(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2016-514463
(P2016-514463A)
(43)公表日　平成28年5月23日(2016.5.23)

(51) Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C12N 15/09	**(2006.01)**	C12N	15/00	ZNAA	4B024
C12P 21/08	**(2006.01)**	C12P	21/08		4B064
C12P 21/02	**(2006.01)**	C12P	21/02	C	4B065
C12N 1/15	**(2006.01)**	C12N	1/15		4C076
C12N 1/19	**(2006.01)**	C12N	1/19		4C084

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 135 頁）　最終頁に続く

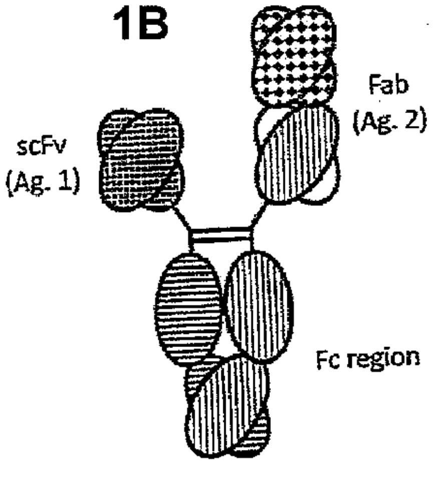
(21)出願番号　特願2016-503432 (P2016-503432)
(86)(22)出願日　平成26年3月17日 (2014.3.17)
(85)翻訳文提出日　平成27年10月27日 (2015.10.27)
(86)国際出願番号　PCT/US2014/030634
(87)国際公開番号　WO2014/145806
(87)国際公開日　平成26年9月18日 (2014.9.18)
(31)優先権主張番号　61/818,401
(32)優先日　平成25年5月1日 (2013.5.1)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　14/155,334
(32)優先日　平成26年1月14日 (2014.1.14)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　14/207,489
(32)優先日　平成26年3月12日 (2014.3.12)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　510089100
ゼンコア　インコーポレイテッド
アメリカ合衆国，カリフォルニア州　９１０１６，モンロビア，ウエスト　レモン　アベニュー　１１１
(74)代理人　100079108
弁理士　稲葉　良幸
(74)代理人　100109346
弁理士　大貫　敏史
(74)代理人　100117189
弁理士　江口　昭彦
(74)代理人　100134120
弁理士　内藤　和彦

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ヘテロ二量体タンパク質

(57)【要約】
【課題】全長抗体様の形態から作製されたものの欠点は、多価性に、抗原を共捕捉してしまうことである。
【解決手段】
１つの態様において、本発明は、第一の変異Ｆｃドメイン及び第一の抗原結合ドメインを含有する第一の重鎖定常ドメインを含有する第一のモノマー、及び第二の変異Ｆｃドメイン及び第二の抗原結合ドメインを含有する第二の重鎖定常ドメインを含有する第二のモノマー、を含有するヘテロ二量体抗体を開示する。さらなる態様において、ヘテロ二量体抗体は、第一のＦｃドメイン及び第一の抗原に結合する一本鎖Ｆｖ領域（ｓｃＦｖ）を含有する重鎖を含有する第一のモノマーを含有し、ここで、ｓｃＦｖは荷電ｓｃＦｖリンカーを含有する。ヘテロ二量体抗体はさらに、第二のＦｃドメイン及び第一の可変重鎖、及び第一の軽鎖を含有する第一の重鎖を含有する第二のモノマーをさらに含有する。
【選択図】　図１



【特許請求の範囲】
【請求項１】
以下を含有するヘテロ二量体抗体：
ａ）以下を含有する第一のモノマー：
ｉ）第一の変異Ｆｃドメインを含有する第一の重鎖定常ドメイン；及び
ｉｉ）第一の抗原結合ドメイン；並びに
ｂ）以下を含有する第二のモノマー：
ｉ）第二の変異Ｆｃドメインを含有する第二の重鎖定常ドメイン；及び
ｉｉ）第二の抗原結合ドメイン；
ここで、前記第一及び第二の変異Ｆｃドメインのうちの１つは、図６に示されるものからなる群から選択されるアミノ酸置換（複数含む）を含有する。
【請求項２】
前記第一の抗原結合ドメインは、前記第一の重鎖定常ドメインに共有結合されたｓｃＦｖである、請求項１に記載のヘテロ二量体抗体。
【請求項３】
前記ヘテロ二量体抗体が、図１Ｂ～１Ｌ、及び２Ａ～２Ｍの構造から選択される構造を有する、請求項１に記載のヘテロ二量体抗体。
【請求項４】
前記第一及び／又は第二のＦｃドメインが、４３４Ａ、４３４Ｓ、４２８Ｌ、３０８Ｆ、２５９Ｉ、４２８Ｌ／４３４Ｓ、２５９Ｉ／３０８Ｆ、４３６Ｉ／４２８Ｌ、４３６Ｉ又はＶ／４３４Ｓ、４３６Ｖ／４２８Ｌ、２５２Ｙ、２５２Ｙ／２５４Ｔ／２５６Ｅ、２５９Ｉ／３０８Ｆ／４２８Ｌ、　２３６Ａ、２３９Ｄ、２３９Ｅ、３３２Ｅ、３３２Ｄ、２３９Ｄ／３３２Ｅ、２６７Ｄ、２６７Ｅ、３２８Ｆ、２６７Ｅ／３２８Ｆ、２３６Ａ／３３２Ｅ、２３９Ｄ／３３２Ｅ／３３０Ｙ、２３９Ｄ、３３２Ｅ／３３０Ｌ、２３６Ｒ、３２８Ｒ、２３６Ｒ／３２８Ｒ、２３６Ｎ／２６７Ｅ、２４３Ｌ、２９８Ａ及び２９９Ｔからなる群から選択されるアミノ酸置換（複数含む）をさらに含有する、請求項１～３のいずれか１項に記載のヘテロ二量体抗体。
【請求項５】
前記第一及び前記第二の変異Ｆｃドメインのうちの１つが、アミノ酸置換３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑを含有し、並びに、他の前記第一及び前記第二の変異Ｆｃドメインが、アミノ酸置換３６８Ｄ／３７０Ｓを含有する、請求項１～４のいずれか１項に記載のヘテロ二量体抗体。
【請求項６】
前記第一及び／又は第二のＦｃドメインが、図７に列記されるものからなる群から選択されるアミノ酸置換（複数含む）をさらに含有する、請求項１～５のいずれか１項に記載のヘテロ二量体抗体。
【請求項７】
前記第一のモノマーが、ｓｃＦｖに共有結合された重鎖定常ドメインを含有し、及び前記第二のモノマーが、重鎖及び軽鎖を含有する、請求項１～６のいずれか１項に記載のヘテロ二量体抗体。
【請求項８】
前記モノマーのうちの１つが、Ｎ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄを含有する、請求項１～６のいずれか１項に記載のヘテロ二量体抗体。
【請求項９】
請求項１に記載の前記第一及び第二のモノマーをコードする核酸を含有する、核酸組成物。
【請求項１０】
請求項９に記載の核酸組成物を含有する宿主細胞。
【請求項１１】
前記ヘテロ二量体抗体が産生される条件下で、請求項Ｋ１０に記載の宿主細胞を培養す

ること、及び前記ヘテロ二量体抗体を回収すること、を含む、請求項１～７のいずれか１項に記載のヘテロ二量体抗体を作製する方法。

【請求項１２】

請求項１～８のいずれか１項に記載のヘテロ二量体抗体を投与することにより、その必要のある個体を治療する方法。

【請求項１３】

以下を含むヘテロ二量体抗体：

ａ）以下を含む重鎖を含有する第一のモノマー：

ｉ）第一のＦｃドメイン；及び

ｉｉ）第一の抗原に結合する一本鎖Ｆｖ領域（ｓｃＦｖ）：

ここで、前記ｓｃＦｖは荷電ｓｃＦｖリンカーを含有し；及び

ｂ）以下を含有する第二のモノマー：

Ｉ）以下を含有する第一の重鎖：

１）第二のＦｃドメイン；

２）第一の可変重鎖；及び

ｉｉ）第一の軽鎖。

【請求項１４】

前記荷電ｓｃＦｖリンカーが、３～８の正電荷を有し、及び図９に示されるものからなる群から選択される、請求項１３に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項１５】

前記荷電ｓｃＦｖリンカーが、３～８の負電荷を有し、及び図９に示されるものからなる群から選択される、請求項１３に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項１６】

前記第一及び第二のＦｃドメインが、図３に示されるセットからなる群から選択されるアミノ酸置換のセットを含有する、請求項１３～１５のいずれか１項に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項１７】

前記第一及び／又は第二のＦｃドメインが、４３４Ａ、４３４Ｓ、４２８Ｌ、３０８Ｆ、２５９Ｉ、４２８Ｌ／４３４Ｓ、２５９Ｉ／３０８Ｆ、４３６Ｉ／４２８Ｌ、４３６Ｉ又はＶ／４３４Ｓ、４３６Ｖ／４２８Ｌ、２５２Ｙ、２５２Ｙ／２５４Ｔ／２５６Ｅ、２５９Ｉ／３０８Ｆ／４２８Ｌ、　２３６Ａ、２３９Ｄ、２３９Ｅ、３３２Ｅ、３３２Ｄ、２３９Ｄ／３３２Ｅ、２６７Ｄ、２６７Ｅ、３２８Ｆ、２６７Ｅ／３２８Ｆ、２３６Ａ／３３２Ｅ、２３９Ｄ／３３２Ｅ／３３０Ｙ、２３９Ｄ、３３２Ｅ／３３０Ｌ、２３６Ｒ、３２８Ｒ、２３６Ｒ／３２８Ｒ、２３６Ｎ／２６７Ｅ、２４３Ｌ、２９８Ａ及び２９９Ｔからなる群から選択されるアミノ酸置換（複数含む）をさらに含有する、請求項１３～１６のいずれか１項に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項１８】

前記第一及び／又は第二のＦｃドメインが、図７に列記されるものからなる群から選択されるアミノ酸置換（複数含む）をさらに含有する、請求項１３～１７のいずれか１項に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項１９】

以下を含むヘテロ二量体抗体組成物：

ａ）以下を含有する第一のモノマー：

ｉ）以下を含有する第一の重鎖配列：

Ａ）ヒトＦｃドメインに対する第一の変異Ｆｃドメイン；及び

Ｂ）第一の抗原に結合する第一の抗原結合ドメイン；及び

ｉｉ）以下を含有する第二の重鎖配列：

Ａ）ヒトＦｃドメインに対する第二の変異Ｆｃドメイン；及び

Ｂ）第二の抗原に結合する第二の抗原結合ドメイン；

ここで、前記第一及び第二の変異Ｆｃドメインは、図３に示されるアミノ酸のセットか

らなる群から選択されるアミノ酸置換のセットを含有する。
【請求項２０】
以下を含むヘテロ二量体抗体組成物：
ａ）以下を含有する第一のモノマー：
ｉ）以下を含有する第一の重鎖配列：
Ａ）ヒトＦｃドメインに対する第一の変異Ｆｃドメイン；及び
Ｂ）第一の抗原に結合する第一の抗原結合ドメイン；及び
ｉｉ）以下を含有する第二の重鎖配列：
Ａ）ヒトＦｃドメインに対する第二の変異Ｆｃドメイン；及び
Ｂ）ＣＤ１９に結合し、並びに、Ｈ１．２２７（配列番号Ｘ）のアミノ酸配列を含有する可変重鎖ドメイン、Ｌ１．１９８（配列番号Ｘ）のアミノ酸配列からなる群から選択される可変軽鎖、及び図２１に示される１．１９９（配列番号Ｘ）のアミノ酸配列、を含有する、第二の抗原結合ドメイン。
【請求項２１】
以下を含むヘテロ二量体抗体組成物：
ａ）以下を含有する第一のモノマー：
ｉ）以下を含有する第一の重鎖配列：
Ａ）ヒトＦｃドメインに対する第一の変異Ｆｃドメイン；及び
Ｂ）配列Ｔ－Ｙ－Ａ－Ｍ－Ｘａａ１を有するｖｈＣＤＲ１（ここで、Ｘａａ１はＮ、Ｓ、又はＨ（配列番号４３５））、配列Ｒ－Ｉ－Ｒ－Ｓ－Ｋ－Ｘａａ１－Ｎ－Ｘａａ２－Ｙ－Ａ－Ｔ－Ｘａａ３－Ｙ－Ｙ－Ａ－Ｘａａ４－Ｓ－Ｖ－Ｋ－Ｇを有するｖｈＣＤＲ２（ここで、Ｘａａ１はＹ、又はＡであり、Ｘａａ２はＮ、又はＳであり、Ｘａａ３はＹ、又はＡであり、及びＸａａ４はＤ、又はＡ（配列番号４３６））、配列Ｈ－Ｇ－Ｎ－Ｆ－Ｇ－Ｘａａ１－Ｓ－Ｙ－Ｖ－Ｓ－Ｗ－Ｆ－Ｘａａ２－Ｙを有するｖｈＣＤＲ３（ここでＸａａ１はＮ、Ｄ、又はＱであり、及びＸａａ２はＡ、又はＤ（配列番号４３７））、配列Ｘａａ１－Ｓ－Ｓ－Ｔ－Ｇ－Ａ－Ｖ－Ｔ－Ｘａａ２－Ｘａａ３－Ｘａａ４－Ｙ－Ａ－Ｎを有するｖｌＣＤＲ１（ここで、Ｘａａ１はＧ、Ｒ、又はＫであり、Ｘａａ２はＴ、又はＳであり、Ｘａａ３はＳ、又はＧであり、及びＸａａ４は、Ｎ、又はＨ（配列番号４３８））、配列Ｘａａ１－Ｔ－Ｎ－Ｘａａ２－Ｒ－Ａ－Ｘａａ３を有するｖｌＣＤＲ２（ここで、Ｘａａ１はＧ、又はＤであり、Ｘａａ２は、Ｋ、又はＮであり、及びＸａａ３はＰ、又はＳ（配列番号４３９））及び配列Ｘａａ１－Ｌ－Ｗ－Ｙ－Ｓ－Ｎ－Ｘａａ２－Ｗ－Ｖを有するｖｌＣＤＲ３（ここで、Ｘａａ１はＡ、又はＬであり、及びＸａａ２は、Ｌ、又はＨ（配列番号４４０））、を含有する配列を有する抗ＣＤ３可変領域を含有する第一の抗原結合ドメイン；及び
ｂ）以下を含有する第二のモノマー：
ｉｉ）以下を含有する第二の重鎖配列：
Ａ）ヒトＦｃドメインに対する第二の変異Ｆｃドメイン；及び
Ｂ）Ｈ１．２２７（配列番号Ｘ）のアミノ酸配列を含有する可変重鎖ドメイン、及びＬ１．１９８（配列番号Ｘ）のアミノ酸配列からなる群から選択される可変軽鎖、及び図２１に示される１．１９９（配列番号Ｘ）のアミノ酸配列、を含有する、抗ＣＤ１９抗原結合ドメイン。
【請求項２２】
前記第一及び第二の変異Ｆｃドメインは、図３に示されるものからなる群から選択されるアミノ酸置換のセットを含有する、請求項２１に記載のヘテロ二量体抗体組成物。
【請求項２３】
Ｈ１．２２７（配列番号Ｘ）のアミノ酸配列を含有する可変重鎖ドメイン、及びＬ１．１９８（配列番号Ｘ）のアミノ酸配列からなる群から選択される可変軽鎖、及び図２１に示される１．１９９（配列番号Ｘ）のアミノ酸配列、を含有する、抗ＣＤ１９可変ドメインを含有する抗体組成物。
【請求項２４】

前記抗体がヘテロ二量体抗体である、請求項Ｑ１に記載の抗体。
【請求項２５】
以下を含むヘテロ二量体抗体：
ａ）以下を含む重鎖を含有する第一のモノマー：
ｉ）第一の変異Ｆｃドメイン；及び
ｉｉ）第一の抗原に結合する一本鎖Ｆｖ領域（ｓｃＦｖ）：
ここで、前記ｓｃＦｖは荷電ｓｃＦｖリンカーを含有し；及び
ｂ）以下を含有する第二のモノマー：
Ｉ）以下を含有する第一の重鎖：
１）第二の変異Ｆｃドメイン；
２）第一の可変重鎖；及び
ｉｉ）第一の軽鎖；
ここで、前記第一及び第二の変異Ｆｃドメインは、図７に示されるものからなる群から選択されるアミノ酸置換（複数含む）を含有する。
【請求項２６】
以下を含むヘテロ二量体抗体組成物：
ａ）以下を含有する第一のモノマー：
ｉ）配列Ｔ－Ｙ－Ａ－Ｍ－Ｘａａ１を有するｖｈＣＤＲ１（ここで、Ｘａａ１はＮ、Ｓ、又はＨ（配列番号４３５））、配列Ｒ－Ｉ－Ｒ－Ｓ－Ｋ－Ｘａａ１－Ｎ－Ｘａａ２－Ｙ－Ａ－Ｔ－Ｘａａ３－Ｙ－Ｙ－Ａ－Ｘａａ４－Ｓ－Ｖ－Ｋ－Ｇを有するｖｈＣＤＲ２（ここで、Ｘａａ１はＹ、又はＡであり、Ｘａａ２はＮ、又はＳであり、Ｘａａ３はＹ、又はＡであり、及びＸａａ４はＤ、又はＡ（配列番号４３６））、配列Ｈ－Ｇ－Ｎ－Ｆ－Ｇ－Ｘａａ１－Ｓ－Ｙ－Ｖ－Ｓ－Ｗ－Ｆ－Ｘａａ２－Ｙを有するｖｈＣＤＲ３（ここでＸａａ１はＮ、Ｄ、又はＱであり、及びＸａａ２はＡ、又はＤ（配列番号４３７））、配列Ｘａａ１－Ｓ－Ｓ－Ｔ－Ｇ－Ａ－Ｖ－Ｔ－Ｘａａ２－Ｘａａ３－Ｘａａ４－Ｙ－Ａ－Ｎを有するｖｌＣＤＲ１（ここで、Ｘａａ１はＧ、Ｒ、又はＫであり、Ｘａａ２はＴ、又はＳであり、Ｘａａ３はＳ、又はＧであり、及びＸａａ４は、Ｎ、又はＨ（配列番号４３８））、配列Ｘａａ１－Ｔ－Ｎ－Ｘａａ２－Ｒ－Ａ－Ｘａａ３を有するｖｌＣＤＲ２（ここで、Ｘａａ１はＧ、又はＤであり、Ｘａａ２は、Ｋ、又はＮであり、及びＸａａ３はＰ、又はＳ（配列番号４３９））及び配列Ｘａａ１－Ｌ－Ｗ－Ｙ－Ｓ－Ｎ－Ｘａａ２－Ｗ－Ｖを有するｖｌＣＤＲ３（ここで、Ｘａａ１はＡ、又はＬであり、及びＸａａ２は、Ｌ、又はＨ（配列番号４４０））、を含有する配列を有する抗ＣＤ３可変領域を含有する第一の抗原結合ドメイン；及び
ｉｉ）ヒトＦｃドメインに対する第一の変異Ｆｃドメインを含有する第一の重鎖配列；及び
ｂ）以下を含有する第二のモノマー：
ｉ）第二の抗原結合ドメイン；及び
ｉｉ）ヒトに対する第二の変異Ｆｃドメインを含有する第二の重鎖配列；
ここで、前記第一及び第二の変異Ｆｃドメインは異なるアミノ酸配列を有する。
【請求項２７】
前記第一及び第二の変異Ｆｃドメインが、図３に示されるアミノ酸置換のセットからなる群から選択されるアミノ酸置換のセットを含有する、請求項２６に記載のヘテロ二量体抗体組成物。
【請求項２８】
前記セットが、Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ及びＳ３６４Ｋ；Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ及びＳ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｌ；Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ及びＳ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ；Ｔ４１１Ｅ／Ｋ３６０Ｅ／Ｑ３６２Ｅ及びＤ４０１Ｋ；Ｌ３６８Ｅ／Ｋ３７０Ｓ及びＳ３６４Ｋ；Ｋ３７０Ｓ及びＳ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ；並びにＫ３７０Ｓ及びＳ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑからなる群から選択される、請求項Ｃ２に記載のヘテロ二量体抗体。
【請求項２９】

前記抗ＣＤ３可変領域が、前記第一の重鎖配列に共有結合された抗ＣＤ３ｓｃＦｖ配列である、請求項２６～２８のいずれか１項に記載のヘテロ二量体抗体。
【請求項３０】
前記抗ＣＤ３ｓｃＦｖが、荷電ｓｃＦｖリンカーを含有する、請求項２９に記載のヘテロ二量体抗体。
【請求項３１】
前記荷電ｓｃＦｖリンカーが、ＩＲＰＲＡＩＧＧＳＫＰＲＶＡ（配列番号Ｘ）、ＧＫＧＧＳＧＫＧＧＳＧＫＧＧＳ（配列番号Ｘ）、ＧＧＫＧＳＧＧＫＧＳＧＧＫＧＳ（配列番号Ｘ）、ＧＧＧＫＳＧＧＧＫＳＧＧＧＫＳ（配列番号Ｘ）、ＧＫＧＫＳＧＫＧＫＳＧＫＧＫＳ（配列番号Ｘ）、（配列番号Ｘ），ＧＧＧＫＳＧＧＫＧＳＧＫＧＧＳ（配列番号Ｘ）、（配列番号Ｘ）、ＧＫＰＧＳＧＫＰＧＳＧＫＰＧＳ（配列番号Ｘ）、ＧＫＰＧＳＧＫＰＧＳＧＫＰＧＳＧＫＰＧＳ（配列番号Ｘ）、（配列番号Ｘ）、ＧＫＧＫＳＧＫＧＫＳＧＫＧＫＳＧＫＧＫＳ（配列番号Ｘ）、ＳＴＡＧＤＴＨＬＧＧＥＤＦＤ（配列番号Ｘ）、ＧＥＧＧＳＧＥＧＧＳＧＥＧＧＳ（配列番号Ｘ）、ＧＧＥＧＳＧＧＥＧＳＧＧＥＧＳ（配列番号Ｘ）、ＧＧＧＥＳＧＧＧＥＳＧＧＧＥＳ（配列番号Ｘ）、ＧＥＧＥＳＧＥＧＥＳＧＥＧＥＳ（配列番号Ｘ）、ＧＧＧＥＳＧＧＥＧＳＧＥＧＧＳ（配列番号Ｘ）及びＧＥＧＥＳＧＥＧＥＳＧＥＧＥＳＧＥＧＥＳ（配列番号Ｘ）からなる群から選択される、請求項３１に記載のヘテロ二量体抗体。
【請求項３２】
前記第一のモノマーが以下を含有する請求項２６～２８のいずれか１項に記載のヘテロ二量体抗体：
ａ）前記ｖｈＣＤＲ１、前記ｖｈＣＤＲ２及び前記ｖｈＣＤＲ３の配列を含有する重鎖可変ドメインを含有する前記第一の重鎖配列；及び
ｂ）前記ｖｌＣＤＲ１、前記ｖｌＣＤＲ２及び前記ｖｌＣＤＲ３の配列を含有する軽鎖可変ドメインを含有する第一の軽鎖配列。
【請求項３３】
前記第二の抗原結合ドメインがｓｃＦｖを含有する、請求項２６～３２のいずれか１項に記載のヘテロ二量体抗体。
【請求項３４】
前記第二のモノマーが、以下を含有する請求項２６～３２のいずれか１項に記載のヘテロ二量体抗体。
ａ）第二の重鎖可変ドメインをさらに含有する前記重鎖配列；及び
ｂ）軽鎖配列；
ここで、前記重鎖可変ドメイン及び前記軽鎖配列は、前記第二の抗原結合ドメインを形成する。
【請求項３５】
前記第一のモノマーのｐＩ及び前記第二のモノマーのｐＩが、少なくとも０．５ｌｏｇ離れている、請求項２６～３４のいずれか１項に記載のヘテロ二量体抗体。
【請求項３６】
前記第一及び第二の変異Ｆｃドメインが、図３に示されるものからなる群から選択されるアミノ酸置換（複数含む）のセットを含有する、請求項３５に記載のヘテロ二量体抗体。
【請求項３７】
前記変異Ｆｃドメインのうちの１つが、４３４Ａ、４３４Ｓ、４２８Ｌ、３０８Ｆ、２５９Ｉ、４２８Ｌ／４３４Ｓ、２５９Ｉ／３０８Ｆ、４３６Ｉ／４２８Ｌ、４３６Ｉ、又はＶ／４３４Ｓ、４３６Ｖ／４２８Ｌ、２５２Ｙ、２５２Ｙ／２５４Ｔ／２５６Ｅ、２５９Ｉ／３０８Ｆ／４２８Ｌ、　２３６Ａ、２３９Ｄ、２３９Ｅ、３３２Ｅ、３３２Ｄ、２３９Ｄ／３３２Ｅ、２６７Ｄ、２６７Ｅ、３２８Ｆ、２６７Ｅ／３２８Ｆ、２３６Ａ／３３２Ｅ、２３９Ｄ／３３２Ｅ／３３０Ｙ、２３９Ｄ、３３２Ｅ／３３０Ｌ、２３６Ｒ、３２８Ｒ、２３６Ｒ／３２８Ｒ、２３６Ｎ／２６７Ｅ、２４３Ｌ、２９８Ａ、及び２９９Ｔ

からなる群から選択されるアミノ酸置換（複数含む）をさらに含有する、請求項２６～３６のいずれか１項に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項３８】

配列番号４１１を有するｖｈＣＤＲ１、配列番号４１３を有するｖｈＣＤＲ２、配列番号４１６を有するｖｈＣＤＲ３、配列番号４２０を有するｖｌＣＤＲ１、配列番号４２５を有するｖｌＣＤＲ２、及び配列番号４３０を有するｖｌＣＤＲ３、を含有する配列を有する抗ＣＤ３可変領域を含有する組成物。

【請求項３９】

配列Ｔ－Ｙ－Ａ－Ｍ－Ｘａａ１を有するｖｈＣＤＲ１（ここで、Ｘａａ１はＮ、Ｓ、又はＨ（配列番号４３５））、配列Ｒ－Ｉ－Ｒ－Ｓ－Ｋ－Ｘａａ１－Ｎ－Ｘａａ２－Ｙ－Ａ－Ｔ－Ｘａａ３－Ｙ－Ｙ－Ａ－Ｘａａ４－Ｓ－Ｖ－Ｋ－Ｇを有するｖｈＣＤＲ２（ここで、Ｘａａ１はＹ、又はＡであり、Ｘａａ２はＮ、又はＳであり、Ｘａａ３はＹ、又はＡであり、及びＸａａ４はＤ、又はＡ（配列番号４３６））、配列Ｈ－Ｇ－Ｎ－Ｆ－Ｇ－Ｘａａ１－Ｓ－Ｙ－Ｖ－Ｓ－Ｗ－Ｆ－Ｘａａ２－Ｙを有するｖｈＣＤＲ３（ここでＸａａ１はＮ、Ｄ、又はＱであり、及びＸａａ２はＡ、又はＤ（配列番号４３７））、配列Ｘａａ１－Ｓ－Ｓ－Ｔ－Ｇ－Ａ－Ｖ－Ｔ－Ｘａａ２－Ｘａａ３－Ｘａａ４－Ｙ－Ａ－Ｎを有するｖｌＣＤＲ１（ここで、Ｘａａ１はＧ、Ｒ、又はＫであり、Ｘａａ２はＴ、又はＳであり、Ｘａａ３はＳ、又はＧであり、及びＸａａ４は、Ｎ、又はＨ（配列番号４３８））、配列Ｘａａ１－Ｔ－Ｎ－Ｘａａ２－Ｒ－Ａ－Ｘａａ３を有するｖｌＣＤＲ２（ここで、Ｘａａ１はＧ、又はＤであり、Ｘａａ２は、Ｋ、又はＮであり、及びＸａａ３はＰ、又はＳ（配列番号４３９））及び配列Ｘａａ１－Ｌ－Ｗ－Ｙ－Ｓ－Ｎ－Ｘａａ２－Ｗ－Ｖを有するｖｌＣＤＲ３（ここで、Ｘａａ１はＡ、又はＬであり、及びＸａａ２は、Ｌ、又はＨ（配列番号４４０））、を含有する配列を有する抗ＣＤ３可変領域を含有する組成物。

【請求項４０】

前記抗ＣＤ３可変領域が、以下からなる群から選択される配列を有する、請求項３９に記載の組成物：

ａ）配列番号４１１を有するｖｈＣＤＲ１、配列番号４１３を有するｖｈＣＤＲ２、配列番号４１６を有するｖｈＣＤＲ３、配列番号４２０を有するｖｌＣＤＲ１、配列番号４２５を有するｖｌＣＤＲ２、及び配列番号４３０を有するｖｌＣＤＲ３、を含有する配列；

ｂ）配列番号４１２を有するｖｈＣＤＲ１、配列番号４１３を有するｖｈＣＤＲ２、配列番号４１６を有するｖｈＣＤＲ３、配列番号４２０を有するｖｌＣＤＲ１、配列番号４２５を有するｖｌＣＤＲ２、及び配列番号４３０を有するｖｌＣＤＲ３、を含有する配列；

ｃ）配列番号４１１を有するｖｈＣＤＲ１、配列番号４１４を有するｖｈＣＤＲ２、配列番号４１６を有するｖｈＣＤＲ３、配列番号４２０を有するｖｌＣＤＲ１、配列番号４２５を有するｖｌＣＤＲ２、及び配列番号４３０を有するｖｌＣＤＲ３、を含有する配列；

ｄ）配列番号４１１を有するｖｈＣＤＲ１、配列番号４１３を有するｖｈＣＤＲ２、配列番号４１７を有するｖｈＣＤＲ３、配列番号４２０を有するｖｌＣＤＲ１、配列番号４２５を有するｖｌＣＤＲ２、及び配列番号４３０を有するｖｌＣＤＲ３、を含有する配列；

ｅ）配列番号４１１を有するｖｈＣＤＲ１、配列番号４１３を有するｖｈＣＤＲ２、配列番号４１８を有するｖｈＣＤＲ３、配列番号４２０を有するｖｌＣＤＲ１、配列番号４２５を有するｖｌＣＤＲ２、及び配列番号４３０を有するｖｌＣＤＲ３、を含有する配列；

ｆ）配列番号４１１を有するｖｈＣＤＲ１、配列番号４１３を有するｖｈＣＤＲ２、配列番号４１６を有するｖｈＣＤＲ３、配列番号４２１を有するｖｌＣＤＲ１、配列番号４２５を有するｖｌＣＤＲ２、及び配列番号４３０を有するｖｌＣＤＲ３、を含有する配列；

ｇ）配列番号４１１を有するｖｈＣＤＲ１、配列番号４１３を有するｖｈＣＤＲ２、配列番号４１６を有するｖｈＣＤＲ３、配列番号４２２を有するｖｌＣＤＲ１、配列番号４２５を有するｖｌＣＤＲ２、及び配列番号４３０を有するｖｌＣＤＲ３、を含有する配列；

ｈ）配列番号４１１を有するｖｈＣＤＲ１、配列番号４１３を有するｖｈＣＤＲ２、配列番号４１６を有するｖｈＣＤＲ３、配列番号４２０を有するｖｌＣＤＲ１、配列番号４２７を有するｖｌＣＤＲ２、及び配列番号４３０を有するｖｌＣＤＲ３、を含有する配列；

ｉ）配列番号４１１を有するｖｈＣＤＲ１、配列番号４１３を有するｖｈＣＤＲ２、配列番号４１６を有するｖｈＣＤＲ３、配列番号４２０を有するｖｌＣＤＲ１、配列番号４２８を有するｖｌＣＤＲ２、及び配列番号４３０を有するｖｌＣＤＲ３、を含有する配列；

ｊ）配列番号４１１を有するｖｈＣＤＲ１、配列番号４１３を有するｖｈＣＤＲ２、配列番号４１６を有するｖｈＣＤＲ３、配列番号４２０を有するｖｌＣＤＲ１、配列番号４２５を有するｖｌＣＤＲ２、及び配列番号４３１を有するｖｌＣＤＲ３、を含有する配列；

ｋ）配列番号４１１を有するｖｈＣＤＲ１、配列番号４１３を有するｖｈＣＤＲ２、配列番号４１６を有するｖｈＣＤＲ３、配列番号４２０を有するｖｌＣＤＲ１、配列番号４２５を有するｖｌＣＤＲ２、及び配列番号４３０を有するｖｌＣＤＲ３、を含有する配列；

ｌ）配列番号４１１を有するｖｈＣＤＲ１、配列番号４１３を有するｖｈＣＤＲ２、配列番号４１６を有するｖｈＣＤＲ３、配列番号４２３を有するｖｌＣＤＲ１、配列番号４２５を有するｖｌＣＤＲ２、及び配列番号４３２を有するｖｌＣＤＲ３、を含有する配列；

ｍ）配列番号４１１を有するｖｈＣＤＲ１、配列番号４１３を有するｖｈＣＤＲ２、配列番号４１６を有するｖｈＣＤＲ３、配列番号４２４を有するｖｌＣＤＲ１、配列番号４２５を有するｖｌＣＤＲ２、及び配列番号４３２を有するｖｌＣＤＲ３、を含有する配列；

ｎ）配列番号４１２を有するｖｈＣＤＲ１、配列番号４１３を有するｖｈＣＤＲ２、配列番号４１７を有するｖｈＣＤＲ３、配列番号４２０を有するｖｌＣＤＲ１、配列番号４２５を有するｖｌＣＤＲ２、及び配列番号４３０を有するｖｌＣＤＲ３、を含有する配列；

ｏ）配列番号４１２を有するｖｈＣＤＲ１、配列番号４１４を有するｖｈＣＤＲ２、配列番号４１９を有するｖｈＣＤＲ３、配列番号４２０を有するｖｌＣＤＲ１、配列番号４２５を有するｖｌＣＤＲ２、及び配列番号４３０を有するｖｌＣＤＲ３、を含有する配列；

ｐ）配列番号４１１を有するｖｈＣＤＲ１、配列番号４１５を有するｖｈＣＤＲ２、配列番号４１６を有するｖｈＣＤＲ３、配列番号４２０を有するｖｌＣＤＲ１、配列番号４２５を有するｖｌＣＤＲ２、及び配列番号４３０を有するｖｌＣＤＲ３、を含有する配列；

ｑ）配列番号４１１を有するｖｈＣＤＲ１、配列番号４１５を有するｖｈＣＤＲ２、配列番号４１６を有するｖｈＣＤＲ３、配列番号４２０を有するｖｌＣＤＲ１、配列番号４２５を有するｖｌＣＤＲ２、及び配列番号４３０を有するｖｌＣＤＲ３、を含有する配列；

ｒ）配列番号４１１を有するｖｈＣＤＲ１、配列番号４１３を有するｖｈＣＤＲ２、配列番号４１７を有するｖｈＣＤＲ３、配列番号４２０を有するｖｌＣＤＲ１、配列番号４２５を有するｖｌＣＤＲ２、及び配列番号４３０を有するｖｌＣＤＲ３、を含有する配列；

ｓ）配列番号４１１を有するｖｈＣＤＲ１、配列番号４１３を有するｖｈＣＤＲ２、配列番号４１９を有するｖｈＣＤＲ３、配列番号４２０を有するｖｌＣＤＲ１、配列番号４

２５を有するｖｌＣＤＲ２、及び配列番号４３０を有するｖｌＣＤＲ３、を含有する配列；

ｔ）配列番号４１１を有するｖｈＣＤＲ１、配列番号４１３を有するｖｈＣＤＲ２、配列番号４１７を有するｖｈＣＤＲ３、配列番号４２０を有するｖｌＣＤＲ１、配列番号４２５を有するｖｌＣＤＲ２、及び配列番号４３３を有するｖｌＣＤＲ３、を含有する配列；

ｕ）配列番号４１１を有するｖｈＣＤＲ１、配列番号４１３を有するｖｈＣＤＲ２、配列番号４１６を有するｖｈＣＤＲ３、配列番号４２０を有するｖｌＣＤＲ１、配列番号４２５を有するｖｌＣＤＲ２、及び配列番号４３３を有するｖｌＣＤＲ３、を含有する配列、並びに、

ｖ）配列番号４１１を有するｖｈＣＤＲ１、配列番号４３４を有するｖｈＣＤＲ２、配列番号４１６を有するｖｈＣＤＲ３、配列番号４２０を有するｖｌＣＤＲ１、配列番号４２５を有するｖｌＣＤＲ２、及び配列番号４３０を有するｖｌＣＤＲ３、を含有する配列。

【請求項４１】

前記組成物が、可変重鎖ＣＤＲを含有する第一のアミノ酸配列、及び可変軽鎖ＣＤＲを含有する第二のアミノ酸配列を含有する、請求項３９又は４０のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項４２】

前記組成物が、ｓｃＦｖを含有する、請求項３９又は４０のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項４３】

前記抗ＣＤ３可変領域が、以下からなる群から選択される可変重鎖領域及び可変軽鎖領域を含有する、請求項３９又は４０のいずれか１項に記載の組成物：

配列番号５及び６、配列番号９及び１０、配列番号１３及び１４、配列番号１７及び１８、配列番号２１及び２２、配列番号２５及び２６、配列番号２９及び３０、配列番号３３及び３４、配列番号３７及び３８、配列番号４１及び４２、配列番号４５及び４６、配列番号４９及び５０、配列番号５３及び５４、配列番号５７及び５８、配列番号６１及び６２、配列番号６５及び６６、配列番号６９及び７０、配列番号７３及び７４、配列番号７７及び７８、配列番号８１及び８２、配列番号８５及び８６、配列番号８９及び９０、配列番号９３及び９４、配列番号９７及び９８、配列番号１０１及び１０２、配列番号１０５及び１０６、配列番号１０９及び１１０、配列番号１１３及び１１４、配列番号１１７及び１１８、配列番号１２１及び１２２、配列番号１２５及び１２６、配列番号１２９及び１３０、配列番号１３３及び１３４、配列番号１３７及び１３８、配列番号１４１及び１４２、配列番号１４５及び１４６、配列番号１４９及び１５０、配列番号１５３及び１５４、配列番号１５７及び１５８、配列番号１６１及び１６２、配列番号１６５及び１６６、配列番号１６９及び１７０、配列番号１７３及び１７４、配列番号１７７及び１７８、配列番号１８１及び１８２、配列番号１８５及び１８６、配列番号１８９及び１９０、配列番号１９３及び１９４、配列番号１９７及び１９８、配列番号２０１及び２０２、配列番号２０５及び２０６、配列番号２０９及び２１０、配列番号２１３及び２１４、配列番号２１７及び２１８、配列番号２２１及び２２２、配列番号２２５及び２２６、配列番号２２９及び２３０、配列番号２３３及び２３４、配列番号２３７及び２３８、配列番号２４１及び２４２、配列番号２４５及び２４６、配列番号２４９及び２５０、配列番号２５３及び２５４、配列番号２５７及び２５８、配列番号２６１及び２６２、配列番号２６５及び２６６、配列番号２６９及び２７０、配列番号２７３及び２７４、配列番号２７７及び２７８、配列番号２８１及び２８２、配列番号２８５及び２８６、配列番号２８９及び２９０、配列番号２９３及び２９４、配列番号２９７及び２９８、配列番号３０１及び３０２、配列番号３０５及び３０６、配列番号３０９及び３１０、配列番号３１３及び３１４、配列番号３１７及び３１８、配列番号３２１及び３２２、配列番号３２５及び３２６、配列番号３２９及び３３０、配列番号３３３及び３３４、配列番号３３７及び３３８

、配列番号３４１及び３４２、配列番号３４５及び３４６、配列番号３４９及び３５０、配列番号３５３及び３５４、配列番号３５７及び３５８、配列番号３６１及び３６２、配列番号３６５及び３６６、配列番号３６９及び３７０、配列番号３７３及び３７４、配列番号３７７及び３７８、配列番号３８１及び３８２、配列番号３８５及び３８６、配列番号３８９及び３９０、配列番号３９３及び３９４、配列番号３９７及び３９８、配列番号４０１及び４０２、配列番号４０５及び４０６、配列番号４０９及び４１０。

【請求項４４】

前記ｓｃＦｖが、荷電ｓｃＦｖリンカーを含有する、請求項４２又は４３のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項４５】

荷電ｓｃＦｖリンカーが、図９に示されるものからなる群から選択される、請求項４４に記載の組成物。

【請求項４６】

前記ｓｃＦｖが、以下からなる群から選択される配列を有する、請求項４０に記載の組成物：

配列番号４、配列番号８、配列番号１２、配列番号１６、配列番号２０、配列番号２４、配列番号２８、配列番号３２、配列番号３６、配列番号４０、配列番号４４、配列番号４８、配列番号５２、配列番号５６、配列番号６０、配列番号６４、配列番号６８、配列番号７２、配列番号７６、配列番号８０、配列番号８４、配列番号８８、配列番号９２、配列番号９６、配列番号１００、配列番号１０４、配列番号１０８、配列番号１１２、配列番号１１６、配列番号１２０、配列番号１２４、配列番号１２８、配列番号１３２、配列番号１３６、配列番号１４０、配列番号１４４、配列番号１４８、配列番号１５２、配列番号１５６、配列番号１６０、配列番号１６４、配列番号１６８、配列番号１７２、配列番号１７６、配列番号１８０、配列番号１８４、配列番号１８８、配列番号１９２、配列番号１９６、配列番号２００、配列番号２０４、配列番号２０８、配列番号２１２、配列番号２１６、配列番号２２０、配列番号２２４、配列番号２２８、配列番号２３２、配列番号２３６、配列番号２４０、配列番号２４４、配列番号２４８、配列番号２５２、配列番号２５６、配列番号２６０、配列番号２６４、配列番号２６８、配列番号２７２、配列番号２７６、配列番号２８０、配列番号２８４、配列番号２８８、配列番号２９２、配列番号２９６、配列番号３００、配列番号３０４、配列番号３０８、配列番号３１２、配列番号３１６、配列番号３２０、配列番号３２４、配列番号３２８、配列番号３３２、配列番号３３６、配列番号３４０、配列番号３４４、配列番号３４８、配列番号３５２、配列番号３５６、配列番号３６０、配列番号３６４、配列番号３６８、配列番号３７２、配列番号３７６、配列番号３８０、配列番号３８４、配列番号３８８、配列番号３９２、配列番号３９６、配列番号４００、配列番号４０４、配列番号４０８。

【請求項４７】

以下からなる群から選択される可変重鎖領域及び可変軽鎖領域を含有する抗ＣＤ３可変領域をコードする核酸組成物：

配列番号５及び６、配列番号９及び１０、配列番号１３及び１４、配列番号１７及び１８、配列番号２１及び２２、配列番号２５及び２６、配列番号２９及び３０、配列番号３３及び３４、配列番号３７及び３８、配列番号４１及び４２、配列番号４５及び４６、配列番号４９及び５０、配列番号５３及び５４、配列番号５７及び５８、配列番号６１及び６２、配列番号６５及び６６、配列番号６９及び７０、配列番号７３及び７４、配列番号７７及び７８、配列番号８１及び８２、配列番号８５及び８６、配列番号８９及び９０、配列番号９３及び９４、配列番号９７及び９８、配列番号１０１及び１０２、配列番号１０５及び１０６、配列番号１０９及び１１０、配列番号１１３及び１１４、配列番号１１７及び１１８、配列番号１２１及び１２２、配列番号１２５及び１２６、配列番号１２９及び１３０、配列番号１３３及び１３４、配列番号１３７及び１３８、配列番号１４１及び１４２、配列番号１４５及び１４６、配列番号１４９及び１５０、配列番号１５３及び１５４、配列番号１５７及び１５８、配列番号１６１及び１６２、配列番号１６５及び１６

６、配列番号１６９及び１７０、配列番号１７３及び１７４、配列番号１７７及び１７８、配列番号１８１及び１８２、配列番号１８５及び１８６、配列番号１８９及び１９０、配列番号１９３及び１９４、配列番号１９７及び１９８、配列番号２０１及び２０２、配列番号２０５及び２０６、配列番号２０９及び２１０、配列番号２１３及び２１４、配列番号２１７及び２１８、配列番号２２１及び２２２、配列番号２２５及び２２６、配列番号２２９及び２３０、配列番号２３３及び２３４、配列番号２３７及び２３８、配列番号２４１及び２４２、配列番号２４５及び２４６、配列番号２４９及び２５０、配列番号２５３及び２５４、配列番号２５７及び２５８、配列番号２６１及び２６２、配列番号２６５及び２６６、配列番号２６９及び２７０、配列番号２７３及び２７４、配列番号２７７及び２７８、配列番号２８１及び２８２、配列番号２８５及び２８６、配列番号２８９及び２９０、配列番号２９３及び２９４、配列番号２９７及び２９８、配列番号３０１及び３０２、配列番号３０５及び３０６、配列番号３０９及び３１０、配列番号３１３及び３１４、配列番号３１７及び３１８、配列番号３２１及び３２２、配列番号３２５及び３２６、配列番号３２９及び３３０、配列番号３３３及び３３４、配列番号３３７及び３３８、配列番号３４１及び３４２、配列番号３４５及び３４６、配列番号３４９及び３５０、配列番号３５３及び３５４、配列番号３５７及び３５８、配列番号３６１及び３６２、配列番号３６５及び３６６、配列番号３６９及び３７０、配列番号３７３及び３７４、配列番号３７７及び３７８、配列番号３８１及び３８２、配列番号３８５及び３８６、配列番号３８９及び３９０、配列番号３９３及び３９４、配列番号３９７及び３９８、配列番号４０１及び４０２、配列番号４０５及び４０６、配列番号４０９及び４１０。

【請求項４８】

前記核酸組成物が、変異重鎖領域をコードする第一の核酸、及び可変軽鎖領域をコードする第二の核酸、を含有する、請求項４７に記載の核酸組成物。

【請求項４９】

前記抗ＣＤ３可変領域が、ｓｃＦｖを含有し、及び前記核酸が、以下からなる群から選択されるｓｃＦｖアミノ酸配列をコードする、請求項４７に記載の核酸組成物：

配列番号４、配列番号８、配列番号１２、配列番号１６、配列番号２０、配列番号２４、配列番号２８、配列番号３２、配列番号３６、配列番号４０、配列番号４４、配列番号４８、配列番号５２、配列番号５６、配列番号６０、配列番号６４、配列番号６８、配列番号７２、配列番号７６、配列番号８０、配列番号８４、配列番号８８、配列番号９２、配列番号９６、配列番号１００、配列番号１０４、配列番号１０８、配列番号１１２、配列番号１１６、配列番号１２０、配列番号１２４、配列番号１２８、配列番号１３２、配列番号１３６、配列番号１４０、配列番号１４４、配列番号１４８、配列番号１５２、配列番号１５６、配列番号１６０、配列番号１６４、配列番号１６８、配列番号１７２、配列番号１７６、配列番号１８０、配列番号１８４、配列番号１８８、配列番号１９２、配列番号１９６、配列番号２００、配列番号２０４、配列番号２０８、配列番号２１２、配列番号２１６、配列番号２２０、配列番号２２４、配列番号２２８、配列番号２３２、配列番号２３６、配列番号２４０、配列番号２４４、配列番号２４８、配列番号２５２、配列番号２５６、配列番号２６０、配列番号２６４、配列番号２６８、配列番号２７２、配列番号２７６、配列番号２８０、配列番号２８４、配列番号２８８、配列番号２９２、配列番号２９６、配列番号３００、配列番号３０４、配列番号３０８、配列番号３１２、配列番号３１６、配列番号３２０、配列番号３２４、配列番号３２８、配列番号３３２、配列番号３３６、配列番号３４０、配列番号３４４、配列番号３４８、配列番号３５２、配列番号３５６、配列番号３６０、配列番号３６４、配列番号３６８、配列番号３７２、配列番号３７６、配列番号３８０、配列番号３８４、配列番号３８８、配列番号３９２、配列番号３９６、配列番号４００、配列番号４０４、配列番号４０８。

【請求項５０】

前記核酸組成物が、前記第一の核酸を含有する第一の発現ベクター、及び前記第二の核酸を含有する第二の発現ベクターを含有する、請求項４８又は４９のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項５１】
前記核酸組成物が、発現ベクターを含有する、請求項５０に記載の組成物。
【請求項５２】
請求項４７～５１のいずれか１項に記載の核酸組成物を含有する宿主細胞。
【請求項５３】
前記組成物が発現される条件下で、請求項５２に記載の宿主細胞を培養することを含有する、抗ＣＤ３可変領域を含有する組成物を作製する方法。
【請求項５４】
請求項１～５３のいずれか１項に記載の組成物をその必要のある患者に投与することによる、その必要のある患者を治療する方法。
【請求項５５】
以下を含有するヘテロ二量体抗体：
ａ）以下を含有する第一の重鎖：
ｉ）第一のＦｃドメイン；及び
ｉｉ）配列Ｔ－Ｙ－Ａ－Ｍ－Ｘａａ１を有するｖｈＣＤＲ１（ここで、Ｘａａ１はＮ、Ｓ、又はＨ（配列番号４３５））、配列Ｒ－Ｉ－Ｒ－Ｓ－Ｋ－Ｘａａ１－Ｎ－Ｘａａ２－Ｙ－Ａ－Ｔ－Ｘａａ３－Ｙ－Ｙ－Ａ－Ｘａａ４－Ｓ－Ｖ－Ｋ－Ｇを有するｖｈＣＤＲ２（ここで、Ｘａａ１はＹ、又はＡであり、Ｘａａ２はＮ、又はＳであり、Ｘａａ３はＹ、又はＡであり、及びＸａａ４はＤ、又はＡ（配列番号４３６））、配列Ｈ－Ｇ－Ｎ－Ｆ－Ｇ－Ｘａａ１－Ｓ－Ｙ－Ｖ－Ｓ－Ｗ－Ｆ－Ｘａａ２－Ｙを有するｖｈＣＤＲ３（ここでＸａａ１はＮ、Ｄ、又はＱであり、及びＸａａ２はＡ、又はＤ（配列番号４３７））、配列Ｘａａ１－Ｓ－Ｓ－Ｔ－Ｇ－Ａ－Ｖ－Ｔ－Ｘａａ２－Ｘａａ３－Ｘａａ４－Ｙ－Ａ－Ｎを有するｖｌＣＤＲ１（ここで、Ｘａａ１はＧ、Ｒ、又はＫであり、Ｘａａ２はＴ、又はＳであり、Ｘａａ３はＳ、又はＧであり、及びＸａａ４は、Ｎ、又はＨ（配列番号４３８））、配列Ｘａａ１－Ｔ－Ｎ－Ｘａａ２－Ｒ－Ａ－Ｘａａ３を有するｖｌＣＤＲ２（ここで、Ｘａａ１はＧ、又はＤであり、Ｘａａ２は、Ｋ、又はＮであり、及びＸａａ３はＰ、又はＳ（配列番号４３９））及び配列Ｘａａ１－Ｌ－Ｗ－Ｙ－Ｓ－Ｎ－Ｘａａ２－Ｗ－Ｖを有するｖｌＣＤＲ３（ここで、Ｘａａ１はＡ、又はＬであり、及びＸａａ２は、Ｌ、又はＨ（配列番号４４０））、を含有する、ＣＤ３に結合する一本鎖Ｆｖ領域（ｓｃＦｖ）；及び
ｂ）以下を含有する第二の重鎖：
ｉ）第二のＦｃドメイン；
ｉｉ）第一の可変重鎖；及び
ｉｉ）第一の可変軽鎖；
ここで、前記第一及び第二のＦｃドメインは異なっている。
【請求項５６】
以下を含有するヘテロ二量体抗体を作製する方法：
ａ）以下を含有する第一の重鎖をコードする第一の核酸を提供すること：
ｉ）以下を含有する第一の重鎖：
１　第一のＦｃドメイン；及び
２　第一の抗原に結合する一本鎖Ｆｖ領域（ｓｃＦｖ）；
ここで、前記ｓｃＦｖは荷電リンカーを含有し；並びに、
ｂ）以下を含有する第二の重鎖をコードする第二の核酸を提供すること：
ｉ）第二のＦｃドメイン；
ｉｉ）第一の可変重鎖；及び
ｃ）軽鎖を含有する第三の核酸を提供すること；
ｄ）前記第一、第二、及び第三の核酸を、第一、第二及び第三のアミノ酸配列をそれぞれ産生する宿主細胞中で発現させること；
ｅ）イオン交換カラムに、前記第一、第二及び第三のアミノ酸配列をロードすること；及び

ｆ）ヘテロ二量体分画を採取すること。

【請求項５７】

以下を含有するヘテロ二量体タンパク質を含有する組成物：

ａ）以下を含有する第一のモノマー：

ｉ）第一の変異重鎖定常領域；

ｉｉ）第一の融合パートナー；及び

ｂ）以下を含有する第二のモノマー：

ｉ）第二の変異重鎖定常領域；

ｉｉ）第二の融合パートナー；

ここで、前記第一及び第二の変異重鎖定常領域のｐＩは、少なくとも０．５ｌｏｇ離れている。

【請求項５８】

以下を含有するヘテロ二量体タンパク質を含有する組成物：

ａ）以下を含有する第一のモノマー：

ｉ）第一の変異重鎖定常領域；

ｉｉ）第一の融合パートナー；及び

ｂ）以下を含有する第二のモノマー：

ｉ）第二の変異重鎖定常領域；

ｉｉ）第二の融合パートナー；

ここで、前記第一及び第二の定常領域のＦｃ領域は、図３及び１２のアミノ酸置換のセットを含有する。

【請求項５９】

前記第一の融合パートナーが、ｓｃＦｖである、請求項５８に記載の組成物。

【請求項６０】

前記第一の融合パートナーが、可変重鎖及び軽鎖を含有する、請求項５８に記載の組成物。

【請求項６１】

前記ヘテロ二量体タンパク質が、図１Ｂ～１Ｍ並びに図２Ａ～２Ｎ、及び２Ｐ～２Ｓの構造からなる群から選択される構造を有する、請求項５７～６０のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項６２】

前記ヘテロ二量体タンパク質が、図１Ｂに記載される構造を有している、請求項６１に記載の組成物。

【請求項６３】

前記ヘテロ二量体タンパク質が、図１Ｍに記載される構造を有している、請求項６１に記載の組成物。

【請求項６４】

前記第一のモノマーが、第三の融合パートナーを含有する、請求項１～６３のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項６５】

前記第二のモノマーが、第四の融合パートナーを含有する、請求項６４に記載の組成物。

【請求項６６】

前記融合パートナーが、イムノグロブリン成分、ペプチド、サイトカイン、ケモカイン、免疫受容体及び血液因子からなる群から、独立して選択される、請求項１～６５のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項６７】

前記イムノグロブリン成分が、Ｆａｂ、ＶＨ、ＶＬ、ｓｃＦｖ、ｓｃＦｖ２、ｄＡｂからなる群から選択される、請求項６６に記載の組成物。

【請求項６８】

融合パートナーの両方が、イムノグロブリン成分である、請求項１～６７のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項６９】

前記融合パートナーのうちの１つが、ｓｃＦｖである、請求項１～６８のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項７０】

前記融合パートナーのうちの１つが、Ｆａｂである、請求項１～６９のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項７１】

１つのモノマーの重鎖のうちの少なくとも１つのＦｃドメインは、２３６Ａ、２３９Ｄ、２３９Ｅ、３３２Ｅ、３３２Ｄ、２３９Ｄ／３３２Ｅ、２６７Ｄ、２６７Ｅ、３２８Ｆ、２６７Ｅ／３２８Ｆ、２３６Ａ／３３２Ｅ、２３９Ｄ／３３２Ｅ／３３０Ｙ、２３９Ｄ、３３２Ｅ／３３０Ｌ、２３６Ｒ、３２８Ｒ、２３６Ｒ／３２８Ｒ、２４３Ｌ、２９８Ａ及び２９９Ｔからなる群から選択されるアミノ酸変異を含有する、請求項１～７０のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項７２】

各モノマーのＦｃドメインが、２３６Ａ、２３９Ｄ、２３９Ｅ、３３２Ｅ、３３２Ｄ、２３９Ｄ／３３２Ｅ、２６７Ｄ、２６７Ｅ、３２８Ｆ、２６７Ｅ／３２８Ｆ、２３６Ａ／３３２Ｅ、２３９Ｄ／３３２Ｅ／３３０Ｙ、２３９Ｄ、３３２Ｅ／３３０Ｌ、２３６Ｒ、３２８Ｒ、２３６Ｒ／３２８Ｒ、２４３Ｌ、２９８Ａ及び２９９Ｔからなる群から選択されるアミノ酸変異を含有する鎖を含有する、請求項１～７１のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項７３】

１つのモノマー重鎖の内の少なくとも１つのＦｃドメインが、４３４Ａ、４３４Ｓ、４２８Ｌ、３０８Ｆ、２５９Ｉ、４２８Ｌ／４３４Ｓ、２５９Ｉ／３０８Ｆ、４３６Ｉ／４２８Ｌ、４３６Ｉ又はＶ／４３４Ｓ、４３６Ｖ／４２８Ｌ、２５２Ｙ、２５２Ｙ／２５４Ｔ／２５６Ｅ及び２５９Ｉ／３０８Ｆ／４２８Ｌからなる群から選択されるアミノ酸変異を含有する、請求項１～７２のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項７４】

各モノマーのうちのＦｃドメインが、４３４Ａ、４３４Ｓ、４２８Ｌ、３０８Ｆ、２５９Ｉ、４２８Ｌ／４３４Ｓ、２５９Ｉ／３０８Ｆ、４３６Ｉ／４２８Ｌ、４３６Ｉ又はＶ／４３４Ｓ、４３６Ｖ／４２８Ｌ、２５２Ｙ、２５２Ｙ／２５４Ｔ／２５６Ｅ及び２５９Ｉ／３０８Ｆ／４２８Ｌからなる群から選択されるアミノ酸変異を含有する鎖を含有する、請求項１～７３のいずれか１項に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

優先権

本出願は、２０１４年1月１４日に出願された国際特許出願ＰＣＴ／ＵＳ１４／１１５４９、２０１４年1月１４日に出願された米国特許出願公開１４／１５５，３３４、２０１４年3月１１日に出願された１４／２０５，２４８、及び２０１４年3月１２日に出願された１４／２０７，４８９の一部継続出願である。さらに、本出願は、２０１３年5月１日に出願された米国特許出願公開６１／８１８，５１３、２０１３年5月1日に出願された６１／８１８，３４４、２０１３年3月１５日に出願された６１／７９４，８９６、２０１３年5月1日に出願された６１／８１８，４０１、２０１３年１２月9日に出願された６１／９１３，８７９、２０１３年１２月9日に出願された６１／９１３，８３２、２０１４年2月１０日に出願された６１／９３８，０９５、及び２０１３年１２月9日に出願された６１／９１３，８７０の優先権を主張し、それらすべては、特に、それらに開示された図面及び関連説明文、並びにアミノ酸変異に関して、その全体で参照により本明細書に明示的に援用される。

【背景技術】
【０００２】
抗体ベースの治療剤を用いて、癌及び自己免疫疾患／炎症性疾患を含む様々な疾患を治療することに成功している。しかしながら、特に、臨床効果の増強に関し、この種の薬剤に対するさらなる改善が未だ必要とされている。研究されている１つの手段としては、１つのイムノグロブリン分子が２つの異なる抗原を共捕捉するように、抗体ベースの薬剤に、追加の新規抗原結合部位を操作することである。そのような２つの異なる抗原を捕捉する非天然型又は代替抗体の形式は一般的に二重特異性抗体と呼ばれる。抗体可変領域（Ｆｖ）はかなりの多様性があるため、事実上、すべての分子を認識するＦｖを産生することが可能であり、典型的な二重特異性抗体の製造方法は、新たな可変領域の抗体への導入である。
【０００３】
二重特異性の標的化に関し、多くの代替抗体の形式が開発されてきた（Chames & Baty, 2009, mAbs 1[6]:1-9; Holliger & Hudson, 2005, Nature Biotechnology 23[9]:1126-1136;Kontermann, mAbs 4(2):182 (2012)。それらすべては参照により本明細書に援用される）。当初、二重特異性抗体は、各々が１つのモノクローナル抗体を産生する２つの細胞株を融合することにより作製されていた（Milstein et al., 1983, Nature 305:537-540）。得られたハイブリッドのハイブリドーマ又はクアドローマは二重特異性抗体を産生したが、ほんの少数の群のみであり、所望の抗体を単離するためには大掛かりな精製が必要であった。これを解決する方法が、二重特異性抗体を作製するための抗体断片の使用であった。そのような断片は全長抗体の複雑な四次構造を欠落しているため、可変軽鎖及び重鎖を、１つの遺伝子構築物に連結することができる。ダイアボディ、単鎖ダイアボディ、タンデムｓｃＦｖ、及びＦａｂ$_2$二重特異性抗体等、多くの異なる形態の抗体断片が作製された（Chames & Baty, 2009, mAbs 1[6]:1-9; Holliger & Hudson, 2005, Nature Biotechnology 23[9]:1126-1136。本明細書に参照により明示的に援用される）。これらの形式は、細菌において高レベル発現することができ、小さなサイズであるため、浸透という有益な利点を有する一方で、ｉｎ　ｖｉｖｏでは速やかに除去されてしまい、並びに、製造及び安定性に関連した製造上の難点がある。これら欠点の主な原因は、通常、その抗体断片が、その機能的特性（サイズを大きくすること、安定性を高くすること、及び血清半減期を長く維持する（すなわち、新生児Ｆｃ受容体ＦｃＲｎ）、又は精製のための結合部位として役に立つ（すなわち、プロテインＡ及びプロテインＧ）、様々なＦｃ受容体及びリガンドに対する結合、が挙げられる）に関連した抗体の定常領域を欠いていることにある。
【０００４】
さらに最近になって、二重結合を全長抗体様の形式へと操作することにより、断片をベースとした場合の二重特異性抗体の欠点に対処する試みがなされている（Wu et al., 2007, Nature Biotechnology 25[11]:1290-1297; USSN12/477,711; Michaelson et al., 2009, mAbs 1[2]:128-141; PCT/US2008/074693; Zuo et al., 2000, Protein Engineering 13[5]:361-367; USSN09/865,198; Shen et al., 2006, J Biol Chem 281[16]:10706-10714; Lu et al., 2005, J Biol Chem 280[20]:19665-19672; PCT/US2005/025472;それらすべては参照により本明細書に明示的に援用される）。これらの形式により、抗体断片二重特異性抗体の欠点の一部が克服された（主に、Ｆｃ領域を含有することによる）。ただし、これら形態の１つの顕著な難点としては、同種二量体の定常鎖の頂点に新たな抗原結合部位を築くために、新たな抗原への結合が常に二価性になるということである。
【０００５】
治療用二重特異性形式の共標的として魅力的な多くの抗原に関し、望ましい結合は、二価性ではなく一価性である。多くの免疫受容体に対し、細胞活性化は、一価性の結合相互作用の架橋により行われる。架橋のメカニズムは多くの場合、抗体／抗原の免疫複合体により調節されているか、又は標的細胞とエフェクター細胞の結合を介して調節されている。たとえば、低いアフィニティのＦｃγ受容体（ＦｃγＲ。例えば、ＦｃγＲＩＩａ、Ｆ

ｃγＲＩＩｂ及びＦｃγＲＩＩＩａ）は、抗体Ｆｃ領域に一価性で結合する。一価性の結合は、これらＦｃγＲを発現する細胞を活性化しないが、免疫複合体が形成されると、又は細胞と細胞が接触すると、受容体が架橋され、及び細胞表面上にクラスター化され、それにより活性化が導かれる。細胞殺傷の調節に与する受容体に関しては、例えばナチュラルキラー細胞（ＮＫ）上のＦｃγＲＩＩＩａは、エフェクター細胞がより強く標的細胞を捕捉した際に、受容体の架橋及び細胞の活性化が発生する（Bowles & Weiner, 2005, J Immunol Methods 304:88-99。参照により明示的に援用される）。同様に、Ｂ細胞上では、阻害性受容体であるＦｃγＲＩＩｂが、細胞表面のＢ細胞受容体（ＢＣＲ）と共に免疫複合体を形成する際にのみ、Ｂ細胞活性化が下方制御され、そのメカニズムは、可溶性ＩｇＧとＢＣＲにより認識される同抗原の免疫複合体により調節される（Heyman 2003, Immunol Lett 88[2]:157-161; Smith and Clatworthy, 2010, Nature Reviews Immunology 10:328-343。参照により明示的に援用される）。他の例としては、Ｔ細胞のＣＤ３活性化は、その関連Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）が、非常に強力な細胞と細胞のシナプスにおいて、抗原提示細胞上で抗原を担持するＭＨＣを捕捉する場合にのみ、発生する（Kuhns et al., 2006, Immunity 24:133-139）。実際には、抗ＣＤ３抗体を用いた非特異的な二価性のＣＤ３の架橋により、サイトカインストームと毒性が誘導される（Perruche et al., 2009, J Immunol 183[2]:953-61; Chatenoud & Bluestone, 2007, Nature Reviews Immunology 7:622-632。参照により明示的に援用される）。ゆえに、実際の臨床応用のためには、標的細胞殺傷転換に対する、ＣＤ３の共捕捉の好ましい様式は一価性の結合であり、それにより、共捕捉された標的が捕捉される場合にのみ、活性化がもたらされることとなる。

【０００６】

ゆえに、抗体断片から作製された二重特異性抗体には生物物理的、薬物動態的なハードルがある一方で、全長抗体様の形態から作製されたものの欠点は、主要標的抗原が存在しない状況下では、多価性に、抗原を共捕捉してしまうことであり、それによって、非特異的な活性化が発生し、毒性が発生する可能性が生じる。本発明は、異なる標的抗原を多価性に共捕捉することができる新規な二重特異性形態のセットを導入することにより、この問題を解決するものである。さらに、本発明により、抗体を含むヘテロ二量体タンパク質の形成及び精製がより可能となる、新規ヘテロ二量体変異が開示される。

【発明の概要】

【０００７】

１つの態様において、本発明により、第一の変異Ｆｃドメイン及び第一の抗原結合ドメインを含有する第一の重鎖定常ドメインを含有する第一のモノマー、及び第二の変異Ｆｃドメイン及び第二の抗原結合ドメインを含有する第二の重鎖定常ドメインを含有する第二のモノマー、を含有するヘテロ二量体抗体が開示される。

【０００８】

さらなる態様において、ヘテロ二量体抗体は、第一のＦｃドメイン及び第一の抗原に結合する一本鎖Ｆｖ領域（ｓｃＦｖ）を含有する重鎖を含有する第一のモノマーを含有し、ここで、当該ｓｃＦｖは、荷電ｓｃＦｖリンカーを含有する。ヘテロ二量体抗体はさらに、第二のＦｃドメイン及び第一の可変重鎖及び第一の軽鎖を含有する第一の重鎖を含有する第二のモノマー、を含有する。さらなる態様において、この荷電リンカーは、３～８の正電荷、又は３～８の負電荷のいずれかを有しており、及び図９に示されるリンカーからなる群から選択される。

【０００９】

さらなる態様において、本発明により、ヒトＦｃドメインと比較して、第一の変異Ｆｃドメイン；及び第一の抗原に結合する第一の抗原結合ドメインを含有する第一の重鎖配列；並びに、ヒトＦｃドメインと比較して第二の変異Ｆｃドメイン；及び第二の抗原と結合する第二の抗原ドメインを含有する第二の重鎖配列、を含有する第一のモノマーを含有し、ここで、当該第一及び第二のＦｃドメインは、図３に示されるアミノ酸セットからなる群から選択されるアミノ酸置換のセットを含有する、ヘテロ二量体抗体組成が開示される。

【００１０】
　さらなる態様において、本発明により、ヒトＦｃドメインと比較して第一の変異Ｆｃドメインを含有する第一の重鎖配列；及び第一の抗原に結合する第一の抗原結合ドメイン；及びヒトＦｃドメインと比較して第二の変異Ｆｃドメインを含有する第二の重鎖配列；及びＣＤ１９に結合する第二の抗原結合ドメイン、を含有する第一のモノマーを含有するヘテロ二量体抗体組成物が開示される。第二の抗原結合ドメインは、Ｈ１．２２７（配列番号Ｘ）のアミノ酸配列を含有する可変重鎖ドメイン、及びＬ１．１９８（配列番号Ｘ）のアミノ酸配列及び図２１に示される１．１９９（配列番号Ｘ）のアミノ酸配列からなる群から選択される可変軽鎖を含有する。
【００１１】
　さらなる態様において、本発明により、ヒトＦｃドメインと比較して、第一の変異Ｆｃドメイン、配列Ｔ－Ｙ－Ａ－Ｍ－Ｘａａ１を有するｖｈＣＤＲ１（ここで、Ｘａａ１はＮ、Ｓ、又はＨ（配列番号４３５））、配列Ｒ－Ｉ－Ｒ－Ｓ－Ｋ－Ｘａａ１－Ｎ－Ｘａａ２－Ｙ－Ａ－Ｔ－Ｘａａ３－Ｙ－Ｙ－Ａ－Ｘａａ４－Ｓ－Ｖ－Ｋ－Ｇを有するｖｈＣＤＲ２（ここで、Ｘａａ１はＹ、又はＡであり、Ｘａａ２はＮ、又はＳであり、Ｘａａ３はＹ、又はＡであり、及びＸａａ４はＤ、又はＡ（配列番号４３６））、配列Ｈ－Ｇ－Ｎ－Ｆ－Ｇ－Ｘａａ１－Ｓ－Ｙ－Ｖ－Ｓ－Ｗ－Ｆ－Ｘａａ２－Ｙを有するｖｈＣＤＲ３（ここでＸａａ１はＮ、Ｄ、又はＱであり、及びＸａａ２はＡ、又はＤ（配列番号４３７））、配列Ｘａａ１－Ｓ－Ｓ－Ｔ－Ｇ－Ａ－Ｖ－Ｔ－Ｘａａ２－Ｘａａ３－Ｘａａ４－Ｙ－Ａ－Ｎを有するｖｌＣＤＲ１（ここで、Ｘａａ１はＧ、Ｒ、又はＫであり、Ｘａａ２はＴ、又はＳであり、Ｘａａ３はＳ、又はＧであり、及びＸａａ４は、Ｎ、又はＨ（配列番号４３８））、配列Ｘａａ１－Ｔ－Ｎ－Ｘａａ２－Ｒ－Ａ－Ｘａａ３を有するｖｌＣＤＲ２（ここで、Ｘａａ１はＧ、又はＤであり、Ｘａａ２は、Ｋ、又はＮであり、及びＸａａ３はＰ、又はＳ（配列番号４３９））及び配列Ｘａａ１－Ｌ－Ｗ－Ｙ－Ｓ－Ｎ－Ｘａａ２－Ｗ－Ｖを有するｖｌＣＤＲ３（ここで、Ｘａａ１はＡ、又はＬであり、及びＸａａ２は、Ｌ、又はＨ（配列番号４４０））を含有する配列を有する高ＣＤ３可変領域を含有する第一の抗原結合ドメイン、を含有する第一の重鎖配列を含有する第一のモノマーを含有するヘテロ二量体抗体組成物が開示される。ヘテロ二量体抗体はさらに、ヒトＦｃドメインと比較して、第二の変異Ｆｃドメイン；並びに、Ｈ１．２２７（配列番号Ｘ）のアミノ酸配列を含有する可変重鎖ドメイン、及びＬ１．１９８（配列番号Ｘ）のアミノ酸配列及び図２１に示される１．１９９（配列番号Ｘ）のアミノ酸配列からなる群から選択される可変軽鎖を含有する抗Ｃ１９抗原結合ドメインを含有する、第二の重鎖配列を含有する第二のモノマーを含有する。
【００１２】
　さらなる態様において、本発明により、第一の変異Ｆｃドメインを含有する重鎖；及び第一の抗原に結合する一本鎖Ｆｖ領域（ｓｃＦｖ）を含有する第一のモノマー（ここで、ｓｃＦｖは、荷電リンカーを含有する）；第二の変異Ｆｃドメイン及び第一の可変重鎖を含有する第一の重鎖を含有する第二のモノマー（第二のモノマーは、第一の軽鎖も含有する）、を含有するヘテロ二量体抗体が提示され、ここで、第一及び第二の変異Ｆｃドメインは、図７に示されるものからなる群から選択されるアミノ酸置換（複数含む）を含有する。
【００１３】
　さらなる態様において、本発明により、配列Ｔ－Ｙ－Ａ－Ｍ－Ｘａａ１を有するｖｈＣＤＲ１（ここで、Ｘａａ１はＮ、Ｓ、又はＨ（配列番号４３５））、配列Ｒ－Ｉ－Ｒ－Ｓ－Ｋ－Ｘａａ１－Ｎ－Ｘａａ２－Ｙ－Ａ－Ｔ－Ｘａａ３－Ｙ－Ｙ－Ａ－Ｘａａ４－Ｓ－Ｖ－Ｋ－Ｇを有するｖｈＣＤＲ２（ここで、Ｘａａ１はＹ、又はＡであり、Ｘａａ２はＮ、又はＳであり、Ｘａａ３はＹ、又はＡであり、及びＸａａ４はＤ、又はＡ（配列番号４３６））、配列Ｈ－Ｇ－Ｎ－Ｆ－Ｇ－Ｘａａ１－Ｓ－Ｙ－Ｖ－Ｓ－Ｗ－Ｆ－Ｘａａ２－Ｙを有するｖｈＣＤＲ３（ここでＸａａ１はＮ、Ｄ、又はＱであり、及びＸａａ２はＡ、又はＤ（配列番号４３７））、配列Ｘａａ１－Ｓ－Ｓ－Ｔ－Ｇ－Ａ－Ｖ－Ｔ－Ｘａａ２－Ｘａ

