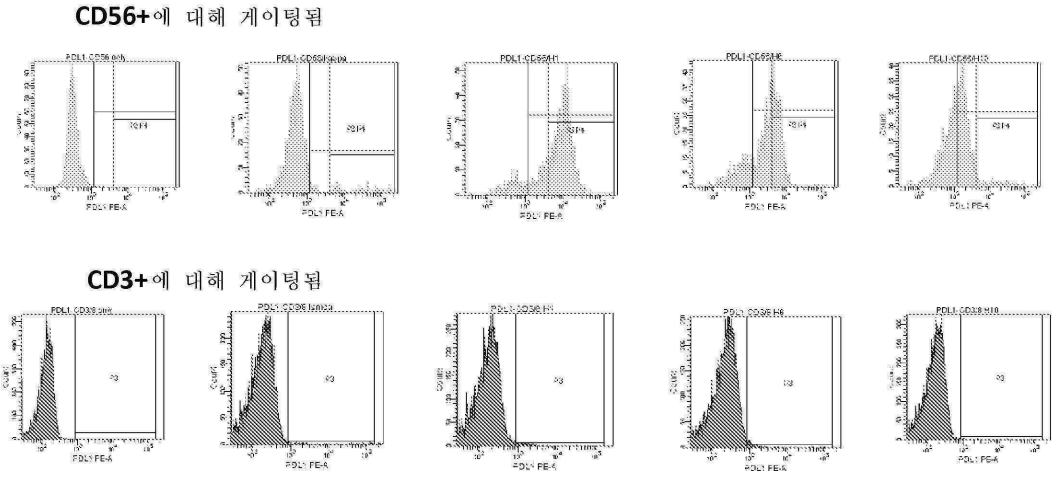
도면

도면1

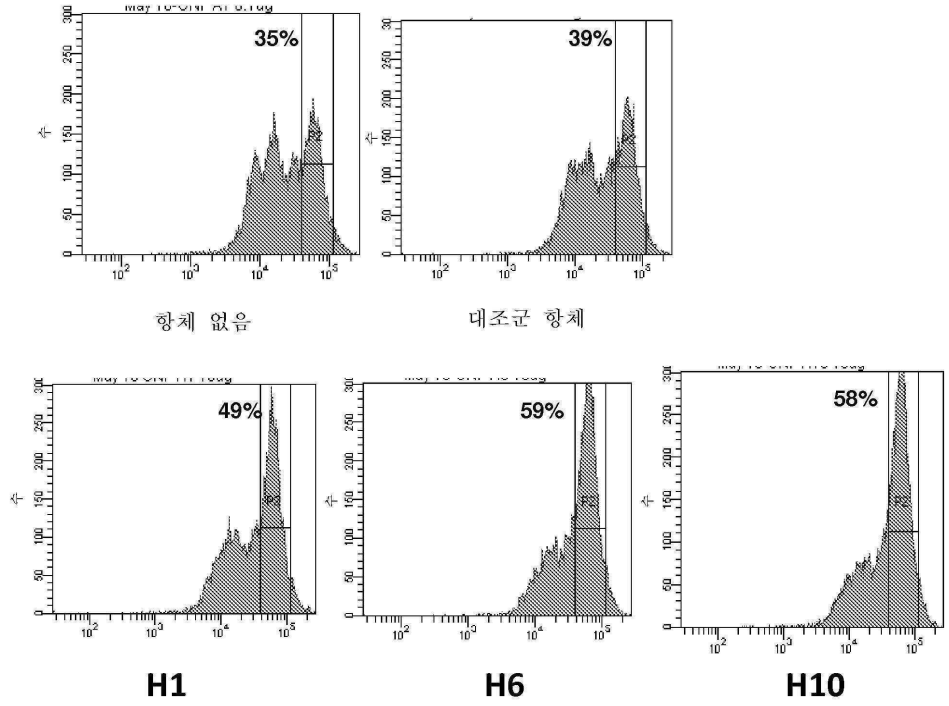

H6의 EC50
EC50: 30 ng/ml
MFI
2500
2000
1500
1000
500
0
0
2
4
6
8
H6 [log pg/ml]


H10의 EC50
EC50: 21 ng/ml
MFI
8000
6000
4000
2000
0
0
2
4
6
8
H10 [log pg/ml]

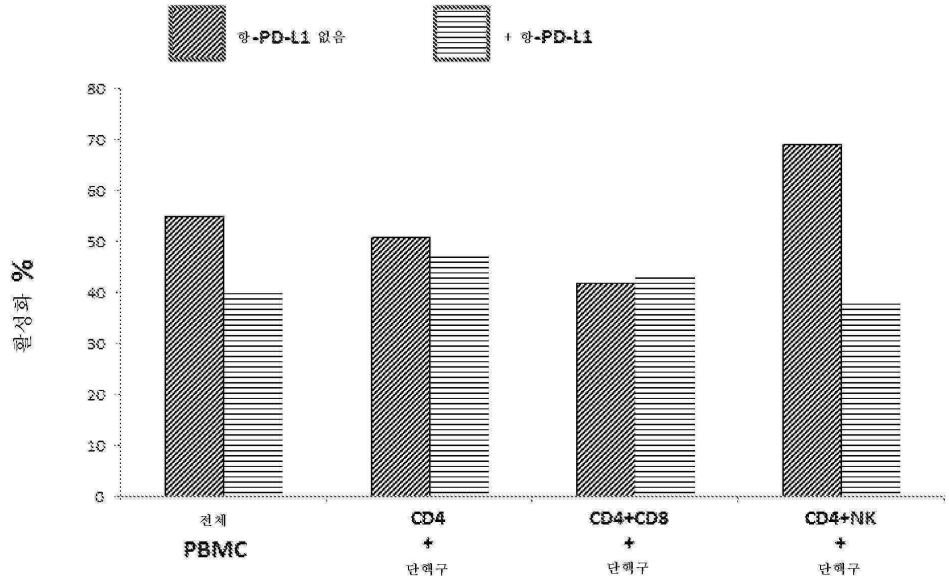
도면2


CD56+에 대해 게이팅됨
CD3+에 대해 게이팅됨

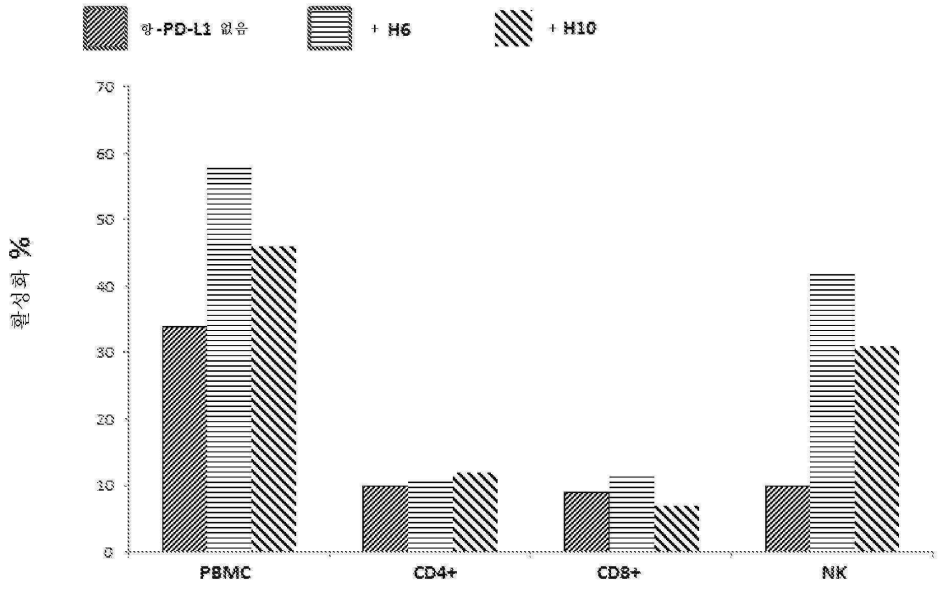
도면3


35%
39%
항체 없음
대조군 항체
49%
59%
58%
H1
H6
H10

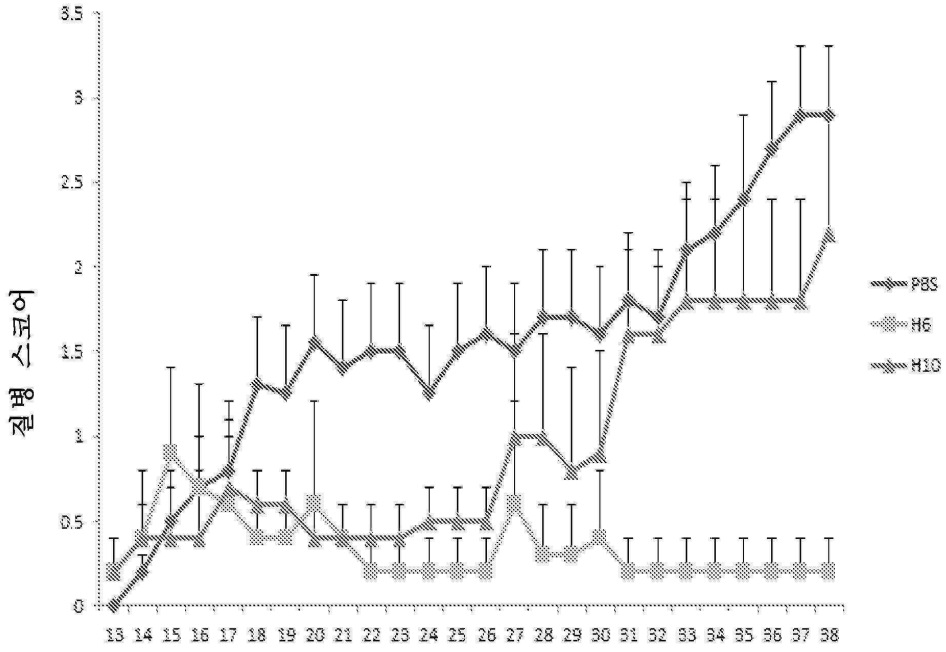
도면4


항-PD-L1 없음
+ 항-PD-L1
활성화 %
80
70
60
50
40
30
20
10
0
전체
PBMC
CD4
+
단핵구
CD4+CD8
+
단핵구
CD4+NK
+
단핵구

