

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7685835号
(P7685835)

(45)発行日 令和7年5月30日(2025.5.30)

(24)登録日 令和7年5月22日(2025.5.22)

(51)国際特許分類		F I	
C 0 7 K	16/08 (2006.01)	C 0 7 K	16/08
C 1 2 N	15/62 (2006.01)	C 1 2 N	15/62 Z
C 1 2 N	15/63 (2006.01)	C 1 2 N	15/63 Z
C 1 2 N	1/15 (2006.01)	C 1 2 N	1/15
C 1 2 N	1/19 (2006.01)	C 1 2 N	1/19
請求項の数 42 (全136頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号 特願2020-529415(P2020-529415)		(73)特許権者 504389991	
(86)(22)出願日 平成30年11月28日(2018.11.28)		ノバルティス アーゲー	
(65)公表番号 特表2021-508439(P2021-508439 A)		スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ 3 5	
(43)公表日 令和3年3月11日(2021.3.11)		(74)代理人 100092783	
(86)国際出願番号 PCT/IB2018/059429		弁理士 小林 浩	
(87)国際公開番号 WO2019/106578		(74)代理人 100095360	
(87)国際公開日 令和1年6月6日(2019.6.6)		弁理士 片山 英二	
審査請求日 令和3年11月26日(2021.11.26)		(74)代理人 100120134	
(31)優先権主張番号 62/593,566		弁理士 大森 規雄	
(32)優先日 平成29年12月1日(2017.12.1)		(74)代理人 100153693	
(33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)		弁理士 岩田 耕一	
(31)優先権主張番号 62/727,168		(72)発明者 アベンド, ヨハンナ	
(32)優先日 平成30年9月5日(2018.9.5)		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 6 0 8, エメリービル, シロン ウェイ	
最終頁に続く		最終頁に続く	
(54)【発明の名称】 ポリオーマウイルス中和抗体			

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

B Kウイルスおよび／またはJ Cウイルスに結合する、単離された抗体またはその抗原結合断片であって、前記抗体または前記断片が、

(i) (a) 配列番号 9 のH C D R 1 (C D R - 相補性決定領域)、(b) 配列番号 1 0 のH C D R 2、および (c) 配列番号 1 1 のH C D R 3、を含む重鎖可変領域、ならびに (d) 配列番号 2 5 のL C D R 1、(e) 配列番号 2 6 のL C D R 2、および (f) 配列番号 2 7 のL C D R 3、を含む軽鎖可変領域；

(i i) (a) 配列番号 1 6 9 のH C D R 1、(b) 配列番号 1 7 0 のH C D R 2、および (c) 配列番号 1 7 1 のH C D R 3、を含む重鎖可変領域、ならびに (d) 配列番号 1 8 5 のL C D R 1、(e) 配列番号 1 8 6 のL C D R 2、および (f) 配列番号 1 8 7 のL C D R 3、を含む軽鎖可変領域；

(i i i) (a) 配列番号 2 0 1 のH C D R 1、(b) 配列番号 2 0 2 のH C D R 2、および (c) 配列番号 2 0 3 のH C D R 3、を含む重鎖可変領域、ならびに (d) 配列番号 2 1 7 のL C D R 1、(e) 配列番号 2 1 8 のL C D R 2、および (f) 配列番号 2 1 9 のL C D R 3、を含む軽鎖可変領域；もしくは

(i v) (a) 配列番号 2 3 3 のH C D R 1、(b) 配列番号 2 3 4 のH C D R 2、および (c) 配列番号 2 3 5 のH C D R 3、を含む重鎖可変領域、ならびに (d) 配列番号 2 4 9 のL C D R 1、(e) 配列番号 2 5 0 のL C D R 2、および (f) 配列番号 2 5 1 のL C D R 3、を含む軽鎖可変領域

を含む、前記単離された抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 2】

B K ウイルスおよび／または J C ウイルスに結合する、単離された抗体またはその抗原結合断片であって、前記抗体または前記断片が、

(i) 配列番号 1 8 を含む重鎖可変領域 (v H)、および配列番号 3 4 を含む軽鎖可変領域 (v L) ；

(i i) 配列番号 1 7 8 を含む重鎖可変領域 (v H)、および配列番号 1 9 4 を含む軽鎖可変領域 (v L) ；

(i i i) 配列番号 2 1 0 を含む重鎖可変領域 (v H)、および配列番号 2 2 6 を含む軽鎖可変領域 (v L) ；もしくは

(v i) 配列番号 2 4 2 を含む重鎖可変領域 (v H)、および配列番号 2 5 8 を含む軽鎖可変領域 (v L)

を含む、前記単離された抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 3】

前記軽鎖可変領域または前記重鎖可変領域のいずれかにわたって少なくとも 9 0 % の同一性を保持する、請求項 1 または 2 に記載の抗体またはその断片。

【請求項 4】

前記軽鎖可変領域または前記重鎖可変領域内の 1、2、3、4 または 5 個の、ただし 1 0 個未満のアミノ酸が、修飾、欠失、または置換されている、請求項 2 に記載の抗体。

【請求項 5】

前記抗体またはその断片が、グリコシル化が減少している、またはグリコシル化されていない、または低フコシル化されている、請求項 1 または 2 に記載の抗体。

【請求項 6】

請求項 1 または 2 に記載の抗体またはその断片を含み、薬学的に許容される担体をさらに含む、医薬組成物。

【請求項 7】

前記薬学的に許容される担体がヒスチジンまたは糖質を含む、請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記糖質がスクロースである、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

請求項 1 または 2 に記載の複数の抗体またはその抗原結合断片を含む医薬組成物であって、前記組成物中の前記抗体または前記断片の少なくとも 0 . 0 5 % が α 2 , 3 - 結合シアル酸残基を有する、請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 0】

請求項 1 または 2 に記載の複数の抗体またはその抗原結合断片を含む医薬組成物であって、前記抗体または前記断片のいずれもがバイセクト型 G l c N A c を含まない、請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 1】

前記組成物が凍結乾燥物として調製される、請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2】

必要とする患者において B K ウイルスまたは J C ウイルス感染を中和する方法に使用するための、請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

前記患者が B K ウイルス尿症または B K ウイルス血症と診断されている、請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

前記患者が J C ウイルス尿症または J C ウイルス血症と診断されている、請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

10

20

30

40

50

必要とする患者においてＢＫウイルスまたはＪＣウイルス関連障害を治療またはその可能性を低減する方法に使用するための医薬組成物であって、前記障害が、腎症、ＢＫＶＡＮ、出血性膀胱炎（ＨＣ）、進行性多巣性白質脳症（ＰＭＬ）、顆粒細胞ニューロン障害（ＧＣＮ）、間質性腎疾患、尿管狭窄症、血管炎、大腸炎、網膜炎、髄膜炎、および免疫再構築炎症反応症候群（ＩＲＩＳ）からなる群より選ばれる少なくとも１種である、請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

前記組成物が注射または注入で投与されるように用いられるものである、請求項 1 2 または 1 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

前記組成物が別の治療剤と組み合わせて投与されるように用いられるものである、請求項 1 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

前記別の治療剤が免疫抑制剤である、請求項 1 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

前記免疫抑制剤が、一リン酸脱水素酵素阻害剤、プリン合成阻害剤、カルシニューリン阻害剤または m T O R 阻害剤である、請求項 1 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 0】

前記免疫抑制剤が、ミコフェノール酸モフェチル（ＭＭＦ）、ミコフェノール酸ナトリウム、アザチオプリン、タクロリムス、シロリムスまたはシクロスポリンである、請求項 1 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 1】

前記別の治療剤が追加の抗ＢＫＶまたはＪＣＶ抗体である、請求項 1 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

前記ＰＭＬが、多発性硬化症、関節リウマチ、または乾癬の治療に関連する、請求項 1 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

多発性硬化症の治療が、ナタリズマブ、フィンゴリモド、フマル酸ジメチル、フマル酸エステル、またはアレムツズマブである、請求項 2 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

前記関節リウマチの治療がリツキシマブを用いる、請求項 2 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

前記乾癬の治療がエファリズマブを用いる、請求項 2 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 6】

薬剤として使用するための、請求項 1 または 2 に記載の抗体またはその断片。

【請求項 2 7】

ＢＫウイルスまたはＪＣウイルス感染の中和に使用するための、請求項 1 または 2 に記載の抗体またはその断片。

【請求項 2 8】

腎症、ＢＫＶＡＮ、出血性膀胱炎（ＨＣ）、進行性多巣性白質脳症（ＰＭＬ）、顆粒細胞ニューロン障害（ＧＣＮ）、間質性腎疾患、尿管狭窄症、血管炎、大腸炎、網膜炎、髄膜炎、および免疫再構築炎症反応症候群（ＩＲＩＳ）の治療またはその可能性の低減に使用するための、請求項 1 または 2 に記載の抗体またはその断片。

【請求項 2 9】

別の治療剤と組み合わせて投与されるように用いられるものである、請求項 2 8 に記載の抗体またはその断片。

【請求項 3 0】

前記別の治療剤が免疫抑制剤である、請求項 2 9 に記載の抗体またはその断片。

【請求項 3 1】

前記免疫抑制剤が、一リン酸脱水素酵素阻害剤、プリン合成阻害剤、カルシニューリン阻害剤またはmTOR阻害剤である、請求項30に記載の抗体またはその断片。

【請求項32】

前記免疫抑制剤が、ミコフェノール酸モフェチル(MMF)、ミコフェノール酸ナトリウム、アザチオプリン、タクロリムス、シロリムスまたはシクロスポリンである、請求項30に記載の抗体またはその断片。

【請求項33】

前記別の治療剤が追加の抗BKV抗体である、請求項29に記載の抗体またはその断片。

【請求項34】

前記PMLが、多発性硬化症、関節リウマチ、または乾癬の治療に関連する、請求項28に記載の抗体またはその断片。

【請求項35】

多発性硬化症の治療が、ナタリズマブ、フィンゴリモド、フマル酸ジメチル、フマル酸エステル、またはアレムツズマブを用いる、請求項34に記載の抗体またはその断片。

【請求項36】

関節リウマチの治療が、リツキシマブを用いる、請求項34に記載の抗体またはその断片。

【請求項37】

前記乾癬の治療がエファリズマブを用いる、請求項34に記載の抗体またはその断片。

【請求項38】

請求項1または2に記載の抗体またはその抗原結合断片をコードする核酸。

【請求項39】

請求項38に記載の核酸を含むベクター。

【請求項40】

請求項39に記載のベクターを含む宿主細胞。

【請求項41】

標識された請求項1または2に記載の抗体またはその抗原結合断片を含む診断試薬。

【請求項42】

前記標識が、放射性標識、フルオロフォア、発色団、イメージング剤、および金属イオンからなる群から選択される、請求項41に記載の診断薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、ポリオーマウイルス感染の治療またはその可能性の低減のための、抗ポリオーマウイルス抗体、抗体断片、およびその使用に関する。

【背景技術】

【0002】

ヒトポリオーマウイルスのうち、最初に同定されたのはBKウイルス(BKV)とJCウイルス(JCV)の2種類であった。これら2種類のポリオーマウイルスは免疫抑制患者から分離され、1971年、Lancet誌の同じ号に掲載された(Gardner et al., Lancet 1971 1:1253-1527、およびPadgett et al., Lancet 1971 1:1257-1260)。ポリオーマウイルスは、正二十面体型非エンベロープの二本鎖DNAウイルスである。ウイルスは、直径が40~45nmであり、88%のタンパク質と12%のDNAで構成されている。

【0003】

BKVゲノムは、長さが約5000塩基対の環状二本鎖DNAであり、3つの主要な区画：初期コード領域、後期コード領域、非コード制御領域を含む。初期コード領域は、3つの制御タンパク質(ラージ腫瘍抗原[TAg]、スモール腫瘍抗原[tAg]、およびトランケート型腫瘍抗原[truncTAg])をコードし、これらは新たに感染した細胞で発現する最初のウイルスタンパク質であり、ウイルスDNAの複製を促進し、良好な

10

20

30

40

50

細胞環境を確立する役割を担う。後期コーディング領域は、ウイルスカプシドを構成する3つの構造タンパク質（VP1、VP2、およびVP3）、ならびにアグノタンパク質をコードするが、ウイルス複製の際の役割は、あまり明らかでない。非コード制御領域には、ゲノムの複製開始点、ならびにウイルス遺伝子産物の発現を駆動する初期および後期プロモーターが含まれる。

【0004】

BKVは、腎臓の上皮細胞、膀胱および尿管（典型的な持続性部位）、扁桃組織およびリンパ球（提唱されている一次感染および播種部位）など、多くの異なる細胞型で検出されている（Chatterjee et al., J. Med. Virol. 2000; 60: 353-362, Goudsmit et al., J. Med. Virol. 1982; 10: 91-99, Heritage et al., J. Med. Virol. 1981; 8: 143-150, Shinohara et al., J. Med. Virol. 1993; 41 (4): 301-305）。BKVの主要な細胞表面受容体は、ガングリオシドGT1b、GD1b、GD3であり、これらはすべて末端 $\alpha 2, 8$ -結合シアル酸を有し、かなり広く分布しており、様々な細胞型の感染を可能にする（Neu et al., PLoS Patholog. 2013; 9 (10): e1103714およびe11003688、また、O'Hara et al., Virus Res. 2014; 189: 208-285を参照のこと）。BKVの非エンベロープ正二十面体型ビリオンは、3つの異なるウイルスタンパク質から構成され、72の五量体で配置された主要ウイルスカプシドタンパク質VP1が360コピーと、非主要ウイルスカプシドタンパク質VP2およびVP3を組み合わせた72コピーがあり、各VP1五量体に1つのVP2またはVP3分子が結合している。移行時、VP1のみが、ビリオン表面に露出し、各五量体は、ガングリオシド受容体に対して5つの低親和性結合部位を有する。VP1五量体が細胞表面上のガングリオシド受容体に結合すると、カベオラを介したエンドサイトーシス経路を通じて内部移行が開始され、続いて、ウイルスが小胞体へ、最後に核へと輸送される（Tsai and Qian, J. Virol. 2010; 84 (19): 9840-9852）。