ａ３－Ｘａａ４－Ｙ－Ａ－Ｎを有するｖｌＣＤＲ１（ここで、Ｘａａ１はＧ、Ｒ、又はＫであり、Ｘａａ２はＴ、又はＳであり、Ｘａａ３はＳ、又はＧであり、及びＸａａ４は、Ｎ、又はＨ（配列番号４３８））、配列Ｘａａ１－Ｔ－Ｎ－Ｘａａ２－Ｒ－Ａ－Ｘａａ３を有するｖｌＣＤＲ２（ここで、Ｘａａ１はＧ、又はＤであり、Ｘａａ２は、Ｋ、又はＮであり、及びＸａａ３はＰ、又はＳ（配列番号４３９））及び配列Ｘａａ１－Ｌ－Ｗ－Ｙ－Ｓ－Ｎ－Ｘａａ２－Ｗ－Ｖを有するｖｌＣＤＲ３（ここで、Ｘａａ１はＡ、又はＬであり、及びＸａａ２は、Ｌ、又はＨ（配列番号４４０））を含有する第一の抗原結合ドメインを含有する第一のモノマーを含有するヘテロ二量体抗体組成物が開示される。第一のモノマーはまた、ヒトＦｃドメインに対し、第一の変異Ｆｃドメインを含有する第一の重鎖配列を含有する。ヘテロ二量体抗体はまた、第二の抗原結合ドメイン；及びヒトＦｃドメインに対して第二の変異Ｆｃドメインを含有する第二の重鎖配列、を含有する第二のモノマーを含有し、ここで、第一及び第二の変異Ｆｃドメインは、異なるアミノ酸配列を有する。一部の実施態様において、抗ＣＤ３可変領域は、配列Ｔ－Ｙ－Ａ－Ｍ－Ｘａａ１を有するｖｈＣＤＲ１（ここで、Ｘａａ１はＮ、Ｓ、又はＨ（配列番号４３５））、配列Ｒ－Ｉ－Ｒ－Ｓ－Ｋ－Ｘａａ１－Ｎ－Ｘａａ２－Ｙ－Ａ－Ｔ－Ｘａａ３－Ｙ－Ｙ－Ａ－Ｘａａ４－Ｓ－Ｖ－Ｋ－Ｇを有するｖｈＣＤＲ２（ここで、Ｘａａ１はＹ、又はＡであり、Ｘａａ２はＮ、又はＳであり、Ｘａａ３はＹ、又はＡであり、及びＸａａ４はＤ、又はＡ（配列番号４３６））、配列Ｈ－Ｇ－Ｎ－Ｆ－Ｇ－Ｘａａ１－Ｓ－Ｙ－Ｖ－Ｓ－Ｗ－Ｆ－Ｘａａ２－Ｙを有するｖｈＣＤＲ３（ここでＸａａ１はＮ、Ｄ、又はＱであり、及びＸａａ２はＡ、又はＤ（配列番号４３７））、配列Ｘａａ１－Ｓ－Ｓ－Ｔ－Ｇ－Ａ－Ｖ－Ｔ－Ｘａａ２－Ｘａａ３－Ｘａａ４－Ｙ－Ａ－Ｎを有するｖｌＣＤＲ１（ここで、Ｘａａ１はＧ、Ｒ、又はＫであり、Ｘａａ２はＴ、又はＳであり、Ｘａａ３はＳ、又はＧであり、及びＸａａ４は、Ｎ、又はＨ（配列番号４３８））、配列Ｘａａ１－Ｔ－Ｎ－Ｘａａ２－Ｒ－Ａ－Ｘａａ３を有するｖｌＣＤＲ２（ここで、Ｘａａ１はＧ、又はＤであり、Ｘａａ２は、Ｋ、又はＮであり、及びＸａａ３はＰ、又はＳ（配列番号４３９））及び配列Ｘａａ１－Ｌ－Ｗ－Ｙ－Ｓ－Ｎ－Ｘａａ２－Ｗ－Ｖを有するｖｌＣＤＲ３（ここで、Ｘａａ１はＡ、又はＬであり、及びＸａａ２は、Ｌ、又はＨ（配列番号４４０））を含有する。

【００１４】

本発明のさらなる態様において、第一の変異重鎖定常領域及び第一の融合パートナーを含有する第一のモノマー；並びに、第二の変異重鎖定常領域及び第二の融合パートナーを含有する第二のモノマー、を含有するヘテロ二量体タンパク質を開示し、ここで、第一及び第二の定常領域のＦｃ領域は、図３及び図１２からのアミノ酸置換のセットを含有する。一部の例において、第一のモノマーは、第三の融合パートナーを含有し、及び任意選択的に、第二のモノマーは、第四の融合パートナーを含有する。融合パートナーは、独立して、イムノグロブリン成分、ペプチド、サイトカイン、ケモカイン、免疫受容体、及び血液因子からなる群から選択される。一部の例において、イムノグロブリン成分は、Ｆａｂ、ＶＨ、ＶＬ、ｓｃＦｖ、ｓｃＦｖ２、ｄＡｂからなる群から選択される。

【００１５】

多くの態様において、第一及び第二の変異Ｆｃドメインのうちの１つは、図６、７及び／又は１２に示されるものからなる群から選択されるアミノ酸置換（複数含む）を含有する。一部の態様において、第一の抗原結合ドメインは、第一の重鎖定常ドメインに共有結合されたｓｃＦｖである。さらなる態様において、ヘテロ二量体抗体は、図１Ｂ～１Ｌ、及び２Ａ～２Ｍの構造から選択される構造を有している。さらなる態様において、ヘテロ二量体抗体の第一及び／又は第二のＦｃドメインはさらに、４３４Ａ、４３４Ｓ、４２８Ｌ、３０８Ｆ、２５９Ｉ、４２８Ｌ／４３４Ｓ、２５９Ｉ／３０８Ｆ、４３６Ｉ／４２８Ｌ、４３６Ｉ又はＶ／４３４Ｓ、４３６Ｖ／４２８Ｌ、２５２Ｙ、２５２Ｙ／２５４Ｔ／２５６Ｅ、２５９Ｉ／３０８Ｆ／４２８Ｌ、２３６Ａ、２３９Ｄ、２３９Ｅ、３３２Ｅ、３３２Ｄ、２３９Ｄ／３３２Ｅ、２６７Ｄ、２６７Ｅ、３２８Ｆ、２６７Ｅ／３２８Ｆ、２３６Ａ／３３２Ｅ、２３９Ｄ／３３２Ｅ／３３０Ｙ、２３９Ｄ、３３２Ｅ／３３０Ｌ、２３６Ｒ、３２８Ｒ、２３６Ｒ／３２８Ｒ、２３６Ｎ／２６７Ｅ、２４３Ｌ、２９８Ａ及

び２９９Ｔからなる群から選択されるアミノ酸置換（複数含む）を含有する。一部の態様において、第一及び第二の変異Ｆｃドメインのうちの１つは、３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑのアミノ酸置換を含有し、他方は、３６８Ｄ／３７０Ｓのアミノ酸置換を含有する。これら抗体はさらに、図７にリストアップされるものからなる群から選択されるアミノ酸置換（複数含む）を含有しても良い。

【００１６】

本発明のさらなる態様において、本発明のヘテロ二量体タンパク質及び抗体を産生する核酸、発現ベクター及び宿主細胞が開示される。

【００１７】

本発明のさらなる態様において、本発明のヘテロ二量体タンパク質及び抗体をコードする核酸を含有する宿主細胞を、当該ヘテロ二量体が産生され、及び回収される条件下で培養することによる、本発明のヘテロ二量体タンパク質の製造方法が開示される。

【００１８】

本発明のさらなる態様において、第一の抗原に結合する一本鎖Ｆｖ領域（ｓｃＦｖ）及び第一のＦｃドメインを含有する第一の重鎖を含有する第一の重鎖をコードする第一の核酸を提供すること（ここで、前記ｓｃＦｖは、荷電リンカーを含有する）；及び第二のＦｃドメイン　第一の可変重鎖を含有する第二の重鎖をコードする第二の核酸を提供すること；及び軽鎖を含有する第三の核酸を提供すること、を含有する、本発明のヘテロ二量体抗体を作製する方法が開示される。当該方法はさらに、第一、第二及び第三のアミノ酸配列を産生するために、それぞれ、宿主細胞中で、第一、第二、及び第三の核酸を発現すること、第一、第二、第三のアミノ酸配列をイオン交換カラムにロードすること；及びヘテロ二量体分画を採取すること、を含む。

【００１９】

さらなる態様において、本発明により、本明細書のヘテロ二量体抗体又はタンパク質を投与することによる、その必要のある個体を治療する方法が開示される。

【図面の簡単な説明】

【００２０】

ヘテロ二量体化の形式及び変異

【図１】１Ａ～１Ｍは、ヘテロ二量体Ｆｃ融合タンパク質並びにヘテロ二量体抗体を含有する、多くのヘテロ二量体タンパク質形式を示す。図１Ａは、４つの可能性のある融合パートナーである、Ａ、Ｂ、Ｃ及びＤを有する二量体Ｆｃ領域の基本的コンセプトを示す。Ａ、Ｂ、Ｃ及びＤは任意選択的に、及び独立して、イムノグロブリンドメイン（複数含む）（例えば、Ｆａｂ、ｖＨ、ｖＬ、ｓｃＦｖ、ｓｃＦｖ$_2$、ｓｃＦａｂ、ｄＡｂ等）、ペプチド（複数含む）、サイトカイン（例えば、ＩＬ－２、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２、ＧＣＳＦ、ＧＭ－ＣＳＦ等）、ケモカイン（複数含む）（例えば、ＲＡＮＴＥＳ、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１２等）、ホルモン（複数含む）（例えば、ＦＳＨ、成長ホルモン）、免疫受容体（複数含む）（例えば、ＣＴＬＡ－４、ＴＮＦＲ１、ＴＮＦＲＩＩ、他のＴＮＦＳＦ、他のＴＮＦＲＳＦ等）、及び血液因子（複数含む）（例えば、第ＶＩＩ因子、第ＶＩＩＩ因子、第ＩＸ因子等）から選択される。白色又は黒色のドメインは、本明細書に概要されるヘテロ二量体化変異を用いて操作されているものである。図１Ｂは、「三重Ｆ」形式を示す（場合によって、以下に検討される「栓抜き型」構造とも呼称される）。図１Ｃは、Ｆａｂモノマーに付加された他のｓｃＦｖを有する「三重Ｆ」構造を示す（これは、図１Ｆと共に、さらにより大きな分子量差を有する）。図１Ｄは、ｓｃＦｖモノマーに付加された他のｓｃＦｖを有する「三重Ｆ」を示す。図１Ｅは、「３つのｓｃＦｖ」形式を示す。図１Ｆは、Ｆａｂモノマーに付加された追加のＦａｂを示す。図１Ｇは、ｓｃＦｖモノマーのうちの１つに接続されたＦａｂを示す。図１Ｈ～１Ｌは、「三重Ｆ」形式の「高度な多重特異性」の実施態様のさらなる型を示し、すべて、ｓｃＦｖを含有する１つのモノマーを伴う（及びそれらすべて、ヘテロ二量体の精製に利用することができる分子量差を有している）。図１Ｈは、２つの異なる抗原に結合する「Ｆａｂ－Ｆｖ」形式を示し、図１Ｉは、１つの抗原に結合する「Ｆａｂ－Ｆｖ」形式を示す（例えば、

抗原１に対する二価性の結合）。図１Ｊ及び１Ｋは、同様の二価性又は一価性の追加の抗原結合を有する「Ｆｖ－Ｆａｂ」形式を示す。図１Ｌは、第二のｓｃＦｖに付加されたＣＨ１－ＣＬを有する１つのモノマーを示す。図１Ｍは、二重ｓｃＦｖ形式を示す。一部の実施態様において、三重Ｆ形式は好ましくない。

【図２】２Ａ～２Ｕは、様々な多重特異性（例えば、ヘテロ二量体化）の形式、及び本発明において用いることができる様々なタイプのヘテロ二量体化変異の組み合わせを示す（これらは場合によって、本明細書において、「ヘテロ二量体スキャホールド」と呼称される）。これらすべての形式は、Ｆｃ領域における追加の変異（「欠落」又は「ノックアウト」変異（図７）、ＦｃγＲ（ＦｃγＲＩＩｂ、ＦｃγＲＩＩＩａ等）結合を変えるＦｃ変異、ＦｃＲｎ受容体への結合を変えるＦｃ変異等）（以下に詳述される）を含有しうることにさらに注記されたい。図２Ａは、本明細書のすべてのヘテロ二量体化形式に関し、二重ｓｃＦｖ－Ｆｃ形式が、例えばpI変異、ｋｎｏｂｓ　ｉｎ　ｈｏｌｅｓ（ＫＩＨ、本明細書において、立体構造変異又は「ねじれ」変異とも呼称される）、電荷対（立体構造変異のサブセット）、等配電子変異、及びヒトＩｇＧ及びＩｇＡのＣＨ３ドメインは互いに結合しないという事実に基づいたＳＥＥＤ体（「鎖交換操作ドメイン（ｓｔｒａｎｄ－ｅｘｃｈａｎｇｅ　ｅｎｇｉｎｅｅｒｅｄ　ｄｏｍａｉｎ）」、Klein et al., mAbs 4:6 653-663 (2012) and Davis et al, Protein Eng Des Sel 2010 23:195-202を参照のこと）等のヘテロ二量体化変異を含有することができることを示す。図２Ｂは、再度、様々なヘテロ二量体化変異の選択とともに、二重特異性ＩｇＧを示す。図２Ｃは、２つの異なる可変重鎖ドメイン及び可変軽鎖ドメインを利用する「片腕型」のＤＶＤ－Ｉｇを示す。図２Ｄも、「空の腕」よりも、可変重鎖及び軽鎖が反対側の重鎖上にあることを除き、同様である。図２Ｅは、通常、「ｍＡｂ－Ｆｖ」と呼称される。図２Ｆは、多重ｓｃＦｖ－形式を示し、当業者に認識されているように、及び本明細書に検討される「Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄ」形式と同様に、任意の数の関連ｓｃＦｖ（又はその点に関しては、任意の他のリガンド結合又は機能性）であってもよい。ゆえに、図２Ｆは、１、２、３又は4つのｓｃＦｖを有してもよい（例えば、二重特異性に対しては、ｓｃＦｖは、「シス」もしくは「トランス」であってもよく、又は分子の１つの「末端」上に両方があってもよい）。図２Ｇは、２つの異なる重鎖により形成されたＦａｂを有するヘテロ二量体ＦａｂＦｃを示し、１つは、重鎖Ｆａｂ配列を含有し、及び他方は、軽鎖Ｆａｂ配列を含有する。図２Ｈは、「片腕型Ｆａｂ－Ｆｃ」を示し、１つの重鎖がＦａｂを含有する。図２Ｉは、「片腕型ｓｃＦｖ－Ｆｃ」を示し、ここで、１つの重鎖Ｆｃは、ｓｃＦｖを含有し、及び他方の重鎖は、「空」である。図２Ｊは、ｓｃＦｖ－ＣＨ３を示し、ここで、重鎖ＣＨ３領域のみが用いられ、各々が自身のｓｃＦｖを有している。図２Ｋは、ｍＡｂ－ｓｃＦｖを示し、ここで、分子の一端が、抗原を二価性に捕捉し、重鎖のうちの１つのｓｃＦｖを用いて一価性に捕捉する。図２Ｌは、両方の重鎖がさらなるｓｃＦｖを含有している点を除き、同じ構造を示しており、同じ抗原又は異なる抗原のいずれかに結合することができる。図２Ｍは、「ＣｒｏｓｓＭａｂ」構造を示し、２つの異なる軽鎖による多重構造の問題点が、Ｆａｂ部分の配列を切り替えることにより対処されている。図２Ｎは、ｓｃＦｖを示し、図２Ｏは、本明細書に概要されるリンカーにより連結されている「ＢｉＴＥ」又はｓｃＦｖ－ｓｃＦｖであり、図２ＰはＤＡＲＴを示し、図２ＱはＴａｎｄＡｂを示し、及び図２Ｒはダイアボディを示す。図２Ｓ、図２Ｔ及び図２Ｕは、本発明に用途が見出されるさらなる代替スキャホールド形式を示す。

【図３】本発明のヘテロ二量体タンパク質における使用に対する、多くの適切なヘテロ二量体化変異（ねじれ／立体構造変異、等配電子変異、ｐI変異、ＫＩＨ変異等を含む）を示す。本明細書の全てのヘテロ二量体構造に関し、任意選択的に及び独立して、並びに、ヘテロ二量体スキャホールドにおける任意の組み合わせにおいて、これらヘテロ二量体化変異の各セットを組み合わせることができる。モノマー１リストの最後の変異は、等配電子ｐＩ変異であり、通常、対又はセットで用いられることはない。この場合においては、他のモノマーを改変することなく、１つのモノマーを操作してｐＩを増加又は減少させる。ゆえに、「モノマー１」のリスト中に示されてはいるが、これらは、「鎖状構造らしさ

」を維持しつつ、適切なモノマーに組み込まれることができる。すなわち、重要なことは、立体構造リスト中の「モノマー１」変異としてリストアップされている変異は、ｐＩリスト中の「モノマー２」の変異と交差することができるが、モノマー対の「鎖状構造らしさ」はそのままに保たれているということである。すなわち、関連付けられている「モノマー」リストに関わらず、任意のセットを、任意の他のセットと組み合わせることができ（以下に詳述される）、ヘテロ二量体タンパク質精製のためにｐＩ変異が用いられる場合、「ｐＩの鎖状構造らしさ」もまた保存される；例えば、電荷を図らずも変えてしまうねじれ変異がある場合、それらは、正しい鎖上でｐＩ変異と対形成される；ｐＩの増加をもたらすねじれ変異は、増加ｐＩ変異を有するモノマーに付加される。これは、荷電ｓｃＦｖリンカーの付加に対しても同様であり；その場合、本明細書により詳述されるように、正しく荷電されたｓｃＦｖリンカーが、正しいモノマーに付加され、ｐＩ差が保持される。さらに、アミノ酸変異の各対（又は１つのモノマーが操作されている場合）は、任意選択的に、及び独立して、任意のヘテロ二量体タンパク質に含まれ、又は除外されることができ、並びに、任意選択的に、及び独立して、組み合わされることができる。

【図４】Ａ、Ｂ及びＣは、本発明における用途が特に見出される、図３のヘテロ二量体化変異のサブセットを示す。

【図５】図３のヘテロ二量体化変異のサブセットを示す。

【図６】アイソタイプ変異抗体定常領域及び等配電子変異抗体定常領域、及びそれら各々の置換のリストを示す。ｐＩ＿（－）は、低いｐＩ変異を示し、一方、ｐＩ＿（＋）は、高いｐＩ変異を示す。これらは、任意選択的に、及び独立して、本発明の他のヘテロ二量体化変異を組み合わせることができる。

【図７】ＦｃγＲ受容体の一部又はすべてに対する結合を減少させるための、多くの適切な「ノックアウト」（ＫＯ）変異を示す。本明細書の多くの変異（すべてではない）に対して、これらＫＯ変異は、独立して、及び任意選択的に、図３５に示されるセット内と、及び本明細書に概要される任意のヘテロ二量体化変異（立体構造変異及びｐＩ変異を含む）の両方と組み合わせることができる。例えば、Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌは、リストの任意の他の一重又は二重変異と組み合わせることができる。さらに、一部の実施態様においては、両方のモノマーが同じＫＯ変異を含有することが好ましいが、異なるモノマーに異なるＫＯ変異を組み合わせることも可能であり、並びに、１つのモノマーのみがＫＯ変異（複数含む）を含有することも可能である。「ノックアウト」又は「欠落」変異に関し、ＵＳＳＮ　６１／９１３，８７０の図面及び説明に関する参照がなされ、それらすべてがその全体において参照において明示的に援用される。

【図８】多くの抗ＣＤ３ｓｃＦｖ操作ジスルフィドを示す。

【図９】構成要素として１以上のｓｃＦｖを用いる、ヘテロ二量体タンパク質のｐＩの増加又は減少における用途が見出される多くの荷電ｓｃＦｖリンカーを示す。１つの電荷を有する１つのｓｃＦｖリンカーの先行技術は、Whitlow et al., Protein Engineering 6(8):989-995 (1993)にあり、「Ｗｈｉｔｌｏｗ」として呼称されている。このリンカーは、ｓｃＦｖにおける、凝集の低下及びタンパク分解性の安定性を増強するために用いられていたことに注記されたい。

【図１０】Ａ及びＢは、本発明の使用に可能性のあるヘテロ二量体変異（アイソタイプ変異を含む）の追加のリストである。

【図１１】ヘテロ二量体形式、ヘテロ二量体化変異（ｐＩ変異と立体構造変異（電荷対変異を含む）に分けられる）、Ｆｃ変異、ＦｃＲｎ変異及び組み合わせの可能性のある可能性のマトリクスを示す。凡例Ａは、適切なＦｃＲｎ変異である：４３４Ａ、４３４Ｓ、４２８Ｌ、３０８Ｆ、２５９Ｉ、４２８Ｌ／４３４Ｓ、２５９Ｉ／３０８Ｆ、４３６Ｉ／４２８Ｌ、４３６Ｉ又はＶ／４３４Ｓ、４３６Ｖ／４２８Ｌ、２５２Ｙ、２５２Ｙ／２５４Ｔ／２５６Ｅ及び２５９Ｉ／３０８Ｆ／４２８Ｌ。すなわち、図１Ｂの三重Ｆ形式は、これらＦｃＲｎ変異の内の任意のものを、いずれか、又は両方のモノマー配列上に有することができる。明確に述べれば、各重鎖は異なっているため、ＦｃＲｎ変異（並びにＦｃ変異）は、１つ又は両方のモノマーに存在することができる。凡例Ｂは、適切なＦｃ変異で

ある：２３６Ａ、２３９Ｄ、２３９Ｅ、３３２Ｅ、３３２Ｄ、２３９Ｄ／３３２Ｅ、２６７Ｄ、２６７Ｅ、３２８Ｆ、２６７Ｅ／３２８Ｆ、２３６Ａ／３３２Ｅ、２３９Ｄ／３３２Ｅ／３３０Ｙ、２３９Ｄ、３３２Ｅ／３３０Ｌ、２３６Ｒ、３２８Ｒ、２３６Ｒ／３２８Ｒ、２３６Ｎ／２６７Ｅ、２４３Ｌ、２９８Ａ及び２９９Ｔ。（追加の適したＦｃ変異は、ＵＳ　２００６／００２４２９８の図４１にあり、その図及び説明文は、その全体で参照により本明細書に援用されることに注記されたい）。本明細書の一部の場合において、「ノックアウト」又は「欠落」変異は、例えば図７に示されるように用いられ、及びそれらは、Ｆｃ変異の定義に含まれる。ＦｃＲｎ変異に関しては、Ｆｃ変異は、いずれかの鎖に存在することができる。凡例のＣは、適したｐＩ変異であり、これらは、簡潔さのために図３及び１２から引用されているが、ｐＩ変異に対する「鎖状構造らしさ」が存在することを再度理解されたい。凡例のＤは、適した立体構造変異であり（電荷対変異を含む）；これらは、簡潔さのために図３、及び１２から再度引用されているが、立体構造変異に対する「鎖状構造らしさ」が存在することを再度理解されたい。凡例のＥは、以下の可能性のある組み合わせを反映しているものであり、各変異は、独立して、及び任意選択的に、再度、適切な凡例の源から組み合わせられている：１）ｐＩ変異＋ＦｃＲｎ変異；２）ｐＩ変異＋Ｆｃ変異；３）ｐＩ変異＋ＦｃＲｎ変異＋Ｆｃ変異；４）立体構造変異＋ＦｃＲｎ変異；５）立体構造変異＋Ｆｃ変異；６）立体構造変異＋ＦｃＲｎ変異＋Ｆｃ変異；７）ｐＩ変異＋立体構造変異＋ＦｃＲｎ変異；８）ｐＩ変異＋立体構造変異＋　Ｆｃ変異；９）ｐＩ変異＋立体構造変異＋ＦｃＲｎ変異＋Ｆｃ変異；及び１０）ｐＩ変異＋立体構造変異。これらの組み合わせのすべて、及び任意のものは、任意選択的に、いずれか、又は両方のモノマーのノックアウト／欠落変異を含有又は除外することができることに注記されたい。

【図１２】Ａ～Ｊは、追加のヘテロ二量体化変異の対を示す。本発明の個別配列

【図１３】本発明及びＩｇＧ１／Ｇ２融合に用いられる野生型定常領域のアミノ酸配列を示す。

【図１４】Ａ～ＹＹは、安定性－最適化されたヒト化抗ＣＤ３変異ｓｃＦｖ、可変重鎖配列及び可変軽鎖配列のアミノ酸配列を示す。（第一の配列は、精製を容易にするためのヒスチジンタグ化されていることにも注記されたい）。ＣＤＲは下線を引いてある。最適化された可変及び最適化された軽鎖（並びにｓｃＦｖ鎖）の安定性の増加は、フレームワーク領域並びにＣＤＲに起因するものであってもよいことを理解されたい。ゆえに、それらは別々にナンバリングされているが、可変領域全体の開示には、フレームワーク領域の開示も含まれることを理解されたい。さらに、ｓｃＦｖリンカーはグレーで示されている。各ｓｃＦｖリンカーは、図５に示される荷電ｓｃＦｖリンカーと置換されてもよい。すなわち、正又は負のいずれであっても、任意の荷電ｓｃＦｖリンカー（図５に示されるものを含む）は、図３Ａ～３ＹＹに強調された領域に対し置換されることができる。

【図１５】Ａ～Ｉは、本発明に有用なすべてのＣＤ３　ｖｈＣＤＲ１～３及びｖｌＣＤＲ１～３配列に関する情報を示す。コンセンサスＣＤＲの配列は、図の最後に示す。図６は示す。

【図１６】荷電リンカーが付加されたＸＥＮＰ１２９１２（ＣＤ３　ｓｃＦｖ＋ジスルフィド）である、ＸＥＮＰ１３７９０の配列を示す。

【図１７】Ａ、Ｂ及びＣ。Ａは、２つの異なる三重Ｆの実施態様を示す。Ｂ及びＣは、図１７Ａの三重Ｆ実施態様の配列を示す。

【図１８】本発明の好ましい実施態様の配列を示す。可変領域は下線を引いてあり、荷電ｓｃＦｖリンカーはグレーである。

【図１９】Ａ及びＢ。安定性－最適化されたヒト化抗ＣＤ１９変異ｓｃＦｖに対するＴｍ及びＴｍにおける変化。アミノ酸のナンバリングはＫａｂａｔのナンバリングである。図１９Ａは、ＤＳＦ（示差走査蛍光光度法）により、０．２ｍｇ／ｍｌの濃度で測定された安定性－最適化されたヒト化抗ＣＤ１９変異ｓｃＦｖのものであり、図１９Ｂは０．４ｍｇ／ｍｌで行われたものである。

【図２０】Ａ～Ｋ。安定性－最適化されたヒト化抗ＣＤ１９変異ｓｃＦｖ、可変重鎖及び

可変軽鎖配列のアミノ酸配列である。（第一の配列は、精製を容易にするためのヒスチジンタグ化されていることにも注記されたい）。最適化された可変及び最適化された軽鎖（並びにｓｃＦｖ鎖）の安定性の増加は、フレームワーク領域並びにＣＤＲに起因するものであってもよいことを理解されたい。ゆえに、それらは別々にナンバリングされているが、可変領域全体の開示には、フレームワーク領域の開示も含まれることを理解されたい。

【図２１】安定化された抗ＣＤ１９Ｆｖ領域を示す。

【図２２】Ａ及びＢは、二重ｓｃＦｖ構築物を示す（例えば、図１Ｍに示されている）

【図２３】Ａ及びＢは、「栓抜き型」構築物を示す（例えば、図１Ｂに示されている）

【図２４】Ａ～Ｋは、等配電子ヘテロ二量体化変異を含む、本発明の追加の配列を示す。

データマテリアル

【図２５】安定化抗ＣＤ１９可変領域－標識抗ＣＤ１９　ＩｇＧ１（１μｇ／ｍＬ）との競合結合。

【図２６】二重ｓｃＦｖ－Ｆｃ形式、抗ＣＤ３／抗ＣＤ１９対と、同じｓｃＦｖを使用しているが、Ｆｃ領域は無い、「ＢｉＴＥ」形式の特徴解析及び比較を示す。示されるように、二重ｓｃＦｖ－Ｆｃは、ＢｉＴＥ形式よりも効果は少ないが、Ｆｃ領域の付加により、マウスにおいて１０倍まで半減期が延長される。

【図２７】ＲＴＣＣテストにおける、カニクイザル抗原と各々交差反応するｓｃＦｖ部分を示す。すなわち、形式間の有効性の差（二重ｓｃＦｖ－ＦｃとＢｉＴＥ）は、カニクイザルへと持ち越される。

【図２８】半減期の差も、２つの形式間でカニクイザルへと持ち込まれることを示す。二重ｓｃＦｖ－Ｆｃは、示されるように３つの異なる濃度で用いられた。

【図２９】サルにおける薬力学的予測を示す（ＥＣ５０よりも高い血清濃度期間は、ＢｉＴＥよりも二重ｓｃＦｖ－Ｆｃのほうが長い（２～３日に対して、２～３週））。

【図３０】二重ｓｃＦｖ－Ｆｃ二重特異性形式を用いた場合の、広範で延長されたＢ細胞殺傷を示す。この形式によってＰＫが延長されることにより、１４日まで、Ｂ細胞枯渇が延長された。

【図３１】抗ＣＤ３／抗ＣＤ１９ｓｃＦｖ－Ｆｃ部分の安定性操作を示す。希少アミノ酸を特定及び置換すること、独特な接触残基を有するアミノ酸を特定及び置換すること、リンカーを操作し、及びＶＬ－ＶＨ方向へと転換することにより、大幅な安定性の増加が得られた。

【図３２】安定化の結果としてマウスにおけるＰＫが改善され、それにより、抗ＣＤ１９の安定化に関し、マウスにおける半減期が二倍となったことを示す。

【図３３】「三重Ｆ」又は「栓抜き型」（又は一部の図において、Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃと呼称される）の産生及び精製を示す。

【図３４】標的抗原に対する一価性の結合のみで、ピコモルの細胞毒性を示す抗ＣＤ１９／抗ＣＤ３三重Ｆ形式の特徴を示す。

【図３５】二重ｓｃＦｖ－Ｆｃのうちの１つのｓｃＦｖをＦａｂと交換することから得られた、マウスにおけるＰＫの改善を示す。抗ＣＤ１９ｓｃＦｖをＦａｂと交換することにより、ＢＬ／６マウスにおける半減期が３日から６日へと２倍になる。

【図３６】三重Ｆ形式に対する「プラグアンドプレイ（ｐｌｕｇ　ａｎｄ　ｐｌａｙ）プラットフォーム」に関するスキームを示す。任意の実在するｍＡｂ由来のＦａｂは、抗ＣＤ３ｓｃＦｖ－Ｆｃ二重特異性形式と組み合わせることができる。

【図３７】Ａ及びＢは、三重Ｆ形式と、実在する抗体の「プラグアンドプレイ」の組み合わせの特徴を示す。４１Ａは、抗ＣＤ３８Ｆａｂと抗ＣＤ３ｓｃＦｖが三重Ｆ形式へ、及び図４１ＢはＨｅｒ２／ＣＤ３の組み合わせを示す。

【図３８】本発明の変異を用いた、ヘテロ二量体化への著しい「ねじれ」を示す。Ｆｃ変異を有していない同じ分子と比較し、１つのモノマーがＬ３６８Ｅ／Ｋ３７０Ｔを有し、他方がＳ３６４Ｋを有するものを用いて、９５％を超えるヘテロ二量体化が達成された。

【図３９】ＢｉＴＥ形式と比較した、二重ｓｃＦｖ形式を用いたカニクイザルのリンパ節及び脾臓におけるＢ細胞の枯渇を示す。

【図４０】等配電子ｐＩ置換を含有するベバシズマブ、Ｆｃのみ、及び抗ＣＤ１９ｘＣＤ３ヘテロ二量体のリストである。予測される各タンパク質種のｐＩ値を示している。

【図４１】等配電子操作定常領域を含有するベバシズマブのヘテロ二量体種の精製を示す、カチオン交換クロマトグラフィーである。

【図４２】等配電子操作定常領域を含有するＦｃのみの変異のヘテロ二量体種の精製を示すカチオン交換クロマトグラフィーである。

【図４３】等配電子操作定常領域を含有する抗ＣＤ１９ｘＣＤ３二重特異性抗体のヘテロ二量体種の精製を示すカチオン交換クロマトグラフィーである。また、プロテインＡ精製物質並びに単離ヘテロ二量体二重特異性抗体のＩＥＦゲルを示す。

【図４４】等配電子ｐＩ置換を含有するＦｃのみの変異体及びベバシズマブのリスト、並びにＤＳＦから得られたＴｍ値。

【図４５】正荷電リンカー及び負荷電リンカーを含有する抗ＣＤ３及び抗ＣＤ１９ｓｃＦｖのリストである。ＤＳＦのＴｍ値もまた示す。

【図４６】正荷電リンカーを有する精製ｓｃＦｖのＳＥＣクロマトグラムの例である。

【図４７】ＰＢＭＣ由来のＣＤ４＋Ｔ細胞（左）に結合する、又はＣＤ２０＋細胞に結合する、正荷電リンカーを含有する抗ＣＤ３ｓｃＦｖの直接的結合（非特異性結合をチェックするため；右）。

【図４８】ＰＢＭＣ（左）又は２９３Ｅ細胞（右）由来のＣＤ２０＋細胞に結合する正荷電リンカーを含有する抗ＣＤ３ｓｃＦｖの直接的結合。

【図４９】ＣＤ１９及びＣＤ３を標的とするＦａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ形式の二重特異性抗体である、ＸＥＮＰ１３１２４のカチオン交換精製の例である。抗ＣＤ３ｓｃＦｖは、精製を可能とするための正荷電リンカー（ＧＫＰＧＳ）４を含有している。

【図５０】様々な濃度でインキュベートされた、ＣＤ１９及びＣＤ３を標的とする精製Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ形式の二重特異性抗体のＳＥＣクロマトグラムの例である。ＸＥＮＰ１３１２１（左）は標準的な（ＧＧＧＧＳ）４リンカーを含有し、一方で、ＸＥＮＰ１３１２４（右）は、（ＧＫＰＧＳ）４荷電リンカーを含有している。荷電リンカーは、存在する高分子量凝集体の量を減少させるという予想外の特性を有している。

【図５１】異なるｓｃＦｖリンカーを含有するＦａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ形式の二重特異性ＣＤ１９ｘＣＤ３抗体及びＰＢＭＣを用いたＲＴＣＣアッセイである。リンカーは、低い活性を有する高荷電リンカー（ＧＫＧＫＳ）３を除き、ＲＴＣＣ活性に対しほとんど影響は無い。

【図５２】Ａ～Ｏは、荷電ｓｃＦｖリンカーを含有する本発明の配列並びに対応する対照を示す。その他の材料

【図５３】２０アミノ酸の文献上のｐＩである。列記されたｐＩは、遊離アミノ酸として算出されたものであり、タンパク質の場合において実際の任意の側鎖のｐＩは異なっていること、及びそれゆえに、このリストはｐＩの傾向を示すために用いられたものであり、本発明の目的に対し、絶対的な数値ではないことに注記されたい。

【図５４】Ａ、Ｂ及びＣ。ＩｇＧ１～４のアイソタイプ置換から生成されるすべての可能性のあるｐＩ低下変異のリストである。変異重鎖がＩｇＧ１－ＷＴ重鎖を用いてトランスフェクトされた場合に存在するヘテロ二量体種と２つの同種二量体種の間の、３つの予測種に対するｐＩ値、並びに、平均デルタｐＩを示している。

【図５５】ＩｇＧ１～４のアイソタイプ置換から生成されるすべての可能性のあるｐＩ増加変異のリストである。変異重鎖がＩｇＧ１－ＷＴ重鎖を用いてトランスフェクトされた場合に存在するヘテロ二量体種と２つの同種二量体種の間の、３つの予測種に対するｐＩ値、並びに、平均デルタｐＩを示している。

【図５６】ＣＫおおびＣλ定常軽鎖のアミノ酸配列を示す。高いｐＩ（Ｋ、Ｒ及びＨ）又は低いｐＩ（Ｄ及びＥ）に寄与する残基は太字で強調されている。ｐＩを低下させるための好ましい修飾の位置は、グレーで示している。１以上の軽鎖を含有するスキャホールドに関しては、これら変化を用いて、１又は両方のモノマーのｐＩを改変することができ、並びに、独立して及び任意選択的にすべての重鎖変異と組み合わせることができる。

【図５７】Ａ～Ｅは、多くのジスルフィド構築物の配列を示す；１番目の配列は、精製を容易にするためのＨｉｓ（６）タグを含有するｓｃＦｖ構築物であり、２番目の配列はタグを有していないｓｃＦｖ構築物であり、３番目の配列は、可変重鎖のみであり、４番目の配列は、可変軽鎖のみである。ＣＤＲは下線を引いてある。

【発明を実施するための形態】

【００２１】

ＷＯ／２０１３／０５５８０９の図６６～８０は、配列及び関連する説明文であり、本明細書に具体的に参照により援用される。ＵＳＳＮ　１３／６４８，９５１の図２～１１１及びそれらの説明分は、参照により本明細書に具体的に援用される。

【００２２】

Ｉ．ヘテロ二量体タンパク質の概要

本発明は、２以上の抗原又はリガンドに結合することができる（例えば、多特異的結合が可能な）ヘテロ二量体タンパク質をもたらす新規構築物を目的としている。ヘテロ二量体タンパク質構築物は、抗体重鎖の２つのＦｃドメインが自己アセンブリを行う性質（例えば、２つの「モノマー」が「ダイマー」へとアセンブリする）に基づいている。ヘテロ二量体タンパク質は、以下に詳述される、各モノマーのアミノ酸配列を改変することにより作製される。ゆえに、本発明は概して、数種の方法で抗原を共捕捉することができる抗体を含有するヘテロ二量体タンパク質の作製を目的とするものであり、ヘテロ二量体の形成を促進する、及び／又は同種二量体よりもヘテロ二量体の精製を容易とするための、各鎖で異なる定常領域におけるアミノ酸変異に依っている。以下に詳述されるように、ヘテロ二量体タンパク質は、抗体変異体であってもよく、又はＦｃ融合タンパク質に基づいてもよい。概して、ヘテロ二量体抗体に本発明の焦点があるが、当業者に明らかであり、以下に詳述されるように、本発明は、ヘテロ二量体タンパク質にも等しく適用される。

【００２３】

ゆえに、本発明により、二重特異性抗体（又は以下に検討されるように、三重特異性もしくは四重特異性抗体もまた作製される）を開示するものである。抗体技術に関し現在ある課題は、２つ（又はそれ以上）の異なる抗原に同時に結合し、それにより、通常は異なる抗原を近接させることが可能となり、その結果として、新たな機能性及び新たな療法が可能となる、「二重特異性（及び／又は多重特異性）」の抗体に関する必要性である。一般的に、これらの抗体は、重鎖及び軽鎖に対する遺伝子の各々を宿主細胞へと導入することにより作製される。これにより、通常、所望されるヘテロ二量体（Ａ－Ｂ）、並びに２つの同種二量体（Ａ－Ａ及びＢ－Ｂ）が形成される。しかしながら、多重特異性抗体形成の主な障害は、同種二量体抗体からヘテロ二量体抗体を精製すること、及び／又は同種二量体の形成よりもヘテロ二量体の形成を多くさせることの困難性にある。

【００２４】

本発明のヘテロ二量体を形成するために用いることができる多くのメカニズムが存在する。さらに、当業者に認識されているように、これらメカニズムを組み合わせ、ヘテロ二量体化を確保することができる。ゆえに、ヘテロ二量体の産生をもたらすアミノ酸変異を、「ヘテロ二量体化変異」と呼称する。以下に検討されるように、ヘテロ二量体化変異には、立体構造変異（例えば、以下に開示される「ノブとホール（ｋｎｏｂｓ　ａｎｄ　ｈｏｌｅｓ）」又は「ねじれ」変異、及び「電荷対」変異）、並びに、ヘテロ二量体からの同種二量体の精製を可能にする「ｐＩ変異」が挙げられる。

【００２５】

１つのメカニズムは、当分野において一般的に「ノブとホール（ｋｎｏｂｓ　ａｎｄ　ｈｏｌｅｓ）（ＫＩＨ）」と呼称され、又は一部の場合においては、ヘテロ二量体の形成を多くし、同種二量体形成を少なくする立体構造的影響を与えるアミノ酸操作を指す、本明細書において、「ねじれ」変異の呼称もまた任意選択的に用いることができる；これは、一部の場合において、「ノブとホール（ｋｎｏｂｓ　ａｎｄ　ｈｏｌｅｓ）」と呼称される（ＵＳＳＮ　６１／５９６，８４６、及びＵＳＳＮ　１２／８７５，００１５、Ridgway et al., Protein Engineering 9(7):617 (1996); Atwell et al., J. Mol. Biol. 19

97 270:26;米国特許第８，２１６，８０５号、ＵＳ　２０１２／０１４９８７６（それらはすべて、参照により本明細書にその全体で援用される）に開示される）。図面は、「ノブとホール（ｋｎｏｂｓ　ａｎｄ　ｈｏｌｅｓ）」のアミノ酸置換を含有する、多くの「モノマーＡ－モノマーＢ」の対を特定している。さらに、Merchant et al., Nature Biotech. 16:677 (1998)に開示されるように、これら「ノブとホール（ｋｎｏｂｓ　ａｎｄ　ｈｏｌｅｓ）」の変異は、ジスルフィド結合と組み合わせて、構造をヘテロ二量体へとねじれさせることができる。

【００２６】

ヘテロ二量体形成の作製に使用することができる追加のメカニズムは、一部の場合において、「静電的ステアリング」又は「電荷対」と呼称されるものである（Gunasekaran et al., J. Biol. Chem. 285(25):19637 (2010)（参照によりその全体が本明細書に援用される）に開示される）。これは、一部の場合において、本明細書において「電荷対」と呼称される。この実施態様においては、静電学を用いて、構造をヘテロ二量体形成へとねじれさせる。当分野において公知であるが、これらはまた、ｐＩに対する効果を有してもよく、ゆえに精製に対しても効果があり、一部の場合においては、ｐＩ変異ともみなされることがある。しかしながら、これらはヘテロ二量体化を推し進めるために作製されたものであり、精製のためのツールとして用いられたものではないため、それらは、「立体構造変異」として分類されている。これらには、限定されないが、Ｄ２２１Ｒ／Ｐ２２８Ｒ／Ｋ４０９Ｒと対形成したＤ２２１Ｅ／Ｐ２２８Ｅ／Ｌ３６８Ｅ（例えば、これらは、モノマー対応セットである）及びＣ２２０Ｒ／Ｅ２２４Ｒ／Ｐ２２８Ｒ／Ｋ４０９Ｒと対形成したＣ２２０Ｅ／Ｐ２２８Ｅ／３６８Ｅ及び図に他の示されるものが挙げられる。

【００２７】

本発明の一部の実施態様において、ｐＩ変異を用いて、１又は両方のモノマーのｐＩを改変し、それによって、Ａ－Ａ、Ａ－Ｂ及びＢ－Ｂの二量体タンパク質の等電性の精製が可能となる。

【００２８】

本発明において、ヘテロ二量体タンパク質の精製を容易にすることができるいくつかの基本的なメカニズムが存在する；１つはｐＩ変異の使用に依っているものであり、例えば、各モノマーは異なるｐＩを有し、それによって、Ａ－Ａ、Ａ－Ｂ及びＢ－Ｂの二量体タンパク質の等電性の精製が可能となる。あるいは、例えば「三重Ｆ」の形式等の一部のスキャホールドの形式により、サイズに基づいた分離も可能となる。構造を、同種二量体よりもヘテロ二量体に「ねじれ」させることも可能である（以下に一般的に概説）。ゆえに、立体構造ヘテロ二量体変異と、ｐＩ又は電荷対変異の組み合わせは、本発明において、特定の用途が見出される。さらに、以下にさらに概説するように、例えば三重Ｆ形式等のｓｃＦｖ（複数含む）を利用するスキャホールドは、荷電されたｓｃＦｖリンカー（正又は負のいずれか）を含有することができ、それにより、精製目的のためのさらなるｐＩの強化がもたらされる。当業者には公知であるが、一部の三重Ｆの形式は、荷電されたｓｃＦｖリンカーに有用であり、さらなるｐＩの調節は無いが、本発明は、荷電ｓｃＦｖリンカーを有するねじれ変異（及びＦｃ、ＦｃＲｎ及びＫＯ変異の組み合わせ）の使用も同様に提示するものである。

【００２９】

ヘテロ二量体タンパク質の生成を可能とするための分離メカニズムとしてｐＩを利用する本発明において、アミノ酸変異を、モノマーポリペプチドの１つ又は両方に導入してもよく；すなわち、モノマーのうちの１つ（本明細書において、単純に「モノマーＡ」と呼称される）のｐＩは、モノマーＢとは別に操作されてもよく、又はモノマーＡとＢの両方が変更されてもよい（モノマーＡのｐＩが増加し、モノマーＢのｐＩが減少する）。以下にさらに概説されるように、モノマーのいずれか、又は両方のｐＩの変化は、荷電残基の除去又は追加によりなされてもよく（例えば、中性のアミノ酸が、正荷電アミノ酸残基又は負荷電アミノ酸残基により置換される（例えば、グリシンがグルタミン酸へ））、正又は負の荷電残基を反対の荷電へと変更することによりなされてもよく（アスパラギン酸を

リシンへ）、又は荷電残基を中性残基へと変更することによりなされてもよい（例えば、荷電の消失については、リシンをセリンへ）。多くのこれらの変異を、図に示す。
【００３０】
したがって、本発明の本実施態様において、モノマーの内の少なくとも１つのｐＩにおいて十分な変化がもたらされ、それにより、ヘテロ二量体が同種二量体から分離される。当業者に公知であり、以下にさらに検討されることであるが、これは、「野生型」の重鎖定常領域及びそのｐＩが増加又は減少するよう操作された可変領域（ｗｔＡ－＋Ｂ、又はｗｔＡ－－Ｂ）、又は１つの領域を増加させ、他の領域を減少させるために操作された可変領域（Ａ＋－Ｂ－、又はＡ－Ｂ＋）を用いることにより為すことができる。
【００３１】
ゆえに、概して、本発明の一部の実施態様の構成要素は、アミノ酸置換（「ｐＩ変異」又は「ｐＩ置換」）をモノマーのうちの１つ又は両方へと組み込むことによる、「ｐＩヘテロ二量体」（タンパク質が抗体である場合、それらは「ｐＩ抗体」と呼称される）を形成するための二量体タンパク質のモノマーのうちの少なくとも１つ（もし両方でなければ）の等電点（ｐＩ）を改変することを目的とした抗体の定常領域におけるアミノ酸変異である。本明細書において示されるように、２つの同種二量体からのヘテロ二量体の分離は、もし２つのモノマーのｐＩがわずか０．１ｐＨ単位（０．２、０．２，０．４又は０．５以上であれば、本発明において用いられる）で異なっていれば、為すことができる。
【００３２】
当業者に認識されているように、分離を成功させるための各モノマー又は両方のモノマーに含有されるｐＩ変異の数は、対象のｓｃＦｖ及びＦａｂの開始ｐＩに部分的には依っている。すなわち、いずれのモノマーを操作するべきか、又はその「方向」（例えば、より正か、より負か）を決定するために、２つの標的抗原のＦｖ配列を算出し、それらから決定を行われる。当分野で公知であるように、異なるＦｖは、異なる開始ｐＩを有しており、それを本発明では活用する。概して、本明細書に記述されるように、ｐＩは、各モノマーの総ｐＩ差が、少なくとも約０．１ｌｏｇ（０．２～０．５が好ましい）となるよう操作される。
【００３３】
さらに、当業者に認識され、本明細書に記述されるように、ヘテロ二量体は、サイズに基づいて同種二量体から分離されることもできる。例えば、図１及び２に示されるように、２つのｓｃＦｖを有するヘテロ二量体は、「三重Ｆ」形式及び二重特異性ｍＡｂにより分離されることができる。これはさらに、追加の抗原結合部位が活用されている、より多価の場合において活用することができる。例えば、追加的に示されているように、１つのモノマーは２つのＦａｂ断片を有し、及び他方は１つのｓｃＦｖを有し、それによりサイズが異なり、ゆえに、分子量が異なっている。
【００３４】
さらに、当分野で認識され、本明細書に記述されるように、本明細書に概要される形式を拡張し、三重特異的抗体及び四重特異的抗体を同様に作製することができる。この実施態様において、それらバリエーションの一部が図１Ａに示されており、一部の抗原は二価性に結合されることが可能であることが認識されるであろう（例えば、１つの抗原に対する２つの抗原結合部位、例えば、Ａ及びＢは、典型的な二価結合の一部であり、並びに、Ｃ及びＤは、任意選択的に存在してもよく、並びに、任意選択的に同一又は異なっていてもよい）。認識されるように、Ｆａｂ及びｓｃＦｖの任意の組み合わせを用いて、所望される結果及び組み合わせを得てもよい。
【００３５】
ｐＩ変異を用いてヘテロ二量体化を行う場合において、重鎖（複数含む）の定常領域（複数含む）を用いることによる、抗体を含む多特異的タンパク質を設計及び精製するための、よりモジュール的な方法が提示される。ゆえに、一部の実施態様において、ヘテロ二量体化変異（ねじれ及び精製ヘテロ二量体化変異を含む）は可変領域内には含まれておらず、そのように、各個々の抗体が操作されなければならない。さらに、一部の実施態様に

おいて、ｐＩ変異からもたらされる免疫原性の可能性は、異なるＩｇＧアイソタイプ由来のｐＩ変異を導入することにより減少され、それによって、ｐＩは、明らかな免疫原性が導入されることなく、変化する。ゆえに、解決すべき追加の課題は、ヒト配列が多く含まれている低ｐＩの定常ドメインの解明であり、例えば、任意の特定の位置での非ヒト残基の最小化又は忌避である。

【００３６】

ｐＩ操作で得られる別の利点は、血清半減期の延長と、ＦｃＲｎ結合の増加である。すなわち、ＵＳＳＮ１３／１９４，９０４（その全体で参照により援用される）に記述されるように、抗体定常ドメイン（抗体及びＦｃ融合物に存在するものを含む）のｐＩを低下させることにより、ｉｎ　ｖｉｖｏの血清滞留を延長することができる。血清半減期を増加させるためのこれらｐＩ変異により、精製のためのｐＩ変化もまた促進される。

【００３７】

さらに、ヘテロ二量体化変異のｐＩ変異は、二重特異性抗体の分析及びクオリティ制御プロセスに関し、さらなる利益をもたらすこと（特に、ＣＤ３抗体の場合において、同種二量体が存在する場合に、除外、最小化及び区別のいずれかの能力が顕著である）に注記されたい。同様に、ヘテロ二量体タンパク質産生の再現性を確実に検証する能力が重要である。

【００３８】

変異重鎖定常ドメインのすべて又は一部に加え、１つ又は両方のモノマーは、ヘテロ二量体が多価性タンパク質を形成するよう、１又は２の融合パートナーを含有してもよい。図（特に図１Ａ）に示されているように、融合パートナーは、Ａ、Ｂ、Ｃ及びＤとして示され、全ての組み合わせが可能である。概して、Ａ、Ｂ、Ｃ及びＤは、ヘテロ二量体が、追加のタンパク質と相互作用する能力において、少なくとも二重特異性又は二価性であるよう選択される。

【００３９】

当業者に認識され、及び以下に検討されるように、本発明のヘテロ二量体融合タンパク質は、広範な構造をとることができる（図１よび２に概要される）。一部の図は、「１つの末端」構造を示しており、分子の１つの「腕」に１つのタイプの特異性があり、他方の「腕」に異なる特異性がある。他の図においては、「２つの末端」構造を示しており、分子の「上」に少なくとも１つのタイプの特異性があり、及び分子の「下」には１以上の異なる特異性がある。さらに、これら２つの構造を組み合わせることができ、特定の組み合わせに基づいた、三重又は四重の特異性がある。ゆえに、本発明により「多重特異性」結合タンパク質（多重特異性抗体を含む）が開示される。ゆえに、本発明は、少なくとも第一及び第二の抗原を共捕捉する新規なイムノグロブリン組成物を目的としている。本発明の第一及び第二の抗原は、抗原１及び抗原２とそれぞれ呼称される。

【００４０】

本発明に特に有用な１つのヘテロ二量体スキャホールドは、「三重Ｆ」又は「栓抜き型」のスキャホールド形式である。この実施態様において、抗体の１つの重鎖は、一本鎖Ｆｃ（以下、「ｓｃＦｖ」と定義される）を含有し、及び他の重鎖は「標準的な」Ｆａｂ形式である（可変重鎖及び軽鎖を含有する）。この構造は場合によって、本明細書において、「三重Ｆ」形式（ｓｃＦｖ－ＦＡｂ－Ｆｃ）又は栓抜きによく似た外見から、「栓抜き型」形式と呼称される（図１Ｂを参照のこと）。２つの鎖は、ヘテロ二量体抗体の形成を促進する定常領域（例えば、Ｆｃドメイン及び／又はヒンジ領域）におけるアミノ酸変異を用いることにより、共に結合されている（以下に詳述される）。

【００４１】

本発明の「三重Ｆ」形式に関し、いくつか、異なる利点が存在する。当分野で公知であるように、２つのｓｃＦｖ構築物に依る抗体アナログは多くの場合、安定性と凝集の問題を抱えているが、その問題は、「標準的な」重鎖及び軽鎖の対を付加することにより、本発明において軽減することができる。さらに、２つの重鎖及び２つの軽鎖に依る形式とは対照的に、重鎖及び軽鎖の不正確な対形成による問題もない（例えば、重鎖１と軽鎖２の

対形成等）。

【００４２】

変異重鎖定常ドメインのすべて、又は一部に加え、モノマーのうちの１つ又は両方が１又は２の融合パートナーを含有してもよく、それにより、ヘテロ二量体は多価性のタンパク質を形成する。ＵＳＳＮ１３／６４８，９５１の図６４（参照により、付随する説明書きとともに本明細書に援用される）に概要があるように、融合パートナーはＡ、Ｂ、Ｃ及びＤとして表され、すべての組み合わせが可能である。概して、Ａ、Ｂ、Ｃ及びＤは、ヘテロ二量体が少なくとも二重特異性、又は追加のタンパク質と相互作用する性質において二価性であるように選択される。本発明の「三重Ｆ」形式の文脈において、通常、Ａ及びＢは、ｓｃＦｖ及びＦｖであり（認識されるように、いずれかモノマーがｓｃＦｖを含有し、他方がＦｖ／Ｆａｂを含有してもよい）、次いで、任意選択的に、１又は２の追加の融合パートナーである。

【００４３】

さらに、本明細書に概要されるように、追加の機能性を付加するために追加のアミノ酸変異を本発明の二重特異性抗体に導入してもよい。例えば、ＡＤＣＣ又はＣＤＣの増強を促進するためにＦｃ領域内のアミノ酸変化を（１つのモノマー又は両方のモノマーのいずれかに）追加してもよく（例えば、Ｆｃγ受容体に対する結合を改変）、追加の毒素及び薬物（例えば、ＡＤＣのための）の産生を可能とするために、又は産生量を増加させるために追加してもよく、並びに、ＦｃＲｎに対する結合を増加させるため及び／又は得られた分子の血清半減期を増加させるために追加してもよい。本明細書にさらに詳述され、及び当業者に認識されているように、本明細書に概要されるいずれかの変異及び全ての変異は、任意選択的に、及び独立して、他の変異と組み合わされてもよい。

【００４４】

同様に、機能性変異の他のカテゴリーは、「Ｆｃγ欠落変異」又は「Ｆｃノックアウト（ＦｃＫＯ又はＫＯ）変異」である。これらの実施態様においては、一部の治療応用を目的とし、Ｆｃドメインの、１以上又はすべてのＦｃγ受容体（例えば、ＦｃγＲ１、ＦｃγＲＩＩａ、ＦｃγＲＩＩｂ、ＦｃγＲＩＩＩａ等）に対する通常の結合を減少させ、又は除去し、追加作用メカニズムを回避することが望ましい。すなわち、例えば多くの実施態様において、特にＣＤ３及び他の腫瘍抗原（例えば、ＣＤ１９、ｈｅｒ２／ｎｅｕ等）に一価性に結合する二重特異性抗体の使用において、ＡＤＣＣ活性を排除又は有意に減少させるために、ＦｃγＲＩＩＩａ結合を除去することが通常望ましい。

【００４５】

定義

本用途をより完全に理解するために、いくつかの定義を以下に説明する。そのような定義は、文法的に均等であるものを含有することが意図される。

【００４６】

本明細書において、「欠落」とは、活性の減少又は除去を意味する。ゆえに、例えば、「ＦｃγＲ結合の欠落」とは、Ｆｃ領域のアミノ酸変異が、特定の変異を含有していないＦｃ領域と比較して、５０％の開始結合未満を有することを意味し、好ましくは７０～８０～９０～９５～９８％未満の活性消失であり、通常、Ｂｉａｃｏｒｅアッセイにおいて検出可能な結合レベルを下回る活性である。ＦｃγＲ結合の欠落に特に有用なものを図７に示す。

【００４７】

本明細書において、「ＡＤＣＣ」又は「抗体依存性細胞介在性細胞障害」とは、細胞介在性の反応を意味し、ここで、ＦｃγＲを発現する非特異的細胞障害正細胞は、標的細胞上に結合された抗体を認識し、次いで、当該標的細胞の溶解をもたらすものである。ＡＤＣＣは、ＦｃγＲＩＩＩａへの結合と関連しており、ＦｃγＲＩＩＩａへの結合の増加により、ＡＤＣＣ活性の増加がもたらされる。

【００４８】

本明細書において、「ＡＤＣＰ」又は抗体依存性細胞介在性ファゴサイトーシスとは、

細胞介在性反応を意味し、ここで、ＦｃγＲを発現する非特異的細胞傷害性細胞は、標的細胞上に結合された抗体を認識し、次いで、標的細胞のファゴサイトーシスをもたらすものである。

【００４９】

本明細書において、「修飾」とは、ポリペプチド配列におけるアミノ酸置換、挿入、及び／又は欠失を意味し、又はタンパク質に化学的に連結された部分への改変を意味する。例えば、修飾は、タンパク質に付着した改変炭水化物又は改変ＰＥＧ構造であってもよい。本明細書において、「アミノ酸置換」とは、ポリペプチド配列におけるアミノ酸置換、挿入、及び／又は欠失を意味する。明確性のために、他で定義されない限り、アミノ酸修飾は常に、ＤＮＡによりコードされるアミノ酸（例えば、ＤＮＡ及びＲＮＡにコドンを有する２０のアミノ酸）に対するものである。

【００５０】

本明細書において、「アミノ酸置換」又は「置換」とは、元のポリペプチド配列中の特定の位置で、異なるアミノ酸とアミノ酸を置換することを意味する。特に、一部の実施態様において、置換は、当該生物体内で、又は任意の生物内のいずれかで自然発生しない特定の位置の非天然型のアミノ酸に対するものである。例えば、置換Ｅ２７２Ｙとは、変異ポリペプチドを指し、Ｆｃ変異の場合においては、２７２位のグルタミン酸がチロシンで置換されている。明確性のために、核酸コード配列が変更されているが、開始アミノ酸（例えば、宿主生物体の発現レベルを上げるための、ＣＧＧ（アルギニンをコードする）からＣＧＡ（まだアルギニンをコードする）への交換）は変更しないよう操作されているタンパク質は、「アミノ酸置換」ではない。すなわち、同じタンパク質をコードする新しい遺伝子の創出であるにもかかわらず、もし当該タンパク質が開始される特定の位置で同じアミノ酸を有している場合、それはアミノ酸置換ではない。

【００５１】

本明細書において、「アミノ酸挿入」又は「挿入」とは、元のポリペプチド配列の特定の位置にアミノ酸配列を追加することを意味する。例えば、－２３３Ｅ又は２３３Ｅとは、２３３位の後、２３４位の前にグルタミン酸を挿入することを意味する。さらに、－２３３ＡＥＤ又はＡ２３３ＡＤＥとは、２３３位の後、２３４位の前にＡｌａＡｓｐＧｌｕを挿入することを意味する。

【００５２】

本明細書において、「アミノ酸欠失」又は「欠失」とは、元のポリペプチド配列の特定の位置でアミノ酸を除去することを意味する。例えば、Ｅ２３３－又はＥ２３３＃又はＥ２３３（）とは、２３３位でグルタミン酸を欠失することを意味する。さらに、ＥＤＡ２３３－又はＥＤＡ２３３＃とは、２３３位で始まるＧｌｕＡｓｐＡｌａの配列が欠失することを意味する。

【００５３】

本明細書において、「変異タンパク質」又は「タンパク質変異体」又は「変異体」とは、少なくとも１つのアミノ酸修飾を理由として元のタンパク質とは異なるタンパク質を意味する。タンパク質変異体とは、それ自身のタンパク質、当該タンパク質を含有する組成物、又はそれをコードするアミノ酸配列を指してもよい。好ましくは、タンパク質変異体は、元のタンパク質と比較して少なくとも１つのアミノ酸修飾を有している（例えば、元のものと比較して約１～約７０のアミノ酸修飾、及び好ましくは約１～約５のアミノ酸修飾）。以下に記述されるように、一部の実施態様において、元のポリペプチド（例えばＦｃ等の元ポリペプチド）は、例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３又はＩｇＧ４由来のＦｃ領域等のヒト野生型配列であるが、変異を有するヒト配列もまた、「元のポリペプチド」として機能してもよい（例えば、図１３のＩｇＧ１／２のハイブリッド）。本明細書において、タンパク質変異配列は、好ましくは、元のタンパク質の配列と少なくとも約８０％の同一性を有し、及び最も好ましくは少なくとも約９０％の同一性、よりさらに好ましくは少なくとも約９５～９８～９９％の同一性を有している。変異タンパク質は、それ自身の変異タンパク質、当該タンパク質変異体を含有する組成物、又はそれをコードする

ＤＮＡ配列を指してもよい。したがって、本明細書において、「抗体変異体」又は「変異抗体」とは、少なくとも１つのアミノ酸修飾を理由として元の抗体と異なる抗体を意味し、本明細書において、「ＩｇＧ変異体」、又は「変異ＩｇＧ」とは、少なくとも１つのアミノ酸修飾を理由として元のＩｇＧと異なる（再度、多くの場合において、ヒトＩｇＧ配列と異なる）抗体を意味し、及び本明細書において、「イムノグロブリン変異体」又は「変異イムノグロブリン」とは、少なくとも１つのアミノ酸修飾を理由として元のイムノグロブリン配列とは異なるイムノグロブリン配列を意味する。本明細書において、「Ｆｃ変異体」又は「Ｆｃ変異」とは、Ｆｃドメインにアミノ酸修飾を含有するタンパク質を意味する。本発明のＦｃ変異体は、それらを構成するアミノ酸修飾に従い定義される。例えば、Ｎ４３４Ｓ又は４３４Ｓは、元のＦｃポリペプチドと比較して、４３４位にセリン置換を有するＦｃ変異体を意味する（ナンバリングはＥＵインデックスに従っている）。同様に、Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓは、元のＦｃポリペプチドと比較して、Ｍ４２８Ｌ及びＮ４３４Ｓの置換を有するＦｃ変異体を定義するものである。ＷＴアミノ酸のアイデンティティは、明確にされていなくてもよく、その場合、前述の変異体は、４２８Ｌ／４３４Ｓと呼称される。置換が行われる順序は任意のものであり、すなわち、例えば、４２８Ｌ／４３４Ｓは、Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓなどと同じＦｃ変異体であることを注記されたい。抗体に関し、本発明において検討される全ての位置に対し、他で明記されない限り、アミノ酸の位置のナンバリングは、ＥＵインデックスに従っている。ＥＵインデックス又はＫａｂａｔにあるようなＥＵインデックス又はＥＵナンバリングスキームとは、ＥＵ抗体のナンバリングを指す（Edelman et al., 1969, Proc Natl Acad Sci USA 63:78-85。参照により全体で本明細書に援用される）。修飾は、追加、欠失又は置換であってもよい。置換は、天然型アミノ酸を含有してもよく、一部の場合においては、合成アミノ酸を含有してもよい。例としては、米国特許第６，５８６，２０７号；ＷＯ９８／４８０３２；ＷＯ０３／０７３２３８；ＵＳ２００４－０２１４９８８Ａ１；ＷＯ０５／３５７２７Ａ２；ＷＯ０５／７４５２４Ａ２; J. W. Chin et al., (2002), Journal of the American Chemical Society 124:9026-9027; J. W. Chin, & P. G. Schultz, (2002), ChemBioChem 11:1135-1137; J. W. Chin, et al., (2002), PICAS United States of America 99:11020-11024;及びL. Wang, & P. G. Schultz, (2002), Chem. 1-10（すべて、参照により全体で援用される）が挙げられる。

【００５４】

本明細書において、「タンパク質」とは、少なくとも２つの共有結合されたアミノ酸を意味し、タンパク質、ポリペプチド、オリゴペプチド及びペプチドを含有する。ペプチジル基は、天然型アミノ酸とペプチド結合を含有してもよく、又は合成ペプチド模倣構造（すなわち、例えばペプトイド等の「アナログ」（Simon et al., PNAS USA 89(20):9367 (1992)を参照のこと。参照により全体で援用される））を含有してもよい。アミノ酸は、当業者に認識されているように、天然型又は合成（例えば、ＤＮＡによりコードされていないアミノ酸ではない）のいずれかであってもよい。例えば、ホモーフェニルアラニン、シトルリン、オルニチン及びノルロイシンは、本発明の目的に合致する合成アミノ酸と見なされ、Ｄ－及びＬ－（Ｒ又はＳ）構成のアミノ酸の両方を利用してもよい。本発明の変異体は、例えば、Schultzらにより開発された技術（限定されないが、Cropp & Shultz, 2004, Trends Genet. 20(12):625-30, Anderson et al., 2004, Proc Natl Acad Sci USA 101 (2):7566-71, Zhang et al., 2003, 303(5656):371-3、及びChin et al., 2003, Science 301(5635):964-7に記述される方法が挙げられる。すべて参照により全体で援用される）等を用いて組み込まれた合成アミノ酸の使用を含む修飾を含有してもよい。さらに、ポリペプチドは、１以上の側鎖又は末端の合成誘導体化、グリコシル化、ＰＥＧ化、円順列、環化、他の分子へのリンカー、タンパク質又はタンパク質ドメインへの融合、及びペプチドタグ又は標識の付加を含有してもよい。

【００５５】

本明細書において、「残基」とは、タンパク質中の位置及びその関連アミノ酸のアイデンティティを意味する。例えば、アスパラギン２９７（Ａｓｎ２９７又はＮ２９７とも呼

称される）は、ヒト抗体ＩｇＧ１中の２９７位の残基である。

【００５６】

本明細書において、「Ｆａｂ」又は「Ｆａｂ領域」とは、ＶＨ、ＣＨ１、ＶＬ及びＣｌイムノグロブリンドメインを含有するポリペプチドを意味する。Ｆａｂは、分離したこの領域を指してもよく、又は全長抗体、抗体断片もしくはＦａｂ融合タンパク質に関連してこの領域を指してもよい。本明細書において、「Ｆｖ」又は「Ｆｖ断片」又は「Ｆｖ領域」とは、１つの抗体のＶＬ及びＶＨドメインを含有するポリペプチドを意味する。

【００５７】

本明細書において、「ＩｇＧサブクラス修飾」又は「アイソタイプ修飾」とは、１つのＩｇＧアイソタイプを、異なる、位置合わせされたＩｇＧアイソタイプ中の対応するアミノ酸へと転換するアミノ酸修飾を意味する。例えば、ＩｇＧ１はＥＵ位置で２９６位にチロシンを含有し、ＩｇＧ２はフェニルアラニンを含有するため、ＩｇＧ２におけるＦ２９６Ｙ置換は、ＩｇＧサブクラス修飾と見なされる。

【００５８】

本明細書において、「非天然型修飾」とは、アイソタイプ型ではないアミノ酸修飾を意味する。例えば、４３４位にセリンを含有したＩｇＧは存在しないため、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３又はＩｇＧ４（又はそれらのハイブリッド）における４３４Ｓ置換は、非天然型修飾と見なされる。

【００５９】

本明細書において、「アミノ酸」及び「アミノ酸アイデンティティ」とは、ＤＮＡ及びＲＮＡによりコードされる２０のアミノ酸のうちの１つを意味する。

【００６０】

本明細書において、「エフェクター機能」とは、抗体のＦｃ領域とＦｃ受容体又はリガンドとの相互作用から生じる生化学的事象を意味する。エフェクター機能としては、限定されないが、ＡＤＣＣ、ＡＤＣＰ及びＣＤＣが挙げられる。

【００６１】

本明細書において、「ＩｇＧ　Ｆｃリガンド」とは、ＩｇＧ抗体のＦｃ領域へ結合し、Ｆｃ／Ｆｃリガンド複合体を形成する任意の生物体由来の分子、好ましくはポリペプチドを意味する。Ｆｃリガンドとしては、限定されないが、ＦｃγＲＩ、ＦｃγＲＩＩ、ＦｃγＲＩＩＩ、ＦｃＲｎ、Ｃ１ｑ、Ｃ３、マンナン結合型レクチン、マンノース受容体、ブドウ球菌プロテインＡ、連鎖球菌プロテインＧ、及びウイルス性ＦｃγＲが挙げられる。Ｆｃリガンドはまた、ＦｃγＲと相同なＦｃ受容体のファミリーであるＦｃ受容体ホモログ（ＦｃＲＨ）を含有する（Davis et al., 2002, Immunological Reviews 190:123-136、参照により全体で援用される）。Ｆｃリガンドは、Ｆｃに結合する未発見の分子を含有してもよい。特定のＩｇＧ　Ｆｃリガンドは、ＦｃＲｎ及びＦｃγ受容体である。本明細書において、「Ｆｃリガンド」は、抗体のＦｃ領域に結合し、Ｆｃ／Ｆｃリガンド複合体を形成する任意の生物体由来の分子、好ましくはポリペプチドを意味する。