도면5

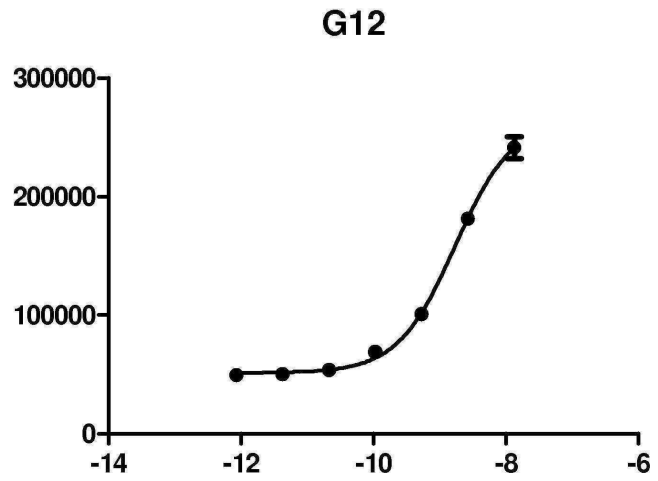


도면6

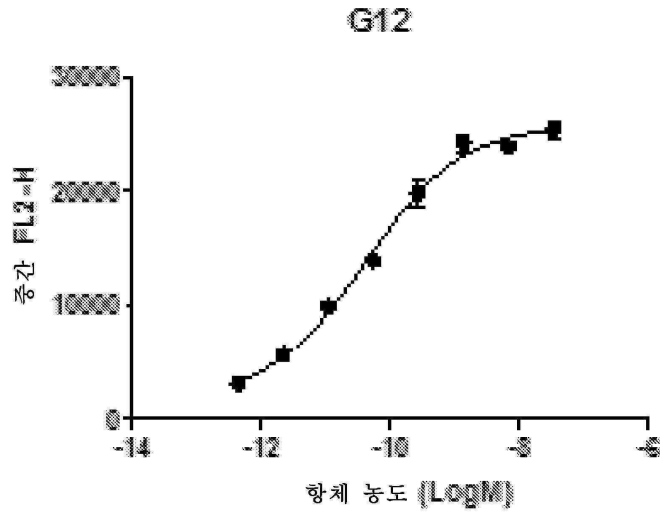


질병 유도 후 일수

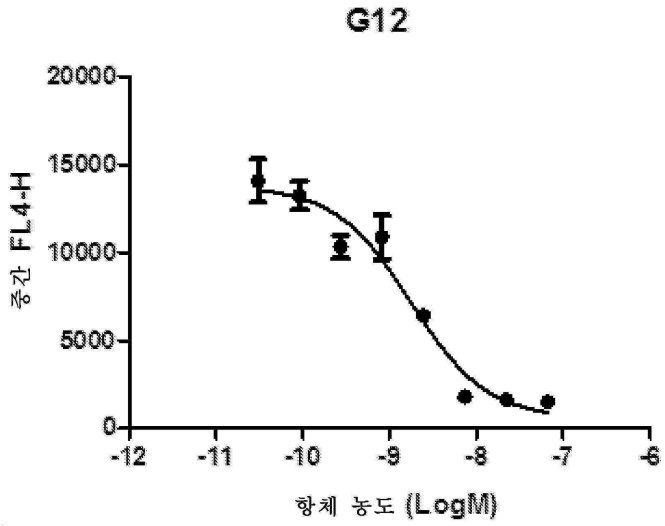
도면7


G12
300000
200000
100000
0
-14
-12
-10
-8
-6

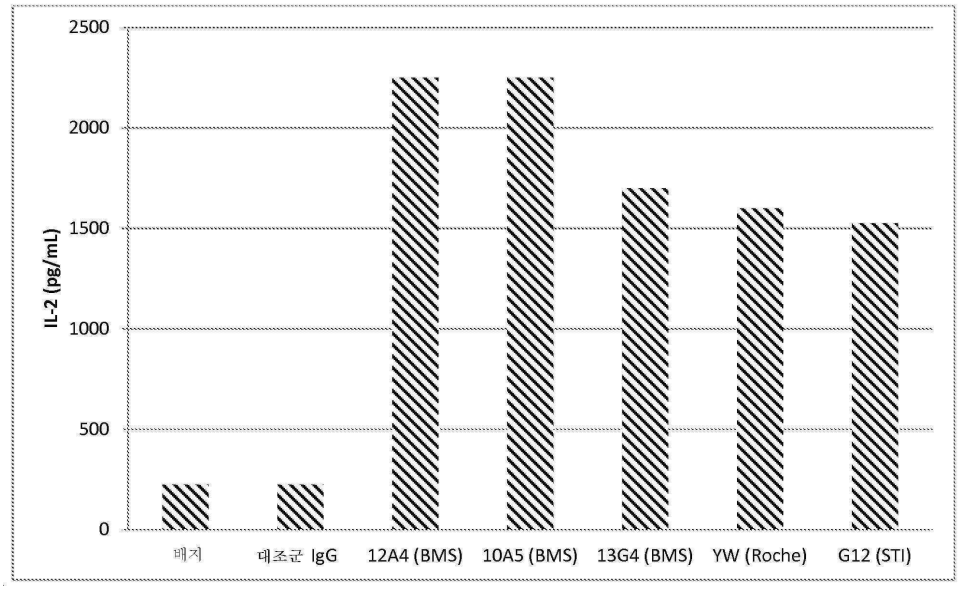
도면8


G12
중간 FL2-H
항체 농도 (LogM)

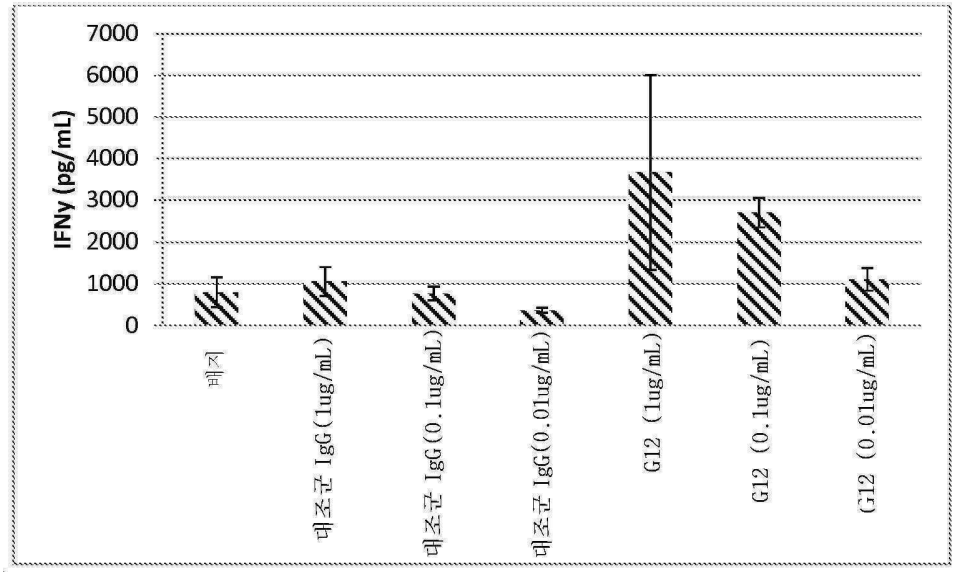
도면9


G12
20000
15000
10000
5000
0
중간 FL4-H
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
항체 농도 (LogM)

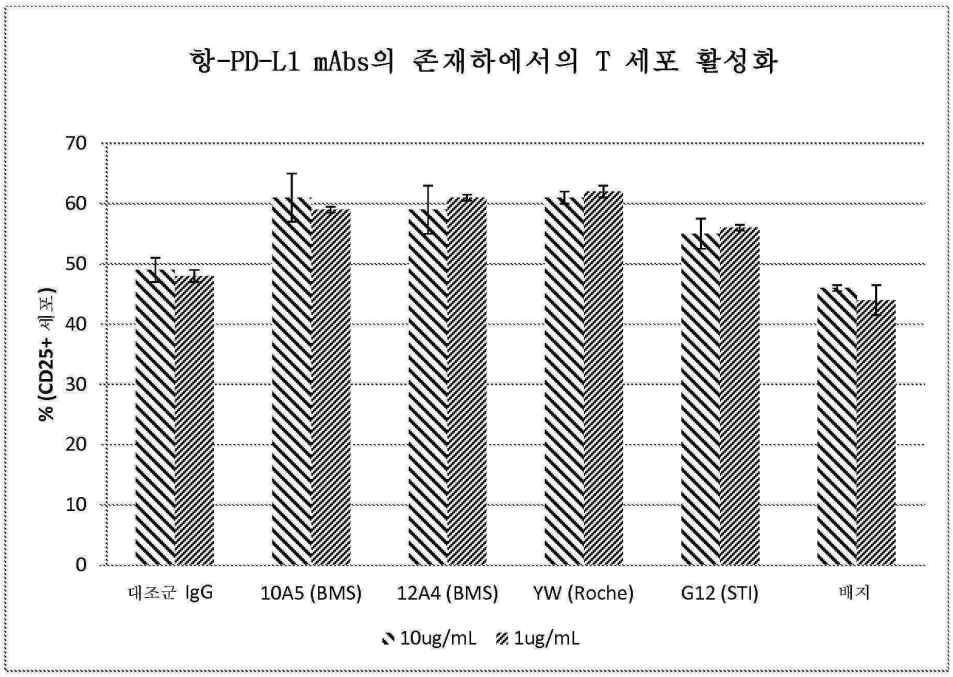
도면10


2500
2000
1500
1000
500
0
IL-2 (pg/mL)
배지
대조군 IgG
12A4 (BMS)
10A5 (BMS)
13G4 (BMS)
YW (Roche)
G12 (STI)

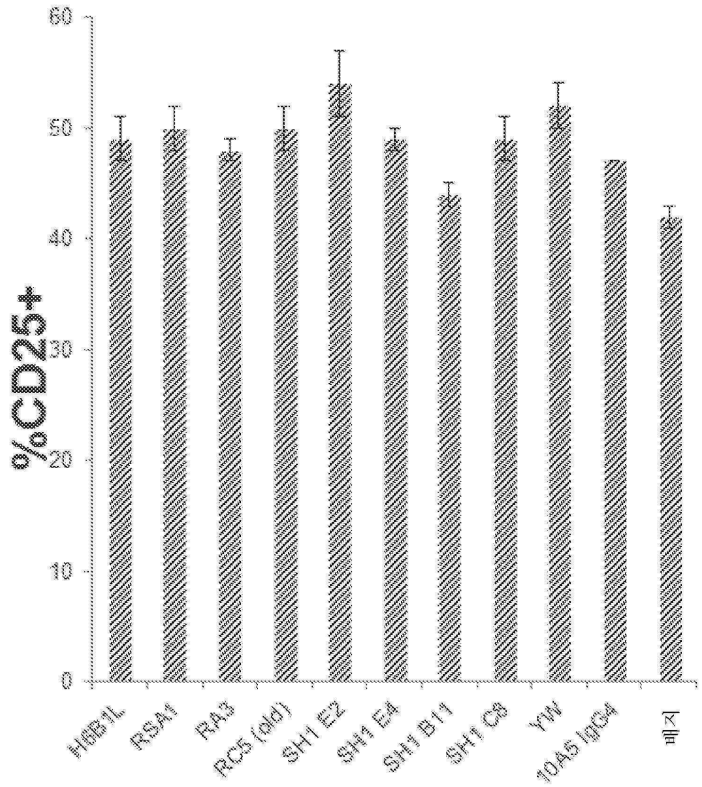
도면11


7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
IFNγ (pg/mL)
배지
대조군 IgG(1ug/mL)
대조군 IgG(0.1ug/mL)
대조군 IgG(0.01ug/mL)
G12 (1ug/mL)
G12 (0.1ug/mL)
G12 (0.01ug/mL)

도면12

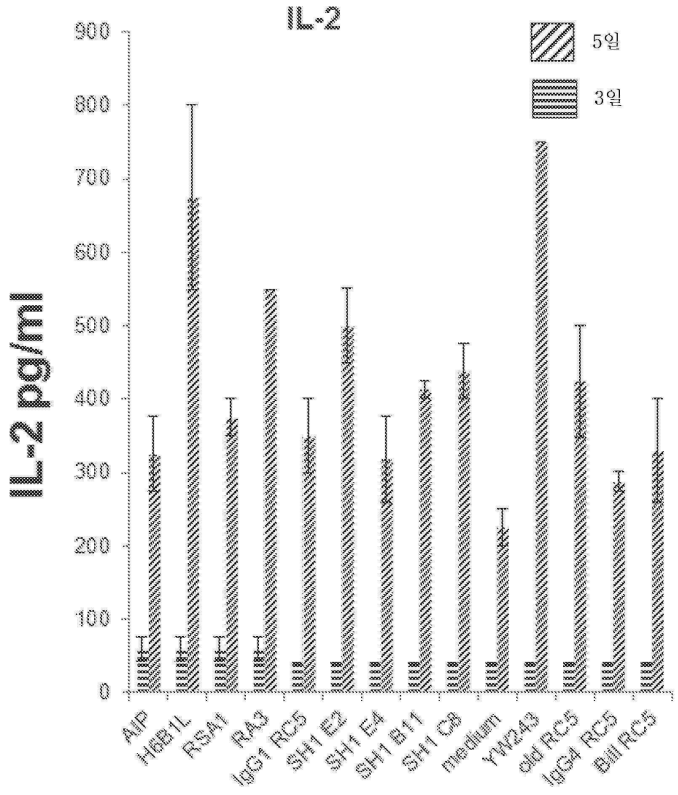


도면13



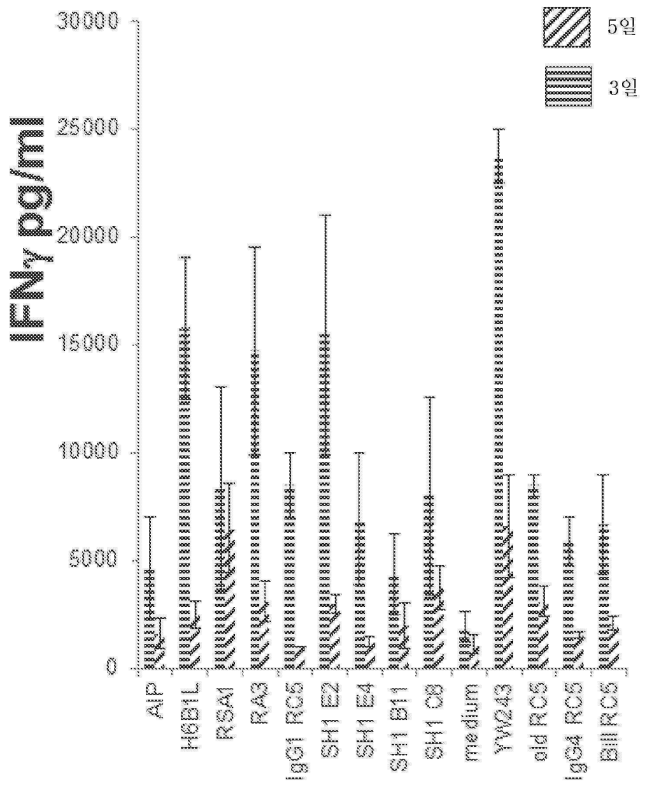
세로좌표 상에서의 값은 %CD25+이다.