【0005】

BKVによる感染は本質的に遍在性であり、世界の感染者人口の推定範囲は80~90%である（Knowles W. A., Adv. Exp. Med. Biol. 2006; 577: 19-45）。一次感染は、小児期（すなわち、10歳以前）に最も多く見られ、軽度で非特異的で自己限定的な疾患につながるか、またはまったく無症状である。持続感染は、尿細管の上皮細胞、尿管、および膀胱で確立され、免疫系によって効果的に制御される。免疫適格性の成人の尿中における一過的で無症候性のウイルス排出は、散発的に発生するが、疾患または後遺症は発生しない。ただし、免疫機能の低下は、特に腎または造血幹細胞移植後の免疫抑制の際、BKVの複製が制御不能になり、最終的には、BKV関連腎症（BKVAN）または膀胱の疼痛性疾患である出血性膀胱炎（HC）につながる可能性がある。BKVに対する効果的な抗ウイルス療法はなく、現在の治療基準は免疫抑制の低減であるが、これは急性拒絶反応のリスクを高める。モニタリングおよび予防に対する現在のより積極的なアプローチをもってしても、腎移植患者の最大10%がBKVANを発症し、その患者の15~30%がBKVANによる移植片機能損失を被ることになる。BKウイルス血症の検出時に免疫抑制療法で減量を行っていた患者のうち最大30%が、結果として、急性拒絶反応の発症を経験する。

【0006】

BKVは、1971年（上記）に最初に記載されたが、1990年代になるまで、腎臓移植損傷の原因として、BKVANが文献で報告されたことはなかった（Purighalla et al., Am. J. Kidney Dis. 1995; 26: 671-673、およびRandhawa et al., Transplantation 1999; 67: 103-109）。BKVANの早期管理において、BKの検査で陽性であった患者は深刻な事態を迎え、その50%以上で移植片機能障害および移植片機能損失が見ら

10

20

30

40

50

れた (Hirsch et al., New Engl. J. Med. 2002; 347: 488-496)。BKVの再活性化と複製は、腎移植患者で確立された臨床経過を伴い、まず尿中でウイルスおよびウイルスDNAが検出され (ウイルス尿症)、続いて血流にウイルスが検出され (ウイルス血症)、最後にウイルス複製の結果として腎症および腎機能低下が顕在化することで裏付けられる。通常、移植後の最初の3ヵ月以内に、腎移植患者の全体の約30~40%がウイルス尿症を患い、10~20%がBKウイルス血症を患うことになる (Sawinski and Goral, Nephrol Dial Transplant. 2015; 30: 209-217; Hirsch et al., Am J Transplant. 2013; 13: 136-145; Dharnidharka et al., Pediatr Nephrol. 2011; 26: 1763-1774; Babel et al., Transplantation. 2009; 88: 89-95)。通常、移植後の1年以内に、腎移植患者全体の約1~10%が、BKVANに進行する (Bohl and Brennan, Clin J Am Soc Nephrol. 2007; 2 (Suppl 1): S36-46, Sawinski and Goral, Nephrol Dial Transplant. 2015; 30: 209-217)。腎尿細管上皮細胞におけるBKV複製は、壊死と溶解性破壊を引き起こし、基底膜の剥皮、間質での尿細管液の蓄積、および最終的に間質性線維症と尿細管萎縮に至る (Nickel et al., J. Am. Soc. Nephrol. 1999; 10 (5): 1080-1089)。患者は、腎機能の悪化、尿細管間質性腎炎、尿管狭窄症を呈しうる (Garner et al., Lancet 1971; 1 (7712): 1253-1257、およびHirsch Am. J. Transplant 2002; 2 (1) 25-30)。

【0007】

また、BKVは、免疫不全宿主において、間質性肺炎、網膜炎、髄膜脳炎を引き起こす可能性がある (Replog et al., Clin. Infect. Dis. 2001; 33 (2): 191-202)。造血幹細胞移植 (HSCT) 患者のBKV疾患は、典型的には、重症度は異なるが、出血性膀胱炎 (HC) として顕在化する。ウイルス尿症 (ただし、必ずしもウイルス血症とは限らない) および疼痛性血尿は、HCの臨床症状と関連している。現在の治療基準は、本質的には支持的であり、主に強制水和/利尿と疼痛管理法が含まれる。最も重篤な症例では、輸血、血腫除去が必要であり、場合によっては死に至る。HSCT患者の間では、あらゆる原因のHC (例えば、薬物、放射線、ウイルス) は比較的一般的であるが、BKVに関連するHCは、通常、移植後6ヵ月以内に患者の約10~12%で発生する。HCのウイルス性病因は他にも存在し、小児のHSCT患者では、成人のHSCT患者と比較して、アデノウイルスがより一般的なHCの原因となっている。また、BKウイルスは、臓器移植などの他の免疫不全の状態、およびHIV/AIDS患者において観察されている (Jiang et al., Virol. 2009; 384: 266-273)。

【0008】

現時点で、BKVANの標準的な治療法は、移植片機能障害および移植片機能損傷を防止しようとする免疫抑制の低減である (Wiseman et al., Am. J. Kidney Dis. 2009; 54 (1): 131-142、およびHirsch et al., Transplantation 2005; 79 (1): 1277-1286)。免疫抑制の低減は、ウイルス血症から臨床的腎症に関連した甚大な損傷への進行を阻止するのに役立つものの、これによって急性臓器拒絶反応の危険性が高まるため、その低減に対する安定した臨床的治療計画は存在しない (Brennan et al., Am. J. Transplant 2005; 5 (3): 582-594)。臨床医は、シドホビル、レフルノミド、キノロンなどの治療剤を、免疫抑制剤の低減と組み合わせた使用を報告したが、この方法は効果がなく、追加の副作用を管理する負担を増やした (Randhawa and Brennan Am. J. Transplant 2006; 6 (9): 2000-2005)。そのため、BKVなどのポリーマウイルスを中和し、免疫不全

10

20

30

40

50

宿主で使用されうる治療法の分野において、未対処かつ有用なニーズが存在する。

【0009】

JCウイルス(JCV)は、集団(80%)において広く見られる別のヒトポリオーマウイルスであるが、JCVは一般的に、BKVよりも後に感染する(Padgett et al., J. Infect. Dis. 1973; 127(4): 467-470、および Sabbath et al., J. Infect. Dis. 2002; 186 Suppl. 2: 5180-5186)。初感染後、JCVは、リンパ器官および腎臓で潜伏感染を成立させ、再活性化時、感染したBリンパ球を介して中枢神経系(CNS)に侵入する。一旦CNSに入ると、JCVは、進行性脱髄CNS障害である進行性多巣性白質脳症(PML)を引き起こす。PMLのほとんどの症例は、多発性硬化症(ナタリズマブ、フィンゴリモドなど)または関節リウマチ(リツキシマブなど)の治療に使用される免疫調節療法と関連しており、通常、治療の中断によって疾患の進行が停止する。PMLの進行性の性質を考慮すると、数ヶ月間にわたりJCV中和抗体を投与された患者において、臨床的基準によって、または多発性硬化症のモニタリングにすでに日常的に使用されているMRIによって、数ヶ月間にわたりJCV中和抗体を投与された患者において、有意な改善を文書化できる可能性がある。PMLは、HIV/AIDS患者でも顕在化し、免疫抑制患者においても報告されている(Angstrom et al., Brain 1958; 81(1): 93-111、および Garcia-Suarez et al., Am. J. Hematol. 2005; 80(4): 271-281)。PML患者では、錯乱、精神状態の変化、歩行失調、不全片麻痺、四肢麻痺、視覚変化などの局所神経障害が認められる(Richardson E. P., N. Eng. J. Med. 1961; 265: 815-823)。PML患者の予後は不良であり、HIV/AIDS患者では特に不良である(Antinori et al., J. Neurovirol. 2003; 9 suppl. 1: 47-53)。これは、JCVなどのポリオーマウイルスを中和する治療法の分野において、未対処かつ有用なニーズをさらに強調するものである。

【発明の概要】

【0010】

本開示は、ヒトポリオーマウイルスに対する中和抗体、および／またはその断片、BKウイルスおよび／またはJCウイルスを認識する抗体を対象とする。

【0011】

抗体であって、前記抗体またはその抗原結合断片がBKウイルスおよび／またはJCウイルスに特異的に結合する、抗体。

【0012】

抗体であって、前記抗体またはその抗原結合断片がBKウイルスおよび／またはJCウイルスに特異的に結合する、抗体。一実施形態では、抗体またはその抗原結合断片が、BKV血清型I、BKV血清型II、BKV血清型III、またはBKV血清型IV、あるいは血清型I～IVの組み合わせと結合する。別の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片が、JCウイルスにさらに結合する。

【0013】

抗体であって、前記抗体または抗原結合断片がBKウイルスおよび／またはJCウイルスに特異的に結合する、抗体。一実施形態では、抗体またはその抗原結合断片が、BK血清型Iに結合して中和する。一実施形態では、抗体またはその抗原結合断片が、BKV血清型IおよびBKV血清型IIに結合して中和する。別の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片が、BKV血清型IおよびBKV血清型IIIに結合して中和する。別の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片が、BKV血清型IおよびBKV血清型IVに結合して中和する。別の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片が、BKV血清型IIおよびBKV血清型IVに結合して中和する。別の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片が、BKV血清型IおよびJCウイルスに結合して中和する。好ましい実施形態では、抗体またはその抗原結合断片が、BKV血清型I、II、

ⅠⅠⅠおよびⅠⅤに結合して中和する。さらに、抗体またはその抗原結合断片が、ＢＫⅤ血清型Ⅰ、ⅠⅠ、２３４ⅠⅠⅠおよびⅠⅤ、ならびにＪＣⅤに結合して中和する。

【００１４】

単離された抗体またはその抗原結合断片であって、表２に定める（ｉ）重鎖領域および（ｉｉ）軽鎖領域を含む、単離された抗体またはその抗原結合断片。

【００１５】

単離された抗体であって、前記抗体またはその抗原結合断片が、

（ｉ）（ａ）配列番号９のＨＣＤＲ１（ＣＤＲ－相補性決定領域）、（ｂ）配列番号１０のＨＣＤＲ２、（ｃ）配列番号１１のＨＣＤＲ３、を含む重鎖可変領域、ならびに（ｄ）配列番号２５のＬＣＤＲ１、（ｅ）配列番号２６のＬＣＤＲ２、および（ｆ）配列番号２７のＬＣＤＲ３、を含む軽鎖可変領域と、

10

（ｉｉ）（ａ）配列番号４１のＨＣＤＲ１、（ｂ）配列番号４２のＨＣＤＲ２、（ｃ）配列番号４３のＨＣＤＲ３、を含む重鎖可変領域、ならびに（ｄ）配列番号５７のＬＣＤＲ１、（ｅ）配列番号５８のＬＣＤＲ２、および（ｆ）配列番号５９のＬＣＤＲ３、を含む軽鎖可変領域と、

（ｉｉｉ）（ａ）配列番号７３のＨＣＤＲ１、（ｂ）配列番号７４のＨＣＤＲ２、（ｃ）配列番号７５のＨＣＤＲ３、を含む重鎖可変領域、ならびに（ｄ）配列番号８９のＬＣＤＲ１、（ｅ）配列番号９０のＬＣＤＲ２、および（ｆ）配列番号９１のＬＣＤＲ３、を含む軽鎖可変領域と、

（ｉｖ）（ａ）配列番号１０５のＨＣＤＲ１、（ｂ）配列番号１０６のＨＣＤＲ２、（ｃ）配列番号１０７のＨＣＤＲ３、を含む重鎖可変領域、ならびに（ｄ）配列番号１２１のＬＣＤＲ１、（ｅ）配列番号１２２のＬＣＤＲ２、および（ｆ）配列番号１２３のＬＣＤＲ３、を含む軽鎖可変領域と、

20

（ｖ）（ａ）配列番号１３７のＨＣＤＲ１、（ｂ）配列番号１３８のＨＣＤＲ２、（ｃ）配列番号１３９のＨＣＤＲ３、を含む重鎖可変領域、ならびに（ｄ）配列番号１５３のＬＣＤＲ１、（ｅ）配列番号１５４のＬＣＤＲ２、および（ｆ）配列番号１５５のＬＣＤＲ３、を含む軽鎖可変領域と、

（ｖｉ）（ａ）配列番号１６９のＨＣＤＲ１、（ｂ）配列番号１７０のＨＣＤＲ２、（ｃ）配列番号１７１のＨＣＤＲ３、を含む重鎖可変領域、ならびに（ｄ）配列番号１８５のＬＣＤＲ１、（ｅ）配列番号１８６のＬＣＤＲ２、および（ｆ）配列番号１８７のＬＣＤＲ３、を含む軽鎖可変領域と、