【００６２】

本明細書において、「Ｆｃγ受容体」、「ＦｃγＲ」、又は「ＦｃガンマＲ」とは、ＩｇＧ抗体Ｆｃ領域に結合するタンパク質ファミリーの任意の１つを意味し、ＦｃγＲ遺伝子によりコードされる。ヒトにおいては、このファミリーには限定されないが、ＦｃγＲＩ（ＣＤ６４）（ＦｃγＲＩａ、ＦｃγＲＩｂ、及びＦｃγＲＩｃのアイソフォームを含む）；ＦｃγＲＩＩ（ＣＤ３２）（ＦｃγＲＩＩａ（Ｈ１３１及びＲ１３１のアロタイプを含む）、ＦｃγＲＩＩｂ（ＦｃγＲＩＩｂ０１及びＦｃγＲＩＩｂ－２を含む）及びＦｃγＲＩＩｃのアイソフォームを含む）；及びＦｃγＲＩＩＩ（ＣＤ１６）（ＦｃγＲＩＩＩａ（Ｖ１５８及びＦ１５８のアロタイプを含む）及びＦｃγＲＩＩＩｂ（ＦｃγＲＩＩＩｂ－ＮＡ１及びＦｃγＲＩＩｂ－ＮＡ２のアロタイプを含む）のアイソフォームを含む）（Jefferis et al., 2002, Immunol Lett 82:57-65、参照により全体で援用される）、並びに、任意の未開発のヒトＦｃγＲ又はＦｃγＲアイソフォームもしくはアロタイプが挙げられる。ＦｃγＲは、任意の生物体（限定されないが、ヒト、マウス、ラット、ウサ

ギ、及びサルが挙げられる）由来であってもよい。マウスのＦｃγとしては、限定されないが、ＦｃγＲＩ（ＣＤ６４）、ＦｃγＲＩＩ（ＣＤ３２）、ＦｃγＲＩＩＩ（ＣＤ１６）、及びＦｃγＲＩＩＩ－２（ＣＤ１６－２）、並びに、任意の未発見のマウスＦｃγＲ又はＦｃγＲアイソフォームもしくはアロタイプが挙げられる。

【００６３】

本明細書において、「ＦｃＲｎ」又は「新生児型Ｆｃ受容体」とは、ＩｇＧ抗体のＦｃ領域に結合するタンパク質を意味し、ＦｃＲｎ遺伝子により少なくとも部分的にコードされる。ＦｃＲｎは、任意の生物体（限定されないが、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、及びサルが挙げられる）由来であってもよい。当分野に公知であるが、機能性ＦｃＲｎタンパク質は、２つのポリペプチド（多くの場合、重鎖及び軽鎖と呼称される）から構成される。軽鎖はベーター２－マイクログロブリンであり、重鎖は、ＦｃＲｎ遺伝子によりコードされる。本明細書において他で注記されない限り、ＦｃＲｎ又はＦｃＲｎタンパク質とは、ＦｃＲｎ重鎖とベーター２－マイクログロブリンの複合体を指す。ＦｃＲｎ受容体への結合を増強させるため、及び一部の場合においては、血清半減期を延長させるために用いられる様々なＦｃＲｎ変異体は、図８３の図の説明に示されている。

【００６４】

本明細書において、「元のポリペプチド」とは、開始ポリペプチドを意味し、次いで、それは変異体を作製するために修飾される。元のポリペプチドは天然型ポリペプチドであってもよく、又は天然型ポリペプチドの変異体もしくは操作されたものであってもよい。元のポリペプチドとは、それ自身のポリペプチド、元のポリペプチドを含有する組成物、又はそれをコードするアミノ酸配列を指してもよい。したがって、本明細書において、「元のイムノグロブリン」とは、変異体を作製するために修飾される非修飾のイムノグロブリンポリペプチドを意味し、及び本明細書において、「元の抗体」とは、変異抗体を作製するために修飾される非修飾の抗体を意味する。なお、「元の抗体」とは、公知の市販された、組換生産された抗体（以下に概要する）を含有する。

【００６５】

本明細書において、「Ｆｃ融合タンパク質」又は「イムノアドヘシン」とは、通常、異なるタンパク質（例えば本明細書に記述される標的タンパク質への結合部分）に、（任意選択的に、本明細書に記述されるリンカー部分を介して）連結されているＦｃ領域を含有するタンパク質を意味する。一部の場合において、ヘテロ二量体タンパク質の１つのモノマーは、抗体重鎖を含有し（ｓｃＦｖを含有するか、又はさらに軽鎖を含有するかのいずれか）、及び他のモノマーは、変異Ｆｃドメイン及びリガンドを含有するＦｃ融合物である。一部の実施態様において、これら「半抗体－半融合タンパク質」は、「融合体（Ｆｕｓｉｏｎｂｏｄｉｅｓ）」とも呼称される。

【００６６】

本明細書において、「位置」とは、タンパク質の配列中の位置を意味する。位置は、連続的に番号づけられたものであってもよく、又は確立された形式（例えば、抗体のナンバリングに関しては、ＥＵインデックス等）に従うものであってもよい。

【００６７】

本明細書において、「標的抗原」とは、所与の抗体の可変領域により特異的に結合される分子を意味する。標的抗原はタンパク質、糖質、脂質、又は他の化学的化合物であってもよい。多くの適切な標的抗原を以下に記述する。

【００６８】

本発明のヘテロ二量体タンパク質のモノマーとの関連において、「鎖状構造らしさ」とは、「合致する」ＤＮＡの２つの鎖と同じように、ヘテロ二量体を形成するための「合致する」能力を保持するようにヘテロ二量体化変異が各モノマーに組み込まれていることを意味する。例えば、もし一部のｐＩ変異がモノマーＡに操作されて組み込まれ（例えば、ｐＩをより高くするために）、次いで、同様に用いることができる「電荷対」である立体構造変異が、そのｐＩ変異に干渉しない場合、例えば、ｐＩをより高くするその電荷変異は、両方の機能性を保持するよう、同じ「鎖」又は「モノマー」に置かれる。

【００６９】
本明細書において、「標的細胞」とは、標的抗原を発現している細胞を意味する。
【００７０】
本明細書において、「可変領域」とは、Ｖ．ｋａｐｐａ．、Ｖ．ｌａｍｄａ．、及び／又はＶＨ遺伝子（それぞれ、κ、λ、及び重鎖イムノグロブリン遺伝子座を構成する）のいずれかにより実質的にコードされているＩｇドメインを１つ以上含有するイムノグロブリンの領域を意味する。
【００７１】
本明細書において、「野生型」又は「ＷＴ」とは、自然界に存在するアミノ酸配列又はヌクレオチド配列を意味し、対立遺伝子変異を含んでいる。ＷＴタンパク質は、意図的に修飾されていないアミノ酸配列又はヌクレオチド配列を有している。
【００７２】
本発明の抗体は通常、単離されていても、又は組換え体であってもよい。本明細書に開示される様々なポリペプチドを記述するために用いられた場合、「単離された」とは、それが発現された細胞又は細胞培養物から特定され、並びに、分離及び／又は回収されたポリペプチドを意味する。通常、単離されたポリペプチドは、少なくとも１回の精製工程により調製される。「単離された抗体」とは、異なる抗原特異性を有する他の抗体から実質的に離れている抗体を指す。
【００７３】
特定の抗原又はエピトープへの「特異的結合」又は「特異的に結合する」又は特定の抗原に対し「特異的である」とは、非特異的相互作用とは測定可能な程度に異なる結合を意味する。特異的結合は、例えば、対照分子（通常、結合活性を有していない類似の構造の分子である）の結合と比較して、分子の結合を測定することにより測定することができる。例えば、特異的結合は、標的と類似した対照分子との競合により測定することができる。
【００７４】
特定の抗原又はエピトープに対する特異的結合は、例えば、少なくとも約１０－４Ｍ、少なくとも約１０－５Ｍ、少なくとも約１０－６Ｍ、少なくとも約１０－７Ｍ、少なくとも約１０－８Ｍ、少なくとも約１０－９Ｍ，あるいは、少なくとも約１０－１０Ｍ、少なくとも約１０－１１Ｍ、少なくとも約１０－１２Ｍかそれ以上の、抗原又はエピトープに対するＫＤを有する抗体により示されてもよく、ここで、ＫＤとは、特定の抗体－抗原相互作用の解離速度を指す。典型的には、抗原に特異的に結合する抗体は、抗原又はエピトープに関し、対照分子に対して、２０～、５０～、１００～、５００～、１０００～、５，０００～、１０，０００倍かそれ以上大きなＫＤを有する。
【００７５】
また、特定の抗原又はエピトープに対する特異的結合は、例えば、対照と比較して、エピトープに対し、２０～、５０～、１００～、５００～、１０００～、５，０００～、１０，０００倍かそれ以上大きな抗原又はエピトープに対するＫＡ又はＫａを有する抗体により示されてもよく、ここで、ＫＡ又はＫａとは、特定の抗体－抗原相互作用の会合速度を指す。
【００７６】
ヘテロ二量体タンパク質
本発明は、多重特異性、特に二重特異性結合タンパク質、特に、多重特異性抗体の生成を目的とする。本発明は概して、ヘテロ二量体タンパク質を産生するための産生細胞中で自己アセンブリを行うことができる操作Ｆｃドメイン又は変異Ｆｃドメインの使用及びそのようなヘテロ二量体タンパク質を作製及び精製する方法である。
【００７７】
抗体
本発明は、多重特異性抗体（通常、治療用抗体）の生成に関する。以下に検討されるように、「抗体」という用語が通常用いられている。本発明に用途が見出される抗体は、本

明細書に記述される多くの形式をとることができ、以下に記述される抗体並びに抗体誘導体、断片及び模倣物が挙げられる。概して、「抗体」という用語には、定常ドメイン（限定されないが、ＣＨ１、ＣＨ２、ＣＨ３及びＣＬが挙げられる）を少なくとも１つ含有する任意のポリペプチドが含まれる。

【００７８】

従来的な抗体構造の単位は通常、テトラマーを含有する。各テトラマーは通常、２つの同一なポリペプチド鎖の対から構成され、各対は、１つの「軽い」鎖（通常、約２５ｋＤａの分子量を有する）及び１つの「重い」鎖（通常、約５０～７０ｋＤａの分子量を有する）を有している。ヒトの軽鎖は、κ軽鎖及びλ軽鎖として分類される。本発明は、いくつかのサブクラス（限定されないが、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３及びＩｇＧ４が挙げられる）を有するＩｇＧクラスを目的としている。ゆえに、本明細書において、「アイソタイプ」とは、その定常領域の化学的及び抗原的特徴により定義されるイムノグロブリンの任意のサブクラスを意味する。治療抗体はまた、アイソタイプ及び／又はサブクラスのハイブリッドを含有しうることを理解されたい。例えば、ＵＳ公開２００９／０１６３６９９（参照により援用される）に示されるように、本発明は、ＩｇＧ１／Ｇ２ハイブリッドのｐＩ操作を含むものである。

【００７９】

各鎖のアミノ末端部分は、主に抗原認識を担う約１００～１１０以上のアミノ酸の可変領域を含有しており、通常、当分野において、及び本明細書において、「Ｆｖドメイン」又は「Ｆｖ領域」と呼称される。可変領域において、３つのループが、重鎖及び軽鎖のＶドメインの其々に対して集合し、抗原結合部位を形成している。各ループは、相補性決定領域（以下、ＣＤＲと呼称される）と呼称されており、アミノ酸配列の変異が最も顕著である。「可変」とは、可変領域のあるセグメントが、抗体間で、配列にかなりの違いがあるという事実を指す。可変領域内の可変性は、等しく分布していない。むしろ、Ｖ領域は、各々が９～１５アミノ酸以上の長さである「超可変領域」と呼ばれる、かなり可変性が高い短い領域により分離される、１５～３０アミノ酸のフレームワーク領域（ＦＲ）と呼ばれる比較的普遍な連続配列からなる。

【００８０】

ＶＨとＶＬのそれぞれは、３つの超可変領域（「相補性決定領域」、「ＣＤＲ」）と、４つのＦＲから構成され、以下の順番で、アミノ末端からカルボキシ末端に配置されている：ＦＲ１－ＣＤＲ１－ＦＲ２－ＣＤＲ２－ＦＲ３－ＣＤＲ３－ＦＲ４。

【００８１】

超可変領域は通常、軽鎖可変領域における、アミノ酸残基約２４～３４（ＬＣＤＲ１；「Ｌ」は軽鎖を示す）、５０～５６（ＬＣＤＲ２）及び８９～９７（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸残基、及び重鎖可変領域における、約３１～３５Ｂ（ＨＣＤＲ１；「Ｈ」は重鎖を示す）、５０～６５（ＨＣＤＲ２）、及び９５～１０２（ＨＣＤＲ３）のアミノ酸残基を包含し；Kabat et al., SEQUENCES OF PROTEINS OF IMMUNOLOGICAL INTEREST, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)、及び／又は超可変ループを形成する残基を包含する（例えば、軽鎖可変領域における、２６－３２残基（ＬＣＤＲ１）、５０－５２残基（ＬＣＤＲ２）及び９１－９６残基（ＬＣＤＲ３）、並びに、重鎖可変領域における、２６－３２残基（ＨＣＤＲ１）、５３－５５残基（ＨＣＤＲ２）及び９６－１０１残基（ＨＣＤＲ３））；Chothia and Lesk (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917。本発明の具体的なＣＤＲは以下に記述する。

【００８２】

本明細書を通じて、可変ドメイン中の残基（おおよそ、軽鎖可変領域の１～１０７残基、及び重鎖可変領域の１～１１３残基）について言及する際は、Ｋａｂａｔのナンバリングシステムが、及びＦｃ領域に対してはＥＵナンバリングシステムが通常用いられている（例えば上記のKabat et al., (1991)）。

【００８３】

ＣＤＲは、抗原結合の形成、又はより具体的には、抗体のエピトープ結合部位に寄与し

ている。「エピトープ」とは、パラトープとして知られる抗体分子の可変領域中の特定の抗原結合部位と相互作用する決定基を指す。エピトープは、例えばアミノ酸又は糖の側鎖等の分子の集団であり、通常、特異的な構造的特徴並びに電荷的特徴を有している。１つの抗原が、２以上のエピトープを有していてもよい。

【００８４】

エピトープは、結合に直接関与するアミノ酸残基（エピトープの主要抗原成分とも呼称される）を含有してもよく、及び結合に直接は関与しない他のアミノ酸残基（例えば、特異的な抗原結合ペプチドにより効率的にブロックされるアミノ酸残基等。つまり、当該アミノ酸残基は、特異的抗原結合ペプチドのフットプリント（ｆｏｏｔｐｒｉｎｔ）内にある）を含有してもよい。

【００８５】

エピトープは、立体構造又は線状のいずれであってもよい。立体構造的なエピトープは、線状ポリペプチド鎖の異なるセグメントから空間的に並べられたアミノ酸により産生される。線状エピトープは、ポリペプチド鎖中の隣接したアミノ酸残基により産生されるものである。立体構造的及び非立体構造的なエピトープは、変性溶媒の存在下でも結合する場合は前者、結合が失われる場合には後者という具合に識別されてもよい。

【００８６】

エピトープは通常、ユニークな空間的構造中に、少なくとも３、より普遍的には、少なくとも５又は８～１０のアミノ酸を含有する。同じエピトープを認識する抗体は、例えば「ビンニング（ｂｉｎｎｉｎｇ）」等の、標的抗原に対する他の抗体の結合を阻害する抗体の活性を示すシンプルな免疫アッセイにおいて立証することができる。

【００８７】

各鎖のカルボキシ末端部分は、エフェクター機能に主に関与する定常領域を規定する。Ｋａｂａｔらは、重鎖及び軽鎖の可変領域の多くの主要配列を収集した。配列の保存の程度に基づき、個々の主要配列をＣＤＲ及びフレームワークへと分類し、そのリストを作製した（SEQUENCES OF IMMUNOLOGICAL INTEREST, 5th edition, NIH publication, No. 91-3242, E.A. Kabat et al.、参照により全体で援用される）。

【００８８】

イムノグロブリンのＩｇＧサブクラスにおいて、重鎖にはいくつかのイムノグロブリンドメインが存在する。本明細書において、「イムノグロブリン（Ｉｇ）ドメイン」とは、明白に異なる三次元構造を有するイムノグロブリンの領域を意味する。本発明において対象となるのは、重鎖ドメインであり、定常重鎖（ＣＨ）ドメイン及びヒンジドメインが含まれる。ＩｇＧ抗体に関する記述において、ＩｇＧアイソタイプのそれぞれは、３つのＣＨ領域を有している。したがって、ＩｇＧに関し、「ＣＨ」ドメインとは以下である：「ＣＨ１」とは、ＫａｂａｔのＥＵインデックスに従い、１１８～２２０位を指す。「ＣＨ２」とは、ＫａｂａｔのＥＵインデックスに従い、２３７～３４０位を指し、及び「ＣＨ１」とは、ＫａｂａｔのＥＵインデックスに従い、３４１～４４７位を指す。本明細書において示され、以下に記述されるように、ｐＩ変異は、ＣＨ領域のうちの１以上にあってもよく、並びに、以下に検討されるヒンジ領域に合ってもよい。

【００８９】

本明細書に開示される配列は、ＣＨ１領域（１１８位）に始まり、可変領域は、記述されるものを除き、含まれていないことに注記されたい。例えば、配列番号２の第一のアミノ酸は、配列表において「１」位として指定されているが、ＣＨ１領域の１１８位に相当する（ＥＵナンバリングに従う）。

【００９０】

重鎖の他のタイプのＩｇドメインは、ヒンジ領域である。本明細書において、「ヒンジ」又は「ヒンジ領域」又は「抗体ヒンジ領域」又は「イムノグロブリンヒンジ領域」とは、抗体の第一定常ドメインと第二定常ドメインの間にあるアミノ酸を含有する可塑性のポリペプチドを意味する。構造的に、ＩｇＧ　ＣＨ１ドメインは、ＥＵの２２０位に終わり、及びＩｇＧ　ＣＨ２ドメインは、ＥＵの２３７位残基で始まる。ゆえに、本明細書にお

いて、ＩｇＧに対する抗体のヒンジは、２２１位（ＩｇＧ１においてはＤ２２１）～２３６（ＩｇＧ１においてはＧ２３６）を含むと規定される（ナンバリングはＫａｂａｔらのＥＵインデックスに従っている）。一部の実施態様においては、例えばＦｃ領域に関する文脈において、より低いヒンジが含有されており、「低ヒンジ」とは通常、２２６又は２３０位を指す。本明細書に記述されるように、ｐＩ変異は、ヒンジ領域に同様に作製されてもよい。

【００９１】

軽鎖は通常、可変軽鎖ドメイン（軽鎖ＣＤＲを含有し、可変重鎖ドメインと共にＦｖ領域を形成する）及び定常軽鎖領域（多くの場合、ＣＬ又はＣ$_{κ}$と呼称される）の２つのドメインを含有する。

【００９２】

追加の置換に対する対象の他の領域としては、以下に概要されるように、Ｆｃ領域がある。本明細書において、「Ｆｃ」又は「Ｆｃ領域」又は「Ｆｃドメイン」とは、第一の定常領域イムノグロブリンドメイン（及び一部の場合においてはヒンジの一部）を除外した抗体の定常領域を含有するポリペプチドを意味する。ゆえに、Ｆｃとは、ＩｇＡ、ＩｇＤ及びＩｇＧの最後の２つの定常領域イムノグロブリンドメイン、ＩｇＥ及びＩｇＭの最後の３つの定常領域イムノグロブリンドメイン、及びこれらのドメインのＮ末端にある可塑性ヒンジを指す。ＩｇＡ及びＩｇＭに対しては、Ｆｃは、Ｊ鎖を含有してもよい。ＩｇＧに対しては、Ｆｃドメインは、イムノグロブリンドメインＣγ２及びＣγ３（Ｃγ２及びＣγ３）、及びＣγ１（Ｃγ１）及びＣγ２（Ｃγ２）の間の低ヒンジ領域を含有する。Ｆｃ領域の境界は変化しうるが、ヒトＩｇＧ重鎖Ｆｃ領域は通常、Ｃ２２６又はＰ２３０残基からそのカルボキシル末端までを含有すると定義づけられている（ナンバリングはＫａｂａｔのＥＵインデックスに従っている）。一部の実施態様において、以下にさらに完全に記述するように、アミノ酸修飾をＦｃ領域に施し、例えば、１以上のＦｃγＲ受容体又はＦｃＲｎ受容体に対する結合を変化させている。

【００９３】

したがって、本発明の一部の実施態様において、ヘテロ二量体抗体を形成するために自己アセンブリを行う、２つの異なる重鎖変異Ｆｃドメインを使用するヘテロ二量体抗体が開示される。

【００９４】

一部の実施態様において、抗体は全長である。本明細書において、「全長抗体」とは、抗体の天然の生物学的形態を構成する構造を意味し、可変領域及び定常領域を含有し、特にＦｃドメインにおいて、ヘテロ二量体の形成、又は同種二量体からのヘテロ二量体の精製のいずれかを可能とするための、本明細書に概要される１以上の修飾を含有している。全長ヘテロ二量体抗体は、異なるＦｃドメインを有し、及び２つの軽鎖又は通常の軽鎖のいずれかを有する２つの重鎖である。

【００９５】

あるいは、抗体は、様々な構造（図に概要が示されている。限定されないが、抗体断片、モノクローナル抗体、二重特異性抗体、ミニボディ、ドメイン抗体、合成抗体（場合により、本明細書において「抗体模倣物」と呼称される）、キメラ抗体、ヒト化抗体、抗体融合物（場合により、「抗体結合物」と呼称される）及びそれぞれの各断片が挙げられる）を含有してもよい。

【００９６】

１つの実施態様において、抗体は、例えばｐＩ操作等の、ヘテロ二量体を産生するための操作を行うことができる定常ドメインを少なくとも１つ含有する限りにおいては、抗体断片である。用いることができる他の抗体断片としては、ｐＩ操作された本発明のＣＨ１、ＣＨ２、ＣＨ３、ヒンジ及びＣＬドメインのうちの１以上を含有する断片が挙げられる。例えば、Ｆｃ融合物は、他のタンパク質に融合されたＦｃ領域（ＣＨ２及びＣＨ３、任意選択的にヒンジ領域を伴う）の融合物である。多くのＦｃ融合物が当分野に公知であり、本発明のヘテロ二量体化変異の付加により改善することができる。この場合において、

抗体融合物は、ＣＨ１；ＣＨ１、ＣＨ２及びＣＨ３；ＣＨ２；ＣＨ３；ＣＨ２及びＣＨ３；ＣＨ１及びＣＨ３を含有して作製することができ、本明細書に記述されるヘテロ二量体化変異の任意の組み合わせを利用し、それらのうちのいずれか、又はすべては、任意選択的にヒンジ領域と共に作製することができる。

【００９７】

ｓｃＦｖの実施態様

本発明の一部の実施態様において、１つのモノマーはＦｃドメインに連結されたｓｃＦｖを含有する重鎖を含有し、及び他のモノマーは、Ｆｃドメインに連結されたＦａｂを含有する重鎖を含有し、例えば、「典型的な」重鎖及び軽鎖がある。本明細書において用いられる「Ｆａｂ」又は「Ｆａｂ領域」とは、ＶＨ、ＣＨ１、ＶＬ、及びＣＬイムノグロブリンドメインを含有するポリペプチドを意味する。Ｆａｂは、分離されたこの領域を指し、又は全長抗体、抗体断片もしくはＦａｂ融合タンパク質に関する文脈におけるこの領域を指す。本明細書において、「Ｆｖ」又は「Ｆｖ断片」又は「Ｆｖ領域」とは、１つの抗体のＶＬ及びＶＨドメインを含有するポリペプチドを意味する。

【００９８】

本明細書のヘテロ二量体抗体の実施態様のいくつかは、リンカーを用いて共有結合され、抗原結合ドメインを形成する可変重鎖及び可変軽鎖を含有する１以上のｓｃＦｖドメインの使用に依っている。本発明の一部の実施態様においては、「標準的な」リンカー（通常は、当分野に公知のセリン及びグリシンのリンカー）が用いられている。

【００９９】

本発明はさらに、第一及び第二のモノマー間のｐＩにおける分離を促進するための荷電ｓｃＦｖリンカーを開示する。すなわち、荷電ｓｃＦｖリンカー（正電荷又は負電荷のいずれか（又は異なるモノマー上でｓｃＦｖを使用するスキャホールドの場合においては、両方））を組み込むことにより、荷電リンカーを含有するモノマーは、Ｆｃドメインにおいてさらなる変化を受けることなくｐＩを変化させることが可能になる。これらの荷電リンカーは、標準的なリンカーを含有する任意のｓｃＦｖへと置換されてもよい。当業者に認識されているように、荷電ｓｃＦｖリンカーは、所望されるｐＩの変化に従い、正しい「鎖」又はモノマー上で用いられる。例えば、本明細書に検討されるように、三重Ｆ形式のヘテロ二量体抗体を作製するため、所望される抗原結合ドメインの各々に対するＦｖ領域の元々のｐＩを算出し、ｓｃＦｖを作製するために１つが選択され、並びに、ｐＩに依存して、正リンカー又は負リンカーのいずれかが選択される。

【０１００】

さらに、抗ＣＤ３ｓｃＦｖ領域の場合においては、さらなる安定性をもたらすためにジスルフィド結合を可変重鎖及び可変軽鎖に組み込んでもよい。抗ＣＤ３ｓｃＦｖに関して適切なジスルフィド結合の配列は、図８に示す。

【０１０１】

キメラ抗体及びヒト化抗体

一部の実施態様において、抗体は、異なる種由来の混合物であってもよい（例えば、キメラ抗体及び／又はヒト化抗体）。概して、「キメラ抗体」及び「ヒト化抗体」の両方は、２以上の種由来の領域を混合させた抗体を指す。例えば、「キメラ抗体」は伝統的に、マウス（又は一部の場合においてはラット）由来の可変領域（複数含む）と、ヒト由来の定常領域（複数含む）を含有する。「ヒト化抗体」とは通常、ヒト抗体に存在する配列と、可変ドメインのフレームワーク領域を交換した非ヒト抗体を指す。一般的に、ヒト化抗体において、ＣＤＲを除く全抗体は、ヒト由来のポリヌクレオチドによりコードされるか、又はそのＣＤＲを除き、その抗体と同一である。ＣＤＲは、その一部又はすべてが非ヒト生物に起源を有する核酸によりコードされており、ヒト抗体可変領域のβシートフレームワークへと移植され、抗体を産生し、その特異性は、移植されたＣＤＲにより決定される。そのような抗体の作製は、例えば、ＷＯ９２／１１０１８、Jones, 1986, Nature 321:522-525, Verhoeyen et al., 1988, Science 239:1534-1536（すべて、参照により全体で援用される）に記述されている。最初に移植された構築物において失われたアフィニテ

ィを復活させるために、対応するドナー残基に対する選択されたアクセプターのフレームワーク残基の「復帰突然変異（ｂａｃｋｍｕｔａｔｉｏｎ）」がしばしば必要とされる（ＵＳ５５３０１０１；ＵＳ５５８５０８９；ＵＳ５６９３７６１；ＵＳ５６９３７６２；ＵＳ６１８０３７０；ＵＳ５８５９２０５；ＵＳ５８２１３３７；ＵＳ６０５４２９７；ＵＳ６４０７２１３、すべて、参照により全体で援用される）。またヒト化抗体は、好ましくは、イムノグロブリン定常領域（通常は、ヒトイムノグロブリンのもの）の一部を少なくとも含有し、及びそれにより、ヒトＦｃ領域を通常は含有する。ヒト化抗体はまた、遺伝子操作された免疫システムを有するマウスを用いて作製されてもよい。Roque et al., 2004, Biotechnol. Prog. 20:639-654、参照により全体で援用される。ヒト化、及び非ヒト抗体に再形成するための様々な技術及び方法が当分野に公知である（Tsurushita & Vasquez, 2004, Humanization of Monoclonal Antibodies, Molecular Biology of B Cells, 533-545, Elsevier Science (USA)及びその中に引用される参照文献を参照のこと。すべて参照により全体で援用される）。ヒト化の方法としては、限定されないが、Jones et al., 1986, Nature 321:522-525; Riechmann et al.,1988; Nature 332:323-329; Verhoeyen et al., 1988, Science, 239:1534-1536; Queen et al., 1989, Proc Natl Acad Sci, USA 86:10029-33; He et al., 1998, J. Immunol. 160: 1029-1035; Carter et al., 1992, Proc Natl Acad Sci USA 89:4285-9, Presta et al., 1997, Cancer Res. 57(20):4593-9; Gorman et al., 1991, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:4181-4185; O'Connor et al., 1998, Protein Eng 11:321-8に記述される方法が挙げられる（すべて参照により全体で援用される）。ヒト化、又は非ヒト抗体可変領域の免疫原性を減少させる他の方法としては、例えばRoguska et al., 1994, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:969-973（参照により全体で援用される）に記述される再現方法が挙げられる。１つの実施態様において、当分野で公知であるように、元の抗体は、アフィニティが成熟されている。構造を基にした方法を、ヒト化及びアフィニティ成熟のために用いてもよい（例えば、ＵＳＳＮ １１／００４，５９０に記述されている）。選択ベースの方法を用いて、抗体可変領域をヒト化及び／又はアフィニティ成熟してもよく、限定されないが、Wu et al., 1999, J. Mol. Biol. 294:151-162; Baca et al., 1997, J. Biol. Chem. 272(16):10678-10684; Rosok et al., 1996, J. Biol. Chem. 271(37): 22611-22618; Rader et al., 1998, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95: 8910-8915; Krauss et al., 2003, Protein Engineering 16(10):753-759（すべて参照により全体で援用される）に記述される方法がある。他のヒト化の方法は、ＣＤＲの部分のみを移植するものであり、限定されないが、ＵＳＳＮ ０９／８１０，５１０; Tan et al., 2002, J. Immunol. 169:1119-1125; De Pascalis et al., 2002, J. Immunol. 169:3076-3084に記述される方法（すべて参照により全体で援用される）が挙げられる。

【０１０２】

ヘテロ二量体重鎖定常領域

したがって、本発明により、変異重鎖定常領域、及び特にＦｃドメインを第一のドメインとして含有するモノマーの使用に基づいたヘテロ二量体タンパク質が開示される。本明細書において、「モノマー」とは、ヘテロ二量体タンパク質の半分を意味する。従来的な抗体は、実際には四量体（２つの重鎖と２つの軽鎖）であることに注記されたい。本発明の文脈において、重鎖と軽鎖の１つの対（もし該当する場合、例えばもしモノマーがＦａｂを含有する場合）は、「モノマー」とみなされる。同様に、ｓｃＦｖを含有する重鎖領域はモノマーとみなされる。Ｆｖ領域が１つの融合パートナー（例えば、重鎖及び軽鎖可変ドメイン）であり、及び抗体ではないタンパク質が他の融合パートナーである場合においては、それぞれの「半分」は、モノマーとみなされる。本質的に、定常領域のすべて（例えば、Ｃｈ１－ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３）、Ｆｃ領域（ＣＨ２－ＣＨ３）又はただＣＨ３ドメインのみであろうと、各モノマーはヘテロ二量体化操作を行うための十分な重鎖定常領域を含有している。

【０１０３】

変異重鎖定常領域は、全長構築物、ＣＨ１－ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３、又はその一部（

例えば、ＣＨ２－ＣＨ３又はＣＨ３のみ）を含む、重鎖定常領域のすべて、又は一部を含有してもよい。さらに、各モノマーの重鎖領域は、同じ主鎖（ＣＨ１－ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３、又はＣＨ２－ＣＨ３）であっても、異なっていてもよい。Ｎ末端切断及びＣ末端切断及び富化もまた、定義の中に含まれ；例えば、一部のｐＩ変異は、重鎖ドメインのＣ末端への荷電アミノ酸の付加を含む。

【０１０４】

ゆえに、概して、本発明の「三重Ｆ」構築物の１つのモノマーはｓｃＦｖ領域－ヒンジ－Ｆｃドメインであり、他方はＶＨ－ＣＨ１－ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３＋関連軽鎖であり、ヘテロ二量体化変異（立体構造変異、アイソタイプ変異、電荷ステアリング、並びにｐＩ変異、Ｆｃ及びＦｃＲｎ変異、欠落変異を含む）、及びこれら領域に含有される追加の抗原結合ドメイン（任意のリンカーと共に）を伴う。

【０１０５】

本明細書に概要されるヘテロ二量体化変異（例えば、立体構造変異及びｐＩ変異）に加え、重鎖領域はまた、追加のアミノ酸置換（以下に検討されるＦｃγＲ及びＦｃＲｎ結合を改変するための変化を含む）を含有してもよい。

【０１０６】

加えて、一部のモノマーは、変異重鎖定常領域とその融合パートナーの間にリンカーを用いてもよい。「栓抜き型」のｓｃＦｖ部分に対しては、当分野に公知の標準的なリンカー、又は本明細書に開示される荷電ｓｃＦｖリンカーを用いることができる。追加の融合パートナーを作製する場合においては（例えば、図１及び２）、従来的なペプチドリンカー（グリシン及びセリンの可塑性リンカー、又は図９の荷電リンカーが挙げられる）を用いてもよい。一部の場合において、モノマー成分としての使用のためのリンカーは、ＡＤＣ構築物に対し以下に定義されるものとは異なり、及び多くの実施態様においては、開裂可能なリンカー（例えば、プロテアーゼ感受性のもの）ではないが、開裂可能なリンカーも、一部の実施態様においては用途が見出されうる。

【０１０７】

ヘテロ二量体化変異には多くの異なるタイプの変異が含まれ、限定されないが、立体構造変異（電荷変異が挙げられる）及びｐＩ変異が挙げられ、任意選択的及び独立して、任意の他の変異と組み合わせることができる。これらの実施態様において、「モノマーＡ」と「モノマーＢ」を合致させることが重要である；すなわち、もしヘテロ二量体タンパク質が立体構造変異及びｐＩ変異の両方に依っている場合、これらは的確に互いのモノマーに合致している必要がある：例えば、作用する立体構造変異のセット（モノマーＡの１セット、モノマーＢの１セット）は、ｐＩを変化させうる立体構造変異が適切なモノマー上に配置されるよう、ｐＩの「鎖状構造らしさ」を考慮しながら、所望される機能を得るために各モノマー上の変異が設計されるよう、ｐＩ変異セット（モノマーＡの１セット、モノマーＢの１セット）と組み合わされる。

【０１０８】

本明細書に概要されるヘテロ二量体化変異（例えば、限定されないが、図３及び１２に示される変異が挙げられる）は、任意選択的に、及び独立して、任意の他のモノマー上で、及び任意の他の変異と組み合わせることができることに注記されたい。すなわち、ヘテロ二量体化にとって重要なことは、変異の「セット」が存在し、１つのモノマーに対する１つのセットは、他のモノマーに対する１つのセットでもあるということである。これらが形式１から１へと組み合わされるか（例えば、モノマー１のリストは両立することができる）、又は交換されるか（モノマー１のｐＩ変異とモノマー２の立体構造変異を交換）は重要ではない。しかしながら、本明細書に注記されるように、上述の組み合わせが形成された際、「鎖状構造らしさ」は保存されていなければならない。さらに、追加のＦｃ変異に対して（例えば、ＦｃγＲ結合、ＦｃＲｎ結合等に対して）は、いずれかモノマー、又は両方のモノマーが、列記される変異のいずれかを独立して、及び任意選択的に含有することができる。一部の場合において、両方のモノマーが、追加の変異を有しており、及び一部においては、１つのモノマーのみが追加の変異を有しており、又はそれらは組み合

わされてもよい。
【０１０９】
ヘテロ二量体化変異
本発明により、ヘテロ二量体の形成及び／又は同種二量体からのヘテロ二量体の精製が可能となるヘテロ二量体化変異を利用した、様々な形式のヘテロ二量体抗体を含有するヘテロ二量体タンパク質が開示される。
【０１１０】
立体構造変異
一部の実施態様において、ヘテロ二量体の形成は、立体構造変異の追加により促進することができる。すなわち、各重鎖のアミノ酸を変えることにより、異なる重鎖が関連し、同じＦｃアミノ酸配列を有する同種二量体の形成よりも、ヘテロ二量体構造の形成のほうが多くなる可能性がある。適切な立体構造変異は図３並びに図１２Ａ、１２Ｂ、１２Ｃ、１２Ｄ、１２Ｆ及び１２Ｇに示されている。
【０１１１】
１つのメカニズムは通常、当分野において「ノブとホール（ｋｎｏｂｓ　ａｎｄ　ｈｏｌｅｓ）」と呼称されており、同種二量体形成に不利に働き、ヘテロ二量体形成に有利に働くよう、立体的影響を与えるアミノ酸操作を指し、これもまた任意選択的に用いることができる；これは、場合により、「ノブとホール（ｋｎｏｂｓ　ａｎｄ　ｈｏｌｅｓ）」と呼称され、ＵＳＳＮ　６１／５９６，８４６、Ridgway et al., Protein Engineering 9(7):617 (1996); Atwell et al., J. Mol. Biol. 1997 270:26;米国特許第８，２１６，８０５号に記述されている（すべて参照により全体で本明細書に援用される）。図において、「ノブとホール（ｋｎｏｂｓ　ａｎｄ　ｈｏｌｅｓ）」に依存する多くの「モノマーＡ－モノマーＢ」の対を特定している。さらに、Merchant et al., Nature Biotech. 16:677 (1998)に記述されるように、これら「ノブとホール（ｋｎｏｂｓ　ａｎｄ　ｈｏｌｅｓ）」変異は、ジスルフィド結合と組み合わせ、構造をヘテロ二量体化へとねじれさせてもよい。
【０１１２】
ヘテロ二量体形成の作製に使用することができる追加のメカニズムは、一部の場合において、「静電的ステアリング」と呼称されるものである（Gunasekaran et al., J. Biol. Chem. 285(25):19637 (2010)（参照によりその全体が本明細書に援用される）に開示される）。これは、場合によって、本明細書において「電荷対」と呼称される。この実施態様においては、静電学を用いて、構造をヘテロ二量体形成へとねじれさせる。当分野において公知であるが、これらはまた、ｐＩに対する効果を有してもよく、ゆえに精製に対しても効果があり、一部の場合においては、ｐＩ変異ともみなされることがある。しかしながら、これらはヘテロ二量体化を推し進めるために作製されたものであり、精製のためのツールとして用いられるものではなかったため、それらは、「立体構造変異」として分類されている。これらには、限定されないが、例えばＤ２２１Ｒ／Ｐ２２８Ｒ／Ｋ４０９Ｒと対形成したＤ２２１Ｅ／Ｐ２２８Ｅ／Ｌ３６８Ｅ（例えば、これらは、「モノマー対応セット」である）及びＣ２２０Ｒ／Ｅ２２４Ｒ／Ｐ２２８Ｒ／Ｋ４０９Ｒと対形成したＣ２２０Ｅ／Ｐ２２８Ｅ／３６８Ｅが挙げられる。
【０１１３】
他の変異と組み合わせることができる追加のモノマーＡ及びモノマーＢ変異は、任意選択的及び独立して、任意の量で、例えば本明細書に概要されるｐＩ変異又はＵＳ２０１２／０１４９８７６の図３７（その図及びその説明箇所及び配列番号は、参照により本明細書に明示的に援用される）に示される他の立体構造変異等がある。
【０１１４】
一部の実施態様において、本明細書に概要される立体構造変異は、任意選択的に、及び独立して、任意のｐＩ変異（又は例えばＦｃ変異、ＦｃＲｎ変異等の他の変異）とともに１つのモノマー又は両方のモノマーへと組み込まれることができ、並びに、任意選択的に及び独立して、本発明のタンパク質に含有され、又は除外されることができる。

【０１１５】
ヘテロ二量体に対するｐＩ（等電点）変異
　概して、当業者に認識されているように、ｐＩ変異には２つの一般的なカテゴリーが存在する：タンパク質のｐＩを増加させるもの（塩基性変化）、及びタンパク質のｐＩを増加させるもの（酸性変化）である。本明細書に開示されるように、これら変異のすべての組み合わせを行うことができる：１つのモノマーは野生型、又は野生型と有意に異なるｐＩを示さない変異であってもよく、及び他方は、より塩基性又はより酸性であってもよい。あるいは、各モノマーが変更され、１つのより塩基性に、及び１つがより酸性となる。
【０１１６】
　ｐＩ変異の好ましい組み合わせを、図３及び１２Ｅに示す。
【０１１７】
重鎖のｐＩ変化
　多くのｐＩ変異を、図５４及び５５に示す。本明細書に概要され、図面に示されるように、これら変化は、ＩｇＧ１と比較して示されているが、全てのアイソタイプ並びにアイソタイプハイブリッドもこのように改変することができる。
【０１１８】
　重鎖定常ドメインがＩｇＧ２～４由来である場合において、Ｒ１３３Ｅ及びＲ１３３Ｑを用いてもよい。
【０１１９】
抗体ヘテロ二量体軽鎖の変異
　抗体をベースにしたヘテロ二量体の場合、例えば、モノマーの内の少なくとも１つが重鎖ドメインに加えて軽鎖を含有する場合、ｐＩ変異を当該軽鎖に行ってもよい。軽鎖のｐＩを低下させるためのアミノ酸置換としては、限定されないが、Ｋ１２６Ｅ、Ｋ１２６Ｑ、Ｋ１４５Ｅ、Ｋ１４５Ｑ、Ｎ１５２Ｄ、Ｓ１５６Ｅ、Ｋ１６９Ｅ、Ｓ２０２Ｅ、Ｋ２０７Ｅ、及び軽鎖のＣ末端へのペプチドＤＥＤＥの付加が挙げられる。定常λ軽鎖に基づいたこのカテゴリーにおける変化は、Ｒ１０８Ｑ、Ｑ１２４Ｅ、Ｋ１２６Ｑ、Ｎ１３８Ｄ、Ｋ１４５Ｔ、及びＱ１９９Ｅで１以上の置換を含有する。さらに、軽鎖のｐＩの増加が行われてもよい。
【０１２０】
アイソタイプ変異
　さらに、本発明の多くの実施態様は、１つのＩｇＧアイソタイプから他のタイプへと、特定の位置でｐＩアミノ酸を「導入すること」に依っており、それにより、望ましくない免疫原性が変異体に導入される可能性が減少又は排除される。これらの多くを図１０Ａ及び１０Ｂに示す。すなわち、ＩｇＧ１は、様々な理由（高いエフェクター機能を含む）により、治療抗体として普遍的なアイソタイプである。しかしながら、ＩｇＧ１の重鎖定常領域は、ＩｇＧ２よりも高いｐＩ（７．３１に対して、８．１０）を有している。特定の位置でＩｇＧ１主鎖にＩｇＧ２の残基を導入することにより、得られたモノマーのｐＩは低下し（又は増加し）、さらに、血清半減期が延長される。例えば、ＩｇＧ１は、１３７位でグリシン（ｐＩ５．９７）を有しており、ＩｇＧ２は、グルタミン酸（ｐＩ３．２２）を有している；グルタミン酸の導入により、結果として得られるタンパク質のｐＩは影響を受ける。以下に記述されるように、通常、変異抗体のｐＩに有意な影響を与えるためには、多くのアミノ酸置換が必要とされる。しかしながら、以下に検討されるように、ＩｇＧ２分子に等しい変化をもたらすことにより、血清半減期を増加することができる。
【０１２１】
　他の実施態様において、得られるタンパク質全体の電荷状態を減少させる（例えば、高いｐＩのアミノ酸を低いｐＩのアミノ酸へと変えることにより）、又は安定性を目的とした構造の調節を可能とさせる等ために、非アイソタイプのアミノ酸変化が行われる（以下に詳述される）。
【０１２２】
　さらに、重鎖及び軽鎖の定常ドメインの両方をｐＩ操作することにより、ヘテロ二量体

の各モノマーにおいて有意な変化が見られる。本明細書において検討されるように、２つのモノマーのｐＩを少なくとも０．５まで変えることにより、イオン交換クロマトグラフィー、等電点電気泳動、又は他の等電点を感知できる方法による分離が可能となる。

【０１２３】

ｐＩの算出

各モノマーのｐＩは、変異重鎖定常ドメイン及び総モノマー（変異重鎖定常ドメイン及び融合パートナーを含む）のｐＩに依存しうる。ゆえに、一部の実施態様において、ｐＩにおける変化は、図５３のチャートを用いて、変異重鎖定常ドメインに基づいて算出される。本明細書に検討されるように、どのモノマーが操作されるべきかは、通常、Ｆｖの本来のｐＩ及びスキャホールド領域により決定される。あるいは、各モノマーのｐＩが比較されてもよい。

【０１２４】

ヘテロ二量体Ｆｃ融合タンパク質

ヘテロ二量体抗体に加え、本発明により、変異Ｆｃ領域及び第一の融合パートナー及び第二の融合パートナーを含有する（また、変異Ｆｃ領域及び第二の融合パートナーを含有してもよい）第一のモノマーを含有するヘテロ二量体タンパク質が開示される。変異Ｆｃ領域は、本明細書にあるように抗体に対して操作され、ゆえに、異なっており、及び概して、第一の融合パートナー及び第二の融合パートナーも同様に異なっている。一部の例において、１つのモノマーが抗体ベースであり（例えば、標準的な重鎖及び軽鎖を含有するか、又はｓｃＦｖを有するＦｃドメインを含有するかのいずれか）、他方がＦｃ融合タンパク質である場合、得られたヘテロ二量体タンパク質は「融合体」と呼ばれる。

【０１２５】

ＦｃＲｎのｉｎ　ｖｉｖｏ結合の改善にも寄与するｐＩ変異

ｐＩ変異がモノマーのｐＩを減少させる場合、ｉｎ　ｖｉｖｏの血清滞留を改善するという利点が加わりうる。

【０１２６】

まだ検証中ではあるが、エンドソーム内でｐＨ６でＦｃＲｎに結合することによりＦｃが隔離されるため、Ｆｃ領域は、ｉｎ　ｖｉｖｏ半減期を延長させると考えられている（Ghetie and Ward, 1997 Immunol Today. 18(12): 592-598、参照により全体で援用される）。次いで、エンドソーム分画は、Ｆｃを細胞表面へとリサイクルする。分画が細胞外領域（ｐＨは約７．４で高い）へと開いた時点で、Ｆｃは血液中へ放出される。マウスにおいて、Dall’Acquaらが、ｐＨ６及びｐＨ７．４でのＦｃＲｎ結合を増強したＦｃ変異体が、血清濃度を実際に減少させ、野生型Ｆｃと同じ程度の半減期を有したことを示している（Dall’Acqua et al. 2002, J. Immunol. 169:5171-5180、参照により全体で援用される）。ｐＨ７．４でのＦｃＲｎに対するＦｃのアフィニティを増加させることにより、Ｆｃの血液中への放出が阻害されると考えられている。それゆえ、Ｆｃのｉｎ　ｖｉｖｏ半減期を増加させるＦｃ変異は、高いｐＨでＦｃを放出させながら、低いｐＨでＦｃＲｎ結合を理想的に増強する。アミノ酸のヒスチジンは、６．０～７．４のｐＨ範囲でのその電荷状態を変化させる。それゆえ、Ｆｃ／ＦｃＲｎ複合体において、Ｈｉｓ残基が重要な位置に存在することは、驚くべきことではない。

【０１２７】

近年、低い等電点を有する可変領域を伴う抗体は、血清半減期が長いということが推測されている（Igawa et al., 2010 PEDS. 23(5): 385-392、参照により全体が援用される）。しかしながら、そのメカニズムはまだ解明されていない。さらに、可変領域は抗体ごとに異なっている。ｐＩが減少し、半減期が延長された定常領域変異体は、本明細書に開示される、抗体の薬物動態学的特性を改善するための、よりモジュール的な方法を提示するものである。

【０１２８】

本実施態様並びに、精製最適化のための用途が見出されるｐＩ変異は、図２０に開示されている。

【０１２９】
ヘテロ二量体変異の組み合わせ
当業者に認識されているように、列挙されるヘテロ二量体化変異のすべては、その「鎖状構造らしさ」又は「モノマー分離」が保持されている限り、任意選択的に、及び独立して、いずれかの方法で組み合わせることができる。さらに、これら変異のすべては、任意のヘテロ二量体形式へと組み合わせることができる。
【０１３０】
ｐＩ変異の場合において、図に実施態様から見出される特定の用途が示されているが、精製を容易にするための２つのモノマー間のｐＩ差の改変に関する基本的なルールに従い、他の組み合わせを作製してもよい。
【０１３１】
本発明の核酸
本発明はさらに、本発明のヘテロ二量体タンパク質をコードする核酸組成物を開示する。当業者に認識されているように、核酸組成物は、ヘテロ二量体タンパク質の形式及びスキャホールドに依存する。ゆえに、例えば、当該形式が３つのアミノ酸配列を必要とする場合、例えば、三重Ｆ形式に対して（例えば、第一のアミノ酸モノマーがＦｃドメイン及びｓｃＦｖを含有し、第二のアミノ酸モノマーが重鎖及び軽鎖を含有する）、３つの核酸配列を、発現のために１以上の発現ベクターに組み込んでもよい。同様に、一部の形式（例えば、図１Ｍに開示されるような二重ｓｃＦｖ形式）では、２つの核酸のみが必要とされる（再度、それらは１又は２の発現ベクターへと挿入されることができる）。
【０１３２】
標的抗原
本発明のヘテロ二量体タンパク質は、事実上、全ての抗原を標的としうる。「三重Ｆ」形式は、特に２（以上）の異なる抗原を標的とする場合に有益である。（本明細書に概要されるように、この標的化は、形式によって、一価性及び二価性の結合のいずれの組み合わせであってもよい）。ゆえに、本明細書において、イムノグロブリンは、好ましくは２つの標的抗原を共捕捉するが、一部の場合においては、３又は４の抗原が、一価性に捕捉されてもよい。各モノマーの特異性は、以下のリストから選択されてもよい。本明細書に開示される三重Ｆイムノグロブリンが、異なる抗原を標的化する場合に特に有益である一方、一部の場合においては、１つの抗原のみを標的とすることが有益である場合もある。すなわち、各モノマーが、同じ抗原に対する特異性を有してもよい。
【０１３３】
本明細書のヘテロ二量体タンパク質の特定の適当な応用としては、各標的抗原を一価性に捕捉することが有益又は重要である共標的対である。そのような抗原は、例えば、免疫複合体の形成で活性化される免疫受容体であってもよい。多くの免疫受容体の細胞活性化は、通常、抗体／抗原免疫複合体により、又はエフェクター細胞の標的細胞捕捉を介して得られる架橋によってのみ発生する。一部の免疫受容体について、例えば、Ｔ細胞上のＣＤ３シグナル伝達受容体の例に関しては、共捕捉された標的の捕捉でのみ発生する活性化が重要であり、臨床状況で非特異的架橋が発生すると、サイトカインストームや毒性が発現しうる。治療的には、本明細書のイムノグロブリンを用いてそのような抗原を多価性ではなく一価性に捕捉することにより、主要標的抗原の微小環境中の架橋に対してのみ応答し、そのような活性化が発生する。２つの異なる抗原を、異なる価数で標的とする能力は、新規であり、本発明の有用性でもある。治療的に有益であり、一価性の共捕捉が必要とされる標的抗原の例としては、限定されないが、例えばＣＤ３、ＦｃγＲ、トールライク受容体（ＴＬＲ）（例えば、ＴＬＲ４及びＴＬＲ９）、サイトカイン、ケモカイン、サイトカイン受容体及びケモカイン受容体等の免疫活性化受容体など挙げられる。多くの実施態様において、抗原結合部位のうちの１つがＣＤ３に結合し、一部の実施態様においては、それはｓｃＦｖ含有モノマーである。
【０１３４】
事実上、すべての抗原が、本明細書のイムノグロブリンの標的となり得、限定されない

が、以下の標的抗原のリストにあるタンパク質、サブユニット、ドメイン、モチーフ、及び／又はエピトープが挙げられ、それらは、例えば、サイトカイン等の可溶性因子及び膜結合因子（膜貫通型受容体（１７－ＩＡ、４－１ＢＢ、４Ｄｃ、６－ケト－ＰＧＦ１ａ、８－イソ－ＰＧＦ２ａ、８－オキソ－ｄＧ、Ａ１アデノシン受容体、Ａ３３、ＡＣＥ、ＡＣＥ－２、アクチビン、アクチビンＡ、アクチビンＡＢ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＲＩＡ、アクチビンＲＩＡ　ＡＬＫ－２、アクチビンＲＩＢ　ＡＬＫ－４、アクチビンＲＩＩＡ、アクチビンＲＩＩＢ、ＡＤＡＭ、ＡＤＡＭ１０、ＡＤＡＭ１２、ＡＤＡＭ１５、ＡＤＡＭ１７／ＴＡＣＥ、ＡＤＡＭ８、ＡＤＡＭ９、ＡＤＡＭＴＳ、ＡＤＡＭＴＳ４、ＡＤＡＭＴＳ５、アドレシン、ａＦＧＦ、ＡＬＣＡＭ、ＡＬＫ、ＡＬＫ－１、ＡＬＫ－７、α－１－抗トリプシン、α－Ｖ／β－１アンタゴニスト、ＡＮＧ、Ａｎｇ、ＡＰＡＦ－１、ＡＰＥ、ＡＰＪ、ＡＰＰ、ＡＰＲＩＬ、ＡＲ、ＡＲＣ、ＡＲＴ、アルテミン（Ａｒｔｅｍｉｎ）、抗－Ｉｄ、ＡＳＰＡＲＴＩＣ、心房ナトリウム利尿性因子、ａｖ／ｂ３インテグリン、Ａｘｌ、ｂ２Ｍ、Ｂ７－１、Ｂ７－２、Ｂ７－Ｈ、Ｂ－リンパ球刺激因子（ＢｌｙＳ）、ＢＡＣＥ、ＢＡＣＥ－１、Ｂａｄ、ＢＡＦＦ、ＢＡＦＦ－Ｒ、Ｂａｇ－１、ＢＡＫ、Ｂａｘ、ＢＣＡ－１、ＢＣＡＭ、Ｂｃｌ、ＢＣＭＡ、ＢＤＮＦ、ｂ－ＥＣＧＦ、ｂＦＧＦ、ＢＩＤ、Ｂｉｋ、ＢＩＭ、ＢＬＣ、ＢＬ－ＣＡＭ、ＢＬＫ、ＢＭＰ、ＢＭＰ－２　ＢＭＰ－２ａ、ＢＭＰ－３　Ｏｓｔｅｏｇｅｎｉｎ、ＢＭＰ－４　ＢＭＰ－２ｂ、ＢＭＰ－５、ＢＭＰ－６　Ｖｇｒ－１、ＢＭＰ－７（ＯＰ－１）、ＢＭＰ－８（ＢＭＰ－８ａ、ＯＰ－２）、ＢＭＰＲ、ＢＭＰＲ－ＩＡ（ＡＬＫ－３）、ＢＭＰＲ－ＩＢ（ＡＬＫ－６）、ＢＲＫ－２、ＲＰＫ－１、ＢＭＰＲ－ＩＩ（ＢＲＫ－３）、ＢＭＰｓ、ｂ－ＮＧＦ、ＢＯＫ、ボンベシン、骨由来神経栄養因子、ＢＰＤＥ、ＢＰＤＥ－ＤＮＡ、ＢＴＣ、補体因子３（Ｃ３）、Ｃ３ａ、Ｃ４、Ｃ５、Ｃ５ａ、Ｃ１０、ＣＡ１２５、ＣＡＤ－８、カルシトニン、ｃＡＭＰ、癌胎児抗原（ＣＥＡ）、癌関連抗原、カテプシンＡ、カテプシンＢ、カテプシンＣ／ＤＰＰＩ、カテプシンＤ、カテプシンＥ、カテプシンＨ、カテプシンＬ、カテプシンＯ、カテプシンＳ、カテプシンＶ、カテプシンＸ／Ｚ／Ｐ、ＣＢＬ、ＣＣＩ、ＣＣＫ２、ＣＣＬ、ＣＣＬ１、ＣＣＬ１１、ＣＣＬ１２、ＣＣＬ１３、ＣＣＬ１４、ＣＣＬ１５、ＣＣＬ１６、ＣＣＬ１７、ＣＣＬ１８、ＣＣＬ１９、ＣＣＬ２、ＣＣＬ２０、ＣＣＬ２１、ＣＣＬ２２、ＣＣＬ２３、ＣＣＬ２４、ＣＣＬ２５、ＣＣＬ２６、ＣＣＬ２７、ＣＣＬ２８、ＣＣＬ３、ＣＣＬ４、ＣＣＬ５、ＣＣＬ６、ＣＣＬ７、ＣＣＬ８、ＣＣＬ９／１０、ＣＣＲ、ＣＣＲ１、ＣＣＲ１０、ＣＣＲ１０、ＣＣＲ２、ＣＣＲ３、ＣＣＲ４、ＣＣＲ５、ＣＣＲ６、ＣＣＲ７、ＣＣＲ８、ＣＣＲ９、ＣＤ１、ＣＤ２、ＣＤ３、ＣＤ３Ｅ、ＣＤ４、ＣＤ５、ＣＤ６、ＣＤ７、ＣＤ８、ＣＤ１０、ＣＤ１１ａ、ＣＤ１１ｂ、ＣＤ１１ｃ、ＣＤ１３、ＣＤ１４、ＣＤ１５、ＣＤ１６、ＣＤ１８、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２１、ＣＤ２２、ＣＤ２３、ＣＤ２５、ＣＤ２７Ｌ、ＣＤ２８、ＣＤ２９、ＣＤ３０、ＣＤ３０Ｌ、ＣＤ３２、ＣＤ３３（ｐ６７　ｐｒｏｔｅｉｎｓ）、ＣＤ３４、ＣＤ３８、ＣＤ４０、ＣＤ４０Ｌ、ＣＤ４４、ＣＤ４５、ＣＤ４６、ＣＤ４９ａ、ＣＤ５２、ＣＤ５４、ＣＤ５５、ＣＤ５６、ＣＤ６１、ＣＤ６４、ＣＤ６６ｅ、ＣＤ７４、ＣＤ８０（Ｂ７－１）、ＣＤ８９、ＣＤ９５、ＣＤ１２３、ＣＤ１３７、ＣＤ１３８、ＣＤ１４０ａ、ＣＤ１４６、ＣＤ１４７、ＣＤ１４８、ＣＤ１５２、ＣＤ１６４、ＣＥＡＣＡＭ５、ＣＦＴＲ、ｃＧＭＰ、ＣＩＮＣ、ボツリヌス菌毒素、ウェルシュ菌毒素、ＣＫｂ８－１、ＣＬＣ、ＣＭＶ、ＣＭＶ　ＵＬ、ＣＮＴＦ、ＣＮＴＮ－１、ＣＯＸ、Ｃ－Ｒｅｔ、ＣＲＧ－２、ＣＴ－１、ＣＴＡＣＫ、ＣＴＧＦ、ＣＴＬＡ－４、ＣＸ３ＣＬ１、ＣＸ３ＣＲ１、ＣＸＣＬ、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ４、ＣＸＣＬ５、ＣＸＣＬ６、ＣＸＣＬ７、ＣＸＣＬ８、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＸＣＬ１２、ＣＸＣＬ１３、ＣＸＣＬ１４、ＣＸＣＬ１５、ＣＸＣＬ１６、ＣＸＣＲ、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、ＣＸＣＲ３、ＣＸＣＲ４、ＣＸＣＲ５、ＣＸＣＲ６、サイトケラチン腫瘍関連抗原、ＤＡＮ、ＤＣＣ、ＤｃＲ３、ＤＣ－ＳＩＧＮ、崩壊促進因子、ｄｅｓ（１－３）－ＩＧＦ－Ｉ（脳ＩＧＦ－１）、Ｄｈｈ、ジゴキシン、ＤＮＡＭ－１、Ｄｎａｓｅ、Ｄｐｐ、ＤＰＰＩＶ／ＣＤ２６、Ｄｔｋ、ＥＣＡＤ、ＥＤＡ、ＥＤＡ－Ａ１、ＥＤＡ－Ａ２、ＥＤＡＲ、ＥＧＦ、ＥＧＦＲ（ＥｒｂＢ－１）、ＥＭＡ、ＥＭＭＰＲＩＮ、ＥＮＡ

、エンドセリン受容体、エンケファリナーゼ、ｅＮＯＳ、Ｅｏｔ、エオタキシン１、ＥｐＣＡＭ、エフリンＢ２／ＥｐｈＢ４、ＥＰＯ、ＥＲＣＣ、Ｅ－セレクチン、ＥＴ－１、第ＩＩａ因子、第ＶＩＩ因子、第ＶＩＩＩｃ因子、第ＩＸ因子、線維芽細胞活性化タンパク質（ＦＡＰ）、Ｆａｓ、ＦｃＲ１、ＦＥＮ－１、フェリチン、ＦＧＦ、ＦＧＦ－１９、ＦＧＦ－２、ＦＧＦ３、ＦＧＦ－８、ＦＧＦＲ、ＦＧＦＲ－３、Ｆｉｂｒｉｎ、ＦＬ、ＦＬＩＰ、Ｆｌｔ－３、Ｆｌｔ－４、濾胞刺激ホルモン、フラクタルキン、ＦＺＤ１、ＦＺＤ２、ＦＺＤ３、ＦＺＤ４、ＦＺＤ５、ＦＺＤ６、ＦＺＤ７、ＦＺＤ８、ＦＺＤ９、ＦＺＤ１０、Ｇ２５０、Ｇａｓ　６、ＧＣＰ－２、ＧＣＳＦ、ＧＤ２、ＧＤ３、ＧＤＦ、ＧＤＦ－１、ＧＤＦ－３（Ｖｇｒ－２）、ＧＤＦ－５（ＢＭＰ－１４、ＣＤＭＰ－１）、ＧＤＦ－６（ＢＭＰ－１３、ＣＤＭＰ－２）、ＧＤＦ－７（ＢＭＰ－１２、ＣＤＭＰ－３）、ＧＤＦ－８（ミオスタチン）、ＧＤＦ－９、ＧＤＦ－１５（ＭＩＣ－１）、ＧＤＮＦ、ＧＤＮＦ、ＧＦＡＰ、ＧＦＲａ－１、ＧＦＲ－α１、ＧＦＲ－α２、ＧＦＲ－α３、ＧＩＴＲ、グルカゴン、Ｇｌｕｔ４、糖タンパク質ＩＩｂ／ＩＩＩａ（ＧＰＩＩｂ／ＩＩＩａ）、ＧＭ－ＣＳＦ、ｇｐ１３０、ｇｐ７２、ＧＲＯ、成長ホルモン放出因子、ハプテン（ＮＰ－ｃａｐ又はＮＩＰ－ｃａｐ）、ＨＢ－ＥＧＦ、ＨＣＣ、ＨＣＭＶ　ｇＢエンベロープ糖タンパク質、ＨＣＭＶ）ｇＨエンベロープ糖タンパク質、ＨＣＭＶ　ＵＬ、造血増殖因子（ＨＧＦ）、ＨｅｐＢ　ｇｐ１２０、ヘパラナーゼ、Ｈｅｒ２、Ｈｅｒ２／ｎｅｕ（ＥｒｂＢ－２）、Ｈｅｒ３（ＥｒｂＢ－３）、Ｈｅｒ４（ＥｒｂＢ－４）、ヘルペス単純ウイルス（ＨＳＶ）ｇＢ糖タンパク質、ＨＳＶ　ｇＤ糖タンパク質、ＨＧＦＡ、高分子量メラノーマ関連抗原（ＨＭＷ－ＭＡＡ）、ＨＩＶ　ｇｐ１２０、ＨＩＶ　ＩＩＩＢ　ｇｐ１２０　Ｖ３ループ、ＨＬＡ、ＨＬＡ－ＤＲ、ＨＭ１．２４、ＨＭＦＧ　ＰＥＭ、ＨＲＧ、Ｈｒｋ、ヒト心筋ミオシン、ヒトサイトメガロウイルス（ＨＣＭＶ）、ヒト成長ホルモン（ＨＧＨ）、ＨＶＥＭ、Ｉ－３０９、ＩＡＰ、ＩＣＡＭ、ＩＣＡＭ－１、ＩＣＡＭ－３、ＩＣＥ、ＩＣＯＳ、ＩＦＮｇ、Ｉｇ、ＩｇＡ受容体、ＩｇＥ、ＩＧＦ、ＩＧＦ結合タンパク質、ＩＧＦ－１Ｒ、ＩＧＦＢＰ、ＩＧＦ－Ｉ、ＩＧＦ－ＩＩ、ＩＬ、ＩＬ－１、ＩＬ－１Ｒ、ＩＬ－２、ＩＬ－２Ｒ、ＩＬ－４、ＩＬ－４Ｒ、ＩＬ－５、ＩＬ－５Ｒ、ＩＬ－６、ＩＬ－６Ｒ、ＩＬ－８、ＩＬ－９、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２、ＩＬ－１３、ＩＬ－１５、ＩＬ－１８、ＩＬ－１８Ｒ、ＩＬ－２３、インターフェロン（ＩＮＦ）－α、ＩＮＦ－β、ＩＮＦ－γ、インヒビン、ｉＮＯＳ、インスリンＡ鎖、インスリンＢ鎖、インスリン様成長因子１、インテグリンα２、インテグリンα３、インテグリンα４、インテグリンα４／β１、インテグリンα４／β７、インテグリンα５（αＶ）、インテグリンα５／β１、インテグリンα５／β３、インテグリンα６、インテグリンβ１、インテグリンβ２、インターフェロンγ、ＩＰ－１０、Ｉ－ＴＡＣ、ＪＥ、カリクレイン２、カリクレイン５、カリクレイン６、、カリクレイン１１、カリクレイン１２、カリクレイン１４、カリクレイン１５、カリクレインＬ１、カリクレインＬ２、カリクレインＬ３、カリクレインＬ４、ＫＣ、ＫＤＲ、角化細胞増殖因子（ＫＧＦ）、ラミニン５、ＬＡＭＰ、ＬＡＰ、ＬＡＰ（ＴＧＦ－　１）、潜在型ＴＧＦ－１、潜在型ＴＧＦ－１　ｂｐ１、ＬＢＰ、ＬＤＧＦ、ＬＥＣＴ２、Ｌｅｆｔｙ、ルイスＹ抗原、ルイスＹ関連抗原、ＬＦＡ－１、ＬＦＡ－３、Ｌｆｏ、ＬＩＦ、ＬＩＧＨＴ、リポタンパク質、ＬＩＸ、ＬＫＮ、Ｌｐｔｎ、Ｌ－セレクチン、ＬＴ－ａ、ＬＴ－ｂ、ＬＴＢ４、ＬＴＢＰ－１、肺サーファクタント、黄体形成ホルモン、リンホトキシンＢ受容体、Ｍａｃ－１、ＭＡｄＣＡＭ、ＭＡＧ、ＭＡＰ２、ＭＡＲＣ、ＭＣＡＭ、ＭＣＡＭ、ＭＣＫ－２、ＭＣＰ、Ｍ－ＣＳＦ、ＭＤＣ、Ｍｅｒ、ＭＥＴＡＬＬＯＰＲＯＴＥＡＳＥＳ、ＭＧＤＦ受容体、ＭＧＭＴ、ＭＨＣ（ＨＬＡ－ＤＲ）、ＭＩＦ、ＭＩＧ、ＭＩＰ、ＭＩＰ－１－α、ＭＫ、ＭＭＡＣ１、ＭＭＰ、ＭＭＰ－１、ＭＭＰ－１０、ＭＭＰ－１１、ＭＭＰ－１２、ＭＭＰ－１３、ＭＭＰ－１４、ＭＭＰ－１５、ＭＭＰ－２、ＭＭＰ－２４、ＭＭＰ－３、ＭＭＰ－７、ＭＭＰ－８、ＭＭＰ－９、ＭＰＩＦ、Ｍｐｏ、ＭＳＫ、ＭＳＰ、ムチン（Ｍｕｃ１）、ＭＵＣ１８、Ｍｕｅｌｌｅｒｉａｎインヒビチン物質、Ｍｕｇ、ＭｕＳＫ、ＮＡＩＰ、ＮＡＰ、ＮＣＡＤ、Ｎ－Ｃａｄｈｅｒｉｎ、ＮＣＡ　９０、ＮＣＡＭ、ＮＣＡＭ、ネプリリシン、ニューロトロフィン－３，－４、又は６、ニュールツリン、神経増殖因子（ＮＧＦ）、ＮＧＦＲ、ＮＧＦ－β、ｎ

ＮＯＳ、ＮＯ、ＮＯＳ、Ｎｐｎ、ＮＲＧ－３、ＮＴ、ＮＴＮ、ＯＢ、ＯＧＧ１、ＯＰＧ、ＯＰＮ、ＯＳＭ、ＯＸ４０Ｌ、ＯＸ４０Ｒ、ｐ１５０、ｐ９５、ＰＡＤＰｒ、副甲状腺ホルモン、ＰＡＲＣ、ＰＡＲＰ、ＰＢＲ、ＰＢＳＦ、ＰＣＡＤ、Ｐ－カドヘリン、ＰＣＮＡ、ＰＤＧＦ、ＰＤＧＦ、ＰＤＫ－１、ＰＥＣＡＭ、ＰＥＭ、ＰＦ４、ＰＧＥ、ＰＧＦ、ＰＧＩ２、ＰＧＪ２、ＰＩＮ、ＰＬＡ２、胎盤アルカリホスファターゼ（ＰＬＡＰ）、ＰｌＧＦ、ＰＬＰ、ＰＰ１４、プロインスリン、プロリラキシン、プロテインＣ、ＰＳ、ＰＳＡ、ＰＳＣＡ、前立腺特異的膜抗原（ＰＳＭＡ）、ＰＴＥＮ、ＰＴＨｒｐ、Ｐｔｋ、ＰＴＮ、Ｒ５１、ＲＡＮＫ、ＲＡＮＫＬ、ＲＡＮＴＥＳ、ＲＡＮＴＥＳ、リラキシンＡ鎖、リラキシンＢ鎖、レニン、呼吸系発疹ウイルス（ＲＳＶ）Ｆ、ＲＳＶ　Ｆｇｐ、Ｒｅｔ、リウマチ性因子、ＲＬＩＰ７６、ＲＰＡ２、ＲＳＫ、Ｓ１００、ＳＣＦ／ＫＬ、ＳＤＦ－１、ＳＥＲＩＮＥ、血清アルブミン、ｓＦＲＰ－３、Ｓｈｈ、ＳＩＧＩＲＲ、ＳＫ－１、ＳＬＡＭ、ＳＬＰＩ、ＳＭＡＣ、ＳＭＤＦ、ＳＭＯＨ、ＳＯＤ、ＳＰＡＲＣ、Ｓｔａｔ、ＳＴＥＡＰ、ＳＴＥＡＰ－ＩＩ、ＴＡＣＥ、ＴＡＣＩ、ＴＡＧ－７２（腫瘍関連糖タンパク質７２）、ＴＡＲＣ、ＴＣＡ－３、Ｔ細胞受容体（例えば、Ｔ細胞受容体α／β）、ＴｄＴ、ＴＥＣＫ、ＴＥＭ１、ＴＥＭ５、ＴＥＭ７、ＴＥＭ８、ＴＥＲＴ、精巣ＰＬＡＰ様アルカリホスファターゼ、ＴｆＲ、ＴＧＦ、ＴＧＦ－α、ＴＧＦ－β、ＴＧＦ－β　Ｐａｎ　Ｓｐｅｃｉｆｉｃ、ＴＧＦ－β　ＲＩ（ＡＬＫ－５）、ＴＧＦ－β　ＲＩＩ、ＴＧＦ－β　ＲＩＩｂ、ＴＧＦ－β　ＲＩＩＩ、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、ＴＧＦ－β４、ＴＧＦ－β５、トロンビン、胸腺Ｃｋ－１、甲状腺刺激ホルモン、Ｔｉｅ、ＴＩＭＰ、ＴＩＱ、組織因子、ＴＭＥＦＦ２、Ｔｍｐｏ、ＴＭＰＲＳＳ２、ＴＮＦ、ＴＮＦ－α、ＴＮＦ－α　β、ＴＮＦ－β２、ＴＮＦｃ、ＴＮＦ－ＲＩ、ＴＮＦ－ＲＩＩ、ＴＮＦＲＳＦ１０Ａ（ＴＲＡＩＬ　Ｒ１　Ａｐｏ－２、ＤＲ４）、ＴＮＦＲＳＦ１０Ｂ（ＴＲＡＩＬ　Ｒ２　ＤＲ５、ＫＩＬＬＥＲ、ＴＲＩＣＫ－２Ａ、ＴＲＩＣＫ－Ｂ）、ＴＮＦＲＳＦ１０Ｃ（ＴＲＡＩＬ　Ｒ３　ＤｃＲ１、ＬＩＴ、ＴＲＩＤ）、ＴＮＦＲＳＦ１０Ｄ（ＴＲＡＩＬ　Ｒ４　ＤｃＲ２、ＴＲＵＮＤＤ）、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａ（ＲＡＮＫ　ＯＤＦ　Ｒ、ＴＲＡＮＣＥ　Ｒ）、ＴＮＦＲＳＦ１１Ｂ（ＯＰＧ　ＯＣＩＦ、ＴＲ１）、ＴＮＦＲＳＦ１２（ＴＷＥＡＫ　Ｒ　ＦＮ１４）、ＴＮＦＲＳＦ１３Ｂ（ＴＡＣＩ）、ＴＮＦＲ

