

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 1 部門第 1 区分

【発行日】令和 3 年 11 月 11 日 (2021.11.11)

【公表番号】特表 2021-501566 (P2021-501566A)

【公表日】令和 3 年 1 月 21 日 (2021.1.21)

【年通号数】公開・登録公報 2021-003

【出願番号】特願 2020-518692 (P2020-518692)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 0 7 K 16/30 (2006.01)

C 1 2 N 9/99 (2006.01)

C 0 7 K 16/46 (2006.01)

C 1 2 N 15/63 (2006.01)

C 1 2 N 1/15 (2006.01)

C 1 2 N 1/19 (2006.01)

C 1 2 N 1/21 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

C 1 2 Q 1/04 (2006.01)

A 6 1 K 47/68 (2017.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 7/00 (2006.01)

A 6 1 K 49/00 (2006.01)

G 0 1 N 33/574 (2006.01)

G 0 1 N 33/532 (2006.01)

C 1 2 N 15/12 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/13

C 0 7 K 16/28

C 0 7 K 16/30

C 1 2 N 9/99

C 0 7 K 16/46

C 1 2 N 15/63 Z

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/10

C 1 2 P 21/08

C 1 2 Q 1/04

A 6 1 K 47/68

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 7/00

A 6 1 K 49/00

G 0 1 N 33/574 A

G 0 1 N 33/532 A

C 1 2 N 15/12 Z N A

【手続補正書】

【提出日】令和3年10月1日(2021.10.1)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

抗CD138抗体分子であって、(i) CD138の膜貫通ドメインに隣接する細胞外領域においてCD138に結合するかまたは実質的に結合し；および(ii) CD138を発現する細胞に対して抗体依存性細胞傷害(ADCC)活性を引き起こす、抗CD138抗体分子。

【請求項 2】

前記抗体分子が、以下の(i)から(vi)の1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、またはすべてを有する、請求項1に記載の抗体分子。(i) 前記膜貫通ドメインに隣接する前記細胞外領域のC末端が、前記膜貫通ドメインのN末端から70、65、60、55、50、45、40、35、30、25、20、15、10または5アミノ酸以内である；(ii) 前記膜貫通ドメインに隣接する前記細胞外領域のN末端が、前記膜貫通ドメインのN末端から75、70、65、60、55、50、45、40、35、30、25、20、15、10または5アミノ酸以内である；(iii) 前記抗体分子が、前記細胞外領域における5個またはそれを超える(例えば、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75個またはそれを超える)連続アミノ酸残基を含むCD138上のエピトープに結合する；(iv) 前記膜貫通ドメインに隣接する前記細胞外領域が、配列番号1～3または450のいずれかのアミノ酸210～250または220～245を含むかまたはそれらからなる；(v) 前記抗体分子が、免疫細胞(例えば、ナチュラルキラー(NK)細胞、マクロファージ、単球または好酸球)の表面上のFc受容体(FcR)(例えば、FcRI、FcRIIa、FcRIIb、FcRIIc、FcRIIIaまたはFcRIIIbの1つまたはそれよりも多く)に結合する；および/または(vi) CD138を発現する前記細胞が癌細胞または前癌細胞であり；必要に応じて前記癌細胞または前癌細胞が骨髄腫細胞である。

【請求項 3】

以下の(i)から(iv)の1つ、2つ、3つまたはすべてを有する、請求項1または2のいずれかに記載の抗体分子。(i) (a) 前記抗体分子が、前記膜貫通ドメインから遠隔のCD138の細胞外領域に結合しないか、または低い親和性で結合するか；または(b) 前記膜貫通ドメインから遠隔の前記細胞外領域における5個またはそれを超える(例えば、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35個またはそれを超える)連続アミノ酸残基を含むCD138上のエピトープに結合するかまたは実質的に結合する；(ii) 前記抗体分子が、前記膜貫通ドメインから遠隔の細胞外領域における5個またはそれを超える(例えば、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35個またはそれを超える)連続アミノ酸残基を含むCD138上のエピトープに結合せず；必要に応じて(a) 前記膜貫通ドメインから遠隔の前記細胞外領域のC末端が、前記膜貫通ドメイン

のN末端から少なくとも100、110、120、130、140、150、160、170、180、190または200アミノ酸離れており；および/または

(b) 前記膜貫通ドメインから遠隔の前記細胞外領域が、配列番号1～3または450のいずれかのアミノ酸23～50、51～95、88～121または111～150を含む；

(iii) 前記抗体分子が、(a) CD138のインテグリン結合ドメイン(IBD)、CD138のIBDに対してN末端側の領域または両方に結合しないか、もしくは低い親和性で結合し；または(b) CD138のIBD、CD138のIBDに対してN末端側の領域または両方に結合する；ならびに/あるいは

(iv) 前記抗体分子が、前記膜貫通ドメインから遠隔の細胞外領域における5個またはそれを超える(例えば、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35個またはそれを超える)連続アミノ酸残基を含むCD138上のエピートープに結合するかまたは実質的に結合し；必要に応じて

(a) 前記膜貫通ドメインから遠隔の前記細胞外領域のC末端が、前記膜貫通ドメインのN末端から少なくとも100、110、120、130、140、150、160、170、180、190または200アミノ酸離れており；および/または

(b) 前記膜貫通ドメインから遠隔の前記細胞外領域が、配列番号1～3または450のいずれかのアミノ酸23～50、51～95、88～121または111～150を含む。

【請求項4】

以下の(i)から(x)の1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つまたはすべてを有する、請求項1～3のいずれかに記載の抗体分子。

(i) 前記抗体分子が、約100、90、80、70、60、50、40、30、20、10、8、6、4、3、2、1、0.5、0.2、0.1、0.05、0.01、0.005もしくは0.001nM未満または約10～0.001、10～0.01、5～0.01、3～0.05もしくは1～0.1nMの解離定数(K_D)で、CD138に結合する；

(ii) 膜結合CD138への前記抗体分子の結合親和性が、可溶性CD138への結合親和性よりも少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、50、100、200または500倍高い；

(iii) 前記抗体分子が、約100、90、80、70、60、50、40、30、20、10、8、6、4、3、2、1、0.5、0.2、0.1、0.05、0.01、0.005もしくは0.001nM未満または約10～0.001、10～0.01、5～0.01、3～0.05もしくは1～0.1nMの K_D で、膜結合CD138に結合する、

(iv) 前記抗体分子が、約100、90、80、70、60、50、40、30、20、10、8、6、4、3、2、1、0.5、0.2、0.1、0.05、0.01、0.005もしくは0.001nM未満もしくは約10～0.001、10～0.01、5～0.01、3～0.05もしくは1～0.1nMの K_D で、または約100、200、300、400もしくは500nMを超える K_D で、可溶性CD138に結合する；

(v) 前記抗体分子が、可溶性CD138よりも優先的に膜結合CD138に結合し、例えば、膜結合CD138への結合親和性が、可溶性CD138への結合親和性よりも少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9もしくは10倍高いか；または同様の親和性で膜結合CD138および可溶性CD138に結合し、例えば、膜結合CD138への結合親和性が、可溶性CD138への結合親和性よりも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%もしくは100%未満で高い；

(vi) 前記抗体分子が、C1qに結合し、CD138を発現する細胞に対して補体依存性細胞傷害(CDC)活性を引き起こす；

(vii) 前記抗体分子が、インビトロ、エクスピボまたはインビボで、CD138を発現する細胞の1つまたはそれを超える生物学的活性を減少させる(例えば、阻害、遮断ま

たは中和する)；

(v i i i) 前記抗体分子が、1つまたはそれを超える C D 1 3 8 発現細胞の同型接着を媒介する；

(i x) 前記抗体分子が、膜結合 C D 1 3 8 に対するプロテアーゼの作用を阻害して、例えば C D 1 3 8 の脱落を減少させる；および / または

(x) 前記抗体分子が、C D 1 3 8 を発現する癌細胞または前癌細胞の増殖を減少させる (例えば、阻害する)。

【請求項 5】

(i) 抗体 C D 0 0 1、C D 0 0 2、C D 0 0 3、C D 0 0 4、C D 0 0 5、C D 0 0 6、6 0 2、6 0 3、6 0 4、6 0 7、6 1 3、6 1 4、6 1 7、6 2 4、6 3 2、6 1 6、6 1 9、6 2 3、1 6 1 0、2 5 1 0、2 6 1 0、2 7 1 0、2 8 1 0、2 9 1 0 または 1 4 0 9 のいずれかから選択される抗 C D 1 3 8 モノクローナル抗体の 1 つもしくはそれを超える (例えば、2 つまたは 3 つの) 重鎖 C D R および / または 1 つもしくはそれを超える (例えば、2 つまたは 3 つの) 軽鎖 C D R；

(i i) 抗体 C D 0 0 1、C D 0 0 2、C D 0 0 3、C D 0 0 4、C D 0 0 5、C D 0 0 6、6 0 2、6 0 3、6 0 4、6 0 7、6 1 3、6 1 4、6 1 7、6 2 4、6 3 2、6 1 6、6 1 9、6 2 3、1 6 1 0、2 5 1 0、2 6 1 0、2 7 1 0、2 8 1 0、2 9 1 0 または 1 4 0 9 のいずれかから選択される抗 C D 1 3 8 モノクローナル抗体の重鎖可変領域 (V H) および / または軽鎖可変領域 (V L)；および / または

(i i i) F c 領域

を含む、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項 6】

抗 C D 1 3 8 抗体分子であって、C D 1 3 8 の膜貫通ドメインに隣接する細胞外領域における 4 個またはそれを超える (例えば、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75 個またはそれを超える) 連続アミノ酸残基を含む C D 1 3 8 上のエピトープに結合するかまたは実質的に結合する、抗 C D 1 3 8 抗体分子。