30

（ｖｉｉ）（ａ）配列番号２０１のＨＣＤＲ１、（ｂ）配列番号２０２のＨＣＤＲ２、（ｃ）配列番号２０３のＨＣＤＲ３、を含む重鎖可変領域、ならびに（ｄ）配列番号２１７のＬＣＤＲ１、（ｅ）配列番号２１８のＬＣＤＲ２、および（ｆ）配列番号２１９のＬＣＤＲ３、を含む軽鎖可変領域と、

（ｖｉｉｉ）（ａ）配列番号２３３のＨＣＤＲ１、（ｂ）配列番号２３４のＨＣＤＲ２、（ｃ）配列番号２３５のＨＣＤＲ３、を含む重鎖可変領域、ならびに（ｄ）配列番号２４９のＬＣＤＲ１、（ｅ）配列番号２５０のＬＣＤＲ２、および（ｆ）配列番号２５１のＬＣＤＲ３、を含む軽鎖可変領域と、

（ｘｉ）（ａ）配列番号２６５のＨＣＤＲ１、（ｂ）配列番号２６６のＨＣＤＲ２、（ｃ）配列番号２６７のＨＣＤＲ３、を含む重鎖可変領域、ならびに（ｄ）配列番号２８１のＬＣＤＲ１、（ｅ）配列番号２８２のＬＣＤＲ２、および（ｆ）配列番号２８３のＬＣＤＲ３、を含む軽鎖可変領域と、を含む、単離された抗体。

40

【００１６】

ＣＤＲ内の１つまたは２つのアミノ酸が修飾、欠失、または置換されている抗体。

【００１７】

可変重鎖領域または可変軽鎖領域のいずれかにわたって、少なくとも９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、または９９％の同一性を保持する抗体。

【００１８】

抗体であって、抗体がモノクローナル抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト改変抗体、

50

ヒト抗体、単鎖抗体（s c F v）、または抗体断片である、抗体。

【0019】

単離された抗体またはその抗原結合断片であって、

（i）配列番号18を含む重鎖可変領域（v H）、および配列番号34を含む軽鎖可変領域（v L）と、

（i i）配列番号50を含む重鎖可変領域（v H）、および配列番号66を含む軽鎖可変領域（v L）と、

（i i i）配列番号82を含む重鎖可変領域（v H）、および配列番号98を含む軽鎖可変領域（v L）と、

（i v）配列番号114を含む重鎖可変領域（v H）、および配列番号130を含む軽鎖可変領域（v L）と、

（v）配列番号146を含む重鎖可変領域（v H）、および配列番号162を含む軽鎖可変領域（v L）と、

（v i）配列番号178を含む重鎖可変領域（v H）、および配列番号194を含む軽鎖可変領域（v L）と、

（v i i）配列番号210を含む重鎖可変領域（v H）、および配列番号226を含む軽鎖可変領域（v L）と、

（v i i i）配列番号242を含む重鎖可変領域（v H）、および配列番号258を含む軽鎖可変領域（v L）と、

（i x）配列番号274を含む重鎖可変領域（v H）、および配列番号290を含む軽鎖可変領域（v L）とを含む、単離された抗体またはその抗原結合断片。

【0020】

可変軽鎖領域または可変重鎖領域のいずれかにわたって、少なくとも90、91、92、93、94、95、96、97、98、または99%の同一性を保持する、抗体またはその断片。

【0021】

可変軽鎖または可変重鎖領域内の1、2、3、4または5個の、ただし10個未満のアミノ酸が、修飾、欠失、または置換されている抗体。

【0022】

抗体であって、抗体がモノクローナル抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト改変抗体、ヒト抗体、単鎖抗体（s c F v）、または抗体断片である、抗体。

【0023】

適切なV Hおよび／またはV L遺伝子セグメントに適合する天然シグナル／リーダーペプチド配列を使用する、抗体の単離および産生方法。

【0024】

合成および／または最適化されたシグナル／リーダーペプチド配列を使用して、発現および収率を向上させる、抗体の単離および生産方法。

【0025】

抗体またはその断片が、グリコシル化が減少した、またはグリコシル化されていない、または低フコシル化されている、抗体。

【0026】

抗体またはその断片を含み、薬学的に許容される担体をさらに含む、医薬組成物。

【0027】

薬学的に許容される担体がヒスタジンまたは糖質を含む、医薬組成物。

【0028】

糖質がスクロースである、医薬組成物

【0029】

複数の抗体または抗原結合断片を含む医薬組成物であって、組成物中の抗体の少なくとも0.05%、0.1%、0.5%、1%、2%、3%、5%以上の $\alpha 2, 3$ -結合シアル酸残基を有する、医薬組成物。

10

20

30

40

50

【0030】

複数の抗体または抗原結合断片を含む医薬組成物であって、いずれの抗体もバイセクト型GlcNAcを含まない、医薬組成物。

【0031】

抗体またはその断片を含む医薬組成物であって、組成物が凍結乾燥物として調製される、医薬組成物。

【0032】

BKウイルスまたはJCウイルス感染を中和する方法であって、必要とする患者に有効量の抗体を、注射または注入を介して投与することを含む、方法。

【0033】

必要とする患者がBKウイルス尿症またはBKウイルス血症と診断されている、方法。

【0034】

必要とする患者がJCウイルス尿症またはJCウイルス血症と診断されている、方法。

【0035】

BKウイルスまたはJCウイルス関連障害を治療またはその可能性を低減する方法であって、必要とする患者に有効量の抗体を注射または注入を介して投与することを含み、障害が、腎症、BKVAN、出血性膀胱炎(HC)、進行性多巣性白質脳症(PML)、顆粒細胞ニューロン障害(GCN)、間質性腎疾患、尿管狭窄症、血管炎、大腸炎、網膜炎、髄膜炎、および免疫再構築炎症反応症候群(IRIS)である、方法。

【0036】

抗体または組成物が注射または注入の前に再構成される、方法。

【0037】

抗体または医薬組成物が別の治療剤と組み合わせて投与される、方法。

【0038】

治療剤が免疫抑制剤である、方法。

【0039】

免疫抑制剤が、一リン酸脱水素酵素阻害剤、プリン合成阻害剤、カルシニューリン阻害剤またはmTOR阻害剤である、方法。

【0040】

免疫抑制剤が、ミコフェノール酸モフェチル(MMF)、ミコフェノール酸ナトリウム、アザチオプリン、タクロリムス、シロリムスまたはシクロスポリンである、方法。

【0041】

治療剤が追加の抗VP1抗体である、方法。

【0042】

PMLが、多発性硬化症、関節リウマチ、または乾癬の治療に関連する、方法。

【0043】

多発性硬化症治療が、ナタリズマブ、フィンゴリモド、またはフマル酸ジメチル、フマル酸ジメチル、フマル酸、またはアレムツズマブである、方法。

【0044】

関節リウマチ治療が、リツキシマブである、方法。

【0045】

乾癬治療が、エファリズマブである、方法。

【0046】

薬剤としての使用のための、抗体またはその断片。

【0047】

BKウイルスまたはJCウイルス感染の中和に使用するための、抗体またはその断片。

【0048】

腎症、BKVAN、出血性膀胱炎(HC)、進行性多巣性白質脳症(PML)、顆粒細胞ニューロン障害(GCN)、間質性腎疾患、尿管狭窄症、血管炎、大腸炎、網膜炎、髄膜炎、および免疫再構築炎症反応症候群(IRIS)の治療またはその可能性の低減に使

10

20

30

40

50

用するための抗体またはその断片。

【0049】

別の治療剤と組み合わせて投与される、抗体またはその断片の使用。

【0050】

治療剤が免疫抑制剤である、抗体またはその断片の使用。

【0051】

免疫抑制剤が一リン酸脱水素酵素阻害剤、プリン合成阻害剤、カルシニューリン阻害剤またはmT o r阻害剤である、抗体またはその断片の使用。

【0052】

免疫抑制剤が、ミコフェノール酸モフェチル（MMF）、ミコフェノール酸ナトリウム、アザチオプリン、タクロリムス、シロリムスまたはシクロスポリンである、抗体またはその断片の使用。

【0053】

治療剤が追加の抗B K抗体である、抗体またはその断片の使用。

【0054】

PMLが、多発性硬化症、関節リウマチ、または乾癬の治療に関連する、抗体またはその断片の使用。

【0055】

多発性硬化症治療が、ナタリズマブ、フィンゴリモド、またはフマル酸ジメチル、フマル酸エステル、またはアレムツズマブである、使用。

【0056】

関節リウマチ治療が、リツキシマブである、使用。

【0057】

乾癬治療がエファリズマブである、使用。

【0058】

抗体または抗原結合断片をコードする核酸。

【0059】

核酸を含むベクター。

【0060】

ベクターを含む宿主細胞。

【0061】

標識された抗体またはその抗原結合断片を含む、診断薬。

【0062】

標識が、放射性標識、フルオロフォア、発色団、イメージング剤、および金属イオンからなる群から選択される、診断薬。

【0063】

定義

特に記載しない限り、本明細書で使用される以下の用語および句は、以下の意味を有することが意図される。

【0064】

本明細書で使用する「抗体」という用語は、対応する抗原に非共有結合的、可逆的、および特異的な様式で結合することができる免疫グロブリンファミリーのポリペプチドを意味する。例えば、天然起源のIgG抗体は、ジスルフィド結合により相互接続された、少なくとも2つの重鎖（H）および2つの軽鎖（L）を含む四量体である。各重鎖は重鎖可変領域（本明細書ではVHと略記する）および重鎖定常領域から構成される。重鎖定常領域は、3つのドメイン、CH1、CH2およびCH3から構成される。各軽鎖は軽鎖可変領域（本明細書ではVLと略記する）および軽鎖定常領域から構成される。軽鎖定常領域は、1つのドメインCLから構成される。VH領域およびVL領域は、さらに、相補性決定領域（CDR）と名付けられた超可変性の領域にさらに分割され、これらは、フレームワーク領域（FR）と名付けられた、より保存された領域が散在している。各VHおよ

10

20

30

40

50

びVLは、3つのCDR、およびアミノ末端からカルボキシ末端へ以下の順序で配列された4つのFRから構成される：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、およびFR4。重鎖および軽鎖の可変領域は、抗原と相互作用する結合ドメインを含む。抗体の定常領域は、免疫グロブリンが宿主組織または因子に結合するのを仲介することができ、それらには免疫系の様々な細胞（例えば、エフェクター細胞）および古典的補体系の第1の成分（C1q）が含まれる。

【0065】

「抗体」という用語は、限定されないが、モノクローナル抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、ラクダ抗体、キメラ抗体、および抗イディオタイプ（抗Id）抗体（例えば、本開示の抗体に対する抗Id抗体を含む）を含む。抗体は、任意のアイソタイプ／クラス（例えば、IgG、IgE、IgM、IgD、IgAおよびIgY）、またはサブクラス（例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、およびIgA2）でありうる。

【0066】

「相補性決定ドメイン」または「相補性決定領域」（「CDR」）は、互換的に、VLおよびVHの超可変領域を意味する。CDRは、そのような標的タンパク質に対する特異性を有する抗体鎖の標的タンパク質結合部位である。可変ドメインの約15～20%を構成する各ヒトVLまたはVHには、3つのCDR（CDR1～3、N-末端から順次番号付けられる）が存在する。CDRは、それらの領域および順序によって参照されうる。例えば、「VHCDR1」または「HCDR1」は、両方とも、重鎖可変領域の第1のCDRを意味する。CDRは、標的タンパク質のエピトープに対して構造的に相補的であり、したがって、結合特異性に直接関与する。VLまたはVHの残りの区間、いわゆるフレームワーク領域は、アミノ酸配列の変動が少ない（Kuby, Immunology, 4th ed., Chapter 4. W. H. Freeman & Co., New York, 2000）。

【0067】

CDRおよびフレームワーク領域の位置は、当技術分野で既知の様々な定義、例えばKabab, Chothia, IMGT、およびAbMを使用して決定することができる（例えば、Johnson et al., Nucleic Acids Res., 29: 205-206 (2001)、Chothia and Lesk, J. Mol. Biol., 196: 901-917 (1987)、Chothia et al., Nature, 342: 877-883 (1989)、Chothia et al., J. Mol. Biol., 227: 799-817 (1992)、Lefranc, M. P., Nucleic Acids Res., 29: 207-209 (2001)、Al-Lazikani et al., J. Mol. Biol., 273: 927-748 (1997)を参照のこと）。また、抗原結合部位の定義は、以下に記載されている：Ruiz et al., Nucleic Acids Res., 28: 219-221 (2000)、MacCallum et al., J. Mol. Biol., 262: 732-745 (1996)、Martin et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86: 9268-9272 (1989)、Martin et al., Methods Enzymol., 203: 121-153 (1991)、およびRees et al., In Sternberg M. J. E. (ed.), Protein Structure Prediction, Oxford University Press, Oxford, 141-172 (1996)。組み合わせられたKababおよびChothia番号付けスキームにおいて、いくつかの実施形態では、CDRは、Kabab CDR、Chothia CDR、またはその両方の一部であるアミノ酸残基に対応する。例えば、一部の実施形態において、CDRは、VH中のアミノ酸残基26～35（HC CDR1）、50～65（HC CDR2）、および95～102（HC CDR3）に対応し、例えば、哺乳類VH、例えば、ヒトVHであり：ならびに、VL中のアミノ酸残基24～34（LC CDR1）、50～56（LC CDR2）、および89～97（LC CDR3）に対応し、例えば、哺乳類VL、例えばヒトVLである。IMGTの下では、VH