ＳＦ１３Ｃ（ＢＡＦＦ　Ｒ）、ＴＮＦＲＳＦ１４（ＨＶＥＭ　ＡＴＡＲ、ＨｖｅＡ、ＬＩＧＨＴ　Ｒ、ＴＲ２）、ＴＮＦＲＳＦ１６（ＮＧＦＲ　ｐ７５ＮＴＲ）、ＴＮＦＲＳＦ１７（ＢＣＭＡ）、ＴＮＦＲＳＦ１８（ＧＩＴＲ　ＡＩＴＲ）、ＴＮＦＲＳＦ１９（ＴＲＯＹ　ＴＡＪ、ＴＲＡＤＥ）、ＴＮＦＲＳＦ１９Ｌ（ＲＥＬＴ）、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ（ＴＮＦ　ＲＩ　ＣＤ１２０ａ、ｐ５５－６０）、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ（ＴＮＦ　ＲＩＩ　ＣＤ１２０ｂ、ｐ７５－８０）、ＴＮＦＲＳＦ２６（ＴＮＦＲＨ３）、ＴＮＦＲＳＦ３（ＬＴｂＲ　ＴＮＦ　ＲＩＩＩ、ＴＮＦＣ　Ｒ）、ＴＮＦＲＳＦ４（ＯＸ４０　ＡＣＴ３５、ＴＸＧＰ１　Ｒ）、ＴＮＦＲＳＦ５（ＣＤ４０　ｐ５０）、ＴＮＦＲＳＦ６（Ｆａｓ　Ａｐｏ－１、ＡＰＴ１、ＣＤ９５）、ＴＮＦＲＳＦ６Ｂ（ＤｃＲ３　Ｍ６８、ＴＲ６）、ＴＮＦＲＳＦ７（ＣＤ２７）、ＴＮＦＲＳＦ８（ＣＤ３０）、ＴＮＦＲＳＦ９（４－１ＢＢ　ＣＤ１３７、ＩＬＡ）、ＴＮＦＲＳＦ２１（ＤＲ６）、ＴＮＦＲＳＦ２２（ＤｃＴＲＡＩＬ　Ｒ２　ＴＮＦＲＨ２）、ＴＮＦＲＳＴ２３（ＤｃＴＲＡＩＬ　Ｒ１　ＴＮＦＲＨ１）、ＴＮＦＲＳＦ２５（ＤＲ３　Ａｐｏ－３、ＬＡＲＤ、ＴＲ－３、ＴＲＡＭＰ、ＷＳＬ－１）、ＴＮＦＳＦ１０（ＴＲＡＩＬ　Ａｐｏ－２リガンド、ＴＬ２）、ＴＮＦＳＦ１１（ＴＲＡＮＣＥ／ＲＡＮＫリガンド　ＯＤＦ、ＯＰＧリガンド）、ＴＮＦＳＦ１２（ＴＷＥＡＫ　Ａｐｏ－３リガンド、ＤＲ３リガンド）、ＴＮＦＳＦ１３（ＡＰＲＩＬ　ＴＡＬＬ２）、ＴＮＦＳＦ１３Ｂ（ＢＡＦＦ　ＢＬＹＳ、ＴＡＬＬ１、ＴＨＡＮＫ、ＴＮＦＳＦ２０）、ＴＮＦＳＦ１４（ＬＩＧＨＴ　ＨＶＥＭリガンド、ＬＴｇ）、ＴＮＦＳＦ１５（ＴＬ１Ａ／ＶＥＧＩ）、ＴＮＦＳＦ１８（ＧＩＴＲリガンド　ＡＩＴＲリガンド、ＴＬ６）、ＴＮＦＳＦ１Ａ（ＴＮＦ－ａ　コネクチン、ＤＩＦ、ＴＮＦＳＦ２）、ＴＮＦＳＦ１Ｂ（ＴＮＦ－ｂ　ＬＴａ、ＴＮＦＳＦ１）、ＴＮＦＳＦ３（ＬＴｂ　ＴＮＦＣ、ｐ３３）、ＴＮＦＳＦ４（ＯＸ４０リガンド　ｇｐ３４、ＴＸＧＰ１）、ＴＮＦＳＦ５（ＣＤ４０リガ

ンド　ＣＤ１５４、ｇｐ３９、ＨＩＧＭ１、ＩＭＤ３、ＴＲＡＰ）、ＴＮＦＳＦ６（Ｆａｓリガンド　Ａｐｏ－１リガンド、ＡＰＴ１リガンド）、ＴＮＦＳＦ７（ＣＤ２７リガンド　ＣＤ７０）、ＴＮＦＳＦ８（ＣＤ３０リガンド　ＣＤ１５３）、ＴＮＦＳＦ９（４－１ＢＢリガンド　ＣＤ１３７リガンド）、ＴＰ－１、ｔ－ＰＡ、Ｔｐｏ、ＴＲＡＩＬ、ＴＲＡＩＬ　Ｒ、ＴＲＡＩＬ－Ｒ１、ＴＲＡＩＬ－Ｒ２、ＴＲＡＮＣＥ、ｔｒａｎｓｆｅｒｒｉｎｇ受容体、ＴＲＦ、Ｔｒｋ、ＴＲＯＰ－２、ＴＳＧ、ＴＳＬＰ、腫瘍関連抗原ＣＡ　１２５、腫瘍関連抗原発現ルイスＹ関連糖質、ＴＷＥＡＫ、ＴＸＢ２、Ｕｎｇ、ｕＰＡＲ、ｕＰＡＲ－１、ウロキナーゼ、ＶＣＡＭ、ＶＣＡＭ－１、ＶＥＣＡＤ、ＶＥ－カドヘリン、ＶＥ－カドヘリン２、ＶＥＦＧＲ－１（ｆｌｔ－１）、ＶＥＧＦ、ＶＥＧＦＲ、ＶＥＧＦＲ－３（ｆｌｔ－４）、ＶＥＧＩ、ＶＩＭ、ウイルス性抗原、ＶＬＡ、ＶＬＡ－１、ＶＬＡ－４、ＶＮＲインテグリン、ｖｏｎ　Ｗｉｌｌｅｂｒａｎｄｓ因子、ＷＩＦ－１、ＷＮＴ１、ＷＮＴ２、ＷＮＴ２Ｂ／１３、ＷＮＴ３、ＷＮＴ３Ａ、ＷＮＴ４、ＷＮＴ５Ａ、ＷＮＴ５Ｂ、ＷＮＴ６、ＷＮＴ７Ａ、ＷＮＴ７Ｂ、ＷＮＴ８Ａ、ＷＮＴ８Ｂ、ＷＮＴ９Ａ、ＷＮＴ９Ａ、ＷＮＴ９Ｂ、ＷＮＴ１０Ａ、ＷＮＴ１０Ｂ、ＷＮＴ１１、ＷＮＴ１６、ＸＣＬ１、ＸＣＬ２、ＸＣＲ１、ＸＣＲ１、ＸＥＤＡＲ、ＸＩＡＰ、ＸＰＤが挙げられる）、並びにホルモン及び増殖因子に対する受容体、が挙げられる）の両方が挙げられる。本発明の二重特異性又は三重特異性抗体を形成するために、これら抗原に対する任意の組み合わせに対する抗体を作製することができる；すなわち、これら抗原の各々は、任意選択的に、及び独立して、本発明による多重特異性抗体から排除、又は含有されてもよい。

【０１３５】

本発明のイムノグロブリンにより特異的に標的とされうる抗原の例としては、限定されないが、以下が挙げられる：ＣＤ２０、ＣＤ１９、Ｈｅｒ２、ＥＧＦＲ、ＥｐＣＡＭ、ＣＤ３、ＦｃγＲＩＩＩａ（ＣＤ１６）、ＦｃγＲＩＩａ（ＣＤ３２ａ）、ＦｃγＲＩＩｂ（ＣＤ３２ｂ）、ＦｃγＲＩ（ＣＤ６４）、トールライク受容体（ＴＬＲ）（例えば、ＴＬＲ４及びＴＬＲ９）、サイトカイン（例えば、ＩＬ－２、ＩＬ－５、ＩＬ－１３、ＩＬ－１２、ＩＬ－２３、及びＴＮＦα）、サイトカイン受容体（例えば、ＩＬ－２Ｒ）、ケモカイン、ケモカイン受容体、増殖因子（例えば、ＶＥＧＦ及びＨＧＦ）。本発明の多重特異性抗体を形成するために、これら抗原の任意の組み合わせに対する抗体を作製することができる；すなわち、これら抗原の各々は、任意選択的に、及び独立して、本発明による多重特異性抗体から排除、又は含有されてもよい。

【０１３６】

二重特異性抗体の特に好ましい組み合わせは、ＣＤ３に対する抗原結合ドメイン及びＣＤ１９に対する抗原結合ドメイン；ＣＤ３に対する抗原結合ドメイン及びＣＤ３３に対する抗原結合ドメイン；ＣＤ３に対する抗原結合ドメイン及びＣＤ３８に対する抗原結合ドメイン、である。再度、多くの実施態様において、ＣＤ３結合ドメインは、図に例示的な配列が示されている、ｓｃＦｖであり、及び／又は概要されるＣＤ３　ＣＤＲである。

【０１３７】

適切な標的抗原及び共標的の選択は、所望される治療アプリケーションによる。抗体治療に特に適していることが証明されている標的の一部は、シグナル伝達機能を有するものである。他の治療用抗体は、受容体とその関連リガンドの間の結合を阻害することによって、受容体のシグナル伝達を妨害することにより、その効果を発揮する。治療用抗体の他の作用メカニズムは、受容体の下方制御をもたらすものである。他の抗体は、その標的抗原を介したシグナル伝達により、作用しない。共標的の選択は、治療される症状の病態の根底にある詳細な生態に依存する。

【０１３８】

モノクローナル抗体療法は、癌に対する重要な治療モダリティとして統合されている（Weiner et al., 2010, Nature Reviews Immunology 10:317-327; Reichert et al., 2005, Nature Biotechnology 23[9]:1073-1078、参照により本明細書に明示的に援用される）。抗癌治療に関しては、１つの抗原（抗原１）を標的とすることが望ましく、抗原１の発

現は癌性細胞に限定されている一方で、何らかの免疫学的殺傷活性を調節する第二の抗原（抗原２）を共標的化する。他の治療に対しては、２つの抗原を共標的化することが有益であり得、例えば、腫瘍の増殖に何らかの役割を果たすことが知られている２つの血管新生因子、又は２つの増殖因子等を共標的化する。腫瘍に関する、共標的の例としては、限定されないが、ＨＧＦ及びＶＥＧＦ、ＩＧＦ－１Ｒ及びＶＥＧＦ、Ｈｅｒ２及びＶＥＧＦ、ＣＤ１９及びＣＤ３、ＣＤ２０及びＣＤ３、Ｈｅｒ２及びＣＤ３、ＣＤ１９及びＦｃγＲＩＩＩａ、ＣＤ２０及びＦｃγＲＩＩＩａ、Ｈｅｒ２及びＦｃγＲＩＩＩａが挙げられる。本発明のイムノグロブリンは、ＶＥＧＦ及びホスファチジルセリン；ＶＥＧＦ及びＥｒｂＢ３；ＶＥＧＦ及びＰＬＧＦ；ＶＥＧＦ及びＲＯＢＯ４；ＶＥＧＦ及びＢＳＧ２；ＶＥＧＦ及びＣＤＣＰ１；ＶＥＧＦ及びＡＮＰＥＰ；ＶＥＧＦ及びｃ－ＭＥＴ；ＨＥＲ－２及びＥＲＢ３；ＨＥＲ－２及びＢＳＧ２；ＨＥＲ－２及びＣＤＣＰ１；ＨＥＲ－２及びＡＮＰＥＰ；ＥＧＦＲ及びＣＤ６４；ＥＧＦＲ及びＢＳＧ２；ＥＧＦＲ及びＣＤＣＰ１；ＥＧＦＲ及びＡＮＰＥＰ；ＩＧＦ１Ｒ及びＰＤＧＦＲ；ＩＧＦ１Ｒ及びＶＥＧＦ；ＩＧＦ１Ｒ及びＣＤ２０；ＣＤ２０及びＣＤ７４；ＣＤ２０及びＣＤ３０；ＣＤ２０及びＤＲ４；ＣＤ２０及びＶＥＧＦＲ２；ＣＤ２０及びＣＤ５２；ＣＤ２０及びＣＤ４；ＨＧＦ及びｃ－ＭＥＴ；ＨＧＦ及びＮＲＰ１；ＨＧＦ及びホスファチジルセリン；ＥｒｂＢ３及びＩＧＦ１Ｒ；ＥｒｂＢ３及びＩＧＦ１，２；ｃ－Ｍｅｔ及びＨｅｒ－２；ｃ－Ｍｅｔ及びＮＲＰ１；ｃ－Ｍｅｔ及びＩＧＦ１Ｒ；ＩＧＦ１，２及びＰＤＧＦＲ；ＩＧＦ１，２及びＣＤ２０；ＩＧＦ１，２及びＩＧＦ１Ｒ；ＩＧＦ２及びＥＧＦＲ；ＩＧＦ２及びＨＥＲ２；ＩＧＦ２及びＣＤ２０；ＩＧＦ２及びＶＥＧＦ；ＩＧＦ２及びＩＧＦ１Ｒ；ＩＧＦ１及びＩＧＦ２；ＰＤＧＦＲａ及びＶＥＧＦＲ２；ＰＤＧＦＲａ及びＰＬＧＦ；ＰＤＧＦＲａ及びＶＥＧＦ；ＰＤＧＦＲａ及びｃ－Ｍｅｔ；ＰＤＧＦＲａ及びＥＧＦＲ；ＰＤＧＦＲｂ及びＶＥＧＦＲ２；ＰＤＧＦＲｂ及びｃ－Ｍｅｔ；ＰＤＧＦＲｂ及びＥＧＦＲ；ＲＯＮ及びｃ－Ｍｅｔ；ＲＯＮ及びＭＴＳＰ１；ＲＯＮ及びＭＳＰ；ＲＯＮ及びＣＤＣＰ１；ＶＧＦＲ１及びＰＬＧＦ；ＶＧＦＲ１及びＲＯＮ；ＶＧＦＲ１及びＥＧＦＲ；ＶＥＧＦＲ２及びＰＬＧＦ；ＶＥＧＦＲ２及びＮＲＰ１；ＶＥＧＦＲ２及びＲＯＮ；ＶＥＧＦＲ２及びＤＬＬ４；ＶＥＧＦＲ２及びＥＧＦＲ；ＶＥＧＦＲ２及びＲＯＢＯ４；ＶＥＧＦＲ２及びＣＤ５５；ＬＰＡ及びＳ１Ｐ；ＥＰＨＢ２及びＲＯＮ；ＣＴＬＡ４及びＶＥＧＦ；ＣＤ３及びＥＰＣＡＭ；ＣＤ４０及びＩＬ６；ＣＤ４０及びＩＧＦ；ＣＤ４０及びＣＤ５６；ＣＤ４０及びＣＤ７０；ＣＤ４０及びＶＥＧＦＲ１；ＣＤ４０及びＤＲ５；ＣＤ４０及びＤＲ４；ＣＤ４０及びＡＰＲＩＬ；ＣＤ４０及びＢＣＭＡ；ＣＤ４０及びＲＡＮＫＬ；ＣＤ２８及びＭＡＰＧ；ＣＤ８０及びＣＤ４０；ＣＤ８０及びＣＤ３０；ＣＤ８０及びＣＤ３３；ＣＤ８０及びＣＤ７４；ＣＤ８０及びＣＤ２；ＣＤ８０及びＣＤ３；ＣＤ８０及びＣＤ１９；ＣＤ８０及びＣＤ４；ＣＤ８０及びＣＤ５２；ＣＤ８０及びＶＥＧＦ；ＣＤ８０及びＤＲ５；ＣＤ８０及びＶＥＧＦＲ２；ＣＤ２２及びＣＤ２０；ＣＤ２２及びＣＤ８０；ＣＤ２２及びＣＤ４０；ＣＤ２２及びＣＤ２３；ＣＤ２２及びＣＤ３３；ＣＤ２２及びＣＤ７４；ＣＤ２２及びＣＤ１９；ＣＤ２２及びＤＲ５；ＣＤ２２及びＤＲ４；ＣＤ２２及びＶＥＧＦ；ＣＤ２２及びＣＤ５２；ＣＤ３０及びＣＤ２０；ＣＤ３０及びＣＤ２２；ＣＤ３０及びＣＤ２３；ＣＤ３０及びＣＤ４０；ＣＤ３０及びＶＥＧＦ；ＣＤ３０及びＣＤ７４；ＣＤ３０及びＣＤ１９；ＣＤ３０及びＤＲ５；ＣＤ３０及びＤＲ４；ＣＤ３０及びＶＥＧＦＲ２；ＣＤ３０及びＣＤ５２；ＣＤ３０及びＣＤ４；ＣＤ１３８及びＲＡＮＫＬ；ＣＤ３３及びＦＴＬ３；ＣＤ３３及びＶＥＧＦ；ＣＤ３３及びＶＥＧＦＲ２；ＣＤ３３及びＣＤ４４；ＣＤ３３及びＤＲ４；ＣＤ３３及びＤＲ５；ＤＲ４及びＣＤ１３７；ＤＲ４及びＩＧＦ１，２；ＤＲ４及びＩＧＦ１Ｒ；ＤＲ４及びＤＲ５；ＤＲ５及びＣＤ４０；ＤＲ５及びＣＤ１３７；ＤＲ５及びＣＤ２０；ＤＲ５及びＥＧＦＲ；ＤＲ５及びＩＧＦ１，２；ＤＲ５及びＩＧＦＲ、ＤＲ５及びＨＥＲ－２、並びに、ＥＧＦＲ及びＤＬＬ４に結合することができる。他の標的の組み合わせとしては、ＥＧＦ／ｅｆｂ－２／ｅｒｂ－３ファミリーのうちの１以上の因子が挙げられる。

【０１３９】

本明細書のイムノグロブリンが結合しうる癌性疾患に関与する他の標的（１以上）とし

ては、限定されないが、ＣＤ５２、ＣＤ２０、ＣＤ１９、ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ８、ＢＭＰ６、ＩＬ１２Ａ、ＩＬ１Ａ、ＩＬ１Ｂ、１Ｌ２、ＩＬ２４、ＩＮＨＡ、ＴＮＦ、ＴＮＦＳＦ１０、ＢＭＰ６、ＥＧＦ、ＦＧＦ１、ＦＧＦ１０、ＦＧＦ１１、ＦＧＦ１２、ＦＧＦ１３、ＦＧＦ１４、ＦＧＦ１６、ＦＧＦ１７、ＦＧＦ１８、ＦＧＦ１９、ＦＧＦ２、ＦＧＦ２０、ＦＧＦ２１、ＦＧＦ２２、ＦＧＦ２３、ＦＧＦ３、ＦＧＦ４、ＦＧＦ５、ＦＧＦ６、ＦＧＦ７、ＦＧＦ８、ＦＧＦ９、ＧＲＰ、ＩＧＦ１、ＩＧＦ２、ＩＬ１２Ａ、ＩＬ１Ａ、ＩＬ１Ｂ、１Ｌ２、ＩＮＨＡ、ＴＧＦＡ、ＴＧＦＢ１、ＴＧＦＢ２、ＴＧＦＢ３、ＶＥＧＦ、ＣＤＫ２、ＦＧＦ１０、ＦＧＦ１８、ＦＧＦ２、ＦＧＦ４、ＦＧＦ７、ＩＧＦ１Ｒ、ＩＬ２、ＢＣＬ２、ＣＤ１６４、ＣＤＫＮ１Ａ、ＣＤＫＮ１Ｂ、ＣＤＫＮ１Ｃ、ＣＤＫＮ２Ａ、ＣＤＫＮ２Ｂ、ＣＤＫＮ２Ｃ、ＣＤＫＮ３、ＧＮＲＨ１、ＩＧＦＢＰ６、ＩＬ１Ａ、ＩＬ１Ｂ、ＯＤＺ１、ＰＡＷＲ、ＰＬＧ、ＴＧＦＢ１Ｉ１、ＡＲ、ＢＲＣＡ１、ＣＤＫ３、ＣＤＫ４、ＣＤＫ５、ＣＤＫ６、ＣＤＫ７、ＣＤＫ９、Ｅ２Ｆ１、ＥＧＦＲ、ＥＮＯ１、ＥＲＢＢ２、ＥＳＲ１、ＥＳＲ２、ＩＧＦＢＰ３、ＩＧＦＢＰ６、ＩＬ２、ＩＮＳＬ４、ＭＹＣ、ＮＯＸ５、ＮＲ６Ａ１、ＰＡＰ、ＰＣＮＡ、ＰＲＫＣＱ、ＰＲＫＤ１、ＰＲＬ、ＴＰ５３、ＦＧＦ２２、ＦＧＦ２３、ＦＧＦ９、ＩＧＦＢＰ３、ＩＬ２、ＩＮＨＡ、ＫＬＫ６、ＴＰ５３、ＣＨＧＢ、ＧＮＲＨ１、ＩＧＦ１、ＩＧＦ２、ＩＮＨＡ、ＩＮＳＬ３、ＩＮＳＬ４、ＰＲＬ、ＫＬＫ６、ＳＨＢＧ、ＮＲ１Ｄ１、ＮＲ１Ｈ３、ＮＲ１Ｉ３、ＮＲ２Ｆ６、ＮＲ４Ａ３、ＥＳＲ１、ＥＳＲ２、ＮＲ０Ｂ１、ＮＲ０Ｂ２、ＮＲ１Ｄ２、ＮＲ１Ｈ２、ＮＲ１Ｈ４、ＮＲ１１２、ＮＲ２Ｃ１、ＮＲ２Ｃ２、ＮＲ２Ｅ１、ＮＲ２Ｅ３、ＮＲ２Ｆ１、ＮＲ２Ｆ２、ＮＲ３Ｃ１、ＮＲ３Ｃ２、ＮＲ４Ａ１、ＮＲ４Ａ２、ＮＲ５Ａ１、ＮＲ５Ａ２、ＮＲ６μｌ、ＰＧＲ、ＲＡＲＢ、ＦＧＦ１、ＦＧＦ２、ＦＧＦ６、ＫＬＫ３、ＫＲＴ１、ＡＰＯＣ１、ＢＲＣＡ１、ＣＨＧＡ、ＣＨＧＢ、ＣＬＵ、ＣＯＬ１Ａ１、ＣＯＬ６Ａ１、ＥＧＦ、ＥＲＢＢ２、ＥＲＫ８、ＦＧＦ１、ＦＧＦ１０、ＦＧＦ１１、ＦＧＦ１３、ＦＧＦ１４、ＦＧＦ１６、ＦＧＦ１７、ＦＧＦ１８、ＦＧＦ２、ＦＧＦ２０、ＦＧＦ２１、ＦＧＦ２２、ＦＧＦ２３、ＦＧＦ３、ＦＧＦ４、ＦＧＦ５、ＦＧＦ６、ＦＧＦ７、ＦＧＦ８、ＦＧＦ９、ＧＮＲＨ１、ＩＧＦ１、ＩＧＦ２、ＩＧＦＢＰ３、ＩＧＦＢＰ６、ＩＬ１２Ａ、ＩＬ１Ａ、ＩＬ１Ｂ、１Ｌ２、ＩＬ２４、ＩＮＨＡ、ＩＮＳＬ３、ＩＮＳＬ４、ＫＬＫ１０、ＫＬＫ１２、ＫＬＫ１３、ＫＬＫ１４、ＫＬＫ１５、ＫＬＫ３、ＫＬＫ４、ＫＬＫ５、ＫＬＫ６、ＫＬＫ９、ＭＭＰ２、ＭＭＰ９、ＭＳＭＢ、ＮＴＮ４、ＯＤＺ１、ＰＡＰ、ＰＬＡＵ、ＰＲＬ、ＰＳＡＰ、ＳＥＲＰＩＮＡ３、ＳＨＢＧ、ＴＧＦＡ、ＴＩＭＰ３、ＣＤ４４、ＣＤＨ１、ＣＤＨ１０、ＣＤＨ１９、ＣＤＨ２０、ＣＤＨ７、ＣＤＨ９、ＣＤＨ１、ＣＤＨ１０、ＣＤＨ１３、ＣＤＨ１８、ＣＤＨ１９、ＣＤＨ２０、ＣＤＨ７、ＣＤＨ８、ＣＤＨ９、ＲＯＢＯ２、ＣＤ４４、ＩＬＫ、ＩＴＧＡ１、ＡＰＣ、ＣＤ１６４、ＣＯＬ６Ａ１、ＭＴＳＳ１、ＰＡＰ、ＴＧＦＢ１Ｉ１、ＡＧＲ２、ＡＩＧ１、ＡＫＡＰ１、ＡＫＡＰ２、ＣＡＮＴ１、ＣＡＶ１、ＣＤＨ１２、ＣＬＤＮ３、ＣＬＮ３、ＣＹＢ５、ＣＹＣ１、ＤＡＢ２１Ｐ、ＤＥＳ、ＤＮＣＬ１、ＥＬＡＣ２、ＥＮＯ２、ＥＮＯ３、ＦＡＳＮ、ＦＬＪ１２５８４、ＦＬＪ２５５３０、ＧＡＧＥＢ１、ＧＡＧＥＣ１、ＧＧＴ１、ＧＳＴＰ１、ＨＩＰ１、ＨＵＭＣＹＴ２Ａ、ＩＬ２９、Ｋ６ＨＦ、ＫＡＩ１、ＫＲＴ２Ａ、ＭＩＢ１、ＰＡＲＴ１、ＰＡＴＥ、ＰＣＡ３、ＰＩＡＳ２、ＰＩＫ３ＣＧ、ＰＰＩＤ、ＰＲ１、ＰＳＣＡ、ＳＬＣ２Ａ２、ＳＬＣ３３μｌ、ＳＬＣ４３μｌ、ＳＴＥＡＰ、ＳＴＥＡＰ２、ＴＰＭ１、ＴＰＭ２、ＴＲＰＣ６、ＡＮＧＰＴ１、ＡＮＧＰＴ２、ＡＮＰＥＰ、ＥＣＧＦ１、ＥＲＥＧ、ＦＧＦ１、ＦＧＦ２、ＦＩＧＦ、ＦＬＴ１、ＪＡＧ１、ＫＤＲ、ＬＡＭＡ５、ＮＲＰ１、ＮＲＰ２、ＰＧＦ、ＰＬＸＤＣ１、ＳＴＡＢ　１、ＶＥＧＦ、ＶＥＧＦＣ、ＡＮＧＰＴＬ３、ＢＡＩ１、ＣＯＬ４Ａ３、ＩＬ８、ＬＡＭＡ５、ＮＲＰ１、ＮＲＰ２、ＳＴＡＢ　１、ＡＮＧＰＴＬ４、ＰＥＣＡＭ１、ＰＦ４、ＰＲＯＫ２、ＳＥＲＰＩＮＦ１、ＴＮＦＡＩＰ２、ＣＣＬ１１、ＣＣＬ２、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ５、ＣＸＣＬ６、ＣＸＣＬ９、ＩＦＮＡ１、ＩＦＮＢ１、ＩＦＮＧ、ＩＬ１Ｂ、ＩＬ６、ＭＤＫ、ＥＤＧ１、ＥＦＮＡ１、ＥＦＮＡ３、ＥＦＮＢ２、ＥＧＦ、ＥＰＨＢ４、ＦＧＦＲ３、ＨＧＦ、ＩＧＦ１、ＩＴＧＢ３、ＰＤＧＦＡ、ＴＥＫ、ＴＧＦＡ、ＴＧＦＢ１、ＴＧＦＢ２、ＴＧＦＢＲ１、ＣＣＬ２、ＣＤ

Ｈ５、ＣＯＬ１Ａ１、ＥＤＧ１、ＥＮＧ、ＩＴＧＡＶ、ＩＴＧＢ３、ＴＨＢＳ１、ＴＨＢＳ２、ＢＡＤ、ＢＡＧ１、ＢＣＬ２、ＣＣＮＡ１、ＣＣＮＡ２、ＣＣＮＤ１、ＣＣＮＥ１、ＣＣＮＥ２、ＣＤＨ１（Ｅ－カドヘリン）、ＣＤＫＮ１Ｂ（ｐ２７Ｋｉｐ１）、ＣＤＫＮ２Ａ（ｐ１６１ＮＫ４ａ）、ＣＯＬ６Ａ１、ＣＴＮＮＢ１（ｂ－カテニン）、ＣＴＳＢ（カテプシンＢ）、ＥＲＢＢ２（Ｈｅｒ－２）、ＥＳＲ１、ＥＳＲ２、Ｆ３（ＴＦ）、ＦＯＳＬ１（ＦＲＡ－１）、ＧＡＴＡ３、ＧＳＮ（ゲルソリン）、ＩＧＦＢＰ２、ＩＬ２ＲＡ、ＩＬ６、ＩＬ６Ｒ、ＩＬ６ＳＴ（糖タンパク質１３０）、ＩＴＧＡ６（ａ６インテグリン）、ＪＵＮ、ＫＬＫ５、ＫＲＴ１９、ＭＡＰ２Ｋ７（ｃ－Ｊｕｎ）、ＭＫＩ６７（Ｋｉ－６７）、ＮＧＦＢ（ＧＦ）、ＮＧＦＲ、ＮＭＥ１（Ｍ２３Ａ）、ＰＧＲ、ＰＬＡＵ（ｕＰＡ）、ＰＴＥＮ、ＳＥＲＰＩＮＢ５（マスピン）、ＳＥＲＰＩＮＥ１（ＰＡＩ－１）、ＴＧＦＡ、ＴＨＢＳ１（トロンボスポンジン－１）、ＴＩＥ（Ｔｉｅ－１）、ＴＮＦＲＳＦ６（Ｆａｓ）、ＴＮＦＳＦ６（ＦａｓＬ）、ＴＯＰ２Ａ（トポイソメラーゼＩｉａ）、ＴＰ５３、ＡＺＧＰ１（亜鉛－ａ－糖タンパク質）、ＢＰＡＧ１（プラセチン）、ＣＤＫＮ１Ａ（ｐ２１Ｗａｐ１／Ｃｉｐ１）、ＣＬＤＮ７（クローディン－７）、ＣＬＵ（クラステリン）、ＥＲＢＢ２（Ｈｅｒ－２）、ＦＧＦ１、ＦＬＲＴ１（フィブロネクチン）、ＧＡＢＲＰ（ＧＡＢＡａ）、ＧＮＡＳ１、ＩＤ２、ＩＴＧＡ６（ａ６インテグリン）、ＩＴＧＢ４（ｂ４インテグリン）、ＫＬＦ５（ＧＣ　Ｂｏｘ　ＢＰ）、ＫＲＴ１９（ケラチン１９）、ＫＲＴＨＢ６（毛髪特異的ＩＩ型ケラチン）、ＭＡＣＭＡＲＣＫＳ、ＭＴ３（メタロチオネクチン－ＩＩＩ）、ＭＵＣ１（ムチン）、ＰＴＧＳ２（ＣＯＸ－２）、ＲＡＣ２（ｐ２１Ｒａｃ２）、Ｓ１００Ａ２、ＳＣＧＢ１Ｄ２（リポフィリンＢ）、ＳＣＧＢ２Ａ１（マンマグロビン２）、ＳＣＧＢ２Ａ２（マンマグロビン１）、ＳＰＲＲ１Ｂ（Ｓｐｒ１）、ＴＨＢＳ１、ＴＨＢＳ２、ＴＨＢＳ４及びＴＮＦＡＩＰ２（Ｂ９４）、ＲＯＮ、ｃ－Ｍｅｔ、ＣＤ６４、ＤＬＬ４、ＰＬＧＦ、ＣＴＬＡ４、ホスファチジルセリン、ＲＯＢＯ４、ＣＤ８０、ＣＤ２２、ＣＤ４０、ＣＤ２３、ＣＤ２８、ＣＤ８０、ＣＤ５５、ＣＤ３８、ＣＤ７０、ＣＤ７４、ＣＤ３０、ＣＤ１３８、ＣＤ５６、ＣＤ３３、ＣＤ２、ＣＤ１３７、ＤＲ４、ＤＲ５、ＲＡＮＫＬ、ＶＥＧＦＲ２、ＰＤＧＦＲ、ＶＥＧＦＲ１、ＭＴＳＰ１、ＭＳＰ、ＥＰＨＢ２、ＥＰＨＡ１、ＥＰＨＡ２、ＥｐＣＡＭ、ＰＧＥ２、ＮＫＧ２Ｄ、ＬＰＡ、ＳＩＰ、ＡＰＲＩＬ、ＢＣＭＡ、ＭＡＰＧ、ＦＬＴ３、ＰＤＧＦＲ　ａｌｐｈａ、ＰＤＧＦＲ　ｂｅｔａ、ＲＯＲ１、ＰＳＭＡ、ＰＳＣＡ、ＳＣＤ１、及びＣＤ５９からなる群から選択されるものが挙げられる。本発明の二重特異性抗体又は三重特異性抗体を形成するために、これら抗原の任意の組み合わせに対する抗体を作製することができる；すなわち、これら抗原の各々は、任意選択的に、及び独立して、本発明による多重特異性抗体から排除、又は含有されてもよい。

【０１４０】

モノクローナル抗体療法は、自己免疫性疾患及び炎症性疾患の治療にとって、重要な治療モダリティとなっている（Chan & Carter, 2010, Nature Reviews Immunology 10:301-316; Reichert et al., 2005, Nature Biotechnology 23[9]:1073-1078、参照により本明細書に明示的に援用される）。多くのタンパク質が、一般的な自己免疫応答及び炎症性応答に関与しており、ゆえに、本発明のイムノグロブリンの標的となりうる。自己免疫及び炎症の標的としては、限定されないが、Ｃ５、ＣＣＬ１（Ｉ－３０９）、ＣＣＬ１１（エオタキシン）、ＣＣＬ１３（ｍｃｐ－４）、ＣＣＬ１５（ＭＩＰ－１ｄ）、ＣＣＬ１６（ＨＣＣ－４）、ＣＣＬ１７（ＴＡＲＣ）、ＣＣＬ１８（ＰＡＲＣ）、ＣＣＬ１９、ＣＣＬ２（ｍｃｐ－１）、ＣＣＬ２０（ＭＩＰ－３ａ）、ＣＣＬ２１（ＭＩＰ－２）、ＣＣＬ２３（ＭＰＩＦ－１）、ＣＣＬ２４（ＭＰＩＦ－２／エオタキシン－２）、ＣＣＬ２５（ＴＥＣＫ）、ＣＣＬ２６、ＣＣＬ３（ＭＩＰ－１ａ）、ＣＣＬ４（ＭＩＰ－１ｂ）、ＣＣＬ５（ＲＡＮＴＥＳ）、ＣＣＬ７（ｍｃｐ－３）、ＣＣＬ８（ｍｃｐ－２）、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ１０（ＩＰ－１０）、ＣＸＣＬ１１（１－ＴＡＣ／ＩＰ－９）、ＣＸＣＬ１２（ＳＤＦ１）、ＣＸＣＬ１３、ＣＸＣＬ１４、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ５（ＥＮＡ－７８／ＬＩＸ）、ＣＸＣＬ６（ＧＣＰ－２）、ＣＸＣＬ９、ＩＬ１３、ＩＬ８、ＣＣＬ１３（ｍｃｐ－４）、ＣＣＲ１、ＣＣＲ２、ＣＣＲ３、ＣＣＲ４、ＣＣＲ５、ＣＣＲ６

、ＣＣＲ７、ＣＣＲ８、ＣＣＲ９、ＣＸ３ＣＲ１、ＩＬ８ＲＡ、ＸＣＲ１（ＣＣＸＣＲ１）、ＩＦＮＡ２、ＩＬ１０、ＩＬ１３、ＩＬ１７Ｃ、ＩＬ１Ａ、ＩＬ１Ｂ、ＩＬ１Ｆ１０、ＩＬ１Ｆ５、ＩＬ１Ｆ６、ＩＬ１Ｆ７、ＩＬ１Ｆ８、ＩＬ１Ｆ９、ＩＬ２２、ＩＬ５、ＩＬ８、ＩＬ９、ＬＴＡ、ＬＴＢ、ＭＩＦ、ＳＣＹＥ１（内皮単球活性化サイトカイン）、ＳＰＰ１、ＴＮＦ、ＴＮＦＳＦ５、ＩＦＮＡ２、ＩＬ１０ＲＡ、ＩＬ１０ＲＢ、ＩＬ１３、ＩＬ１３ＲＡ１、ＩＬ５ＲＡ、ＩＬ９、ＩＬ９Ｒ、ＡＢＣＦ１、ＢＣＬ６、Ｃ３、Ｃ４Ａ、ＣＥＢＰＢ、ＣＲＰ、ＩＣＥＢＥＲＧ、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ１ＲＮ、ＩＬ８ＲＢ、ＬＴＢ４Ｒ、ＴＯＬＬＩＰ、ＦＡＤＤ、ＩＲＡＫ１、ＩＲＡＫ２、ＭＹＤ８８、ＮＣＫ２、ＴＮＦＡＩＰ３、ＴＲＡＤＤ、ＴＲＡＦ１、ＴＲＡＦ２、ＴＲＡＦ３、ＴＲＡＦ４、ＴＲＡＦ５、ＴＲＡＦ６、ＡＣＶＲ１、ＡＣＶＲ１Ｂ、ＡＣＶＲ２、ＡＣＶＲ２Ｂ、ＡＣＶＲＬ１、ＣＤ２８、ＣＤ３Ｅ、ＣＤ３Ｇ、ＣＤ３Ｚ、ＣＤ６９、ＣＤ８０、ＣＤ８６、ＣＮＲ１、ＣＴＬＡ４、ＣＹＳＬＴＲ１、ＦＣＥＲ１Ａ、ＦＣＥＲ２、ＦＣＧＲ３Ａ、ＧＰＲ４４、ＨＡＶＣＲ２、ＯＰＲＤ１、Ｐ２ＲＸ７、ＴＬＲ２、ＴＬＲ３、ＴＬＲ４、ＴＬＲ５、ＴＬＲ６、ＴＬＲ７、ＴＬＲ８、ＴＬＲ９、ＴＬＲ１０、ＢＬＲ１、ＣＣＬ１、ＣＣＬ２、ＣＣＬ３、ＣＣＬ４、ＣＣＬ５、ＣＣＬ７、ＣＣＬ８、ＣＣＬ１１、ＣＣＬ１３、ＣＣＬ１５、ＣＣＬ１６、ＣＣＬ１７、ＣＣＬ１８、ＣＣＬ１９、ＣＣＬ２０、ＣＣＬ２１、ＣＣＬ２２、ＣＣＬ２３、ＣＣＬ２４、ＣＣＬ２５、ＣＣＲ１、ＣＣＲ２、ＣＣＲ３、ＣＣＲ４、ＣＣＲ５、ＣＣＲ６、ＣＣＲ７、ＣＣＲ８、ＣＣＲ９、ＣＸ３ＣＬ１、ＣＸ３ＣＲ１、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ５、ＣＸＣＬ６、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＸＣＬ１２、ＣＸＣＬ１３、ＣＸＣＲ４、ＧＰＲ２、ＳＣＹＥ１、ＳＤＦ２、ＸＣＬ１、ＸＣＬ２、ＸＣＲ１、ＡＭＨ、ＡＭＨＲ２、ＢＭＰＲ１Ａ、ＢＭＰＲ１Ｂ、ＢＭＰＲ２、Ｃ１９ｏｒｆ１０（ＩＬ２７ｗ）、ＣＥＲ１、ＣＳＦ１、ＣＳＦ２、ＣＳＦ３、ＤＫＦＺｐ４５１Ｊ０１１８、ＦＧＦ２、ＧＦＩ１、ＩＦＮＡ１、ＩＦＮＢ１、ＩＦＮＧ、ＩＧＦ１、ＩＬ１Ａ、ＩＬ１Ｂ、ＩＬ１Ｒ１、ＩＬ１Ｒ２、ＩＬ２、ＩＬ２ＲＡ、ＩＬ２ＲＢ、ＩＬ２ＲＧ、ＩＬ３、ＩＬ４、ＩＬ４Ｒ、ＩＬ５、ＩＬ５ＲＡ、ＩＬ６、ＩＬ６Ｒ、ＩＬ６ＳＴ、ＩＬ７、ＩＬ８、ＩＬ８ＲＡ、ＩＬ８ＲＢ、ＩＬ９、ＩＬ９Ｒ、ＩＬ１０、ＩＬ１０ＲＡ、ＩＬ１０ＲＢ、ＩＬ１１、ＩＬ１２ＲＡ、ＩＬ１２Ａ、ＩＬ１２Ｂ、ＩＬ１２ＲＢ１、ＩＬ１２ＲＢ２、ＩＬ１３、ＩＬ１３ＲＡ１、ＩＬ１３ＲＡ２、ＩＬ１５、ＩＬ１５ＲＡ、ＩＬ１６、ＩＬ１７、ＩＬ１７Ｒ、ＩＬ１８、ＩＬ１８Ｒ１、ＩＬ１９、ＩＬ２０、ＫＩＴＬＧ、ＬＥＰ、ＬＴＡ、ＬＴＢ、ＬＴＢ４Ｒ、ＬＴＢ４Ｒ２、ＬＴＢＲ、ＭＩＦ、ＮＰＰＢ、ＰＤＧＦＢ、ＴＢＸ２１、ＴＤＧＦ１、ＴＧＦＡ、ＴＧＦＢ１、ＴＧＦＢ１Ｉ１、ＴＧＦＢ２、ＴＧＦＢ３、ＴＧＦＢ１、ＴＧＦＢＲ１、ＴＧＦＢＲ２、ＴＧＦＢＲ３、ＴＨ１Ｌ、ＴＮＦ、ＴＮＦＲＳＦ１Ａ、ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ、ＴＮＦＲＳＦ７、ＴＮＦＲＳＦ８、ＴＮＦＲＳＦ９、ＴＮＦＲＳＦ１１Ａ、ＴＮＦＲＳＦ２１、ＴＮＦＳＦ４、ＴＮＦＳＦ５、ＴＮＦＳＦ６、ＴＮＦＳＦ１１、ＶＥＧＦ、ＺＦＰＭ２、及びＲＮＦ１１０（ＺＮＦ１４４）が挙げられる。本発明の二重特異性抗体又は三重特異性抗体を形成するために、これら抗原の任意の組み合わせに対する抗体を作製することができる；すなわち、これら抗原の各々は、任意選択的に、及び独立して、本発明による多重特異性抗体から排除、又は含有されてもよい。

【０１４１】

自己免疫性疾患及び炎症性疾患の共標的の例としては、限定されないが、ＩＬ－１及びＴＮＦａｌｐｈａ、ＩＬ－６及びＴＮＦａｌｐｈａ、ＩＬ－６及びＩＬ－１、ＩｇＥ及びＩＬ－１３、ＩＬ－１及びＩＬ－１３、ＩＬ－４及びＩＬ－１３、ＩＬ－５及びＩＬ－１３、ＩＬ－９及びＩＬ－１３、ＣＤ１９及びＦｃγＲＩＩｂ，及びＣＤ７９及びＦｃγＲＩＩｂが挙げられる。

【０１４２】

炎症性疾患の治療のための以下の標的対に対する特異性を有する、本発明のイムノグロブリンが予期される：ＴＮＦ及びＩＬ－１７Ａ；ＴＮＦ及びＲＡＮＫＬ；ＴＮＦ及びＶＥＧＦ；ＴＮＦ及びＳＯＳＴ；ＴＮＦ及びＤＫＫ；ＴＮＦ及びαＶβ３；ＴＮＦ及びＮＧＦ；ＴＮＦ及びＩＬ－２３ｐ１９；ＴＮＦ及びＩＬ－６；ＴＮＦ及びＳＯＳＴ；ＴＮＦ及び

ＩＬ－６Ｒ；ＴＮＦ及びＣＤ－２０；ＩｇＥ及びＩＬ－１３；ＩＬ－１３及びＩＬ２３ｐ１９；ＩｇＥ及びＩＬ－４；ＩｇＥ及びＩＬ－９；ＩｇＥ及びＩＬ－９；ＩｇＥ及びＩＬ－１３；ＩＬ－１３及びＩＬ－９；ＩＬ－１３及びＩＬ－４；ＩＬ－１３及びＩＬ－９；ＩＬ－１３及びＩＬ－９；ＩＬ－１３及びＩＬ－４；ＩＬ－１３及びＩＬ－２３ｐ１９；ＩＬ－１３及びＩＬ－９；ＩＬ－６Ｒ及びＶＥＧＦ；ＩＬ－６Ｒ及びＩＬ－１７Ａ；ＩＬ－６Ｒ及びＲＡＮＫＬ；ＩＬ－１７Ａ及びＩＬ－１β；ＩＬ－１β及びＲＡＮＫＬ；ＩＬ－１β及びＶＥＧＦ；ＲＡＮＫＬ及びＣＤ－２０；ＩＬ－１α及びＩＬ－１β；ＩＬ－１α及びＩＬ－１β。

【０１４３】

本明細書に開示されるイムノグロブリンが結合することができ、及び喘息治療に有用でありうる標的の対は、決定されてもよい。１つの実施態様において、そのような標的としては、限定されないが、ＩＬ－１３及びＩＬ－１βが挙げられる（ＩＬ－１βは、喘息の炎症性応答に関与しているため）；ＩＬ－１３並びに、炎症に関与するサイトカイン及びケモカイン（例えば、ＩＬ－１３及びＩＬ－９；ＩＬ－１３及びＩＬ－４；ＩＬ－１３及びＩＬ－５；ＩＬ－１３及びＩＬ－２５；ＩＬ－１３及びＴＡＲＣ；ＩＬ－１３及びＭＤＣ；ＩＬ－１３及びＭＩＦ；ＩＬ－１３及びＴＧＦ－β；ＩＬ－１３及びＬＨＲアゴニスト；ＩＬ－１３及びＣＬ２５；ＩＬ－１３及びＳＰＲＲ２ａ；ＩＬ－１３及びＳＰＲＲ２ｂ；並びに、ＩＬ－１３及びＡＤＡＭ８）。本明細書のイムノグロブリンは、ＣＳＦ１（ＭＣＳＦ）、ＣＳＦ２（ＧＭ－ＣＳＦ）、ＣＳＦ３（ＧＣＳＦ）、ＦＧＦ２、ＩＦＮＡ１、ＩＦＮＢ１、ＩＦＮＧ、ヒスタミン及びヒスタミン受容体、ＩＬ１Ａ、ＩＬ１Ｂ、ＩＬ２、ＩＬ３、ＩＬ４、ＩＬ５、ＩＬ６、ＩＬ７、ＩＬ８、ＩＬ９、ＩＬ１０、ＩＬ１１、ＩＬ１２Ａ、ＩＬ１２Ｂ、ＩＬ１３、ＩＬ１４、ＩＬ１５、ＩＬ１６、ＩＬ１７、ＩＬ１８、ＩＬ１９、ＫＩＴＬＧ、ＰＤＧＦＢ、ＩＬ２ＲＡ、ＩＬ４Ｒ、ＩＬ５ＲＡ、ＩＬ８ＲＡ、ＩＬ８ＲＢ、ＩＬ１２ＲＢ１、ＩＬ１２ＲＢ２、ＩＬ１３ＲＡ１、ＩＬ１３ＲＡ２、ＩＬ１８Ｒ１、ＴＳＬＰ、ＣＣＬｉ、ＣＣＬ２、ＣＣＬ３、ＣＣＬ４、ＣＣＬ５、ＣＣＬ７、ＣＣＬ８、ＣＣＬ１３、ＣＣＬ１７、ＣＣＬ１８、ＣＣＬ１９、ＣＣＬ２０、ＣＣＬ２２、ＣＣＬ２４、ＣＸ３ＣＬ１、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＸＣＬｉ、ＣＣＲ２、ＣＣＲ３、ＣＣＲ４、ＣＣＲ５、ＣＣＲ６、ＣＣＲ７、ＣＣＲ８、ＣＸ３ＣＲ１、ＧＰＲ２、ＸＣＲ１、ＦＯＳ、ＧＡＴＡ３、ＪＡＫ１、ＪＡＫ３、ＳＴＡＴ６、ＴＢＸ２１、ＴＧＦＢ１、ＴＮＦ、ＴＮＦＳＦ６、ＹＹ１、ＣＹＳＬＴＲ１、ＦＣＥＲ１Ａ、ＦＣＥＲ２、ＬＴＢ４Ｒ、ＴＢ４Ｒ２、ＬＴＢＲ、及びキチナーゼからなる群から選択される、喘息に関与する標的の１以上に対する特異性を有してもよい。本発明の二重特異性抗体又は三重特異性抗体を形成するために、これら抗原の任意の組み合わせに対する抗体を作製することができる；すなわち、これら抗原の各々は、任意選択的に、及び独立して、本発明による多重特異性抗体から排除、又は含有されてもよい。

【０１４４】

リウマチ性関節炎（ＲＡ）に関与する標的対が、本発明により共捕捉されてもよく、限定されないが、ＴＮＦ及びＩＬ－１８；ＴＮＦ及びＩＬ－１２；ＴＮＦ及びＩＬ－２３；ＴＮＦ及びＩＬ－１ｂｅｔａ；ＴＮＦ及びＭＩＦ；ＴＮＦ及びＩＬ－１７；並びに、ＴＮＦ及びＩＬ－１５が挙げられる。

【０１４５】

本明細書のイムノグロブリンによって全身性エリテマトーデスを治療するために標的となりうる抗原は、限定されないが、ＣＤ－２０、ＣＤ－２２、ＣＤ－１９、ＣＤ２８、ＣＤ４、ＣＤ８０、ＨＬＡ－ＤＲＡ、ＩＬ１０、ＩＬ２、ＩＬ４、ＴＮＦＲＳＦ５、ＴＮＦＲＳＦ６、ＴＮＦＳＦ５、ＴＮＦＳＦ６、ＢＬＲ１、ＨＤＡＣ４、ＨＤＡＣ５、ＨＤＡＣ７Ａ、ＨＤＡＣ９、ＩＣＯＳＬ、ＩＧＢＰ１、ＭＳ４Ａ１、ＲＧＳＩ、ＳＬＡ２、ＣＤ８１、ＩＦＮＢ１、ＩＬ１０、ＴＮＦＲＳＦ５、ＴＮＦＲＳＦ７、ＴＮＦＳＦ５、ＡＩＣＤＡ、ＢＬＮＫ、ＧＡＬＮＡＣ４Ｓ－６ＳＴ、ＨＤＡＣ４、ＨＤＡＣ５、ＨＤＡＣ７Ａ、ＨＤＡＣ９、ＩＬ１０、ＩＬ１１、ＩＬ４、ＩＮＨＡ、ＩＮＨＢＡ、ＫＬＦ６、ＴＮＦＲＳＦ７、ＣＤ２８、ＣＤ３８、ＣＤ６９、ＣＤ８０、ＣＤ８３、ＣＤ８６、ＤＰＰ４、ＦＣ

ＥＲ２、ＩＬ２ＲＡ、ＴＮＦＲＳＦ８、ＴＮＦＳＦ７、ＣＤ２４、ＣＤ３７、ＣＤ４０、ＣＤ７２、ＣＤ７４、ＣＤ７９Ａ、ＣＤ７９Ｂ、ＣＲ２、ＩＬＩＲ２、ＩＴＧＡ２、ＩＴＧＡ３、ＭＳ４Ａ１、ＳＴ６ＧＡＬＩ、ＣＤＩＣ、ＣＨＳＴＩＯ、ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－ＤＲＡ、及びＮＴ５Ｅ．；ＣＴＬＡ４、Ｂ７．１、Ｂ７．２、ＢｌｙＳ、ＢＡＦＦ、Ｃ５、ＩＬ－４、ＩＬ－６、ＩＬ－１０、ＩＦＮ－α、及びＴＮＦ－αが挙げられる。本発明の二重特異性抗体又は三重特異性抗体を形成するために、これら抗原の任意の組み合わせに対する抗体を作製することができる；すなわち、これら抗原の各々は、任意選択的に、及び独立して、本発明による多重特異性抗体から排除、又は含有されてもよい。

【０１４６】

本明細書のイムノグロブリンは、多発性硬化症（ＭＳ）の治療のための抗原を標的としてもよく、限定されないが、ＩＬ－１２、ＴＷＥＡＫ、ＩＬ－２３、ＣＸＣＬ１３、ＣＤ４０、ＣＤ４０Ｌ、ＩＬ－１８、ＶＥＧＦ、ＶＬＡ－４、ＴＮＦ、ＣＤ４５ＲＢ、ＣＤ２００、ＩＦＮｇａｍｍａ、ＧＭ－ＣＳＦ、ＦＧＦ、Ｃ５、ＣＤ５２、及びＣＣＲ２が挙げられる。実施態様には、ＭＳの治療のための、抗ＩＬ－１２及びＴＷＥＡＫの共捕捉が含まれる。

【０１４７】

本発明の１つの態様は、敗血症に関与する標的の１つ以上に結合することができるイムノグロブリンに関するものであり、１つの実施態様においては、２つの標的であり、ＴＮＦ、ＩＬ－１、ＭＩＦ、ＩＬ－６、ＩＬ－８、ＩＬ－１８、ＩＬ－１２、ＩＬ－２３、ＦａｓＬ、ＬＰＳ、Ｔｏｌｌ様受容体、ＴＬＲ－４、組織因子、ＭＩＰ－２、ＡＤＯＲＡ２Ａ、ＣＡＳＰ１、ＣＡＳＰ４、ＩＬ－１０、ＩＬ－１Ｂ、ＮＦκＢ１、ＰＲＯＣ、ＴＮＦＲＳＦＩＡ、ＣＳＦ３、ＣＣＲ３、ＩＬＩＲＮ、ＭＩＦ、ＮＦκＢ１、ＰＴＡＦＲ、ＴＬＲ２、ＴＬＲ４、ＧＰＲ４４、ＨＭＯＸ１、ｍｉｄｋｉｎｅ、ＩＲＡＫ１、ＮＦκＢ２、ＳＥＲＰＩＮＡ１、ＳＥＲＰＩＮＥ１、及びＴＲＥＭ１からなる群から選択される。本発明の二重特異性抗体又は三重特異性抗体を形成するために、これら抗原の任意の組み合わせに対する抗体を作製することができる；すなわち、これら抗原の各々は、任意選択的に、及び独立して、本発明による多重特異性抗体から排除、又は含有されてもよい。

【０１４８】

一部の例において、本明細書のイムノグロブリンは、感染性疾患の治療のための抗原を目的としてもよい。

【０１４９】

抗原結合ドメイン

当業者に認識されているように、抗原結合ドメインには２つの基本的なタイプがあり、抗体の抗原結合ドメインと似たもの（例えば、６つのＣＤＲのセットを含有する）、及びリガンド又は受容体であるもの（例えば、ＣＤＲを用いることなく標的に結合する）がある。

【０１５０】

改変抗体

上述の修飾に加え、他の修飾を施してもよい。例えば、ＶＨとＶＬドメインを連結するジスルフィド結合の組み込みにより分子を安定化させてもよい（Reiter et al., 1996, Nature Biotech. 14:1239-1245、参照により本明細書に全体で援用される）。さらに、以下に概要されるように、様々な共有結合修飾を抗体に施すことができる。

【０１５１】

抗体の共有結合修飾は、本発明の範囲に含まれ、及び通常は（常にではない）、翻訳後に行われるものである。例えば、抗体の特定のアミノ酸残基と、有機誘導体化剤（選択された側鎖、又はＮ末端残基もしくはＣ末端残基と反応させることができる）とを反応させることにより、分子内にいくつかのタイプの抗体の共有結合修飾が導入される。

【０１５２】

システイニル残基は、最も普遍的な、例えばクロロ酢酸又はクロロアセトアミド等のαハロアセテート（及び相当するアミン）と反応する残基であり、カルボキシメチル誘導体

又はカルボキシアミドメチル誘導体を生成する。システイニル残基はまた、ブロモトリフルオロアセトン、α－ブロモ－β－（５－イミドゾイル）プロピオン酸、リン酸クロロアセチル、Ｎ－アルキルマレイミド、３－ニトロ－２－ピリジルジスルフィド、メチル２－ピリジルジスルフィド、ｐ－クロロ安息香酸水銀、２－クロロ水銀－４－ニトロフェノール、又はクロロ－７－ニトロベンゾ－２－オキサ－１，３－ジアゾール等との反応により誘導体化されてもよい。

【０１５３】

さらに、システインでの修飾は、抗体－薬剤結合物（ＡＤＣ）応用において特に有用である（以下に詳述）。一部の実施態様において、抗体の定常領域は、特定の「チオール反応性」である１以上のシステインを含有するように操作することができ、それにより、薬剤部分の配置がより特異的及び制御可能となる。例えば、米国特許第７，５２１，５４１号（本明細書に参照によりその全体で援用される）を参照のこと。

【０１５４】

ヒスチジル残基は、ｐＨ５．５～７．０での、ジエチルピロカーボネートとの反応により誘導体化される（この剤は、ヒスチジル側鎖に対し比較的特異性であるため）。パラブロモフェナシルブロミドもまた、有用である；反応は、ｐＨ６．０で、０．１Ｍのカコジル酸ナトリウム中で行われるのが好ましい。

【０１５５】

リシニル残基及びアミノ末端残基は、コハク酸又は他の無水カルボン酸と反応する。これらの試薬による誘導体化は、リシン残基の電荷を戻すのに有効である。α－アミノ含有残基の誘導体化に適切な他の試薬としては、例えば、メチルピコリンイミデート等のイミドエステル；リン酸ピリドキサール；ピリドキサール；クロロほう化水素；トリニトロベンゼンスルホン酸；Ｏ－メチルイソウレア；２，４－ペンタンジオン；及びグリオキシル酸とのトランスアミナーゼ触媒反応が挙げられる。

【０１５６】

アルギニル残基は、１又は数種の標準的な試薬、とりわけ、フェニルグリオキサル、２，３－ブタンジオン、１，２－シクロヘキサンジオン、及びニンヒドリンとの反応により修飾される。アルギニン残基の誘導体化には、グアニジン官能基の高いｐＫａのために、その反応がアルカリ条件下で行われる必要がある。さらに、これら試薬は、リシン基、並びにアルギニンイプシロン－アミノ基と反応しうる。

【０１５７】

チロシル残基の特異的修飾は、芳香族ジアゾニウム又はテトラニトロメタンとの反応により、チロシル残基へとスペクトル標識を導入することに特に関心を持ちながら、行われてもよい。最も普遍的には、Ｎ－アセチルイミダゾール及びテトラニトロメタンを用いて、それぞれ、Ｏ－アセチルチロシル種及び３－ニトロ誘導体が形成される。チロシル残基は、１２５Ｉ又は１３１Ｉを用いてヨウ素化され、放射性免疫アッセイにおける使用のための標識タンパク質が調製される（上述のクロルアミンＴ法が適切である）。

【０１５８】

カルボキシル側鎖（アスパルチル又はグルタミル）は、カルボジイミド（Ｒ´－Ｎ＝Ｃ＝Ｎ－－Ｒ´）との反応により選択的に修飾され、ここで、Ｒ及びＲ´は、任意選択的に、アルキル基（例えば、１－シクロヘキシル－３－（２－モルホリニル－４－エチル）カルボジイミド、又は１－エチル－３－（４－アゾニア－４，４－ジメチルペンチル）カルボジイミド等）と異なっている。さらに、アスパルチル残基及びグルタミル残基は、アンモニウムイオンとの反応により、アスパラギニル残基及びグルタミニル残基へと転換される。

【０１５９】

二機能性剤の誘導体化は、以下に記述される方法に加え、様々な方法における使用のための、抗体の水不溶性支持体マトリクス又は表面への架橋に有用である。普遍的に用いられる架橋剤としては、例えば、１－ｂｉｓ（ジアゾアセチル）－２－フェニルエタン、グルタルアルデヒド、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミドエステル（例えば、４－アジドサリチ

ル酸を伴うエステル）、同種二機能性イミドエステル（ジスクシンイミジルエステル（例えば、３，３′－ジチオビス（スクシンイミジルプロピオネート）等）が挙げられる）、及び二機能性マレイミド（例えば、ｂｉｓ－Ｎ－マレイミド－１，８－オクタン、が挙げられる。例えば、メチル－３－［（ｐ－アジドフェニル）ジチオ］プロピオイミデート等の誘導体化剤は、光の存在下で架橋を形成することができる光活性化中間体を産生する。あるいは、反応性の水－不溶性のマトリクス（例えば、シノモルグソゲン（ｃｙｎｏｍｏｌｇｕｓｏｇｅｎ）ブロミド活性化炭水化物）及び反応性基質（米国特許第３，９６９，２８７号；第３，６９１，０１６号；第４，１９５，１２８号；第４，２４７，６４２号；第４，２２９，５３７号；及び第４，３３０，４４０号に記述される。すべて参照により全体で援用される）が、タンパク質の固定に用いられる。

【０１６０】

グルタミニル残基及びアスパラギニル残基は多くの場合、それぞれ対応するグルタミル残基及びアスパルチル残基へと脱アミド化される。あるいは、これら残基は、弱酸性の条件下で脱アミド化される。これら残基のいずれの形式も、本発明の範囲内にある。

【０１６１】

他の修飾としては、プロリン及びリシンのヒドロキシル化、セリル残基又はスレオニル残基のヒドロキシル基のリン酸化、リシン、アルギニン及びヒスチジン側鎖のαアミノ基のメチル化（T. E. Creighton, Proteins: Structure and Molecular Properties, W. H. Freeman & Co., San Francisco, pp. 79-86 [1983]、参照により全体で援用される）、Ｎ末端アミンのアセチル化及びＣ末端カルボキシル基のアミド化が挙げられる。

【０１６２】

さらに、当業者に認識されているように、標識（蛍光、酵素、磁性、放射性標識等を含む）はすべて、抗体（並びに、本発明の他の組成物）に付加されてもよい。

【０１６３】

グリコシル化

他のタイプの共有結合修飾は、グリコシル化における改変である。他の実施態様において、本明細書に開示される抗体は、１以上の操作された糖型を含有するよう修飾されてもよい。本明細書において、「操作された糖型」とは、抗体に共有結合された糖質組成物を意味し、ここで、前記糖質組成物は、元の抗体から化学的に異なっている。操作された糖型は、様々な目的に対し有用であり得、その目的としては、限定されないが、エフェクター機能の増強又は減少が挙げられる。操作された糖型のこのましい形態は、脱フコシル化であり、脱フコシル化は、ＡＤＣＣ機能の増加に相関していることが示されており、ＦｃγＲＩＩＩａ受容体に対するより強い結合を介すると推測されている。この文脈において、「脱フコシル化」とは、宿主細胞中で産生された抗体の大部分が、実質的にフコースを欠いていることを意味し、産生された抗体の９０～９５～９８％が、抗体の糖質部分（通常、Ｆｃ領域のＮ２９７に付着している）の成分として、検知可能な量のフコースを有していない。既定の機能上、脱フコシル化された抗体は、通常、ＦｃγＲＩＩＩａに対し、少なくとも５０％かそれ以上のアフィニティを示す。

【０１６４】

操作された糖型は、当分野公知の様々な方法により生成されてもよい（Umana et al., 1999, Nat Biotechnol 17:176-180; Davies et al., 2001, Biotechnol Bioeng 74:288-294; Shields et al., 2002, J Biol Chem 277:26733-26740; Shinkawa et al., 2003, J Biol Chem 278:3466-3473; ＵＳ６，６０２，６８４；ＵＳＳＮ１０／２７７，３７０；ＵＳＳＮ１０／１１３，９２９；ＰＣＴ　ＷＯ００／６１７３９Ａ１；ＰＣＴ　ＷＯ０１／２９２４６Ａ１；ＰＣＴ　ＷＯ０２／３１１４０Ａ１；ＰＣＴ　ＷＯ０２／３０９５４Ａ１。すべて参照により全体で援用される）；（ポテリジェント（登録商標）技術[Biowa, Inc., Princeton, NJ];ＧｌｙｃｏＭａｂ（登録商標）グリコシル化操作技術 [Glycart Biotechnology AG, Zurich, Switzerland]）。これら技術の多くが、例えば、操作された、様々な生物体又は細胞株におけるＩｇＧの発現による（例えば、Ｌｅｃ－１３ＣＨＯ細胞又はラットハイブリドーマＹＢ２／０細胞）、又はグリコシル化経路に関与する酵素

を制御することによる（例えば、ＦＵＴ８［α１，６－フコシルトランスフェラーゼ］及び／又はβ１－４－Ｎ－アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼＩＩＩ［ＧｎＩＩＩ］））、又はＩｇＧが発現された後に糖質（複数含む）を修飾することによる、Ｆｃ領域に共有結合されたオリゴ糖のフコシル化及び／又は二等分化のレベルの制御に基づいている。例えば、「糖操作抗体」又は製造の間のフコシル化を阻害する、修飾単糖を付加することによる、Ｓｅａｔｔｌｅ　Ｇｅｎｅｔｉｃｓ機能の「ＳＥＡ技術」（例えば、２００９０３１７８６９を参照のこと（参照により、その全体で本明細書に援用される））。操作された糖型とは、通常、普通ではない糖質又はオリゴ糖を指し、ゆえに、抗体は、操作された糖型を含有してもよい。

【０１６５】

あるいは、操作された糖型とは、普通ではない糖質又はオリゴ糖を含有するＩｇＧ変異体を指してもよい。当分野に公知のように、グリコシル化パターンは、タンパク質の配列（例えば、以下に検討される特定のグリコシル化アミノ酸残基の存在の有無）、又はタンパク質が産生される宿主細胞もしくは生物体の両方に依っている。特定の発現システムを、以下に検討する。

【０１６６】

ポリペプチドのグリコシル化は通常、Ｎ結合型又はＯ結合型のいずれかである。Ｎ結合型とは、アスパラギン残基の側鎖に糖質部分が付着することを指す。トリペプチド配列であるアスパラギン－Ｘ－セリン、及びアスパラギン－Ｘ－スレオニン（ここで、Ｘは、プロリン以外の任意のアミノ酸である）は、アスパラギン側鎖への糖質部分の酵素付着に対する認識配列である。ゆえに、ポリペプチド中のこれらトリペプチド配列のいずれかの存在により、潜在的なグリコシル化部位が創出される。Ｏ結合型グリコシル化とは、糖類であるＮ－アセチルガラクトサミン、ガラクトース、又はキシロースのうちの１つが、ヒドロキシアミノ酸（最も普遍的なのはセリン又はスレオニンだが、５－ヒドロキシプロリン又は５－ヒドロキシセリンもまた用いてもよい）に付着することを指す。

【０１６７】

抗体へのグリコシル化部位の付加は、上述のトリペプチド配列のうちの１以上を含有するよう、アミノ酸配列を改変することにより簡便に行うことができる（Ｎ－結合型グリコシル化部位に対しては）。改変はまた、開始配列に、１以上のセリン又はスレオニン残基を付加、又は置換することにより行ってもよい（Ｏ－結合型グリコシル化部位に対しては）。簡便にするために、抗体のアミノ酸配列は、所望のアミノ酸へと翻訳されるコドンが作製されるよう、ＤＮＡレベルでの変更を介して改変することが好ましく、特に、標的ポリペプチドをコードするＤＮＡにあらかじめ選択された塩基で、変異誘導を行うことにより、改変することが好ましい。

【０１６８】

抗体上の糖質部分の数を増加させる他の手段は、タンパク質にグリコシドを酵素的にカップリング、又は化学的にカップリングする方法である。これらの手順は、Ｎ結合型グリコシル化及びＯ結合型グリコシル化に対するグリコシル化の能力を有する宿主細胞中でのタンパク質の酸性が必要とされない場合において、有利である。用いるカップリングの様式に基づいて、糖類（複数含む）は、（ａ）アルギニン及びヒスチジン、（ｂ）遊離カルボキシル基、（ｃ）遊離スルフヒドリル基（例えば、システインのもの）、（ｄ）遊離ヒドロキシル基（例えば、セリン、スレオニン、又はヒドロキシプロリンのもの）、（ｅ）芳香族残基（例えば、フェニルアラニン、チロシン又はトリプトファンのもの）、又は（ｆ）グルタミンのアミド基、に付着されてもよい。これらの方法は、ＷＯ８７／０５３３０、及びAplin and Wriston, 1981, CRC Crit. Rev. Biochem., pp. 259-306に記述されている（両方とも参照により全体で援用される）。

【０１６９】

開始抗体上に存在する糖部分の除去（例えば、翻訳後に）は、化学的又は酵素的に行われてもよい。化学的な脱グリコシル化には、タンパク質が、トリフルオロメタンスルホン酸化合物又は均等な化合物に曝露される必要がある。この処置により、結合糖（Ｎ－アセ

チルグルコサミン又はＮ－アセチルガラクトサミン）以外のほとんどの糖、又は全ての糖が切断される一方、ポリペプチドは生のままに保たれる。化学的な脱グリコシル化は、Hakimuddin et al., 1987, Arch. Biochem. Biophys. 259:52、及びEdge et al., 1981, Anal. Biochem. 118:131に記述されている（両方とも参照により全体で援用される）。ポリペプチド上の糖部分の酵素開裂は、様々なエンドグリコシダーゼ及びエキソグリコシダーゼを使用することにより行うことができる（Thotakura et al., 1987, Meth. Enzymol. 138:350に記述される。参照により全体で援用される）。潜在的なグリコシル化部位でのグリコシル化は、ツニカマイシン化合物の使用により阻害されうる（Duskin et al., 1982, J. Biol. Chem. 257:3105に記述される。参照により全体で援用される）。ツニカマイシンは、タンパク質－Ｎ－グリコシド結合の形成を阻害する。

【０１７０】

他のタイプの抗体の共有結合修飾には、抗体を、例えば、２００５－２００６　ＰＥＧカタログ（Nektar Therapeutics）（Ｎｅｋｔａｒのウェブサイトから入手可能）、米国特許第４，６４０，８３５号；第４，４９６，６８９号；第４，３０１，１４４号；第４，６７０，４１７号；第４，７９１，１９２号、又は第４，１７９，３３７号（すべて、参照により全体で援用される）に記述される方法で、様々な非タンパク質性のポリマー（限定されないが、例えばポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール又はポリオキシアルキレン等の様々なポリオールが挙げられる）に結合することが含まれる。さらに、当分野で公知であるように、抗体内の様々な位置でアミノ酸置換を行い、例えばＰＥＧ等のポリマーの付加を容易にしてもよい。例えば、米国特許公開２００５／０１１４０３７Ａ１を参照のこと（参照により全体で援用される）。

【０１７１】

<u>機能性追加のための追加のＦｃ変異</u>

ｐＩアミノ酸変異に加え、様々な理由のために行うことができる、多くの有用なＦｃアミノ酸修飾が存在する（限定されないが、１以上のＦｃγＲ受容体への結合の改変、ＦｃＲｎ受容体への結合の改変等）。