도면14



세로좌표는 IL-2 pg/ml이다.

도면15



세로좌표는 IFNγ pg/ml이다.

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

Organization Applicant

Street :

City :

State :

Country :

PostalCode :

PhoneNumber :

FaxNumber :

EmailAddress :

<110> OrganizationName : Sorrento Therapeutics Inc.

Application Project

<120> Title : Antigen Binding Proteins that Bind PD-L1

<130> AppFileReference : PD-L1-1A

<140> CurrentAppNumber :

<141> CurrentFilingDate : 2013-05-31

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QMQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFN TYAISWVRQA PGQGLEWMGG IIPLFGKADY 60

AQKFQDRVTI TADESTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARDK GREELGGNYY YAVDVWGPGT 120

TVTVSS 126

<212> Type : PRT

<211> Length : 126

SequenceName : SEQ ID NO: 1

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

DIVMTQTPYS VSASVGDRVT ITCRASQEVS RWVAWYQQKP GQAPKSLIYA SSRLQSGVPS 60

RFTASGSGTD FTLVISSLQP EDFATYYCQQ YSRFPLTFGG GTKVEIK 107

<212> Type : PRT

<211> Length : 107

SequenceName : SEQ ID NO: 2

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLQQLGPG LVKPSQTLSL TCAISGDSVS SNSAAWNWIR QSPSRGLEWL GRTYYRSKWY 60

TNYAVSMRSR ITINPDTSKN QFSLQLNSVT PEDTAVYFCA GGNSSSHDDY WGQGTLVTVS 120

S 121

<212

> Type : PRT

<211> Length : 121

SequenceName : SEQ ID NO: 3

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QPVLTQPASV SGSPGQSITI SCTGTSSDVG GYNYVSWYQQ HPGKAPKLMV YDVSKRPSGV 60

SNRFSGSKSG NTASLTISGL QTEDEADYYC SSYTSSNTRV FGTGTKLTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 4

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYGISWVRQA PGQGLEWMGW ISAYNGNTNY 60

AQKLQGRVTM TTDTSTSTAY MELRSLRSDD TAVYYCARDL FPTIFWEGGA FDIWGQGTMV 120

TVSS 124

<212> Type : PRT

<211> Length : 124

SequenceName : SEQ ID NO: 5

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

DIVMTQSPST LSASVGDRVT ITCRASQSFT TYLAWYQQKP GKAPKLLIYQ TSNLESGVPS 60

RFSGSGSGTE FTLTISSLQP DDFATYYCQQ YSRYWWSFGQ GTRLEIK 107

<212> Type : PRT

<211> Length : 107

SequenceName : SEQ ID NO: 6

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVQSGAE VKKPGASLKV SCKASGYTFN SYDINWVRQA PGQGLEWMGW INPNSGGTNY 60

AQKFQGRVTM TRDTSTSTVY MELSSLTSED TAVYYCARDL FPHIYGNYYG MDIWGQGTTV 120

TVSS 124

<212

> Type : PRT

<211> Length : 124

SequenceName : SEQ ID NO: 7

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

AIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQSIS SYLNWYQQKP GKAPKLLIYA ASSLQSGVPS 60

RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ SSSTPLTFGQ GTKVEIK 107

<212> Type : PRT

<211> Length : 107

SequenceName : SEQ ID NO: 8

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS SYAMHWVRQA PGKGLEWVAV ISFDGSNKYY 60

ADSVRGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRTED TAVYYCARGW LDRDIDYWGQ GTLVTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 9

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QAVLTQPRSV SGSPGQSVTI SCTGTSSDVG GYNYVSWYQQ HPGKAPKLMI YDVRTRPSGV 60

SDRFSGSKSG NTASLSISGL QAEDEADYYC SSHSSSTTVI FGGGTKLTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 10

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT GYYMHWVRQA PGQGLEWMGW INPNSDNTGS 60

AQKFQGRVFM TKTTSLNTAY MELSGLRSED TAIYYCARER SSGYFDFWGQ GTLVTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 11

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

DIVMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQSIS SYLNWYQQKP GKAPKLLIYA ASSLQSGVPS 60

RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ SYSTPITFGQ GTRLEIK 107

<212> Type : PRT

<211> Length : 107

SequenceName : SEQ ID NO: 12

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS SYWMSWVRQA PGKGLEWVAN IKQDGSEKYY 60

VDSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TAVYYCAREG EHDAFDIWGQ GTMVTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 13

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QAVLTQPPSV SAAPGQRVTI SCSGSNSNIA DTYVSWYQQL PGTAPRLLIY DNDQRPSGIP 60

DRFSGSKSGT SATLGITGLQ TGDEADYYCG TWDSSLSGVF GTGTKVTVL 109

<212> Type : PRT

<211> Length : 109

SequenceName : SEQ ID NO: 14

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVQSGGG VVQPGRSPRL SCAASGFTFN TYGMHWVRQA PGKGLEWVAV ISDGGNNKKY 60

ADSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TALYYCAKDI GESYYYYMDV WGKGTTVTVS 120

S 121

<212> Type : PRT

<211> Length : 121

SequenceName : SEQ ID NO: 15

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSVLTQPASV SGSPGQSVTI SCTGTSSDVG GFNSVSWYQQ HPGKAPKLMI YDVSKRPSEI 60

SDRFSGSKSG NTASLTISGL QPEDEADYYC SSYTSSSTLV FGGGTKLTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 16

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLQQSGPG LVKPSQSLSL TCAISGDSLS SNSAAWNWIR QSPSGGLEWL GRTYYRSKWY 60

NEYVESLKSR ITINSDISRN QFSLHLNSVT PEDTAVYYCA SGTGARGMDV WGQGTTVTVS 120

S 121

<

212> Type : PRT

<211> Length : 121

SequenceName : SEQ ID NO: 17

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

SYVLTQPPSV SVSPGQTASI SCSGYKLENK YVSWYQQRAG QSPVLVIYQD NKRPSGIPER 60

FSGSNSGNTA SLTITGLQPE DEADYYCSAW DSSLRAWVFG GGTQLTVL 108

<212> Type : PRT

<211> Length : 108

SequenceName : SEQ ID NO: 18

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLQQSGPG LVKPSETLSL TCAISGDSVS ENSAAWNWIR QSPSGGLEWL GRTYYRSKWY 60

NEYVESLKSR ITINSDISRN QFSLHLNSVT PEDTAVYYCA SGTGARGMDV WGQGTTVTVS 120

S 121

<212> Type : PRT

<211> Length : 121

SequenceName : SEQ ID NO: 19

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QPVLTQPPSV SVSPGQTASI TCSGDELGNK YVYWYQQKPG RSPVLVIYQD SKRPSGFPAR 60

FSGANSGNTA TLTISGTQAM DEADYFCQAW DSSTAWVFGG GTKLTVL 107

<212> Type : PRT

<211> Length : 107

SequenceName : SEQ ID NO: 20

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT GYYMHWVRQA PGQGLEWMGW INPNSDNTGS 60

AQKFQGRVFM TKTTSLNTAY MELSGLRSED TAIYYCARER SSGYFDFWGQ GTLVTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 21

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

DIVMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQSIS SYLNWYQQKP GKAPKLLIYA ASSLQSGVPS 60

RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ SYSTPITFGQ GTRLEIK 107

<212> Type : PRT

<211> Length : 107

SequenceName : SEQ ID NO: 22

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS RYGVHWVRQA PGQGLEWMGR LIPIVSMTNY 60

AQKFQDRVSI TTDKSTGTAY MELRSLTSED TALYYCASVG QQLPWVFFAW GQGTLVTVSS 120

<212> Type : PRT

<211> Length : 120

SequenceName : SEQ ID NO: 23

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

LPVLTQPASV SGSPGQSVTI SCTGTSSDVG GHNYVSWYQQ HPGKAPKLMI YEVNKRPSGV 60

PDRFSGSKSD YTASLTISGL QPDDEADYFC SSYTATTTGV VFGTGTKVTV L 111

<212> Type : PRT

<211> Length : 111

SequenceName : SEQ ID NO: 24

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT GYYMHWVRQA PGQGLEWMGW INPNSDNTGS 60

AQKFQGRVFM TKTTSLNTAY MELSGLRSED TAIYYCARER SSGYFDFWGQ GTLVTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 25

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

DIVMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQSIS SYLNWYQQKP GKAPKLLIYA ASSLQSGVPS 60

RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ SYSTPITFGQ GTRLEIK 107

<212> Type : PRT

<211> Length : 107

SequenceName : SEQ ID NO: 26

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKTSGNTFT NYYMHWVRQA PGQGLEWMGI MNPSGGSTSY 60

AQKFQGRVTM TRDKSTSTVY MELSSLTSED TAVYYCARDL FPHIYGNYYG MDIWGQGTTV 120

TVSS 124

<

212> Type : PRT

<211> Length : 124

SequenceName : SEQ ID NO: 27

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

DIVMTQSPPS LSASVGDRVT ITCRASQSIS SYLNWYQQKP GKAPKLLIYA ASSLQSGVPS 60

RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ SYSTPYTFGQ GTKVEIK 107

<212> Type : PRT

<211> Length : 107

SequenceName : SEQ ID NO: 28

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS SYAISWVRQA PGQGLEWMGG IIPIFGTASY 60

AQKFQGRVTI TADESTTTAY MELSSLRSED TAVYYCAREG PEYCSGGTCY SADAFDIWGQ 120

GTMVTVSS 128

<212> Type : PRT

<211> Length : 128

SequenceName : SEQ ID NO: 29

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSVVTQPPSV SAAPGQKVTI SCSGSTSNIE NYSVSWYQQL PGTAPKLLIY DNNKRPSGIP 60

DRFSGSKSGT SATLGITGLQ TGDEADYYCG TWDNRLSSVV FGGGTKVTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 30

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS SYAISWVRQA PGQGLEWMGR IIPILGIANY 60

AQKFQGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARSE SGSYSHDYWG QGTTVTVSS 119

<212> Type : PRT

<211> Length : 119

SequenceName : SEQ ID NO: 31

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QPVLTQPPSV SAAPGQKVTI SCSGSSSNIG NSHVSWFQQL PGTAPKLVIY DNDKRPSGIA 60

DRFSGSKSGT SATLGITGLQ TGDEADYYCG TWDSSLSAGV FGGGTKLTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 32

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVESGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYYIHWVRQA PGQGLEWMGI INPSGGSTTY 60

AQKFQGRVSM TRDTSTRTVY MELSGLISDD TAIYYCARDD DFYSGYPGDY WGQGTLVTVS 120

S 121

<212> Type : PRT

<211> Length : 121

SequenceName : SEQ ID NO: 33

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QAVVTQPPSA SGTPGQRVTI SCSGSSSNVG VNHVFWYQHL PGMAPKLLIH RTNQWPSGVP 60

DRFSGSKSGT SATLGITGLQ TGDEADYYCG TWDSSLSAVF GGGTKLTVL 109

<

212> Type : PRT

<211> Length : 109

SequenceName : SEQ ID NO: 34

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QMQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS SYAISWVRQA PGQGLEWMGG IIPIFGTANY 60