10

20

30

40

50

中のCDRアミノ酸残基は、約26～35（CDR1）、51～57（CDR2）、および93～102（CDR3）と番号付けられ、VL中のCDRアミノ酸残基は、約27～32（CDR1）、50～52（CDR2）、および89～97（CDR3）と番号付けられている。IMGTの下では、抗体のCDR領域は、プログラムIMGT/DomainsGap Alignを使用して決定することができる。

【0068】

軽鎖および重鎖の両方は、構造的および機能的な相同性の領域に分割される。「定常」および「可変」という用語は機能的に使用される。これに関して、軽鎖（VL）および重鎖（VH）部分の両方の可変ドメインは、抗原認識および特異性を決定することが理解されるであろう。反対に、軽鎖（CL）および重鎖（CH1、CH2、またはCH3）の定常ドメインは、分泌、経胎盤移動度、Fc受容体結合、補体結合などの重要な生物学的特性を付与する。慣習により、定常領域ドメインの番号付けは、抗体の抗原結合部位またはアミノ末端からより遠位になるにつれて増加する。N-末端は可変領域であり、C-末端は定常領域であり、実際に、CH3およびCLドメインはそれぞれ重鎖および軽鎖のカルボキシ末端ドメインを含む。

【0069】

本明細書で使用される「抗原結合断片」という用語は、抗原のエピトープと特異的に相互作用する能力を保持する（例えば、結合、立体障害、安定化／不安定化、空間的分布による）、抗体の1つ以上の部分を意味する。結合断片の例としては、単鎖Fv（scFv）ジスルフィド連結Fv（sdFv）、Fab断片、F（ab'）断片、VL、VH、CL、およびCH1ドメインからなる一価断片；F（ab）2断片、ヒンジ領域においてジスルフィド架橋により連結された2つのFab断片を含む二価断片；VHおよびCH1ドメインからなるFd断片；抗体の単一アームのVLおよびVHドメインからなるFv断片；VHドメインからなるdAb断片（Ward et al., Nature 341:544-546, 1989）；と、単離された相補性決定領域（CDR）、または抗体の他のエピトープ結合断片、が挙げられるが、これらに限定されない。

【0070】

さらに、Fv断片のVLおよびVHの2つのドメインは、別々の遺伝子によってコードされているが、これらは組換え法を使用して、合成リンカーによって結合することができ、VLおよびVH領域がペアになり一価の分子を形成する単一タンパク質鎖として作製することを可能にする（単鎖Fvとして知られ、例えば、Bird et al., Science 242:423-426, 1988、およびHuston et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 85:5879-5883, 1988、を参照のこと）。また、そのような単鎖抗体は、「抗原結合断片」という用語に包含されることが意図される。これらの抗原結合断片は、当業者に既知の従来の技術を用いて得られ、断片は、そのままの抗体と同様に有用性についてスクリーニングされる。

【0071】

抗原結合断片はまた、単ドメイン抗体、マキシボディ、ミニボディ、ナノボディ、イントラボディ、ディアボディ、トリアボディ、テトラボディ、v-NAR、およびビス-scFvに組み込むことができる（例えば、Hollinger and Hudson, Nature Biotechnology 23:1126-1136, 2005を参照のこと）。抗原結合断片は、フィブロネクチン型III（Fn3）のようなポリペプチドを基盤とする足場に移植することができる（フィブロネクチンポリペプチドのモノボディが記載された米国特許第6,703,199号を参照のこと）。

【0072】

抗原結合断片は、単鎖分子に組み込むことができ、それは相補的軽鎖ポリペプチドとともに一对の抗原結合領域を形成する一对のタンデムFvセグメント（VH-CH1-VH-CH1）からなる（Zapata et al., Protein Eng. 8:1057-1062, 1995、および米国特許第5,641,870号）。

【0073】

10

20

30

40

50

本明細書で使用される「モノクローナル抗体」または「モノクローナル抗体組成物」という用語は、実質的に同一のアミノ酸配列を有するまたは同一の遺伝子源から誘導される、抗体および抗原結合断片を含むポリペプチドを意味する。また、この用語は、単分子組成物の抗体分子の調製物を含む。モノクローナル抗体組成物は、特定のエピトープに対する単一の結合特異性および親和性を示す。

【0074】

本明細書で使用される「ヒト抗体」という用語は、フレームワークおよびCDR領域の両方がヒト起源の配列から誘導される可変領域を有する抗体を含む。さらに、抗体が定常領域を含む場合、定常領域は、そのようなヒト配列、例えば、ヒト生殖系列配列または変異版のヒト生殖系列配列から、あるいはヒトフレームワーク配列分析から誘導されたコン

10

【0075】

本開示のヒト抗体は、ヒト配列によってコードされていないアミノ酸残基を含む（例えば、インビトロにおけるランダムまたは部位特異的突然変異またはインビボでの体細胞突然変異により導入される突然変異、あるいは安定性または製造を促進するための保存的置換）。

【0076】

本明細書で使用される「認識する」という用語は、そのエピトープを見つけて相互作用する（例えば、結合する）抗体またはその抗原結合断片を意味し、エピトープは、線状または立体構造的である。「エピトープ」という用語は、本開示の抗体または抗原結合断片が特異的に結合する抗原上の部位を意味する。エピトープは、隣接アミノ酸、またはタンパク質の三次折り畳みによって並置された非隣接アミノ酸の両方から形成されうる。隣接するアミノ酸から形成されるエピトープは、典型的には変性溶媒へ暴露されても保持されるが、三次元的な折り畳みによって形成されるエピトープは、典型的には変性溶媒を用いた処理で失われる。エピトープは、典型的には、特有の空間立体構造において、少なくとも3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14または15個のアミノ酸を含む。エピトープの空間立体構造を決定する方法としては、当該技術分野における技術、例えば、X線結晶学および二次元核磁気共鳴（例えば、Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology, Vol. 66, G. E. Morris, Ed. (1996)を参照のこと）、または電子顕微鏡法が挙げられる。「パラトープ」は、抗原のエピトープを認識する抗体の一部である。

20

30

【0077】

「特異的に結合する」または「選択的に結合する」という語句は、抗原（例えば、タンパク質）と抗体、抗体断片、または抗体由来の結合剤との間の相互作用を説明する文脈で使用される場合、結合反応を意味しており、それは、不均一なタンパク質や生体物質の集合において（例えば、血液、血清、血漿または組織試料のような生物学的試料の中で）、抗原の存在を決定するものである。したがって、特定の指定されたイムノアッセイ条件下では、特定の結合特異性を有する抗体または結合剤は、バックグラウンドの少なくとも2倍で特定の抗原に結合し、実質的に試料中に存在する他の抗原に有意な量で結合しない。一態様では、指定されたイムノアッセイ条件下では、特定の結合特異性を有する抗体または結合剤は、バックグラウンドの少なくとも10倍で特定の抗原と結合し、実質的に試料中に存在する他の抗原と有意な量で結合しない。このような条件下での抗体または結合剤に対する特異的結合は、特定のタンパク質に対するその特異性について、抗体または薬剤が選択されていること必要とする場合がある。この選択は、望むようにまたは適するように、他の種（例えば、マウスまたはラット）または他のサブタイプからの分子と交差反応する抗体を減じることによって達成することができる。あるいは、一部の態様では、抗体または抗体断片が、特定の所望の分子と交差反応するように選択される。

40

【0078】

50

本明細書で使用される「親和性」という用語は、単一の抗原部位における抗体と抗原との間の相互作用の強度を意味する。各抗原性部位内では、抗体「アーム」の可変領域が多数の部位で抗原との弱い非共有結合力を介して相互作用し、相互作用が多いほど強い親和性を示す。

【0079】

「単離された抗体」という用語は、実質的に、異なる抗原特異性を有する他の抗体を含んでいない抗体を意味する。しかしながら、1つの抗原に特異的に結合する単離された抗体は、他の抗原との交差反応性を有しうる。さらに、単離された抗体は、実質的に他の細胞材料および／または化学物質を含まなくてもよい。

【0080】

「対応するヒト生殖系列配列」という用語は、ヒト可変領域アミノ酸配列または部分配列をコードする核酸配列を意味し、これは、ヒト生殖系列免疫グロブリン可変領域配列によってコードされる他のすべての既知のまたは推測された可変領域アミノ酸配列と比較して、参照可変領域アミノ酸配列または部分配列と最も高い決定されたアミノ酸配列同一性を共有する配列である。また、対応するヒト生殖系列配列は、他のすべての評価された可変領域アミノ酸配列と比較して、参照可変領域アミノ酸配列または部分配列と最も高いアミノ酸配列同一性を有する、ヒト可変領域アミノ酸配列または部分配列を意味する。対応するヒト生殖系列配列は、フレームワーク領域のみ、相補性決定領域のみ、フレームワークおよび相補的決定領域、可変セグメント（上に定義した通り）、または可変領域を含む配列または部分配列の他の組み合わせ、でありうる。配列同一性は、本明細書に記載の方法を使用して、例えば、BLAST、ALIGN、または当該技術分野で既知の別の整列アルゴリズムを用いて2つの配列を整列させることで、決定されうる。対応するヒト生殖系列核酸またはアミノ酸配列は、参照可変領域核酸配列またはアミノ酸配列と、少なくとも約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の配列同一性を有しうる。

【0081】

種々のイムノアッセイ形式を使用して、特定のタンパク質と特異的に免疫反応性である抗体を選択することができる。例えば、固相ELISAイムノアッセイは、タンパク質と特異的に免疫反応性である抗体を選択するために日常的に使用される（特異的な免疫反応性を決定するために使用されうるイムノアッセイ形式および条件の記載については、例えば、Harlow & Lane, Using Antibodies, A Laboratory Manual (1998)を参照のこと）。典型的には、特異的または選択的な結合反応は、バックグラウンドシグナルの少なくとも2倍、より典型的には、バックグラウンドの少なくとも10～100倍のシグナルを生成する。

【0082】

「平衡解離定数（KD、M）」という用語は、会合速度定数（Ka、時間⁻¹、M⁻¹）で割った解離速度定数（Kd、時間⁻¹）を意味する。平衡解離定数は、当該技術分野で既知の方法を用いて測定することができる。本開示の抗体は、一般に、約10⁻⁷または10⁻⁸M未満、例えば、約10⁻⁹Mまたは10⁻¹⁰M未満、の平衡解離定数を有し、一部の態様では、10⁻¹¹M、10⁻¹²Mまたは10⁻¹³M未満である。

【0083】

「生物学的利用率」という用語は、患者に投与される所与量の薬物の全身的な利用可能性（すなわち、血液／血漿レベル）を意味する。生物学的利用率は、絶対項であり、投与された投与形態から一般的な循環に達する薬物の時間（速さ）および全量（程度）の両方の測定値を示す。

【0084】

明細書で使用される場合、「本質的に～からなる」という語句は、方法または組成物に含まれる活性薬剤の属または種、ならびに方法または組成物の意図された目的のために不活性な任意の賦形剤を意味する。一部の態様では、「本質的に～からなる」という語句は、本開示の抗B KまたはJ C抗体以外の1つ以上の追加の活性剤の包含を明示的に除外す

10

20

30

40

50

る。一部の態様では、「本質的に〜からなる」という語句は、本開示の抗 B K または J C 抗体および第 2 の同時投与剤以外の 1 つ以上の追加の活性剤を包含することを明示的に除外する。

【0085】

「アミノ酸」という用語は、天然起源のアミノ酸、合成および非天然のアミノ酸、ならびに天然起源のアミノ酸と同様な様式で機能するアミノ酸類似体およびアミノ酸模倣体をいう。天然起源のアミノ酸は、遺伝子コードによってコードされるアミノ酸、ならびに後に修飾されるアミノ酸、例えば、ヒドロキシプロリン、 γ -カルボキシグルタミン酸および O-ホスホセリン、である。アミノ酸類似体は、天然起源のアミノ酸と同じ基本的な化学構造を有する化合物を意味し、すなわち、水素、カルボキシル基、アミノ基、および R 基に結合した α -炭素であり、例えば、ホモセリン、ノルロイシン、メチオニンスルホキシド、メチオニンメチルスルホニウム、が挙げられる。このような類似体は、修飾された R 基（例えば、ノルロイシン）または修飾されたペプチド骨格を有しているが、天然起源のアミノ酸と同じ基本的な化学構造を保持する。アミノ酸模倣体は、アミノ酸の一般的な化学構造とは異なる構造を有する化学化合物を意味するが、天然起源のアミノ酸と同様な様式で機能する。

【0086】

「保存的に修飾された変異体」という用語は、アミノ酸および核酸配列の両方に適用される。特定の核酸配列に関して、保存的に修飾された変異体は、同一または本質的に同一のアミノ酸配列をコードする核酸、あるいは、核酸がアミノ酸配列をコードしない場合、本質的に同一の配列をコードする核酸をいう。遺伝子コードの縮重のために、多数の機能的に同一の核酸は、任意の所与のタンパク質をコードする。例えば、コドン G C A、G C C、G C G、および G C U は、すべて、アミノ酸のアラニンをコードする。したがって、アラニンがコドンによって特定されるあらゆる位置において、コドンは、コードされたポリペプチドを変えることなく、記載された対応するコドンのいずれかに変更されうる。そのような核酸の変異体は、「サイレント変異体」であり、保存的に修飾された変異体の一種である。また、ポリペプチドをコードする本明細書中のすべての核酸配列は、核酸のすべての可能なサイレント変異体を記載する。当業者は、核酸中の各コドン（通常はメチオニンの唯一のコドンである A U G、および通常はトリプトファンの唯一のコドンである T G G を除く）が、機能的に同一の分子を与えるように改変されうることを認識するであろう。したがって、ポリペプチドをコードする核酸の各サイレント変異は、各記載された配列において暗黙的である。