【０１７２】

したがって、本発明のタンパク質は、ｐＩ変異及び立体構造変異を含む、本明細書に概要されるヘテロ二量体化変異を含むアミノ酸修飾を含有することができる。変異の各セットは、独立して、及び任意選択的に、任意の特定のヘテロ二量体タンパク質に含有又は除外されることができる。

【０１７３】

<u>ＦｃγＲ変異</u>

したがって、１以上のＦｃγＲ受容体に対する結合を改変するために行うことができる、有用なＦｃ置換が数多く存在する。結合の増加、並びに結合の低下をもたらす置換が、有用でありうる。例えば、Ｆｃ□ＲＩＩＩａに対する結合の増加は、通常、ＡＤＣＣの増加（抗体依存性細胞介在性細胞毒性；細胞が介在する反応であり、ＦｃγＲを発現する非特異的細胞毒性細胞が、標的細胞上に結合された抗体を認識し、次いで、標的細胞の溶解をもたらす）をもたらす。同様に、ＦｃγＲＩＩｂ（阻害性受容体）に対する結合の低下は、一部の環境下において同様に有益でありうる。本発明における用途が見出されるアミノ酸置換としては、ＵＳＳＮ１１／１２４，６２０（特に、図４１）、１１／１７４，２８７、１１／３９６，４９５、１１／５３８，４０６（それらすべて、特に、その中に開示されている変異に対して、参照により明示的に全体で援用される）にリストアップされているものが挙げられる。用途が見出される特定の変異としては、限定されないが、２３６Ａ、２３９Ｄ、２３９Ｅ、３３２Ｅ、３３２Ｄ、２３９Ｄ／３３２Ｅ、２６７Ｄ、２６７Ｅ、３２８Ｆ、２６７Ｅ／３２８Ｆ、２３６Ａ／３３２Ｅ、２３９Ｄ／３３２Ｅ／３３０Ｙ、２３９Ｄ、３３２Ｅ／３３０Ｌ、２４３Ａ、２４３Ｌ、２６４Ａ、２６４Ｖ及び２９９Ｔが挙げられる。

【０１７４】

さらに、これらは、ＦｃＲｎ受容体に対する結合の増加、及び結成は安源基の延長に用

途が見出される追加のＦｃ置換であってもよく(ＵＳＳＮ１２／３４１，７６９に具体的に開示される。参照によりその全体で本明細書に援用される）、４３４Ｓ、４３４Ａ、４２８Ｌ、３０８Ｆ、２５９Ｉ、４２８Ｌ／４３４Ｓ、２５９Ｉ／３０８Ｆ、４３６Ｉ／４２８Ｌ、４３６Ｉ又はＶ／４３４Ｓ、４３６Ｖ／４２８Ｌ、及び２５９Ｉ／３０８Ｆ／４２８Ｌ限定されないが、が挙げられる。

【０１７５】

リンカー

本発明は、任意選択的に、例えばさらなる抗原結合部位を追加する場合において、必要に応じてリンカーを備えるものであり、例えば図２に示されるものがあり、ここで、分子の「他の末端」は、追加の抗原結合成分を含有している。さらに、以下に概要されるように、リンカーは、任意選択的に、抗体薬剤結合物（ＡＤＣ）システムにおいても用いられる。中心ｍＡｂ－Ｆｖ構築物の成分の連結に用いられる場合、リンカーは通常、ペプチド結合により連結される２以上のアミノ酸残基を含有するポリペプチドであり、本発明の１以上の成分を連結するために用いられる。そのようなリンカーポリペプチドは当分野に公知である（例えば、Holliger, P., et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448; Poljak, R. J., et al. (1994) Structure 2:1121-1123を参照のこと）。様々なリンカーが、本明細書の一部の実施態様における用途が見出される。当業者に認識されているように、本発明において、少なくとも３つの異なるリンカーのタイプが存在する。

【０１７６】

本明細書において、「リンカー」とは、「リンカー配列」、「スペーサー」、「テザリング配列」、又はそれらの文法的均等物のことを指す。同種、又はヘテロ二機能性リンカーも当分野に公知である（1994 Pierce Chemical Company のカタログの、架橋剤に関する技術セクション、１５５－２００ページを参照のこと。参照により全体で援用される）。多くの戦略を用いて、分子を共有結合させてもよい。これらとしては、限定されないが、タンパク質又はタンパク質ドメインのＮ末端及びＣ末端間のポリペプチド結合、ジスルフィド結合を介した結合、及び化学的架橋剤を介した結合が挙げられる。本実施態様の１つの態様において、リンカーは、組み換え技術又はペプチド合成により作製されたペプチド結合である。リンカーペプチドは、主に、以下のアミノ酸残基を含有してもよい：Ｇｌｙ、Ｓｅｒ、Ａｌａ、又はＴｈｒ。リンカーペプチドは、所望の活性が保持されるよう、お互いに対して正しい構造をとるようなやり方で、２つの分子を連結させるために適切な長さを有していなければならない。１つの実施態様において、リンカーは、約１～５０アミノ酸の長さ、好ましくは約１～３０アミノ酸の長さである。１つの実施態様において、１～２０のアミノ酸の長さのリンカーが用いられてもよい。有用なリンカーとしては、グリシン－セリンのポリマー（例えば、（ＧＳ）ｎ、（ＧＳＧＧＳ）ｎ、（ＧＧＧＧＳ）ｎ、及び（ＧＧＧＳ）ｎが挙げられ、ここで、ｎは、少なくとも１つの整数である）、グリシン－アラニンのポリマー、アラニン－セリンのポリマー、及び他の可塑性のリンカーが挙げられる。あるいは、様々な非タンパク質性のポリマー（限定されないが、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、ポリプロピレングリコール、ポリオキシアルキレン、又はポリエチレングリコールとポリプロピレングリコールのコポリマーが挙げられる）がリンカーとしての用途が見出される。

【０１７７】

他のリンカー配列としては、任意の長さのＣＬ／ＣＨ１ドメイン（全残基のＣＬ／ＣＨ１を除く）の任意の配列が挙げられ；例えば、ＣＬ／ＣＨ１ドメインの最初の５～１２のアミノ酸残基が挙げられる。リンカーは、イムノグロブリン軽鎖（例えば、C_{κ}又はＣλ）由来であってもよい。リンカーは、任意のアイソタイプ（例えば、Ｃγ１、Ｃγ２、Ｃγ３、Ｃγ４、Ｃα１、Ｃα２、Ｃδ、Ｃε、及びＣμが挙げられる）のイムノグロブリン重鎖由来であってもよい。リンカー配列はまた、例えばＩｇ様タンパク質（例えば、ＴＣＲ、ＦｃＲ、ＫＩＲ等）、ヒンジ領域由来配列、及び他のタンパク質の天然配列等の他のタンパク質由来であってもよい。

【０１７８】

抗体－薬剤結合物

一部の実施態様において、本発明の多重特異性抗体は、薬剤と結合され、抗体－薬剤結合物（ＡＤＣ）を形成する。概して、ＡＤＣは、癌応用に用いられており、抗体－薬剤結合物を、細胞毒性剤又は細胞増殖抑制剤の局所送達のために用いることにより、薬剤部分を腫瘍へ標的化送達することが可能になり、それによって、毒性は低く、高い有効性等が得られる。この技術の概要は、Ducry et al., Bioconjugate Chem., 21:5-13 (2010), Carter et al., Cancer J. 14(3):154 (2008)及びCurrent Opin. Chem. Biol. 13:235-244 (2009)に開示されている（それらすべて、本明細書に参照によりその全体で援用される）。

【０１７９】

ゆえに、本発明により、薬剤に結合された多重特異性抗体が開示される。一般的に、結合は、以下に詳述するように抗体への共有結合によってなされ、及び通常、リンカー（多くの場合、ペプチドリンカー）に依っている（以下に記述されるように、標的部位で、プロテアーゼによる開裂に感受性であるよう、又は感受性ではないように設計される）。さらに、上述のように、リンカー－薬剤ユニット（ＬＵ－Ｄ）の連結は、抗体内のシステインへの付加により行われてもよい。当業者に認識されているように、抗体当たりの薬剤の数は、反応条件により変更されてもよく、及び１：１～１０：１の薬剤：抗体の割合で変化してもよい。当業者に認識されているように、実数は平均である。

【０１８０】

ゆえに、本発明により、薬剤に結合された多重特異性抗体が開示される。以下に記述されるように、ＡＤＣの薬剤は、任意の数の剤であってもよく、限定されないが、細胞毒性剤（例えば、化学療法剤、増殖抑制剤、毒素（例えば、酵素的に活性となる細菌毒素、真菌毒素、植物毒、もしくは動物起源の毒、又はそれらの断片等）又は放射性同位体（すなわち、放射性結合物）等）が挙げられる。他の実施態様において、本発明により、ＡＤＣを用いる方法が皿に開示される。

【０１８１】

本発明における使用のための薬剤としては、細胞毒性剤、特に、癌治療に用いられるものが挙げられる。そのような薬剤としては、通常、ＤＮＡ傷害罪、抗代謝剤、天然物質、及びそのアナログが挙げられる。細胞毒性剤の例示的な種類としては、例えばジヒドロ葉酸還元酵素阻害剤及びチミジル酸合成酵素阻害剤等の酵素阻害剤、ＤＮＡインターカレーター、ＤＮＡ開裂剤、トポイソメラーゼ阻害剤、アントラサイクリン薬剤ファミリー、ビンカ剤、ミトマイシン、ブレオマイシン、細胞毒性ヌクレオシド、プテリジン薬剤ファミリー、ジイネン（ｄｉｙｎｅｎｅｓ）、ポドフィロトキシン、ドラスタチン、マイタンシノイド、分化誘導剤及びタキソールが挙げられる。

【０１８２】

これらの分類の薬剤としては、例えば、メトトレキサート、メトプテリン、ジクロロメトトレキサート、５－フルオロウラシル、６－メルカプトプリン、シトシンアラビノシド、メルファラン、ロイロシン、ロイロシダイン（ｌｅｕｒｏｓｉｄｅｉｎｅ）、アクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、ミトマイシンＣ、ミトマイシンＡ、カミノマイシン、アミノプテリン、タリソマイシン（ｔａｌｌｙｓｏｍｙｃｉｎ）、ポドフィロトキシン及びポドフィロトキシン誘導体（例えば、エトポシド又はリン酸エトポシド）、ビンブラスチン、ビンクラスチン、ビンデシン、タキサン、（タキソールを含む）、タキソテレレチノイン酸、酪酸、Ｎ８－アセチルスペルミジン、カンプトテシン、カリケアミシン、エスペラミシン、エンジイン、ズオカルミシンＡ、ズオカルミシンＳＡ、カリケアミシン、カンプトテシン、マイタンシノイド（ＤＭ１を含む）、モノメチルオーリスタチンＥ（ＭＭＡＥ）、モノメチルオーリスタチンＦ（ＭＭＡＦ）、及びマイタンシノイド（ＤＭ４）並びにそれらのアナログが挙げられる。

【０１８３】

毒素を、抗体－毒素結合物として用いてもよく、例えばジフテリア毒素等の細菌毒素、例えばリシン等の植物毒、例えばゲルダナマイシン（Mandler et al (2000) J. Nat. Can

cer Inst. 92(19):1573-1581; Mandler et al (2000) Bioorganic & Med. Chem. Letters 10:1025-1028; Mandler et al (2002) Bioconjugate Chem. 13:786-791）、マイタンシノイド（ＥＰ　１３９１２１３; Liu et al., (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:8618-8623）、及びカリケアミシン（Lode et al (1998) Cancer Res. 58:2928; Hinman et al (1993) Cancer Res. 53:3336-3342）等の小分子毒素が挙げられる。毒素は、チューブリン結合、ＤＮＡ結合、又はトポイソメラーゼ阻害を含むメカニズムにより、その細胞毒性効果及び細胞増殖抑制効果を発揮しうる。

【０１８４】

多重特異性抗体と、１以上の小分子毒素（例えば、マイタンシノイド、ドラスタチン、オーリスタチン、トリコテセン、カリケアミシン、及びＣＣ１０６５並びに、毒素活性を有するこれら毒素の誘導体等）の結合物が予期される。

【０１８５】

マイタンシノイド

マイタンシノイド薬剤部分としての使用に適したマイタンシン化合物は、当分野に公知であり、公知の方法に従い、天然物質から単離することができ、遺伝子操作技術を用いて製造することができ（Yu et al (2002) PNAS 99:7968-7973を参照のこと）、又はマイタンシノール及びマイタンシノールアナログは、公知の方法に従い合成的に調製することができる。以下に記述されるように、薬剤は、例えばチオール又はアミン基等の、抗体の結合に対し機能的に活性な基を組み込むことにより、修飾されてもよい。

【０１８６】

例示的なマイタンシノイド薬剤部分の例としては、例えば、Ｃ－１９－デクロロ（米国特許第４，２５６，７４６号）（アンサマイトシンＰ２の水素化アルミニウムリチウム還元により調製される）；Ｃ－２０－ヒドロキシ（又はＣ－２０－デメチル）＋／－Ｃ－１９－デクロロ（米国特許第４，３６１，６５０号及び第４，３０７，０１６号）（ストレプトマイセス又は亜口のマイセスを用いた脱メチル化、又はＬＡＨを用いた脱塩素により調製される）；及びＣ－２０－デメトキシ、Ｃ－２０－アシルオキシ（－－ＯＣＯＲ）、＋／－デクロロ（米国特許第４，２９４，７５７号）（アシルクロリドを用いたアシル化により調製される）等の修飾芳香族環を有するもの、及び他の位置で修飾を有するもの、が挙げられる。

【０１８７】

マイタンシノイド薬剤部分の例としてはまた、例えば、Ｃ－９－ＳＨ（米国特許第４，４２４，２１９号）（Ｈ２Ｓ又はＰ２Ｓ５を用いたマイタンシノールの反応により調製される）；Ｃ－１４－アルコキシメチル（デメトキシ／ＣＨ２ＯＲ）（米国特許第４，３３１，５９８号）；Ｃ－１４－ヒドロキシメチル又はアシルオキシメチル（ＣＨ２ＯＨ又はＣＨ２ＯＡｃ）（米国特許第４，４５０，２５４号）（ノカルジアから調製される）；Ｃ－１５－ヒドロキシ／アシルオキシ（米国特許第４，３６４，８６６号）（ストレプトマイセスによるマイタンシノールの転換により調製される）；Ｃ－１５－メトキシ（米国特許第４，３１３，９４６号及び第４，３１５，９２９号）（Ｔｒｅｗｉａ　ｎｕｄｌｆｌｏｒａから単離される）；Ｃ－１８－Ｎ－デメチル（米国特許第４，３６２，６６３号及び第４，３２２，３４８号）（ストレプトマイセスによるマイタンシノールの脱メチル化により調製される）；及び４，５－デオキシ（米国特許第４，３７１，５３３号）（チタニウムトリクロリド／マイタンシノールののＬＡＨ還元により調製される）等の修飾を有する者が挙げられる。

【０１８８】

ＤＭ１（米国特許第５，２０８，０２０号に開示される。参照により援用される）及びＤＭ４（米国特許第７，２７６，４９７号に開示される。参照により援用される）が特に使用される。また、５，４１６，０６４、ＷＯ／０１／２４７６３、７，３０３，７４９、７，６０１，３５４、ＵＳＳＮ　１２／６３１，５０８、ＷＯ０２／０９８８８３、６，４４１，１６３、７，３６８，５６５、ＷＯ０２／１６３６８及びＷＯ０４／１０３３２７２（それらすべて、参照によりその全体において明示的に援用される）の多くのさら

なるマイタンシノイド誘導体及び方法を参照のこと。

【０１８９】

マイタンシノイドを含有するＡＤＣ、それを作製する方法、及びその治療用途は、例えば、米国特許第５，２０８，０２０号；第５，４１６，０６４号；第６，４４１，１６３号及び欧州特許第０　４２５　２３５　Ｂ１号に開示されている（それら開示は、参照により明示的に本明細書に援用される）。Liu et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:8618-8623 (1996)において、ヒト結腸直腸癌に対するモノクローナル抗体Ｃ２４２に連結された、ＤＭ１と指定されるマイタンシノイドを含有するＡＤＣが記述されている。結合物は、培養結腸癌細胞に対し、高い細胞毒性があることが判明しており、ｉｎ　ｖｉｖｏ腫瘍増殖アッセイにおいて、抗腫瘍活性を示した。

【０１９０】

Chari et al., Cancer Research 52:127-131 (1992)において、マイタンシノイドが、ヒト結腸癌細胞株上の抗原に結合するマウス抗体Ａ７、又はＨＥＲ－２／ｎｅｕ癌遺伝子に結合する他のマウスマウスモノクローナル抗体ＴＡ．１に、ジスルフィド結合を介して結合されているＡＤＣが開示されている。ＴＡ．１マイタンシノイド結合物の細胞毒性は、ヒト乳癌細胞株ＳＫ－ＢＲ－３（３ｘ１０５のＨＥＲ－２表面抗原／細胞を発現している）に対し、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで検証された。薬剤結合物は、遊離マイタンシノイド薬物と同程度の細胞毒性を発揮し、抗体分子あたりのマイタンシノイド分子の数を増加させることにより、細胞毒性の程度も増加した。Ａ７－マイタンシノイド結合物は、マウスにおいて、全身性の細胞毒性が低かった。

【０１９１】

オーリスタチン及びドラスタチン

一部の実施態様において、ＡＤＣは、ドラスタチン又はドラスタチンペプチドアナログ及び誘導体、オーリスタチン（米国特許第５，６３５，４８３号；第５，７８０，５８８号）に結合された多重特異性抗体を含有する。ドラスタチン及びオーリスタチンは、微小管の動態、ＧＴＰ加水分解、並びに核及び細胞の分裂に干渉することが示されており（Woyke et al (2001) Antimicrob. Agents and Chemother. 45(12):3580-3584）、抗癌活性（米国特許第５，６６３，１４９号）及び抗真菌活性（Pettit et al (1998) Antimicrob. Agents Chemother. 42:2961-2965）を有している。ドラスタチン又はオーリスタチン薬剤部分は、ペプチド薬剤部分のＮ（アミノ）末端又はＣ（カルボキシル）末端を介して抗体に付加されていてもよい（ＷＯ　０２／０８８１７２）。

【０１９２】

例示的なオーリスタチンの実施態様としては、Ｎ末端結合モノメチルオーリスタチン薬剤部分ＤＥ及びＤＦが挙げられ、Senter et al, Proceedings of the American Association for Cancer Research, Volume 45, Abstract Number 623（２００４年3月２８日公開）に開示され、及び米国特許公開２００５／０２３８６４８に記述されている（それら開示は、明示的にその全体で参照により援用される）。

【０１９３】

オーリスタチンの例示的な実施態様は、ＭＭＡＥである（米国特許第６，８８４，８６９号を参照のこと。参照によりその全体で明示的に援用される）。

【０１９４】

オーリスタチンの他の例示的な実施態様は、ＭＭＡＦである（ＵＳ２００５／０２３８６４９、５，７６７，２３７及び６，１２４，４３１を参照のこと。参照によりその全体で明示的に援用される）。

【０１９５】

ＭＭＡＥ又はＭＭＡＦ及び様々なリンカー成分（本明細書に詳述される）を含むさらなる例示的な実施態様は、以下の構造及び略語を有している（Ａｂは抗体を意味し、ｐは１～約８である）。

【０１９６】

典型的には、ペプチドを基にした薬剤部分は、２以上のアミノ酸及び／又はペプチド断

片の間にペプチド結合を形成することにより調製されることができる。そのようなペプチド結合は、例えば、ペプチド化学の分野において公知である液相合成法（E. Schroder and K. Lubke, “The Peptides”, volume 1, pp 76-136, 1965, Academic Pressを参照のこと）に従い、調製されてもよい。オーリスタチン／ドラスタチン薬剤部分は、米国特許第号５，６３５，４８３号；米国特許第５，７８０，５８８号; Pettit et al (1989) J. Am. Chem. Soc. 111:5463-5465; Pettit et al (1998) Anti-Cancer Drug Design 13:243-277; Pettit, G. R., et al. Synthesis, 1996, 719-725; Pettit et al (1996) J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 5:859-863;及びDoronina (2003) Nat Biotechnol 21(7):778-784の方法に従い調製されてもよい。

【０１９７】

カリケアミシン

他の実施態様において、ＡＤＣは、１以上のカリケアミシン分子に結合された本発明の抗体を含有する。例えば、Ｍｙｌｏｔａｒｇは、最初に市販されたＡＤＣ薬物であり、カリケアミシンγ１をペイロードとして使用している（米国特許第4,970,198号を参照のこと。その全体で参照により援用される）。さらなるカリケアミシン誘導体は、米国特許第５，２６４，５８６号、第５，３８４，４１２号、第５，５５０，２４６号、第５，７３９，１１６号、第５，７７３，００１号、第５，７６７，２８５号、及び第５，８７７，２９６号に開示されている（すべて、参照により明示的に援用される）。抗生物質のカリケアミシンファミリーは、ピコモル以下の濃度で二本鎖ＤＮＡの破壊をもたらすことができる。カリケアミシンファミリー結合物の調製については、米国特許第５，７１２，３７４号、第５，７１４，５８６号、第５，７３９，１１６号、第５，７６７，２８５号、第５，７７０，７０１号、第５，７７０，７１０号、第５，７７３，００１号、第５，８７７，２９６号を参照のこと（すべて、American Cyanamid Company）。用いることができるカリケアミシンの構造アナログとしては、限定されないが、γ１Ｉ、α２Ｉ、α２Ｉ、Ｎ－アセチル－γ１Ｉ、ＰＳＡＧ及びθＩ１が挙げられる（Hinman et al., Cancer Research 53:3336-3342 (1993), Lode et al., Cancer Research 58:2925-2928 (1998)、及び前述のＡｍｅｒｉｃａｎ　Ｃｙａｎａｍｉｄに対する米国特許）。抗体が結合することができる他の抗腫瘍薬剤は、抗葉酸剤のＱＦＡである。カリケアミシン及びＱＦＡの両方とも、細胞内に作用部位を有し、細胞膜を容易に透過しない。それゆえ、これらの剤を、抗体介在性の内在化により細胞内に取り込ませることにより、細胞毒性効果を大幅に増強させることができる。

【０１９８】

ズオカルミシン

ＣＣ－１０６５（４，１６９，８８８を参照のこと。参照により援用される）及びズオカルミシンは、ＡＤＣに用いられる抗腫瘍抗生物質のファミリーの一つである。これら構成物質は、副溝のアデニンのＮ３で、配列選択的にＤＮＡをアルキル化することにより作用すると考えられており、アポトーシスをもたらすカスケード事象を開始させる。

【０１９９】

ズオカルミシンの重要なメンバーとしては、ズオカルミシンＡ（米国特許第４，９２３，９９０号、参照により援用される）、及びズオカルミシンＳＡ（米国特許第５，１０１，０３８号。参照により援用される）、及び米国特許第７，５１７，９０３号、第７，６９１，９６２号、第５，１０１，０３８号、第５，６４１，７８０号、第５，１８７，１８６号、第５，０７０，０９２号、第５，０７０，０９２号、第５，６４１，７８０号、第５，１０１，０３８号、第５，０８４，４６８号、第５，４７５，０９２号、第５，５８５，４９９号、第５，８４６，５４５号、ＷＯ２００７／０８９１４９、ＷＯ２００９／０１７３９４Ａ１、第５，７０３，０８０号、第６，９８９，４５２号、第７，０８７，６００号、第７，１２９，２６１号、第７，４９８，３０２号、及び第７，５０７，４２０号（それらすべて、明示的に参照により援用される）に開示される多くのアナログが挙げられる。

【０２００】

他の細胞毒性剤

本発明の抗体に結合することができる他の抗腫瘍剤としては、ＢＣＮＵ、ストレプトゾイシン、ビンクリスチン、及び５－フルオロウラシル、集合的にＬＬ－Ｅ３３２８８複合体（米国特許第５，０５３，３９４号、第５，７７０，７１０号に記述される）として知られる剤のファミリー、並びにエスペラミシン（米国特許第５，８７７，２９６号）が挙げられる。

【０２０１】

用いることができる酵素的に活性な毒素及びその断片としては、ジフテリアＡ鎖、ジフテリア毒素の非結合活性断片、外毒素Ａ鎖（緑膿菌由来）、リシンＡ鎖、アブリンＡ鎖、モデシンＡ鎖、αサルシン、Ａｌｅｕｒｉｔｅｓ　ｆｏｒｄｉｉタンパク質、ｄｉａｎｔｈｉｎタンパク質、Ｐｈｙｔｏｌａｃａ　ａｍｅｒｉｃａｎａタンパク質（ＰＡＰＩ、ＰＡＰＩＩ、及びＰＡＰ－Ｓ）、ｍｏｍｏｒｄｉｃａ　ｃｈａｒａｎｔｉａ阻害物質、クルシン、クロチン、ｓａｐａｏｎａｒｉａ　ｏｆｆｉｃｉｎａｌｉｓ阻害物質、ゲロニン、ミトゲリン、レストリクトシン、フェノミシン、エノミシン及びトリコテシンが挙げられる。例えば、ＷＯ９３／２１２３２（１９９３年１０月公開）を参照のこと。

【０２０２】

本発明からさらに、抗体と、核酸分解活性を有する化合物（例えば、リボヌクレアーゼ又はＤＮＡエンドヌクレアーゼ（例えば、デオキシリボヌクレアーゼ；ＤＮａｓｅ））の間に形成されるＡＤＣが予期される。

【０２０３】

腫瘍の選択的崩壊のために、抗体は、高い放射性原子を含有してもよい。様々な放射性同位体が、放射性結合抗体の製造に利用可能である。例としては、Ａｔ２１１、Ｉ１３１、Ｉ１２５、Ｙ９０、Ｒｅ１８６、Ｒｅ１８８、Ｓｍ１５３、Ｂｉ２１２、Ｐ３２、Ｐｂ２１２及びＬｕの放射性同位体が挙げられる。

【０２０４】

放射性標識又は他の標識を、公知の方法で結合物に組み込んでもよい。例えば、ペプチドは、例えば、水素の代わりにフッ素－１９を含有する適切なアミノ酸前駆体を用いた化学アミノ酸合成により生合成又は合成されてもよい。例えば、Ｔｃ９９ｍ又はＩ１２３、Ｒｅ１８６、Ｒｅ１８８及びＩｎ１１１等の標識物を、ペプチドのシステイン残基を介して付加してもよい。イットリウム－９０を、リシン残基を介して付加してもよい。ＩＯＤＯＧＥＮ法（Fraker et al (1978) Biochem. Biophys. Res. Commun. 80: 49-57）を、ヨウ素－１２３を組み込むために用いることができる。“Monoclonal Antibodies in Immunoscintigraphy” (Chatal, CRC Press 1989)は他の方法を詳細に開示している。

【０２０５】

複数の抗体を含有する組成物のために、薬剤量は、抗体ごとの薬剤分子の平均数である、薬剤量は、ｐによりあらわされる。１～２０薬剤（Ｄ）／抗体の範囲であってもよい。結合物調製の反応における、抗体ごとの薬剤の平均数は、例えば質量分析、ＥＬＩＳＡアッセイ、及びＨＰＬＣ等の従来的な手段により特徴解析されてもよい。ｐを単位として、抗体－薬剤－結合物の量的分布が測定されてもよい。

【０２０６】

一部の例において同種抗体－薬剤－結合物の分離、精製、及び特徴解析（ｐは、他の薬剤担持を伴う抗体－薬剤－結合物由来の所定の値である）は、例えば、逆相ＨＰＬＣ又は電気泳動等の手段により行われてもよい。例示的な実施態様において、ｐは、２、３、４、５、６、７又は８又はその分数である。

【０２０７】

抗体－薬剤－結合物の作製は、当業者公知の任意の方法により行うことができる。簡略に述べれば、抗体－薬剤－結合物は、抗体ユニットとして多重特異性抗体、薬剤、及び任意選択的に薬剤を結合するリンカー、及び結合剤を含有してもよい。

【０２０８】

多くの異なる反応が、薬剤及び／又はリンカーの結合剤に対する共有結合に対し利用可

能である。これは、結合剤のアミノ酸残基の反応により行うことができ、例えば、リシンのアミン基、グルタミン酸及びアスパラギン酸の遊離カルボキシル酸基、システインのスルフヒドリル基、及び芳香族アミノ酸の様々な部分を含む抗体分子が挙げられる。普遍的に用いられている非特異的な共有結合法は、化合物のカルボキシ（又はアミノ）基を、抗体のアミノ（又はカルボキシ）基に連結するためのカルボジイミド反応である。さらに、例えばジアルデヒド又はイミドエステル等の二機能性剤を用いて、化合物のアミノ基を、抗体分子のアミノ基に連結させる。

【０２０９】

また、Ｓｃｈｉｆｆベース反応が、結合剤へ薬剤を付着するために利用可能である。この方法には、グリコール又はヒドロキシ基を含有する薬剤の過ヨウ素酸塩酸化が含まれ、それによって、アルデヒドが形成され、次いで、結合剤と反応させる。付加は、結合剤のアミノ基を伴うＳｃｈｉｆｆベースの形成を介して発生する。イソチオシアネートを、結合剤への共有結合する薬剤に対するカップリング剤として用いることもできる。他の技術も当業者に公知であり、本発明の範囲内にある。

【０２１０】

一部の実施態様において、リンカーの前駆体である中間体を適切な条件下で薬剤と反応させる。他の実施態様において、反応基は、薬剤及び／又は中間体に用いられる。薬剤と中間体の間の反応の産物、又は誘導体化薬剤を、次いで、本発明の多重特異性抗体と適切な条件下で反応させる。

【０２１１】

化学的修飾を所望される化合物に施し、本発明の結合物の調製の目的に対し、より簡便にその化合物の反応を行ってもよい。例えば、アミン、ヒドロキシル又はスルフヒドリル等の官能基を、薬剤の活性又は他の特性に最小限の受容可能な影響に留まる位置で、薬剤に付加してもよい。

【０２１２】

ＡＤＣリンカーユニット

典型的には、抗体－薬剤結合物は、薬剤ユニットと抗体ユニットの間にリンカーユニットを含有する。一部の実施態様において、リンカーは、細胞内又は細胞外の条件下で開裂可能であり、リンカーの開裂により、適切な環境下で抗体から薬剤ユニットが放出される。例えば、あるプロテアーゼを分泌する固形腫瘍を、開裂可能なリンカーの標的とし、他の実施態様においては、細胞内プロテアーゼが用いられる。さらに他の実施態様において、リンカーユニットは開裂可能ではなく、例えばリソソームにおける抗体の分解により、薬剤が放出される。

【０２１３】

一部の実施態様においてリンカーは、細胞内環境（例えば、リソソーム又はエンドソーム又はカベオラ内）に存在する開裂剤により開裂可能である。リンカーは、例えば、細胞内ペプチダーゼ酵素又はプロテアーゼ酵素（限定されないが、リソソームプロテアーゼ又はエンドソームプロテアーゼが挙げられる）により開裂されるペプチジルリンカーであってもよい。一部の実施態様においては、ペプチジルリンカーは、少なくとも２アミノ酸の長さであり、又は少なくとも３アミノ酸もしくはそれ以上の長さである。

【０２１４】

開裂剤としては、限定されないが、カテプシンＢ及びＤ並びにプラスミン（それらすべて、ジペプチド薬剤誘導体を加水分解することが知られており、標的細胞の内側で活性薬剤の放出をもたらす）が挙げられる（例えば、Dubowchik and Walker, 1999, Pharm. Therapeutics 83:67-123を参照のこと）。ＣＤ３８発現細胞に存在する酵素により開裂可能なペプチジルリンカー。例えば、癌性組織において高度に発現されているチオール依存性プロテアーゼカテプシンＢにより開裂可能なペプチジルリンカーを用いてもよい（例えば、Ｐｈｅ－Ｌｅｕ又はＧｌｙ－Ｐｈｅ－Ｌｅｕ－Ｇｌｙリンカー（配列番号Ｘ））。そのようなリンカーの他の例は、米国特許第６，２１４，３４５号（全ての目的に対し、参照によりその全体で本明細書に援用される）に開示されている。

【０２１５】
一部の実施態様において、細胞内プロテアーゼにより開裂可能なペプチジルリンカーは、Ｖａｌ－Ｃｉｔリンカー又はＰｈｅ－Ｌｙｓリンカーである（例えば、ｖａｌ－ｃｉｔリンカーとドキソルビシンの合成を開示する米国特許第６，２１４，３４５号を参照のこと）。

【０２１６】
他の実施態様において、開裂可能なリンカーは、ｐＨ感受性である。すなわち、あるｐＨ値での加水分解に感受性である。典型的には、ｐＨ感受性リンカーは、酸性条件下で加水分解可能である。例えば、リソソームで加水分解可能な酸－不安定性リンカー（例えば、ヒドラゾン、セミカルバゾン、チオセミカルバゾン、シス－アコニットアミド、オルトエステル、アセタール、ケタール等）を用いてもよい（例えば、米国特許第５，１２２，３６８号、第５，８２４，８０５号、第５，６２２，９２９号、Dubowchik and Walker, 1999, Pharm. Therapeutics 83:67-123; Neville et al., 1989, Biol. Chem. 264:14653-14661を参照のこと）。そのようなリンカーは、例えば血液中などの中性ｐＨ条件下で比較的安定であるが、リソソームの近似ｐＨであるｐＨ５．５又は５．０を下回る場合は不安定である。ある実施態様において、加水分解可能なリンカーは、チオエステルリンカーである（例えば、アシルヒドラゾン結合を介して治療剤に付加されるチオエステル）（米国特許第５，６２２，９２９号を参照のこと）。

【０２１７】
さらに他の実施態様において、リンカーは、還元条件下で開裂可能である（例えば、ジスルフィドリンカー）。様々なジスルフィドリンカーが当分野に公知であり、例えば、ＳＡＴＡ（Ｎ－スクシンイミジル－５－アセチルチオアセテート）、ＳＰＤＰ（Ｎ－スクシンイミジル－３－（２－ピリジルジチオ）プロピオネート）、ＳＰＤＢ（Ｎ－スクシンイミジル－３－（２－ピリジルジチオ）ブチレート）及びＳＭＰＴ（Ｎ－スクシンイミジル－オキシカルボニル－α－メチル－α－（２－ピリジル－ジチオ）トルエン）－、ＳＰＤＢ及びＳＭＰＴが挙げられる。（例えば、Thorpe et al., 1987, Cancer Res. 47:5924-5931; Wawrzynczak et al., In Immunoconjugates: Antibody Conjugates in Radioimagery and Therapy of Cancer (C. W. Vogel ed., Oxford U. Press, 1987を参照のこと。米国特許第４，８８０，９３５号も参照のこと)。

【０２１８】
他の実施態様において、リンカーは、マロン酸リンカー（Johnson et al., 1995, Anticancer Res. 15:1387-93）、マレイミドベンゾイルリンカー（Lau et al., 1995, Bioorg-Med-Chem. 3(10):1299-1304）、又は３′－Ｎ－アミドアナログ（Lau et al., 1995, Bioorg-Med-Chem. 3(10):1305-12）である

【０２１９】
さらに他の実施態様において、リンカーユニットは、開裂可能ではなく、薬剤は、抗体の分解により放出される。米国特許公開２００５／０２３８６４９を参照のこと（全ての目的に対し、全体で本明細書に参照により援用される）。

【０２２０】
多くの実施態様において、リンカーは自壊性である。本明細書において、「自壊性スペーサー」という用語は、２つの離れて置かれた化学的部分を共に共有結合させ、三部構成分子とすることができる二機能性化学部分を指す。もし第一の部分に対するその結合が開裂された場合、第二の化学的部分から自発的に分離する。例えば、WO２００７０５９４０４Ａ２、ＷＯ０６１１０４７６Ａ２、ＷＯ０５１１２９１９Ａ２、ＷＯ２０１０／０６２１７１、ＷＯ０９／０１７３９４、ＷＯ０７／０８９１４９、ＷＯ０７／０１８４３１、ＷＯ０４／０４３４９３及びＷＯ０２／０８３１８０を参照のこと（薬剤及び開裂可能な基質が任意選択的に自壊性リンカーを介して連結されている薬剤－開裂可能な基質の結合物を目的としており、すべて参照により明示的に援用される）。

【０２２１】
多くの場合、リンカーは細胞外環境に対し実質的に感受性ではない。本明細書において

、リンカーに関し、「細胞外環境に対し実質的に感受性ではない」とは、抗体－薬剤結合物が細胞外環境（例えば、血漿中）に存在した際に、抗体－薬剤結合物試料中のリンカーの約２０％、１５％、１０％、５％、３％未満又はリンカーの約１％未満が、開裂されることを意味する。

【０２２２】

リンカーが細胞外環境に実質的に感受性ではないかどうかは、例えば、抗体－薬剤結合物と血漿を、既定の時間（例えば、２、４、８、１６又は２４時間）、インキュベートし、次いで、血漿中に存在する遊離薬剤の量を定量することによって、測定することができる。

【０２２３】

他の、非相互排他的な実施態様において、リンカーは、細胞内在化を促進する。ある実施態様において、リンカーは、治療剤と結合された際に細胞内在化を促進する（すなわち、本明細書に記述される抗体－薬剤結合物のリンカー治療剤部分の環境において）。さらに他の実施態様において、リンカーは、オーリスタチン化合物及び本発明の多重特異性抗体の両方と結合された際に、細胞の内在化を促進する。

【０２２４】

本発明の組成物及び方法に用いることができる様々なリンカーの例は、ＷＯ２００４－０１０９５７、米国特許公開２００６／００７４００８、米国特許公開２００５０２３８６４９、及び米国特許公開２００６／００２４３１７に記述されている（各々が、全ての目的に対し、参照により本明細書にその全体で援用される）。

【０２２５】

薬剤量

薬剤量は、ｐにより表され、及び分子中の抗体当たりの薬剤部分の平均数である。薬剤量（ｐ）は、抗体当たり、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０以上の部分であってもよいが、しばしば、平均数は、分数又は小数である。一般的に、１～４の薬剤量が多くの場合有用であり、及び１～２もまた有用である。本発明のＡＤＣは、１～２０の薬剤部分の範囲で結合された抗体のコレクションを含有する。結合反応から調製されたＡＤＣの抗体当たりの薬剤部分の平均数は、例えば質量分析及びＥＬＩＳＡアッセイ等の標準的な手段により解析されてもよい。

【０２２６】

ｐを単位としたＡＤＣの量的分布もまた測定されてもよい。一部の例において、同種ＡＤＣの分離、精製及び特徴解析（ｐは、他の薬剤量を有するＡＤＣ由来のある値である）は、例えば電気泳動等の手段により行うことができる。

【０２２７】

一部の抗体－薬剤結合物に対し、ｐは、抗体の付加部位の数により限定されうる。例えば、付加がシステインチオールである場合、上述の例示的な実施態様のように、抗体は、たった１つ、又はいくつかのシステインチオール基のみを有してもよく、又はたった１つ又はいくつかの十分に反応性のあるチオール基を有してもよく、それらを介してリンカーは付加される。ある実施態様において、例えばｐ＞５等、薬剤量が高いと、ある抗体－薬剤結合物の凝集、不溶、毒性、又は細胞透過性の消失が発生することがある。ある実施態様において、本発明のＡＤＣに対する薬剤量は、１～約８；約２～約６；約３～約５；約３～約４；約３．１～約３．９；約３．２～約３．８；約３．２～約３．７；約３．２～約３．６；約３．３～約３．８；又は約３．３～約３．７の範囲である。実施に、あるＡＤＣに対し、抗体当たりの最適な薬剤部分の比率は、８未満、及び約２～約５でありうることが示されている。２００５－０２３８６４９　Ａ１を参照のこと（参照によりその全体で本明細書に援用される）。

【０２２８】

ある実施態様において、薬剤部分の理論上の最大値よりも少ない量が、結合反応の間に抗体に結合される。抗体は、例えば、薬剤－リンカー中間体又はリンカー試薬と反応しな

いリシン残基を含有してもよい（以下に記述）。胃パン的に、抗体は、薬剤部分と連結されうる多くの遊離及び反応性のシステインチオール基を含有しない；実際に、抗体中のほとんどのシステインチオール残基は、ジスルフィド架橋として存在している。ある実施態様において、抗体を、例えばジチオスレイトール（ＤＴＴ）又はトリカルボニルエチルホスフェート（ＴＣＥＰ）等の還元剤を用いて、部分的に又は全体的に還元条件下で還元し、反応性のシステインチオール基を生じさせてもよい。ある実施態様において、抗体は、例えばリシン又はシステイン等の反応性求核基を示すために、変性条件に供される。

【０２２９】

ＡＤＣの量（薬剤／抗体比）は、異なる方法で制御されてもよく、例えば、（ｉ）薬剤ーリンカー中間体のモル過剰を制限する、又は抗体に対するリンカー試薬のモル過剰を制限する、（ｉｉ）結合反応時間又は温度を制限する、（ｉｉｉ）システインチオール修飾に対する、部分的又は制限還元条件、（ｉｖ）リンカーー薬剤付着物の数及び／又は位置の制御のためにシステイン残基の数及び位置が修飾されるよう、抗体のアミノ酸配列を組み換え技術により操作する（例えば、本明細書及びにＷＯ２００６／０３４４８８開示されるように調製される、ｔｈｉｏＭａｂ又はｔｈｉｏＦａｂ等。その全体で参照により本明細書に援用される）。

【０２３０】

２以上の求核基が薬剤ーリンカー中間体又はリンカー試薬と反応し、次いで薬剤部分試薬と反応する場合、得られた産物は、抗体の付加された１以上の薬剤部分が分布されたＡＤＣ化合物の混合物であることを理解されたい。抗体当たりの薬剤の平均数は、抗体に対し特異的であり、及び薬剤に対して特異的である、二重ＥＬＩＳＡ抗体アッセイにより混合物から算出されてもよい。個々のＡＤＣ分子は、質量分析及びＨＰＬＣ分離（例えば、疎水性相互作用クロマトグラフィー）によって、混合物中で特定されてもよい。

【０２３１】

一部の実施態様において、１つの担持値を有するヘテロＡＤＣが、電気泳動又はクロマトグラフィーにより結合物混合物から単離されてもよい。

【０２３２】

ＡＤＣの細胞毒性効果の測定法

薬剤又は抗体ー薬剤結合物が細胞増殖抑制効果及び／又は細胞毒性効果を細胞に対し発揮しているかどうかを測定する方法は公知である。一般的に、抗体薬剤結合物の細胞毒性活性又は細胞増殖抑制活性は、以下により測定することができる：抗体薬剤結合物の標的タンパク質を発現する哺乳類細胞を、細胞培養培地中に曝すこと；約６時間～約５日間、細胞を培養すること；及び細胞の活性を測定すること。細胞ベースのｉｎ　ｖｉｔｒｏアッセイを用いて、活性（増殖）、細胞毒性及び抗体薬剤結合物によるアポトーシスの誘導（カスパーゼ活性化）を測定することができる。

【０２３３】

抗体ー薬剤結合物が、細胞増殖抑制効果を発揮しているかどうかを測定するために、チミジン取り込みアッセイを用いてもよい。例えば、標的抗原を発現している癌細胞を５，０００細胞／ウェルの密度で播種し、７２時間培養し、そして、７２時間の最後の８時間の間に、３Ｈーチミジンの０．５μＣｉに曝してもよい。培養細胞への３Ｈチミジンの取り込みは、抗体薬剤結合物の存在下、又は非存在下で測定される。

【０２３４】

細胞毒性の測定に対しては、ネクローシス又はアポトーシス（プログラム化された細胞死）を測定してもよい。ネクローシスは、通常、細胞膜の透過性増加により発生する；細胞の膨張及び細胞膜の破裂。アポトーシスは通常、膜のブレブ形成、細胞質の凝縮、及び内在性エンドヌクレアーゼの活性化二より特徴づけられる。癌細胞に対するこれら効果が測定された場合、当該抗体薬剤結合物が、癌の治療に有用であることを示している。

【０２３５】

細胞活性は、例えばニュートラルレッド、トリパンブルー、又はＡＬＡＭＡＲ（登録商標）ブルー（例えば、Page et al., 1993, Intl. J. Oncology 3:473-476を参照）等の色

素の細胞における取り込みを測定することにより、確定することができる。そのようなアッセイにおいては、細胞は、色素を含有する培地中でインキュベートされ、細胞が洗浄され、そして色素が残留すれば、それは色素の細胞取込を反映しており、分光光度計により測定される。タンパク質結合色素であるスルホローダミンＢ（ＳＲＢ）もまた、細胞毒性の測定に用いることができる（Skehan et al., 1990, J. Natl. Cancer Inst. 82:1107-12）。

【０２３６】

あるいは、例えばＭＴＴ等のテトラゾリウム塩が、生きた細胞は検出するが、死んだ細胞は検出しないことにより、哺乳類細胞の生存及び増殖に対する定量比色アッセイに用いられる（例えば、Mosmann, 1983, J. Immunol. Methods 65:55-63を参照のこと）。

【０２３７】

アポトーシスは、例えば、ＤＮＡの断片化を測定することにより定量することができる。ＤＮＡ断片化のｉｎ　ｖｉｔｒｏ定量測定のための市販の光分析法が利用可能である。そのようなアッセイの例としては、ＴＵＮＥＬ（断片化ＤＮＡにおける標識ヌクレオチドの組み込みを検出する）及びＥＬＩＳＡベースアッセイが挙げられ、（Biochemica, 1999, no. 2, pp. 34-37 (Roche Molecular Biochemicals)）に記述されている。

【０２３８】

アポトーシスはまた、細胞における形態変化を測定することにより、確定することができる。例えば、ネクローシスに関しては、細胞膜の完全性の消失が、ある色素の取り込みを測定することにより確定することができる（例えば、アクリジンオレンジ又はエチジウムブロミド等の蛍光色素）。アポトーシスの細胞数を測定する方法は、Duke and Cohen, Current Protocols in Immunology (Coligan et al. eds., 1992, pp. 3.17.1-3.17.16)に開示されている。また、細胞をＤＮＡ色素で標識してもよく（例えば、アクリジンオレンジ、エチジウムブロミド、又はヨウ化プロピジウム等）、クロマチン凝集及び核膜内部に沿った辺縁趨向が細胞に観察される。アポトーシスを確定するために測定することができる他の形態変化としては、例えば、細胞質凝縮、膜ブレブ化の増加、及び細胞萎縮が挙げられる。

【０２３９】

アポトーシス細胞の存在は、培養物の付着分画及び「浮遊」分画の両方で測定することができる。例えば、両方の分画を上清を除去することにより回収し、付着細胞をトリプシン処理し、遠心洗浄工程（例えば、２０００ｒｐｍで１０分）の後で調製物を混合し、そしてアポトーシスを検出する（例えば、ＤＮＡ断片化の測定により）（例えば、Piazza et al., 1995, Cancer Research 55:3110-16を参照のこと）。

【０２４０】

本発明の多重特異性抗体の治療組成物のｉｎ　ｖｉｖｏにおける治療効果は、適切な動物モデルにおいて評価することができる。例えば、ヘテロ癌モデルを用いることができ、ここで、癌移植片又は継代ヘテロ組織は免疫不全動物（例えば、ヌードマウス又はＳＣＩＤマウス）へと導入されている（Klein et al., 1997, Nature Medicine 3: 402-408）。有効性は、腫瘍形成、腫瘍退縮又は転移等の阻害を測定するアッセイを用いて測定することができる。

【０２４１】

上述の実施において用いられる治療組成物は、所望の送達法に適した担体を含有する医薬組成物へと製剤化することができる。適切な担体としては、治療組成物と混合した際に当該治療組成物の抗腫瘍機能が保持され、一般的に、患者の免疫システムに対し非反応性である任意の物質が挙げられる。例としては、限定されないが、例えば滅菌リン酸緩衝生理食塩水、静菌性水等の標準的な多くの医薬担体の内の任意のものが挙げられる（概要として、Remington ’s Pharmaceutical Sciences 16th Edition, A. Osal., Ed., 1980を参照のこと）。

【０２４２】

ｉｎ　ｖｉｖｏ投与のための抗体組成物

本発明に従い用いられる抗体の製剤は、所望の程度の純度を有する抗体と、任意の薬学的に受容可能な担体、賦形剤又は安定化剤（Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. [1980]）を混合することにより、凍結乾燥製剤又は水性溶液の形態で、保管のために調製される。受容可能な探知、賦形剤又は安定化剤は、用いられる投与量及び濃度で、受け手に対し非毒性であり、例えばリン酸、クエン酸及び他の有機酸等の緩衝剤；抗酸化剤（アスコルビン酸及びメチオニンが挙げられる）；保存剤（例えば、オクタデシルジメチルベンジル塩化アンモニウム；塩化ヘキサメトニウム；塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム；フェノール、ブチル、もしくはベンジルアルコール；アルキルパラベン（例えば、メチルパラベン又はプロピルパラベン）；カテコール；レゾルシン；シクロヘキサノール；３－ペンタノール；及びｍ－クレゾール等）；低分子量（約１０残基未満）ポリペプチド；例えば血清アルブミン、ゼラチン、又はイムノグロブリン等のタンパク質；例えばポリビニルピロリドン等の親水性ポリマー；例えばグリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン又はリシン等のアミノ酸；単糖、二糖及び他の糖質（グルコース、マンノース又はデキストリンが挙げられる）；例えばＥＤＴＡ等のキレート剤；例えばスクロース、マンニトール、トレハロース又はソルビトール等の糖類；塩形成カウンターイオン（例えばナトリウム）；金属錯体（例えば、Ｚｎ－タンパク質錯体）；及び／又は非イオン性界面活性剤（例えば、ＴＷＥＥＮ（登録商標）、ＰＬＵＲＯＮＩＣＳ（登録商標）又はポリエチレングリコール（ＰＥＧ））、が挙げられる。

【０２４３】

本明細書の製剤はまた、治療される特定の疾患に対して、必要に応じて２以上の活性化合物（好ましくは、互いに悪影響を絶えない相補的な活性を有するもの）を含有してもよい。例えば、他の特異性を有する抗体を加えることが望ましい。あるいは、又はさらに、組成物は、細胞毒性剤、サイトカイン、増殖阻害剤、及び／又は小分子アンタゴニストを含有してもよい。そのような分子は、意図される目的に対し有効な量で組み合わせて適切に存在する。

【０２４４】

活性成分はまた、例えば、液滴形成技術により、又は界面重合により調製されたマイクロカプセル（例えば、それぞれ、ヒドロキシメチルセルロース又はゼラチン－マイクロカプセル、及びポリー（メチルメタシレート）マイクロカプセル）に、コロイド薬剤送達システム（例えば、リポソーム、アルブミンマイクロスフィア、マイクロエマルション、ナノ粒子及びナノカプセル）、又はマクロエマルション中で、内包されてもよい。そのような技術は、Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)に開示されている。

【０２４５】

ｉｎ　ｖｉｖｏ投与に用いられる製剤は、滅菌されている、又はそれに近いものでなければならない。これは、滅菌ろ過膜を通してろ過することにより、容易に行うことができる。

【０２４６】

徐放性製剤が調製されてもよい。徐放性製剤の適切な例としては、抗体を含有する疎水性個体ポリマーの半透過性基質が挙げられ、当該基質は、例えばフィルム又はマイクロカプセル等の造形品の形態である。徐放性基質の例としては、ポリエステル、ハイドロゲル（例えば、ポリ（２－ヒドロキシエチル－メタクリレート）、又はポリ（ビニルアルコール））、ポリラクチド（米国特許第３，７７３，９１９号）、Ｌ－グルタミン酸とγエチル－Ｌ－グルタミン酸のコポリマー、非分解性エチレンビニル酢酸、分解性の乳酸-グリコール酸のコポリマー（例えば、ＬＵＰＲＯＮ　ＤＥＰＯＴ（登録商標）（乳酸-グリコール酸コポリマー及び酢酸ロイプロリドから構成される注射用マイクロスフィア）、及びポリ－Ｄ－（－）－３－ヒドロキシ酪酸が挙げられる。例えばエチレンビニル酢酸及び乳酸-グリコール酸等のポリマーは、１００日間にわたり分子を放出することができる一方で、あるハイドロゲルは、もっと短い期間、タンパク質を放出する。

【０２４７】
内包化された抗体が、体内に長期間滞留する場合、３７℃で湿潤な環境に曝されたことによって分解又は凝集する可能性があり、その結果、生物学的活性を失い、免疫原性が変化する可能性がある。関与するメカニズムに依存した安定化のための合理的戦術を策定してもよい。例えば、もし凝集のメカニズムがチオ－ジスルフィド交換を介した分子間Ｓ－Ｓ結合の形成であることが判明した場合、スルフヒドリル残基を修飾し、酸性溶液から凍結乾燥させ、適切な添加剤を用いて含水率を制御し、及び特異的なポリマー基質組成物を開発することにより、安定化を達成することができる。

【０２４８】
投与モダリティ

本発明の抗体及び化学療法剤は、例えばボーラス投与として、又はある期間にわたる持続注入による静脈内投与、筋肉内投与、腹腔内投与、脳脊髄内投与、皮下投与、動脈内投与、滑液嚢内投与、くも膜下投与、口腔投与、局所投与又は吸入経路等の公知方法に従い、対象投与される。抗体の静脈内投与又は皮下投与が好ましい。

【０２４９】
治療モダリティ

本発明の方法において、治療を用いて、疾患又は状態に関し、治療に対する好反応を得る。「治療に対する好反応」とは、疾患もしくは状態における改善、及び／又は疾患もしくは状態と関連した症状における改善が意図される。例えば、治療に対する好反応とは、以下の疾患における改善のうちの１以上を指す：（１）腫瘍細胞の数の減少；（２）腫瘍細胞死の増加；（３）腫瘍細胞生存の阻害；（５）腫瘍増殖の阻害（すなわち、ある程度までの減速、好ましくは停止）；（６）患者の生存率の増加；及び（７）疾患又は状態に関連した症状の１つ以上からの何らかの緩和。

【０２５０】
所与の疾患又は状態における治療に対する好反応は、その疾患又は状態二特異的な、標準化された反応基準により測定することができる。腫瘍応答は、例えば、磁気共鳴画像撮影法（ＭＲＩ）スキャン、Ｘ線放射線画像撮影、コンピューター断層撮影（ＣＴ）スキャン、骨スキャン画像撮影法、内視鏡、及び骨髄穿刺（ＢＭＡ）を含む腫瘍生検試料採取及び循環系中の主要細胞数の計測等のスクリーニング技術を用いて、腫瘍の形態（すなわち、全体的な腫瘍体積、腫瘍サイズ等）における変化に対して評価することができる。

【０２５１】
これらの治療に対する好反応に加え、治療を受けた対象は、疾患と関連した症状の改善の有益な効果を経験するであろう。

【０２５２】
ゆえに、Ｂ細胞腫瘍に対しては、対象は、いわゆるＢ症状（すなわち、寝汗、発熱、体重減少及び／又はじんましん）の減少を経験するであろう。前悪性状態に対しては、多重特異性治療剤を用いた治療によって、関連悪性疾患の発症（例えば、意義不明のモノクローナル性高ガンマグロブリン血症（ＭＧＵＳ）に罹患する対象における、多発性骨髄腫の発症等）が阻害、及び／又は発症までの時間が延長されてもよい。

【０２５３】
疾患の改善は、完全寛解として特徴付けられてもよい。「完全寛解」とは、従前の異常なＸ線検査のいずれかの正常化を伴う、臨床的に検出可能な疾患の消失が意図される（骨髄腫の場合には、骨髄、及び脳脊髄液（ＣＳＦ）又は以上なモノクローナル性タンパク質）。

【０２５４】
本発明方法に従う治療の後に、そのような応答が、少なくとも４～８週間、場合によっては６～８週間、維持されてもよい。あるいは疾患における改善は、部分反応であるとしてカテゴライズされてもよい。「部分反応」とは、新たな病変部位を除き、すべての計測可能な腫瘍組織量（すなわち、対象に存在する悪性細胞の数、又は腫瘍量の測定量、又は異常なモノクローナル性タンパク質の量）における少なくとも約５０％の減少が、４～８

週間、又は６～８週間維持されることが意図される。

【０２５５】

本発明に従う治療には、用いられる医薬品の「治療有効量」が含まれる。「治療有効量」とは、所望される治療効果を得るために、必要な期間、及び投与量での有効な量を指す。

【０２５６】

治療有効量は、例えば個々の疾患状態、年齢、性別及び体重等の因子、及び当該医薬の個々において所望される応答を惹起する能力に従い変化しうる。治療有効量はまた、抗体又は抗体部分の治療上の有益な効果が、毒性効果又は有害作用を上回る量である。

【０２５７】

腫瘍療法に対する「治療有効量」はまた、疾患の進行を安定化させる能力により測定されてもよい。化合物の癌を阻害する能力は、ヒト腫瘍における効果を予測させる動物モデルシステムにおいて評価されてもよい。

【０２５８】

あるいは、組成物のこの特性は、又は当業者公知のｉｎ　ｖｉｔｒｏアッセイにより、化合物の、細胞増殖を阻害する、アポトーシスを誘導する能力を検証することにより、評価してもよい。治療化合物の治療有効量は、腫瘍サイズを減少させてもよく、又は対象における症状を改善してもよい。当業者であれば、対象のサイズ、対象の症状の重篤度、及び特定の組成物又は選択された投与経路等の因子に基づいて、その量を決定することができる。

【０２５９】

投与レジメンは、最適な所望される応答（例えば、治療応答）がもたらされるよう調節される。例えば、単回ボーラス投与が行われてもよく、数回に分けられた投与量が、経時的に投与されてもよく、又は治療状況の要件によって、投与量を比例的に増加又は減少させてもよい。非経口投与組成物は、投与を簡便にするために、及び投与量を均一にするために、投与単位の形態で処方されてもよい。本明細書において用いられる投与単位の形態とは、治療される対象に対して単一化された投与量として適した、物理的に別個の単位を指し；各単位には、必要とされる医薬担体と関連した、所望の治療効果をもたらすように算出された既定量の活性化合物を含有する。

【０２６０】

本発明の投与単位の形態に対する仕様は、（ａ）活性化合物のユニークな特徴及び得られる特定の治療効果、並びに、（ｂ）例えば個々における治療感受性に対する、当該活性化合物の構成に関する当分野固有の制限、により決定され、及び直接的に依存している。

【０２６１】

本発明において用いられる多重特異性抗体に対する効率的な投与量及び投与レジメンは、治療される疾患又は状態に依っており、及び当業者によって決定されてもよい。

【０２６２】

本発明において用いられる多重特異性抗体の治療有効量に対する非限定的な範囲の例は、０．１～１００ｍｇ／ｋｇであり、例えば、約０．１～５０ｍｇ／ｋｇ、例えば、約０．１～２０ｍｇ／ｋｇ、例えば約０．１～１０ｍｇ／ｋｇ、例えば約０．５、例えば約０．３、約１、又は約３ｍｇ／ｋｇである。他の実施態様において、抗体は、１ｍｇ／ｋｇ以上の投与量、例えば、１～２０ｍｇ／ｋｇの投与量、例えば、５～２０ｍｇ／ｋｇの投与量、例えば、８ｍｇ／ｋｇの投与量で投与される。

【０２６３】

当分野の医療専門家であれば、必要とされる医薬組成物の有効量を容易に決定及び処方することができる。例えば、医者又は獣医であれば、所望される治療効果を得るために必要とされる量よりも低いレベルで、医薬組成物中の薬剤の投与を開始し、及び所望される効果が得られるまで、徐々に投与量を増加させることができる。

【０２６４】

１つの実施態様において、多重特異性抗体は、１０～５００ｍｇ／ｋｇの投与量（例え

ば、２００～４００ｍｇ／ｋｇ）で毎週、点滴により投与される。そのような投与を例えば、１～８回、例えば３～５回、繰り返してもよい。投与は、２～２４時間（例えば、２～１２時間）の期間にわたる持続注入により行われてもよい。

【０２６５】

　１つの実施態様において、多重特異性抗体は、もし毒性を含む副作用を減少させることが必要とされる場合には、長い期間（例えば、２４時間以上）にわたる、ゆっくりとした持続注入により投与される。

【０２６６】

　１つの実施態様において、多重特異性抗体は、２５０ｍｇ～２０００ｍｇ（例えば、３００ｍｇ、５００ｍｇ、７００ｍｇ、１０００ｍｇ、１５００ｍｇ、又は２０００ｍｇ）の投与量で、８回（例えば、４～６回）まで、毎週投与される。投与は、２～２４時間（例えば、２～１２時間）の期間にわたる持続注入により行われてもよい。当該レジメンは、例えば6か月～１２か月後に、必要に応じて１回以上繰り返されてもよい。投与量は、例えば生物学的試料を採取し、当該多重特異性抗体の抗原結合領域を標的とする抗イディオタイプ抗体を用いることによって本発明の化合物の血中量を測定することにより決定又は調節されてもよい。

【０２６７】

　さらなる実施態様において、多重特異性抗体は、２～１２週間（例えば、３～１０週間、例えば4～８週間）に１度、投与されてもよい。

【０２６８】

　１つの実施態様において、多重特異性抗体は、維持療法により、例えば、６か月以上の期間、週に１度、投与される。

【０２６９】

　１つの実施態様において、多重特異性抗体は、多重特異性抗体の１度の点滴と、その後の放射性同位体に結合された多重特異性抗体の点滴を含むレジメンにより投与される。レジメンは、例えば、７～９日後に繰り返されてもよい。

【０２７０】

　非限定的な例として、本発明に従う治療は、治療開始後、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、又は４０日目のうちの少なくとも１つで、あるいは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９又は２０週目のうちの少なくとも１つで、又はそれらの任意の組み合わせで、２４、１２、８、６、４もしくは2時間又はそれらの任意の組み合わせ毎に、単回投与、又は分割投与を用いて、１日当たり約０．１～１００ｍｇ／ｋｇ（例えば、０．５、０．９、１．０、１．１、１．５、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、４０、４５、５０、６０、７０、８０、９０又は１００ｍｇ／ｋｇ）の量の抗体を１日投与量として投与してもよい。

【０２７１】

　一部の実施態様において、多重特異性抗体分子は、１以上の追加の治療剤（例えば、化学療法剤）と組み合わせて用いられる。ＤＮＡ損傷化学療法剤の非限定的な例としては、トポイソメラーゼＩ阻害物質（例えば、イリノテカン、トポテカン、カンプトテシン、及びそのアナログ又は代謝物、並びにドキソルビシン）；トポイソメラーゼＩＩ阻害物質（例えば、エトポシド、テニポシド、及びダウノルビシン）；アルキル化剤（例えば、メルファラン、クロラムブシル、ブシルファン、チオテパ、イホスファミド、カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ストレプトゾシン、デカルバジン、メトトレキサート、ミトマイシンＣ、及びシクロホスファミド）；ＤＮＡインターカレーター（例えば、シスプラチン、オキサリプラチン、及びカルボプラチン）；ＤＮＡインターカレーター及びフリーラジカル生成物質（例えば、ブレオマイシン）；並びに、ヌクレオシド模倣体（例えば、５

ーフルオロウラシル、カペシチビン、ゲムシタビン、フルダラビン、シタラビン、メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチン、及びヒドロキシウレア）が挙げられる。

【０２７２】

細胞複製を妨害する化学療法剤としては、：パクリタキセル、ドセタキセル、及び関連アナログ；ビンクリスチン、ビンブラスチン、及び関連アナログ；サリドマイド、レナリドミド、及び関連アナログ（例えば、ＣＣ－５０１３及びＣＣ－４０４７）；タンパク質チロシンキナーゼ阻害物質（例えば、イマチニブメシレート及びゲフチニブ）；プロテアソーム阻害物質（例えば、ボルテゾミブ）；ＮＦ－κＢ阻害物質（ＩκＢキナーゼの阻害物質を含む）；癌で過剰発現されているタンパク質に結合する抗体で、それにより細胞複製を下方制御するもの（例えば、トラスツズマブ、リツキシマブ、セツキシマブ及びベバシズマブ）；並びに、癌において上方制御、過剰発現又は活性化されており、その阻害により細胞複製が下方制御されることが知られている他のタンパク質又は酵素の阻害物質。

【０２７３】

一部の実施態様において、本発明の抗体は、Ｖｅｌｃａｄｅ（登録商標）（ボルテゾミブ）を用いた治療の前、治療と同時、又は治療の後に用いられてもよい。

【０２７４】

すべての引用された参照文献は、その全体において、参照により本明細書に明示的に援用される。

【０２７５】

解説の目的のために本発明の特定の実施態様が上述されているが、当業者であれば、添付の請求項に記述される本発明から逸脱することなく、詳細に関する多くの変更が行われ得ることを認識するであろう。

【実施例】

【０２７６】

本発明を解説するために、実施例が以下に提示される。これら実施例は、任意の特定の応用又は動作理論に本発明が限定されることを意図しない。本発明に検討される全ての定常領域の位置に関し、ナンバリングは、Kabat（Kabat et al., 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed., United States Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda。参照により全体が援用される）のＥＵインデックスに従っている。当業者であれば、この慣習が、イムノグロブリン配列の具体的な領域における非連続的なナンバリングからなり、それによりイムノグロブリンファミリーの保存された位置に基準を標準化することが可能となることが認識されるであろう。したがって、ＥＵインデックスにより定義された任意の所与のイムノグロブリンの位置は、その連続的な配列に対応する必要はない。

【０２７７】

<u>実施例１．ｐＩを低下させるための非天然型電荷置換の設計</u>

抗体定常鎖を、定常ドメインにおいて置換を操作することにより、低いｐＩを有するよう改変した。ｐＩの低下は、塩基性アミノ酸（Ｋ又はＲ）を酸性アミノ酸（Ｄ又はＥ）へと置換することにより操作することができ、それにより、最も大きくｐＩが変化する。塩基性アミノ酸を中性アミノ酸へと変異させる、及び中性アミノ酸を酸性アミノ酸へと変異させることによっても、ｐＩの低下がもたらされる。アミノ酸ｐＫ値のリストは、Bjellqvist et al., 1994, Electrophoresis 15:529-539の表１にある。

【０２７８】

我々は、抗体ＣＨ１（Ｃγ１）及びＣＬ（Ｃκ又はＣＫ）領域（図１３に配列を示す）中の置換を研究することを選択した（Ｆｃ領域とは異なり、それらは抗体の薬理学的特性に影響を与える天然型のリガンドと相互作用しないため）。どの位置を変異させるかを決定するに当たり、例えば構造及び／又は機能に対する置換もしくは置換セットの影響を最小化するために、周辺環境及びＷＴアミノ酸とその近隣との接触点の数を考慮した。ＣＨ１及びＣＫの位置の各々の、溶媒の到達しやすさ、及び露出される割合を、抗体Ｆａｂドメインの関連結晶構造を用いて算出した。結果は、ＵＳＳＮ　１３／６４８，９５１の図

２及び図３において、それぞれＣγ１及びＣＫに対し示されている（図及び付随する説明分は明示的に参照により本明細書に援用される）。イムノグロブリンアイソタイプ（ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３及びＩｇＧ４）間のアイソタイプである位置に関して、ＣＨ１及びＣＬドメインを検証することにより、さらに設計を行った。そのようなバリエーションは自然に発生するものであるため、当該位置は、置換に対し許容的であると予測される。この分析に基づいて、ｐＩを低下させるが、ドメインの生物物理的特性に与える影響は最小限であると予測される多くの置換が特定された。

【０２７９】

本明細書のすべてのヘテロ二量体タンパク質に対して、抗体の重鎖及び軽鎖をコードする遺伝子を、哺乳類発現ベクターｐＴＴ５において構築した。ヒトＩｇＧ１定常鎖遺伝子は、ＩＭＡＧＥクローンから得て、ｐＴＴ５ベクターへとサブクローニングされた。抗ＶＥＧＦ抗体をコードするＶＨ及びＶＬ遺伝子は、業者により合成され（Blue Heron Biotechnologies, Bothell WA）、及び適切なＣＬ及びＩｇＧ１定常鎖をコードするベクターへとサブクローニングされた。アミノ酸修飾は、ＱｕｉｋＣｈａｎｇｅ（登録商標）部位指向性突然変異誘導法（Stratagene, La Jolla CA）を用いた、部位指向性突然変異誘導により構築された。すべてのＤＮＡが配列解析され、配列の忠実性が確認された。

【０２８０】

重鎖遺伝子（ＶＨ－Ｃγ１－Ｃγ２－Ｃγ３）を含有するプラスミドを、軽鎖遺伝子（ＶＬ－Ｃκ）を含有するプラスミドと共に、リポフェクトアミン（Invitrogen, Carlsbad CA）を用いて２９３Ｅ細胞へと共トランスフェクトし、ＦｒｅｅＳｔｙｌｅ２９３培地（Invitrogen, Carlsbad CA）中で増殖させた。５日間増殖させた後、ＭａｂＳｅｌｅｃｔ樹脂（GE Healthcare）を用いたプロテインＡアフィニティによって培養上清から精製した。抗体濃度は、ビシンコニン酸（ＢＣＡ）アッセイ（Pierce）により測定した。

【０２８１】

ｐＩ操作されたｍＡｂは、Ａｇｉｌｅｎｔ　Ｂｉｏａｎａｌｙｚｅｒ上でのＳＤＳ　ＰＡＧＥ、サイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ）、等電点ゲル電気泳動（ＩＥＦ）、Ｂｉａｃｏｒｅによる抗原への結合、及び示差走査熱量測定法（ＤＳＣ）によって、大まかに特徴解析された。すべてのｍＡｂが、ＳＤＳ－ＰＡＧＥ及びＳＥＣで高い純度を示した。ＩＥＦゲルは、各変異体が設計された等電点を有していたことを示していた。Ｂｉａｃｏｒｅでの結合分析により、ｐＩ操作変異体は、元の抗体と同様のアフィニティで抗原に結合したことが示され、このことから、設計された置換は、ｍＡｂの機能を阻害しなかったことが示唆された。図中のＤＳＣは、どの変異体が高い熱安定性を有していたかを示している。

【０２８２】

必要に応じて、血清半減期に対する薬物動態実験を、Ｂ６マウス（マウスＦｃＲｎに関しホモ接合性のノックアウトであり、ヒトＦｃＲｎのヘテロ接合性のノックインである（ｍＦｃＲｎ－／－、ｈＦｃＲｎ＋）。本明細書において、ｈＦｃＲｎ又はｈＦｃＲｎ＋マウスとも呼称される）（Petkova et al., 2006, Int Immunol 18(12):1759-69。参照により全体として援用される）において行った。

【０２８３】

単回の抗体尾静脈注射（２ｍｇ／ｋｇ）を、４～７匹のメスのマウス群（体重によりランダム化されている（２０～３０ｇの範囲））に行った。血液（約５０ｕｌ）を各時点で後眼窩静脈叢から採取し、血清へと処理し、分析まで－８０℃で保存した。抗体濃度は、ＥＬＩＳＡアッセイを用いて測定した。抗体の血清濃度は、捕捉試薬として組換え抗原を用いて測定し、検出は、ビオチニル化抗ヒトκ抗体及びユウロピウム標識ストレプトアビジンを用いて行った。時間分解蛍光シグナルを採取した。ＰＫパラメーターは、ＷｉｎＮｏｎＬｉｎ（Pharsight Inc, Mountain View CA）を用いた非コンパートメントモデルにより、個々のマウスに対して測定された。名目上の時間及び投与量を、統一の計量点で用いた。