AQKFQGRVTI TADESTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARGN IVATITPLDY WGQGTLVTVS 120

S 121

<212> Type : PRT

<211> Length : 121

SequenceName : SEQ ID NO: 35

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

SYELMQPPSV SVAPGKTATI ACGGENIGRK TVHWYQQKPG QAPVLVIYYD SDRPSGIPER 60

FSGSNSGNTA TLTISRVEAG DEADYYCQVW DSSSDHRIFG GGTKLTVL 108

<212> Type : PRT

<211> Length : 108

SequenceName : SEQ ID NO: 36

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVQSGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYSMNWVRQA PGKGLEWVSY ISSSSSTIYY 60

ADSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRDED TAVYYCARGD YYYGMDVWGQ GTTVTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 37

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EIVLTQSPSS LSASIGDRVT LTCRASQSIR RFLNWYQQKP GKAPELLIYT ASSLQSGVPS 60

RFSGSGSGTD FTLTINSLQP EDFATYYCQQ SYAVSPYTFG QGTKVEIR 108

<212> Type : PRT

<211> Length : 108

SequenceName : SEQ ID NO: 38

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QMQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS SYAISWVRQA PGQGLEWMGG IIPIFGTANY 60

AQKFQGRVTI TADESTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARGD FWSGYRTYYY YYGMDVWGQG 120

TMVTVSS 127

<212> Type : PRT

<211> Length : 127

SequenceName : SEQ ID NO: 39

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSVVTQPPSV SAAPGQKVTI SCSGSSSNIG NNYVSWYQQL PGTAPKLLIY DNNKRPSGIP 60

DRFSGSKSGT SATLGITGLQ TGDEADYYCG TWDSSLSAVV FGGGTKLTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 40

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKTSGYTFT SNAIGWVRQA PGQGLEWMGW ISAYNGNTNY 60

AQNLQGRVTM TTDTSTSTAY MELRSLRSDD TAVFYCARKG TGLHFDYWGQ GTLVTVSS 118

<

212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 41

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

ALTQPASVSG SLGQSITISC TGSSSDVGGY KYVSWYQQHP GKAPKLMIYD VINRPSGVSS 60

RFSGSKSANT ASLTISGLQA EDEADYYCFS YSSRSTRIFG SGTKVTVL 108

<212> Type : PRT

<211> Length : 108

SequenceName : SEQ ID NO: 42

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLQQSGPG LVKPSQTLSL TCAISGDSVS SNSAAWNWIR QSPSRGLEWL GRTYYRSKWY 60

NDYAVSVKSR ITINPDTSKN QFSLQLNSVT PEDTAVYYCA RGAAGRAFDI WGQGTMVTVS 120

S 121

<212> Type : PRT

<211> Length : 121

SequenceName : SEQ ID NO: 43

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QTVVTQPPSV SKDLGQTATL TCTGNNNNVG NHGAAWLQQH QGHPPKLLSY RNNNRPSGIS 60

ERLSASRSGN TASLTITGLQ PEDEADYYCS AWDRSLSAWV FGGGTKLTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 44

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVQSGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYSMNWVRQA PGKGLEWVSY ISSSSSTIYY 60

ADSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRDED TAVYYCARGD YYYGMDVWGQ GTTVTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 45

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EIVLTQSPSS LSASIGDRVT LTCRASQSIR RFLNWYQQKP GKAPELLIYT ASSLQSGVPS 60

RFSGSGSGTD FTLTINSLQP EDFATYYCQQ SYAVSPYTFG QGTKVEIK 108

<212> Type : PRT

<211> Length : 108

SequenceName : SEQ ID NO: 46

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFYLG SYWMAWVRQA PGKGLEWVAA IRQDGSETIY 60

VDSVKGRFII SRDNGGNSVT LQMTTLRAGD TAVYYCARAH YFGFDNWGQG TLVTVSS 117

<212> Type : PRT

<211> Length : 117

SequenceName : SEQ ID NO: 47

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSVLTQPASV SGSPGQSISV SCTGTSSDVG RYNFVSWYQQ HPGKAPKLMV FDVSNRPSGI 60

SNRFSGSKSG NTASLTISGL QAEDEADYYC SSYTTNSTYV FGSGTKVTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 48

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QMQLVQSGAE VKKPGASVKI SCKASGYPFR NYYIHWVRQA PGQGLEWVGI INPDGGTITY 60

AGKFQGRVSM TRDTSTSTVY MELSSLTSED TAVYYCARDL FPHIYGNYYG MDIWGQGTTV 120

TVSS 124

<212> Type : PRT

<211> Length : 124

SequenceName : SEQ ID NO: 49

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QPVLTQPPSV SAAPGQKVTI SCSGSSSNIA NNYVSWYQQL PGTAPKLLIF ANNKRPSGIP 60

DRFSGSKSGT SAALDITGLQ TGDEADYYCG TWDSDLRAGV FGGGTKLTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 50

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLLESGGG VVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYWMSWVRQA PGKGLEWVAN IKQDGSEKYY 60

VDSVKGRFTI SRDNSKNTVS LQMNSLRAED TAVYYCAKDR YYNFPLGMDV WGQGTTVTVS 120

S 121

<212> Type : PRT

<211> Length : 121

SequenceName : SEQ ID NO: 51

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

AIRMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQSIS SYLNWYQQKP GKAPKLLIYT TSSLKSGVPS 60

RFSGSGSGTD FTLTISRLQP EDFATYYCQQ SYSSTWTFGR GTKVEIK 107

<212> Type : PRT

<211> Length : 107

SequenceName : SEQ ID NO: 52

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLLESGAE VKKPGSSVKV SCKSSGDTFT NFAINWIRQA PGQGLEWMGR IIPLFGTTNY 60

AQKFQGRVTI TADESTSTAF MDLNSLTSED TAVYYCARTL GGDYYDSRGY YNWGQGTLVT 120

VSS 123

<212> Type : PRT

<211> Length : 123

SequenceName : SEQ ID NO: 53

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSVLTQPASV SGSPGQSITI SCTGTSSDVG SYNLVSWYQQ YPGKAPKLMI YEVSERPSGV 60

PDRFSGSKSG NTASLTVSGL QAEDEADYYC SSYTDSNNFR VFGGGTKLTV L 111

<212> Type : PRT

<211> Length : 111

SequenceName : SEQ ID NO: 54

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLQQSGPG LVKPSQTLSL TCAISGDSVS SNSVVWNWFR QSPSRGLEWL GRAYYRSKWY 60

NDYAVSVKSR ITINPDTSKN QLSLQLNSVT PEDTAVYYCA KGLDVWGQGT TVTVSS 116

<212> Type : PRT

<211> Length : 116

SequenceName : SEQ ID NO: 55

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EIVMTQSPSS LYASVGDRVT ITCRASQSIS SYLNWYQQKP GKVPKLLIYA ASSLQSGVPS 60

RFSGSGSGTD FTLTISGLQP EDFATYYCQQ SYTPAWTFGQ GTKLEIK 107

<212> Type : PRT

<211> Length : 107

SequenceName : SEQ ID NO: 56

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS SYAISWVRQA PGQGLEWMGG IIPIFGTANY 60

AQKFQGRVTI TADESTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARDG IVADFQHWGQ GTLVTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 57

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSVVTQPPSV SAAPGQKVTI SCSGSSSNIG NNYVSWYQQV PGTAPKLLIY DNDKRPSGIP 60

DRFSGSKSGT SATLAITGLQ TGDEADYYCG TWDSSLNAWV FGGGTKLTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 58

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVQSGAE VKKPGASVRV SCKASGGTFS SYAISWVRQA PGQGLEWMGG IIPIFGTANY 60

AQKFQGRVTI TADESTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARDG IVADFQHWGQ GTLVTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 59

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSVLTQPPSV SAAPGQKVTI SCSGSSSNIE NNYVSWYQHL PGTAPKLLIY DDFKRPSGIP 60

DRFSGSKSGT SATLGITGLQ TGDEADYYCG TWDSSLSAVV FGGGTKLTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 60

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QMQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFN SYPISWVRQA PGQGLEWMGG IIPIFGTANY 60

AQKFQGRVTI TADESTSTAY MELSSLRSED TAMYYCAKNH PTATLDYWGQ GTLVTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 61

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSVLTQPPSA SGSPGQSVTI SCTGTSSDVG GYNYVSWYQQ HPGKAPKLMI YEVSKRPSGV 60

PDRFSGSKSG NTASLTVSGL QAEDEADYYC SSYAGSNNLG VFGGGTKLTV L 111

<212> Type : PRT

<211> Length : 111

SequenceName : SEQ ID NO: 62

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVQSGGN LVKPGGSLRL SCAASGFSFS SYDMNWVRQA PGRGLEWVSS ISGTGRYEYY 60

SPSVKGRFTI SRDNANTSLY LQMNSLTADD TAVYFCTRGD ILTGASAMDV WGQGTTVTVS 120

S 121

<212> Type : PRT

<211> Length : 121

SequenceName : SEQ ID NO: 63

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

DIQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQGIS SWLAWYQQKP GKAPKLLIYA ASSLQSGVPS 60

RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ ANSFPLTFGG GTKVEIK 107

<

212> Type : PRT

<211> Length : 107

SequenceName : SEQ ID NO: 64

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLLESGGN LVKPGGSLRL SCAASGFSFS SYDMNWVRQA PGRGLEWVSS ISGTGRYEYY 60

SPSVKGRFTI SRDNANTSLY LQMNSLTADD TAVYFCTRGD ILTGASAMDV WGQGTTVTVS 120

S 121

<212> Type : PRT

<211> Length : 121

SequenceName : SEQ ID NO: 65

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

DVVMTQSPST LSASVGDRVT ITCRASQSIG TWLAWYQQKP GKAPNLLIYK ASSLESGVPS 60

RFSGSGSGTE FTLTISSLQP DDFATYYCQQ ANSFPLTFGG GTKVEIK 107

<212> Type : PRT

<211> Length : 107

SequenceName : SEQ ID NO: 66

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QMQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS RYGVHWVRQA PGQGLEWMGR LIPIVSMTNY 60

AQKFQDRVSI TTDKSTGTAY MELRSLTSED TALYYCASVG QQLPWVFFAW GQGTLVTVSS 120

<212> Type : PRT

<211> Length : 120

SequenceName : SEQ ID NO: 67

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCQASQDIS NYLNWYQQKP GKAPKLLIYD ASTLQSGVPS 60

RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ SYSSHWTFGQ GTKVEIK 107

<212> Type : PRT

<211> Length : 107

SequenceName : SEQ ID NO: 68

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS RYGVHWVRQA PGQGLEWMGR LIPIVSMTNY 60

AQKFQDRVSI TTDKSTGTAY MELRSLTSED TALYYCASVG QQLPWVFFAW GQGTLVTVSS 120

<212> Type : PRT

<211> Length : 120

SequenceName : SEQ ID NO: 69

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSVVTQPPSV SGAPGQRVTI SCTGSSSNIG AGYGVHWYQH LPGSAPKLLI YGNSNRPSGV 60

TDRISGSKSG TSASLAITGL QAEDEAVYYC QSYDSSLSTS VVFGGGTKLT VL 112

<212> Type : PRT

<211> Length : 112

SequenceName : SEQ ID NO: 70

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QMQLVQSGGG LIQPGGSLRL SCAASGFTFS SYAMHWVRQA PGKGLEWVAV ISFDGSNKYY 60

ADSVRGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRTED TAVYYCARGW LDRDIDYWGQ GTLVTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 71

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QAGLTQPASV SGSPGQSITI SCTGTSSDVG GYNYVSWYQQ HPGKAPKLMI YDVTKRPSGV 60

SNRFSGSKSG NTASLTISGL QAEDEANYYC SSYTSRSTSV LFGGGTKLTV L 111

<212> Type : PRT

<211> Length : 111

SequenceName : SEQ ID NO: 72

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVESGGG VVLPGRSLRL SCAASGFTFS SYAMHWVRQA PGKGLEWVAV ISFDGSNKYY 60

ADSVRGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRTED TAVYYCARGW LDRDIDYWGQ GTLVTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 73

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QPVLTQPPSV SEAPRQRVTI SCSGSSSNIG HNAVTWYQQV PGKAPKLLIY YDDLLPSGVS 60