【0087】

ポリペプチド配列について、「保存的に修飾された変異体」は、化学的に類似したアミノ酸とのアミノ酸の置換をもたらすポリペプチド配列への個々の置換、欠失または付加を含む。機能的に類似したアミノ酸を与える保存的置換表は、当該技術分野において既知である。そのような保存的に修飾された変異体は、多型変異体、種間相同体、およびアリルに付加的であり、排除しない。以下の 8 群は、互いに保存的置換体であるアミノ酸を含む：1) アラニン (A)、グリシン (G)；2) アスパラギン酸 (D)、グルタミン酸 (E)；3) アスパラギン (N)、グルタミン (Q)；4) アルギニン (R)、リジン (K)；5) イソロイシン (I)、ロイシン (L)、メチオニン (M)、バリン (V)；6) フェニルアラニン (F)、チロシン (Y)、トリプトファン (W)；7) セリン (S)、トレオニン (T)；8) システイン (C)、メチオニン (M)（例えば、C r e i g h t o n, P r o t e i n s (1984) を参照のこと）。一部の態様では、「保存的配列修飾」という用語は、アミノ酸配列を含む抗体の結合特性を有意には影響または変化させないアミノ酸修飾を意味するために使用される。

【0088】

本明細書で使用される「最適化された」という用語は、生産細胞または生物（一般に、真核細胞、例えば、酵母細胞、ピキア細胞、真菌細胞、トリコデルマ細胞、チャイニーズハムスター卵巣細胞 (C H O) またはヒト細胞) において好ましいコドンを用いてアミノ

10

20

30

40

50

酸配列をコードするように改変されたヌクレオチド配列を意味する。最適化されたヌクレオチド配列は、「親配列」としても知られている最初のヌクレオチド配列によって本来コードされたアミノ酸配列を、完全にまたは可能な限り保持するように設計される。

【0089】

「パーセント同一性」または「パーセント同一」という用語は、2つ以上の核酸またはポリペプチド配列の文脈において、2つ以上の配列または部分配列が同一である程度、を意味する。2つの配列は、比較される領域にわたって、それらが同じアミノ酸またはヌクレオチドの配列を有する場合に、「同一」である。2つの配列が「実質的に同じ」であるとは、以下の配列比較アルゴリズムの1つを用いて、または手動アライメントおよび目視検査による測定によって、比較ウインドウまたは指定領域にわたる最大相関について比較および整理したときに、2つの配列が、同一であるアミノ酸残基またはヌクレオチドの指定されたパーセンテージを有する場合である（すなわち、60%の同一性、任意選択的に、指定された領域にわたって、あるいは指定されていない場合は配列全体にわたって、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、または99%の同一性）。任意選択的に、同一性は、長さが少なくとも約30ヌクレオチド（または10アミノ酸）である領域にわたって存在し、より好ましくは、長さが100～500または1000以上のヌクレオチド（あるいは、20、50、200またはそれ以上のアミノ酸）である領域にわたって存在する。

【0090】

配列比較のために、典型的には、1つの配列を参照配列として作用させて、試験配列と比較する。配列比較アルゴリズムを使用する場合、試験および参照配列をコンピュータに入力し、必要に応じて部分配列座標を指定し、配列アルゴリズムのプログラムパラメータを指定する。既定値のプログラムパラメータを使用することができ、または他のパラメータを指定することができる。次いで、配列比較アルゴリズムは、プログラムパラメータに基づいて、参照配列に対する試験配列のパーセント配列同一性を計算する。

【0091】

本明細書で使用される場合、「比較ウインドウ」は、20～600、通常は約50～約200、より通常は約100～約150からなる群から選択される連続的な位置の数のいずれかのセグメントを参照することを含み、配列は、2つの配列が最適に整理された後、同じ数の隣接する位置の基準配列と比較されうる。比較のための配列のアライメント方法は、当該技術分野において既知である。比較のための最適な配列のアライメントは、例えば、Smith and Waterman, Adv. Appl. Math. 2:482c (1970)の局所相同性アルゴリズムによって、Needleman and Wunsch, J. Mol. Biol. 48:443 (1970)の相同性アライメントアルゴリズムによって、Pearson and Lipman, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:2444 (1988)の類似性検索法によって、これらのアルゴリズムのコンピュータ化実装 (GAP, BESTFIT, FASTA, and TFASTA in the Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, WI)によって、または手動アライメントおよび目視検査（例えば、Brent et al., Current Protocols in Molecular Biology, 2003）を参照のこと）によって、行うことができる。

【0092】

配列同一性および配列類似性を決定するのに適したアルゴリズムの2つの例は、BLASTおよびBLAST2.0アルゴリズムであり、それぞれAltschul et al., Nuc. Acids Res. 25:3389-3402, 1997、およびAltschul et al., J. Mol. Biol. 215:403-410, 1990に記載されている。BLAST分析を実行するためのソフトウェアは、National Center for Biotechnology Informationを通して公的に入手可能である。このアルゴリズムは、最初に、クエリ配列中の長さWの短いワード

を識別することによって、高スコアの配列対 (H S P) を識別することを含み、データベース配列中の同じ長さのワードと整列させたときに、ある正の値の閾値スコア T と一致するかそれを満たす。T は、隣接ワードスコア閾値 (A l t s c h u l ら、上記) と呼ばれる。これらの初期の隣接ワードヒットは、検索を開始するためのシードとして作用し、それらを含むより長い H S P を見出す。ワードヒットは、累積アライメントスコアが増加する限り、各配列に沿って両方向に拡張される。累積スコアは、ヌクレオチド配列については、パラメータ M (整合する残基ペアに対する報酬スコア、常に > 0) および N (不整合の残基に対するペナルティスコア、常に < 0) を使用して計算される。アミノ酸配列については、スコアリングマトリックスを用いて、累積スコアが計算される。各方向におけるワードヒットの拡張は、累積アライメントスコアがその最大獲得値から量 X だけ低下した場合、1 つ以上の負のスコア残基アライメントの蓄積により累積スコアがゼロ以下になる場合、またはいずれかの配列の末端に到達した場合、に停止する。B L A S T アルゴリズムパラメータ W、T および X は、アライメントの感度および速度を決定する。B L A S T N プログラム (ヌクレオチド配列に対して) は、ワード長 (W) が 11、期待値 (E) が 10、M = 5、N = 4、および両鎖の比較を既定値として使用する。アミノ酸配列については、B L A S T P プログラムは、ワード長が 3、期待値 (E) が 10、および B L O S U M 62 スコアリングマトリックス (Henikoff and Henikoff, (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:10915 を参照のこと) アライメント (B) が 50、期待値 (E) が 10、M = 5、N = 4、および両鎖の比較を既定値として使用する。

【0093】

また、B L A S T アルゴリズムは、2 つの配列間の類似性の統計学的分析を行う (例えば、Karlin and Altschul, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-5787, 1993 を参照のこと)。B L A S T アルゴリズムが提供する類似性の 1 つの尺度は、最小の合計確率 (P (N)) であり、2 つのヌクレオチド配列またはアミノ酸配列の間の一致が偶然に起こる可能性の指標を提供する。例えば、試験核酸と対照核酸との比較における最小の合計確率が約 0.2 未満、より好ましくは約 0.01 未満、最も好ましくは約 0.001 未満である場合、核酸は対照配列と類似しているとみなされる。

【0094】

また、2 つのアミノ酸配列間のパーセント同一性は、A L I G N プログラム (version 2.0) に組み込まれた E. Meyers と W. Miller のアルゴリズムを使用して決定することができ (Comput. Appl. Biosci. 4:11-17, 1988)、PAM120 重み残基表、ギャップ長ペナルティが 12、およびギャップペナルティが 4 を用いている。さらに、GCG ソフトウェアパッケージ (University of South Florida から入手可能) の G A P プログラムに組み込まれている Needleman と Wunsch (J. Mol. Biol. 48:444-453, 1970) のアルゴリズムを使用し、2 つのアミノ酸配列のパーセント同一性を決定することができ、B L O S U M 62 マトリックスまたは PAM250 マトリックス、およびギャップ重みが 16、14、12、10、8、6、または 4 および長さ重みが 1、2、3、4、5、または 6 を用いている。

【0095】

上に記載の配列同一性のパーセンテージ以外では、2 つの核酸配列またはポリペプチドが実質的に同一である別の指標は、第 1 の核酸によりコードされたポリペプチドが、第 2 の核酸によりコードされたポリペプチドに対して産生された抗体と免疫学的に交差反応することであり、下記の通りである。したがって、ポリペプチドは、典型的には、例えば、2 つのペプチドが保存的な置換のみにより異なる場合、第 2 のポリペプチドと実質的に同一である。2 つの核酸配列が実質的に同一である別の指標は、以下に示すように、2 つの分子またはそれらの相補が厳しい条件下互いにハイブリダイズすることである。さらに、2 つの核酸配列が実質的に同一であることを示す別の指標は、同じプライマーを使用して

配列を増幅するために使用できることである。

【0096】

「核酸」という用語は、本明細書では、用語「ポリヌクレオチド」と互換的に使用され、デオキシリボヌクレオチドまたはリボヌクレオチドおよびそれらのポリマーを意味し、一本鎖または二本鎖形態のいずれかである。その用語は、既知のヌクレオチド類似体または修飾された骨格残基または連鎖を含む核酸を包含し、それらは合成、天然起源、および非天然起源であり、参照核酸と同様な結合特性を有し、および参照ヌクレオチドと同様な様式で代謝される。そのような類似体の例としては、ホスホロチオエート、ホスホロアミダート、メチルホスホナート、キラルーメチルホスホナート、2-O-メチルリボヌクレオチド、ペプチドー核酸（PNA）などを含むが、これらに限定されない。

10

【0097】

特に明記しない限り、特定の核酸配列は、その保存的に修飾された変異体（例えば、縮重コドン置換）および相補配列、ならびに明示的に示された配列も暗黙的に包含する。具体的には、以下に詳述するように、1つ以上の選択された（またはすべての）コドンの3番目の位置が混合塩基および／またはデオキシイノシン残基で置換されている配列を生成することによって、縮重コドン置換を達成することができる（Batzner et al., (1991) *Nucleic Acid Res.* 19:5081, Ohtsuka et al., (1985) *J. Biol. Chem.* 260:2605-2608、および Rossolini et al., (1994) *Mol. Cell. Probes* 8:91-98）。

20

【0098】

核酸の文脈において、「機能的に連結された」という用語は、2つ以上のポリヌクレオチドセグメント（例えば、DNA）の間の機能的関係を意味する。典型的には、転写調節配列と転写された配列との機能的関係をいう。例えば、プロモーターまたはエンハンサー配列は、適切な宿主細胞または他の発現系におけるコード配列の転写を刺激または調節する場合に、コード配列に作動可能に連結される。一般に、転写された配列に作動可能に連結されたプロモーター転写調節配列は、転写された配列と物理的に隣接しており、すなわち、シス作用性である。しかし、エンハンサーのようないくつかの転写調節配列は、転写が増強するコード配列に近接して物理的に隣接または配置される必要はない。

【0099】

「ポリペプチド」および「タンパク質」という用語は、本明細書では、アミノ酸残基のポリマーを指すために互換的に使用される。この用語は、1つ以上のアミノ酸残基が対応する天然起源のアミノ酸の人工化学的模倣体であるアミノ酸ポリマー、ならびに天然起源のアミノ酸ポリマーおよび非天然起源のアミノ酸ポリマーに適用される。特に明記しない限り、特定のポリペプチド配列は、その保存的に修飾された変異体も暗黙的に包含する。

30

【0100】

「対象」という用語は、ヒトおよび非ヒト動物を含む。非ヒト動物は、すべての脊椎動物、例えば、非ヒト霊長類、ヒツジ、イヌ、ウシ、ニワトリ、両生類、および爬虫類のような、哺乳類および非哺乳類を含む。記載されている場合を除いて、「患者」または「対象」という用語は、本明細書では互換的に使用される。

40

【0101】

「BKV」または「BKウイルス」という用語は、ポリオーマウイルス科、オルトポリオーマウイルス属のメンバーを意味する。ポリオーマウイルスは、約5,000塩基対のゲノムを有する正二十面体型、非エンベロープ、二本鎖DNAウイルスである。それらは、直径が約40~45 nmである（Bennett et al., *Microbes and Infection*. 2012:14(9):672-683）。

【0102】

「JCV」または「JCウイルス」という用語は、ポリオーマウイルス科、オルトポリオーマウイルス属のメンバーを意味する。JCVはBKVに関連しており、約5,000塩基対のゲノムを有する正二十面体型、非エンベロープ、二本鎖DNAウイルスでもある