【請求項 7】

前記抗体分子が、(i) から (i v) の 1 つ、2 つ、3 つまたはすべてを有する、請求項 6 に記載の抗体分子。

(i) 前記膜貫通ドメインに隣接する前記細胞外領域の C 末端が、前記膜貫通ドメインの N 末端から 70、65、60、55、50、45、40、35、30、25、20、15、10 または 5 アミノ酸以内である；

(i i) 前記膜貫通ドメインに隣接する前記細胞外領域の N 末端が、前記膜貫通ドメインの N 末端から 75、70、65、60、55、50、45、40、35、30、25、20、15、10 または 5 アミノ酸以内である；

(i i i) 前記膜貫通ドメインに隣接する前記細胞外領域が、配列番号 1 ~ 3 または 4 5 0 のいずれかのアミノ酸 1 7 6 ~ 2 5 0 を含むかまたはそれらからなる；ならびに / あるいは

(i v) 前記抗体分子が、前記膜貫通ドメインから遠隔の C D 1 3 8 の細胞外領域に結合しないか、または低い親和性で結合し、および / または前記エピトープが、前記膜貫通ドメインから遠隔の細胞外領域における 5 個またはそれを超える (例えば、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35 個またはそれを超える) 連続アミノ酸残基を含まず；必要に応じて、

(a) 前記膜貫通ドメインから遠隔の前記細胞外領域の C 末端が、前記膜貫通ドメインの N 末端から少なくとも 100、110、120、130、140、150、160、170、180、190 または 200 アミノ酸離れており；

(b) 前記膜貫通ドメインから遠隔の前記細胞外領域が、配列番号 1 ~ 3 または 4 5 0 のいずれかのアミノ酸 23 ~ 50、51 ~ 95、88 ~ 121 または 111 ~ 150 を含む；および / または

(c) 前記抗体分子が、(1) CD138のインテグリン結合ドメイン(IBD)、CD138のIBDに対してN末端側の領域もしくは両方に結合しないか、もしくは低い親和性で結合するか、または(2) CD138のIBD、CD138のIBDに対してN末端側の領域もしくは両方に結合する。

【請求項8】

抗CD138抗体分子であって、CD138の膜貫通ドメインに遠位の細胞外領域における4個またはそれを超える(例えば、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75個またはそれを超える)連続アミノ酸残基を含むCD138上のエピトープに結合するかまたは実質的に結合し、前記エピトープが、配列番号1～3または450のいずれかのアミノ酸残基107～111からならない、抗CD138抗体分子。

【請求項9】

(i) 前記エピトープが、配列番号1～3または450のいずれかのアミノ酸107～111を含まず；

(ii) 前記膜貫通ドメインから遠隔の前記細胞外領域のC末端が、前記膜貫通ドメインのN末端から少なくとも100、110、120、130、140、150、160、170、180、190または200アミノ酸離れており；および/または

(iii) 前記膜貫通ドメインに遠位の前記細胞外領域が、配列番号1～3または450のいずれかのアミノ酸88～121を含むかまたはそれからなる、請求項8に記載の抗体分子。

【請求項10】

抗CD138抗体分子であって、CD138の膜貫通ドメインに隣接する細胞外領域における4個またはそれを超える(例えば、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75個またはそれを超える)連続アミノ酸残基；およびCD138の膜貫通ドメインに遠位の細胞外領域における4個またはそれを超える(例えば、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75個またはそれを超える)連続アミノ酸残基を含むCD138上のエピトープに結合するかまたは実質的に結合する、抗CD138抗体分子。

【請求項11】

前記抗体分子が、以下の(i)から(viii)の1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つまたはすべてを有する、請求項10に記載の抗体分子。

(i) 前記膜貫通ドメインに隣接する前記細胞外領域のC末端が、前記膜貫通ドメインのN末端から70、65、60、55、50、45、40、35、30、25、20、15、10または5アミノ酸以内である；

(ii) 前記膜貫通ドメインに隣接する前記細胞外領域のN末端が、前記膜貫通ドメインのN末端から75、70、65、60、55、50、45、40、35、30、25、20、15、10または5アミノ酸以内である；

(iii) 前記膜貫通ドメインに隣接する前記細胞外領域が、配列番号1～3または450のいずれかのアミノ酸176～250またはアミノ酸210～250を含むかまたはそれらからなる；

(iv) 前記膜貫通ドメインから遠隔の前記細胞外領域のC末端が、前記膜貫通ドメインのN末端から少なくとも100、110、120、130、140、150、160、170、180、190または200アミノ酸離れている；

(v) 前記膜貫通ドメインから遠隔の前記細胞外領域が、配列番号1～3または450のいずれかのアミノ酸23～50、51～95、88～121または111～150を含むかまたはそれらからなる；

(vi) 前記膜貫通ドメインに遠位の前記細胞外領域が、配列番号1～3または450のいずれかのアミノ酸88～121を含むかまたはそれらからなる；

(vii) 前記抗体分子が、CD138のインテグリン結合ドメイン(IBD)に結合し

ないか、または低い親和性で結合するか；または (b) C D 1 3 8 の I B D に結合し、必要に応じて前記エピトープが、配列番号 1 ~ 3 または 4 5 0 のいずれかのアミノ酸 1 0 7 ~ 1 1 1 を含む；および / または

(v i i i) 前記抗体分子が、C D 1 3 8 の I B D に対して N 末端側の領域に結合しないか、または低い親和性で結合し、必要に応じて前記エピトープが、配列番号 1 ~ 3 または 4 5 0 のいずれかのアミノ酸 1 0 7 ~ 1 1 1 を含まない。

【請求項 1 2】

(i) 免疫細胞（例えば、ナチュラルキラー（NK）細胞、マクロファージ、単球または好酸球）の表面上の F c 受容体（F c R）（例えば、F c R I、F c R I I a、F c R I I b、F c R I I c、F c R I I I a または F c R I I I b の 1 つまたはそれよりも多く）に結合し；

(i i) C D 1 3 8 を発現する細胞に対して A D C C 活性を引き起こすことができ；必要に応じて

C D 1 3 8 を発現する前記細胞が癌細胞または前癌細胞であり、さらに必要に応じて

前記癌細胞または前癌細胞が骨髄腫細胞であり；

(i i i) 前記抗体分子が、約 1 0 0、9 0、8 0、7 0、6 0、5 0、4 0、3 0、2 0、1 0、8、6、4、3、2、1、0.5、0.2、0.1、0.05、0.01、0.005 もしくは 0.001 n M 未満または約 1 0 ~ 0.001、1 0 ~ 0.01、5 ~ 0.01、3 ~ 0.05 もしくは 1 ~ 0.1 n M の解離定数 (K_D) で、C D 1 3 8 に結合し；

(i v) 前記抗体分子が、可溶性 C D 1 3 8 への結合親和性よりも少なくとも 2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、2 0、5 0、1 0 0、2 0 0 もしくは 5 0 0 倍高い膜結合 C D 1 3 8 への前記抗体分子の結合親和性を有するか；または同様の親和性で膜結合 C D 1 3 8 および可溶性 C D 1 3 8 に結合し、例えば、膜結合 C D 1 3 8 への結合親和性が、可溶性 C D 1 3 8 への結合親和性よりも約 1 0 %、2 0 %、3 0 %、4 0 %、5 0 %、6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % もしくは 1 0 0 % 未満で高く；

(v) 前記抗体分子が、約 1 0 0、9 0、8 0、7 0、6 0、5 0、4 0、3 0、2 0、1 0、8、6、4、3、2、1、0.5、0.2、0.1、0.05、0.01、0.005 もしくは 0.001 n M 未満または約 1 0 ~ 0.001、1 0 ~ 0.01、5 ~ 0.01、3 ~ 0.05 もしくは 1 ~ 0.1 n M の K_D で、膜結合 C D 1 3 8 に結合し；

(v i) 前記抗体分子が、約 1 0 0、9 0、8 0、7 0、6 0、5 0、4 0、3 0、2 0、1 0、8、6、4、3、2、1、0.5、0.2、0.1、0.05、0.01、0.005 もしくは 0.001 n M 未満または約 1 0 ~ 0.001、1 0 ~ 0.01、5 ~ 0.01、3 ~ 0.05 もしくは 1 ~ 0.1 n M、または約 1 0 0、2 0 0、3 0 0、4 0 0、もしくは 5 0 0 n M を超える K_D で、可溶性 C D 1 3 8 に結合し；

(v i i) (a) 前記抗体分子が、可溶性 C D 1 3 8 よりも優先的に膜結合 C D 1 3 8 に結合し、例えば、膜結合 C D 1 3 8 への結合親和性が、可溶性 C D 1 3 8 への結合親和性よりも少なくとも 2、3、4、5、6、7、8、9 または 1 0 倍高いか；または (b) 前記抗体分子が、C 1 q に結合し、C D 1 3 8 を発現する細胞に対して補体依存性細胞傷害 (C D C) 活性を引き起こし；

(v i i i) 前記抗体分子が、インビトロ、エクスピボまたはインビボで、C D 1 3 8 を発現する細胞の 1 つまたはそれを超える生物学的活性を減少させ（例えば、阻害、遮断または中和する）；

(i x) 前記抗体分子が、1 つまたはそれを超える C D 1 3 8 発現細胞の同型接着を媒介し；

(x) 前記抗体分子が、膜結合 C D 1 3 8 に対するプロテアーゼの作用を阻害して、例えば C D 1 3 8 の脱落を減少させ；

(x i) 前記抗体分子が、C D 1 3 8 を発現する癌細胞または前癌細胞の増殖を減少させ（例えば、阻害する）；

(x i i) 前記抗体分子が、表 1 または 2 に記載される抗 C D 1 3 8 モノクローナル抗体

の1つもしくはそれを超える（例えば、2つまたは3つの）重鎖CDRおよび/または1つもしくはそれを超える（例えば、2つまたは3つの）軽鎖CDRを含み；

(x i i i) 前記抗体分子が、表1または2に記載される抗CD138モノクローナル抗体の重鎖可変領域（VH）および/または軽鎖可変領域（VL）を含み；ならびに/あるいは