【０２８４】

実施例２．定常領域ｐＩ操作に対する操作方法
　タンパク質又は抗体のｐＩの低下は、様々な方法を用いて行うことができる。最も基本的なレベルでは、高いｐＫａを有する残基（リシン、アルギニン、及びある程度はヒスチジン）を、中性又は負の残基で置き換える、及び／又は中性の残基を低いｐＫａの残基（アスパラギン及びグルタミン酸）で置き換える。具体的な置換は、様々な因子（構造中の位置、機能における役割、及び免疫原性を含む）に依存する。
【０２８５】
　免疫原性が懸念されるため、ｐＩを低下させる置換により免疫原性が惹起されるリスクを最小化するよう心掛けてもよい。リスクを最小化する１つの方法は、変異体の変異量を最小化することである。すなわち、変異数を最も少なくして、ｐＩを低下させることである。電荷交換変異（Ｋ、Ｒ又はＨは、Ｄ又はＥと交換される）は、ｐＩの低下に最も大きな影響を与えるため、これらの置換が好ましい。ｐＩを低下させながら免疫原性のリスクを最小化する他の方法は、同種ヒトタンパク質からの置換を利用することである。ゆえに、抗体定常鎖に関しては、ＩｇＧサブクラス（ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３及びＩｇＧ４）間のアイソタイプ差を利用することによって、低リスクの置換がもたらされる。免疫の認識は、局所的な配列レベルで発生するため（すなわち、ＭＨＣ　ＩＩ及びＴ細胞受容体が、エピトープ（通常は、９残基の長さ）を認識する）、ｐＩ改変置換は、配列中に近接するアイソタイプ置換により行われてもよい。この方法において、エピトープは、天然型アイソタイプと合致するよう伸長されてもよい。そのような置換により、他のヒトＩｇＧアイソタイプに存在するエピトープが作製され、及び寛容化が期待される。
【０２８６】
　ｐＩの変化を操作する１つの方法は、本明細書に開示されるアイソタイプ交換を用いる方法である。
【０２８７】
　タンパク質及び抗体にｐＩ低下の操作を行う他の方法は、負荷電残基をＮ末端又はＣ末端に融合する方法である。ゆえに、例えば、主にアスパラギン酸とグルタミン酸からなるペプチドを、抗体重鎖、軽鎖もしくは両方に対するＮ末端又はＣ末端に融合されてもよい。Ｎ末端は構造的に抗原結合部位に近いため、Ｃ末端が好ましい。
【０２８８】
　開示される操作方法に基づいて、抗体重鎖（通常はＦｃ領域）及び一部の場合においては軽鎖の等電点を改変するための多くの変異体が設計される。
【０２８９】
実施例３．アイソタイプ軽鎖定常領域変異
　ＣＫ及びＣλ間の相同性は、ＩｇＧサブクラス間のようには高くないが、存在する配列相同性及び構造的相同性を用いて、アイソタイプ低ｐＩ軽鎖定常領域を作製するために、置換を誘導した。図５６において、高ｐＩ（Ｋ、Ｒ及びＨ）又は低ｐＩ（Ｄ及びＥ）に貢献する残基を有する位置が太字で強調されている。グレーは、等電点を低下させるための、好ましくはアスパラギン酸又はグルタミン酸で置換されうるリシン、アルギニン及びヒスチジンを示す。これら変異は、単独又は任意の組み合わせで、独立して、及び任意選択的に、少なくとも１つの軽鎖を有するスキャホールドの他の全ての重鎖変異と組み合わされることができる。
【０２９０】
実施例４．改変等電点を有する抗体変異体の混合物の精製
　分析及び精製を容易にするために、抗体等電点を改変する置換が、抗体変異体の１以上の鎖へと導入されてもよい。例えば、ＵＳ２０１１／００５４１５１Ａ１に開示されているようなヘテロ二量体抗体は、１つの鎖の等電点を改変することにより精製することができ、それにより、発現及びプロテインＡ精製後に存在する多様な種を、電荷の差に基づいた、タンパク質分離法（例えば、イオン交換クロマトグラフィー）による精製することができる。
【０２９１】

例として、ＷＴ－ＩｇＧ１－ＨＣ、低－ｐＩ－ＨＣ及びＷＴ－ＬＣが２９３Ｅ細胞にトランスフェクトされた際に産生される３つの種の間の電荷における差異が、アニオン交換クロマトグラフィーによる精製を容易にするのに十分な大きさとなるよう、ベバシズマブの重鎖を、等電点を低下させる置換を導入することにより改変した。上述のようにクローンを作製し、トランスフェクトを行い、及びプロテインＡクロマトグラフィーによる最初の精製が上述のように行われた。図中に３つの鎖「ＸＥＮＰ１０６５３の重鎖１」、「ＸＥＮＰ１０６５３の重鎖２」、及び「ＸＥＮＰ１０６５３の軽鎖」の配列を示す。プロテインＡ精製の後、ほとんど同じ分子量を有するが、異なる電荷の３種を得た。これらは、ＷＴ－ＩｇＧ１－ＨＣ／ＷＴ－ＩｇＧ１－ＨＣ同種二量体（ｐＩ＝８．１２）、ＷＴ－ＩｇＧ１－ＨＣ／低ｐＩ－ＨＣヘテロ二量体（ｐＩ＝６．８９）、及び低ｐＩ－ＨＣ／低ｐＩ－ＨＣ同種二量体（ｐＩ＝６．２０）である。混合物を、２０ｍＭ　Ｔｒｉｓ（ｐＨ７．６）中でＧＥ　ＨｉＴｒａｐ　Ｑ　ＨＰカラムにロードし、及び同じＴｒｉｓ緩衝液中で、５０ｍＭ、１００ｍＭ及び最後は２００ｍＭからなるＮａＣｌの段階的な勾配を用いて溶出した。溶出はＡ２８０でモニターし、及び各分画は、Ｎｏｖｅｘランニング緩衝液を用いて、ＩｎｖｉｔｒｏｇｅｎのｐＨ３～１０ＩＥＦゲル上で分析し、及びこれら結果は図４０に示す。ＷＴ－ＩｇＧ１－ＨＣ／ＷＴ－ＩｇＧ１－ＨＣ同種二量体は、ｐＨ７．６でアニオン交換カラムに結合せず、そのため、フロースルー及び洗浄液中に存在する（レーン１～２）。所望されるヘテロ二量体は、５０ｍＭのＮａＣｌ（レーン３）で溶出された一方、低ｐＩ－ＨＣ／低ｐＩ－ＨＣ同種二量体は、カラムに最も強く結合し、１００ｍＭ（レーン４）及び２００ｍＭ（レーン５）のＮａＣｌで溶出された。ゆえに、所望されるヘテロ二量体変異体は、他の２種と類似した分子量のために、他の手段では精製が困難であるにもかかわらず、低ｐＩ置換を１つの鎖に導入することによって容易に精製された。各鎖の等電点を操作することによる、抗体の精製法は、様々な二重特異性抗体構築物の精製法に適用することができる。本方法は特に、混合物中の所望の物質が類似の分子量及び他の特性を有するために、通常の精製技術では所望される物質を高い収率で分離することができない場合に特に有用である。

【０２９２】

実施例５．ｐＩを改変するための非天然型の電荷置換の設計

抗体定常鎖のｐＩを、定常ドメインの置換を行うことにより改変した。低ｐＩは、ｐＩを最も大きく低下させる、塩基性アミノ酸（Ｋ又はＲ）の酸性アミノ酸（Ｄ又はＥ）への置換を行うことにより操作された。塩基性アミノ酸の、中性アミノ酸への変異、及び中性アミノ酸の酸性アミノ酸への変異もまた、ｐＩの低下をもたらす。逆に、ｐＩの増加は、最も大きなｐＩの増加をもたらす、酸性アミノ酸（Ｄ又はＥ）の塩基性アミノ酸（Ｋ又はＲ）への置換を行うことにより操作することができる。酸性アミノ酸の、中性アミノ酸への変異、及び中性アミノ酸の塩基性アミノ酸への変異もまた、ｐＩの増加をもたらす。アミノ酸のｐＫ値のリストは、Bjellqvist et al., 1994, Electrophoresis 15:529-539の表１に見出される。

【０２９３】

どの位置に変異を行うかを決定するに当たり、例えば構造及び／もしくは機能に対する置換又は置換セットの影響を最小化するために、周辺環境及びＷＴアミノ酸とその近隣との接触点の数を考慮した。各定常領域位置の溶媒の到達しやすさ、及び露出される割合を、関連結晶構造を用いて算出した。この分析に基づいて、ｐＩを低下又は増加させるが、ドメインの生物物理的特性に与える影響は最小限であると予測される多くの置換が特定された。

【０２９４】

タンパク質のｐＩの算出は以下のように行われた。第一に、タンパク質中に存在するＤ、Ｅ、Ｃ、Ｈ、Ｋ、Ｒ及びＹアミノ酸の数、並びに、Ｎ末端及びＣ末端の数の総数が考慮された。次いで、タンパク質が全体的にゼロ電荷となるｐＨを特定することにより、ｐＩが算出された。これは、多くの検証ｐＨ値での、タンパク質の正味電荷を算出することにより行われた。検証ｐＨ値は、低ｐＨ（０）から高ｐＨ（１４）まで、０．００１きざみ

で増加させながら、タンパク質の電荷がゼロに到達又はゼロを超えるまで、反復方式でセットされた。所与のｐＨでのタンパク質の正味電荷は、以下の式により算出された：
【数１】

$$q_{protein}(pH)=\sum_{i=H,K,R,Ntermini}\frac{N_i}{1+10^{pH-pK_i}}-\sum_{i=D,E,C,Y,Ctermini}\frac{N_i}{1+10^{pK_i-pH}}$$

ここで、$q_{タンパク質}$（ｐＨ）は、所与のｐＨでのタンパク質の正味電荷であり、タンパク質中に存在するアミノ酸ｉ（又はＮ末端もしくはＣ末端）の数であり、及びアミノ酸ｉ（又はＮ末端もしくはＣ末端）のｐＫである。
【０２９５】
実施例６．改変等電点を有する抗体変異体の混合物の精製
　変異体は、最初にプロテインＡにより精製され、次いで、５０ｍＭ　ＭＥＳ（ｐＨ６．０）中で、ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ　ＨｉＴｒａｐ　ＳＰ　ＨＰカチオン交換カラムにロードされ、ＮａＣｌ勾配を用いて溶出された。溶出の後、各ピーク由来の分画を、分析のために、Ｌｏｎｚａ　ＩｓｏＧｅｌ　ＩＥＦプレート（ｐＨ範囲は７－１１）にロードした。中間のｐＩヘテロ二量体の分離は、各ケースにおいて行われ、ヘテロ二量体が、同種二量体よりも大きなｐＩの差を有している場合に、分離はより良いものとなった。
【０２９６】
実施例７．ｐＩ等配電子変異体の安定性
　示差走査蛍光光度法（ＤＳＦ）を用いて、等配電子ｐＩ置換を含有する抗体の安定性を評価した。ＤＳＦ実験は、Ｂｉｏ－Ｒａｄ　ＣＦＸ　Ｃｏｎｎｅｃｔ　Ｒｅａｌ－Ｔｉｍｅ　ＰＣＲ　Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ　Ｓｙｓｔｅｍを用いて行われた。タンパク質は、ＳＹＰＲＯ　Ｏｒａｎｇｅ蛍光色素を混合され、ＰＢＳ中で０．２５～０．５０ｍｇ／ｍＬで溶出された。ＳＹＰＲＯ　Ｏｒａｎｇｅの最終濃度は１０Ｘであった。最初の１０分のインキュベーション期間の後（２５℃）、タンパク質は２５℃から９５℃に加熱された（１℃／分の加熱速度）。蛍光測定は、３０秒ごとに行われた。融点は、機器のソフトウェアを用いて算出された。結果は図１１０に示す。結果から、等配電子（＋）ｐＩ変異は安定性が低いことが示唆された。それゆえ、われわれは、高ｐＩ側に対し、置換数を減少させるための変異体を作製したが、結果は、Ｅ２６９Ｑのみが安定性に小さな効果があったのみであり、Ｅ２７２Ｑ及びＥ２８３Ｑは、安定性に対し負の影響が大きかった。
【０２９７】
実施例８．ヘテロ二量体二重特異性抗体を含有するｓｃＦｖのＩＥＸ精製を可能にするための、荷電ｓｃＦｖリンカーの設計
　我々は従前に、アイソタイプ及び等配電子の電荷置換の両方を用いて、ｐＩを増加又は低下させるために、ヘテロ二量体抗体の抗体定常領域を操作した。これらの方法により、ヘテロ二量体種のＩＥＸ精製を効果的に行うことができるが、自然にはない置換導入のために、抗体の安定性及び免疫原性に影響を与える可能性がある。ヘテロ二量体二重特異性抗体を含有するｓｃＦｖに対しては（図８７に例を示す）、荷電置換を他の領域（ｓｃＦｖ構築物のＶＨ及びＶＬを連結するｓｃＦｖリンカー）に導入する。最も普遍的に用いられるリンカーは、（ＧＧＧＧＳ）３又は（ＧＧＧＧＳ）４であり、ダイアボディ形成を伴わずに、安定したｓｃＦｖの形成が可能になるほど可塑性があることが示されている。これらの配列はすでに自然には無いものであり、免疫原性の可能性があるエピトープに対し特異性のある配列をほとんど含有しない。それゆえ、われわれは、ｓｃＦｖリンカーに荷電置換を導入することにより、ｓｃＦｖを含有するヘテロ二量体二重特異性種のＩＥＸ精製が可能になると考えた。様々な正荷電ｓｃＦｖリンカー及び負荷電ｓｃＦｖリンカーを設計し、それらを図８５に示す。全てのリンカーは新規の構築物である（Whitlow et al. , (Whitlow M, Protein Eng. 1993 (8), 989-995.)により報告された「Ｗｈｉｔｌｏｗ」リンカーを除く）。６ｐａｘＡ＿１（＋Ａ）及び３ｈｓｃ＿２（－Ａ）として設計されたリンカーは、ＰＤＢファイルから得られたヒトタンパク質中の非構造領域のデータベースから取得し、及びこれらリンカーは、（ＧＧＧＧＳ）３とおよそ同じ長さであり、及び正

荷電又は負荷電を含有している。他のリンカーは、Ｌｙｓ又はＧｌｕの反復残基、並びに、正荷電リンカーにおけるタンパク質分解の機会を低下させるために設計されたＬｙｓ－Ｐｒｏモチーフの導入に基づいている。

【０２９８】

荷電リンカーは、ｓｃＦｖ－Ｈｉｓ形式における生物物理学的特性に対して最初に評価され、次いで、その後、抗ＣＤ１９ｘＣＤ３　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ二重特異性形式中に構築された。抗ＣＤ３抗体ＳＰ３４又は抗ＣＤ１９　４Ｇ７抗体の操作形式のｓｃＦｖをコードする遺伝子が、哺乳類発現ベクターｐＴＴ５中で構築された。全長構築物に対しては、ヒトＩｇＧ１定常鎖遺伝子を、ＩＭＡＧＥクローンから取得し、ｐＴＴ５ベクターへとサブクローニングした。ｓｃＦｖ遺伝子は、業者により合成された（Blue Heron Biotechnologies, Bothell WA）。アミノ酸修飾は、ＱｕｉｋＣｈａｎｇｅ（登録商標）部位指向性突然変異誘導法（Stratagene, La Jolla CA）を用いた、部位指向性突然変異誘導により構築された。すべてのＤＮＡが配列解析され、配列の忠実性が確認された。

【０２９９】

ｓｃＦｖ又は重鎖及び軽鎖遺伝子を含有するプラスミドを、リポフェクトアミン（Invitrogen, Carlsbad CA）を用いて２９３Ｅ細胞へとトランスフェクトし（又は全長形式については共トランスフェクトし）、及びＦｒｅｅＳｔｙｌｅ　２９３培地（Invitrogen, Carlsbad CA）中で増殖させた。５日間増殖させた後、ＭａｂＳｅｌｅｃｔ樹脂（GE Healthcare）を用いた、又はＨｉｓタグ化ｓｃＦｖに対してはＮｉ－ＮＴＡ樹脂を用いたプロテインＡ（全長）による培養上清からの精製を行った。ヘテロ二量体はさらに、イオン交換クロマトグラフィー（ＩＥＸ）により精製し、効率的に精製することができるか、改変ｐＩ重鎖の能力を評価した。正荷電リンカーをＣＤ３ｓｃＦｖ中に含有する抗ＣＤ１９ｘＣＤ３二重特異性抗体に対するＩＥＸ精製の例は、図９０に示す。抗体濃度は、ビシンコニン酸（ＢＣＡ）アッセイ（Pierce）により測定した。

【０３００】

ｐＩ操作ｓｃＦｖ又は抗体は、ＳＤＳ－ＰＡＧＥ、サイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ）、等電点（ＩＥＦ）ゲル電気泳動、及び／又は示差走査蛍光光度法（ＤＳＦ）により特徴を解析した。

【０３０１】

実施例９．荷電リンカーを含有するｓｃＦｖの安定性及び特性

正荷電リンカー又は負荷電リンカーをそれぞれ含有する抗ＣＤ３ｓｃＦｖ及び抗ＣＤ１９ｓｃＦｖを、ＳＥＣの特性並びに、ＤＳＦを用いた安定性について評価した。示差走査蛍光光度法（ＤＳＦ）を用いて、荷電リンカーを含有するｓｃＦｖの安定性を評価した。ＤＳＦ実験は、Ｂｉｏ－Ｒａｄ　ＣＦＸ　Ｃｏｎｎｅｃｔ　Ｒｅａｌ－Ｔｉｍｅ　ＰＣＲ　Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ　Ｓｙｓｔｅｍを用いて行われた。タンパク質は、ＳＹＰＲＯ　Ｏｒａｎｇｅ蛍光色素と混合され、０．２５又は０．５０ｍｇ／ｍＬまでＰＢＳで希釈された。ＳＹＰＲＯ　Ｏｒａｎｇｅの最終濃度は１０Ｘであった。２５℃で最初に１０分間インキュベートした後、タンパク質を、１℃／分の加熱速度で２５℃から９５℃まで加熱した。蛍光測定は３０秒ごとに行った。融点は、機器のソフトウェアを用いて算出した。ｓｃＦｖに対する値は、図８６に示す。荷電リンカーは、そのＴｍ値から示されるように、ｓｃＦｖ全体の安定性に対しわずかな影響しか与えなかった。精製ｓｃＦｖから得たＳＥＣクロマトグラムは図４に示す。高荷電リンカーは、より長い溶出時間を有し、顕著なピーク尾部からは、過剰な電荷によってｓｃＦｖが予想よりも長くＳＥＣ樹脂に張り付いたことが示された。正荷電抗ＣＤ３ｓｃＦｖのＣＤ４＋Ｔ細胞への結合に対する結合の結果（図８８）から、非常に高荷電の（ＧＫＧＫＳ）４　ｓｃＦｖ（弱い結合を示した）以外のほとんどのｓｃＦｖの結合は類似していたことが示された。ＰＢＭＣ中のＣＤ２０＋細胞に対しゲーティングを行った際、予想外の結合は検出されなかった。しかしながら、ＳＰ３４細胞を用いて予測外結合を検証した際、高濃度の最も高い荷電リンカーにおいて、若干の予測外結合が認められた（図８９）。

【０３０２】

抗ＣＤ１９ｘＣＤ３　Ｆａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ構築物の抗ＣＤ３ｓｃＦｖの正荷電ｓｃＦｖリンカーは、高分子量凝集の量を低下させるという予想外の特性を有していた（図９１）。様々な濃度でインキュベートされた２つの二重特異性構築物（１３１２１－標準的な（ＧＧＧＧＳ）４リンカー、及び１３１２４－荷電リンカー（ＧＫＰＧＳ）４）のＳＥＣクロマトグラムにより、この現象が確認された。

【０３０３】

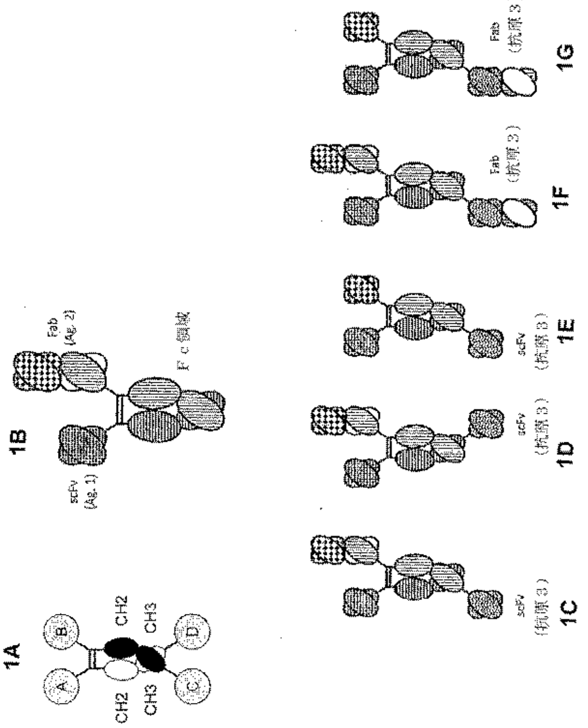
荷電ｓｃＦｖリンカーを抗ＣＤ３ｓｃＦｖ中に含有する抗ＣＤ１９ｘＣＤ３構築物の活性は、ＰＢＭＣ及び異なるｓｃＦｖリンカーを含有するＦａｂ－ｓｃＦｖ－Ｆｃ形式の二重特異性抗ＣＤ１９ｘＣＤ３抗体を用いたＲＴＣＣアッセイにより評価された（図９２）。リンカーは、高荷電リンカー（ＧＫＧＫＳ）３（低い活性を有する）を除き、ＲＴＣＣ活性にほとんど影響を与えなかった。

【０３０４】

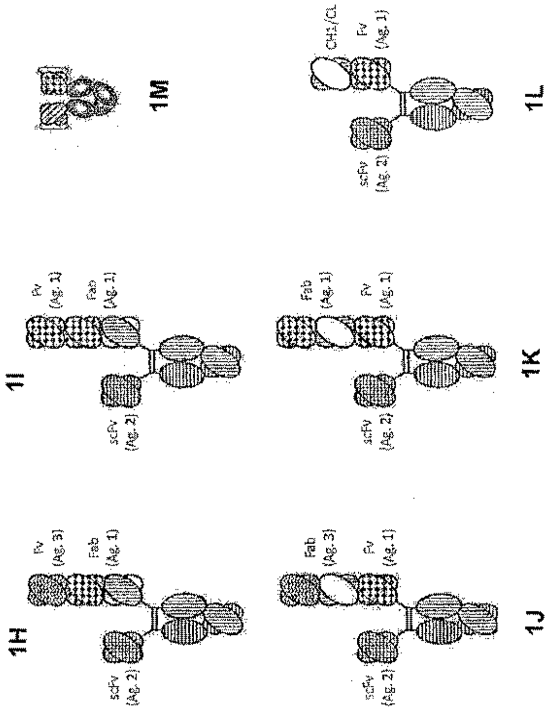
本発明のすべての構築物に対する配列を、図９３に示す。

【図１－１】

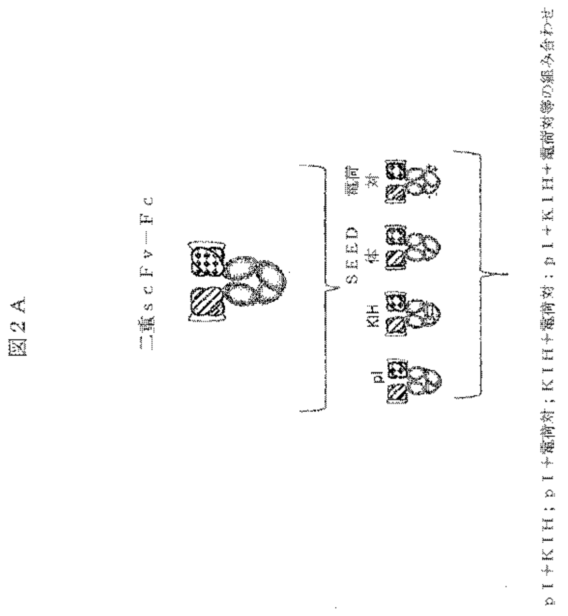
図１Ａ－１Ｇ



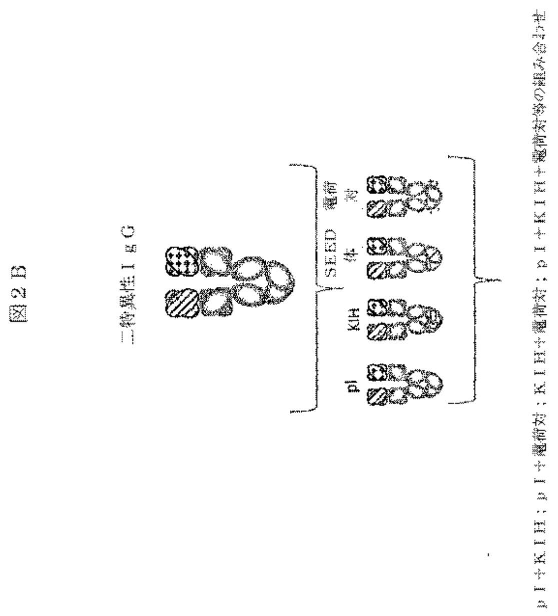
【図１－２】



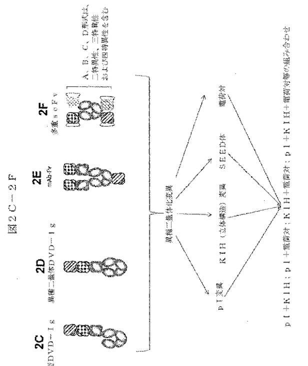
【図２－１】



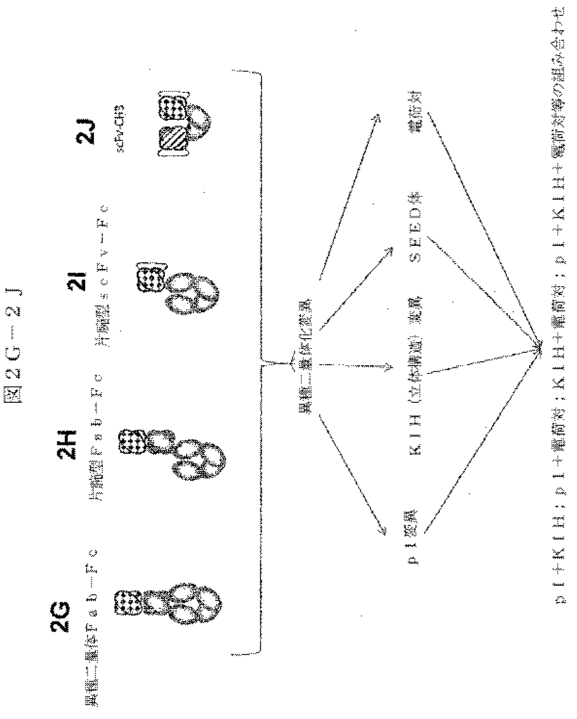
【図２－２】



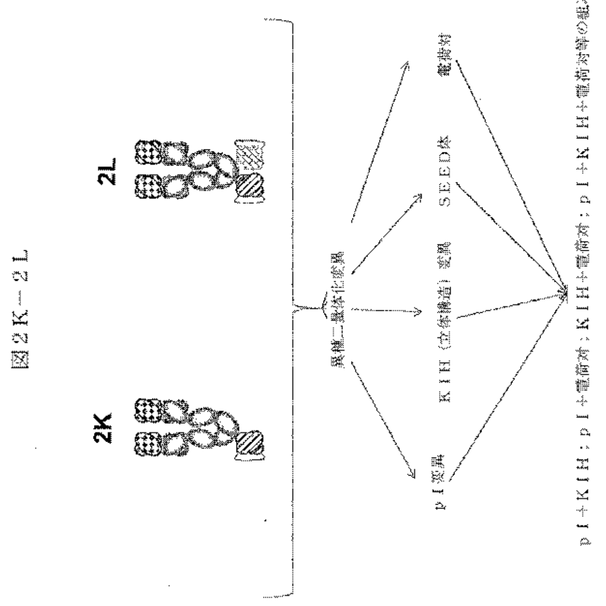
【図２－３】



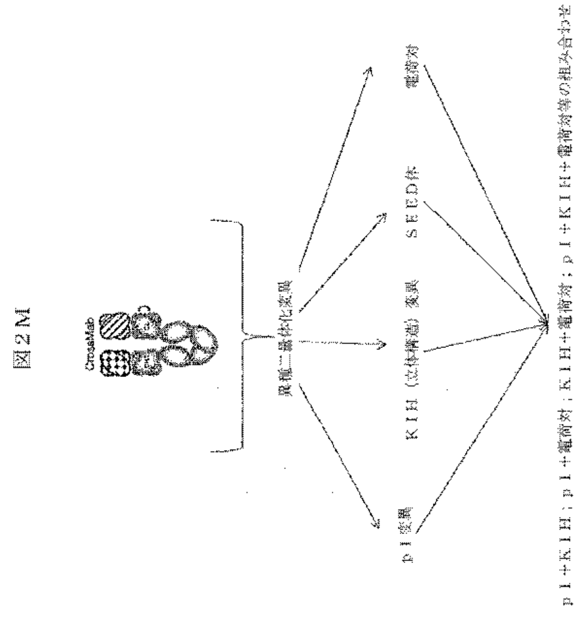
【図２－４】



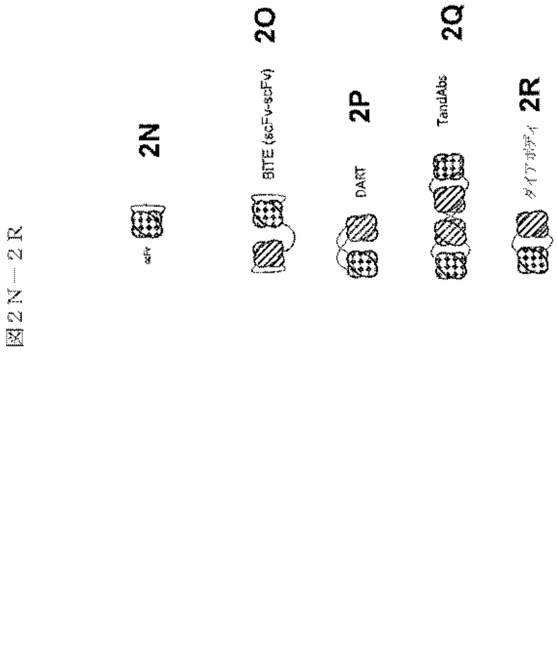
【図２－５】



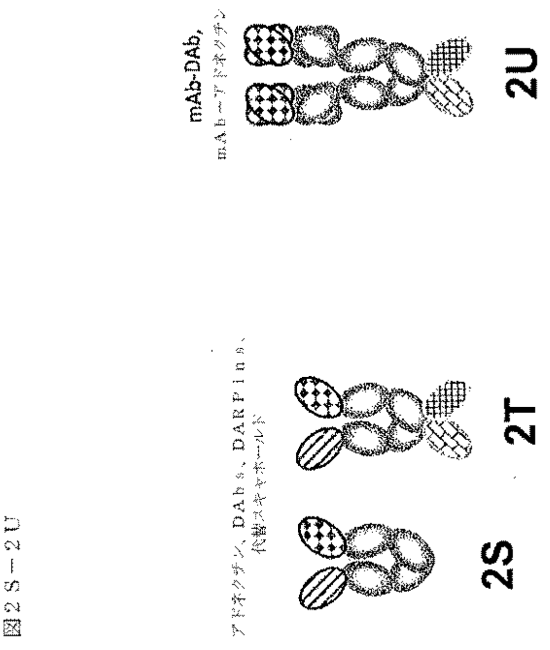
【図２－６】



【図２－７】



【図２－８】



【図３－１】

図３Ａ

モノマー１	モノマー２
F405A	T394F
S364D	Y349K
S364E	L368K
S364E	Y349K
S364F	K370G
S364H	Y349K
S364H	Y349T
S364Y	K370G
T411K	K370E
V397S/F405A	T394F
K370R/T411K	K370E/T411E
L351E/S364D	Y349K/L351K
L351E/S364E	Y349K/L351K
L351E/T366D	L351K/T366K
P395T/V397S/F405A	T394F
S364D/K370G	S364Y/K370R
S364D/T394F	Y349K/F405A
S364E/F405A	Y349K/T394F
S364E/F405S	Y349K/T394Y
S364E/T411E	Y349K/D401K
S364H/D401K	Y349T/T411E
S364H/F405A	Y349T/T394F
S364H/T394F	Y349T/F405A
Y349C/S364E	Y349K/S354C
L351E/S364D/F405A	Y349K/L351K/T394F
L351K/S364H/D401K	Y349T/L351E/T411E
S364E/T411E/F405A	Y349K/T394F/D401K
S364H/D401K/F405A	Y349T/T394F/T411E
S364H/F405A/T411E	Y349T/T394F/D401K
K370E/T411D	T411K
L368E/K409E	L368K
Y349T/T394F/S354C	S354H/F405A/Y349C
T411E	D401K
T411E	D401R/T411R
Q347E/K360E	Q347R
L368E	S364K
L368E/K370S	S364K
L368E/K370T	S364K
L368E/D401R	S364K
L368E/D401N	S364K
L368E	E357S/S364K
L368E	S364K/K409E
L368E	S364K/K409V
L368D	S364K
L368D/K370S	S364K
L368D/K370S	S364K/E357L
L368D/K370S	S364K/E357Q
T411E/K360E/Q362E	D401K
K370S	S364K
L368E/K370S	S364K/E357Q

【図３－２】

図３Ｂ

モノマー１	モノマー２
K370S	S364K/E357Q
T411E/K360D	D401K
T411E/K360E	D401K
T411E/Q362E	D401K
T411E/N390D	D401K
T411E	D401K/Q347K
T411E	D401K/Q347R
T411E/K360D/Q362E	D401K
T411E/K360E/N390D	D401K
T411E/Q362E/N390D	D401K
T411E/Q347R	D401K/K360D
T411E/Q347R	D401K/K360E
T411E/K360	D401K/Q347K
T411E/K360D	D401K/Q347R
T411E/K360E	D401K/Q347K
T411E/K360E	D401K/Q347R
T411E/S364K	D401K/K370S
T411E/K370S	D401K/S364K
Q347E	E357Q
Q347E	E357Q/Q362K
K360D/Q362E	Q347R
K360D/Q362E	D401K
K360D/Q362E	Q347R/D401K
K360E/Q362E	Q347R
K360E/Q362E	D401K
K360E/Q362E	Q347R/D401K
Q362E/N390D	D401K
Q347E/K360D	D401N
K360D	Q347R/N390K
K360D	N390K/D401N
K360E	Y349H
K370S/Q347E	S364K
K370S/E357L	S364K
K370S/E357Q	S364K
K370S/Q347E/E357L	S364K
K370S/Q347E/E357Q	S364K
L368D/K370S/Q347E	S364K
L368D/K370S/E357L	S364K
L368D/K370S/E357Q	S364K
L368D/K370S/Q347E/E357L	S364K
L368D/K370S/Q347E/E357Q	S364K
L368E/K370S/Q347E	S364K
L368E/K370S/E357L	S364K
L368E/K370S/E357Q	S364K
L368E/K370S/Q347E/E357L	S364K
L368E/K370S/Q347E/E357Q	S364K
L368D/K370T/Q347E	S364K
L368D/K370T/E357L	S364K
L368D/K370T/E357Q	S364K
L368D/K370T/Q347E/E357L	S364K
L368D/K370T/Q347E/E357Q	S364K
L368E/K370T/Q347E	S364K
L368E/K370T/E357L	S364K
L368E/K370T/E357Q	S364K

【図３－３】

図３Ｃ

モノマー１	モノマー２
L368E/K370T/Q347E/E357L	S364K
L368E/K370T/Q347E/E357Q	S364K
T411E/Q362E	D401K/T411K
T411E/N390D	D401K/T411K
T411E/Q362E	D401R/T411R
T411E/N390D	D401R/T411R
Y407T	T366Y
F405A	T394W
T366Y/F405A	T394W/Y407T
Y407A	T366W
T366S/L368A/Y407V	T366W
T366S/L368A/Y407V/Y349C	T366W/S354C
K392D/K409D	E356K/D399K
K370D/K392D/K409D	E356K/E357K/D399K
I199T/N203D/K247Q/R355Q/N384S/K392N/V397M/Q419E/K447_	Q196K/I199T/P217R/P228R/N276K
I199T/N203D/K247Q/R355Q/N384S/K392N/V397M/Q419E/K447_	Q196K/I199T/N276K
N384S/K392N/V397M/Q419E	N276K
D221E/P228E/L368E	D221R/P228R/K409R
C220E/P228E/L368E	C220R/E224R/P228R/K409R
F405L	K409R
T366I/K392M/T394W	F405A/Y407V
T366V/K409F	L351Y/Y407A
T366A/K392E/K409F/T411E	D399R/S400R/Y407A
L351K	L351E
I199T/N203D/K247Q/R355Q/Q419E/K447_	Q196K/I199T/P217R/P228R/N276K
I199T/N203D/K247Q/R355Q/Q419E/K447_	Q196K/I199T/N276K
I199T N203D K274Q R355Q N384S K392N V397M Q419E DEL447	
N208D Q295E N384D Q418E N421D	
N203D Q295E Q418E N421D	
Q196K I199T P217R P228R N276K	
Q196K I199T N276K	
E269Q E272Q E283Q E357Q	
E269Q E272Q E283Q	
E269Q E272Q	
E269Q E283Q	
E272Q E283Q	
E269Q	

【図４－１】

図４Ａ

モノマー１	モノマー２
F405A	T394F
S364D	Y349K
S364E	L368K
S364E	Y349K
S364F	K370G
S364H	Y349K
S364H	Y349T
S364Y	K370G
T411K	K370E
V397S/F405A	T394F
K370R/T411K	K370E/T411E
L351E/S364D	Y349K/L351K
L351E/S364E	Y349K/L351K
L351E/T366D	L351K/T366K
P395T/V397S/F405A	T394F
S364D/K370G	S364Y/K370R
S364D/T394F	Y349K/F405A
S364E/F405A	Y349K/T394F
S364E/F405S	Y349K/T394Y
S364E/T411E	Y349K/D401K
S364H/D401K	Y349T/T411E
S364H/F405A	Y349T/T394F
S364H/T394F	Y349T/F405A
Y349C/S364E	Y349K/S354C
L351E/S364D/F405A	Y349K/L351K/T394F
L351K/S364H/D401K	Y349T/L351E/T411E
S364E/T411E/F405A	Y349K/T394F/D401K
S364H/D401K/F405A	Y349T/T394F/T411E
S364H/F405A/T411E	Y349T/T394F/D401K
K370E/T411D	T411K
L368E/K409E	L368K
Y349T/T394F/S354C	S364H/F405A/Y349C
T411E	D401K
T411E	D401R/T411R
Q347E/K360E	Q347R
L368E	S364K
L368E/K370S	S364K
L368E/K370T	S364K
L368E/D401R	S364K
L368E/D401N	S364K
L368E	E357S/S364K
L368E	S364K/K409E
L368E	S364K/K409V
L368D	S364K
L368D/K370S	S364K
L368D/K370S	S364K/E357L
L368D/K370S	S364K/E357Q
T411E/K360E/Q362E	D401K
K370S	S364K
L368E/K370S	S364K/E357Q
K370S	S364K/E357Q

【図４－２】

図４Ｂ

モノマー１	モノマー２
T411E/K360D	D401K
T411E/K360E	D401K
T411E/Q362E	D401K
T411E/N390D	D401K
T411E	D401K/Q347K
T411E	D401K/Q347R
T411E/K360D/Q362E	D401K
T411E/K360E/N390D	D401K
T411E/Q362E/N390D	D401K
T411E/Q347R	D401K/K360D
T411E/Q347R	D401K/K360E
T411E/K360	D401K/Q347K
T411E/K360D	D401K/Q347R
T411E/K360E	D401K/Q347K
T411E/K360E	D401K/Q347R
T411E/S364K	D401K/K370S
T411E/K370S	D401K/S364K
Q347E	E357Q
Q347E	E357Q/Q362K
K360D/Q362E	Q347R
K360D/Q362E	D401K
K360D/Q362E	Q347R/D401K
K360E/Q362E	Q347R
K360E/Q362E	D401K
K360E/Q362E	Q347R/D401K
Q362E/N390D	D401K
Q347E/K360D	D401N
K360D	Q347R/N390K
K360D	N390K/D401N
K360E	Y349H
K370S/Q347E	S364K
K370S/E357L	S364K
K370S/E357Q	S364K
K370S/Q347E/E357L	S364K
K370S/Q347E/E357Q	S364K
L368D/K370S/Q347E	S364K
L368D/K370S/E357L	S364K
L368D/K370S/E357Q	S364K
L368D/K370S/Q347E/E357L	S364K
L368D/K370S/Q347E/E357Q	S364K
L368E/K370S/Q347E	S364K
L368E/K370S/E357L	S364K
L368E/K370S/E357Q	S364K
L368E/K370S/Q347E/E357L	S364K
L368E/K370S/Q347E/E357Q	S364K
L368D/K370T/Q347E	S364K
L368D/K370T/E357L	S364K
L368D/K370T/E357Q	S364K
L368D/K370T/Q347E/E357L	S364K
L368D/K370T/Q347E/E357Q	S364K
L368E/K370T/Q347E	S364K
L368E/K370T/E357L	S364K
L368E/K370T/E357Q	S364K
L368E/K370T/Q347E/E357L	S364K

【図４－３】

図４Ｃ

モノマー１	モノマー２
L368E/K370T/Q347E/E357Q	S364K
T411E/Q362E	D401K/T411K
T411E/N390D	D401K/T411K
T411E/Q362E	D401R/T411R
T411E/N390D	D401R/T411R
I199T/N203D/K247Q/R355Q/N384S/K392N/V397M/Q419E/K447_	Q196K/I199T/P217R/P228R/N276K
I199T/N203D/K247Q/R355Q/N384S/K392N/V397M/Q419E/K447_	Q196K/I199T/N276K
N384S/K392N/V397M/Q419E	N276K
I199T/N203D/K247Q/R355Q/Q419E/K447_	Q196K/I199T/P217R/P228R/N276K
I199T/N203D/K247Q/R355Q/Q419E/K447_	Q196K/I199T/N276K

【図５】

図５

モノマー１	モノマー２
Y407T	T366Y
F405A	T394W
T366Y/F405A	T394W/Y407T
Y407A	T366W
T366S/L368A/Y407V	T366W
T366S/L368A/Y407V/Y349C	T366W/S354C
K392D/K409D	E356K/D399K
K370D/K392D/K409D	E356K/E357K/D399K
D221E/P228E/L368E	D221R/P228R/K409R
C220E/P228E/L368E	C220R/E224R/P228R/K409R
F405L	K409R
T366I/K392M/T394W	F405A/Y407V
T366V/K409F	L351Y/Y407A
T366A/K392E/K409F/T411E	D399R/S400R/Y407A
L351K	L351E

【図６】

図６

変異定常領域	置換
pI_ISO(-)	I199T N203D K274Q R355Q N384S K392N V397M Q419E DEL447
pI_(-)_等配電子_A	N208D Q295E N384D Q418E N421D
pI_(-)_等配電子_B	N208D Q295E Q418E N421D
pI_ISO(+RR)	Q196K I199T P217R P228R N276K
pI_ISO(+)	Q196K I199T N276K
pI_(+)_等配電子_A	E269Q E272Q E283Q E357Q
pI_(+)_等配電子_B	E269Q E272Q E283Q
pI_(+)_等配電子_E269Q/E272Q	E269Q E272Q
pI_(+)_等配電子_E269Q/E283Q	E269Q E283Q
pI_(+)_等配電子_E272Q/E283Q	E272Q E283Q
pI_(+)_等配電子_E269Q	E269Q

【図７】

図７

変異	変異（複数含む）、対照
G236R	P329K
S239G	A330L
S239K	A330S/P331S
S239Q	I332K
S239R	I332R
V266D	V266D/A327Q
S267K	V266D/P329K
S267R	S267R/A327Q
H268K	S267R/P329K
E269R	G236R/L328R
299R	E233P/L234V/L235A/G236del/S239K
299K	E233P/L234V/L235A/G236del/S267K
K322A	E233P/L234V/L235A/G236del/S239K/A327G
A327G	E233P/L234V/L235A/G236del/S267K/A327G
A327L	E233P/L234V/L235A/G236del
A327N	
A327Q	
L328E	
L328R	
P329A	
P329H	

【図８】

図8

XENP	VH ID	VL ID	VH置換	VL置換
12912	H1.79	L1.48	G44C	G100C
13701	H1.80	L1.49	Q105C	S43C
13702	H1.81	L1.50	Y100BC	G49C
13703	H1.81	L1.51	Y100BC	G50C
13704	H1.82	L1.51	D100C	G50C
13705	H1.83	L1.52	A101C	G46C
13706	H1.84	L1.53	Q39C	Q38C
13707	H1.85	L1.54	V89C	K42C
13708	H1.86	L1.55	V100CC	K53C
13709	H1.83	L1.56	A101C	A55C

【図９】

図9

正荷電ｓｃＦｖリンカー

名称	配列	長さ	荷電	配列番号：
Gly-Ser 15	GGGGSGGGGSGGGGS	15	0	
Ｗｈｉｔｌｏｗリンカー	GSTSGSGKPGSGEGSTKG	18	+1	
6paxA_1 (+A)	IRPRAIGGSKPRVA	14	+4	
+B	GKGGSGKGGSGKGGS	15	+3	
+C	GGKGSGGKGSGGKGS	15	+3	
+D	GGGKSGGGKSGGGKS	15	+3	
+E	GKGKSGKGKSGKGKS	15	+6	
+F	GGGKSGGKGSGKGGS	15	+3	
+G	GKPGSGKPGSGKPGS	15	+3	
+H	GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS	20	+4	
+I	GKGKSGKGKSGKGKSGKGKS	20	+8	

負荷電ｓｃＦｖリンカー

名称	配列	長さ	荷電
Gly-Ser 15	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	20	0
3hsc_2 (-A)	STAGDTHLGGEDFD	14	-4
-B	GEGGSGEGGSGEGGS	15	-3
-C	GGEGSGGEGSGGEGS	15	-3
-D	GGGESGGGESGGGES	15	-3
-E	GEGESGEGESGEGES	15	-6
-F	GGGESGGEGSGEGGS	15	-3
-G	GEGESGEGESGEGESGEGES	20	-8

【図１０－１】

図１０Ａ

異種二量体化変異

	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	変異
196	Q	Q	Q	K	K
199	I	T	T	T	T
203	N	D	N	D	D
217	P	R	L	S	R
220	C	C	P	G	E,R (IgG2)
221	D		LGD	_	E,R (IgG1)
222	K	V	T	_	E,R (IgG2)
223	T	_	T	_	D,E,R,K
225	T	_	T	P	D,E,R,K
228	P	P	RCPEPK SCDTPP PCPRCP EPKSCD TPPPCP RCPEPK SCDTPP PCPR	S	D,E,R,K
247	P	P	P	P	Q
276	N	N	K	N	K
340	K	K	K	K	E,Q
345	E	E	E	E	K
	Q	Q	Q	Q	F,K,R
349	Y	Y	Y	Y	A,C,D,E,I,K,S,T,W
350	T	T	T	T	I
351	L	L	L	L	E,K,V,Y
354	S	S	S	S	C
355	R	R	R	Q	E,Q
356	D	E	E	E	K, L, R
357	E	E	E	E	K,R,Q,T
	K	K	K	K	D,E
362	Q	Q	Q	Q	E,K
	S	S	S	S	C,D,E,F,G,H,K,R,T,Y
366	T	T	T	T	A,D,I,K,L,M,S,V,W,Y
	L	L	L	L	A,D,E,K,S ほとんど C,P
370	K	K	K	K	C,D,E,G,R,S,T,V ほとんど C,P
371	G	G	G	G	D
384	N	N	S	N	S
390	N	N	N	N	D,E,K,R
392	K	K	N	K	C,D,E,F,L,M,N
394	T	T	T	T	F,S,V,W,Y

【図１０－２】

図１０Ｂ

	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	変異
395	P	P	P	P	T,V
396	P	P	P	P	T,V
397	V	M	M	V	M,S,T
399	D	D	D	D	ほとんど C,P C,K,R
400	S	S	S	S	A,D,E,K,R
401	D	D	D	D	K,N,R
405	F	F	F	F	L,ほとんど C,P A,F,L,M,S,T,V
407	Y	Y	Y	Y	T,V ほとんど C,P A,I,M,V
409	K	K	K	R	R ほとんど C,P D,E,F,K,L,M,V,W
	T	T	T	T	D,E,K,L,N,R,S
419	Q	Q	Q	E	E
439	K	K	K	K	D,E

【図１１】

図１１

異種二量体形式への変異の組み合わせ

異種二量体化の形式	FcRn変異モノマー1および／またはモノマー2	Fc変異モノマー1および／またはモノマー2	pＩ変異	立体構造変異（電荷対を含む）	組み合わせ（凡例Eを参照のこと）
"栓抜き型" scFv-Fab-Fc（図 11B）	凡例Aを参照のこと	凡例Bを参照のこと	凡例Cを参照のこと	凡例Dを参照のこと	1), 2), 3), 4), 5),6), 7), 8), 9) and 10)
三重体栓抜き型（図12A、12Bおよび12D）	凡例Aを参照のこと	凡例Bを参照のこと	凡例Cを参照のこと	凡例Dを参照のこと	1), 2), 3), 4), 5),6), 7), 8), 9) and 10)
三重体栓抜き型（scFv-Fab-Fv-scFv; 図 13A）	凡例Aを参照のこと	凡例Bを参照のこと	凡例Cを参照のこと	凡例Dを参照のこと	1), 2), 3), 4), 5),6), 7), 8), 9) and 10)
三重体栓抜き型（scFv-Fab-Fv-scFv; 図 14B）	凡例Aを参照のこと	凡例Bを参照のこと	凡例Cを参照のこと	凡例Dを参照のこと	1), 2), 3), 4), 5),6), 7), 8), 9) and 10)
三重体栓抜き型（scFv-Fab-Fv-scFv; 図 15C）	凡例Aを参照のこと	凡例Bを参照のこと	凡例Cを参照のこと	凡例Dを参照のこと	1), 2), 3), 4), 5),6), 7), 8), 9) and 10)
三重体栓抜き型（scFv-Fab-Fv-Fab; 図 15D）	凡例Aを参照のこと	凡例Bを参照のこと	凡例Cを参照のこと	凡例Dを参照のこと	1), 2), 3), 4), 5),6), 7), 8), 9) and 10)
三重体栓抜き型（scFv-Fab-Fv-Fab; 図 17E）	凡例Aを参照のこと	凡例Bを参照のこと	凡例Cを参照のこと	凡例Dを参照のこと	1), 2), 3), 4), 5),6), 7), 8), 9) and 10)

【図１２－１】

図１２Ａ

Ｆｃ異種二量体化に有利な好ましい立体構造変異

モノマー１	モノマー２
F405A	T394F
S364D	Y349K
S364E	L368K
S364E	Y349K
S364F	K370G
S364H	Y349K
S364H	Y349T
S364Y	K370G
T411K	K370E
V397S/F405A	T394F
K370R/T411K	K370E/T411E
L351E/S364D	Y349K/L351K
L351E/S364E	Y349K/L351K
L351E/T366D	L351K/T366K
P395T/V397S/F405A	T394F
S364D/K370G	S364Y/K370R
S364D/T394F	Y349K/F405A
S364E/F405A	Y349K/T394F
S364E/F405S	Y349K/T394Y
S364E/T411E	Y349K/D401K
S364H/D401K	Y349T/T411E
S364H/F405A	Y349T/T394F
S364H/T394F	Y349T/F405A
Y349C/S364E	Y349K/S354C
L351E/S364D/F405A	Y349K/L351K/T394F
L351K/S364H/D401K	Y349T/L351E/T411E
S364E/T411E/F405A	Y349K/T394F/D401K
S364H/D401K/F405A	Y349T/T394F/T411E
S364H/F405A/T411E	Y349T/T394F/D401K
Y349T	S364H
T394F	F405A
Y349T/T394F	S364H/F405A
K370E	T411K
K370E/T411D	T411K
K370E/T411E	K370R/T411K
L368E/K409E	L368K
Y349T/T411E	S364H/D401K
Y349T/T394F/S354C	S364H/F405A/Y349C
T411E	D401K
T411E	D401R/T411R
Q347E/K360E	Q347R
L368E	S364K
L368E/K370S	S364K
L368E/K370T	S364K
L368E/D401R	S364K
L368E/D401N	S364K
L368E	E357S/S364K
L368E	S364K/K409E
L368E	S364K/K409V
L368D	S364K

【図１２－２】

図１２Ｂ

Ｆｃ異種二量体化に有利な特に好ましい立体構造変異

変異１	変異２
F405A	T394F
S364D	Y349K
S364E	Y349K
S364H	Y349T
L351K	L351E
D401K	T411E
S364D/T394F	Y349K/F405A
S364E/F405A	Y349K/T394F
S364H/D401K	Y349T/T411E
S364H/F405A	Y349T/T394F
S364H/T394F	Y349T/F405A
L351K/S364H/D401K	Y349T/L351E/T411E
S364H/D401K/F405A	Y349T/T394F/T411E
S364H/F405A/T411E	Y349T/T394F/D401K
Y349T	S364H
T394F	F405A
Y349T/T394F	S364H/F405A
K370E	T411K
K370E/T411D	T411K
K370E/T411E	K370R/T411K
L368E/K409E	L368K
Y349T/T411E	S364H/D401K
Y349T/T394F/S354C	S364H/F405A/Y349C
T411E	D401K
T411E	D401R/T411R
Q347E/K360E	Q347R
L368E	S364K
L368E/K370S	S364K
L368E/K370T	S364K
L368E/D401R	S364K
L368E/D401N	S364K
L368E	E357S/S364K
L368E	S364K/K409E
L368E	S364K/K409V
L368D	S364K

【図１２－３】

図１２Ｃ

Ｆｃ異種二量体化に有利な好ましい立体構造変異

モノマー１	モノマー２
F405A	T394F
S364D	Y349K
S364E	L368K
S364E	Y349K
S364F	K370G
S364H	Y349K
S364H	Y349T
S364Y	K370G
T411K	K370E
V397S/F405A	T394F
K370R/T411K	K370E/T411E
L351E/S364D	Y349K/L351K
L351E/S364E	Y349K/L351K
L351E/T366D	L351K/T366K
P395T/V397S/F405A	T394F
S364D/K370G	S364Y/K370R
S364D/T394F	Y349K/F405A
S364E/F405A	Y349K/T394F
S364E/F405S	Y349K/T394Y
S364E/T411E	Y349K/D401K
S364H/D401K	Y349T/T411E
S364H/F405A	Y349T/T394F
S364H/T394F	Y349T/F405A
Y349C/S364E	Y349K/S354C
L351E/S364D/F405A	Y349K/L351K/T394F
L351K/S364H/D401K	Y349T/L351E/T411E
S364E/T411E/F405A	Y349K/T394F/D401K
S364H/D401K/F405A	Y349T/T394F/T411E
S364H/F405A/T411E	Y349T/T394F/D401K
Y349T	S364H
T394F	F405A
Y349T/T394F	S364H/F405A
K370E	T411K
K370E/T411D	T411K
K370E/T411E	K370R/T411K
L368E/K409E	L368K
Y349T/T411E	S364H/D401K
Y349T/T394F/S354C	S364H/F405A/Y349C
T411E	D401K
T411E	D401R/T411R
Q347E/K360E	Q347R
L368E	S364K
L368E/K370S	S364K
L368E/K370T	S364K
L368E/D401R	S364K
L368E/D401N	S364K
L368E	E357S/S364K
L368E	S364K/K409E
L368E	S364K/K409V
L368D	S364K

【図１２－４】

図１２Ｄ

モノマー１	モノマー２
L368D/K370S	S364K
L368D/K370S	S364K/E357L
L368D/K370S	S364K/E357Q
T411E/K360E/Q362E	D401K
L368E/K370S	S364K
K370S	S364K
L368E/K370S	S364K/E357Q
K370S	S364K/E357Q
L368E/K370S	S364K
K370S	S364K
L368E/K370S	S364K/E357Q
K370S	S364K/E357Q

【図１２－５】

図１２Ｅ

モノマー１	モノマー２
ISO (−) 側	ISO (+) または ISO (+-) 側
T411E	D401K
T411E K360D	D401K
T411E K360E	D401K
T411E Q362E	D401K
T411E N390D	D401K
T411E	D401K Q347K
T411E	D401K Q347R
T411E K360D Q362E	D401K
T411E K360E Q362E	D401K
T411E K360E N390D	D401K
T411E Q362E N390D	D401K
T411E Q347R	D401K K360D
T411E Q347R	D401K K360E
T411E K360	D401K Q347K
T411E K360D	D401K Q347R
T411E K360E	D401K Q347K
T411E K360E	D401K Q347R
T411E S364K	D401K K370S
T411E K370S	D401K S364K
Q347E	E357Q
Q347E	E357Q Q362K
K360D Q362E	Q347R
K360D Q362E	D401K
K360D Q362E	Q347R D401K
K360E Q362E	Q347R
K360E Q362E	D401K
K360E Q362E	Q347R D401K
Q362E N390D	D401K
Q347E K360D	D401N
K360D	Q347R N390K
K360D	N390KD401N
K360E	Y349H
K370S Q347E	S364K
K370S E357L	S364K
K370S E357Q	S364K
K370S Q347E E357L	S364K
K370S Q347E E357Q	S364K
L368D K370S Q347E	S364K
L368D K370S E357L	S364K
L368D K370S E357Q	S364K
L368D K370S Q347E E357L	S364K
L368D K370S Q347E E357Q	S364K
L368E K370S Q347E	S364K
L368E K370S E357L	S364K
L368E K370S E357Q	S364K
L368E K370S Q347E E357L	S364K
L368E K370S Q347E E357Q	S364K
L368D K370T Q347E	S364K
L368D K370T E357L	S364K
L368D K370T E357Q	S364K

【図１２－６】

図１２Ｆ

モノマー１	モノマー２
L368D K370T Q347E E357L	S364K
L368D K370T Q347E E357Q	S364K
L368E K370T Q347E	S364K
L368E K370T E357L	S364K
L368E K370T E357Q	S364K
L368E K370T Q347E E357L	S364K
L368E K370T Q347E E357Q	S364K
T411E Q362E	D401K T411K
T411E N390D	D401K T411K
T411E Q362E	D401R T411R
T411E N390D	D401R T411R

【図１２－７】

図１２Ｇ

XENP	異種二量体ーねじれ変異、鎖１	異種二量体ーねじれ変異、鎖２	異種二量体産生量（%）	CH3 Tm (°C)
12757	無し	無し	52.7	83.1
12758	L368D/K370S	S364K	94.4	76.6
12759	L368D/K370S	S364K/E357L	90.2	77.2
12760	L368D/K370S	S364K/E357Q	95.2	77.5
12761	T411E/K360E/Q362E	D401K	85.6	80.6
12496	L368E/K370S	S364K	91.5	n.d.
12511	K370S	S364K	59.9	n.d.
12840	L368E/K370S	S364K/E357Q	59.5	n.d.
12841	K370S	S364K/E357Q	90.4	n.d.
12894	L368E/K370S	S364K	41.0	n.d.
12895	K370S	S364K	49.3	n.d.
12896	L368E/K370S	S364K/E357Q	73.9	n.d.
12901	K370S	S364K/E357Q	87.9	n.d.

【図１２－８】

図１２H

好ましい異種二量体化変異

Ｆｃモノマー１置換	Ｆｃモノマー２置換
Y407T	T366Y
F405A	T394W
T366Y/F405A	T394W/Y407T
Y407A	T366W
T366S/L368A/Y407V	T366W
T366S/L368A/Y407V/Y349C	T366W/S354C
K392D/K409D	E356K/D399K
K370D/K392D/K409D	E356K/E357K/D399K
Y349T	S364H
T394F	F405A
Y349T/T394F	S364H/F405A
K370E	T411K
K370E/T411D	T411K
K370E/T411E	K370R/T411K
L368E/K409E	L368K
Y349T/T411E	S364H/D401K
Y349T/T394F/S354C	S364H/F405A/Y349C
T411E	D401K
T411E	D401R/T411R
Q347E/K360E	Q347R
L368E	S364K
I199T/N203D/K247Q/R355Q/N384S/K392N/V397M/Q419E/K447_（K４４７の欠失）	Q196K/I199T/P217R/P228R/N276K
I199T/N203D/K247Q/R355Q/N384S/K392N/V397M/Q419E/K447	Q196K/I199T/N276K
N384S/K392N/V397M/Q419E	N276K
D221E/P228E/L368E	D221R/P228R/K409R
C220E/P228E/L368E	C220R/E224R/P228R/K409R
F405L	K409R
T366I/K392M/T394W	F405A/Y407V
T366V/K409F	L351Y/Y407A
T366A/K392E/K409F/T411E	D399R/S400R/Y407A
Y349T	S364H
T394F	F405A
Y349T/T394F	S364H/F405A
K370E	T411K
K370E/T411D	T411K
K370E/T411E	K370R/T411K
L368E/K409E	L368K
Y349T/T411E	S364H/D401K
Y349T/T394F/S354C	S364H/F405A/Y349C
T411E	D401K
T411E	D401R/T411R

【図１２－９】

図１２Ｉ

Q347E/K360E	Q347R
L368E	S364K
L368E/K370S	S364K
L368E/K370T	S364K
L368E/D401R	S364K
L368E/D401N	S364K
L368E	E357S/S364K
L368E	S364K/K409E
L368E	S364K/K409V
L368D	S364K

【図１２－１０】

図１２Ｊ

Ｆｃモノマー１置換	Ｆｃモノマー２置換
I199T/N203D/K247Q/R355Q/N384S/K392N/V397M/Q419E/K447_	Q196K/I199T/P217R/P228R/N276K
I199T/N203D/K247Q/R355Q/N384S/K392N/V397M/Q419E/K447_	Q196K/I199T/N276K
N203D/K247Q/R355Q/N384S/K392N/V397M/Q419E/K447_	Q196K/P217R/P228R/N276K
N203D/K247Q/R355Q/N384S/K392N/V397M/Q419E/K447_	Q196K/N276K
N203D/K247Q/R355Q/N384S/K392N/Q419E/K447_	Q196K/P217R/P228R/N276K
N203D/K247Q/R355Q/N384S/K392N/Q419E/K447_	Q196K/N276K

【図１３】

図１３

カッパ定常軽鎖 (CK) (配列番号 1)

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

IgG1 定常重鎖 (CH1-ヒンジ-CH2-CH3) (配列番号 2)

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR
EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

IgG2 定常重鎖 (CH1-ヒンジ-CH2-CH3) (配列番号 3)

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPS
VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS
TFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSR
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

IgG3 定常重鎖 (CH1-ヒンジ-CH2-CH3) (配列番号 4)

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVNHKPSNTKVDKRVELKTPLGDTTHTCPRCPEPK
SCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPAPELLGGPSVFLFPPKP
KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFKWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL
TCLVKGFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNIFS
CSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK

IgG4 定常重鎖 (CH1-ヒンジ-CH2-CH3) (配列番号 5)

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGP
SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE
EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS
RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

IgG1/2 定常重鎖 (CH1-ヒンジ-CH2-CH3) (配列番号 6)

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVA
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
FNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSR
EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【図１４－１】

図１４Ａ

ヒト化抗ＣＤ３重鎖可変領域

配列番号 1.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

ヒト化抗ＣＤ３軽鎖可変領域

配列番号 2.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

XENP11502 H1_L1.4

配列番号 3.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 4.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

配列番号 5.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 6.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

XENP11794 H1.3_L1.4

配列番号 7.
EVQLVESGGGDVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 8.
EVQLVESGGGDVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

【図１４－２】

図１４Ｂ

配列番号 9.
EVQLVESGGGDVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 10.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

XENP11795 H1.4_L1.4

配列番号 11.
EVQLVESGGGKVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 12.
EVQLVESGGGKVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

配列番号 13.
EVQLVESGGGKVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 14.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

XENP11796 H1.5_L1.4

配列番号 15.
EVQLVESGGGNVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

XENP11796 H1.5_L1.4, 対照

配列番号 16.
EVQLVESGGGNVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

配列番号 17.
EVQLVESGGGNVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

【図１４－３】

図１４Ｃ

配列番号 18.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

XENP11801 H1.6_L1.4

配列番号 19.
EVQLVESGGGSVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 20.
EVQLVESGGGSVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

配列番号 21.
EVQLVESGGGSVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 22.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

XENP11802 H1.7_L1.4

配列番号 23.
EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 24.
EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

配列番号 25.
EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 26.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

【図１４－４】

図１４Ｄ

XENP11803 H1.8_L1.4

配列番号 27.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 28.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

配列番号 29.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 30.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

XENP11804 H1.9_L1.4

配列番号 31.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMHWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 32.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMHWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

配列番号 33.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMHWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 34.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

【図１４－５】

図１４Ｅ

XENP11805 H1.10_L1.4

配列番号 35.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 36.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

配列番号 37.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 38.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

XENP11806 H1.11_L1.4

配列番号 39.
EVQLVESGGGLVQPGGSLPLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 40.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

配列番号 41.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 42.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

【図１４－６】

図１４Ｆ

XENP11807 H1.12_L1.4

配列番号 43.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 44.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

配列番号 45.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 46.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

XENP11808 H1.13_L1.4

配列番号 47.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANSYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 48.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANSYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

配列番号 49.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANSYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 50.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

【図１４－７】

図１４Ｇ

XENP11809 H1.14_L1.4

配列番号 51.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATAYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 52.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATAYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

配列番号 53.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATAYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 54.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

XENP11810 H1.15_L1.4

配列番号 55.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYAASVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 56.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYAASVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

配列番号 57.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYAASVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 58.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

【図１４－８】

図１４Ｈ

XENP11811 H1.16_L1.4

配列番号 59.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 60.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

配列番号 61.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 62.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

XENP11812 H1.17_L1.4

配列番号 63.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDTSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 64.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDTSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

配列番号 65.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDTSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTV

配列番号 66.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

【図１４－９】

図１４Ｉ

XENP11813 H1.18_L1.4

配列番号 67.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 68.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

配列番号 69.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 70.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

XENP11814 H1.19_L1.4

配列番号 71.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRDEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 72.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRDEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

配列番号 73.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRDEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 74.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

【図１４－１０】

図１４Ｊ

XENP11815 H1.20_L1.4

配列番号 75.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRKEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 76.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRKEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

配列番号 77.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRKEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 78.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

XENP11816 H1.21_L1.4

配列番号 79.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRSEDTAVYYCVPHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 80.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRSEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

配列番号 81.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRSEDTAVYYCVPHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 82.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

【図１４－１１】

図１４Ｋ

XENP11817 H1.22_L1.4

配列番号 83.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 84.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

配列番号 85.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 86.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

XENP11818 H1.23_L1.4

配列番号 87.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 88.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

配列番号 89.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 90.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

【図１４－１２】

図１４Ｌ

XENP11819 H1.24_L1.4

配列番号 91.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 92.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

配列番号 93.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 94.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

XENP11820 H1.25_L1.4

配列番号 95.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGQSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 96.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGQSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

配列番号 97.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGQSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 98.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

【図１４－１３】

図１４M

XENP11821 H1.26_L1.4

配列番号 99.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNTYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 100.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNTYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

配列番号 101.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNTYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 102.

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

XENP11822 H1.27_L1.4

配列番号 103.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 104.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

配列番号 105.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFDYWGQGTLVTVSS

配列番号 106.

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

【図１４－１４】

図１４N

XENP11823 H1.28_L1.4

配列番号 107.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 108.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

配列番号 109.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTTVTVSS

配列番号 110.

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

XENP11824 H1.29_L1.30

配列番号 111.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKSLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 112.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKSLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

配列番号 113.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKSLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 114.

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

【図１４－１５】

図１４O

XENP11825 H1_L1.10

配列番号 115.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQPPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 116.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQPPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

配列番号 117.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 118.

QAVVTQPPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

XENP11826 H1_L1.11

配列番号 119.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLSVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 120.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLSVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

配列番号 121.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 122.

QAVVTQEPSLSVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

【図１４－１６】

図１４P

XENP11827 H1_L1.12

配列番号 123.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGATVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 124.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGATVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

配列番号 125.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 126.

QAVVTQEPSLTVSPGATVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

XENP11828 H1_L1.13

配列番号 127.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGQTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 128.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGQTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

配列番号 129.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 130.

QAVVTQEPSLTVSPGQTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

【図１４－１７】

図１４Q

XENP11829 H1_L1.14

配列番号 131.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 132.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

配列番号 133.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 134.

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

XENP11830 H1_L1.15

配列番号 135.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGHYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 136.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGHYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

配列番号 137.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 138.

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGHYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

【図１４－１８】

図１４R

XENP11831 H1_L1.16

配列番号 139.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIYDTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 140.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIYDTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

配列番号 141.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 142.

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIYDTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

XENP11832 H1_L1.17

配列番号 143.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNNRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 144.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNNRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

配列番号 145.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 146.

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNNRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

【図１４－１９】

図１４S

XENP11833 H1_L1.18

配列番号 147.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRASGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 148.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRASGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

配列番号 149.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 150.

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRASGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

XENP11834 H1_L1.19

配列番号 151.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTSNKHSWTPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 152.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTSNKHSWTPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

配列番号 153.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 154.

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTSNKHSWTPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

【図１４－２０】

図１４T

XENP11835 H1_L1.20

配列番号 155.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPDRFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 156.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPDRFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

配列番号 157.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 158.

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPDRFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

XENP11836 H1_L1.21

配列番号 159.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSKSG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 160.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSKSG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

配列番号 161.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 162.