50

。それらは、直径が約40～45 nmである（John et al., Arch. Virol. 2011; 156 (9) : 1627-1634）。

【0103】

「BKV腎症」または「BKV関連腎症」または「BKVAN」という用語は、BKVによる溶解感染から生じる炎症性間質性腎症を意味し、主に腎尿細管上皮における、ウイルス性細胞変性変容およびウイルス遺伝子の発現を特徴とする。

【0104】

「VP1」という用語は、主要なポリオーマウイルスカプシドのサブユニットタンパク質を意味する。「VP1五量体」は、VP1の5つの単量体から構成される。

【表1-1】

表1-VP1配列

配列名	配列	配列番号
VP1 BKV 血清型 I	MAPTKRKGECPGAAPKKPKPEVQVPKLLIKGGVEVLEVKT GVDAITEVECFLNPEMGDPDENLRGFSCLKSAENDFSSDSP ERKMLPCYSTARIPLPNLNEDLTCGNLLMWEAVTVQTEVI GITSMLNLHAGSQKVHEHGGGKPIQGSNFHFFAVGGDPLE MQGVLMNYRTKYPEGTITPKNPTAQSQVMNTDHKAYLD KNNAYPVECWIPDPSRNENTRYFGTFTGGENVPPVLHVTN TATTVLLDEQGVGPLCKADSLYVSAADICGLFTNSSGTQQ WRGLARYFKIRLRKRSVKNPYPISFLLSDLINRRTQRVDGQ PMYGMESQVEEVRVFDGTERLPGDPMIRYIDKQGQLQT KML	(配列番号1)
VP1 BKV 血清型 II	MAPTKRKGECPGAAPKKPKPEVQVPKLLIKGGVEVLEVKT GVDAITEVECFLNPEMGDPDDNLRGYSLKLTAEAFDSDS PDKKMLPCYSTARIPLPNLNEDLTCGNLLMWEAVTVKTEV IGITSMLNLHAGSQKVHENGKGKPVQGSNFHFFAVGGDPL EMQGVLMNYRTKYPPQGTITPKNPTAQSQVMNTDHKAYL DKNNAYPVECWIPDPSRNENTRYFGTYTGGENVPPVLHVT NTATTVLLDEQGVGPLCKADSLYVSAADICGLFTNSSGTQ QWRGLARYFKIRLRKRSVKNPYPISFLLSDLINRRTQKVDG QPMYGMESQVEEVRVFDGTEQLPGDPMIRYIDRQGQLQ TKMV	(配列番号2)
VP1 BKV 血清型 III	MAPTKRKGECPGAAPKKPKPEVQVPKLLIKGGVEVLEVKT GVDAITEVECFLNPEMGDPDDHLRGYSQHLSAENAFDSDS PDKKMLPCYSTARIPLPNLNEDLTCGNLLMWEAVTVKTEV IGITSMLNLHAGSQKVHENGKGKPVQGSNFHFFAVGGDPL EMQGVLMNYRTKYPPQGTITPKNPTAQSQVMNTDHKAYL DKNNAYPVECWIPDPSKNENTRYFGTYTGGENVPPVLHVT NTATTVLLDEQGVGPLCKADSLYVSAADICGLFTNSSGTQ QWRGLARYFKIRLRKRSVKNPYPISFLLSDLINRRTQKVDG QPMYGMESQVEEVRVFDGTEQLPGDPMIRYIDRQGQLQ TKMV	(配列番号3)

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

VP1 BKV 血清型 IV	MAPTKRKGECPGAAPKKPKPEVQVPKLLIKGGVEVLEVKT GVDAITEVEECFLNPENMGDPDNDLRGYSLRLTAETAFFSDS PDRKMLPCYSTARIPLPNLNEDLTCGNLLMWEAVTVKTEV IGITSMLNLHAGSQKVHENGSGKPIQGSNFHFFAVGGDPLE MQGVLMNYRTKYPEGTVTPKNPTAQSQVMNTDHKAYLD KNNAYPVECWIPDPSRNENTRYFGTYTGGENVPPVLHVTN TATTVLLDEQGVGPLCKADSLYVSAADICGLFTNSSGTQQ WRGLPRYFKIRLRKRSVKNPYPISELLSDLINRRTQRVGQ PMYGMESQVEEVRFVDGTEQLPGDPDMIRYIDRQGQLQT KMOV	(配列番号4)
JCV VP1	MAPTKRKGERKDPVQVPKLLIRGGVEVLEVKTGVDSITEV ECFLTPENMGDPDEHLRGFSKSSISIDTFESDPNKDMLPCYS VARIPLPNLNEDLTCGNILMWEAVTLKTEVIGVTTLNMNVH SNGQATHDNGAGKPVQGTSEHFFSVGGGEALELQGVVFNY RTKYPDGTIFPKNATVQSQVMNTEHKAYLDKNKAYPVEC WVPDPTRNENTRYFGTLTGGENVPPVLHITNTATTVLLDE FGVGPLCKGDNLVLSAVDVCGMFTNRSGSQQWRGLSRYF KVQLRKRRVKNPYPISELLTDLINRRTPRVDGQPMYGMDA QVEEVRFVFEETELPGDPDMMRYVDRYGQLQTKML	(配列番号5)

【0105】

「ウイルス様粒子」または「VLP」は、VP1五量体のウイルスカプシドへの集合体である。VLPは72個のVP1五量体から構成される。VLPは、実際のウイルスと構造的に非常に類似しているが、非主要カプシドタンパク質（VP2、VP3）ならびにウイルスDNAゲノムを欠き、したがって非感染性である。VLPは、ウイルスエピトープとして有用であり、実際のウイルスと同様の形態で提示される。

【0106】

「IC50」（半抑制濃度）とは、ベースラインコントロールと最大可能シグナルとの間の中間（50％）のシグナルを誘起する、特定の抗体の濃度をいう。例えば、IC50は、VP1抗原上の利用可能な結合部位の50％が占有される抗体の濃度である。

【0107】

「EC50」（半有効濃度）は、特定の暴露または処理時間後のベースラインコントロールと最大可能効果との間の中間（50％）の応答を誘導する、特定の抗体の濃度を意味する。例えば、EC50は、ウイルス感染が50％中和される抗体の濃度である。

【0108】

「EC90」は、特定の暴露または処理時間後の最大可能効果の90％に対応する応答を誘導する、特定の抗体の濃度を意味する。例えば、EC90は、ウイルス感染が90％中和される抗体の濃度である。

【0109】

「中和」は、ウイルス遺伝子発現の非存在によって示されるような、宿主細胞のウイルス感染の阻害を意味する。いずれの理論にも支持されることなく、特定の抗体による中和のメカニズムは、ウイルスゲノムを宿主細胞の核に送達する前に、ウイルスカプシドタンパク質と細胞表面受容体との相互作用を阻止すること、または侵入および輸送過程のい

れかの段階の破壊を阻止することを含みうる。

【0110】

本明細書で使用される場合、「治療する」、「治療すること」、または任意の疾患または障害の「治療」という用語は、一態様では、疾患または障害を寛解させる（すなわち、疾患またはその臨床症状の少なくとも1つを、遅延する、または抑止する、または減少させる）ことを意味する。別の態様では、患者が識別できないものを含む少なくとも1つの物理的パラメータを、軽減するまたは寛解することを意味する。さらに別の態様では、「治療する」、「治療すること」、または「治療」とは、物理的に（例えば、識別可能な症状の安定化）、生理学的に（例えば、物理的パラメータの安定化）、またはその両方のいずれかで、疾患または障害を調節することを意味する。

10

【0111】

「可能性を低減させること」という語句は、疾患、感染または障害の発症または進行を遅延させることを意味する。

【0112】

「治療的に許容される量」または「治療的に有効な量」という用語は、互換的に、所望の結果をもたらすのに十分な量を意味する（すなわち、腫瘍サイズの減少、腫瘍増殖の抑制、転移の阻止、ウイルス、細菌、真菌または寄生虫感染の抑制または阻止）。一部の態様では、治療的に許容される量は、望ましくない副作用を誘発しないか、または引き起こさない。治療的に許容される量は、最初に決定することができる低用量を投与し、次いで所望の効果が達成されるまでその用量を漸増的に増加させる。本開示の分子の「予防的に有効な投与量」、および「治療的に有効な投与量」は、それぞれ、ポリオーマウイルス感染に関連する症状を含む疾患症状の発症を阻止する、または重症度の低下をもたらすことができる。

20

【0113】

「同時投与」という用語は、個体の血液中の2つの活性剤の同時存在を意味する。同時投与される活性剤は、同時または順次に送達されうる。

【図面の簡単な説明】

【0114】

【図1】抗体のパネルのELISA結合特性およびウイルス中和能を図示し、各血清型に対するIC50がnMで示されている。

30

【図2A】Kd-制御曲線の4-パラメータフィッティング（低濃度の抗体NOV581に基づく）と、化学量論-制御曲線のフィッティングとを示す。

【図2B】全4種類のBK血清型にわたる3つの抗体について、KdをpMで示す。

【図3A】BKVと交差中和抗体との間の相互作用の低温電子顕微鏡構造を示す。NOV530ポリオーマウイルス交差中和抗体のscFvと複合体化したBKV ST1 VLPの4.24 Å分解能EMマップである。結合している抗体断片（印を付けた領域、黒の矢印）が、カプシド五量体間の接合部のウイルスカプシドの周りに現れる。挿入図：エピトープに結合している単一scFvの拡大図。

【図3B】それぞれ、ウイルス様粒子および抗体鎖の表面およびリボン可視化であり、NOV530に対する4次ウイルスエピトープを含む密度マップ-適合構造モデル。VLPカプシドからの個々のVP1単量体は、それらの各々の五量体中のそれらの幾何学的配向を表すために表示される。エピトープに寄与する隣接する五量体は、「五量体A」（VP1鎖）および「五量体B」と表示されている。VH、重鎖可変ドメインおよびVK、κ軽鎖可変ドメインがそれぞれ表示されている。

40

【図3C】図3Bの拡大であり、重要な接触残基を強調している。

【図3D】BKV ST1上のNOV530エピトープに寄与する位置における、BKVサブタイプ1~4、JCVおよびメルケル細胞ウイルス(MCV) VP1タンパク質のアミノ酸アライメント（番号付け）である。強調された残基は、保存された位置を表し、scFvの半径5 Å以内に位置すると予測される。図3D中の強調された残基316~330は、図3Bに図示されたVP1鎖五量体B₂に対応し一致する。図3E中の強調された

50

残基 169、182～193 は、図 3 B からの五量体 A₄ に対応する。図 3 F 中の強調された残基 59～64、81～87、172～176 および 198～201 は、図 3 B からの五量体 A₃ に対応する。

【図 3 E】上記と同様。

【図 3 F】上記と同様。

【図 3 G】V K-F R 2 に属するチロシン-49（括弧内）を除いて、NOV530 重鎖および軽鎖相補性決定可変領域を示す。太字の残基は、ウイルスアミノ酸から半径 5 Å 以内に位置すると予測される。体細胞的に過剰変異した残基は、変異位置の上の生殖系列アミノ酸によって示される。下線を引いた残基は、V（D）J 組換え過程の際の接合部多様性によって生成される C D R 3 配列を示す。

【図 3 H】上記と同様。

【発明を実施するための形態】

【0115】

本開示は、B K V に結合および中和する抗体、抗体断片（例えば、抗原結合断片）を提供する。さらに、本開示は、所望の薬物動態学的特性および他の望ましい属性を有する抗体を提供し、したがって、B K ウイルス関連腎症（例えば、B K V A N）および／または J C ウイルス関連進行性多巣性白質脳症（P M L）の治療するまたはその可能性を低減するために使用することができる。本開示は、さらに、抗体を含む医薬組成物、ならびに、ポリオーマウイルス感染および関連障害の予防および治療のために、そのような医薬組成物を製造および使用する方法を提供する。

【0116】

抗ポリオーマウイルス抗体

本開示は、B K または J C ウイルスに特異的に結合する抗体および抗体断片（例えば、抗原結合断片）を提供する。本開示の抗体または抗体断片（例えば、抗原結合断片）は、以下の実施例に記載の単離されたヒトモノクローナル抗体またはその断片を含むが、これらに限定されない。

【0117】

ある態様での本開示は、B K または J C ウイルスに特異的に結合する抗体または抗体断片（例えば、抗原結合断片）を提供し、前記抗体または抗体断片（例えば、抗原結合断片）は、配列番号 18、50、82、114、146、178、210、242、および 274（表 2）のアミノ酸配列を有する V H ドメインを含む。本開示はまた、B K または J C ウイルスに特異的に結合する抗体または抗体断片（例えば、抗原結合断片）を提供し、前記抗体または抗体断片（例えば、抗原結合断片）は、表 2 に列挙された V H C D R のいずれかのアミノ酸配列を有する V H C D R を含む。特定の態様では、本開示は、B K または J C ウイルスに特異的に結合する抗体または抗体断片（例えば、抗原結合断片）を提供し、前記抗体は、表 2 に列挙された V H C D R のいずれかのアミノ酸配列を有する 1、2、3 またはそれ以上の V H C D R を含む（または、互換的に、それらからなる）。