(x i v) 前記抗体分子が、Fc領域を含む、請求項6～11のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項13】

抗CD138抗体分子であって、

(a) 3つの重鎖相補性決定領域（HCDR1、HCDR2およびHCDR3）を含み、以下：

(i) 抗体CD001、CD002、CD003、CD004、CD005、CD006、602、603、604、607、613、614、617、624、632、616、619、623、1610、2510、2610、2710、2810、2910または1409のいずれかから選択される抗CD138モノクローナル抗体のHCDR1のアミノ酸配列と1、2もしくは3個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも85、90、95、99もしくは100%の相同性を有するアミノ酸配列を含むHCDR1；

(i i) 前記抗CD138抗体のHCDR2のアミノ酸配列と1、2もしくは3個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも85、90、95、99もしくは100%の相同性を有するアミノ酸配列を含むHCDR2；または

(i i i) 前記抗CD138抗体のHCDR3のアミノ酸配列と1、2もしくは3個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも85、90、95、99もしくは100%の相同性を有するアミノ酸配列を含むHCDR3

の1つ、2つまたはすべてを含む重鎖可変領域（VH）；または

(b) 3つの軽鎖相補性決定領域（LCDR1、LCDR2およびLCDR3）を含み、以下：

(i) 前記抗CD138抗体のLCDR1のアミノ酸配列と1、2もしくは3個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも85、90、95、99もしくは100%の相同性を有するアミノ酸配列を含むLCDR1；

(i i) 前記抗CD138抗体のLCDR2のアミノ酸配列と1、2もしくは3個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも85、90、95、99もしくは100%の相同性を有するアミノ酸配列を含むLCDR2；または

(i i i) 前記抗CD138抗体のLCDR3のアミノ酸配列と1、2もしくは3個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも85、90、95、99もしくは100%の相同性を有するアミノ酸配列を含むLCDR3

の1つ、2つまたはすべてを含む軽鎖可変領域（VL）

の一方または両方を含む、抗CD138抗体分子。

【請求項14】

前記抗体分子が、以下の(I)、(I I)の1つ、2つもしくはすべて、または(I)および(I I)の両方を有する、請求項13に記載の抗体分子。

(I) 前記抗体分子が、(a)、(b)または(a)および(b)の両方を有する

(a) 前記VHが、

(i) 前記抗CD138抗体のHCDR1のアミノ酸配列と1、2もしくは3個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも85、90、95、99もしくは100%の相同性を有するアミノ酸配列を含むHCDR1；

(i i) 前記抗CD138抗体のHCDR2のアミノ酸配列と1、2もしくは3個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも85、90、95、99もしくは100%の相同性を有するアミノ酸配列を含むHCDR2；および

(i i i) 前記抗CD138抗体のHCDR3のアミノ酸配列と1、2もしくは3個以

下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも85、90、95、99もしくは100%の相同性を有するアミノ酸配列を含むHCDR3を含み；必要に応じて

前記VHが、(i)前記抗CD138抗体のHCDR1のアミノ酸配列を含むHCDR1；(ii)前記抗CD138抗体のHCDR2のアミノ酸配列を含むHCDR2；および(iii)前記抗CD138抗体のHCDR3のアミノ酸配列を含むHCDR3を含み；および/または

(b)前記VLが、

(i)前記抗CD138抗体のLCDR1のアミノ酸配列と1、2もしくは3個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも85、90、95、99もしくは100%の相同性を有するアミノ酸配列を含むLCDR1；

(ii)前記抗CD138抗体のLCDR2のアミノ酸配列と1、2もしくは3個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも85、90、95、99もしくは100%の相同性を有するアミノ酸配列を含むLCDR2；および

(iii)前記抗CD138抗体のLCDR3のアミノ酸配列と1、2もしくは3個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも85、90、95、99もしくは100%の相同性を有するアミノ酸配列を含むLCDR3

を含み；必要に応じて

VLが、(i)前記抗CD138抗体のLCDR1のアミノ酸配列を含むLCDR1；(ii)前記抗CD138抗体のLCDR2のアミノ酸配列を含むLCDR2；および(iii)前記抗CD138抗体のLCDR3のアミノ酸配列を含むLCDR3を含み；

(II)前記抗体分子が、(a)、(b)または(a)および(b)の両方を有する

(a)前記VHが、前記抗CD138抗体のVHのアミノ酸配列と1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14もしくは15個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも85、90、95、99もしくは100%の相同性を有するアミノ酸配列を含み；必要に応じて、前記VHが、前記抗CD138抗体のVHのアミノ酸配列を含み；および/または

(b)前記VLが、前記抗CD138抗体のVLのアミノ酸配列と1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14もしくは15個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも85、90、95、99もしくは100%の相同性を有するアミノ酸配列を含み；必要に応じて、前記VLが、前記抗CD138抗体のVLのアミノ酸配列を含み、ならびに/あるいは

(III)前記抗体分子が、Fc領域を含む。

【請求項15】

抗CD138抗体分子であって、

(I)(a)3つの重鎖相補性決定領域(HCDR1、HCDR2およびHCDR3)を含み、3つの重鎖相補性決定領域(HCDR1、HCDR2およびHCDR3)を含み、

(i)G-Y-N/S/T-F-S-S-Y(配列番号438)のアミノ酸配列を含むHCDR1；(ii)H-P-S-D-S-T(配列番号351)のアミノ酸配列を含むHCDR2；または(iii)F-V-Yのアミノ酸配列を含むHCDR3を含む重鎖可変領域(VH)；および

(b)3つの軽鎖相補性決定領域(LCDR1、LCDR2およびLCDR3)を含み、(i)R-S-S-K-S-L-L-Y-K-D-G-K-T-Y-L-N(配列番号352)のアミノ酸配列を含むLCDR1；(ii)V-V-S-T-R-A-S(配列番号353)のアミノ酸配列を含むLCDR2；または(iii)Q-Q-L-V-E-Y-P-Y-T(配列番号354)のアミノ酸配列を含むLCDR3の1つ、2つまたはすべてを含む軽鎖可変領域(VL)；または

(II)(a)3つの重鎖相補性決定領域(HCDR1、HCDR2およびHCDR3)を含み、3つの重鎖相補性決定領域(HCDR1、HCDR2およびHCDR3)を含み、(i)S-Y-Y-M-H(配列番号380)のアミノ酸配列を含むHCDR1；(i

i) T - I - H - P - S - D - S - T - T - N - C / Y - N - Q - K - F - K - G (配列番号 4 3 9) のアミノ酸配列を含む H C D R 2 ; または (i i i) F - V - Y のアミノ酸配列を含む H C D R 3 を含む重鎖可変領域 (V H) ; および

(b) 3 つの軽鎖相補性決定領域 (L C D R 1、L C D R 2 および L C D R 3) を含み、(i) R - S - S - K - S - L - L - Y - K - D - G - K - T - Y - L - N (配列番号 3 5 2) のアミノ酸配列を含む L C D R 1 ; (i i) V - V - S - T - R - A - S (配列番号 3 5 3) のアミノ酸配列を含む L C D R 2 ; または (i i i) Q - Q - L - V - E - Y - P - Y - T (配列番号 3 5 4) のアミノ酸配列を含む L C D R 3 の 1 つ、2 つまたはすべてを含む軽鎖可変領域 (V L) を含む、抗 C D 1 3 8 抗体分子。

【請求項 1 6】

以下の (i) から (x i) の 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、6 つ、7 つ、8 つ、9 つまたはすべてを有する、請求項 1 から 1 5 のいずれかに記載の抗体分子。

(i) 前記抗体分子が、2 つの V H および 2 つの V L を含む ;

(i i) 前記抗体分子が、合成抗体分子または単離された抗体分子である ;

(i i i) 前記抗体分子が、一価抗体分子、多価 (例えば、二価、三価または四価) 抗体分子、単一特異性分子または多重特異性 (例えば、二重特異性、三重特異性または四重特異性) 抗体分子である ;

(i v) 前記抗体分子が、ヒト化抗体分子である ;

(v) 前記抗体分子が、ヒトフレームワーク生殖系列配列に由来する 1 つまたはそれを超えるフレームワーク領域を含む ;

(v i) 前記抗体分子が、I g G 抗体である ;

(v i i) 前記抗体分子が、I g G 1、I g G 2、I g G 3 または I g G 4 から選択される I g G の重鎖定常領域を含み、必要に応じて前記抗体分子が、I g G 1 の重鎖定常領域を含む ;

(v i i i) 前記抗体分子が、カッパまたはラムダ軽鎖の軽鎖定常領域を含み、必要に応じて前記抗体分子が、カッパ軽鎖の軽鎖定常領域を含む ;

(i x) 前記抗体分子が、新生児受容体 F c R n への結合親和性および / または抗体分子の半減期を増加させるための 1 つまたはそれを超える突然変異を含む F c 領域を含む ;

(x) 前記抗体分子が、例えば、半減期、A D C C、C D C または A D C P の 1 つまたはそれよりも多くを増加させるための 1 つまたはそれを超える本明細書に記載される突然変異を含む F c 領域を含む ; および / または