DRFSGSKSGT SASLAISGLQ SEDEADYYCA AWDDSLNGWV FGGGTKLTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 74

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS SYAMHWVRQA PGKGLEWVAV ISFDGSNKYY 60

ADSVRGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRTED TAVYYCARGW LDRDIDYWGQ GTLVTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 75

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QAGLTQPASV SGSPGQSITI SCTGTSSDVG GYNYVSWYQQ HPGKAPKLMI YDVSNRPSGV 60

PDRFSGSKSG NTASLTISGL QAEDDADYYC ASYTSTSTLG VVFGGGTKLT VL 112

<212> Type : PRT

<211> Length : 112

SequenceName : SEQ ID NO: 76

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS SYAMHWVRQA PGKGLEWVAV ISFDGSNKYY 60

ADSVRGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRTED TAVYYCARGW LDRDIDYWGQ GTLVTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 77

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QPVLTQPASV SGSPGQSITI SCTGTSSDVG GYNYVSWYQH HPGKAPKLMI FDVNKRPSGV 60

SNRFSGSKSG NTASLTISGL QAEDEADYYC NSYTTSSTYV VFGGGTKLTV L 111

<212> Type : PRT

<211> Length : 111

SequenceName : SEQ ID NO: 78

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS SYAMHWVRQA PGKGLEWVAV ISFDGSNKYY 60

ADSVRGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRTED TAVYYCARGW LDRDIDYWGQ GTLVTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 79

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSVLTQPPSA SGTPGQRVTI SCSGSSSNIG SNTVHWYQQL PGTAPKVLIY TNNQRPSGVP 60

DRFSGSKSGT SASLAISGLQ SEDEADYYCA AWDGRLQGWV FGGGTKLTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 80

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS SYAMHWVRQA PGKGLEWVAV ISFDGSNKYY 60

ADSVRGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRTED TAVYYCARGW LDRDIDYWGQ GTLVTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 81

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSVVTQPPSV SAAPGQKVTI SCSGSNSNIA NNYVSWYQQL PGTAPKLLIY DSNKRPSGIP 60

DRFSGSKSGT SATLGITGLQ TGDEADYYCG SWDSSLSVWM FGGGTKLTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 82

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS SYAMHWVRQA PGKGLEWVAV ISFDGSNKYY 60

ADSVRGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRTED TAVYYCARGW LDRDIDYWGQ GTLVTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 83

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

LPVLTQPRSV SGSPGQSVTI SCTGTSSDVG GYNYVSWYQQ HPGKAPKLMI YDVTKRPSGV 60

PDRFSGSKSG NTASLTISGL QAEDEADYYC SSYTGSSTLG PVFGGGTKLT VL 112

<212> Type : PRT

<211> Length : 112

SequenceName : SEQ ID NO: 84

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS SYAMHWVRQA PGKGLEWVAV ISFDGSNKYY 60

ADSVRGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRTED TAVYYCARGW LDRDIDYWGQ GTLVTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 85

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSVLTQPPSV SAAPGQKVTI SCSGNSSNIG NNYVSWYQQL PGTAPKLLIY DNDKRPSGIP 60

DRFSGSKSGT SASLAISELR FEDEADYYCA AWDDTLSGHV FGPGTKLTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 86

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS SYAMHWVRQA PGKGLEWVAV ISFDGSNKYY 60

ADSVRGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRTED TAVYYCARGW LDRDIDYWGQ GTLVTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 87

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

SYELMQPPSV SVPPGETARI TCGGNNIGNK NVHWYQQKPG QAPVLVVRED SARPAGIPER 60

FSGSNSGNSA TLTISRVEAG DEADYYCQVW DNTSDHVVFG GGTKLTVL 108

<212> Type : PRT

<211> Length : 108

SequenceName : SEQ ID NO: 88

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS SYAMHWVRQA PGKGLEWVAV ISFDGSNKYY 60

ADSVRGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRTED TAVYYCARGW LDRDIDYWGQ GTLVTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 89

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

SYELMQPPSV SEVPGQRVTI SCSGSSSNIG NNAVNWFQQL PGKAPKLLVY YDDWVPSGIS 60

GRFSASKSGT SASLAISGLQ SGDEGDYYCA VWDDRLSGVV FGGGTKLTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 90

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS SYAMHWVRQA PGKGLEWVAV ISFDGSNKYY 60

ADSVRGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRTED TAVYYCARGW LDRDIDYWGQ GTLVTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 91

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSVVTQPPSV SAAPGQKVTI SCSGSSSNIG NNYVSWYQQL PGTAPTLLIY DSNKRPSVIP 60

DRFSGSKSGT SATLGITGLQ TGDEADYYCG TWDDSLNGWV FGGGTKLTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 92

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS SYAMHWVRQA PGKGLEWVAV ISFDGSNKYY 60

ADSVRGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRTED TAVYYCARGW LDRDIDYWGQ GTMVTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 93

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSALTQPASV SGSPGQSITI SCTGTSSDVG GYNYVSWYQQ HPGKAPKLMI YDVSNRPSGV 60

SNRFSGSKSG NTASLTISGL QAEDEADYYC SSYRSSTLGP VFGGGTKLTV L 111

<212> Type : PRT

<211> Length : 111

SequenceName : SEQ ID NO: 94

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS SYAMHWVRQA PGKGLEWVAV ISFDGSNKYY 60

ADSVRGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRTED TAVYYCARGW LDRDIDYWGQ GTLVTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 95

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QAGLTQPPSA SGSPGQSVTI SCTGTSSDVG GYNYVSWYQQ HPGKAPKLMI YDVSNRPSGV 60

PDRFSGSKSG NTASLTISGL QAEDEADYYC SSYTSSSTLV VFGGGTKLTV L 111

<212> Type : PRT

<211> Length : 111

SequenceName : SEQ ID NO: 96

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVQSGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYSMNWVRQA PGKGLEWVSY ISSSSSTIYY 60

ADSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRDED TAVYYCARGD YYYGMDVWGQ GTTVTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 97

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

NIQMTQSPSS VSASVGDRVT ITCRASQDIS RWLAWYQQKP GKAPKLLIYA ASSLQSGVPS 60

RFSGSGSGTD FALTISSLQP EDFATYYCQQ ADSFFSITFG QGTRLEIK 108

<212> Type : PRT

<211> Length : 108

SequenceName : SEQ ID NO: 98

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVQSGSE VKKPGASVKV SCRASGYLFT NYGISWVRQA PGQGLEWMGW VSAHGEFTKY 60

APSLQDRVTM TSDISTTTAY MELRSLRSDD AGVYYCARDR GADHFDTWGQ GTLVTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 99

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

AIQLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVG VYLAWYQQKP GQSPRLLIYD TSKRATGIPD 60

RFSASGSGTD FTLTISRLEP EDFAVYYCHQ RHSWPTTFGQ GTRLEIK 107

<212> Type : PRT

<211> Length : 107

SequenceName : SEQ ID NO: 100

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYYMHWVRQA PGQGLEWMGM INPSSATTTY 60

TQKFQGRVSM TRDTSTSTVY MELSSLTSED TAVYYCARDL FPHIYGNYYG MDIWGQGTTV 120

TVSS 124

<212> Type : PRT

<211> Length : 124

SequenceName : SEQ ID NO: 101

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

NIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQSIS SYLNWYQQKP GKAPKLLIYA ASSLQSGVPS 60

RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ SYSTLTFGGG TKVEIK 106

<212> Type : PRT

<211> Length : 106

SequenceName : SEQ ID NO: 102

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS SHVISWVRQA PGQGLEWMGG IIPIFGTANY 60

AQKFQGRVTI TADESTSTAY MELSSMRSED TAVYYCATSG VVAATHFGYW GQGTLVTVSS 120

<212> Type : PRT

<211> Length : 120

SequenceName : SEQ ID NO: 103

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSVLTQPASV SGSPGQSITI SCTGTSSDVG DYNLVSWYQQ HPGKAPKLII YEVNKRPSGV 60

SNRFSGSKSG NTASLTISGL QAEDEADYYC SSYAGYNNLY VFGTGTKVTV L 111

<212> Type : PRT

<211> Length : 111

SequenceName : SEQ ID NO: 104

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS SYAISWVRQA PGQGLEWMGG IIPIFGTANY 60

AQKFQGRVTI TADESTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARGA SGSYFITTYV DYWGQGTLVT 120

VSS 123

<212> Type : PRT

<211> Length : 123

SequenceName : SEQ ID NO: 105

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSALTQPPSA SGSPGQSVTI SCTGTSSDVG GYNYVSWYQQ HPGKAPKLII YDVNMRPSGV 60

PDRFSGSKSG NTASLTISGL QAEDEADYYC SSYAGLYFPL FGGGTQLTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 106

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVESGGG LVQPGGPLRL SCAASGFTLS SYWMSWVRQA PGKGLEWVAN IKYDGSETYY 60

ADSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNRLRLED TAVYYCAREV SSAATSPLDR WGRGTLVTVS 120

S 121

<212> Type : PRT

<211> Length : 121

SequenceName : SEQ ID NO: 107

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

DIVMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQSIS SYLNWYQQKP GKAPKLLIYA ASSLQSGVPS 60

RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ SHSSRYTFGQ GTKLEIK 107

<212> Type : PRT

<211> Length : 107

SequenceName : SEQ ID NO: 108

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS RYGVHWVRQA PGQGLEWMGR LIPIVSMTNY 60

AQKFQDRVSI TTDKSTGTAY MELRSLTSED TALYYCASVG QQLPWVFFAW GQGTLVTVSS 120

<212> Type : PRT

<211> Length : 120

SequenceName : SEQ ID NO: 109

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSVVTQPPSV SGAPGQRVTI SCTGSSSNIG AGYGVHWYQH LPGSAPKLLI YGNSNRPSGV 60

TDRISGSKSG TSASLAITGL QAEDEAVYYC QSYDSSLSTS VVFGGGTKLT VL 112

<212> Type : PRT

<211> Length : 112

SequenceName : SEQ ID NO: 110

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVESGGG VVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYAMHWVRQA PGKGLEWVAV ISFDGSNKYY 60

ADSVRGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRTED TAVYYCARGW LDRDIDYWGQ GTLVTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 111

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSVLTQPPSA SGTPGQRVTI SCSGSSSNIG SNTVHWYQQL PGTAPKVLIY TNNQRPSGVP 60

DRFSGSKSGT SASLAISGLQ SEDEADYYCA AWDGRLQGWV FGGGTQLTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 112

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS SYAMHWVRQA PGKGLEWVAV ISFDGSNKYY 60

ADSVRGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRTED TAVYYCARGW LDRDIDYWGQ GTLVTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 113

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QAGLTQPPSA SGTPGQRVTI SCFGSSSDIG SNTVNWYQQV SGRAPKLLLY TNGQRPSGVP 60

DRFSGSKSGS SASLAISGLQ SEDEADYYCA SWDDSLKGYV FGTGTKVTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 114

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS SYAISWVRQA PGQGLEWMGR IIPILGIANY 60

AQKFQGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARVG GGAQTPFDYW GQGTLVTVSS 120

<212> Type : PRT

<211> Length : 120

SequenceName : SEQ ID NO: 115

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSVLTQPPSV SAAPGQKVTI SCSGSSSNIG NSYVSWYQHL PGTAPKLLIY DNNKRPSGIP 60

DRFSGSKSAT SATLGITGLQ TADEADYYCG TWDSSLGVVF GGGTKLTVL 109

<212> Type : PRT

<211> Length : 109

SequenceName : SEQ ID NO: 116

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVQSGSE VKRPGASVRV SCKASGYIFS QYTIHWVRQA PGERLEWLGW INAVTGNTKY 60

AQKFQGRVTI TMDSSASTAF MEMSSLRSED AGVYFCARDM VPFGGEIKYG FDFWGQGTMI 120

TVSS 124

<212> Type : PRT

<211> Length : 124

SequenceName : SEQ ID NO: 117

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSALTQPASV SGSPGQSITI SCTGTSSDVG GYNYVSWYQQ HPGKAPKLMI YNVSKRPSGV 60

SNRFSGSKSG NTASLTISGL QAEDEADYYC SSYTSSSTFV FGTGTKVTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 118

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS SYGMHWVRQA PGKGLEWVAL ISYDGSNKYY 60