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSKSG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

【図１４－２１】

図１４U

XENP11837 H1_L1.22

配列番号 163.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSSSG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 164.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSSSG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

配列番号 165.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 166.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSSSG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

XENP11838 H1_L1.23

配列番号 167.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 168.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

配列番号 169.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 170.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

【図１４－２２】

図１４V

XENP11839 H1_L1.24

配列番号 171.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQAEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 172.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQAEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

配列番号 173.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 174.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQAEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

XENP11840 H1_L1.25

配列番号 175.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQSEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 176.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQSEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

配列番号 177.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 178.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQSEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

【図１４－２３】

図１４W

XENP11841 H1_L1.26

配列番号 179.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEADYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 180.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEADYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

配列番号 181.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 182.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEADYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

XENP11842 H1_L1.27

配列番号 183.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCLLWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 184.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCLLWYSNLWVFGGGTKLTVL

配列番号 185.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 186.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCLLWYSNLWVFGGGTKLTVL

【図１４－２４】

図１４X

XENP11843 H1_L1.28

配列番号 187.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 188.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

配列番号 189.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 190.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

XENP11844 H1_L1.29

配列番号 191.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLEIKGSHHHHHH

配列番号 192.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLEIKGS

配列番号 193.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 194.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLEIKGS

【図１４－２５】

図１４Y

XENP11920 H1_L3.1

配列番号 195.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSGS
GTDFTLTISSLQPEDFAVYYCALWYSNLWVFGGGTKVEIKGSHHHHHH

配列番号 196.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSGS
GTDFTLTISSLQPEDFAVYYCALWYSNLWVFGGGTKVEIKGS

配列番号 197.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 198.
EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSGS
GTDFTLTISSLQPEDFAVYYCALWYSNLWVFGGGTKVEIKGS

XENP11921 H1_L5.1

配列番号 199.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQPPKGLIGGTNKRAPGVPDRFSGSGS
GTDFTLTISSLQAEDVAVYYCALWYSNLWVFGGGTKVEIKGSHHHHHH

配列番号 200.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQPPKGLIGGTNKRAPGVPDRFSGSGS
GTDFTLTISSLQAEDVAVYYCALWYSNLWVFGGGTKVEIKGS

配列番号 201.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 202.
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQPPKGLIGGTNKRAPGVPDRFSGSGS
GTDFTLTISSLQAEDVAVYYCALWYSNLWVFGGGTKVEIKGS

【図１４－２６】

図１４Z

XENP11922 H1_L1.31

配列番号 203.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTDSGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 204.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTDSGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

配列番号 205.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 206.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTDSGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

XENP11923 H1_L1.32

配列番号 207.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGKIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 208.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

配列番号 209.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 210.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

【図１４－２７】

図１４AA

XENP12107 H1.38_L1.4

配列番号 211.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTATYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 212.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTATYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

配列番号 213.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTATYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 214.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

XENP12108 H1_L1.33

配列番号 215.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 216.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

配列番号 217.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 218.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLT

【図１４－２８】

図１４BB

XENP12109 H1_L1.34

配列番号 219.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGTAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 220.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGTAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

配列番号 221.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 222.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGTAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

XENP12110 H1_L1.35

配列番号 223.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGSPPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 224.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGSPPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

配列番号 225.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 226.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGSPPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

【図１４－２９】

図１４ＣＣ

XENP12111 H1_L1.36

配列番号 227.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQPPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 228.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQPPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

配列番号 229.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 230.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQPPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

XENP12112 H1_L1.37

配列番号 231.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQGPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 232.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQGPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

配列番号 233.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 234.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQGPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

【図１４－３０】

図１４ＤＤ

XENP12113 H1_L1.38

配列番号 235.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 236.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

配列番号 237.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 238.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

XENP12114 H1_L1.39

配列番号 239.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQDPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 240.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQDPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

配列番号 241.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 242.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQDPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

【図１４－３１】

図１４ＥＥ

XENP12131 H1.30_L1.4

配列番号 243.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 244.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

配列番号 245.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 246.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

XENP12132 H1.31_L1.4

配列番号 247.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 248.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

配列番号 249.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 250.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

【図１４－３２】

図１４ＦＦ

XENP12133 H1.32_L1.4

配列番号 251.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 252.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

配列番号 253.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 254.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

XENP12134 H1.33_L1.4

配列番号 255.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 256.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

配列番号 257.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGTLVTVSS

配列番号 258.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

【図１４－３３】

図１４GG

XENP12135 H1.34_L1.4

配列番号 259.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 260.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

配列番号 261.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGTLVTVSS

配列番号 262.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

XENP12136 H1.35_L1.4

配列番号 263.
EVQLVESGGEVKKPGESLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 264.
EVQLVESGGEVKKPGESLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

配列番号 265.
EVQLVESGGEVKKPGESLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 266.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

【図１４－３４】

図１４HH

XENP12137 H1.36_L1.4

配列番号 267.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSNGGSTYYADSVKGRFTI
SRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQA
VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGK
AALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 268.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSNGGSTYYADSVKGRFTI
SRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQA
VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGK
AALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

配列番号 269.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSNGGSTYYADSVKGRFTI
SRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 270.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

XENP12138 H1.37_L1.4

配列番号 271.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRKAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 272.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRKAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

配列番号 273.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRKAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 274.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

【図１４－３５】

図１４ＩＩ

XENP12139 H1.37_L1.32

配列番号 275.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRKAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 276.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRKAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

配列番号 277.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRKAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 278.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL

XENP12149 H1_L1.40

配列番号 279.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 280.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

配列番号 281.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 282.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

【図１４－３６】

図１４ＪＪ

XENP12213 H1.30_L1.40

配列番号 283.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 284.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

配列番号 285.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 286.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

XENP12214 H1.8_L1.40

配列番号 287.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 288.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

配列番号 289.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 290.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

【図１４－３７】

図１４ＫＫ

XENP12215 H1.39_L1.40

配列番号 291.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRKAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 292.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRKAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

配列番号 293.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRKAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 294.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

XENP12216 H1.40_L1.40

配列番号 295.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRKAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 296.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRKAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

配列番号 297.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRKAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 298.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

【図１４－３８】

図１４ＬＬ

XENP12217 H1.30_L1.41

配列番号 299.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEAEYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 300.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEAEYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

配列番号 301.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 302.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKKAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEAEYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

XENP12218 H1.8_L1.41

配列番号 303.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEAEYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 304.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEAEYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

配列番号 305.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 306.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEAEYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

【図１４－３９】

図１４ＭＭ

XENP12219 H1.39_L1.41

配列番号 307.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRKAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEAEYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 308.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRKAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEAEYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

配列番号 309.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRKAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 310.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEAEYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

XENP12220 H1.40_L1.41

配列番号 311.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRKAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEAEYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 312.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRKAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEAEYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

配列番号 313.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRKAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 314.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEAEYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

【図１４－４０】

図１４ＮＮ

XENP12221 H1.30_L1.42

配列番号 315.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEAEYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 316.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEAEYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

配列番号 317.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 318.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEAEYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

XENP12222 H1.8_L1.42

配列番号 319.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEAEYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 320.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEAEYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

配列番号 321.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 322.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEAEYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

【図１４－４１】

図１４ＯＯ

XENP12223 H1.39_L1.42

配列番号 323.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRKAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEAEYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 324.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRKAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEAEYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

配列番号 325.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRKAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 326.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEAEYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

XENP12224 H1.40_L1.42

配列番号 327.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRKAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEAEYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 328.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRKAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEAEYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

配列番号 329.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRKAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 330.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEAEYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

【図１４－４２】

図１４ＰＰ

XENP12225 H1.30_L1.43

配列番号 331.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEAEYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 332.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEAEYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

配列番号 333.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 334.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEAEYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

XENP12226 H1.8_L1.43

配列番号 335.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEAEYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 336.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEAEYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

配列番号 337.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 338.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEAEYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

【図１４－４３】

図１４ＱＱ

XENP12227 H1.39_L1.43

配列番号 339.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRKAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEAEYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 340.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRKAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEAEYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

配列番号 341.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRKAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 342.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEAEYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

XENP12228 H1.40_L1.43

配列番号 343.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRKAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEAEYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 344.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRKAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEAEYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

配列番号 345.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRKAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 346.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEAEYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

【図１４－４４】

図１４ＲＲ

XENP12229 H1.30_L1.44

配列番号 347.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEAEYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 348.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEAEYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

配列番号 349.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 350.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEAEYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

XENP12230 H1.8_L1.44

配列番号 351.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEAEYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 352.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEAEYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

配列番号 353.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 354.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEAEYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

【図１４－４５】

図１４ＳＳ

XENP12231 H1.39_L1.44

配列番号 355.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRKAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEAEYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 356.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRKAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEAEYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

配列番号 357.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRKAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 358.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEAEYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

XENP12232 H1.40_L1.44

配列番号 359.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRKAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEAEYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 360.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRKAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEAEYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

配列番号 361.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRKAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 362.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEAEYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

【図１４－４６】

図１４ＴＴ

XENP12233 H1.30_L1.45

配列番号 363.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 364.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

配列番号 365.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 366.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

XENP12234 H1.8_L1.45

配列番号 367.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 368.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

配列番号 369.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 370.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

【図１４－４７】

図１４ＵＵ

XENP12235 H1.39_L1.45

配列番号 371.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRKAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 372.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRKAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

配列番号 373.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRKAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 374.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

XENP12236 H1.40_L1.45

配列番号 375.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRKAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 376.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRKAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

配列番号 377.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRKAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 378.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

【図１４－４８】

図１４ＶＶ

XENP12237 H1.30_L1.46

配列番号 379.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 380.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

配列番号 381.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 382.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

XENP12238 H1.8_L1.46

配列番号 383.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 384.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

配列番号 385.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 386.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

【図１４－４９】

図１４ＷＷ

XENP12239 H1.39_L1.46

配列番号 387.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRKAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 388.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRKAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

配列番号 389.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRKAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 390.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

XENP12240 H1.40_L1.46

配列番号 391.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRKAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 392.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRKAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

配列番号 393.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRKAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 394.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

【図１４－５０】

図１４ＸＸ

XENP12241 H1.30_L1.47

配列番号 395.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 396.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

配列番号 397.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 398.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

XENP12242 H1.8_L1.47

配列番号 399.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 400.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

配列番号 401.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVNHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 402.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

【図１４－５１】

図１４ＹＹ

XENP12243 H1.39_L1.47

配列番号 403.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRKAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 404.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRKAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

配列番号 405.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRKAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 406.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

XENP12244 H1.40_L1.47

配列番号 407.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRKAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 408.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRKAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

配列番号 409.
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRKAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

配列番号 410.
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

【図１５－１】

図１５Ａ

最適化ｓｃＦｖ　ＣＤ３可変領域

Xen #	vhCDR1	vhCDR2	vhCDR3	vlCDR1	vlCDR2	vlCDR3
XENP11502 H1_L1.4 配列番号 4	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNLWV 配列番号 430
XENP11794 H1.3_L1.4 配列番号 8	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNLWV 配列番号 430
XENP11795 H1.4_L1.4 配列番号 12	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNLWV 配列番号 430
XENP11796 H1.5_L1.4 配列番号 16	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNLWV 配列番号 430
XENP11801 H1.6_L1.4 配列番号 20	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNLWV 配列番号 430
XENP11802 H1.7_L1.4 配列番号 24	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNLWV 配列番号 430
XENP11803 H1.8_L1.4 配列番号 28	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNLWV 配列番号 430
XENP11804 H1.9_L1.4 配列番号 32	TYAMH 配列番号 432	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNLWV 配列番号 430
XENP11805 H1.10_L1.4 配列番号 36	TYAMS 配列番号 412	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNLWV 配列番号 430
XENP11806 H1.11_L1.4 配列番号 40	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNLWV 配列番号 430
XENP11807 H1.12_L1.4 配列番号 44	TYAMN 配列番号 411	RIRSKANNYATYYADSVKG 配列番号 414	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNLWV 配列番号 430

【図１５－２】

図１５Ｂ

Xen #	vhCDR1	vhCDR2	vhCDR3	vlCDR1	vlCDR2	vlCDR3
XENP11808 H1.13_L1.4 配列番号 48	TYAMN 配列番号 411	RIRSKANSYATYYADSVKG 配列番号 434	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNLWV 配列番号 430
XENP11809 H1.14_L1.4 配列番号 52	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATAYADSVKG 配列番号 478	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNFRAP 配列番号 426	ALWYSNLWV 配列番号 430
XENP11810 H1.15_L1.4 配列番号 56	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYAESVKG 配列番号 479	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 429	ALWYSNLWV 配列番号 430
XENP11811 H1.16_L1.4 配列番号 60	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNLWV 配列番号 430
XENP11812 H1.17_L1.4 配列番号 64	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNLWV 配列番号 430
XENP11813 H1.18_L1.4 配列番号 68	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNLWV 配列番号 430
XENP11814 H1.19_L1.4 配列番号 72	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNLWV 配列番号 430
XENP11815 H1.20_L1.4 配列番号 76	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNLWV 配列番号 430
XENP11816 H1.21_L1.4 配列番号 80	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNLWV 配列番号 430
XENP11817 H1.22_L1.4 配列番号 84	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNLWV 配列番号 430
XENP11818 H1.23_L1.4 配列番号 88	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNLWV 配列番号 430
XENP11819 H1.24_L1.4 配列番号 92	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGDSYVSWFAY 配列番号 417	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNLWV 配列番号 430

【図１５－３】

図１５Ｃ

Xen #	vhCDR1	vhCDR2	vhCDR3	vlCDR1	vlCDR2	vlCDR3
XENP11820 H1.25_L1.4 配列番号 96	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGQSYVSWFAY 配列番号 415	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNLWV 配列番号 430
XENP11821 H1.26_L1.4 配列番号 100	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG SEQ ID NO: 413 配列番号	HGNFGNTYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNLWV 配列番号 430
XENP11822 H1.27_L1.4 配列番号 104	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFDY 配列番号 400	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNLWV 配列番号 430
XENP11823 H1.28_L1.4 配列番号 108	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNLWV 配列番号 430
XENP11824 H1.29_L1.30 配列番号 112	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNLWV 配列番号 430
XENP11825 H1_L1.10 配列番号 116	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNLWV 配列番号 430
XENP11826 H1_L1.11 配列番号 120	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNLWV 配列番号 430
XENP11827 H1_L1.12 配列番号 124	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNLWV 配列番号 430
XENP11828 H1_L1.13 配列番号 128	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNLWV 配列番号 430
XENP11829 H1_L1.14 配列番号 132	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 421	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNLWV 配列番号 430
XENP11830 H1_L1.15 配列番号 136	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTSGNYAN 配列番号 422	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNLWV 配列番号 430
XENP11831 H1_L1.16 配列番号 140	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 423	DTNKRAP 配列番号 426	ALWYSNLWV 配列番号 430

【図１５－４】

図１５Ｄ

Xen #	vhCDR1	vhCDR2	vhCDR3	vlCDR1	vlCDR2	vlCDR3
XENP11832 H1_L1.17 配列番号 144	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNNRAP 配列番号 427	ALWYSNLWV 配列番号 430
XENP11833 H1_L1.18 配列番号 148	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAS 配列番号 428	ALWYSNLWV 配列番号 430
XENP11834 H1_L1.19 配列番号 152	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTSNKRS 配列番号 480	ALWYSNLWV 配列番号 430
XENP11835 H1_L1.20 配列番号 156	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNLWV 配列番号 430
XENP11836 H1_L1.21 配列番号 160	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNLWV 配列番号 430
XENP11837 H1_L1.22 配列番号 164	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNLWV 配列番号 430
XENP11838 H1_L1.23 配列番号 168	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNLWV 配列番号 430
XENP11839 H1_L1.24 配列番号 172	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNLWV 配列番号 430
XENP11840 H1_L1.25 配列番号 176	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNLWV 配列番号 430
XENP11841 H1_L1.26 配列番号 180	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNLWV 配列番号 430
XENP11842 H1_L1.27 配列番号 184	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	LLWYSNLWV 配列番号 417
XENP11843 H1_L1.28 配列番号 188	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNHWV 配列番号 433

【図１５－５】

図１５Ｅ

Xen #	vhCDR1	vhCDR2	vhCDR3	vlCDR1	vlCDR2	vlCDR3
XENP11844 H1_L1.29 配列番号 192	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 : 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNLWV 配列番号 430
XENP11920 H1_L3.1 配列番号 196	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 : 416	ESSTGAVTTSNYAN 配列番号 423	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNLWV 配列番号 430
XENP11921 H1_L5.1 配列番号 200	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 : 416	KSSTGAVTTSNYAN 配列番号 424	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSHLWV 配列番号 430
XENP11922 H1_L1.31 配列番号 204	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 426	ALWYSNHWV 配列番号 433
XENP11923 H1_L1.32 配列番号 208	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNLWV 配列番号 430
XENP12107 H1.38_L1.4 配列番号 212	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNLWV 配列番号 430
XENP12108 H1_L1.33 配列番号 216	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNLWV 配列番号 430
XENP12109 H1_L1.34 配列番号 220	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNLWV 配列番号 430
XENP12110 H1_L1.35 配列番号 224	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNLWV 配列番号 430
XENP12111 H1_L1.36 配列番号 228	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNLWV 配列番号 430
XENP12112 H1_L1.37 配列番号 232	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNLWV 配列番号 430
XENP12113 H1_L1.38 配列番号 236	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNLWV 配列番号 430

【図１５－６】

図１５Ｆ

Xen #	vhCDR1	vhCDR2	vhCDR3	vlCDR1	vlCDR2	vlCDR3
XENP12114 H1_L1.39 配列番号 240	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNLWV 配列番号 430
XENP12131 H1.30_L1.4 配列番号 244	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGDSYVSWFAY 配列番号 417	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNLWV 配列番号 430
XENP12132 H1.31_L1.4 配列番号 248	TYAMS 配列番号 412	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGDSYVSWFAY 配列番号 417	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNLWV 配列番号 430
XENP12133 H1.32_L1.4 配列番号 252	TYAMN 配列番号 411	RIRSKANNYATYYADSVKG 配列番号 414	HGNFGDSYVSWFAY 配列番号 417	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNLWV 配列番号 430
XENP12134 H1.33_L1.4 配列番号 256	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGDSYVSWFDY 配列番号 419	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNLWV 配列番号 430
XENP12135 H1.34_L1.4 配列番号 260	TYAMS 配列番号 412	RIRSKANNYATYYADSVKG 配列番号 414	HGNFGDSYVSWFDY 配列番号 419	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNLWV 配列番号 430
XENP12136 H1.35_L1.4 配列番号 264	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNLWV 配列番号 430
XENP12137 H1.36_L1.4 配列番号 268	TYAMN 配列番号 411	RIRSNGGSTYYADSVKG 配列番号 415	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNLWV 配列番号 430
XENP12138 H1.37_L1.4 配列番号 272	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNLWV 配列番号 430
XENP12139 H1.37_L1.32 配列番号 276	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNLWV 配列番号 430
XENP12149 H1_L1.40 配列番号 280	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNHWV 配列番号 433
XENP12213 H1.30_L1.40 配列番号 284	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGDSYVSWFAY 配列番号 417	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNHWV 配列番号 433

【図１５－７】

図１５Ｇ

Xen #	vhCDR1	vhCDR2	vhCDR3	vlCDR1	vlCDR2	vlCDR3
XENP12214 H1.8_L1.40 配列番号 288	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNHWV 配列番号 433
XENP12215 H1.39_L1.40 配列番号 292	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNHWV 配列番号 432
XENP12216 H1.40_L1.40 配列番号 296	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGDSYVSWFAY 配列番号 417	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNHWV 配列番号 433
XENP12217 H1.30_L1.41 配列番号 300	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGDSYVSWFAY 配列番号 417	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNHWV 配列番号 433
XENP12218 H1.8_L1.41 配列番号 304	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNHWV 配列番号 433
XENP12219 H1.39_L1.41 配列番号 308	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNHWV 配列番号 433
XENP12220 H1.40_L1.41 配列番号 312	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGDSYVSWFAY 配列番号 417	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNHWV 配列番号 433
XENP12221 H1.30_L1.42 配列番号 316	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGDSYVSWFAY 配列番号 417	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNHWV 配列番号 433
XENP12222 H1.8_L1.42 配列番号 320	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNHWV 配列番号 433
XENP12223 H1.39_L1.42 配列番号 324	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNHWV 配列番号 433
XENP12224 H1.40_L1.42 配列番号 328	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGDSYVSWFAY 配列番号 417	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNHWV 配列番号 433
XENP12225 H1.30_L1.43 配列番号 332	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGDSYVSWFAY 配列番号 417	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNHWV 配列番号 433

【図１５－８】

図１５Ｈ

Xen #	vhCDR1	vhCDR2	vhCDR3	vlCDR1	vlCDR2	vlCDR3
XENP12226 H1.8_L1.43 配列番号 336	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNHWV 配列番号 433
XENP12227 H1.39_L1.43 配列番号 340	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNHWV 配列番号 433
XENP12228 H1.40_L1.43 配列番号 344	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGDSYVSWFAY 配列番号 417	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNHWV 配列番号 433
XENP12229 H1.30_L1.44 配列番号 348	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGDSYVSWFAY 配列番号 417	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNHWV 配列番号 433
XENP12230 H1.8_L1.44 配列番号 352	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNHWV 配列番号 433
XENP12231 H1.39_L1.44 配列番号 356	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNHWV 配列番号 433
XENP12232 H1.40_L1.44 配列番号 360	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGDSYVSWFAY 配列番号 417	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNHWV 配列番号 433
XENP12233 H1.30_L1.45 配列番号 364	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGDSYVSWFAY 配列番号 417	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNHWV 配列番号 433
XENP12234 H1.8_L1.45 配列番号 368	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNHWV 配列番号 433
XENP12235 H1.39_L1.45 配列番号 372	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNHWV 配列番号 433
XENP12236 H1.40_L1.45 配列番号 376	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGDSYVSWFAY 配列番号 417	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNHWV 配列番号 433
XENP12237 H1.30_L1.46 配列番号 380	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGDSYVSWFAY 配列番号 417	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNHWV 配列番号 433

【図１５－９】

図１５Ｉ

Xen #	vhCDR1	vhCDR2	vhCDR3	vlCDR1	vlCDR2	vlCDR3
XENP12238 H1.8_L1.46 配列番号 384	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNHWV 配列番号 433
XENP12239 H1.39_L1.46 配列番号 388	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNHWV 配列番号 433
XENP12240 H1.40_L1.46 配列番号 392	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGDSYVSWFAY 配列番号 417	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNHWV 配列番号 433
XENP12241 H1.30_L1.47 配列番号 396	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGDSYVSWFAY 配列番号 417	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNHWV 配列番号 433
XENP12242 H1.8_L1.47 配列番号 400	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNHWV 配列番号 433
XENP12243 H1.39_L1.47 配列番号 404	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGNSYVSWFAY 配列番号 416	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNHWV 配列番号 433
XENP12244 H1.40_L1.47 配列番号 408	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGDSYVSWFAY 配列番号 417	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNHWV 配列番号 433
XENP ?? 配列番号 1および2	TYAMN 配列番号 411	RIRSKYNNYATYYADSVKG 配列番号 413	HGNFGDSYVSWFAY 配列番号 417	GSSTGAVTTSNYAN 配列番号 420	GTNKRAP 配列番号 425	ALWYSNHWV 配列番号 433
コンセンサス配列	TYAMXaa1、ここで、Xaa1はN、SまたはH（配列番号：435）	R－I－R－S－K－Xaa1－N－Xaa2－Y－A－T－Xaa3－Y－Y－A－Xaa4－S－V－K－G、Xaa1はY、またはAであり、Xaa2はN、またはSであり、Xaa3はY、またはAであり、および、Xaa4はD、またはA（配列番号：436）	H－G－N－F－G－Xaa1－S－Y－V－S－W－F－Xaa2－Y、ここでXaa1はN、D、またはQであり、および、Xaa2はA、またはD（配列番号：437）	Xaa1－S－S－T－G－A－V－T－Xaa2－Xaa3－Xaa4－Y－A－N、ここでXaa1はG、R、またはKであり、Xaa2はT、またはSであり、Xaa3はS、またはGであり、および、Xaa4は、N、またはH（配列番号：438）	Xaa1－T－N－Xaa2－R－A－Xaa3、ここで、Xaa1はG、またはDであり、Xaa2は、K、またはNであり、および、Xaa3はP、またはS（配列番号：439）	Xaa1－L－W－Y－S－N－Xaa2－W－V、ここでXaa1はA、またはLであり、および、Xaa2は、H、またはL（配列番号：440）

【図１６】

図１６

>XENP13790 H1.79_L1.48_scFv(GKPGS)4_His

配列番号 :X

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKCLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVR HGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVT
QEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPE
DEADYYCALWYSNHWVFGCGTKLTVLGSHHHHHH

>XENP13790 H1.79_L1.48_scFv(GKPGS)4

配列番号 :X

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKCLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVR HGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVT
QEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPE
DEADYYCALWYSNHWVFGCGTKLTVLGS

【図１７－１】

図１７Ａ

ＸＥＮＰ１３１２４＝４２８Ｌ／４３４Ｓ無し；ＸＥＮＰ１３６８１＝４２８Ｌ／４３４Ｓ有り

ｓｃＦｖモノマー（＋）	Ｆａｂモノマー（－）
異種二量体ｐＩ変異 S364K/E357Q	異種二量体化ｐＩ変異 L368D/K370S
ｓｃＦｖ荷電リンカー(GKPGS)4	等電点ｐＩ置換 N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D
FcKO E233P/L234V/L235A/G236del/S267K	FcKO E233P/L234V/L235A/G236del/S267K
ＦｃＲｎに対して，±４２８Ｌ／４３４Ｓ	ＦｃＲｎに対して、±４２８Ｌ／４３４Ｓ
ＣＤ３　ｓｃＦｖは、ＳＰ３４　Ｈ１．３０＿Ｌ１．４７（＋荷電リンカー）である	標的抗原（たとえば、ＣＤ１９を含む）に対するＦｖ配列

2.

ｓｃＦｖモノマー	Ｆａｂモノマー
異種二量体ｐＩ変異 S364K/E357Q	異種二量体化ｐＩ変異 L368D/K370S
ｓｃＦｖ荷電リンカー(GKPGS)4	ｐＩ置換 I199T N203D K274Q R355Q Q419E K447del
FcKO E233P/L234V/L235A/G236del/S267K	FcKO E233P/L234V/L235A/G236del/S267K
ＦｃＲｎに対して，±４２８Ｌ／４３４Ｓ（任意）	ＦｃＲｎに対して，±４２８Ｌ／４３４Ｓ（任意）
ＣＤ３　ｓｃＦｖは、ＳＰ３４　Ｈ１．３０＿Ｌ１．４７（＋荷電リンカー）である	標的抗原（たとえば、ＣＤ１９を含む）に対するＦｖ配列

【図１７－２】

図１７Ｂ

XENP13124 scFv-Fc HC

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYAT
YYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTL
VTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYA
NWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYS
NHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGK

XENP13124 Fab-Fc HC

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGGGLEWIGYINPYNDGTKY
NEKFKGRVTISSDKSKSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVS
SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
EQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【図１７－３】

図１７Ｃ

XENP13681 scFv-Fc HC

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYAT
YYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTL
VTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYA
NWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYS
NHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLS
LSPGK

XENP13681 Fab-Fc HC

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGGGLEWIGYINPYNDGTKY
NEKFKGRVTISSDKSKSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVS
SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
EQGDVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

XENP13124, XENP13681 LC

DIVMTQSPATLSLSPGERATISCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPKLLIYRASNLN
SGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGGGTKLEIKRTVAAPSV
FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL
SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図１８】

図１８

XEN13124 抗CD19x抗CD3 Fab−Fv−Fc [抗CD3HC]

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYAT
YYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTL
VTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYA
NWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWYS
NHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGK (配列番号 :461)

XEN13124 抗CD19x抗CD3 Fab−Fv−Fc [抗CD19HC]

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGGGLEWIGYINPYNDGTKY
NEKFKGRVTISSDKSKSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVS
SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
EQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号 462)

XEN13124 抗CD19x抗CD3 Fab−Fv−Fc [抗CD19LC]

DIVMTQSPATLSLSPGERATISCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPKLLIYRASNLN
SGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGGGTKLEIKRTVAAPSV
FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL
SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号 463)

【図１９−１】

図１９Ａ

安定化抗ＣＤ１９可変領域

融点（Ｔｍ）は、０．２ｍｇ／ｍＬの濃度でＤＳＦにより測定された

変異	置換	T_m	ΔT_m
4G7_H1.52_L1.155_scFv_6X-His	対照標準ｓｃＦｖ（ＶＨ−ＶＬ）	58.5	
4G7_L1.155_H1.52_scFv_6X-His	逆方向（ＶＬ−ＶＨ）	61.5	3.0
4G7_H1.211_L1.155_scFv_6X-His	VH-Q64K	59.5	1.0
4G7_H1.212_L1.155_scFv_6X-His	VH-S71R	55.0	-3.5
4G7_H1.213_L1.155_scFv_6X-His	VH-I75K	59.0	0.5
4G7_H1.214_L1.155_scFv_6X-His	VH-I75T	58.5	0.0
4G7_H1.215_L1.155_scFv_6X-His	VH-S71R + VH-I75K	56.0	-2.5
4G7_H1.216_L1.155_scFv_6X-His	VH-E81Q	58.5	0.0
4G7_H1.217_L1.155_scFv_6X-His	VH-E81K	58.0	-0.5
4G7_H1.218_L1.155_scFv_6X-His	VH-M89V	59.0	0.5
4G7_H1.219_L1.155_scFv_6X-His	VH-D59G	57.0	-1.5
4G7_H1.221_L1.155_scFv_6X-His	VH-L82M	58.5	0.0
4G7_H1.222_L1.155_scFv_6X-His	VH-V33G	49.5	-9.0
4G7_H1.223_L1.155_scFv_6X-His	VH-K43G	59.5	1.0
4G7_H1.225_L1.197_scFv_6X-His	VH-Q105C + VL-S43C	51.5	-7.0
4G7_H1.52_L1.176_scFv_6X-His	VL-T10S	58.0	-0.5
4G7_H1.52_L1.177_scFv_6X-His	VL-L13V	58.5	0.0
4G7_H1.52_L1.178_scFv_6X-His	VL-L21I	59.5	1.0
4G7_H1.52_L1.179_scFv_6X-His	VL-K27Q	51.0	-7.5
4G7_H1.52_L1.180_scFv_6X-His	VL-Y34A	63.0	4.5
4G7_H1.52_L1.181_scFv_6X-His	VL-Y34S	63.5	5.0
4G7_H1.52_L1.182_scFv_6X-His	VL-Y34N	61.5	3.0
4G7_H1.52_L1.183_scFv_6X-His	VL-Y34D	61.0	2.5
4G7_H1.52_L1.184_scFv_6X-His	VL-F36Y	59.0	0.5
4G7_H1.52_L1.185_scFv_6X-His	VL-Q45K	60.0	1.5
4G7_H1.52_L1.186_scFv_6X-His	VL-M51A	59.5	1.0
4G7_H1.52_L1.187_scFv_6X-His	VL-N55Q	57.5	-1.0
4G7_H1.52_L1.188_scFv_6X-His	VL-N55E	58.5	0.0
4G7_H1.52_L1.190_scFv_6X-His	VL-N55D	59.0	0.5
4G7_H1.52_L1.189_scFv_6X-His	VL-N55F	58.0	-0.5
4G7_H1.52_L1.191_scFv_6X-His	VL-N55A	59.5	1.0
4G7_H1.52_L1.192_scFv_6X-His	VL-E70D	58.5	0.0
4G7_H1.52_L1.194_scFv_6X-His	VL-A100Q	59.5	1.0
4G7_H1.52_L1.195_scFv_6X-His	VL-A100G	59.5	1.0
4G7_H1.52_代替リンカー_L1.155_scFv_6X-His	VEGGSGGSGGSGGSGGVDリンカー	59.0	0.5

【図１９−２】

図１９Ｂ

安定化抗ＣＤ１９可変領域

融点（Ｔｍ）は、０．４ｍｇ／ｍＬの濃度でＤＳＦにより測定された

変異	置換	T_m	ΔT_m
4G7_H1.226_L1.198_20AAリンカー_scFv_6X-His	VH-K43G/Q64K + VL-L21I/Q45K/A100G + 20AAリンカー	63.5	+5.0
4G7_H1.227_L1.198_20AAリンカー_scFv_6X-His	VH-K43G/Q64K/I75K/M89V + VL-L21I/Q45K/A100G + 20AAリンカー	64	+5.5
4G7_L1.155_H1.52_20AAリンカー_scFv_6X-His	逆方向および２０ＡＡリンカー	61	+2.5
4G7_L1.198_H1.226_20AAリンカー_scFv_6X-His	VH-K43G/Q64K + VL-L21I/Q45K/A100G + 20AAリンカーおよび逆方向	66	+7.5
4G7_L1.198_H1.227_20AAリンカー_scFv_6X-His	VH-K43G/Q64K/I75K/M89V + VL-L21I/Q45K/A100G + 20AAリンカーおよび逆方向	67	+8.5
4G7_L1.199_H1.227_20AAリンカー_scFv_6X-His	VH-K43G/Q64K/I75K/M89V + VL-L21I/Q45K/M51A/A100G + 20AAリンカーおよび逆方向	68	+9.5
4G7_L1.200_H1.227_20AAリンカー_scFv_6X-His	VH-K43G/Q64K/I75K/M89V + VL-L21I/Y34S/Q45K/A100G + 20AAリンカーおよび逆方向	72	+13.5

【図２０−１】

図２０Ａ

安定化抗ＣＤ１９ ｓｃＦｖ変異

4G7_H1.52_L1.155_scFv_6X-His

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLR
SEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNT
YLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKGSHHHHHH

4G7_H1.52_L1.155_scFvHis無し

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLR
SEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNT
YLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK

4G7_L1.155_H1.52_scFv_6X-His

DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDF
AVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLE
WIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGSHHHHHH

4G7_L1.155_H1.52_scFvHis無し

DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDF
AVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLE
WIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSS

4G7_H1.211_L1.155_scFv_6X-His

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFKGRVTISSDKSISTAYMELSSLR
SEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNT
YLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKGSHHHHHH

4G7_H1.211_L1.155_scFvHis無し

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFKGRVTISSDKSISTAYMELSSLR
SEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNT
YLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK

4G7_H1.212_L1.155_scFv_6X-His

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISRDKSISTAYMELSSLR
SEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNT
YLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKGSHHHHHH

4G7_H1.212_L1.155_scFvHis無し

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISRDKSISTAYMELSSLR
SEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNT
YLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK

【図２０－２】

図２０Ｂ

4G7_H1.213_L1.155_scFv_6X-His

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSKSTAYMELSSLR
SEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNT
YLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKGSHHHHHH

4G7_H1.213_L1.155_scFvHis無し

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSKSTAYMELSSLR
SEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNT
YLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK

4G7_H1.214_L1.155_scFv_6X-His

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSTSTAYMELSSLR
SEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNT
YLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKGSHHHHHH

4G7_H1.214_L1.155_scFvHis無し

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSTSTAYMELSSLR
SEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNT
YLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK

4G7_H1.215_L1.155_scFv_6X-His

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISRDKSKSTAYMELSSL
RSEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNG
NTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKGSHHHHHH

4G7_H1.215_L1.155_scFvHis無し

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISRDKSKSTAYMELSSL
RSEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNG
NTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK

4G7_H1.216_L1.155_scFv_6X-His

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMQLSSLR
SEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNT
YLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKGSHHHHHH

4G7_H1.216_L1.155_scFvHis無し

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMQLSSLR
SEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNT
YLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK

【図２０－３】

図２０Ｃ

4G7_H1.217_L1.155_scFv_6X-His

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMKLSSLR
SEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNT
YLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKGSHHHHHH

4G7_H1.217_L1.155_scFvHis無し

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMKLSSLR
SEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNT
YLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK

4G7_H1.218_L1.155_scFv_6X-His

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLR
SEDTAVYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNT
YLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKGSHHHHHH

4G7_H1.218_L1.155_scFvHis無し

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLR
SEDTAVYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNT
YLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK

4G7_H1.219_L1.155_scFv_6X-His

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNGGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLR
SEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNT
YLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKGSHHHHHH

4G7_H1.219_L1.155_scFvHis無し

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNGGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLR
SEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNT
YLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK

4G7_H1.221_L1.155_scFv_6X-His

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMEMSSL
RSEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNG
NTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKGSHHHHHH

4G7_H1.221_L1.155_scFvHis無し

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMEMSSL
RSEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNG
NTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK

【図２０－４】

図２０Ｄ

4G7_H1.222_L1.155_scFv_6X-His

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYGMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLR
SEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNT
YLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKGSHHHHHH

4G7_H1.222_L1.155_scFvHis無し

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYGMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLR
SEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNT
YLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK

4G7_H1.223_L1.155_scFv_6X-His

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGGGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLR
SEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNT
YLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKGSHHHHHH

4G7_H1.223_L1.155_scFvHis無し

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGGGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLR
SEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNT
YLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK

4G7_H1.225_L1.197_scFv_6X-His

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLR
SEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGCGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNT
YLYWFQQKPGQCPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKGSHHHHHH

4G7_H1.225_L1.197_scFvHis無し

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLR
SEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGCGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNT
YLYWFQQKPGQCPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK

4G7_H1.52_L1.176_scFv_6X-His

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLR
SEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPASLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNT
YLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKGSHHHHHH

4G7_H1.52_L1.176_scFvHis無し

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLR
SEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPASLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNT
YLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK

【図２０－５】

図２０Ｅ

4G7_H1.52_L1.177_scFv_6X-His

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLR
SEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRSSKSLQNVNGN
TYLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKGSHHHHHH

4G7_H1.52_L1.177_scFvHis無し

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLR
SEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRSSKSLQNVNGN
TYLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK

4G7_H1.52_L1.178_scFv_6X-His

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLR
SEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATISCRSSKSLQNVNGNT
YLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKGSHHHHHH

4G7_H1.52_L1.178_scFvHis無し

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLR
SEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATISCRSSKSLQNVNGNT
YLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK

4G7_H1.52_L1.179_scFv_6X-His

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLR
SEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSQSLQNVNGN
TYLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKGSHHHHHH

4G7_H1.52_L1.179_scFvHis無し

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLR
SEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSQSLQNVNGN
TYLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK

4G7_H1.52_L1.180_scFv_6X-His

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLR
SEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNT
YLAWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKGSHHHHHH

4G7_H1.52_L1.180_scFvHis無し

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLR
SEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNT
YLAWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK

【図２０－６】

図２０Ｆ

4G7_H1.52_L1.181_scFv_6X-His

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLR
SEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNT
YLSWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKGSHHHHHH

4G7_H1.52_L1.181_scFv His無し

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLR
SEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNT
YLSWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK

4G7_H1.52_L1.182_scFv_6X-His

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLR
SEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNT
YLNWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKGSHHHHHH

4G7_H1.52_L1.182_scFv His無し

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLR
SEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNT
YLNWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK

4G7_H1.52_L1.183_scFv_6X-His

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLR
SEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNT
YLDWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKGSHHHHHH

4G7_H1.52_L1.183_scFv His無し

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLR
SEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNT
YLDWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK

4G7_H1.52_L1.184_scFv_6X-His

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLR
SEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNT
YLYWYQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKGSHHHHHH

4G7_H1.52_L1.184_scFv His無し

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLR
SEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNT
YLYWYQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK

【図２０－７】

図２０Ｇ

4G7_H1.52_L1.185_scFv_6X-His

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLR
SEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNT
YLYWFQQKPGQSPKLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKGSHHHHHH

4G7_H1.52_L1.185_scFv His無し

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLR
SEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNT
YLYWFQQKPGQSPKLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK

4G7_H1.52_L1.186_scFv_6X-His

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLR
SEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNT
YLYWFQQKPGQSPQLLIYRASNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKGSHHHHHH

4G7_H1.52_L1.186_scFv His無し

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLR
SEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNT
YLYWFQQKPGQSPQLLIYRASNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK

4G7_H1.52_L1.187_scFv_6X-His

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLR
SEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNT
YLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLQSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKGSHHHHHH

4G7_H1.52_L1.187_scFv His無し

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLR
SEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNT
YLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLQSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK

4G7_H1.52_L1.188_scFv_6X-His

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLR
SEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNT
YLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLESGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKGSHHHHHH

4G7_H1.52_L1.188_scFv His無し

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLR
SEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNT
YLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLESGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK

【図２０－８】

図２０Ｈ

4G7_H1.52_L1.189_scFv_6X-His

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLR
SEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNT
YLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLFSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKGSHHHHHH

4G7_H1.52_L1.189_scFv His無し

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLR
SEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNT
YLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLFSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK

4G7_H1.52_L1.190_scFv_6X-His

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLR
SEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNT
YLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLDSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKGSHHHHHH

4G7_H1.52_L1.190_scFv His無し

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLR
SEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNT
YLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLDSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK

4G7_H1.52_L1.191_scFv_6X-His

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLR
SEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNT
YLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLASGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKGSHHHHHH

4G7_H1.52_L1.191_scFv His無し

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLR
SEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNT
YLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLASGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK

4G7_H1.52_L1.192_scFv_6X-His

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLR
SEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNT
YLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKGSHHHHHH

4G7_H1.52_L1.192_scFv His無し

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLR
SEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNT
YLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK

【図２０－９】

図２０Ｉ

4G7_H1.52_L1.194_scFv_6X-His

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLR
SEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNT
YLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGQGTKLEIKGSHHHHHH

4G7_H1.52_L1.194_scFv His無し

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLR
SEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNT
YLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGQGTKLEIK

4G7_H1.52_L1.195_scFv_6X-His

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLR
SEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNT
YLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGGGTKLEIKGSHHHHHH

4G7_H1.52_L1.195_scFv His無し

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLR
SEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNT
YLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGGGTKLEIK

4G7_H1.52_代替リンカー_L1.155_scFv_6X-His

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLR
SEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSVEGGSGGSGGSGGSGGVDDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVN
GNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKGSHHHHHH

4G7_H1.52_代替リンカー_L1.155_scFv His無し

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLR
SEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSVEGGSGGSGGSGGSGGVDDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVN
GNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK

4G7_L1.199_H1.227_20AAリンカー scFv_6X-His

DIVMTQSPATLSLSPGERATISCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPKLLIYRASNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFA
VYYCMQHLEYPITFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAP
GGGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFKGRVTISSDKSKSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSSGHHHH
HH

4G7_L1.199_H1.227_20AAリンカー scFv His無し

DIVMTQSPATLSLSPGERATISCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPKLLIYRASNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFA
VYYCMQHLEYPITFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAP
GGGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFKGRVTISSDKSKSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSS

【図２０－１０】

図２０Ｊ

4G7_H1.227_L1.198 20AAリンカー scFv_6X-His

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGGGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFKGRVTISSDKSKSTAYMELSSLR
SEDTAVYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATISCRSSKSLQN
VNGNTYLYWFQQKPGQSPKLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGGGTKLEIKGSHHHH
HH

4G7_H1.227_L1.198 20AAリンカー scFv His無し

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGGGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFKGRVTISSDKSKSTAYMELSSLR
SEDTAVYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATISCRSSKSLQN
VNGNTYLYWFQQKPGQSPKLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGGGTKLEIK

4G7_H1.226_L1.198 20AAリンカー scFv_6X-His

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGGGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFKGRVTISSDKSISTAYMELSSLR
SEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATISCRSSKSLQN
VNGNTYLYWFQQKPGQSPKLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGGGTKLEIKGSHHHH
HH

4G7_H1.226_L1.198 20AAリンカー scFv His無し

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGGGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFKGRVTISSDKSISTAYMELSSLR
SEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATISCRSSKSLQN
VNGNTYLYWFQQKPGQSPKLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGGGTKLEIK

4G7_L1.155_H1.52_20AAリンカー scFv_6X-His

DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDF
AVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQA
PGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGSHHHH
HH

4G7_L1.155_H1.52_20AAリンカー scFvHis無し

DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDF
AVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQA
PGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSS

4G7_L1.198_H1.226 20AAリンカー scFv_6X-His

DIVMTQSPATLSLSPGERATISCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPKLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFA
VYYCMQHLEYPITFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAP
GGGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFKGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGSHHHH
HH

【図２０－１１】

図２０Ｋ

4G7_L1.198_H1.226 20AAリンカー scFv His無し

DIVMTQSPATLSLSPGERATISCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPKLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFA
VYYCMQHLEYPITFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAP
GGGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFKGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSS

4G7_L1.198_H1.227 20AAリンカー scFv_6X-His

DIVMTQSPATLSLSPGERATISCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPKLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFA
VYYCMQHLEYPITFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAP
GGGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFKGRVTISSDKSKSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGSHHHH
HH

4G7_L1.198_H1.227 20AAリンカー scFv His無し

DIVMTQSPATLSLSPGERATISCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPKLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFA
VYYCMQHLEYPITFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAP
GGGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFKGRVTISSDKSKSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSS

4G7_L1.200_H1.227 20AAリンカー scFv_6X-His

DIVMTQSPATLSLSPGERATISCRSSKSLQNVNGNTYLSWFQQKPGQSPKLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFA
VYYCMQHLEYPITFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAP
GGGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFKGRVTISSDKSKSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGSHHHH
HH

4G7_L1.200_H1.227 20AAリンカー scFv His無し

DIVMTQSPATLSLSPGERATISCRSSKSLQNVNGNTYLSWFQQKPGQSPKLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFA
VYYCMQHLEYPITFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAP
GGGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFKGRVTISSDKSKSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSS

【図２１】

図２１

安定化抗ＣＤ１９ Ｆｖ変異

VH (4G7_H1.227)

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGGGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFKGRVTISSDKSKSTAYMELSSLR
SEDTAVYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSS

VL (4G7_L1.198)

DIVMTQSPATLSLSPGERATISCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPKLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFA
VYYCMQHLEYPITFGGGTKLEIK

VL (4G7_L1.199)

DIVMTQSPATLSLSPGERATISCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPKLLIYRASNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFA
VYYCMQHLEYPITFGGGTKLEIK

【図２２－１】

図２２Ａ

安定化抗ＣＤ１９可変領域を有する二重－ｓｃＦｖ変異

4G7_L1.199_H1.227_20AA_リンカー_scFv_SP34_H1L1.4_scFv_Fc(216)_IgG1_pI_ISO(-)-pI_ISO(+RR)_C220S/G236R/L328R

重鎖１ (4G7_L1.199_H1.227_20AAリンカー_scFv-Fc(216)_IgG1_pI_ISO(-)_C220S/G236R/L328R)

DIVMTQSPATLSLSPGERATISCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPKLLIYRASNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTIS
SLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGY
TFTSYVMHWVRQAPGGGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFKGRVTISSDKSKSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGTYYYGTR
VFDYWGQGTLVTVSSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLRGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKARPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN
HYTQKSLSLSPG

重鎖２ (SP34_H1L1.4_scFv_Fc(216)_IgG1_pI_ISO(+RR)_C220S/G236R/L328R)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTV
SPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTLSGAQPEDEAEYYC
ALWYSNLWVFGGGTKLTVLERKSSDKTHTCPRCPAPELLRGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFK
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKARPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPGK

【図２２－２】

図２２Ｂ

4G7_H1.227_L1.198_20AA_リンカー_scFv_SP34_H1L1.4_scFv_Fc(216)_IgG1_pI_ISO(-)-pI_ISO(+RR)_C220S/G236R/L328R

重鎖１ (4G7_H1.227_L1.198_20AAリンカー_scFv-Fc(216)_IgG1_pI_ISO(-)_C220S/G236R/L328R)

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGGGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFKGRVTISSDKSKST
AYMELSSLRSEDTAVYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLS
PGERATISCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPKLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCM
QHLEYPITFGGGTKLEIKEPKSSDKTHTCPPCPAPELLRGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKARPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHN
HYTQKSLSLSPG

重鎖２ (SP34_H1L1.4_scFv_Fc(216)_IgG1_pI_ISO(+RR)_C220S/G236R/L328R)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTV
SPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTLSGAQPEDEAEYYC
ALWYSNLWVFGGGTKLTVLERKSSDKTHTCPRCPAPELLRGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFK
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKARPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPGK

【図２３－１】

図２３Ａ

安定化抗ＣＤ１９Ｆｖｓを有する栓抜き型変異

4G7_H1.227_L1.199_Fab-SP34_H1L1.4_scFv_Fc(216)_IgG1_pI_ISO(-)-pI_ISO(+RR)_C220S/G236R/L328R

重鎖１ (4G7_H1.227_IgG1_pI_ISO(-)_G236R/L328R)

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGGGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFKGRVTISSDKSKST
AYMELSSLRSEDTAVYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV
TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL
LRGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
WLNGKEYKCKVSNKARPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQPENNY
NTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

重鎖２ (SP34_H1L1.4_scFv_Fc(216)_IgG1_pI_ISO(+RR)_C220S/G236R/L328R)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTV
SPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTLSGAQPEDEAEYYC
ALWYSNLWVFGGGTKLTVLERKSSDKTHTCPRCPAPELLRGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFK
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKARPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPGK

軽鎖 (4G7_L1.199)

DIVMTQSPATLSLSPGERATISCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPKLLIYRASNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTIS
SLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS
GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図２３－２】

図２３Ｂ

4G7_H1.227_L1.198_Fab-SP34_H1L1.4_scFv_Fc(216)_IgG1_pI_ISO(-)-pI_ISO(+RR)_C220S/ G236R/L328R

重鎖１ (4G7_H1.227_IgG1_pI_ISO(-)_G236R/L328R)

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGGGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFKGRVTISSDKSKSTAYMELSSLR
SEDTAVYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLRGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKARPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH
EALHNHYTQKSLSLSPG

重鎖２ (SP34_H1L1.4_scFv_Fc(216)_IgG1_pI_ISO(+RR)_C220S/G236R/L328R)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDS
KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTV
SPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTLSGAQPEDEAEYYC
ALWYSNLWVFGGGTKLTVLERKSSDKTHTCPRCPAPELLRGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFK
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKARPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPGK

軽鎖 (4G7_L1.198)

DIVMTQSPATLSLSPGERATISCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPKLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFA
VYYCMQHLEYPITFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS
TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図２４－１】

図２４Ａ

XENP4547 (ベバシズマブ_アバスチン - IgG1 WT)

重鎖 (ベバシズマブ_アバスチン - WT - IgG1重鎖)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMNWVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKS
TAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYYGSSHWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY
FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC
PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV
LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

軽鎖 (ベバシズマブ_アバスチン_L0)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKVLIYFTSSLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE
DFATYYCQQYSTVPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

XENP12774 (ベバシズマブ_IgG1_pI(-)_等配電子_A)

重鎖 (ベバシズマブ_IgG1_pI(-)_等配電子_A)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMNWVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKS
TAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYYGSSHWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY
FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC
PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESDGQPE
NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

軽鎖 (ベバシズマブ_アバスチン_L0)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKVLIYFTSSLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE
DFATYYCQQYSTVPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図２４－２】

図２４Ｂ

XENP12775 (ベバシズマブ_IgG1_pI(-)_等配電子_B)

重鎖 (ベバシズマブ_IgG1_pI(-)_等配電子_B)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMNWVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKS
TAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYYGSSHWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY
FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC
PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

軽鎖 (ベバシズマブアバスチン_L0)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKVLIYFTSSLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE
DFATYYCQQYSTVPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

XENP12776 (ベバシズマブ_IgG1_pI(+)_等配電子_A)

重鎖 (ベバシズマブ_IgG1_pI(+)_等配電子_A)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMNWVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKS
TAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYYGSSHWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY
FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC
PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHQDPQVKFKWYVDGVQVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

軽鎖 (ベバシズマブ_アバスチン_L0)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKVLIYFTSSLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE
DFATYYCQQYSTVPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図２４－３】

図２４Ｃ

XENP12777 (ベバシズマブ_IgG1_pI(+)_等配電子_B)

重鎖 (ベバシズマブ_IgG1_pI(+)_等配電子_B)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMNWVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKS
TAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYYGSSHWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY
FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC
PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHQDPQVKFNWYVDGVQVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

軽鎖 (ベバシズマブ_アバスチン_L0)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKVLIYFTSSLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE
DFATYYCQQYSTVPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

XENP12778 (ベバシズマブ_IgG1_pI(-)_等配電子_A_pI(+)_等配電子_A)

重鎖１ (ベバシズマブ_IgG1_pI(-)_等配電子_A)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMNWVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKS
TAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYYGSSHWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY
FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC
PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESDGQPE
NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

重鎖２ (ベバシズマブ_IgG1_pI(+)_等配電子_A)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMNWVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKS
TAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYYGSSHWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY
FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC
PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHQDPQVKFKWYVDGVQVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【図２４－４】

図２４Ｄ

軽鎖 (ベバシズマブ_アバスチン_L0)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKVLIYFTSSLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE
DFATYYCQQYSTVPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

XENP12779 (ベバシズマブ_IgG1_pI(-)_等配電子_A_pI(+)_等配電子_B)

重鎖１ (ベバシズマブ_IgG1_pI(-)_等配電子_A)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMNWVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKS
TAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYYGSSHWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY
FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC
PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESDGQPE
NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

重鎖２ (ベバシズマブ_IgG1_pI(+)_等配電子_B)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMNWVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKS
TAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYYGSSHWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY
FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC
PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHQDPQVKFNWYVDGVQVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

軽鎖 (ベバシズマブ_アバスチン_L0)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKVLIYFTSSLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE
DFATYYCQQYSTVPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

XENP12780 (ベバシズマブ_IgG1_pI(-)_等配電子_B_pI(+)_等配電子_A)

重鎖１ (ベバシズマブ_IgG1_pI(-)_等配電子_B)

【図２４－５】

図２４Ｅ

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMNWVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKS
TAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYYGSSHWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY
FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC
PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

重鎖２ (ベバシズマブ_IgG1_pI(+)_等配電子_A)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMNWVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKS
TAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYYGSSHWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY
FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC
PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHQDPQVKFKWYVDGVQVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

軽鎖 (ベバシズマブ_アバスチン_L0)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKVLIYFTSSLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE
DFATYYCQQYSTVPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

XENP12781 (ベバシズマブ_IgG1_pI(-)_等配電子_B_pI(+)_等配電子_B)

重鎖１ (ベバシズマブ_IgG1_pI(-)_等配電子_B)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMNWVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKS
TAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYYGSSHWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY
FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC
PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

重鎖２ (ベバシズマブ_IgG1_pI(+)_等配電子_B)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMNWVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKS
TAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYYGSSHWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY
FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC

【図２４－６】

図２４Ｆ

PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHQDPQVKFNWYVDGVQVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

軽鎖 (ベバシズマブ_アバスチン_L0)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKVLIYFTSSLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE
DFATYYCQQYSTVPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

XENP12876 (empty-Fc(216)_IgG1_C220S_pI(-)_等配電子_A_pI(+)_等配電子_A)

重鎖１ (空-Fc(216)_IgG1_C220S_pI(-)_等配電子_A)

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
EYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP
SDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

重鎖２ (空-Fc(216)_IgG1_C220S_pI(+)_等配電子_A)

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHQDPQVKFNWYVDGVQVHNAKTKPRE
EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

XENP12877 (空-Fc(216)_IgG1_C220S_pI(-)_等配電子_A_pI(+)_等配電子_B)

重鎖１ (空-Fc(216)_IgG1_C220S_pI(-)_等配電子_A)

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
EYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP
SDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

重鎖２ (空-Fc(216)_IgG1_C220S_pI(+)_等配電子_B)

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHQDPQVKFNWYVDGVQVHNAKTKPRE
EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC

【図２４－７】

図２４Ｇ

XENP12878 (空-Fc(216)_IgG1_C220S_pI(-)_等配電子_B_pI(+)_等配電子_A)

重鎖１ (空-Fc(216)_IgG1_C220S_pI(-)_等配電子_B)

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
EYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP
SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

重鎖２ (空-Fc(216)_IgG1_C220S_pI(+)_等配電子_A)

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHQDPQVKFNWYVDGVQVHNAKTKPRE
EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

XENP12879 (空-Fc(216)_IgG1_C220S_pI(-)_等配電子_B_pI(+)_等配電子_B)

重鎖１ (空-Fc(216)_IgG1_C220S_pI(-)_等配電子_B)

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
EYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP
SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

重鎖２ (空-Fc(216)_IgG1_C220S_pI(+)_等配電子_B)

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHQDPQVKFNWYVDGVQVHNAKTKPRE
EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

XENP12948 (ベバシズマブ_IgG1_pI(+/+)_等配電子_E272Q/E283Q)

重鎖 (ベバシズマブ_IgG1_pI(+)_等配電子_E272Q/E283Q)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMNWVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKS
TAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYYGSSHWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY
FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC
PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPQVKFNWYVDGVQVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT

【図２４－８】

図２４Ｈ

VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

軽鎖 (ベバシズマブ アバスチン L0)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKVLIYFTSSLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE
DFATYYCQQYSTVPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

XENP12949 (ベバシズマブ_IgG1_pI(+/+)_等配電子_E269Q/E283Q)

重鎖 (ベバシズマブ_IgG1_pI(+)_等配電子_E269Q/E283Q)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMNWVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKS
TAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYYGSSHWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY
FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC
PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHQDPEVKFNWYVDGVQVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

軽鎖 (ベバシズマブ アバスチン L0)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKVLIYFTSSLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE
DFATYYCQQYSTVPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

XENP12950 (ベバシズマブ_IgG1_pI(+/+)_等配電子_E269Q/E272Q)

重鎖 (ベバシズマブ_IgG1_pI(+)_等配電子_E269Q/E272Q)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMNWVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKS
TAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYYGSSHWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY
FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC
PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHQDPQVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT

【図２４－９】

図２４Ｉ

VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

軽鎖 (ベバシズマブ アバスチン L0)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKVLIYFTSSLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE
DFATYYCQQYSTVPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

XENP12951 (ベバシズマブ_IgG1_pI(+/+)_等配電子_E269Q)

重鎖 (ベバシズマブ_IgG1_pI(+)_等配電子_E269Q)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMNWVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKS
TAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYYGSSHWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY
FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC
PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHQDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV
LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

軽鎖 (ベバシズマブ アバスチン L0)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKVLIYFTSSLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE
DFATYYCQQYSTVPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

XENP12952 (空-Fc(216)_IgG1_C220S_pI(+/+)_等配電子_E272Q/E283Q)

重鎖 (空-Fc(216)_IgG1_C220S_pI(+)_等配電子_E272Q/E283Q)

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPQVKFNWYVDGVQVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【図２４－１０】

図２４Ｊ

XENP12953 (空-Fc(216)_IgG1_C220S_pI(+/+)_等配電子_E269Q/E283Q)

重鎖 (空-Fc(216)_IgG1_C220S_pI(+)_等配電子_E269Q/E283Q)

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHQDPEVKFNWYVDGVQVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

XENP12954 (空-Fc(216)_IgG1_C220S_pI(+/+)_等配電子_E269Q/E272Q)

重鎖 (空-Fc(216)_IgG1_C220S_pI(+)_等配電子_E269Q/E272Q)

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHQDPQVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

XENP12955 (空-Fc(216)_IgG1_C220S_pI(+/+)_等配電子_E269Q)

重鎖 (空-Fc(216)_IgG1_C220S_pI(+)_等配電子_E269Q)

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHQDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

XENP13228 (4G7_H1.227_L1.199_Fab-SP34_H1.30_L1.47_scFv_Fc(216)_IgG1_PVA_/S267K_pI(-)_等配電子_A_WT-IgG1_C220S)

重鎖1 (4G7_H1.227_IgG1_pI(-)_等配電子_A_PVA_/S267K)

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGGGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFKGRVTISSDKSKST
AYMELSSLRSEDTAVYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV
TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPV
AGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDW
LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【図２４－１１】

図２４Ｋ

重鎖2 (SP34_H1.30_L1.47_scFv_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVS
PGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCA
LWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPGK

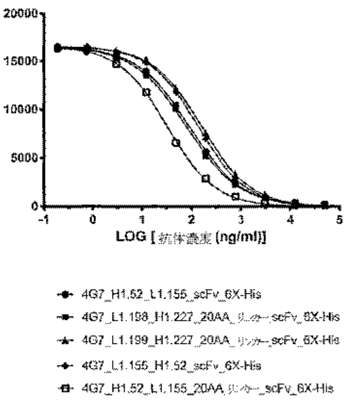
軽鎖 (4G7_L1.199)

DIVMTQSPATLSLSPGERATISCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPKLLIYRASNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTIS
SLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS
GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図２５】

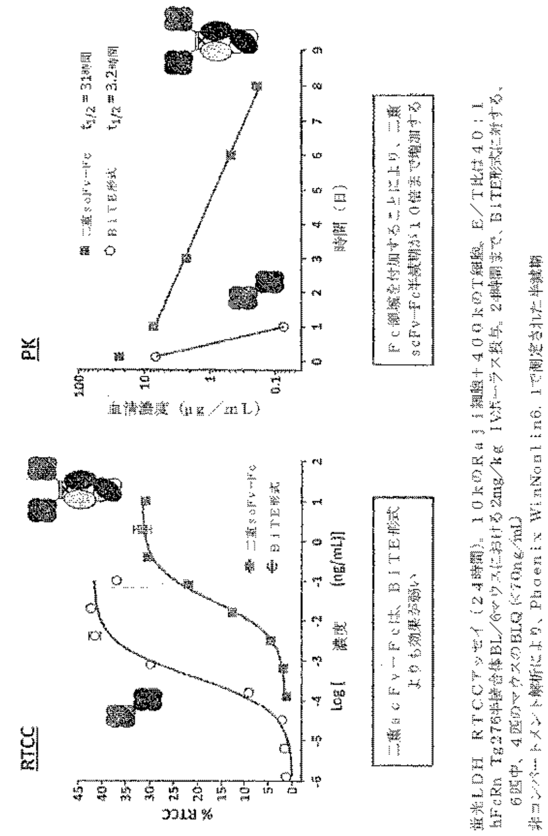
図２５

安定化抗CD19可変領域－標識抗CD19 IgG1（1μg／mL）を用いた競合結合



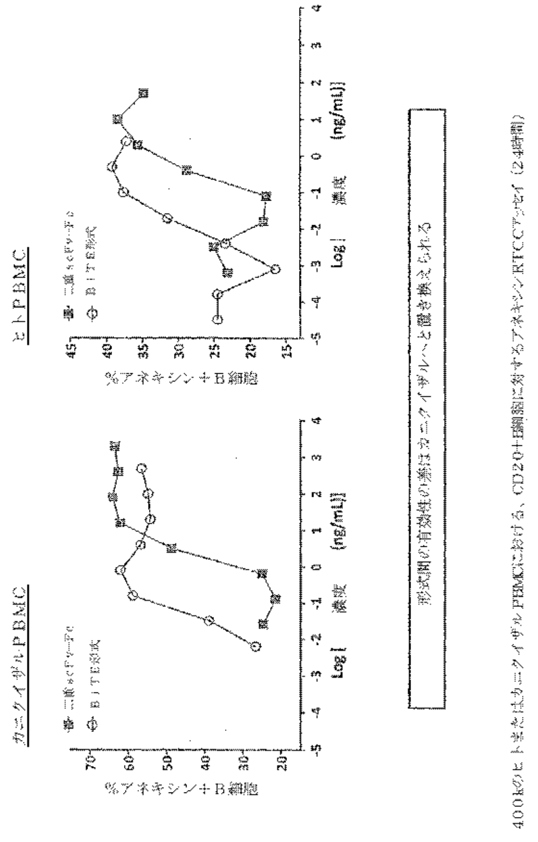
【図２６】

図２６



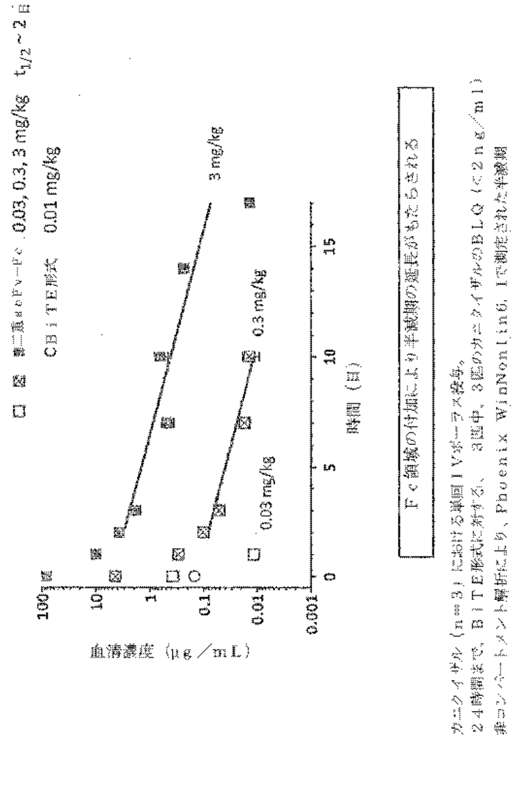
【図２７】

図２７

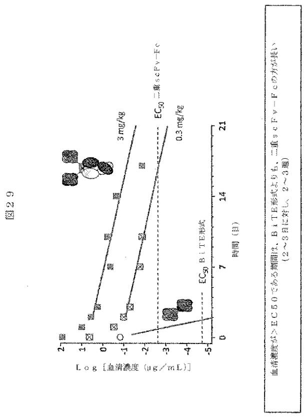


【図２８】

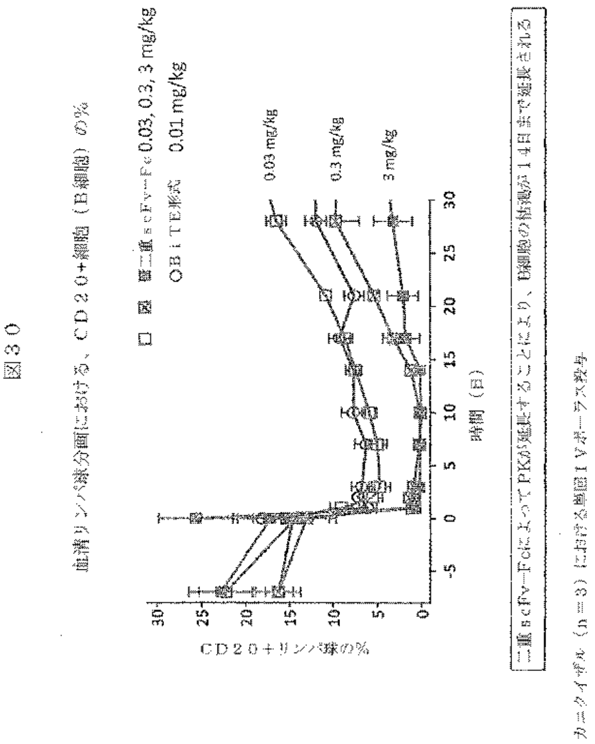
図２８



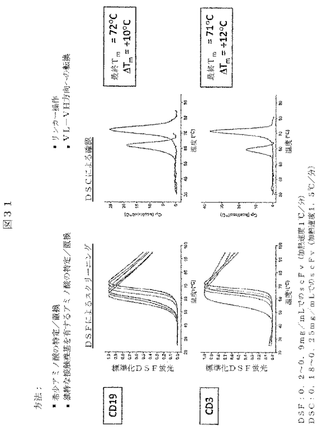
【図２９】



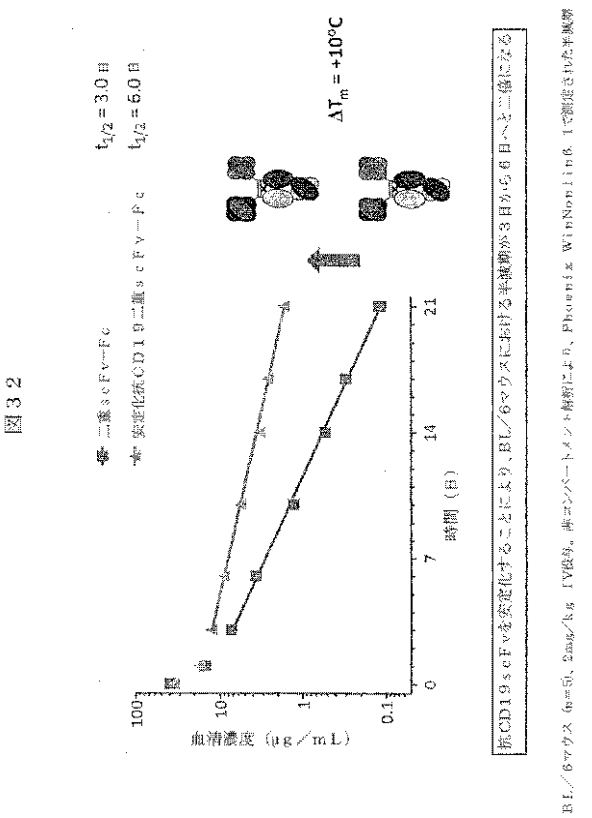
【図３０】



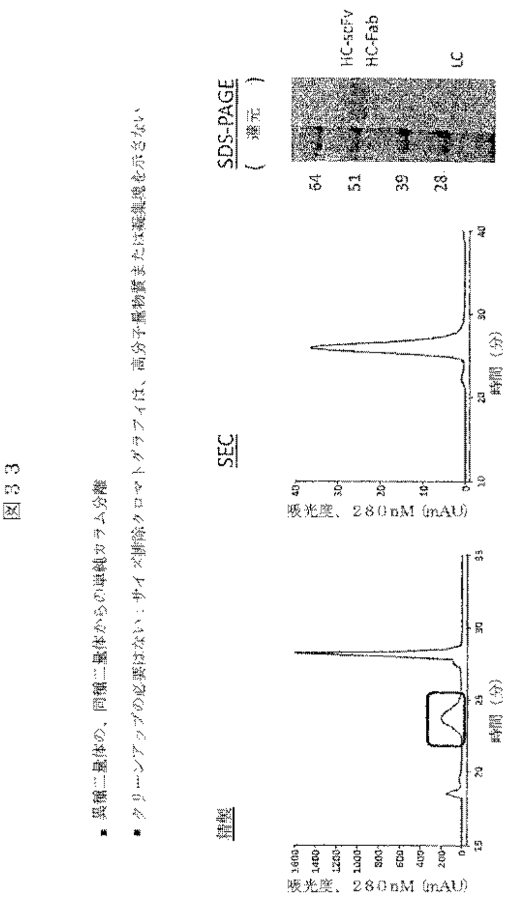
【図３１】



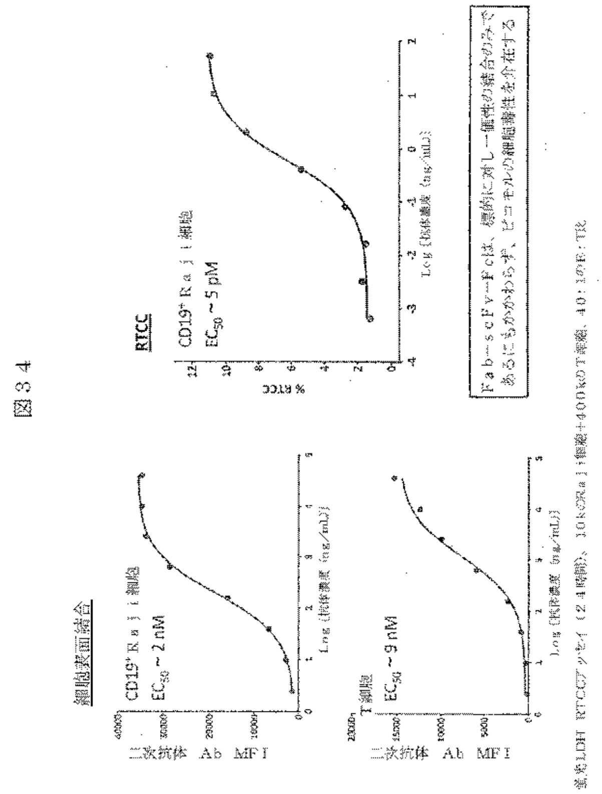
【図３２】



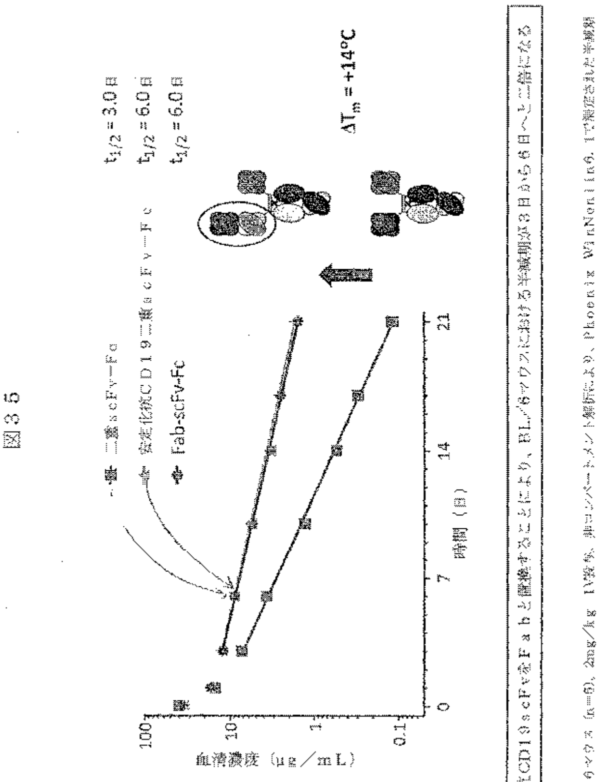
【図３３】



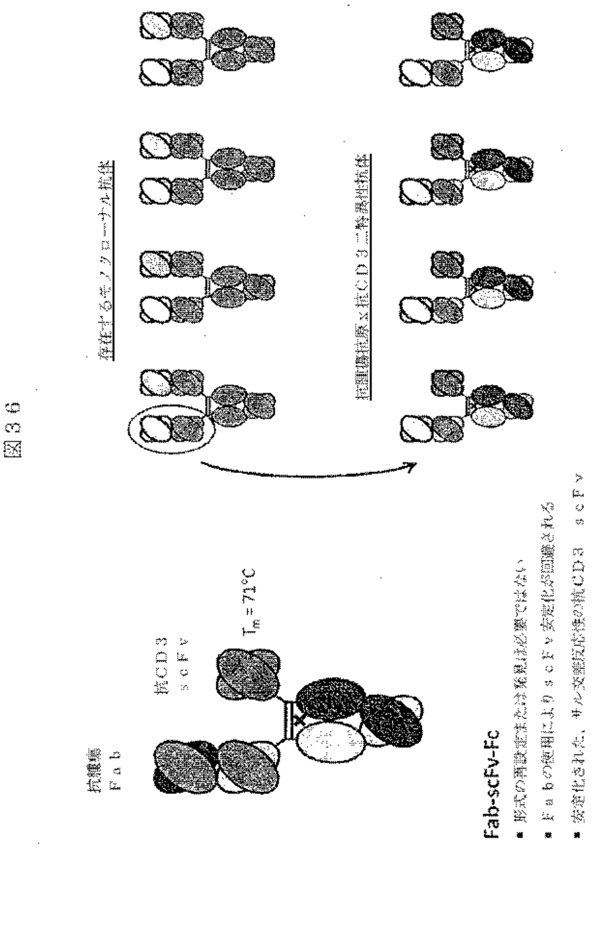
【図３４】



【図３５】

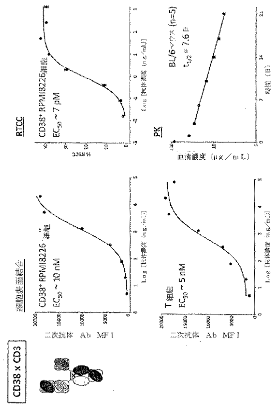


【図３６】



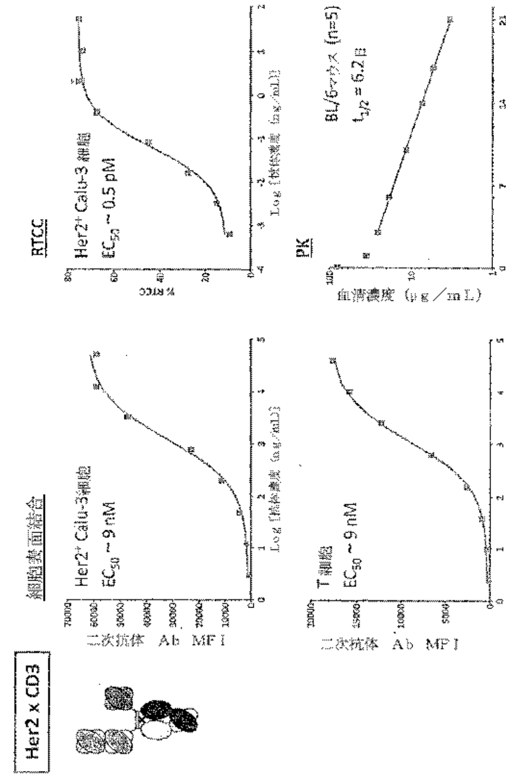
【図３７－１】

図３７Ａ



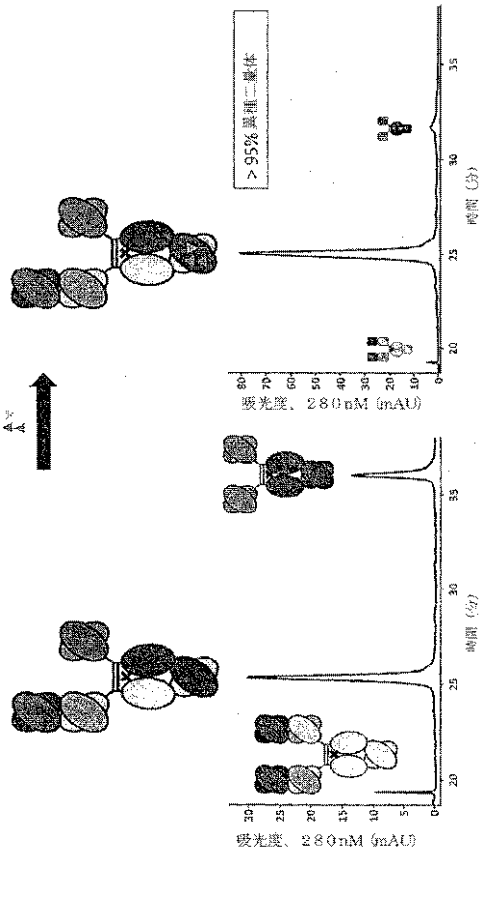
【図３７－２】

図３７Ｂ



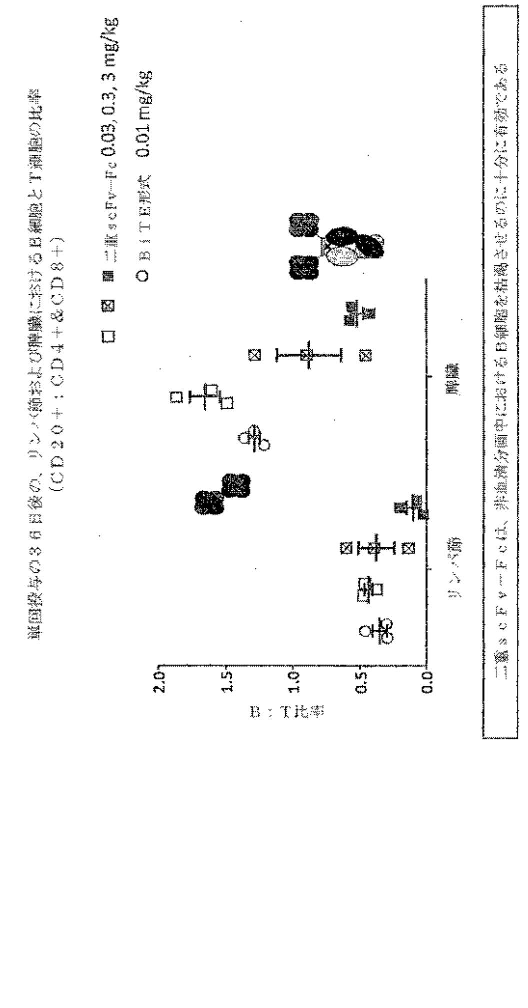
【図３８】

図３８



【図３９】

図３９



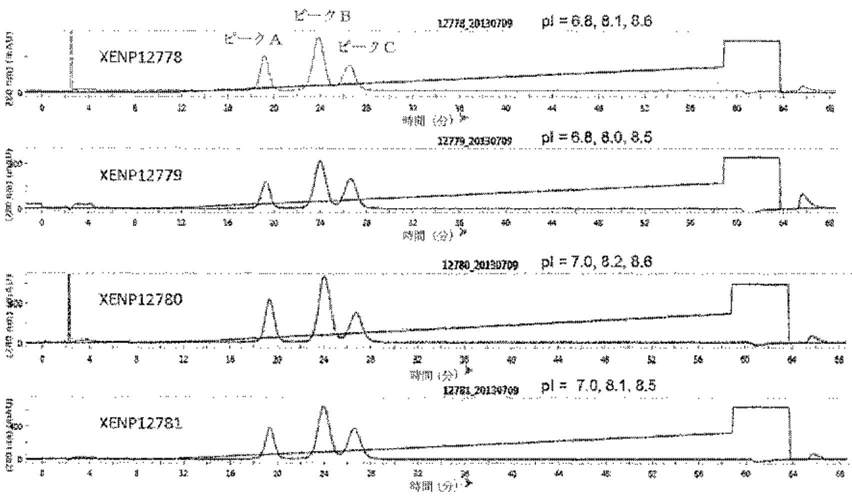
【図４０】

図４０

タンパク質 番号	名称	算出ｐＩ 同種二量体１	異種二量体	同種二量体２
12778	[illegible]_IgG1_pI(-)_Isosteric_A_pI(+)_等配電子_A	6.77	8.12	8.61
12779	[illegible]_IgG1_pI(-)_Isosteric_A_pI(+)_等配電子_B	6.77	8.04	8.53
12780	[illegible]_IgG1_pI(-)_Isosteric_B_pI(+)_等配電子_A	7.02	8.19	8.61
12781	[illegible]_IgG1_pI(-)_Isosteric_B_pI(+)_等配電子_B	7.02	8.12	8.53
12876	空-Fc(216)_IgG1_C220S_pI(-)_Isosteric_A_pI(+)_等配電子_A	6.61	7.34	8.67
12877	空-Fc(216)_IgG1_C220S_pI(-)_Isosteric_A_pI(+)_等配電子_B	6.61	7.00	8.50
12878	空-Fc(216)_IgG1_C220S_pI(-)_Isosteric_B_pI(+)_等配電子_A	6.20	7.68	8.67
12879	空-Fc(216)_IgG1_C220S_pI(-)_Isosteric_B_pI(+)_等配電子_B	6.20	7.34	8.50
13228	4G7_H1.227_L1.199_Fab-SP34_H1.30_L1.47_scFv_Fc(216)_IgG1_PVA_/S267K_pI(-)_等配電子_A_WT-IgG1_C220S	7.84	8.38	8.81