(i x) 前記抗体分子が、アフコシル化抗体分子である。

【請求項 1 7】

抗体分子であって、C D 1 3 8 への結合について、抗体 C D 0 0 1、C D 0 0 2、C D 0 0 3、C D 0 0 4、C D 0 0 5、C D 0 0 6、6 0 2、6 0 3、6 0 4、6 0 7、6 1 3、6 1 4、6 1 7、6 2 4、6 3 2、6 1 6、6 1 9、6 2 3、1 6 1 0、2 5 1 0、2 6 1 0、2 7 1 0、2 8 1 0、2 9 1 0 または 1 4 0 9 のいずれかから選択される抗 C D 1 3 8 モノクローナル抗体と競合する、抗体分子。

【請求項 1 8】

抗体分子であって、抗体 C D 0 0 1、C D 0 0 2、C D 0 0 3、C D 0 0 4、C D 0 0 5、C D 0 0 6、6 0 2、6 0 3、6 0 4、6 0 7、6 1 3、6 1 4、6 1 7、6 2 4、6 3 2、6 1 6、6 1 9、6 2 3、1 6 1 0、2 5 1 0、2 6 1 0、2 7 1 0、2 8 1 0、2 9 1 0 または 1 4 0 9 のいずれかから選択される抗 C D 1 3 8 モノクローナル抗体のエピトープと完全にまたは部分的に重複するエピトープに結合するかまたは実質的に結合する、抗体分子。

【請求項 1 9】

請求項 1 ~ 1 8 のいずれかに記載の抗体分子を含み、細胞傷害剤を必要に応じて含み、リンカーをさらに必要に応じて含む、抗体分子薬物コンジュゲート (A D C) 。

【請求項 2 0】

請求項 1 ~ 18 のいずれかに記載の抗体分子または請求項 19 に記載の A D C を含む組成物であって、

必要に応じて医薬組成物であり；

必要に応じて薬学的に許容され得る担体をさらに含む、組成物。

【請求項 21】

請求項 1 ~ 18 のいずれかに記載の抗体分子の重鎖可変領域（V H）、軽鎖可変領域（V L）または両方をコードする、核酸分子。

【請求項 22】

請求項 21 に記載の核酸分子を含む、ベクター。

【請求項 23】

請求項 21 に記載の核酸分子または請求項 22 に記載のベクターを含む細胞であって、必要に応じて、単離された細胞である、細胞。

【請求項 24】

請求項 1 ~ 18 のいずれかに記載の抗体分子、請求項 19 に記載の A D C または請求項 20 に記載の組成物と、前記抗体分子または組成物の使用説明書とを含む、キット。

【請求項 25】

請求項 1 ~ 18 のいずれかに記載の抗体分子、請求項 19 に記載の A D C または請求項 20 に記載の組成物を含む、容器。

【請求項 26】

抗 C D 138 抗体分子を生産する方法であって、抗体分子の生産を可能にする条件下で、請求項 23 に記載の細胞を培養し、それにより、前記抗体分子を生産することを含み；必要に応じて前記抗体分子を単離または精製することをさらに含む、方法。

【請求項 27】

被験体における癌を処置において使用するための、請求項 1 ~ 18 のいずれかに記載の抗体分子を含む組成物、請求項 19 に記載の A D C を含む組成物、または請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 28】

前記使用が、以下の（i）から（v i i）の 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、6 つまたはすべてを有する、請求項 27 に記載の使用のための組成物。

（i）前記癌が血液癌、多発性骨髄腫または固形腫瘍、例えば本明細書に記載される固形腫瘍である；

（i i）前記組成物が、前記被験体に静脈内投与される；

（i i i）前記抗体分子、A D C または組成物が、0 . 1 m g / k g ~ 5 0 m g / k g、0 . 2 m g / k g ~ 2 5 m g / k g、0 . 5 m g / k g ~ 1 0 m g / k g、0 . 5 m g / k g ~ 5 m g / k g、0 . 5 m g / k g ~ 3 m g / k g、0 . 5 m g / k g ~ 2 . 5 m g / k g、0 . 5 m g / k g ~ 2 m g / k g、0 . 5 m g / k g ~ 1 . 5 m g / k g、0 . 5 m g / k g ~ 1 m g / k g、1 m g / k g ~ 1 . 5 m g / k g、1 m g / k g ~ 2 m g / k g、1 m g / k g ~ 2 . 5 m g / k g、1 m g / k g ~ 3 m g / k g、1 m g / k g ~ 2 . 5 m g / k g または 1 m g / k g ~ 5 m g / k g の用量で前記被験体に投与される；

（i v）前記抗体分子、A D C または組成物が、1 0 m g ~ 1 0 0 0 m g、1 0 m g ~ 5 0 0 m g、1 0 m g ~ 2 5 0 m g、1 0 m g ~ 1 5 0 m g、1 0 m g ~ 1 0 0 m g、1 0 m g ~ 5 0 m g、2 5 0 m g ~ 5 0 0 m g、1 5 0 m g ~ 5 0 0 m g、1 0 0 m g ~ 5 0 0 m g、5 0 m g ~ 5 0 0 m g、2 5 m g ~ 2 5 0 m g、5 0 m g ~ 1 5 0 m g、5 0 m g ~ 1 0 0 m g、1 0 0 m g ~ 1 5 0 m g、1 0 0 m g ~ 2 0 0 m g または 1 5 0 m g ~ 2 5 0 m g の固定用量で前記被験体に投与される；

（v）前記組成物が、1 週間に 1 回、1 週間に 2 回、2 週間ごとに 1 回、3 週間ごとに 1 回または 4 週間ごとに 1 回投与される；

（v i）前記被験体由来のサンプル中の C D 138 のレベルが、さらに決定されることを特徴とする；および / または

(vii) 前記組成物が第2の癌治療と組み合わせて前記被験体に投与されることを特徴とする。

【請求項29】

前癌症状の処置または癌の予防において使用するための、請求項1～18のいずれかに記載の抗体分子を含む組成物、請求項19に記載のADCを含む組成物、または請求項20に記載の組成物であって、必要に応じて

(i) 前記前癌症状が、くすぶり型骨髄腫または意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症(MGUS)であるか；または

(ii) 前記癌が多発性骨髄腫である、組成物。

【請求項30】

ADCC活性を引き起こすための、請求項1～18のいずれかに記載の抗体分子を含む組成物、請求項19に記載のADCを含む組成物、または請求項20に記載の組成物。

【請求項31】

癌を処置するための医薬の製造における、請求項1～18のいずれかに記載の抗体分子、請求項19に記載のADCまたは請求項20に記載の組成物の使用。

【請求項32】

前癌症状を処置するかまたは癌を予防するための医薬の製造における、請求項1～18のいずれかに記載の抗体分子、請求項19に記載のADCまたは請求項20に記載の組成物の使用。

【請求項33】

抗CD138分子を検出する方法における使用のための請求項1～18のいずれかに記載の抗体分子を含む組成物であって、前記方法が、細胞または被験体を前記組成物と接触させ、それにより、前記CD138分子を検出することを含み；必要に応じて

(i) 前記抗体分子が検出可能標識にカップリングされており；および/または

(ii) 前記CD138分子をインビトロ、エキスピボまたはインビボで検出する、組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0614

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0614】

本発明の特定の実施形態を議論したが、上記明細書は例示であり限定ではない。本明細書および以下の特許請求の範囲を検討することにより、本発明の多くの変形物が当業者に明らかになるであろう。本発明の全範囲は、このような変形物と共に、均等物の全範囲を加えた特許請求の範囲および本明細書を参照することにより決定されるべきである。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目1)

抗CD138抗体分子であって、

(i) CD138の膜貫通ドメインに隣接する細胞外領域においてCD138に結合するかまたは実質的に結合し；および

(ii) CD138を発現する細胞に対して抗体依存性細胞傷害(ADCC)活性を引き起こす、抗CD138抗体分子。

(項目2)

前記膜貫通ドメインに隣接する前記細胞外領域のC末端が、前記膜貫通ドメインのN末端から70、65、60、55、50、45、40、35、30、25、20、15、10または5アミノ酸以内である、項目1に記載の抗体分子。

(項目3)

前記膜貫通ドメインに隣接する前記細胞外領域のN末端が、前記膜貫通ドメインのN末

端から75、70、65、60、55、50、45、40、35、30、25、20、15、10または5アミノ酸以内である、項目1または2に記載の抗体分子。

(項目4)

前記細胞外領域における5個またはそれを超える(例えば、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75個またはそれを超える)連続アミノ酸残基を含むCD138上のエピトープに結合する、項目1～3のいずれかに記載の抗体分子。

(項目5)

前記膜貫通ドメインに隣接する前記細胞外領域が、配列番号1～3または450のいずれかのアミノ酸210～250または220～245を含むかまたはそれらからなる、項目1～4のいずれかに記載の抗体分子。

(項目6)

免疫細胞(例えば、ナチュラルキラー(NK)細胞、マクロファージ、単球または好酸球)の表面上のFc受容体(FcR)(例えば、FcRI、FcRIIa、FcRIIb、FcRIIc、FcRIIIaまたはFcRIIIbの1つまたはそれよりも多く)に結合する、項目1～5のいずれかに記載の抗体分子。

(項目7)

CD138を発現する前記細胞が癌細胞または前癌細胞である、項目1～5のいずれかに記載の抗体分子。

(項目8)

前記癌細胞または前癌細胞が骨髓腫細胞である、項目7に記載の抗体分子。

(項目9)

前記膜貫通ドメインから遠隔のCD138の細胞外領域に結合しないか、または低い親和性で結合する、項目1～8のいずれかに記載の抗体分子。

(項目10)

前記膜貫通ドメインから遠隔の細胞外領域における5個またはそれを超える(例えば、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35個またはそれを超える)連続アミノ酸残基を含むCD138上のエピトープに結合しない、項目1～9のいずれかに記載の抗体分子。