ADSMKGRFTI SRDNSKNTLF LQMNSLRAED TAVYYCAKTL MPASIMGYFT HWGQGTLVTV 120

SS 122

<212> Type : PRT

<211> Length : 122

SequenceName : SEQ ID NO: 119

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

SYELMQPPSV SVAPGETARI TCGGNNIGSK SVHWYQQKPG QAPILVIYYD SGRPSGIPER 60

FSGSNSGNTA TLTISRAEAG DEADYYCHVW DSYTDHVVFG GGTKLTVL 108

<212> Type : PRT

<211> Length : 108

SequenceName : SEQ ID NO: 120

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYYMHWVRQA PGQGLEWMGI INPSDGSTSY 60

AQKFQGRVTM TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARGY YGSGIAMDVW GQGTTVTVSS 120

<212> Type : PRT

<211> Length : 120

SequenceName : SEQ ID NO: 121

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QPVLTQPPSL SVAPGKTASI ACGGNNIGSK RVHWYQQKPG QAPVLVIYYE SDRPSGIPER 60

FSGTISQNTA TLSISRVEAG DEADYYCQVW DRSSAHVVFG GGTKVTVL 108

<212> Type : PRT

<211> Length : 108

SequenceName : SEQ ID NO: 122

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS SYAISWVRQA PGQGLEWMGG IIPIFGTANY 60

AQKFQGRVTI TADESTSTAY MELSSLRPED TAVYYCARDN GDLGFDYWGQ GTLVTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 123

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

AIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQSIS TYLNWYQQKP GKAPKLLIYA ASSLQNGVPS 60

RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ SYSTPRTFGP GTKVDIK 107

<212> Type : PRT

<211> Length : 107

SequenceName : SEQ ID NO: 124

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVESGGG LIQPGGSLRL SCAASGFTVS SNYMSWVRQA PGKGLEWVSV IYSGGTIYYA 60

DSVKGRFTIS RDSSKNTLYL HMNSLRAEDT GVYYCAKGVG SWSIFDYWGQ GTLVTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 125

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCQASQDIS NYLNWYQQKP GKAPKLLIFA GSNLQSGVPS 60

RFSGSGSGTD FTLTITSLQP EDFATYYCQQ SYTTPTFGQG TKVEIK 106

<212> Type : PRT

<211> Length : 106

SequenceName : SEQ ID NO: 126

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVESGAE LKKPGSSMKV SCKASGGTFS SYAISWVRQA PGQGLEYIGR IIPIFGVTYY 60

AQKFQGRVTI SADKSTSTVY LDLRSLRSED TAVYYCARDL GGGDGDWGQG TLVTVSS 117

<212> Type : PRT

<211> Length : 117

SequenceName : SEQ ID NO: 127

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSVVTQPASV SGSPGQSITI SCTGTSSDVG SYNLVSWYQQ HPGKAPKLMI YEGSKRPSGV 60

STRFSGSKSG NTASLTISGL QAEDESDYYC SSYTGSAWVF GGGTKLTVL 109

<212> Type : PRT

<211> Length : 109

SequenceName : SEQ ID NO: 128

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFT GYYMHWVRQA PGQGLEWMGR IIPIFGTANY 60

AQKFQGRVTI TADESTSTAY MELSSLRSED TAVYFCVTSA WSDWGQGTLV TVSS 114

<212> Type : PRT

<211> Length : 114

SequenceName : SEQ ID NO: 129

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSVVTQPPSV SATPGQKVTI SCSGSDSNIG NNYVSWFLQL PGTAPKLLIH NNDQRPSGVP 60

DRFSGSKSGT SASLAITGLQ AEDEADYYCQ SFDDSLRGYL FGTGTKVTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 130

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYWMSWVRQA PGKGLEWVAN IKQDGSEKYY 60

VDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLGAED TAVYYCAKGF YYPDHWGQGT LVTVSS 116

<212> Type : PRT

<211> Length : 116

SequenceName : SEQ ID NO: 131

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QAVLTQPPSV SAAPGQKVTI SCSGGSSNIA NNYVSWYQHL PGTAPKLLIY DDNKRPSGIP 60

DRFSGSKSGT SATLGITGLQ TGDGADYYCG TWDNSLNSDW VFGGGTKL 108

<212> Type : PRT

<211> Length : 108

SequenceName : SEQ ID NO: 132

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVESGGG VVQPGGSLRL SCEVSGFIFS DYGMHWVRQA PGKGLEWVSS ISSSSSYIYY 60

ADSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TAMYYCARSW NYGRFFDYWD QGTLVTVSS 119

<212> Type : PRT

<211> Length : 119

SequenceName : SEQ ID NO: 133

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSVLTQPPSV SVAPGKTARI TCGGNNIGSK SVHWYQQKPG QAPVLVIYYD SDRPSGIPER 60

FSGSNSGNTA TLTISRVEAG DEADYYCQVW DSSSDHYVFG TGTKLTVL 108

<212> Type : PRT

<211> Length : 108

SequenceName : SEQ ID NO: 134

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTSS RNWMHWVRLA PGKGLVWVSL IAPDGSLTTY 60

ADSVKGRFTI SRDTAKNSVQ LLLNSLRAED TGLYFCAREA GVSGGLDVWG QGTLVTVSS 119

<212> Type : PRT

<211> Length : 119

SequenceName : SEQ ID NO: 135

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

VIWMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQTIS SYLNWYQQKP GKAPKLLIYA ASSLQSGVPS 60

RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ ANSFPLTFGG GTKVEIK 107

<212> Type : PRT

<211> Length : 107

SequenceName : SEQ ID NO: 136

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS SYAISWVRQA PGQGLEWMGG IIPIFGTANY 60

AQKFQGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCAREG TIYDSSGYSF DYWGQGTLVT 120

VSS 123

<212> Type : PRT

<211> Length : 123

SequenceName : SEQ ID NO: 137

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSVLTQPPSV SAAPGQKVTI SCSGNNSNIA NNYVSWYQQL PGTAPKLLIY DNNYRPSGIP 60

DRFSGSKSGT SATLDITGLQ TGDEADYYCG VWDGSLTTGV FGGGTKLTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 138

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS SYAISWVRQA PGQGLEWMGI INPSGGSTSY 60

AQKFQGRVSM TRDTSTSTVY MELSSLTSED TAVYYCARDL FPHIYGNYYG MDIWGQGTTV 120

TVSS 124

<212> Type : PRT

<211> Length : 124

SequenceName : SEQ ID NO: 139

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

AIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQGIS NYLAWYQQKP GKVPKLLIYA ASTLESGVPS 60

RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDLATYYCQQ LHTFPLTFGG GTKVEIK 107

<212> Type : PRT

<211> Length : 107

SequenceName : SEQ ID NO: 140

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS SYAISWVRQA PGQGLEWMGG IIPIFGTANY 60

AQKFQGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARLA VPGAFDIWGQ GTMVTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 141

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QPVLTQPPSA SGSPGQSVTI SCTGTSSDVG AYNFVSWYRQ HPGKAPKLMI YEVNKRPSGV 60

PDRFSGSKSG NTASLTVSGL QAEDEADYYC SSYAGTNSLG IFGTGTKLTV L 111

<212> Type : PRT

<211> Length : 111

SequenceName : SEQ ID NO: 142

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS SYAMHWVRQA PGKGLEWVAV ISYDGSNKYY 60

ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGQ WLVTELDYWG QGTLVTVSS 119

<212> Type : PRT

<211> Length : 119

SequenceName : SEQ ID NO: 143

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSVVTQPPSV SAAPGQKVTI SCSGSSSDIG NHYVSWYQQL PGTAPKLLIY DNNQRPSGIP 60

DRFSGSKSGT SATLAITGLQ TGDEADYYCG TWDNSLSPHL LFGGGTKLTV L 111

<212> Type : PRT

<211> Length : 111

SequenceName : SEQ ID NO: 144

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVESGSE VEKPGSSVKV SCKASGGTFS DSGISWVRQA PGQGLEWMGG IIPMFATPYY 60

AQKFQDRVTI TADESTSTVY MELSGLRSDD TAVFYCARDR GRGHLPWYFD LWGRGTLVTV 120

SS 122

<212> Type : PRT

<211> Length : 122

SequenceName : SEQ ID NO: 145

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSVLTQPPSV SAAPGQKVTI SCSGSSSNMG NNYVSWYKQV PGTAPKLLIY ENDKRPSGIP 60

DRFSGSKSGT SATLGITGLQ TGDEADYYCG TWDNSLSGFV FASGTKVTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 146

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVESGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS SYAISWVRQA PGQGLEWMGG IIPIFGTANY 60

AQKFQGRVTI TADESTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARAP YYYYYMDVWG QGTTVTVSS 119

<212> Type : PRT

<211> Length : 119

SequenceName : SEQ ID NO: 147

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSALTQPASV SGSLGQSVTI SCTGSSSDVG SYNLVSWYQQ HPGKAPNLMI YDVSKRSGVS 60

NRFSGSKSGN TASLTISGLQ AEDEADYYCS SYTGISTVVF GGGTKLTVL 109

<212> Type : PRT

<211> Length : 109

SequenceName : SEQ ID NO: 148

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLLESGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTLS RYALSWVRQA PGQGPEWVGA IIPIFGTPHY 60

SKKFQDRVII TVDTSTNTAF MELSSLRFED TALYFCARGH DEYDISGYHR LDYWGQGTLV 120

TVSS 124

<212> Type : PRT

<211> Length : 124

SequenceName : SEQ ID NO: 149

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSVLTQPASV SGSPGQSITI SCTGTSSDVG SYNLVSWYQQ HPGKAPKLMI YEVSKRPSGV 60

SNRFSGSKSG NTASLTISGL QAEDEADYYC SSYGGFNNLL FGGGTKLTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 150

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVQSGSE LKKPGSSVKV SCKASGYSFS GYYIHWVRQA PGQGLEWMGW IDPNSGVTNY 60

VRRFQGRVTM TRDTSLSTAY MELSGLTADD TAVYYCARDE NLWQFGYLDY WGQGTLVTVS 120

S 121

<212> Type : PRT

<211> Length : 121

SequenceName : SEQ ID NO: 151

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

DIVMTQSPSS LSASIGDRVT ITCRASQRIS AYVNWYQQKP GKAPKVLIYA ASSLRSGVPS 60

RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ TYSSPWTFGQ GTKVEIK 107

<212> Type : PRT

<211> Length : 107

SequenceName : SEQ ID NO: 152

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS RYGVHWVRQA PGQGLEWMGR LIPIVSMTNY 60

AQKFQDRVSI TTDKSTGTAY MELRSLTSED TALYYCASVG QQLPWVFFAW GQGTLVTVSS 120

<212> Type : PRT

<211> Length : 120

SequenceName : SEQ ID NO: 153

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSVLTQPPSA SGSPGQSVTI SCTGTSSDIG GYDSVSWYQQ HPGKAPKLMI YDVSKRPSGV 60

SNRFSGSKSG NTASLTISGL QAEDEADYYC SSYTSSSIFF YVFGTGTKVT VL 112

<212> Type : PRT

<211> Length : 112

SequenceName : SEQ ID NO: 154

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS SYAMHWVRQA PGKGLEWVAV ISFDGSNKYY 60

ADSVRGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRTED TAVYYCARGW LDRDIDYWGQ GTLVTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 155

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

LPVLTQPASV SGSPGQSITI SCTGTTSDIG GYDYVSWYQQ HPGKAPKLMI YDVSKRPSGV 60

SNRFSGSKSG NTASLTISGL QAEDEADYYC SSYTSSSTHV FGTGTKLTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 156

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS SYAMHWVRQA PGKGLEWVAV ISFDGSNKYY 60

ADSVRGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRTED TAVYYCARGW LDRDIDYWGQ GTLVTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 157

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSALTQPASV SGSPGQSITI SCTGTSSDVG GYNYVSWYQQ HPGKAPKLMI YDVSNRPSGV 60

SNRFSGSKSG NTASLTISGL QAEDEADYYC SSYRSSTLGP VFGGGTKLTV L 111

<212> Type : PRT

<211> Length : 111

SequenceName : SEQ ID NO: 158

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS SYAMHWVRQA PGKGLEWVAV ISFDGSNKYY 60

ADSVRGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRTED TAVYYCARGW LDRDIDYWGQ GTLVTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 159

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QAGLTQPPSV SEAPRQRVTI SCSGSSSNIG NNAVNWYQQL PGKAPKLLIY YDDLLPSGVS 60

DRFSGSKSGT SASLAISGLQ SEDEADYYCA AWDDSLNGYV FGTGTKLTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 160

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS SYAMHWVRQA PGKGLEWVAV ISFDGSNKYY 60

ADSVRGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRTED TAVYYCARGW LDRDIDYWGQ GTLVTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 161

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSALTQPRSV SGSPGQSVTI SCTGTSSDVG GYNYVSWYQQ HPGKAPKLMI YDVSKRPSGV 60

PDRFSGSKSG NTASLTISGL QAEDEADYYC SSYTSSTTHV FGTGTKVTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 162

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS SYAMHWVRQA PGKGLEWVAV ISFDGSNKYY 60

ADSVRGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRTED TAVYYCARGW LDRDIDYWGQ GTLVTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 163

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSVVTQPPSV SAAPGQKVTI SCSGSSSNIG NNYVSWYQQL PGTAPKLLIY DNNKRPSGIP 60

DRFSGSKSGT SATLGITGLQ TGDEADYYCG TWDSSLSVWV FGGGTQLTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 164

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS SYAMHWVRQA PGKGLEWVAV ISFDGSNKYY 60

ADSVRGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRTED TAVYYCARGW LDRDIDYWGQ GTLVTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 165

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSVLTQPASV SGSPGQSITI SCTGTSSDVG GYNYVSWYQQ HPGRAPRLMI YDVSNRPSGV 60

SNRFSGSKSG NTASLTISGL QAEDEGDYYC SSYTSGGTLG PVFGGGTKLT VL 112

<212> Type : PRT

<211> Length : 112

SequenceName : SEQ ID NO: 166

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVQSGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS DYGMHWVRQP PGKGLEWLAV ISYDGSYKIH 60

ADSVQGRFTI SRDNAKNSVF LQMNSLKTED TAVYYCTTDR KWLAWHGMDV WGQGTTVTVS 120

S 121

<212> Type : PRT

<211> Length : 121

SequenceName : SEQ ID NO: 167

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QAGLTQPPSA SGTPGQRVTI SCSGSSSNIG SNTVNWYQQL PGTAPKLLIY SNNQRPSGVP 60

DRFSGSKSGT SASLAISGLQ SEDEADYYCA AWDDSLNGWV FGGGTKLTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 168

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS SYAISWVRQA PGQGLEWMGG IIPIFGTANY 60

AQKFQGRVTI TADESTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARDG IVADFQHWGQ GTLVTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 169

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

AIRMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQSIS NYLNWYQQRP GKAPNLLIYA ASSLQSGVPS 60

RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ TYSTPYTFGQ GTKLEIK 107

<212> Type : PRT

<211> Length : 107

SequenceName : SEQ ID NO: 170

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVESGAE VKKPGASVKV SCKASGDTFS RYGITWVRQA PGRGLEWMGN IVPFFGATNY 60

AQKFQGRLTI TADKSSYTSY MDLSSLRSDD TAVYYCARDH FYGSGGYFDY WGQGTLVTVS 120

S 121

<212> Type : PRT

<211> Length : 121

SequenceName : SEQ ID NO: 171

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSVLTQPASV SGSPGQSITI SCTGTSSDVG GYNYVSWYRQ HPGKAPKLMI YDVSYRPSGV 60

SNRFSGSKSG NTASLTISGL QAEDEADYYC SSYTDSSTRY VFGTGTKLTV L 111

<212> Type : PRT

<211> Length : 111

SequenceName : SEQ ID NO: 172

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLLESGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFN SYDINWVRQA PGQGLEWMGG IIPVFGTANY 60

AESFQGRVTM TADHSTSTAY MELNNLRSED TAVYYCARDR WHYESRPMDV WGQGTTVTVS 120

S 121

<212> Type : PRT

<211> Length : 121

SequenceName : SEQ ID NO: 173

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QPVLTQPPSA SGTPGQRVAI SCSGSRSNIE INSVNWYQQL PGTAPKLLIY DNNKRPSGIP 60

DRFSGSKSGT SATLGITGLQ TGDEADYYCG SWDSSLSADV FGTGTKLTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 174

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVESGGG LVRPGGSLRL ACAASGFSFS DYYMTWIRQA PGRGLEWIAY ISDSGQTVHY 60

ADSVKGRFTI SRDNTKNSLF LQVNTLRAED TAVYYCARED LLGYYLQSWG QGTLVTVSS 119

<212> Type : PRT

<211> Length : 119

SequenceName : SEQ ID NO: 175

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSVLTQPPSV SAAPGKKVTI SCSGSSSNIG NNYVSWYQQL PGTAPKLLIY RNNQRPSGVP 60

DRFSGSKSGT SASLAISGLQ SEDEADYYCA TWDDSLNGWV FGGGTKLTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 176

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLQQSGPG LVKPSQTLSL TCAISGDSVS SNSAAWNWIR QSPSRGLEWL GRTYYRSKWY 60

NDYAVSVKSR ITINPDTSKN QFSLQLNSVT PEDTAVYYCA RDEPRAVAGS QAYYYYGMDV 120

WGQGTTVTVS S 131

<212> Type : PRT

<211> Length : 131

SequenceName : SEQ ID NO: 177

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSVVTQPPSV SGAPGQRVTI SCTGSSSNIG AGYDVHWYQQ LPGTAPKLLI YGNNNRHSGV 60

PDRFSGSKSG TSASLAITGL QAEDEAEFFC GTWDSRLTTY VFGSGTKLTV L 111

<212> Type : PRT

<211> Length : 111

SequenceName : SEQ ID NO: 178

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS RYGVHWVRQA PGQGLEWMGR LIPIVSMTNY 60

AQKFQDRVSI TTDKSTGTAY MELRSLTSED TALYYCASVG QQLPWVFFAW GQGTLVTVSS 120

<212> Type : PRT

<211> Length : 120

SequenceName : SEQ ID NO: 179

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSVVTQPPSV SAAPGQKVTI SCSGSSSNIG NNYVSWYQQL PGTAPKLLIY DNNKRPSGIP 60

DRFSGSKSGT SATLGITGLQ TGDEADYYCG TWDSSLSAVV FGGGTKLTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 180

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYYMHWVRQA PGQGLEWMGI INPSDGSTSY 60

AQKFQGRVTM TRDTSTSTVH MELSSLRSED TAVYYCARDL FPHIYGNYYG MDIWGQGTTV 120

TVSS 124

<212> Type : PRT

<211> Length : 124

SequenceName : SEQ ID NO: 181

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

VIWMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQSIS SYLNWYQQKP GKAPKLLIYE ASTLESGVPS 60

RFSGSGSGTE FTLTISSLQP EDFATYYCQQ SYSTPYTFGQ GTKLEIK 107

<212> Type : PRT

<211> Length : 107

SequenceName : SEQ ID NO: 182

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QMQLVQSGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS SYAMHWVRQA PGKGLEWVAV ISFDGSNKYY 60

ADSVRGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRTED TAVYYCARGW LDRDIDYWGQ GTLVTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 183

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSVVTQPPSV SAAPGQKVTI SCSGSSSNIG NNYVSWYQQV PGTAPKLLIY DNNKRPSGIP 60

DRFSGSNSDT SATLGITGLQ TGDEADYYCG TWDSSLSAWV FGGGTKLTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 184

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVQSGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS SYAMHWVRQA PGKGLEWVAV ISFDGSNKYY 60

ADSVRGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRTED TAVYYCARGW LDRDIDYWGQ GTLVTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 185

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSVVTQPPSV SAAPGQKVTI SCSGSSSNIG NNYVSWYQQL PGTAPKLLIY DNNKRPSGIP 60

DRFSGSKSGT SATLGITGLQ TGDEADYYCG TWDSSLSAGS VVFGGGTKLT VL 112

<212> Type : PRT

<211> Length : 112

SequenceName : SEQ ID NO: 186

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS SYAISWVRQA PGQGLEWMGG IIPIFGTANY 60

AQKFQGRVTI TADESTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARDG IVADFQHWGQ GTLVTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 187

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QPVLTQPRSV SGSPGQSVTI SCTGTSSDVG GYNFVSWYQQ NPGKAPKLMI YDVSKRPSGV 60

PDRFSGSKSG NTASLTVSGL RAEDEADYYC ASYAGGRTFV FGGGTKVTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 188

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QMQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFN SYPISWVRQA PGQGLEWMGG IIPIFGTANY 60

AQKFQGRVTI TADESTSTAY MELSSLRSED TAMYYCAKNH PTATLDYWGQ GTLVTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 189

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSVLTQSPSS FSASTGDRVT ITCRASQGIS SYLAWYQQKP GKAPKLLIYA ASTLQSGVPS 60

RFSGSGSGTD FTLTISCLQS EDFATYYCQQ YYSYPLTFGG GTKVTVL 107

<212> Type : PRT

<211> Length : 107

SequenceName : SEQ ID NO: 190

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVQSGGG VVQPGRSLRL SCAASGFPFR SYDMHWVRQA PGEGLEWVAL ISSDGSNKYY 60

LDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKDL LPYSSSWDYY YYYGMDVWGQ 120

GTTVTVSS 128

<212> Type : PRT

<211> Length : 128

SequenceName : SEQ ID NO: 191

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

LPVLTQPASV SASAGQSIAI SCTGISSDIG DYNSVSWYQR HPGKAPKLII YDVSSRPSGV 60

ADRFSGSKSG STASLSISGL QAEDEADYYC ASYTASDNPV FGGGTKLTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 192

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFNIK DTYIHWVRQA PGKGLEWVAR IYPTNGYTRY 60

ADSVKGRFTI SADTSKNTAY LQMNSLRAED TAVYYCSRWG GDGFYAMDYW GQGTLVTVSS 120

<212> Type : PRT

<211> Length : 120

SequenceName : SEQ ID NO: 193

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

SYELMQPPSV SVAPGKTATI ACGGENIGRK TVHWYQQKPG QAPVLVIYYD SDRPSGIPER 60

FSGSNSGNTA TLTISRVEAG DEADYYCQVW DSSSDHRIFG GGTKLTVL 108

<212> Type : PRT

<211> Length : 108

SequenceName : SEQ ID NO: 194

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVESGGG LVKPGGSRKL SCAASGFTFS NYGMHWVRQA PEKGLEWVAY ISSGSSTIYY 60

ADTVKGRFTI SRDNAKNTLF LQMTSLRSED TAMYYCARRG LLLDYWGQGT TLTVSS 116

<212> Type : PRT

<211> Length : 116

SequenceName : SEQ ID NO: 195

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSVLTQPPSV SAAPGQEVTI SCSGSNSNIG NNYVSWYQQL PGTAPKLLIY DNNERPSGIP 60

DRFSGSKSGT SATLGITGLQ TGDEADYYCG TWDSSLSAGV FGGGTKLTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 196

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYGISWVRQA PGQGLEWMGW ISAYNGNTNY 60

AQKLQGRVTM TTDTSTSTAY MELRSLRSDD TAVYYCARDL FPTIFWEGGA FDIWGQGTMV 120

TVSS 124

<212> Type : PRT

<211> Length : 124

SequenceName : SEQ ID NO: 197

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSVLTQPPSV SAAPGQEVTI SCSGSNSNIG NNYVSWYQQL PGTAPKLLIY DNNERPSGIP 60

DRFSGSKSGT SATLGITGLQ TGDEADYYCG TWDSSLSAGV FGGGTKLTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 198

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVQSGSE VEKPGSSVKV SCKASGGTFS DSGISWVRQA PGQGLEWMGG IIPMFATPYY 60

AQKFQDRVTI TADESTSTVY MELSGLRSDD TAVFYCARDR GRGHLPWYFD LWGRGTLVTV 120

SS 122

<212> Type : PRT

<211> Length : 122

SequenceName : SEQ ID NO: 199

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSVLTQPPSV SAAPGQEVTI SCSGSNSNIG NNYVSWYQQL PGTAPKLLIY DNNERPSGIP 60

DRFSGSKSGT SATLGITGLQ TGDEADYYCG TWDSSLSAGV FGGGTKLTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 200

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS SYAISWVRQA PGQGLEWMGG IIPIFGTANY 60