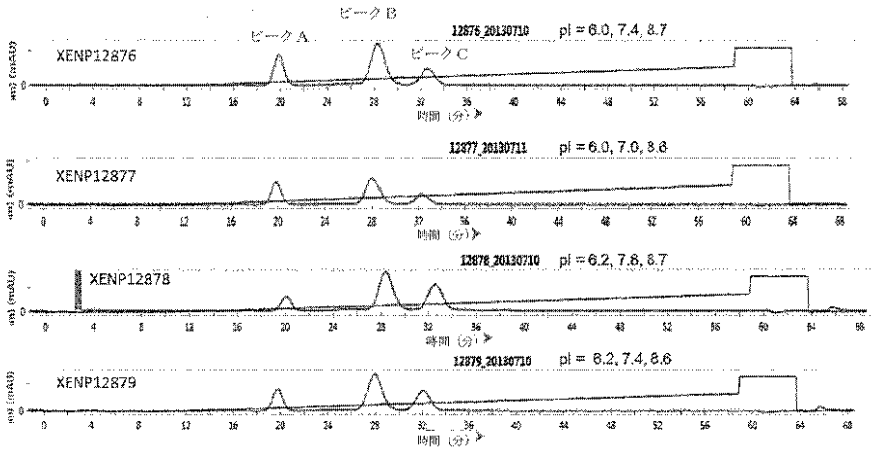
【図４１】

図４１



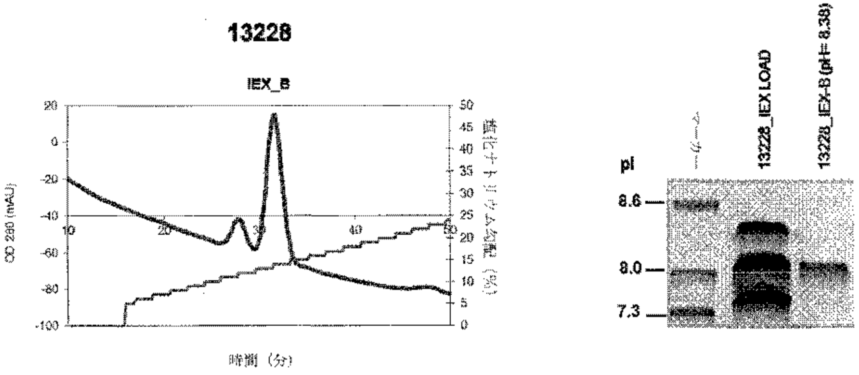
【図４２】

図４２



【図４３】

図４３



【図４４】

図４４

XENP	変異	置換	Tm	Δ Tm
4547	ベバシズマブ -アバスチン- IgG1 WT	WT	68.5	
12774	ベバシズマブ _IgG1_pI(-)_等配電子_A	N208D Q295E N384D Q418E N421D	69.0	0.5
12775	ベバシズマブ _IgG1_pI(-)_等配電子_B	N208D Q295E Q418E N421D	68.5	0.0
12776	ベバシズマブ _IgG1_pI(+)_等配電子_A	E269Q E272Q E283Q E357Q	60.0	-8.5
12777	ベバシズマブ _IgG1_pI(+)_等配電子_B	E269Q E272Q E283Q	60.0	-8.5
12948	ベバシズマブ _IgG1_pI(+/+)_等配電子 _E272Q/E283Q	E272Q E283Q	60.5	-8.0
12949	ベバシズマブ _IgG1_pI(+/+)_等配電子 _E269Q/E283Q	E269Q E283Q	63.5	-5.0
12950	ベバシズマブ _IgG1_pI(+/+)_等配電子 _E269Q/E272Q	E269Q E272Q	64.5	-4.0
12951	ベバシズマブ _IgG1_pI(+/+)_等配電子 _E269Q	E269Q	68.5	0.0
12952	空 -Fc(216)_IgG1_C220S_pI(+/+)_等配電子 _E272Q/E283Q	E272Q E283Q	59.5	-9.0
12953	空 -Fc(216)_IgG1_C220S_pI(+/+)_等配電子 _E269Q/E283Q	E269Q E283Q	63.5	-5.0
12954	空 -Fc(216)_IgG1_C220S_pI(+/+)_等配電子 _E269Q/E272Q	E269Q E272Q	64.0	-4.5
12955	空 -Fc(216)_IgG1_C220S_pI(+/+)_等配電子 _E269Q	E269Q	67.5	-1.0

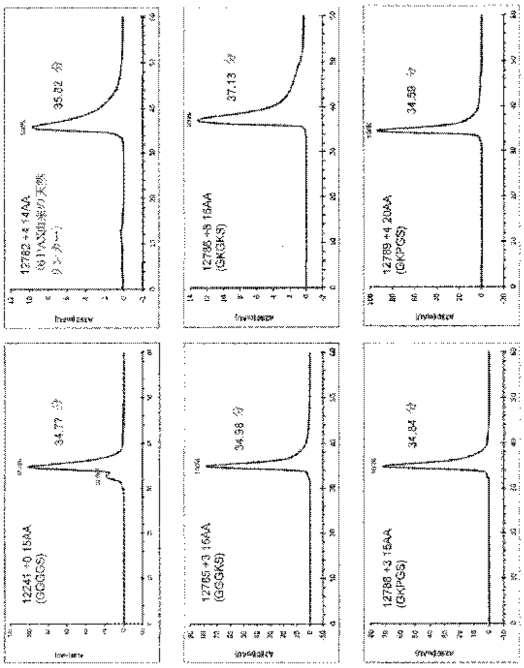
【図４５】

図４５

XENP	変異	リンカー配列	配列番号	長さ	電荷	Tm1 (°C)
12241	CD3_H1.30_L1.47_scFv_His	GGGGSGGGGSGGGGS		15	0	68.0
12782	CD3_H1.30_L1.47_scFv_His_scFvリンカー(+A)	IRPRAIGGSKPRVA		14	+4	66.0
12783	CD3_H1.30_L1.47_scFv_His_scFvリンカー(+B)	GKGGSGKGGSGKGGS		15	+3	68.0
12784	CD3_H1.30_L1.47_scFv_His_scFvリンカー(+C)	GGKGSGGKGSGGKGS		15	+3	68.0
12785	CD3_H1.30_L1.47_scFv_His_scFvリンカー(+D)	GGGKSGGGKSGGGKS		15	+3	68.5
12786	CD3_H1.30_L1.47_scFv_His_scFvリンカー(+E)	GKGKSGKGKSGKGKS		15	+6	68.5
12787	CD3_H1.30_L1.47_scFv_His_scFvリンカー(+F)	GGGKSGGKGSGKGGS		15	+3	68.0
12788	CD3_H1.30_L1.47_scFv_His_scFvリンカー(+G)	GKPGSGKPGSGKPGS		15	+3	68.0
12789	CD3_H1.30_L1.47_scFv_His_scFvリンカー(+H)	GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS		20	+4	69.0
12790	CD3_H1.30_L1.47_scFv_His_scFvリンカー(+I)	GKGKSGKGKSGKGKSGKGKS		20	+8	69.5
11869	4G7_L1.199_H1.227_20AA_リンカー_scFv_6X-His	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS		20	0	67.5
12791	4G7_L1.199_H1.227_14AA_リンカー_(-A)_scFv_6X-His	STAGDTHLGGEDFD		14	-4	64.5
12792	4G7_L1.199_H1.227_15AA_リンカー_(-B)_scFv_6X-His	GEGGSGEGGSGEGGS		15	-3	66.0
12793	4G7_L1.199_H1.227_15AA_リンカー_(-C)_scFv_6X-His	GGEGSGGEGSGGEGS		15	-3	66.5
12794	4G7_L1.199_H1.227_15AA_リンカー_(-D)_scFv_6X-His	GGGESGGGESGGGES		15	-3	67.0
12795	4G7_L1.199_H1.227_15AA_リンカー_(-E)_scFv_6X-His	GEGESGEGESGEGES		15	-6	65.5
12796	4G7_L1.199_H1.227_15AA_リンカー_(-F)_scFv_6X-His	GGGESGGEGSGEGGS		15	-3	66.5
12801	4G7_L1.199_H1.227_20AA_リンカー_(-G)_scFv_6X-His	GEGESGEGESGEGESGEGES		20	-8	67.0

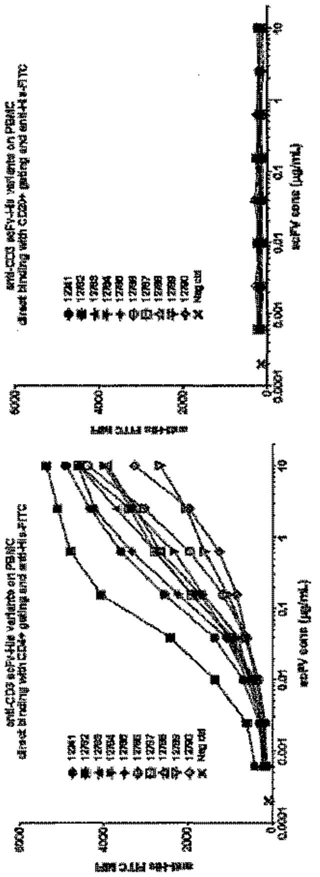
【図４６】

図４６



【図４７】

図４７



12241 Anti-CD3_H1.30_L1.47_scFv_His
12782 Anti-CD3_H1.30_L1.47_scFv_His_scFv_Linker(+A)
12783 Anti-CD3_H1.30_L1.47_scFv_His_scFv_Linker(+B)
12784 Anti-CD3_H1.30_L1.47_scFv_His_scFv_Linker(+C)
12785 Anti-CD3_H1.30_L1.47_scFv_His_scFv_Linker(+D)
12786 Anti-CD3_H1.30_L1.47_scFv_His_scFv_Linker(+E)
12787 Anti-CD3_H1.30_L1.47_scFv_His_scFv_Linker(+F)
12788 Anti-CD3_H1.30_L1.47_scFv_His_scFv_Linker(+G)
12789 Anti-CD3_H1.30_L1.47_scFv_His_scFv_Linker(+H)
12790 Anti-CD3_H1.30_L1.47_scFv_His_scFv_Linker(+I)

【図４８】

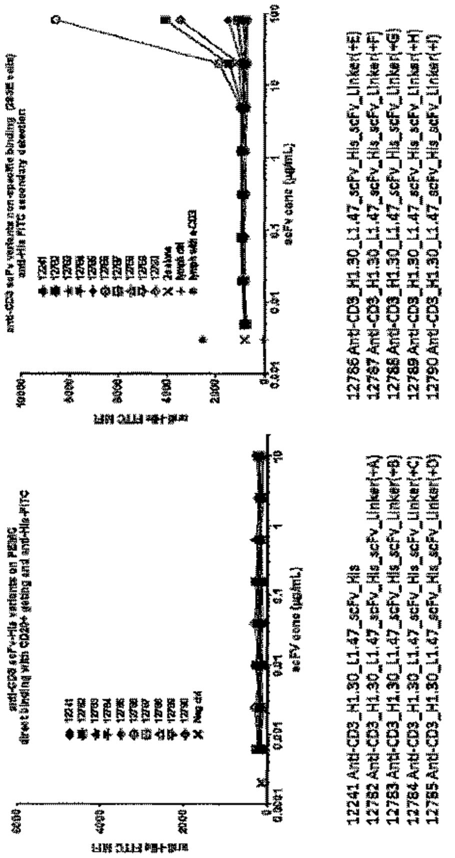


図４８

【図４９】

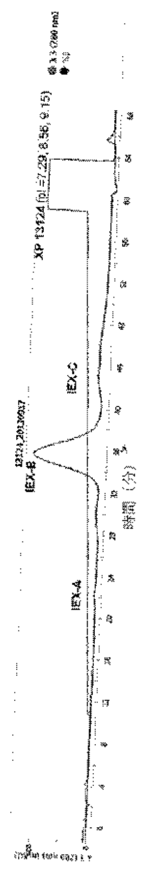


図４９

【図５０】

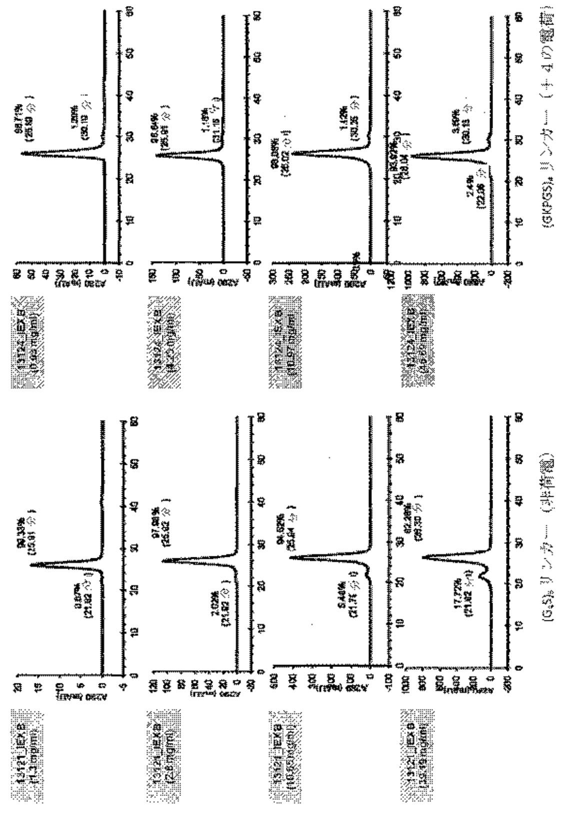


図５０

【図５１】

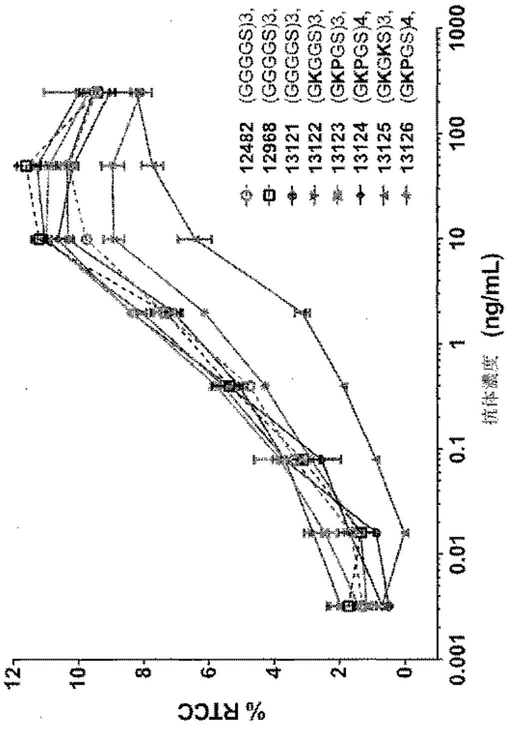


図５１

【図５２－１】

図５２Ａ

XENP11869 (4G7_L1.199_H1.227_20AA_リンカー_scFv_6X-His)

一本鎖　Fv (4G7_L1.199_H1.227_20AAリンカー_scFv_6X-His)

配列番号 X
DIVMTQSPATLSLSPGERATISCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPKLLIYRASNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTIS
SLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGY
TFTSYVMHWVRQAPGGGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFKGRVTISSDKSKSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGTYYYGTR
VFDYWGQGTLVTVSSSGHHHHHH

配列番号 X
DIVMTQSPATLSLSPGERATISCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPKLLIYRASNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTIS
SLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGY
TFTSYVMHWVRQAPGGGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFKGRVTISSDKSKSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGTYYYGTR
VFDYWGQGTLVTVSSSG

XENP12241 (CD3_H1.30_L1.47_scFv_His)

一本鎖　Fv (CD3_H1.30_L1.47_scFv_His)

配列番号 X
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVS
PGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCA
LWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 X
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVS
PGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCA
LWYSNHWVFGGGTKLTVLGS

【図５２－２】

図５２Ｂ

XENP12482 (4G7_H1.227_L1.199_Fab-CD3_H1.30_L1.47_scFv_Fc(216)_IgG1_pI_ISO(-)-pI_ISO(+RR)_C220S/FcKO)

配列番号 X

重鎖１　(4G7_H1.227_IgG1_pI_ISO(-)_G236R/L328R)

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGGGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFKGRVTISSDKSKST
AYMELSSLRSEDTAVYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV
TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL
LRGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
WLNGKEYKCKVSNKARPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQPENNY
NTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

配列番号 X

重鎖２　(CD3_H1.30_L1.47_scFv_Fc(216)_IgG1_pI_ISO(+RR)_C220S/G236R/L328R)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVS
PGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCA
LWYSNHWVFGGGTKLTVLERKSSDKTHTCPRCPAPELLRGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFK
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKARPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPGK

配列番号 X

軽鎖　(4G7_L1.199)

DIVMTQSPATLSLSPGERATISCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPKLLIYRASNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTIS
SLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS
GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

XENP12782 (CD3_H1.30_L1.47_scFv_His_scFvリンカー(+A))

一本鎖　Fv (CD3_H1.30_L1.47_scFv_His_scFvリンカー(+A))

配列番号 X
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSIRPRAIGGSKPRVAQAVVTQEPSLTVSPGG
TVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWY
SNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

【図５２－３】

図５２Ｃ

配列番号 X
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSIRPRAIGGSKPRVAQAVVTQEPSLTVSPGG
TVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCALWY
SNHWVFGGGTKLTVLGS

XENP12783 (CD3_H1.30_L1.47_scFv_His_scFvリンカー(+B))

一本鎖　Fv (CD3_H1.30_L1.47_scFv_His_scFvリンカー(+B))

配列番号 X
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKGGSGKGGSGKGGSQAVVTQEPSLTVSP
GGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCAL
WYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 X
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKGGSGKGGSGKGGSQAVVTQEPSLTVSP
GGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCAL
WYSNHWVFGGGTKLTVLGS

XENP12784 (CD3_H1.30_L1.47_scFv_His_scFvリンカー(+C))

一本鎖　Fv (CD3_H1.30_L1.47_scFv_His_scFvリンカー(+C))

配列番号 X
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGKGSGGKGSGGKGSQAVVTQEPSLTVSP
GGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCAL
WYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 X
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGKGSGGKGSGGKGSQAVVTQEPSLTVSP
GGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCAL
WYSNHWVFGGGTKLTVLGS

【図５２－４】

図５２Ｄ

XENP12785 (CD3_H1.30_L1.47_scFv_His_scFvリンカー(+D))

一本鎖　Fv (CD3_H1.30_L1.47_scFv_His_scFvリンカー(+D))

配列番号 X
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGKSGGGKSGGGKSQAVVTQEPSLTVSP
GGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCAL
WYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 :X
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGKSGGGKSGGGKSQAVVTQEPSLTVSP
GGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCAL
WYSNHWVFGGGTKLTVLGS

XENP12786 (CD3_H1.30_L1.47_scFv_His_scFvリンカー(+E))

一本鎖　Fv (CD3_H1.30_L1.47_scFv_His_scFvリンカー(+E))

配列番号 X
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKGKSGKGKSGKGKSQAVVTQEPSLTVSP
GGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCAL
WYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 :X
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKGKSGKGKSGKGKSQAVVTQEPSLTVSP
GGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCAL
WYSNHWVFGGGTKLTVLGS

XENP12787 (CD3_H1.30_L1.47_scFv_His_scFvリンカー(+F))

一本鎖　Fv (CD3_H1.30_L1.47_scFv_His_scFvリンカー(+F))

配列番号 :X
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGKSGGKGSGKGGSQAVVTQEPSLTVSP
GGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCAL
WYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

【図５２－５】

図５２Ｅ

配列番号 :X
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGKSGGKGSGKGGSQAVVTQEPSLTVSP
GGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCAL
WYSNHWVFGGGTKLTVLGS

XENP12788 (CD3_H1.30_L1.47_scFv_His_scFvリンカー(+G))

一本鎖 Fv (CD3_H1.30_L1.47_scFv_His_scFvリンカー(+G))

配列番号 :X
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSP
GGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCAL
WYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 :X
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSP
GGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCAL
WYSNHWVFGGGTKLTVLGS

XENP12789 (CD3_H1.30_L1.47_scFv_His_scFvリンカー(+H))

一本鎖 Fv (CD3_H1.30_L1.47_scFv_His_scFvリンカー(+H))

配列番号 :X
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPS
LTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 :X
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPS
LTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGS

【図５２－６】

図５２Ｆ

XENP12790 (CD3_H1.30_L1.47_scFv_His_scFvリンカー(+I))

一本鎖 Fv (CD3_H1.30_L1.47_scFv_His_scFvリンカー(+I))

配列番号 X
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKGKSGKGKSGKGKSGKGKSQAVVTQEPS
LTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

配列番号 X
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKGKSGKGKSGKGKSGKGKSQAVVTQEPS
LTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGS

XENP12791 (4G7_L1.199_H1.227_14AA_リンカー_(-A)_scFv_6X-His)

一本鎖 Fv (4G7_L1.199_H1.227_14AA_リンカー(-A)_scFv_6X-His)

配列番号 X
DIVMTQSPATLSLSPGERATISCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPKLLIYRASNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTIS
SLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGGGTKLEIKSTAGDTHLGGEDFDEVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMH
WVRQAPGGGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFKGRVTISSDKSKSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGTYYYGTRVFDYWGQ
GTLVTVSSSGHHHHHH

配列番号 X
DIVMTQSPATLSLSPGERATISCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPKLLIYRASNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTIS
SLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGGGTKLEIKSTAGDTHLGGEDFDEVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMH
WVRQAPGGGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFKGRVTISSDKSKSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGTYYYGTRVFDYWGQ
GTLVTVSSSG

XENP12792 (4G7_L1.199_H1.227_15AA_リンカー_(-B)_scFv_6X-His)

一本鎖 Fv (4G7_L1.199_H1.227_15AA_リンカー(-B)_scFv_6X-His)

配列番号 X
DIVMTQSPATLSLSPGERATISCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPKLLIYRASNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTIS
SLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGGGTKLEIKGEGGSGEGGSGEGGSEVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYV
MHWVRQAPGGGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFKGRVTISSDKSKSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGTYYYGTRVFDYW
GQGTLVTVSSSGHHHHHH

【図５２－７】

図５２Ｇ

配列番号 :X
DIVMTQSPATLSLSPGERATISCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPKLLIYRASNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTIS
SLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGGGTKLEIKGEGGSGEGGSGEGGSEVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYV
MHWVRQAPGGGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFKGRVTISSDKSKSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGTYYYGTRVFDYW
GQGTLVTVSSSG

XENP12793 (4G7_L1.199_H1.227_15AA_リンカー_(-C)_scFv_6X-His)

一本鎖 Fv (4G7_L1.199_H1.227_15AA_リンカー(-C)_scFv_6X-His)

配配列番号
DIVMTQSPATLSLSPGERATISCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPKLLIYRASNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTIS
SLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGGGTKLEIKGGEGSGGEGSGGEGSEVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYV
MHWVRQAPGGGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFKGRVTISSDKSKSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGTYYYGTRVFDYW
GQGTLVTVSSSGHHHHHH

配列番号 :X
DIVMTQSPATLSLSPGERATISCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPKLLIYRASNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTIS
SLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGGGTKLEIKGGEGSGGEGSGGEGSEVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYV
MHWVRQAPGGGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFKGRVTISSDKSKSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGTYYYGTRVFDYW
GQGTLVTVSSSG

XENP12794 (4G7_L1.199_H1.227_15AA_リンカー_(-D)_scFv_6X-His)

一本鎖 Fv (4G7_L1.199_H1.227_15AA_リンカー(-D)_scFv_6X-His)

配列番号 X
DIVMTQSPATLSLSPGERATISCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPKLLIYRASNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTIS
SLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGGGTKLEIKGGGESGGRESGGGESEVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYV
MHWVRQAPGGGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFKGRVTISSDKSKSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGTYYYGTRVFDYW
GQGTLVTVSSSGHHHHHH

DIVMTQSPATLSLSPGERATISCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPKLLIYRASNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTIS
SLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGGGTKLEIKGGGESGGRESGGGESEVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYV
MHWVRQAPGGGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFKGRVTISSDKSKSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGTYYYGTRVFDYW
GQGTLVTVSSSG

【図５２－８】

図５２Ｈ

XENP12795 (4G7_L1.199_H1.227_15AA_リンカー_(-E)_scFv_6X-His)

一本鎖 Fv (4G7_L1.199_H1.227_15AA_リンカー(-E)_scFv_6X-His)

配列番号 :X
DIVMTQSPATLSLSPGERATISCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPKLLIYRASNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTIS
SLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGGGTKLEIKGEGESGEGESGEGESEVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVM
HWVRQAPGGGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFKGRVTISSDKSKSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGTYYYGTRVFDYWG
QGTLVTVSSSGHHHHHH

配列番号 :X
DIVMTQSPATLSLSPGERATISCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPKLLIYRASNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTIS
SLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGGGTKLEIKGEGESGEGESGEGESEVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVM
HWVRQAPGGGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFKGRVTISSDKSKSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGTYYYGTRVFDYWG
QGTLVTVSSSG

XENP12796 (4G7_L1.199_H1.227_15AA_リンカー_(-F)_scFv_6X-His)

一本鎖 Fv (4G7_L1.199_H1.227_15AA_リンカー(-F)_scFv_6X-His)

配列番号 X
DIVMTQSPATLSLSPGERATISCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPKLLIYRASNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTIS
SLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGGGTKLEIKGGGESGGEGSGEGGSEVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYV
MHWVRQAPGGGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFKGRVTISSDKSKSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGTYYYGTRVFDYW
GQGTLVTVSSSGHHHHH

配列番号 :X
DIVMTQSPATLSLSPGERATISCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPKLLIYRASNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTIS
SLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGGGTKLEIKGGGESGGEGSGEGGSEVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYV
MHWVRQAPGGGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFKGRVTISSDKSKSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGTYYYGTRVFDYW
GQGTLVTVSSSG

XENP12801 (4G7_L1.199_H1.227_15AA_リンカー_(-G)_scFv_6X-His)

一本鎖 Fv (4G7_L1.199_H1.227_15AA_リンカー(-G)_scFv_6X-His)

配列番号 X
DIVMTQSPATLSLSPGERATISCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPKLLIYRASNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTIS
SLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGGGTKLEIKGEGESGEGESGEGESGEGESEVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTF
TSYVMHWVRQAPGGGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFKGRVTISSDKSKSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGTYYYGTRVF
DYWGQGTLVTVSSSGHHHHHH

【図５２－９】

図５２Ｉ

配列番号 X
DIVMTQSPATLSLSPGERATISCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPKLLIYRASNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTIS
SLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGGGTKLEIKGEGESGEGESGEGESGEGESEVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTF
TSYVMHWVRQAPGGGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFKGRVTISSDKSKSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGTYYYGTRVF
DYWGQGTLVTVSSSG

XENP12968 (4G7_H1.227_L1.199_Fab-CD3_H1.30_L1.47_scFv_Fc(216)_IgG1_PVA_/S267K_pI_ISO(-NKV)-pI_ISO(+RR)_L368D/K370S-C220S/S364K/E357Q)

重鎖１ (4G7_H1.227_IgG1_pI_ISO(-)_PVA_/S267K/L368D/K370S/S384N/N392K/M397V)

配列番号 X
EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGGGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFKGRVTISSDKSKST
AYMELSSLRSEDTAVYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV
TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPP
VAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESNGQPENN
YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

重鎖２ (CD3_H1.30_L1.47_scFv_Fc(216)_IgG1_pI_ISO(+RR)_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q)

配列番号 X
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVS
PGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCA
LWYSNHWVFGGGTKLTVLERKSSDKTHTCPRCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFK
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
REQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA
LHNHYTQKSLSLSPGK

軽鎖 (4G7_L1.199)

配列番号 X
DIVMTQSPATLSLSPGERATISCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPKLLIYRASNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTIS
SLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS
GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図５２－１０】

図５２Ｊ

XENP13121 (4G7_H1.227_L1.199_Fab-CD3_H1.30_L1.47_scFv_Fc(216)_IgG1_PVA_/S267K_pI(-)_等配電子_A_L368D/K370S-IgG1_C220S/S364K/E357Q)

重鎖１ (4G7_H1.227_IgG1_pI(-)_等配電子_A_PVA_/S267K/L368D/K370S)

配列番号 X
EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGGGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFKGRVTISSDKSKST
AYMELSSLRSEDTAVYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV
TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPV
AGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDW
LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

重鎖２ (CD3_H1.30_L1.47_scFv_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q)

配列番号 X
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVS
PGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCA
LWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
REQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA
LHNHYTQKSLSLSP

軽鎖 (4G7_L1.199)

配列番号 X
DIVMTQSPATLSLSPGERATISCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPKLLIYRASNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTIS
SLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS
GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図５２－１１】

図５２Ｋ

XENP13122 (4G7_H1.227_L1.199_Fab-CD3_H1.30_L1.47_scFv(GKGGS)3_Fc(216)_IgG1_PVA_/S267K_pI(-)_等配電子_A_L368D/K370S-IgG1_C220S/S364K/E357Q)

重鎖１ (4G7_H1.227_IgG1_pI(-)_等配電子_A_PVA_/S267K/L368D/K370S)

配列番号 X
EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGGGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFKGRVTISSDKSKST
AYMELSSLRSEDTAVYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV
TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPV
AGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDW
LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

重鎖２ (CD3_H1.30_L1.47_scFv(GKGGS)3_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q)

配列番号 X
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKGGSGKGGSGKGGSQAVVTQEPSLTVSP
GGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCAL
WYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE
QMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH
NHYTQKSLSLSPGK

軽鎖 (4G7_L1.199)

配列番号 X
DIVMTQSPATLSLSPGERATISCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPKLLIYRASNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTIS
SLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS
GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE

【図５２－１２】

図５２Ｌ

XENP13123 (4G7_H1.227_L1.199_Fab-CD3_H1.30_L1.47_scFv(GKPGS)3_Fc(216)_IgG1_PVA_/S267K_pI(-)_等配電子_A_L368D/K370S-IgG1_C220S/S364K/E357Q)

重鎖１ (4G7_H1.227_IgG1_pI(-)_等配電子_A_PVA_/S267K/L368D/K370S)

配列番号 X
EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGGGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFKGRVTISSDKSKST
AYMELSSLRSEDTAVYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV
TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPV
AGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDW
LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

重鎖２ (CD3_H1.30_L1.47_scFv(GKPGS)3_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q)

配列番号 X
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSP
GGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCAL
WYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE
QMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH
NHYTQKSLSLSPGK

軽鎖 (4G7_L1.199)

配列番号 X
DIVMTQSPATLSLSPGERATISCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPKLLIYRASNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTIS
SLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS
GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図５２－１３】

図５２M

XENP13124 (4G7_H1.227_L1.199_Fab-CD3_H1.30_L1.47_scFv(GKPGS)4_Fc(216)_IgG1_PVA_/S267K_pI(-)_等配電子_A_L368D/K370S-IgG1_C220S/S364K/E357Q)

重鎖１　(4G7_H1.227_IgG1_pI(-)_等配電子_A_PVA_/S267K/L368D/K370S)

配列番号 X

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGGGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFKGRVTISSDKSKST
AYMELSSLRSEDTAVYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV
TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPV
AGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDW
LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

重鎖２　(CD3_H1.30_L1.47_scFv(GKPGS)4_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q)

配列番号 X

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPS
LTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK

軽鎖　(4G7_L1.199)

配列番号 X

DIVMTQSPATLSLSPGERATISCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPKLLIYRASNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTIS
SLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS
GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図５２－１４】

図５２N

XENP13125 (4G7_H1.227_L1.199_Fab-CD3_H1.30_L1.47_scFv(GKGKS)3_Fc(216)_IgG1_PVA_/S267K_pI(-)_等配電子_A_L368D/K370S-IgG1_C220S/S364K/E357Q)

重鎖１　(4G7_H1.227_IgG1_pI(-)_等配電子_A_PVA_/S267K/L368D/K370S)

配列番号 :X

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGGGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFKGRVTISSDKSKST
AYMELSSLRSEDTAVYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV
TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPV
AGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDW
LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

重鎖２　(CD3_H1.30_L1.47_scFv(GKGKS)3_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q)

配列番号 :X

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKGKSGKGKSGKGKSQAVVTQEPSLTVSP
GGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCAL
WYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE
QMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH
NHYTQKSLSLSPGK

軽鎖　(4G7_L1.199)

配列番号 :X

DIVMTQSPATLSLSPGERATISCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPKLLIYRASNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTIS
SLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS
GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図５２－１５】

図５２O

XENP13126 (4G7_H1.227_L1.199_Fab-CD3_H1.30_L1.47_scFv(GKPGS)4_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等配電子_A_L368D/K370S-IgG1_C220S/PVA_/S267K/E269Q/S364K/E357Q)

重鎖１　(4G7_H1.227_IgG1_pI(-)_等配電子_A_PVA_/S267K/L368D/K370S)

配列番号 :X

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGGGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFKGRVTISSDKSKST
AYMELSSLRSEDTAVYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV
TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPV
AGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDW
LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

重鎖２
(CD3_H1.30_L1.47_scFv(GKPGS)4_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/E269Q/S364K/E357Q)

配列番号 :X

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSK
NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSQAVVTQEPS
LTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEAD
YYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHQDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT
LPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

軽鎖　(4G7_L1.199)

配列番号 :X

DIVMTQSPATLSLSPGERATISCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPKLLIYRASNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTIS
SLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS
GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図５３】

図５３

アミノ酸	pI
アラニン Ala A	6.00
アルギニン Arg R	11.15
アスパラギン Asn N	5.41
アスパラギン酸 Asp D	2.77
システイン Cys C	5.02
グルタミン酸 Glu E	3.22
グルタミン Gln Q	5.65
グリシン Gly G	5.97
ヒスチジン His H	7.47
イソロイシン Ile I	5.94
ロイシン Leu L	5.98
リシン Lys K	9.59
メチオニン Met M	5.74
フェニルアラニン Phe F	5.48
プロリン Pro P	6.30
セリン Ser S	5.68
スレオニン Thr T	5.64
トリプトファン Trp W	5.89
チロシン Tyr Y	5.66
バリン Val V	5.96

【図５４－１】

図５４Ａ

変異	置換(複数含む)の数	pI / pI	pI / WT	WT/ WT	平均デルタpI
G137E/N203D/K274Q/R355Q/K392N/Q419E/K447_	7	6.43	7.14	8.02	-0.79
G137E/N203D/K274Q/R355Q/K392N/Q419E	6	6.58	7.30	8.02	-0.72
G137E/N203D/K274Q/R355Q/K392N/K447_	6	6.58	7.30	8.02	-0.72
G137E/N203D/K274Q/R355Q/Q419E/K447_	6	6.58	7.30	8.02	-0.72
G137E/N203D/K274Q/K392N/Q419E/K447_	6	6.58	7.30	8.02	-0.72
G137E/N203D/R355Q/K392N/Q419E/K447_	6	6.58	7.30	8.02	-0.72
G137E/K274Q/R355Q/K392N/Q419E/K447_	6	6.58	7.30	8.02	-0.72
N203D/K274Q/R355Q/K392N/Q419E/K447_	6	6.58	7.30	8.02	-0.72
G137E/N203D/K274Q/R355Q/K392N	5	6.76	7.46	8.02	-0.63
G137E/N203D/K274Q/R355Q/Q419E	5	6.76	7.46	8.02	-0.63
G137E/N203D/K274Q/R355Q/K447_	5	6.76	7.46	8.02	-0.63
G137E/N203D/K274Q/K392N/Q419E	5	6.76	7.46	8.02	-0.63
G137E/N203D/K274Q/K392N/K447_	5	6.76	7.46	8.02	-0.63
G137E/N203D/K274Q/Q419E/K447_	5	6.76	7.46	8.02	-0.63
G137E/N203D/R355Q/K392N/Q419E	5	6.76	7.46	8.02	-0.63
G137E/N203D/R355Q/K392N/K447_	5	6.76	7.46	8.02	-0.63
G137E/N203D/R355Q/Q419E/K447_	5	6.76	7.46	8.02	-0.63
G137E/N203D/K392N/Q419E/K447_	5	6.76	7.46	8.02	-0.63
G137E/K274Q/R355Q/K392N/Q419E	5	6.76	7.46	8.02	-0.63
G137E/K274Q/R355Q/K392N/K447_	5	6.76	7.46	8.02	-0.63
G137E/K274Q/R355Q/Q419E/K447_	5	6.76	7.46	8.02	-0.63
G137E/K274Q/K392N/Q419E/K447_	5	6.76	7.46	8.02	-0.63
G137E/R355Q/K392N/Q419E/K447_	5	6.76	7.46	8.02	-0.63
N203D/K274Q/R355Q/K392N/Q419E	5	6.76	7.46	8.02	-0.63
N203D/K274Q/R355Q/K392N/K447_	5	6.76	7.46	8.02	-0.63
N203D/K274Q/R355Q/Q419E/K447_	5	6.76	7.46	8.02	-0.63
N203D/K274Q/K392N/Q419E/K447_	5	6.76	7.46	8.02	-0.63
N203D/R355Q/K392N/Q419E/K447_	5	6.76	7.46	8.02	-0.63
K274Q/R355Q/K392N/Q419E/K447_	5	6.76	7.46	8.02	-0.63
G137E/N203D/K274Q/R355Q	4	7.00	7.61	8.02	-0.51
G137E/N203D/K274Q/K392N	4	7.00	7.61	8.02	-0.51
G137E/N203D/K274Q/Q419E	4	7.00	7.61	8.02	-0.51
G137E/N203D/K274Q/K447_	4	7.00	7.61	8.02	-0.51
G137E/N203D/R355Q/K392N	4	7.00	7.61	8.02	-0.51
G137E/N203D/R355Q/Q419E	4	7.00	7.61	8.02	-0.51
G137E/N203D/R355Q/K447_	4	7.00	7.61	8.02	-0.51
G137E/N203D/K392N/Q419E	4	7.00	7.61	8.02	-0.51
G137E/N203D/K392N/K447_	4	7.00	7.61	8.02	-0.51
G137E/N203D/Q419E/K447_	4	7.00	7.61	8.02	-0.51
G137E/K274Q/R355Q/K392N	4	7.00	7.61	8.02	-0.51
G137E/K274Q/R355Q/Q419E	4	7.00	7.61	8.02	-0.51
G137E/K274Q/R355Q/K447_	4	7.00	7.61	8.02	-0.51
G137E/K274Q/K392N/Q419E	4	7.00	7.61	8.02	-0.51
G137E/K274Q/K392N/K447_	4	7.00	7.61	8.02	-0.51
G137E/K274Q/Q419E/K447_	4	7.00	7.61	8.02	-0.51
G137E/R355Q/K392N/Q419E	4	7.00	7.61	8.02	-0.51
G137E/R355Q/K392N/K447_	4	7.00	7.61	8.02	-0.51
G137E/R355Q/Q419E/K447_	4	7.00	7.61	8.02	-0.51
G137E/K392N/Q419E/K447_	4	7.00	7.61	8.02	-0.51
N203D/K274Q/R355Q/K392N	4	7.00	7.61	8.02	-0.51

【図５４－２】

図５４Ｂ

変異	置換(複数含む)の数	pI / pI	pI / WT	WT/ WT	平均デルタpI
N203D/K274Q/R355Q/Q419E	4	7.00	7.61	8.02	-0.51
N203D/K274Q/R355Q/K447_	4	7.00	7.61	8.02	-0.51
N203D/K274Q/K392N/Q419E	4	7.00	7.61	8.02	-0.51
N203D/K274Q/K392N/K447_	4	7.00	7.61	8.02	-0.51
N203D/K274Q/Q419E/K447_	4	7.00	7.61	8.02	-0.51
N203D/R355Q/K392N/Q419E	4	7.00	7.61	8.02	-0.51
N203D/R355Q/K392N/K447_	4	7.00	7.61	8.02	-0.51
N203D/R355Q/Q419E/K447_	4	7.00	7.61	8.02	-0.51
N203D/K392N/Q419E/K447_	4	7.00	7.61	8.02	-0.51
K274Q/R355Q/K392N/Q419E	4	7.00	7.61	8.02	-0.51
K274Q/R355Q/K392N/K447_	4	7.00	7.61	8.02	-0.51
K274Q/R355Q/Q419E/K447_	4	7.00	7.61	8.02	-0.51
K274Q/K392N/Q419E/K447_	4	7.00	7.61	8.02	-0.51
R355Q/K392N/Q419E/K447_	4	7.00	7.61	8.02	-0.51
G137E/N203D/K274Q	3	7.30	7.74	8.02	-0.36
G137E/N203D/R355Q	3	7.30	7.74	8.02	-0.36
G137E/N203D/K392N	3	7.30	7.74	8.02	-0.36
G137E/N203D/Q419E	3	7.30	7.74	8.02	-0.36
G137E/N203D/K447_	3	7.30	7.74	8.02	-0.36
G137E/K274Q/R355Q	3	7.30	7.74	8.02	-0.36
G137E/K274Q/K392N	3	7.30	7.74	8.02	-0.36
G137E/K274Q/Q419E	3	7.30	7.74	8.02	-0.36
G137E/K274Q/K447_	3	7.30	7.74	8.02	-0.36
G137E/R355Q/K392N	3	7.30	7.74	8.02	-0.36
G137E/R355Q/Q419E	3	7.30	7.74	8.02	-0.36
G137E/R355Q/K447_	3	7.30	7.74	8.02	-0.36
G137E/K392N/Q419E	3	7.30	7.74	8.02	-0.36
G137E/K392N/K447_	3	7.30	7.74	8.02	-0.36
G137E/Q419E/K447_	3	7.30	7.74	8.02	-0.36
N203D/K274Q/R355Q	3	7.30	7.74	8.02	-0.36
N203D/K274Q/K392N	3	7.30	7.74	8.02	-0.36
N203D/K274Q/Q419E	3	7.30	7.74	8.02	-0.36
N203D/K274Q/K447_	3	7.30	7.74	8.02	-0.36
N203D/R355Q/K392N	3	7.30	7.74	8.02	-0.36
N203D/R355Q/Q419E	3	7.30	7.74	8.02	-0.36
N203D/R355Q/K447_	3	7.30	7.74	8.02	-0.36
N203D/K392N/Q419E	3	7.30	7.74	8.02	-0.36
N203D/K392N/K447_	3	7.30	7.74	8.02	-0.36
N203D/Q419E/K447_	3	7.30	7.74	8.02	-0.36
K274Q/R355Q/K392N	3	7.30	7.74	8.02	-0.36
K274Q/R355Q/Q419E	3	7.30	7.74	8.02	-0.36
K274Q/R355Q/K447_	3	7.30	7.74	8.02	-0.36
K274Q/K392N/Q419E	3	7.30	7.74	8.02	-0.36
K274Q/K392N/K447_	3	7.30	7.74	8.02	-0.36
K274Q/Q419E/K447_	3	7.30	7.74	8.02	-0.36
R355Q/K392N/Q419E	3	7.30	7.74	8.02	-0.36
R355Q/K392N/K447_	3	7.30	7.74	8.02	-0.36
R355Q/Q419E/K447_	3	7.30	7.74	8.02	-0.36
K392N/Q419E/K447_	3	7.30	7.74	8.02	-0.36
G137E/N203D	2	7.61	7.85	8.02	-0.21

【図５４－３】

図５４Ｃ

変異	置換(複数含む)の数	pI / pI	pI / WT	WT/ WT	平均デルタpI
G137E/K274Q	2	7.61	7.85	8.02	-0.21
G137E/R355Q	2	7.61	7.85	8.02	-0.21
G137E/K392N	2	7.61	7.85	8.02	-0.21
G137E/Q419E	2	7.61	7.85	8.02	-0.21
G137E/K447_	2	7.61	7.85	8.02	-0.21
N203D/K274Q	2	7.61	7.85	8.02	-0.21
N203D/R355Q	2	7.61	7.85	8.02	-0.21
N203D/K392N	2	7.61	7.85	8.02	-0.21
N203D/Q419E	2	7.61	7.85	8.02	-0.21
N203D/K447_	2	7.61	7.85	8.02	-0.21
K274Q/R355Q	2	7.61	7.85	8.02	-0.21
K274Q/K392N	2	7.61	7.85	8.02	-0.21
K274Q/Q419E	2	7.61	7.85	8.02	-0.21
K274Q/K447_	2	7.61	7.85	8.02	-0.21
R355Q/K392N	2	7.61	7.85	8.02	-0.21
R355Q/Q419E	2	7.61	7.85	8.02	-0.21
R355Q/K447_	2	7.61	7.85	8.02	-0.21
K392N/Q419E	2	7.61	7.85	8.02	-0.21
K392N/K447_	2	7.61	7.85	8.02	-0.21
Q419E/K447_	2	7.61	7.85	8.02	-0.21
G137E	1	7.85	7.94	8.02	-0.09
N203D	1	7.85	7.94	8.02	-0.09
K274Q	1	7.85	7.94	8.02	-0.09
R355Q	1	7.85	7.94	8.02	-0.09
K392N	1	7.85	7.94	8.02	-0.09
Q419E	1	7.85	7.94	8.02	-0.09
K447_	1	7.85	7.94	8.02	-0.09

【図５５】

図５５

変異	置換(複数含む)の数	pI / pI	pI / WT	WT/ WT	平均デルタpI
Q196K/P217R/P228R/N276K/H435R	5	8.53	8.32	8.02	0.25
Q196K/P217R/P228R/N276K	4	8.45	8.27	8.02	0.22
Q196K/P217R/P228R/H435R	4	8.45	8.28	8.02	0.22
Q196K/P217R/N276K/H435R	4	8.45	8.27	8.02	0.22
Q196K/P228R/N276K/H435R	4	8.45	8.27	8.02	0.22
P217R/P228R/N276K/H435R	4	8.46	8.28	8.02	0.22
Q196K/P217R/P228R	3	8.37	8.22	8.02	0.17
Q196K/P217R/N276K	3	8.37	8.22	8.02	0.17
Q196K/P217R/H435R	3	8.37	8.22	8.02	0.17
Q196K/P228R/N276K	3	8.37	8.22	8.02	0.17
Q196K/P228R/H435R	3	8.37	8.22	8.02	0.17
Q196K/N276K/H435R	3	8.37	8.22	8.02	0.17
P217R/P228R/N276K	3	8.37	8.22	8.02	0.17
P217R/P228R/H435R	3	8.37	8.22	8.02	0.18
P217R/N276K/H435R	3	8.37	8.22	8.02	0.17
P228R/N276K/H435R	3	8.37	8.22	8.02	0.17
Q196K/P217R	2	8.27	8.16	8.02	0.13
Q196K/P228R	2	8.27	8.16	8.02	0.13
Q196K/N276K	2	8.27	8.16	8.02	0.13
Q196K/H435R	2	8.27	8.16	8.02	0.13
P217R/P228R	2	8.28	8.16	8.02	0.13
P217R/N276K	2	8.27	8.16	8.02	0.13
P217R/H435R	2	8.28	8.16	8.02	0.13
P228R/N276K	2	8.27	8.16	8.02	0.13
P228R/H435R	2	8.28	8.16	8.02	0.13
N276K/H435R	2	8.27	8.16	8.02	0.13
Q196K	1	8.16	8.10	8.02	0.07
P217R	1	8.15	8.10	8.02	0.07
P228R	1	8.16	8.10	8.02	0.07
N276K	1	8.16	8.10	8.02	0.07
H435R	1	8.15	8.10	8.02	0.07

【図５６】

図５６

EUインデックス	108	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120	121	122	123	124	125
Cκ	R	T	V	A	A	P	S	V	F	I	F	P	P	S	D	E	Q	L
Cλ	Q	P	K	A	A	P	S	V	T	L	F	P	P	S	S	E	E	L
EUインデックス	126	127	128	129	130	131	132	133	134	135	136	137	138	139	140	141	142	143
Cκ	K	S	G	T	A	S	V	V	C	L	L	N	N	F	Y	P	R	E
Cλ	Q	A	N	K	A	T	L	V	C	L	I	S	D	F	Y	P	G	A
EUインデックス	144	145	146	147	148	149	150	151	152	153		154	155	156	157	158	159	160
Cκ	A	K	V	Q	W	K	V	D	N	A		L	Q	S	G	N	S	Q
Cλ	V	T	V	A	W	K	A	D	S	S	P	V	K	A	G			V
EUインデックス	161	162	163	164	165	166	167	168	169	170	171	172	173	174	175	176	177	178
Cκ	E	S	V	T	E	Q	D	S	K	D	S	T	Y	S	L	S	S	T
Cλ	E	T	T	T	P	S	K	Q	S	N	N	K	Y	A	A	S	S	Y
EUインデックス	179	180	181	182	183	184	185	186	187	188	189	190	191	192	193	194	195	196
Cκ	L	T	L	S	K	A	D	Y	E	K	H	K	V	Y	A	C	E	V
Cλ	L	S	L	T	P	E	Q	W	K	S	H	R	S	Y	S	C	Q	V
EUインデックス	197	198	199	200	201	202	203	204	205	206	207	208	209	210	211	212	213	214
Cκ	T	H	Q	G	L	S	S	P	V	T	K	S	F	N	R	G	E	C
Cλ	T	H	E	G			S	T	V	E	K	T	V	A	P	T	E	C

【図５７－１】

図５７A

XENP12912 H1.79_L1.48

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKCLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGCGTKLTVLGSHHHHHH

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKCLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGCGTKLTVL

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKCLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGCGTKLTVL

XENP13701 H1.80_L1.49

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGCGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKCPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGCGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKCPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGCGTLVTVSS

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKCPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

【図５７－２】

図５７B

XENP13702 H1.81_L1.50

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSCVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLICGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSCVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLICGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSCVSWFAYWGQGTLVTVSS

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLICGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

XENP13703 H1.81_L1.51

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSCVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGCTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSCVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGCTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSCVSWFAYWGQGTLVTVSS

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGCTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

【図５７－３】

図５７C

XENP13704 H1.82_L1.51

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGCSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGCTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGCSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGCTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGCSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGCTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

XENP13705 H1.83_L1.52

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFCYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRCLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFCYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRCLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFCYWGQGTLVTVSS

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRCLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

【図５７－４】

図５７Ｄ

XENP13706 H1.84_L1.53

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRCAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQCKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRCAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQCKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRCAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQCKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

XENP13707 H1.85_L1.54

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTACYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGCSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTACYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGCSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTACYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGCSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

【図５７－５】

図５７Ｅ

XENP13708 H1.86_L1.55

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYCSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNCRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYCSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNCRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYCSWFAYWGQGTLVTVSS

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNCRAPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

XENP13709 H1.83_L1.56

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFCYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRCPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFCYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRCPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRF
TISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFCYWGQGTLVTVSS

QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRCPGVPARFSGSLLG
GKAALTISGAQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL

XENP	VH ID	VL ID	発現量 (mg/L)	T_m (°C)
12912	H1.79	L1.48	2.70	71.0

【配列表】
2016514463000001.app
【手続補正書】
【提出日】平成27年10月28日(2015.10.28)
【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】

ａ）以下を含有する第一のモノマー：

ｉ）第一の変異ＩｇＧ　Ｆｃドメイン；及び

ｉｉ）共に正荷電ｓｃＦｖリンカーに結合された可変重ドメイン及び可変軽ドメインを備える一本鎖Ｆｖ領域（ｓｃＦｖ）；

ｂ）第二の変異ＩｇＧ　Ｆｃドメインを備える重鎖を備える第二のモノマーであって、前記重鎖が、アミノ酸置換Ｎ２０８Ｄ／Ｑ２９５Ｅ／Ｎ３８４Ｄ／Ｑ４１８Ｅ／Ｎ４２１Ｄを備える、第二のモノマー；及び

ｃ）軽鎖；

を含有するヘテロ二量体抗体であって、

前記第一及び第二の変異Ｆｃドメインが、それぞれ、Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ及びＬ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ；Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ及びＳ３６４Ｋ；Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓ及びＳ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｌ；Ｔ４１１Ｅ／Ｋ３６０Ｅ／Ｑ３６２Ｅ及びＤ４０１Ｋ；Ｌ３６８Ｅ／Ｋ３７０Ｓ及びＳ３６４Ｋ；Ｋ３７０Ｓ及びＳ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ；Ｋ３７０Ｓ及びＳ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑ及びＬ３６８Ｅ／Ｋ３７０Ｓ及びＳ３６４Ｋ／Ｅ３５７

Ｑからなる群から選択されるアミノ酸変異の組み合わせを備える、
ヘテロ二量体抗体。

【請求項２】
前記ｓｃＦｖがＣＤ３に結合する、請求項１に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項３】
前記ｓｃＦｖがＣＤ３に結合し、配列番号４１１を有するｖｈＣＤＲ１、配列番号４１３を有するｖｈＣＤＲ２、配列番号４１６を有するｖｈＣＤＲ３、配列番号４２０を有するｖｌＣＤＲ１、配列番号４２５を有するｖｌＣＤＲ２、及び配列番号４３０を有するｖｌＣＤＲ３を備える配列を有する、請求項１又は２に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項４】
前記ｓｃＦｖの前記可変重（ｖｈ）ドメインが配列番号３９７を有し、前記可変軽（ｖｌ）ドメインが配列番号３９８を有する、請求項１から３のいずれか１項に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項５】
前記ｓｃＦｖが配列番号６４３を有する、請求項１から４のいずれか１項に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項６】
前記第一の変異Ｆｃドメインがアミノ酸置換Ｓ３６４Ｋ／Ｅ３５７Ｑを備え、前記第二の変異Ｆｃドメインがアミノ酸置換Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓを備える、請求項１から４のいずれか１項に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項７】
前記第一の変異Ｆｃドメインがアミノ酸置換３６４Ｋを備え、前記第二の変異Ｆｃドメインがアミノ酸置換Ｌ３６８Ｄ／Ｋ３７０Ｓを備える、請求項１から４のいずれか１項に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項８】
前記第一の変異Ｆｃドメインがアミノ酸置換Ｄ４０１Ｋを備え、前記第二の変異Ｆｃドメインがアミノ酸置換Ｔ４１１Ｅ／Ｋ３６０Ｅ／Ｑ３６２Ｅを備える、請求項１から４のいずれか１項に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項９】
前記第一の変異Ｆｃドメインがアミノ酸置換３６４Ｋを備え、前記第二の変異Ｆｃドメインがアミノ酸置換Ｌ３６８Ｅ／Ｋ３７０Ｓを備える、請求項１から４のいずれか１項に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項１０】
前記第一及び第二の変異Fcドメインが、Ｇ２３６Ｒ／Ｌ３２８Ｒ、Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２３９Ｋ、Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ、Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２３９Ｋ／Ａ３２７Ｇ、Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌ／Ｓ２６７Ｋ／Ａ３２７Ｇ、及びＥ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６ｄｅｌからなる群から選択されるアミノ酸置換を更に備える、請求項１から９のいずれか１項に記載のヘテロ二量体抗体。

【請求項１１】
ａ）請求項１から１０のいずれか１項に記載の第一のモノマーをコードする第一の核酸；
ｂ）請求項１から１０のいずれか１項に記載の第二のモノマーをコードする第二の核酸；
ｃ）軽鎖をコードする第三の核酸、
のそれぞれを備える、核酸組成物。

【請求項１２】
ａ）前記第一の核酸を備える第一の発現ベクター；
ｂ）前記第二の核酸を備える第二の発現ベクター；及び

ｃ）前記第三の核酸を備える第三の発現ベクター；
を備える、請求項１１に記載の核酸組成物。
【請求項１３】
請求項１１又は１２に記載の核酸組成物を備える、宿主細胞。
【請求項１４】
前記核酸が発現される条件下で請求項１３に記載の宿主細胞を培養し、
前記組成物を回収すること、
を備える、組成物を作製する方法。
【請求項１５】
請求項1から１０のいずれか１項に記載の組成物をその必要のある患者に投与することによる、その必要のある患者を治療する方法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/US2014/030634

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, the international search was carried out on the basis of:

   a. (means)

   ☐ on paper

   ☒ in electronic form

   b. (time)

   ☐ in the international application as filed

   ☐ together with the international application in electronic form

   ☒ subsequently to this Authority for the purpose of search

2. ☒ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2014/030634

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-12, 57

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2014/030634

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K16/06 C07K16/28 C07K16/46
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, Sequence Search, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96/27011 A1 (GENENTECH INC [US]) 6 September 1996 (1996-09-06) page 44; table 4	1-12,57
A	EP 2 522 724 A1 (CHUGAI PHARMACEUTICAL CO LTD [JP]) 14 November 2012 (2012-11-14) example 12 page 43, lines 1-3	1-12,57
X	EP 2 009 101 A1 (CHUGAI PHARMACEUTICAL CO LTD [JP]) 31 December 2008 (2008-12-31) paragraphs [0021], [0076] paragraph [0020]	1-12,57
X,P	WO 2013/055809 A1 (XENCOR INC [US]; BERNETT MATTHEW J [US]; MOORE GREGORY L [US]; DESJARL) 18 April 2013 (2013-04-18) paragraph [0010]	57

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
28 August 2014	09/01/2015

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Wagner, René

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2014/030634

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2011/143545 A1 (RINAT NEUROSCIENCE CORP [US]; HO WEIHSIEN [US]; PONS JAUME [US]; RAJPA) 17 November 2011 (2011-11-17) page 37 - lines 12-19 -----	1-12,57

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2014/030634

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9627011 A1	06-09-1996	AU 702737 B2	04-03-1999
		AU 4973396 A	18-09-1996
		BR 9607622 A	09-06-1998
		CA 2211459 A1	06-09-1996
		CN 1176659 A	18-03-1998
		DE 69636831 T2	16-08-2007
		DK 0812357 T3	14-05-2007
		EP 0812357 A1	17-12-1997
		ES 2281080 T3	16-09-2007
		FI 973543 A	28-08-1997
		IL 117274 A	16-07-2000
		JP 3775798 B2	17-05-2006
		JP H11500915 A	26-01-1999
		NO 973982 A	03-11-1997
		NZ 303425 A	29-07-1999
		PT 812357 E	30-04-2007
		US 5731168 A	24-03-1998
		US 5807706 A	15-09-1998
		US 5821333 A	13-10-1998
		US 2002155537 A1	24-10-2002
		US 2007014794 A1	18-01-2007
		US 2010254986 A1	07-10-2010
		US 2013089553 A1	11-04-2013
		WO 9627011 A1	06-09-1996
		ZA 9601635 A	29-08-1997
EP 2522724 A1	14-11-2012	AU 2010336277 A1	16-08-2012
		CA 2785414 A1	30-06-2011
		CN 102770537 A	07-11-2012
		EP 2522724 A1	14-11-2012
		KR 20120123055 A	07-11-2012
		RU 2012131671 A	27-01-2014
		US 2013018174 A1	17-01-2013
		WO 2011078332 A1	30-06-2011
EP 2009101 A1	31-12-2008	EP 2009101 A1	31-12-2008
		JP 5144499 B2	13-02-2013
		JP 2013078313 A	02-05-2013
		US 2009263392 A1	22-10-2009
		WO 2007114325 A1	11-10-2007
WO 2013055809 A1	18-04-2013	AU 2012323287 A1	29-05-2014
		CA 2851534 A1	18-04-2013
		EP 2766392 A1	20-08-2014
		WO 2013055809 A1	18-04-2013
WO 2011143545 A1	17-11-2011	CA 2797981 A1	17-11-2011
		EP 2569337 A1	20-03-2013
		JP 2013529084 A	18-07-2013
		US 2013115208 A1	09-05-2013
		WO 2011143545 A1	17-11-2011

International Application No. PCT/US2014/030634

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-12, 57

   Heterodimeric antibody having a first and second variant Fc region and two antigen binding domains, wherein one of the variant Fc domains comprises an amino acid substitution, as defined in figure 6 (Sub-subgroup A i) a))

   ---

2. claims: 13-18, 25, 56

   Heterodimeric antibody having a first and second Fc region and two antigen binding domains,of which one is an scFv comprising a charged linker and method of producing such heterodimers.(Aub-subgroup A i) b))

   ---

3. claims: 19, 58-74

   Heterodimeric antibody having a first and second variant Fc region and two antigen binding domains, wherein at least one of the variant Fc domains comprises an amino acid substitution as defined in figures 3 and 12. (Subgroup A ii))

   ---

4. claims: 20-24, 26-37, 55

   Heterodimeric antibody having a first and second variant Fc region and two antigen binding domains, wherein at least one antigen binding region is binding to a surface antigen of an immune cell (subgroup A iii))

   ---

5. claims: 38-54

   Compositions comprising an anti-CD3 variable region defined by the CDRs of the variable heavy and light chains (Group B)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			ＦＩ			テーマコード（参考）
Ｃ１２Ｎ	***1/21***	***(2006.01)***	Ｃ１２Ｎ	1/21		４Ｃ０８５
Ｃ１２Ｎ	***5/10***	***(2006.01)***	Ｃ１２Ｎ	5/10		４Ｃ０８６
Ｃ０７Ｋ	***16/28***	***(2006.01)***	Ｃ０７Ｋ	16/28		４Ｃ０８７
Ｃ０７Ｋ	***16/46***	***(2006.01)***	Ｃ０７Ｋ	16/46		４Ｈ０４５
Ａ６１Ｋ	***39/395***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｄ	
Ａ６１Ｋ	***47/42***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	47/42		
Ａ６１Ｋ	***47/48***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	47/48		
Ａ６１Ｋ	***31/7088***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	31/7088		
Ａ６１Ｋ	***48/00***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	48/00		
Ａ６１Ｋ	***35/12***	***(2015.01)***	Ａ６１Ｋ	35/12		

(31)優先権主張番号　61/938,095
(32)優先日　平成26年2月10日(2014.2.10)
(33)優先権主張国　米国(US)
(31)優先権主張番号　61/913,832
(32)優先日　平成25年12月9日(2013.12.9)
(33)優先権主張国　米国(US)
(31)優先権主張番号　61/913,879
(32)優先日　平成25年12月9日(2013.12.9)
(33)優先権主張国　米国(US)
(31)優先権主張番号　61/913,870
(32)優先日　平成25年12月9日(2013.12.9)
(33)優先権主張国　米国(US)
(31)優先権主張番号　61/794,896
(32)優先日　平成25年3月15日(2013.3.15)
(33)優先権主張国　米国(US)
(31)優先権主張番号　PCT/US2014/011549
(32)優先日　平成26年1月14日(2014.1.14)
(33)優先権主張国　米国(US)
(31)優先権主張番号　61/818,153
(32)優先日　平成25年5月1日(2013.5.1)
(33)優先権主張国　米国(US)
(31)優先権主張番号　61/818,344
(32)優先日　平成25年5月1日(2013.5.1)
(33)優先権主張国　米国(US)
(31)優先権主張番号　14/205,248
(32)優先日　平成26年3月11日(2014.3.11)
(33)優先権主張国　米国(US)

(81)指定国　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(72)発明者　ムーア，グレゴリー
アメリカ合衆国，カリフォルニア州　９１０１６，モンロビア，ウエスト　レモン　アベニュー　１１１，ゼンコア　インコーポレイテッド
(72)発明者　デスジャルレイス，ジョン
アメリカ合衆国，カリフォルニア州　９１０１６，モンロビア，ウエスト　レモン　アベニュー　１１１，ゼンコア　インコーポレイテッド
(72)発明者　ラシッド，ルマナ
アメリカ合衆国，カリフォルニア州　９１０１６，モンロビア，ウエスト　レモン　アベニュー　１１１，ゼンコア　インコーポレイテッド
(72)発明者　バーネット，マシュー，ジェイ．
アメリカ合衆国，カリフォルニア州　９１０１６，モンロビア，ウエスト　レモン　アベニュー　１１１，ゼンコア　インコーポレイテッド

Ｆターム(参考) 4B024 AA01 BA44 CA01 CA12 DA01 DA02 DA05 DA11 EA04 GA11
4B064 AG27 CA19 CC24 DA01
4B065 AA01X AA57X AA87X AB01 BA02 CA25 CA44
4C076 AA95 EE41 EE59 FF31 FF34
4C084 AA13 NA13 NA14
4C085 AA13 CC01 CC08 DD62 EE01
4C086 AA01 AA02 EA16 MA01 MA04 NA13 NA14
4C087 AA01 AA02 AA03 BB65 BC83 CA12 NA13 NA14
4H045 AA11 AA20 AA30 BA41 DA76 EA20 FA74