(項目11)

前記膜貫通ドメインから遠隔の細胞外領域における5個またはそれを超える(例えば、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35個またはそれを超える)連続アミノ酸残基を含むCD138上のエピトープに結合するかまたは実質的に結合する、項目1～8のいずれかに記載の抗体分子。

(項目12)

前記膜貫通ドメインから遠隔の前記細胞外領域のC末端が、前記膜貫通ドメインのN末端から少なくとも100、110、120、130、140、150、160、170、180、190または200アミノ酸離れている、項目9～11のいずれかに記載の抗体分子。

(項目13)

前記膜貫通ドメインから遠隔の前記細胞外領域が、配列番号1～3または450のいずれかのアミノ酸23～50、51～95、88～121または111～150を含む、項目9～12のいずれかに記載の抗体分子。

(項目14)

CD138のインテグリン結合ドメイン(IBD)、CD138のIBDに対してN末端側の領域または両方に結合しないか、または低い親和性で結合する、項目1～13のいずれかに記載の抗体分子。

(項目15)

CD138のIBD、CD138のIBDに対してN末端側の領域または両方に結合する、項目1～13のいずれかに記載の抗体分子。

(項目16)

約100、90、80、70、60、50、40、30、20、10、8、6、4、3、2、1、0.5、0.2、0.1、0.05、0.01、0.005もしくは0.001 nM未満または約10～0.001、10～0.01、5～0.01、3～0.05もしくは1～0.1 nMの解離定数 (K_D) で、CD138に結合する、項目1～15のいずれかに記載の抗体分子。

(項目17)

膜結合CD138への前記抗体分子の結合親和性が、可溶性CD138への結合親和性よりも少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、50、100、200または500倍高い、項目1～16のいずれかに記載の抗体分子。

(項目18)

約100、90、80、70、60、50、40、30、20、10、8、6、4、3、2、1、0.5、0.2、0.1、0.05、0.01、0.005もしくは0.001 nM未満または約10～0.001、10～0.01、5～0.01、3～0.05もしくは1～0.1 nMの K_D で、膜結合CD138に結合する、項目1～17のいずれかに記載の抗体分子。

(項目19)

約100、90、80、70、60、50、40、30、20、10、8、6、4、3、2、1、0.5、0.2、0.1、0.05、0.01、0.005もしくは0.001 nM未満もしくは約10～0.001、10～0.01、5～0.01、3～0.05もしくは1～0.1 nMの K_D で、または約100、200、300、400もしくは500 nMを超える K_D で、可溶性CD138に結合する、項目1～18のいずれかに記載の抗体分子。

(項目20)

可溶性CD138よりも優先的に膜結合CD138に結合し、例えば、膜結合CD138への結合親和性が、可溶性CD138への結合親和性よりも少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9もしくは10倍高いか；または同様の親和性で膜結合CD138および可溶性CD138に結合し、例えば、膜結合CD138への結合親和性が、可溶性CD138への結合親和性よりも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%もしくは100%未満高い、項目1～19のいずれかに記載の抗体分子。

(項目21)

C1qに結合し、CD138を発現する細胞に対して補体依存性細胞傷害 (CDC) 活性を引き起こす、項目1～20のいずれかに記載の抗体分子。

(項目22)

インビトロ、エキスピボまたはインピボで、CD138を発現する細胞の1つまたはそれを超える生物学的活性を減少させる (例えば、阻害、遮断または中和する)、項目1～21のいずれかに記載の抗体分子。

(項目23)

1つまたはそれを超えるCD138発現細胞の同型接着を媒介する、項目1～22のいずれかに記載の抗体分子。

(項目24)

膜結合CD138に対するプロテアーゼの作用を阻害して、例えばCD138の脱落を減少させる、項目1～23のいずれかに記載の抗体分子。

(項目25)

CD138を発現する癌細胞または前癌細胞の増殖を減少させる (例えば、阻害する)、項目1～24のいずれかに記載の抗体分子。

(項目26)

本明細書に記載される抗CD138モノクローナル抗体の1つもしくはそれを超える (例えば、2つまたは3つの) 重鎖CDRおよび/または1つもしくはそれを超える (例え

ば、2つまたは3つの)軽鎖CDRを含む、項目1～25のいずれかに記載の抗体分子。

(項目27)

本明細書に記載される抗CD138モノクローナル抗体の重鎖可変領域(VH)および/または軽鎖可変領域(VL)を含む、項目1～26のいずれかに記載の抗体分子。

(項目28)

Fc領域を含む、項目1～27のいずれかに記載の抗体分子。

(項目29)

抗CD138抗体分子であって、CD138の膜貫通ドメインに隣接する細胞外領域における4個またはそれを超える(例えば、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75個またはそれを超える)連続アミノ酸残基を含むCD138上のエピトープに結合するかまたは実質的に結合する、抗CD138抗体分子。

(項目30)

前記膜貫通ドメインに隣接する前記細胞外領域のC末端が、前記膜貫通ドメインのN末端から70、65、60、55、50、45、40、35、30、25、20、15、10または5アミノ酸以内である、項目29に記載の抗体分子。

(項目31)

前記膜貫通ドメインに隣接する前記細胞外領域のN末端が、前記膜貫通ドメインのN末端から75、70、65、60、55、50、45、40、35、30、25、20、15、10または5アミノ酸以内である、項目29または30に記載の抗体分子。

(項目32)

前記膜貫通ドメインに隣接する前記細胞外領域が、配列番号1～3または450のいずれかのアミノ酸176～250を含むかまたはそれらからなる、項目29～31のいずれかに記載の抗体分子。

(項目33)

前記膜貫通ドメインから遠隔のCD138の細胞外領域に結合しないか、または低い親和性で結合する、項目29～32のいずれかに記載の抗体分子。

(項目34)

前記エピトープが、前記膜貫通ドメインから遠隔の細胞外領域における5個またはそれを超える(例えば、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35個またはそれを超える)連続アミノ酸残基を含まない、項目29～33のいずれかに記載の抗体分子。

(項目35)

前記膜貫通ドメインから遠隔の前記細胞外領域のC末端が、前記膜貫通ドメインのN末端から少なくとも100、110、120、130、140、150、160、170、180、190または200アミノ酸離れている、項目33または34に記載の抗体分子。

。

(項目36)

前記膜貫通ドメインから遠隔の前記細胞外領域が、配列番号1～3または450のいずれかのアミノ酸23～50、51～95、88～121または111～150を含む、項目33～35のいずれかに記載の抗体分子。

(項目37)

CD138のインテグリン結合ドメイン(IBD)、CD138のIBDに対してN末端側の領域または両方に結合しないか、または低い親和性で結合する、項目33～36のいずれかに記載の抗体分子。

(項目38)

CD138のIBD、CD138のIBDに対してN末端側の領域または両方に結合する、項目33～36のいずれかに記載の抗体分子。

(項目39)

抗CD138抗体分子であって、CD138の膜貫通ドメインに遠位の細胞外領域にお

ける4個またはそれを超える(例えば、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75個またはそれを超える)連続アミノ酸残基を含むCD138上のエピトープに結合するかまたは実質的に結合し、前記エピトープが、配列番号1～3または450のいずれかのアミノ酸残基107～111からならない、抗CD138抗体分子。

(項目40)

前記エピトープが、配列番号1～3または450のいずれかのアミノ酸107～111を含まない、項目39に記載の抗体分子。

(項目41)

前記膜貫通ドメインから遠隔の前記細胞外領域のC末端が、前記膜貫通ドメインのN末端から少なくとも100、110、120、130、140、150、160、170、180、190または200アミノ酸離れている、項目39または40に記載の抗体分子。

(項目42)

前記膜貫通ドメインに遠位の前記細胞外領域が、配列番号1～3または450のいずれかのアミノ酸88～121を含むかまたはそれからなる、項目39～41のいずれかに記載の抗体分子。

(項目43)

抗CD138抗体分子であって、CD138の膜貫通ドメインに隣接する細胞外領域における4個またはそれを超える(例えば、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75個またはそれを超える)連続アミノ酸残基；およびCD138の膜貫通ドメインに遠位の細胞外領域における4個またはそれを超える(例えば、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75個またはそれを超える)連続アミノ酸残基を含むCD138上のエピトープに結合するかまたは実質的に結合する、抗CD138抗体分子。

(項目44)

前記膜貫通ドメインに隣接する前記細胞外領域のC末端が、前記膜貫通ドメインのN末端から70、65、60、55、50、45、40、35、30、25、20、15、10または5アミノ酸以内である、項目43に記載の抗体分子。

(項目45)

前記膜貫通ドメインに隣接する前記細胞外領域のN末端が、前記膜貫通ドメインのN末端から75、70、65、60、55、50、45、40、35、30、25、20、15、10または5アミノ酸以内である、項目43または44に記載の抗体分子。

(項目46)

前記膜貫通ドメインに隣接する前記細胞外領域が、配列番号1～3または450のいずれかのアミノ酸176～250またはアミノ酸210～250を含むかまたはそれらからなる、項目43～45のいずれかに記載の抗体分子。

(項目47)

前記膜貫通ドメインから遠隔の前記細胞外領域のC末端が、前記膜貫通ドメインのN末端から少なくとも100、110、120、130、140、150、160、170、180、190または200アミノ酸離れている、項目43～46のいずれかに記載の抗体分子。

(項目48)

前記膜貫通ドメインから遠隔の前記細胞外領域が、配列番号1～3または450のいずれかのアミノ酸23～50、51～95、88～121または111～150を含むかまたはそれらからなる、項目43～47のいずれかに記載の抗体分子。

(項目49)