AQKFQGRVTI TADESTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARDG IVADFQHWGQ GTLVTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 201

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

AIRMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQSIS NYLNWYQQRP GKAPNLLIYA ASSLQSGVPS 60

RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ TYSTPYTFGQ GTKLEIK 107

<212> Type : PRT

<211> Length : 107

SequenceName : SEQ ID NO: 202

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLLESGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS SYAISWVRQA PGQGLEWMGR IIPILGIADY 60

AQKFQGRVTI TADKFTSTAY MELSSLRSED TAVYYCATVE GWGAVTTFDY WGQGTLVTVS 120

S 121

<212> Type : PRT

<211> Length : 121

SequenceName : SEQ ID NO: 203

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSVLTQPPSV SAAPGQEVTI SCSGSNSNIG NNYVSWYQQL PGTAPKLLIY DNNERPSGIP 60

DRFSGSKSGT SATLGITGLQ TGDEADYYCG TWDSSLSAGV FGGGTKLTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 204

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTLS SYAISWVRQV PGHGLEWMGR IISMLGVSNY 60

AQNFQGRVTI TADKSTSTAY MELRSLTSDD TAVYYCATVT IFDGDYYAMD VWGQGTTVTV 120

SS 122

<212> Type : PRT

<211> Length : 122

SequenceName : SEQ ID NO: 205

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSVLTQPPSV SGAPGQRVTI SCTGSSSNIG AGYDVYWYQH LLGKAPKLLI YGNSNRPSGV 60

SDRFSASKSG TSVSLAITGL QAEDEADYYC QSYDSSLSGY VFGTGTKLTV L 111

<212> Type : PRT

<211> Length : 111

SequenceName : SEQ ID NO: 206

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS SHVISWVRQA PGQGLEWMGI ILPSFGKTNY 60

AQKFQGRVTM TGDTSTSTVY MELSSLTSED TAVYYCVREF SGGYFDYWGQ GTLVTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 207

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QPVLTQPASV SGSPGQSITI SCTGTSSDVG SYNLVSWYQQ HPGKAPKLMI YEVSKRPSGV 60

SNRFSGSKSG NTASLTISGL QAEDEADYYC NTYTSSGTYV IGTGTKVTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 208

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYVIHWVRQA PGQRLEWMGW IHAGNGHTKY 60

AQNFQGRVTI TRDTSATTAY VEVSSLGSED TALYYCAREG SDIGLDLHYW GQGTLVTVSS 120

<212> Type : PRT

<211> Length : 120

SequenceName : SEQ ID NO: 209

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QPVLTQPASV SGSPGQSITI SCTGTSSDIG RYNYVSWYQQ HPGKAPKVMI YDVSNRPSGV 60

SNRFSGSKSG NTASLTISGL QAEDEADYYC SSYTSSSTWV FGGGTKLTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 210

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVQSGGG VVQPGRSLRL SCEASGFTFR NFAMHWVRQA PGKGLEWAAV ISVDGSREHY 60

ADSVKGRFTI SRDNSQNTVY LQMNGLRPED TAEYYCAREG EGSTWSSFDY WGQGTLVTVS 120

S 121

<212> Type : PRT

<211> Length : 121

SequenceName : SEQ ID NO: 211

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSVVTQPPSV SAAPGQKVTI SCSGSSSNIG NNYVSWYQQL PGTAPKILIY DNDKRPSGIP 60

DRFSGSKSGT SATLGITGLQ TGDEADYYCG TWDRSLSGYV FGTGTKVTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 212

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QMQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS SYAYSWVRQA PGQGLEWMGG IIPSFGTANY 60

AQKFQGRVTI TADESTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARGP IVATITPLDY WGQGTLVTVS 120

S 121

<212> Type : PRT

<211> Length : 121

SequenceName : SEQ ID NO: 213

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

SYELMQPPSV SVAPGKTATI ACGGENIGRK TVHWYQQKPG QAPVLVIYYD SDRPSGIPER 60

FSGSNSGNTA TLTISRVEAG DEADYYCLVW DSSSDHRIFG GGTKLTVL 108

<212> Type : PRT

<211> Length : 108

SequenceName : SEQ ID NO: 214

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QMQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS SYAYSWVRQA PGQGLEWMGG IIPIFGTANY 60

AQKFQGRVTI TADESTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARGP IVATITPLDY WGQGTLVTVS 120

S 121

<212> Type : PRT

<211> Length : 121

SequenceName : SEQ ID NO: 215

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

SYELMQPPSV SVAPGKTATI ACGGENIGRK TVHWYQQKPG QAPVLVIYYD SDRPSGIPER 60

FSGSNSGNTA TLTISRVEAG DEADYYCQVW DSSSDHRIFG GGTKLTVL 108

<212> Type : PRT

<211> Length : 108

SequenceName : SEQ ID NO: 216

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QMQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS SYAYSWVRQA PGQGLEWMGG IIPSFGTANY 60

AQKFQGRVTI TADESTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARGP IVATITPLDY WGQGTLVTVS 120

S 121

<212> Type : PRT

<211> Length : 121

SequenceName : SEQ ID NO: 217

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

SYELMQPPSV SVAPGKTATI ACGGENIGRK TVHWYQQKPG QAPVLVIYYD SDRPSGIPER 60

FSGSNSGNTA TLTISRVEAG DEADYYCQVW DSSSDHRIFG GGTKLTVL 108

<212> Type : PRT

<211> Length : 108

SequenceName : SEQ ID NO: 218

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QMQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS SYAISWVRQA PGQGLEWMGG IIPAFGTANY 60

AQKFQGRVTI TADESTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARGP IVATITPLDY WGQGTLVTVS 120

S 121

<212> Type : PRT

<211> Length : 121

SequenceName : SEQ ID NO: 219

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

SYELMQPPSV SVAPGKTATI ACGGENIGRK TVHWYQQKPG QAPVLVIYYD SDRPSGIPER 60

FSGSNSGNTA TLTISRVEAG DEADYYCQVW DSSSDHRIFG GGTKLTVL 108

<212> Type : PRT

<211> Length : 108

SequenceName : SEQ ID NO: 220

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKTSGNTFT NYALHWVRQA PGQGLEWMGG MKPSGGSTSI 60

AQKFQGRVTM TRDKSTSTVY MELSSLTSED TAVYYCARDL FPHIFGNYYG MDIWGQGTTV 120

TVSS 124

<212> Type : PRT

<211> Length : 124

SequenceName : SEQ ID NO: 221

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

DIVMTQSPPS LSASVGDRVT ITCRASQSIS SYLNWYQQKP GKAPKLLIYA TSSLQYGVPS 60

RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQG SYSTPYTFGQ GTKVEIK 107

<212> Type : PRT

<211> Length : 107

SequenceName : SEQ ID NO: 222

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKTSGNTFT NYYMHWVRQA PGQGLEWMGS MQPSGGSTSL 60

AQKFQGRVTM TRDKSTSTVY MELSSLTSED TAVYYCARDL FPHILGNYYG MDIWGQGTTV 120

TVSS 124

<212> Type : PRT

<211> Length : 124

SequenceName : SEQ ID NO: 223

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

DIVMTQSPPS LSASVGDRVT ITCRASQSIS SYLNWYQQKP GKAPKLLIYA ASSLQSGVPS 60

RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQG SYSTPYTFGQ GTKVEIK 107

<212> Type : PRT

<211> Length : 107

SequenceName : SEQ ID NO: 224

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKTSGNTFT NYPMHWVRQA PGQGLEWMGS MKPSGGSTSL 60

APKFQGRVTM TRDKSTSTVY MELSSLTSED TAVYYCARDL FPHIIGNYYG MDIWGQGTTV 120

TVSS 124

<212> Type : PRT

<211> Length : 124

SequenceName : SEQ ID NO: 225

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

DIVMTQSPPS LSASVGDRVT ITCRASQSIS SYLNWYQQKP GKAPKLLIYA ASSLQYGVPS 60

RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQG SYSTPYTFGQ GTKVEIK 107

<212> Type : PRT

<211> Length : 107

SequenceName : SEQ ID NO: 226

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKTSGNTFT NYSMHWVRQA PGQGLEWMGI MNPSGGSTSY 60

AQKFQGRVTM TRDKSTSTVY MELSSLTSED TAVYYCARDL FPHIYGNYYG MDIWGQGTTV 120

TVSS 124

<212> Type : PRT

<211> Length : 124

SequenceName : SEQ ID NO: 227

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

DIVMTQSPPS LSASVGDRVT ITCRASQSIS SYLNWYQQKP GKAPKLLIYA ASSLQSGVPS 60

RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ SYSTPYTFGQ GTKVEIK 107

<212> Type : PRT

<211> Length : 107

SequenceName : SEQ ID NO: 228

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT GYYMHWVRQA PGQGLEWMGW INPNSDNTGS 60

AQKFQGRVFM TKTTSLNTAY MELSGLRSED TAIYYCARER SSGYFDFWGQ GTLVTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 229

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

DIVMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQSIS SFLNWYQQKP GKAPKLLIYA ASSLQSGVPS 60

RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ SYSTPITFGQ GTKVEIK 107

<212> Type : PRT

<211> Length : 107

SequenceName : SEQ ID NO: 230

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVQSGAE VKKLGASVKV SCKASGYPFT GYYMHWVRQA PGQGLEWMGW INPNGDNTGL 60

AQKFQGRVFM TKTTSLNTAY MELSGLRSED TAIYYCARER SSGYFDFWGQ GTLVTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 231

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

DIVMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRATPSTS SYLNWYQQKP GKAPKLLIYA ASSLQSGVPS 60

RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ SYSTPITFGQ GTKLEIK 107

<212> Type : PRT

<211> Length : 107

SequenceName : SEQ ID NO: 232

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKTSGYPFT GYYMHWVRQA PGQGLEWMGW INPLSDTTGS 60

AQKFQGRVFM TKTTSLNTAY MELSGLRSED TAIYYCARER SSGYFDFWGQ GTLVTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 233

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

DIVMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQSIS SYLNWYQQKP GKAPKLLIYA ASSLQSGVPS 60

RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ SYSTPITFGQ GTKLEIK 107

<212> Type : PRT

<211> Length : 107

SequenceName : SEQ ID NO: 234

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT GYYMHWVRQA PGQGLEWMGW INPLSDNTGS 60

AQKFQGRVFM TKTTSLNTAY MELSGLRSED TAIYYCARER SSGYFDFWGQ GTLVTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 235

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

DIVMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQSIS SFLNWYQQKP GKAPKLLIYL ASSLQSGVPS 60

RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ SYSTPITFGQ GTKVEIK 107

<212> Type : PRT

<211> Length : 107

SequenceName : SEQ ID NO: 236

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKTSGYTFT GYYMHWVRQA PGQGLEWMGW INPNSDNTGY 60

AQKFQGRVFM TKTTSLNTAY MELSGLRSED TAIYYCARER SSGYFDFWGQ GTLVTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 237

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

DIVMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQSIS SFLNWYQQKP GKAPKLLIYA ASSLQSGVPS 60

RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ AYSTPITFGQ GTKVEIK 107

<212> Type : PRT

<211> Length : 107

SequenceName : SEQ ID NO: 238

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYPFT GYYMHWVRQA PGQGLEWMGW INPLSDSTGS 60

AQKFQGRVFM TKTTSLNTAY MELSGLRSED TAIYYCARER SSGYFDFWGQ GTLVTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 239

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

DIVMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQSIS SYLNWYQQKP GKAPKLLIYA ASSLQSGVPS 60

RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ SYSTPITFGQ GTKLEIK 107

<212> Type : PRT

<211> Length : 107

SequenceName : SEQ ID NO: 240

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKTSGYTFT GYYMHWVRQA PGQGLEWMGW INPNSDNTGY 60

AQKFQGRVFM TKTTSLNTAY MELSGLRSED TAIYYCARER SSGYFDFWGQ GTLVTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 241

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSFLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQPYSTPITFGQGT
KVEIK

<212> Type : PRT

<211> Length : 107

SequenceName : SEQ ID NO: 242

SequenceDescription :