前記膜貫通ドメインに遠位の前記細胞外領域が、配列番号1～3または450のいずれかのアミノ酸88～121を含むかまたはそれらからなる、項目43～48のいずれかに記

載の抗体分子。

(項目50)

CD138のインテグリン結合ドメイン(IBD)に結合しないか、または低い親和性で結合する、項目43～49のいずれかに記載の抗体分子。

(項目51)

CD138のIBDに対してN末端側の領域に結合しないか、または低い親和性で結合する、項目43～50のいずれかに記載の抗体分子。

(項目52)

前記エピトープが、配列番号1～3または450のいずれかのアミノ酸107～111を含まない、項目51に記載の抗体分子。

(項目53)

CD138のIBDに結合する、項目43～49のいずれかに記載の抗体分子。

(項目54)

CD138のIBDに対してN末端側の領域に結合する、項目43～50のいずれかに記載の抗体分子。

(項目55)

前記エピトープが、配列番号1～3または450のいずれかのアミノ酸107～111を含む、項目54に記載の抗体分子。

(項目56)

免疫細胞(例えば、ナチュラルキラー(NK)細胞、マクロファージ、単球または好酸球)の表面上のFc受容体(FcR)(例えば、FcRI、FcRIIa、FcRIIb、FcRIIc、FcRIIIaまたはFcRIIIbの1つまたはそれよりも多く)に結合する、項目29～55のいずれかに記載の抗体分子。

(項目57)

CD138を発現する細胞に対してADCC活性を引き起こすことができる、項目29～56のいずれかに記載の抗体分子。

(項目58)

CD138を発現する前記細胞が癌細胞または前癌細胞である、項目57に記載の抗体分子。

(項目59)

前記癌細胞または前癌細胞が骨髓腫細胞である、項目58に記載の抗体分子。

(項目60)

約100、90、80、70、60、50、40、30、20、10、8、6、4、3、2、1、0.5、0.2、0.1、0.05、0.01、0.005もしくは0.001nM未満または約10～0.001、10～0.01、5～0.01、3～0.05もしくは1～0.1nMの解離定数(K_D)で、CD138に結合する、項目29～59のいずれかに記載の抗体分子。

(項目61)

膜結合CD138への前記抗体分子の結合親和性が、可溶性CD138への結合親和性よりも少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、50、100、200もしくは500倍高いか；または同様の親和性で膜結合CD138および可溶性CD138に結合し、例えば、膜結合CD138への結合親和性が、可溶性CD138への結合親和性よりも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%もしくは100%未満高い、項目29～60のいずれかに記載の抗体分子。

(項目62)

約100、90、80、70、60、50、40、30、20、10、8、6、4、3、2、1、0.5、0.2、0.1、0.05、0.01、0.005もしくは0.001nM未満または約10～0.001、10～0.01、5～0.01、3～0.05もしくは1～0.1nMの K_D で、膜結合CD138に結合する、項目29～61のいずれかに記載の抗体分子。

(項目 6 3)

約 1 0 0、9 0、8 0、7 0、6 0、5 0、4 0、3 0、2 0、1 0、8、6、4、3、2、1、0.5、0.2、0.1、0.05、0.01、0.005 もしくは 0.001 nM 未満または約 1 0 ~ 0.001、1 0 ~ 0.01、5 ~ 0.01、3 ~ 0.05 もしくは 1 ~ 0.1 nM、または約 1 0 0、2 0 0、3 0 0、4 0 0、もしくは 5 0 0 nM を超える K_D で、可溶性 C D 1 3 8 に結合する、項目 2 9 ~ 6 2 のいずれかに記載の抗体分子。

(項目 6 4)

可溶性 C D 1 3 8 よりも優先的に膜結合 C D 1 3 8 に結合し、例えば、膜結合 C D 1 3 8 への結合親和性が、可溶性 C D 1 3 8 への結合親和性よりも少なくとも 2、3、4、5、6、7、8、9 または 1 0 倍高い、項目 2 9 ~ 6 3 のいずれかに記載の抗体分子。

(項目 6 5)

C 1 q に結合し、C D 1 3 8 を発現する細胞に対して補体依存性細胞傷害 (C D C) 活性を引き起こす、項目 2 9 ~ 6 3 のいずれかに記載の抗体分子。

(項目 6 6)

インビトロ、エキスピボまたはインピボで、C D 1 3 8 を発現する細胞の 1 つまたはそれを超える生物学的活性を減少させる (例えば、阻害、遮断または中和する)、項目 2 9 ~ 6 5 のいずれかに記載の抗体分子。

(項目 6 7)

1 つまたはそれを超える C D 1 3 8 発現細胞の同型接着を媒介する、項目 2 9 ~ 6 6 のいずれかに記載の抗体分子。

(項目 6 8)

膜結合 C D 1 3 8 に対するプロテアーゼの作用を阻害して、例えば C D 1 3 8 の脱落を減少させる、項目 2 9 ~ 6 7 のいずれかに記載の抗体分子。

(項目 6 9)

C D 1 3 8 を発現する癌細胞または前癌細胞の増殖を減少させる (例えば、阻害する)、項目 2 9 ~ 6 8 のいずれかに記載の抗体分子。

(項目 7 0)

本明細書に記載される抗 C D 1 3 8 モノクローナル抗体の 1 つもしくはそれを超える (例えば、2 つまたは 3 つの) 重鎖 C D R および / または 1 つもしくはそれを超える (例えば、2 つまたは 3 つの) 軽鎖 C D R を含む、項目 2 9 ~ 6 9 のいずれかに記載の抗体分子。

。

(項目 7 1)

本明細書に記載される抗 C D 1 3 8 モノクローナル抗体の重鎖可変領域 (V H) および / または軽鎖可変領域 (V L) を含む、項目 2 9 ~ 7 0 のいずれかに記載の抗体分子。

(項目 7 2)

F c 領域を含む、項目 2 9 ~ 7 1 のいずれかに記載の抗体分子。

(項目 7 3)

抗 C D 1 3 8 抗体分子であって、

(a) 3 つの重鎖相補性決定領域 (H C D R 1、H C D R 2 および H C D R 3) を含み、以下：

(i) 本明細書に記載される抗 C D 1 3 8 モノクローナル抗体 (例えば、抗体 C D 0 0 1、C D 0 0 2、C D 0 0 3、C D 0 0 4、C D 0 0 5、C D 0 0 6、6 0 2、6 0 3、6 0 4、6 0 7、6 1 3、6 1 4、6 1 7、6 2 4、6 3 2、6 1 6、6 1 9、6 2 3、1 6 1 0、2 5 1 0、2 6 1 0、2 7 1 0、2 8 1 0、2 9 1 0 または 1 4 0 9 のいずれか) の H C D R 1 のアミノ酸配列と 1、2 もしくは 3 個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも 8 5、9 0、9 5、9 9 もしくは 1 0 0 % の相同性を有するアミノ酸配列を含む H C D R 1；

(i i) 前記抗 C D 1 3 8 抗体の H C D R 2 のアミノ酸配列と 1、2 もしくは 3 個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも 8 5、9 0、9 5、9 9 もしくは 1

00%の相同性を有するアミノ酸配列を含むHCDR2；または

(iii) 前記抗CD138抗体のHCDR3のアミノ酸配列と1、2もしくは3個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも85、90、95、99もしくは100%の相同性を有するアミノ酸配列を含むHCDR3

の1つ、2つまたはすべてを含む重鎖可変領域(VH)；または

(b) 3つの軽鎖相補性決定領域(LCDR1、LCDR2およびLCDR3)を含み、以下：

(i) 前記抗CD138抗体のLCDR1のアミノ酸配列と1、2もしくは3個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも85、90、95、99もしくは100%の相同性を有するアミノ酸配列を含むLCDR1；

(ii) 前記抗CD138抗体のLCDR2のアミノ酸配列と1、2もしくは3個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも85、90、95、99もしくは100%の相同性を有するアミノ酸配列を含むLCDR2；または

(iii) 前記抗CD138抗体のLCDR3のアミノ酸配列と1、2もしくは3個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも85、90、95、99もしくは100%の相同性を有するアミノ酸配列を含むLCDR3

の1つ、2つまたはすべてを含む軽鎖可変領域(VL)

の一方または両方を含む、抗CD138抗体分子。

(項目74)

前記VHが、

(i) 前記抗CD138抗体のHCDR1のアミノ酸配列と1、2もしくは3個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも85、90、95、99もしくは100%の相同性を有するアミノ酸配列を含むHCDR1；

(ii) 前記抗CD138抗体のHCDR2のアミノ酸配列と1、2もしくは3個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも85、90、95、99もしくは100%の相同性を有するアミノ酸配列を含むHCDR2；および

(iii) 前記抗CD138抗体のHCDR3のアミノ酸配列と1、2もしくは3個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも85、90、95、99もしくは100%の相同性を有するアミノ酸配列を含むHCDR3

を含む、項目73に記載の抗体分子。

(項目75)

前記VHが、(i) 前記抗CD138抗体のHCDR1のアミノ酸配列を含むHCDR1；(ii) 前記抗CD138抗体のHCDR2のアミノ酸配列を含むHCDR2；および(iii) 前記抗CD138抗体のHCDR3のアミノ酸配列を含むHCDR3を含む、項目73または74に記載の抗体分子。

(項目76)

前記VLが、

(i) 前記抗CD138抗体のLCDR1のアミノ酸配列と1、2もしくは3個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも85、90、95、99もしくは100%の相同性を有するアミノ酸配列を含むLCDR1；

(ii) 前記抗CD138抗体のLCDR2のアミノ酸配列と1、2もしくは3個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも85、90、95、99もしくは100%の相同性を有するアミノ酸配列を含むLCDR2；および

(iii) 前記抗CD138抗体のLCDR3のアミノ酸配列と1、2もしくは3個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも85、90、95、99もしくは100%の相同性を有するアミノ酸配列を含むLCDR3

を含む、項目73～75のいずれかに記載の抗体分子。

(項目77)

前記VLが、(i) 前記抗CD138抗体のLCDR1のアミノ酸配列を含むLCDR1；(ii) 前記抗CD138抗体のLCDR2のアミノ酸配列を含むLCDR2；およ

び (i i i) 前記抗 C D 1 3 8 抗体の L C D R 3 のアミノ酸配列を含む L C D R 3 を含む、項目 7 3 ~ 7 6 のいずれかに記載の抗体分子。

(項目 7 8)

(a)

(i) 前記抗 C D 1 3 8 抗体の H C D R 1 のアミノ酸配列と 1、2 もしくは 3 個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも 8 5、9 0、9 5、9 9 もしくは 1 0 0 % の相同性を有するアミノ酸配列を含む H C D R 1 ；

(i i) 前記抗 C D 1 3 8 抗体の H C D R 2 のアミノ酸配列と 1、2 もしくは 3 個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも 8 5、9 0、9 5、9 9 もしくは 1 0 0 % の相同性を有するアミノ酸配列を含む H C D R 2 ；および

(i i i) 前記抗 C D 1 3 8 抗体の H C D R 3 のアミノ酸配列と 1、2 もしくは 3 個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも 8 5、9 0、9 5、9 9 もしくは 1 0 0 % の相同性を有するアミノ酸配列を含む H C D R 3 を含む V H、ならびに

(b)

(i) 前記抗 C D 1 3 8 抗体の L C D R 1 のアミノ酸配列と 1、2 もしくは 3 個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも 8 5、9 0、9 5、9 9 もしくは 1 0 0 % の相同性を有するアミノ酸配列を含む L C D R 1 ；

(i i) 前記抗 C D 1 3 8 抗体の L C D R 2 のアミノ酸配列と 1、2 もしくは 3 個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも 8 5、9 0、9 5、9 9 もしくは 1 0 0 % の相同性を有するアミノ酸配列を含む L C D R 2 ；および

(i i i) 前記抗 C D 1 3 8 抗体の L C D R 3 のアミノ酸配列と 1、2 もしくは 3 個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも 8 5、9 0、9 5、9 9 もしくは 1 0 0 % の相同性を有するアミノ酸配列を含む L C D R 3 を含む V L

を含む、項目 7 3 ~ 7 7 のいずれかに記載の抗体分子。

(項目 7 9)

(a) (i) 前記抗 C D 1 3 8 抗体の H C D R 1 のアミノ酸配列を含む H C D R 1 ； (i i) 前記抗 C D 1 3 8 抗体の H C D R 2 のアミノ酸配列を含む H C D R 2 ；および (i i i) 前記抗 C D 1 3 8 抗体の H C D R 3 のアミノ酸配列を含む H C D R 3 を含む V H、ならびに

(b) (i) 前記抗 C D 1 3 8 抗体の L C D R 1 のアミノ酸配列を含む L C D R 1 ； (i i) 前記抗 C D 1 3 8 抗体の L C D R 2 のアミノ酸配列を含む L C D R 2 ；および (i i i) 前記抗 C D 1 3 8 抗体の L C D R 3 のアミノ酸配列を含む L C D R 3 を含む V L を含む、項目 7 3 ~ 7 8 のいずれかに記載の抗体分子。

(項目 8 0)

前記 V H が、前記抗 C D 1 3 8 抗体の V H のアミノ酸配列と 1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 1、1 2、1 3、1 4 もしくは 1 5 個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも 8 5、9 0、9 5、9 9 もしくは 1 0 0 % の相同性を有するアミノ酸配列を含む、項目 7 3 ~ 7 9 のいずれかに記載の抗体分子。

(項目 8 1)

前記 V H が、前記抗 C D 1 3 8 抗体の V H のアミノ酸配列を含む、項目 7 3 ~ 8 0 のいずれかに記載の抗体分子。

(項目 8 2)

前記 V L が、前記抗 C D 1 3 8 抗体の V L のアミノ酸配列と 1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 1、1 2、1 3、1 4 もしくは 1 5 個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも 8 5、9 0、9 5、9 9 もしくは 1 0 0 % の相同性を有するアミノ酸配列を含む、項目 7 3 ~ 8 1 のいずれかに記載の抗体分子。

(項目 8 3)

前記 V L が、前記抗 C D 1 3 8 抗体の V L のアミノ酸配列を含む、項目 7 3 ~ 8 2 のい

いずれかに記載の抗体分子。

(項目 8 4)

(a) 前記 V H が、前記抗 C D 1 3 8 抗体の V H のアミノ酸配列と 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 もしくは 15 個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも 85、90、95、99 もしくは 100 % の相同性を有するアミノ酸配列を含み；および

(b) 前記 V L が、前記抗 C D 1 3 8 抗体の V H のアミノ酸配列と 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 もしくは 15 個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも 85、90、95、99 もしくは 100 % の相同性を有するアミノ酸配列を含む、項目 7 3 ~ 8 3 のいずれかに記載の抗体分子。

(項目 8 5)

前記 V H が、前記抗 C D 1 3 8 抗体の V H のアミノ酸配列を含み、前記 V L が、前記抗 C D 1 3 8 抗体の V L のアミノ酸配列を含む、項目 7 3 ~ 8 4 のいずれかに記載の抗体分子。

(項目 8 6)

F c 領域を含む、項目 7 3 ~ 8 5 のいずれかに記載の抗体分子。

(項目 8 7)

抗 C D 1 3 8 抗体分子であって、

(I) (a) 3 つの重鎖相補性決定領域 (H C D R 1、H C D R 2 および H C D R 3) を含み、3 つの重鎖相補性決定領域 (H C D R 1、H C D R 2 および H C D R 3) を含み、

(i) G - Y - N / S / T - F - S - S - Y (配列番号 4 3 8) のアミノ酸配列を含む H C D R 1；(i i) H - P - S - D - S - T (配列番号 3 5 1) のアミノ酸配列を含む H C D R 2；または (i i i) F - V - Y のアミノ酸配列を含む H C D R 3 を含む重鎖可変領域 (V H)；および (b) 3 つの軽鎖相補性決定領域 (L C D R 1、L C D R 2 および L C D R 3) を含み、(i) R - S - S - K - S - L - L - Y - K - D - G - K - T - Y - L - N (配列番号 3 5 2) のアミノ酸配列を含む L C D R 1；(i i) V - V - S - T - R - A - S (配列番号 3 5 3) のアミノ酸配列を含む L C D R 2；または (i i i) Q - Q - L - V - E - Y - P - Y - T (配列番号 3 5 4) のアミノ酸配列を含む L C D R 3 の 1 つ、2 つまたはすべてを含む軽鎖可変領域 (V L)；または

(I I) (a) 3 つの重鎖相補性決定領域 (H C D R 1、H C D R 2 および H C D R 3) を含み、3 つの重鎖相補性決定領域 (H C D R 1、H C D R 2 および H C D R 3) を含み、

(i) S - Y - Y - M - H (配列番号 3 8 0) のアミノ酸配列を含む H C D R 1；(i i) T - I - H - P - S - D - S - T - T - N - C / Y - N - Q - K - F - K - G (配列番号 4 3 9) のアミノ酸配列を含む H C D R 2；または (i i i) F - V - Y のアミノ酸配列を含む H C D R 3 を含む重鎖可変領域 (V H)；および (b) 3 つの軽鎖相補性決定領域 (L C D R 1、L C D R 2 および L C D R 3) を含み、(i) R - S - S - K - S - L - L - Y - K - D - G - K - T - Y - L - N (配列番号 3 5 2) のアミノ酸配列を含む L C D R 1；(i i) V - V - S - T - R - A - S (配列番号 3 5 3) のアミノ酸配列を含む L C D R 2；または (i i i) Q - Q - L - V - E - Y - P - Y - T (配列番号 3 5 4) のアミノ酸配列を含む L C D R 3 の 1 つ、2 つまたはすべてを含む軽鎖可変領域 (V L)；

を含む、抗 C D 1 3 8 抗体分子。

(項目 8 8)

2 つの V H および 2 つの V L を含む、項目 1 ~ 8 7 のいずれかに記載の抗体分子。

(項目 8 9)

合成抗体分子または単離された抗体分子である、項目 1 ~ 8 8 のいずれかに記載の抗体分子。

(項目 9 0)

一価抗体分子、多価 (例えば、二価、三価または四価) 抗体分子、単一特異性分子または多重特異性 (例えば、二重特異性、三重特異性または四重特異性) 抗体分子である、項

目 1 ～ 8 9 のいずれかに記載の抗体分子。

(項目 9 1)

ヒト化抗体分子である、項目 1 ～ 9 0 のいずれかに記載の抗体分子。

(項目 9 2)

ヒトフレームワーク生殖系列配列に由来する 1 つまたはそれを超えるフレームワーク領域を含む、項目 1 ～ 9 1 のいずれかに記載の抗体分子。

(項目 9 3)

I g G 抗体である、項目 1 ～ 9 2 のいずれかに記載の抗体分子。

(項目 9 4)

I g G 1、I g G 2、I g G 3 または I g G 4 から選択される I g G の重鎖定常領域を含む、項目 1 ～ 9 3 のいずれかに記載の抗体分子。

(項目 9 5)

カッパまたはラムダ軽鎖の軽鎖定常領域を含む、項目 1 ～ 9 4 のいずれかに記載の抗体分子。

(項目 9 6)

新生児受容体 F c R n への結合親和性および / または抗体分子の半減期を増加させるための 1 つまたはそれを超える突然変異を含む F c 領域を含む、項目 1 ～ 9 5 のいずれかに記載の抗体分子。

(項目 9 7)

例えば、半減期、A D C C、C D C または A D C P の 1 つまたはそれよりも多くを増加させるための 1 つまたはそれを超える本明細書に記載される突然変異を含む F c 領域を含む、項目 1 ～ 9 6 のいずれかに記載の抗体分子。

(項目 9 8)

抗体分子であって、C D 1 3 8 への結合について、本明細書に記載される抗 C D 1 3 8 モノクローナル抗体 (例えば、抗体 C D 0 0 1、C D 0 0 2、C D 0 0 3、C D 0 0 4、C D 0 0 5、C D 0 0 6、6 0 2、6 0 3、6 0 4、6 0 7、6 1 3、6 1 4、6 1 7、6 2 4、6 3 2、6 1 6、6 1 9、6 2 3、1 6 1 0、2 5 1 0、2 6 1 0、2 7 1 0、2 8 1 0、2 9 1 0 または 1 4 0 9 のいずれか) と競合する、抗体分子。

(項目 9 9)

抗体分子であって、本明細書に記載される抗 C D 1 3 8 モノクローナル抗体 (例えば、抗体 C D 0 0 1、C D 0 0 2、C D 0 0 3、C D 0 0 4、C D 0 0 5、C D 0 0 6、6 0 2、6 0 3、6 0 4、6 0 7、6 1 3、6 1 4、6 1 7、6 2 4、6 3 2、6 1 6、6 1 9、6 2 3、1 6 1 0、2 5 1 0、2 6 1 0、2 7 1 0、2 8 1 0、2 9 1 0 または 1 4 0 9 のいずれか) のエピトープと完全にまたは部分的に重複するエピトープに結合するかまたは実質的に結合する、抗体分子。

(項目 1 0 0)

項目 1 ～ 9 9 のいずれかに記載の抗体分子を含み、細胞傷害剤を必要に応じて含み、リンカーをさらに必要に応じて含む、抗体分子薬物コンジュゲート (A D C)。

(項目 1 0 1)

項目 1 ～ 9 9 のいずれかに記載の抗体分子または項目 1 0 0 に記載の A D C を含む組成物であって、必要に応じて医薬組成物である、組成物。

(項目 1 0 2)

薬学的に許容され得る担体をさらに含む、項目 1 0 1 に記載の組成物。

(項目 1 0 3)

項目 1 ～ 9 9 のいずれかに記載の抗体分子の重鎖可変領域 (V H)、軽鎖可変領域 (V L) または両方をコードする、核酸分子。

(項目 1 0 4)

項目 1 0 3 に記載の核酸分子を含む、ベクター。

(項目 1 0 5)

項目 1 0 3 に記載の核酸分子または項目 1 0 4 に記載のベクターを含む細胞であって、

必要に応じて、単離された細胞である、細胞。

(項目 1 0 6)

項目 1 ~ 9 9 のいずれかに記載の抗体分子、項目 1 0 0 に記載の A D C または項目 1 0 1 もしくは 1 0 2 に記載の組成物と、前記抗体分子または組成物の使用説明書とを含む、キット。

(項目 1 0 7)

項目 1 ~ 9 9 のいずれかに記載の抗体分子、項目 1 0 0 に記載の A D C または項目 1 0 1 もしくは 1 0 2 に記載の組成物を含む、容器。

(項目 1 0 8)

抗 C D 1 3 8 抗体分子を生産する方法であって、抗体分子の生産を可能にする条件下で、項目 1 0 5 に記載の細胞を培養し、それにより、前記抗体分子を生産することを含む、方法。

(項目 1 0 9)

前記抗体分子を単離または精製することをさらに含む、項目 1 0 8 に記載の方法。

(項目 1 1 0)

被験体における癌を処置する方法において使用するための、項目 1 ~ 9 9 のいずれかに記載の抗体分子、項目 1 0 0 に記載の A D C または項目 1 0 1 もしくは 1 0 2 に記載の組成物。

(項目 1 1 1)

前記癌が血液癌である、項目 1 1 0 に記載の使用のための抗体分子、A D C または組成物。

(項目 1 1 2)

前記癌が多発性骨髄腫である、項目 1 1 0 もしくは 1 1 1 に記載の使用のための抗体分子、A D C または組成物。

(項目 1 1 3)

前記癌が固形腫瘍、例えば本明細書に記載される固形腫瘍である、項目 1 1 0 に記載の使用のための抗体分子、A D C または組成物。

(項目 1 1 4)

前記被験体に静脈内投与される、項目 1 1 0 ~ 1 1 3 のいずれかに記載の使用のための抗体分子、A D C または組成物。

(項目 1 1 5)

0 . 1 m g / k g ~ 5 0 m g / k g 、 0 . 2 m g / k g ~ 2 5 m g / k g 、 0 . 5 m g / k g ~ 1 0 m g / k g 、 0 . 5 m g / k g ~ 5 m g / k g 、 0 . 5 m g / k g ~ 3 m g / k g 、 0 . 5 m g / k g ~ 2 . 5 m g / k g 、 0 . 5 m g / k g ~ 2 m g / k g 、 0 . 5 m g / k g ~ 1 . 5 m g / k g 、 0 . 5 m g / k g ~ 1 m g / k g 、 1 m g / k g ~ 1 . 5 m g / k g 、 1 m g / k g ~ 2 m g / k g 、 1 m g / k g ~ 2 . 5 m g / k g 、 1 m g / k g ~ 3 m g / k g 、 1 m g / k g ~ 2 . 5 m g / k g または 1 m g / k g ~ 5 m g / k g の用量で前記被験体に投与される、項目 1 1 0 ~ 1 1 4 のいずれかに記載の使用のための抗体分子、A D C または組成物。

(項目 1 1 6)

1 0 m g ~ 1 0 0 0 m g 、 1 0 m g ~ 5 0 0 m g 、 1 0 m g ~ 2 5 0 m g 、 1 0 m g ~ 1 5 0 m g 、 1 0 m g ~ 1 0 0 m g 、 1 0 m g ~ 5 0 m g 、 2 5 0 m g ~ 5 0 0 m g 、 1 5 0 m g ~ 5 0 0 m g 、 1 0 0 m g ~ 5 0 0 m g 、 5 0 m g ~ 5 0 0 m g 、 2 5 m g ~ 2 5 0 m g 、 5 0 m g ~ 1 5 0 m g 、 5 0 m g ~ 1 0 0 m g 、 1 0 0 m g ~ 1 5 0 m g 、 1 0 0 m g ~ 2 0 0 m g または 1 5 0 m g ~ 2 5 0 m g の固定用量で前記被験体に投与される、項目 1 1 0 ~ 1 1 5 のいずれかに記載の使用のための抗体分子、A D C または組成物。

(項目 1 1 7)

1 週間に 1 回、1 週間に 2 回、2 週間ごとに 1 回、3 週間ごとに 1 回または 4 週間ごとに 1 回投与される、項目 1 1 0 ~ 1 1 6 のいずれかに記載の使用のための抗体分子、A D

C または組成物。

(項目 1 1 8)

前記被験体由来のサンプル中の C D 1 3 8 のレベルを決定することをさらに含む、項目 1 1 0 ~ 1 1 7 のいずれかに記載の使用のための抗体分子、A D C または組成物。

(項目 1 1 9)

第 2 の癌治療を前記被験体に投与することをさらに含む、項目 1 1 0 ~ 1 1 8 のいずれかに記載の使用のための抗体分子、A D C または組成物。

(項目 1 2 0)

前癌症状を処置するかまたは癌を予防する方法において使用するための、項目 1 ~ 9 9 のいずれかに記載の抗体分子、項目 1 0 0 に記載の A D C または項目 1 0 1 もしくは 1 0 2 に記載の組成物。

(項目 1 2 1)

前記前癌症状が、くすぶり型骨髄腫または意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症 (M G U S) である、項目 1 2 0 に記載の使用のための抗体分子、A D C または組成物。

(項目 1 2 2)

前記癌が多発性骨髄腫である、項目 1 2 0 に記載の使用のための抗体分子、A D C または組成物。

(項目 1 2 3)

A D C C 活性を引き起こす方法であって、細胞または被験体を項目 1 ~ 9 9 のいずれかに記載の抗体分子、項目 1 0 0 に記載の A D C または項目 1 0 1 もしくは 1 0 2 に記載の組成物と接触させ、それにより、前記 A D C C 活性を引き起こすことを含む、方法。

(項目 1 2 4)

癌を処置する方法であって、それを必要とする被験体に、有効量の項目 1 ~ 9 9 のいずれかに記載の抗体分子、項目 1 0 0 に記載の A D C または項目 1 0 1 もしくは 1 0 2 に記載の組成物を投与し、それにより、前記癌を処置することを含む、方法。

(項目 1 2 5)

前癌症状を処置するかまたは癌を予防する方法であって、それを必要とする被験体に、有効量の項目 1 ~ 9 9 のいずれかに記載の抗体分子、項目 1 0 0 に記載の A D C または項目 1 0 1 もしくは 1 0 2 に記載の組成物を投与し、それにより、前記前癌症状を処置するかまたは前記癌を予防することを含む、方法。

(項目 1 2 6)

抗 C D 1 3 8 分子を検出する方法であって、細胞または被験体を項目 1 ~ 9 9 のいずれかに記載の抗体分子と接触させ、それにより、前記 C D 1 3 8 分子を検出することを含む、方法。

(項目 1 2 7)

前記抗体分子が検出可能標識にカップリングされている、項目 1 2 6 に記載の方法。

(項目 1 2 8)

前記 C D 1 3 8 分子をインビトロ、エキスピボまたはインピボで検出する、項目 1 2 6 または 1 2 7 に記載の方法。