【0118】

本開示は、B K または J C ウイルスに特異的に結合する抗体または抗体断片（例えば、抗原結合断片）を提供し、前記抗体または抗体断片（例えば、抗原結合断片）は、配列番号 34、66、98、130、162、194、226、258、および 290（表 2）のアミノ酸配列を有する V L ドメインを含む。本開示はまた、B K または J C ウイルスに特異的に結合する抗体または抗体断片（例えば、抗原結合断片）を提供し、前記抗体または抗体断片（例えば、抗原結合断片）は、表 2 に列挙された V L C D R のいずれかのアミノ酸配列を有する V L C D R を含む。特に、本開示は、B K または J C ウイルスに特異的に結合する抗体または抗体断片（例えば、抗原結合断片）を提供し、前記抗体または抗体断片（例えば、抗原結合断片）は、表 2 に列挙された V L C D R のいずれかのアミノ酸配列を有する 1、2、3 個またはそれ以上の V L C D R を含む（または、互換的に、それらからなる）。

【0119】

本開示の他の抗体または抗体断片（例えば、抗原結合断片）は、変異されたアミノ酸を含むが、表 2 に記載された配列に示された C D R 領域において少なくとも 6 0、7 0、8 0、9 0 または 9 5 % の同一性を有する。一部の態様では、表 2 に記載された配列に示された C D R 領域と比較した場合、C D R 領域において 1、2、3、4 または 5 個以上のアミノ酸が変異していないアミノ酸配列を含む。

【0120】

本開示はまた、V H、V L、全長重鎖、および B K または J C ウイルスに特異的に結合する抗体の全長軽鎖をコードする核酸配列を提供する。このような核酸配列は、哺乳類細胞における発現のために最適化され得る

【表 2 - 1】

表 2：抗ポリオーマウイルス抗体

NOV530		
配列番号6 (組み合わせ)	HCDR1	GGSISGGGYWS
配列番号7 (組み合わせ)	HCDR2	YIYYNRGTYYNPALKS
配列番号8 (組み合わせ)	HCDR3	CVLGGYGSDAFDR
配列番号9 (Kabat)	HCDR1	GGGYWS
配列番号10 (Kabat)	HCDR2	YIYYNRGTYYNPALKS
配列番号11 (Kabat)	HCDR3	CVLGGYGSDAFDR
配列番号12 (Chothia)	HCDR1	GGSISGGGY
配列番号13 (Chothia)	HCDR2	YYNRG
配列番号14 (Chothia)	HCDR3	CVLGGYGSDAFDR
配列番号15 (IMGT)	HCDR1	GGSISGGGY
配列番号16 (IMGT)	HCDR2	IYYNRGT
配列番号17 (IMGT)	HCDR3	ARCVLGGYGSDAFDR
配列番号18	VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISGGGYWSWIRQ HPGKGLEFIGYIYYNRGTYYNPALKSRLTISVDTSKNDPSLK LSSVSAADTAVYYCARCVLGGYGSDAFDRWGQGTITVTVAS

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

配列番号19	DNA VH	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAG CCTTCACAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTG GCTCCATCAGCGGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCG CCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTTCATTGGATACAT ATATTATAATAGGGGCACCTACTACAATCCGGCCCTCAAG AGTCGACTTACCATATCAGTAGACACCTCTAAGAATGACT TCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGAGTGCCGCGGACACGGC CGTGTATTACTGTGCGAGATGTGTCCTTGGTGGCTACGGT TCTGATGCTTTTGATAGGTGGGGCCAAGGGACAACGGTC ACCGTCGCTTCA
配列番号20	重鎖	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISGGYYWSWIRQ HPGKGLEFIGYIYYNRGTYYNPALKSRLTISVDTSKNDFSLK LSSVSAADTAVYYCARCVLG GYGSDAFDRWGQGTTVTVAS ASTKGPSVFPLAPCSRSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPTVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

配列番号21	DNA重鎖	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAG CCTTCACAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTG GCTCCATCAGCGGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCG CCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTTCATTGGATACAT ATATTATAATAGGGGCACCTACTACAATCCGGGCCCTCAAG AGTCGACTTACCATATCAGTAGACACCTCTAAGAATGACT TCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGAGTGCCGCGACACGGC CGTGTATTACTGTGCGAGATGTGTCCTTGGTGGCTACGGT TCTGATGCTTTTGATAGGTGGGGCCAAGGGACAACGGTC ACCGTCGCTTCAGCTTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCC CCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCTGGGGGCACAG CGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACC GGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGG CGTGACACCTTCCCGACTGTCTACAGTCTCAGGACTC TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCT TGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGC CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCCCAAG AGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCAGCC CCAGAGCTGCTGGGCGGACCCCTCCGTGTTCTGTTCCCCC CCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGGACCCCCG AGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAGGACC CAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG TGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACA ACAGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGC ACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAATACAAGTGCAAGG TCTCCAACAAGGCCCTGCCAGCCCCATCGAAAAGACCA TCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCACGGGAGCCCCAGGTGT ACACCCTGCCCCCCTCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACC AGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAG CGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGA GAACAACCTACAAGACCACCCCCCAGTGCTGGACAGCGA CGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAA GTCCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTAGCTGCAGCGT GATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAG CCTGAGCCTGTCCCCCGCAAG
--------	-------	--

10

20

30

40

50

【表 2 - 4】

配列番号22 (組み合わせ)	LCDR1	RASQSVSSHLA
配列番号23 (組み合わせ)	LCDR2	DASSRAN
配列番号24 (組み合わせ)	LCDR3	QQRSSWPPSLT
配列番号25 (Kabat)	LCDR1	RASQSVSSHLA
配列番号26 (Kabat)	LCDR2	DASSRAN
配列番号27 (Kabat)	LCDR3	QQRSSWPPSLT
配列番号28 (Chothia)	LCDR1	SQSVSSH
配列番号29 (Chothia)	LCDR2	DAS
配列番号30 (Chothia)	LCDR3	RSSWPPSL
配列番号31 (IMGT)	LCDR1	QSVSSH
配列番号32 (IMGT)	LCDR2	DASSRANGIP
配列番号33 (IMGT)	LCDR3	QQRSSWPPSLT
配列番号34	VL	EIVLTQSPVTL _{SL} SPGERAILS _{CR} ASQSVSSHLAWY _Q QKPGQ APRL _{LI} YDASSRANGIPARFSGSGSGTD _{FTL} TISSLAPEDFAV YYCQQRSSWPPSLTFGGGTKVEIR
配列番号35	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCCCCAGTCACCCTGTCTTTGT CTCCAGGGGAAAGAGCCATCCTCTCCTGTAGGGCCAGTC AGAGTGTTAGCAGCCACTTAGCCTGGTACCAACAGAAGC CTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAG CAGGGCCAATGGCATCCCAGCCAGGTTCA GTGGCAGTGG GTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGCG CCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCGTAGCA GCTGGCCTCCGTCCCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAGA

10

20

30

40

50

【表 2 - 5】

配列番号36	軽鎖	EIVLTQSPVTLSPGERAILSCRASQSVSSHLAWYQQKPGQ APRLIIYDASSRANGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLAPEDFAV YYCQQRSSWPPSLTFGGGTKVEIRRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
配列番号37	DNA軽鎖	GAAATTGTGTTGACACAGTCCCCAGTCACCCTGTCTTTGT CTCCAGGGGAAAGAGCCATCCTCTCCTGTAGGGCCAGTC AGAGTGTTAGCAGCCACTTAGCCTGGTACCAACAGAAGC CTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAG CAGGGCCAATGGCATCCCAGCCAGGTTCA GTGGCAGTGG GTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGCG CCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCGTAGCA GCTGGCCTCCGTCCTCACTTTTCGGCGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAGACGAAGTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATC TTCCCGCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCT CTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGC CAAAGTACAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGG CAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGG ACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCA AGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGG TGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCT TCAACAGGGGCGAGTGC

10

20

NOV399		
配列番号38 (組み合わせ)	HCDR1	GFIFRSYMMN
配列番号39 (組み合わせ)	HCDR2	YISGSGGTKYYVDSVKG
配列番号40 (組み合わせ)	HCDR3	DLDCSGGTCYDGMDV
配列番号41 (Kabat)	HCDR1	SYMMN
配列番号42 (Kabat)	HCDR2	YISGSGGTKYYVDSVKG
配列番号43 (Kabat)	HCDR3	DLDCSGGTCYDGMDV
配列番号44 (Chothia)	HCDR1	GFIFRSY
配列番号45 (Chothia)	HCDR2	SGSGGT

30

40

50

【表 2 - 6】

配列番号46 (Chothia)	HCDR3	DLDCSGGTCYDGMDV
配列番号47 (IMGT)	HCDR1	GFTFRSYM
配列番号48 (IMGT)	HCDR2	ISGSGGTK
配列番号49 (IMGT)	HCDR3	ARDLDCSGGTCYDGMDV
配列番号50	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSYM MNVWRQAPGKGLEWVSYISGSGGTKYYVDSVK GRFTISRDN AKNSLYLQMHS LRAEDTAVYYCAR DLDCSGGTCYDGMDVWGQGTTVTVSS
配列番号51	DNA VH	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCGGGGGGAGGCTT GGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTG TGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGGAGTTATAT GATGAATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGG GGCTGGAGTGGGTTTCATATATTAGTGGTAGTG GTGGAACCAAATACTACGTAGACTCTGTGAAG GGCCGATTCACCATATCCAGAGACAACGCCAA GAACTCACTGTATCTGCAAATGCACAGCCTGAG AGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGA GAGATCTCGATTGCAGTGGTGGGACCTGCTACG ACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACG GTCACCGTCTCCTCA
配列番号52	重鎖	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSYM MNVWRQAPGKGLEWVSYISGSGGTKYYVDSVK GRFTISRDN AKNSLYLQMHS LRAEDTAVYYCAR DLDCSGGTCYDGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

【表 2 - 7】

配列番号53	DNA重鎖	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCGGGGGGAGGCTT GGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTG TGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGGAGTTATAT GATGAATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGG GGCTGGAGTGGGTTTCATATATTAGTGGTAGTG GTGGAACCAAATACTACGTAGACTCTGTGAAG GGCCGATTCACCATATCCAGAGACAACGCCAA GAACTCACTGTATCTGCAAATGCACAGCCTGAG AGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGA GAGATCTCGATTGCAGTGGTGGGACCTGCTACG ACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACG GTCACCGTCTCCTCAGCTTCCACCAAGGGCCCA TCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGC ACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCT GGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCA GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTG CCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATC TGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAA GGTGGACAAGAGAGTGGAGCCCAAGAGCTGCG ACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCAGCCC CAGAGCTGCTGGGCGGACCCTCCGTGTTCTGT TCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCA GCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTT CAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACA ACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTAC AACAGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGAC CGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGG AATACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCCCTG CCAGCCCCATCGAAAAGACCATCAGCAAGGC CAAGGGCCAGCCACGGGAGCCCCAGGTGTACA CCCTGCCCCCCTCCCGGGAGGAGATGACCAAG AACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGC TTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA
--------	-------	---

10

20

30

40

50

【表 2 - 8】

		GAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACACTACAAGA CCACCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGC TTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAG TCCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTG CAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACT ACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCCGGC AAG
配列番号54 (組み合わせ)	LCDR1	SGDKLG NKYVY
配列番号55 (組み合わせ)	LCDR2	QHTKRPS
配列番号56 (組み合わせ)	LCDR3	QAWDSSIVI
配列番号57 (Kabat)	LCDR1	SGDKLG NKYVY
配列番号58 (Kabat)	LCDR2	QHTKRPS
配列番号59 (Kabat)	LCDR3	QAWDSSIVI
配列番号60 (Chothia)	LCDR1	DKLG NKY
配列番号61 (Chothia)	LCDR2	QHT
配列番号62 (Chothia)	LCDR3	WDSSIV
配列番号63 (IMGT)	LCDR1	KLGNKY
配列番号64 (IMGT)	LCDR2	QHT
配列番号65 (IMGT)	LCDR3	QAWDSSIVI
配列番号66	VL	SYELTQPPSVSVSPGQTATITCSGDKLG NKYVYW FQHRPGQSPVLVIYQHTKRPSGIPERFSGSNSGNT ATLTISGTQAMDEADYYCQAWDSSIVIFGGGTKL TVL
配列番号67	DNA VL	TCCTATGAGCTGACTCAGCCACCCTCAGTGTC GTGTCCCCCTGGACAGACAGCCACCATCACCTGC TCTGGAGATAAATTGGGTAATAAATATGTTTAC TGGTTTCAGCACAGGCCAGGCCAGTCCCCCTGTG CTGGTCATCTATCAACATACCAAGCGGCCCTCA GGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACCTCT GGGAACACAGCCACTCTGACCATCAGCGGGAC CCAGGCTATGGATGAGGCTGACTATTACTGTCA GGCGTGGGACAGTAGCATTGTGATATTCGGCG GAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA

10

20

30

40

50

【表 2 - 9】

配列番号68	軽鎖	SYELTQPPSVSVSPGQTATITCSGDKLGNKYVYW FQHRPGQSPVLVIYQHTKRPSGIPERFSGSNSGNT ATLTISGTQAMDEADYYCQAWDSSIVFGGGTKL TVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISD FYPGAIVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNK YAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKT VAPTECS
配列番号69	DN軽鎖	TCCTATGAGCTGACTCAGCCACCCTCAGTGTCC GTGTCCCCTGGACAGACAGCCACCATCACCTGC TCTGGAGATAAATTGGGTAATAAATATGTTTAC TGGTTTCAGCACAGGCCAGGCCAGTCCCCTGTG CTGGTCATCTATCAACATACCAAGCGGCCCTCA GGGATCCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACCTCT GGGAACACAGCCACTCTGACCATCAGCGGGAC CCAGGCTATGGATGAGGCTGACTATTACTGTCA GGCGTGGGACAGTAGCATTGTGATATTGGCG GAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTCAGCCC AAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCTCGCCC TCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCAC ACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGG AGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCA GCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACA CCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCCGC CAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCCGAGCAGT GGAAGAGCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTC ACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAGAAAACCGT GGCCCCCACCGAGTGCAGC
NOV567		
配列番号70 (組み合わせ)	HCDR1	GYTFTAYYMH
配列番号71 (組み合わせ)	HCDR2	WINPNTGVTNFAQKFQG
配列番号72 (組み合わせ)	HCDR3	DRDASMASYYYYGMDV
配列番号73 (Kabat)	HCDR1	AYYMH
配列番号74 (Kabat)	HCDR2	WINPNTGVTNFAQKFQG

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 0】

配列番号75 (Kabat)	HCDR3	DRDASMASYYYYGMDV
配列番号76 (Chothia)	HCDR1	GYTFTAY
配列番号77 (Chothia)	HCDR2	NPNTGV
配列番号78 (Chothia)	HCDR3	DRDASMASYYYYGMDV
配列番号79 (IMGT)	HCDR1	GYTFTAYY
配列番号80 (IMGT)	HCDR2	INPNTGVT
配列番号81 (IMGT)	HCDR3	ARDRDASMASYYYYGMDV
配列番号82	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTAYY MHWVRQAPGQGLEWMGWNPNTGVTNFAQKFQ GRVTMTRDTSIGTAYIELSWLRSDDTAVYYCARD RDASMASYYYYGMDVWGQGTTVTVSS
配列番号83	DNA VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGT GAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCT GCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCGCCTATT ATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAA GGGCTTGAGTGGATGGGCTGGATCAACCCTAA CACTGGTGTCAAACTTTGCACAGAAGTTTCA GGGCAGGGTCACCATGACCAGGGACACGTCCA TCGGCACAGCCTACATTGAATTGAGCTGGCTGA GATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGA GGGATAGGGATGCATCTATGGCCTCCTACTACT ACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACC ACGGTCACCGTCTCCTCA

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 1】

配列番号84	重鎖	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTAYY MHWVRQAPGQGLEWMGWINPNTGVTNFAQKFQ GRVTMTRDTSIGTAYIELSWLRSDDTAVYYCARD RDASMASYYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGP SVFPLAPCSRSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
--------	----	--

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 2】

配列番号85	DNA重鎖	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGT GAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCT GCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCGCCTATT ATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCCTGGACAA GGGCTTGAGTGGATGGGCTGGATCAACCCTAA CACTGGTGTACAAAACCTTGCACAGAAGTTTCA GGGCAGGGTCACCATGACCAGGGACACGTCCA TCGGCACAGCCTACATTGAATTGAGCTGGCTGA GATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGA GGGATAGGGATGCATCTATGGCCTCCTACTACT ACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACC ACGGTCACCGTCTCCTCAGCTTCCACCAAGGGC CCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGG AGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGAC GGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCG GCGTGACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCT CAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCG TGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACA TCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCCCAAGAGCTG CGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCAGC CCCAGAGCTGCTGGGCGGACCCTCCGTGTTCT GTTCCCCCCTAAGCCCAAGGACACCCTGATGAT CAGCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCACGAGGACCCAGAGGTGAAG TTCAACTGGTACGTGGACGCGTGGAGGTGCA CAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGT ACAACAGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTG ACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAA GGAATACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCCC TGCCAGCCCCATCGAAAAGACCATCAGCAAG GCCAAGGGCCAGCCACGGGAGCCCCAGGTGTA CACCTGCCCCCTCCCGGAGGAGATGACCA AGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAG GGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGG
--------	-------	--

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 3】

		GAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACACTACAA GACCACCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCA GCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACA AGTCCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGC TGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCA CTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCCG GCAAG
配列番号86 (組み合わせ)	LCDR1	SGSSSNIGNNYVS
配列番号87 (組み合わせ)	LCDR2	DNYKRPS
配列番号88 (組み合わせ)	LCDR3	GTWDRSLSAVV
配列番号89 (Kabat)	LCDR1	SGSSSNIGNNYVS
配列番号90 (Kabat)	LCDR2	DNYKRPS
配列番号91 (Kabat)	LCDR3	GTWDRSLSAVV
配列番号92 (Chothia)	LCDR1	SSSNIGNNY
配列番号93 (Chothia)	LCDR2	DNY
配列番号94 (Chothia)	LCDR3	WDRSLSAV
配列番号95 (IMGT)	LCDR1	SSNIGNNY
配列番号96 (IMGT)	LCDR2	DNY
配列番号97 (IMGT)	LCDR3	GTWDRSLSAVV
配列番号98	VL	QSVLTQPPSVSAAAGQKVTISCSGSSSNIGNNYVS WYQHLPGTAPKLLIYDNYKRPSGIPDRFSGSKSGT SATLGITGLQTGDEADYYCGTWDRSLSAVVFGG GTKLTVL

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 4】

配列番号99	DNA VL	CAGTCTGTGCTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCT GCGGCCGCAGGACAGAAGGTCACCATCTCCTG CTCTGGAAGCAGTTCCAACATTGGGAATAATTA TGTATCCTGGTACCAGCACCTCCCAGGAACAGC CCCCAAACTCCTCATTTATGACAATTATAAGCG ACCCTCAGGGATTCTGACCGATTCTCTGGCTC CAAGTCTGGCACGTCAGCCACCCTGGGCATCAC CGGACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGACTATT ATTGCGGAACATGGGATAGGAGCCTGAGTGCT GTGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGT CCTA
配列番号100	軽鎖	QSVLTQPPSVSAAAGQKVTISCSGSSSNIGNNYVS WYQHLPGTAPKLLIYDNYKRPSGIPDRFSGSKSGT SATLGITGLQTGDEADYYCGTWDRSLSAVVFGG GTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGST VEKTVAPTECS

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 5】

配列番号101	DNA軽鎖	CAGTCTGTGCTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCT GCGGCCGCAGGACAGAAGGTCACCATCTCCTG CTCTGGAAGCAGTTCCAACATTGGGAATAATTA TGTATCCTGGTACCAGCACCTCCCAGGAACAGC CCCCAACTCCTCATTATGACAATTATAAGCG ACCTCAGGGATTCTGACCGATTCTCTGGCTC CAAGTCTGGCACGTCAGCCACCTGGGCATCAC CGGACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGACTATT ATTGCGGAACATGGGATAGGAGCCTGAGTGCT GTGGTATTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGT CCTAGGTCAGCCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCAC TCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGC CAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTG ACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGG AAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGT GGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACA ACAAGTACGCCGCCAGCAGCTATCTGAGCCTG ACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTA CAGCTGCCAGGTCACCCACGAGGGCAGCACCG TGGAGAAAACCGTGGCCCCCACCAGAGTGCAGC
NOV675		
配列番号102 (組み合わせ)	HCDR1	GYRFTSHWIS
配列番号103 (組み合わせ)	HCDR2	RIDPSDSYIKYSPSFQG
配列番号104 (組み合わせ)	HCDR3	LGYSSGWYYFDY
配列番号105 (Kabat)	HCDR1	SHWIS
配列番号106 (Kabat)	HCDR2	RIDPSDSYIKYSPSFQG
配列番号107 (Kabat)	HCDR3	LGYSSGWYYFDY
配列番号108 (Chothia)	HCDR1	GYRFTSH
配列番号109 (Chothia)	HCDR2	DPSDSY
配列番号110 (Chothia)	HCDR3	LGYSSGWYYFDY
配列番号111 (IMGT)	HCDR1	GYRFTSHW
配列番号112 (IMGT)	HCDR2	IDPSDSYI
配列番号113 (IMGT)	HCDR3	ARLGYSYSSGWYYFDY

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 6】

配列番号114	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYRFTSHWIS WVRQMPGKGLEWVARIDPSDSYIKYSPSFQGHV TISADKSTSTAFLQWSSLKASDTAMYYCARLGYS SGWYYFDYWGQGTLVTVSS
配列番号115	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGT GAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCTT GTAAGGGTTCTGGATACAGGTTTACCAGCCACT GGATCAGCTGGGTGCGCCAGATGCCCCGGGAAA GGCCTGGAGTGGGTGGCGAGGATTGATCCTAG TGACTCTTATATCAAGTACAGCCCGTCCTTCCA AGGCCACGTCACCATCTCAGCTGACAAGTCCAC CAGCACAGCCTTCCTGCAGTGGAGCAGCCTGA AGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGTGCGA GACTAGGGTATAGCAGTGGCTGGTACTATTTTG ACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCT CCTCA
配列番号116	重鎖	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYRFTSHWIS WVRQMPGKGLEWVARIDPSDSYIKYSPSFQGHV TISADKSTSTAFLQWSSLKASDTAMYYCARLGYS SGWYYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVKPKCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSHEALHNHYT QKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 7】

配列番号117	DNA重鎖	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGT GAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCTT GTAAGGGTTCTGGATACAGGTTTACCAGCCACT GGATCAGCTGGGTGCGCCAGATGCCCCGGGAAA GGCCTGGAGTGGGTGGCGAGGATTGATCCTAG TGA CTCTTATATCAAGTACAGCCCGTCCTTCCA AGGCCACGTCACCATCTCAGCTGACAAGTCCAC CAGCACAGCCTTCCTGCAGTGGAGCAGCCTGA AGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGTGCGA GACTAGGGTATAGCAGTGGCTGGTACTATTTTG ACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCT CCTCAGCTTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCC CCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCTGGGG GCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAC TCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTC CCGGCTGTCCTACAGTCTCAGGACTCTACTCC CTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGC TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAC CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTGGAGCCCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACA CCTGCCCCCCTGCCCAGCCCCAGAGCTGCTGG GCGGACCTCCGTGTTCTGTTCCCCCAAGC CCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGGACCCCC GAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCA CGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACG TGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACC AAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCACCTA CAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCA GGACTGGCTGAACGGCAAGGAATACAAGTGCA AGGTCTCCAACAAGGCCCTGCCAGCCCCCATCG AAAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCA CGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTCC CGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCT GACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGA CATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGC
---------	-------	---

10

20

30

40

50

【表 2 - 18】

		CCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCCAGTG CTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCTGTACAGC AAGCTGACCGTGGACAAGTCCAGGTGGCAGCA GGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACG AGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGC CTGAGCCTGTCCCCCGGCAAG
配列番号118 (組み合わせ)	LCDR1	SGSRTNIGSNAVN
配列番号119 (組み合わせ)	LCDR2	SSDQRPS
配列番号120 (組み合わせ)	LCDR3	AAWDDSLHGWV
配列番号121 (Kabat)	LCDR1	SGSRTNIGSNAVN
配列番号122 (Kabat)	LCDR2	SSDQRPS
配列番号123 (Kabat)	LCDR3	AAWDDSLHGWV
配列番号124 (Chothia)	LCDR1	SRTNIGSNA
配列番号125 (Chothia)	LCDR2	SSD
配列番号126 (Chothia)	LCDR3	WDDSLHGW
配列番号127 (IMGT)	LCDR1	RTNIGSNA
配列番号128 (IMGT)	LCDR2	SSD
配列番号129 (IMGT)	LCDR3	AAWDDSLHGWV
配列番号130	VL	SPVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSRTNIGSNAVN WYQQVPGTAPKLLIYSSDQRPSGVSDRFSGSKSG TSGSLAISGLQSEDETYYCAA WDDSLHGWVFG GGTKLTVL
配列番号131	DNA VL	TCGCCTGTGCTGACTCAGCCGCCCTCAGCGTCT GGGACCCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCTTGT TCTGGAAGCAGGACCAACATCGGAAGTAATGC TGTAAACTGGTACCAGCAGGTCCCAGGAACGG CCCCCAAACCTCCTCATCTATAGTAGTGATCAGC GGCCCTCAGGGGTCTCTGACCGATTCTCTGGCT CCAAGTCTGGCACCTCAGGCTCCCTGGCCATCA GTGGCCTCCAGTCTGAGGATGAACTGATTATT ACTGTGCAGCATGGGATGACAGCCTGCATGGTT GGGTGTTCTGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTC CTA

10

20

30

40

50

【表 2 - 19】

配列番号132	軽鎖	SPVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSRITNIGSNAVN WYQQVPGTAPKLLIYSSDQRPSGVSDRFSGSKSG TSGSLAISGLQSEDETYYCAAWDDSLHGWVFG GGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATL VCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSK QSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS
配列番号133	DNA軽鎖	TCGCCTGTGCTGACTCAGCCGCCCTCAGCGTCT GGGACCCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCTTGT TCTGGAAGCAGGACCAACATCGGAAGTAATGC TGTAAGTGGTACCAGCAGGTCCCAGGAACGG CCCCAAACTCCTCATCTATAGTAGTGATCAGC GGCCCTCAGGGGTCTCTGACCGATTCTCTGGCT CCAAGTCTGGCACCTCAGGCTCCCTGGCCATCA GTGGCCTCCAGTCTGAGGATGAAACTGATTATT ACTGTGCAGCATGGGATGACAGCCTGCATGGTT GGGTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTC CTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACT CTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCC AACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGA CTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGA AGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTG GAGACCACCACACCTCCAAACAAAGCAACAA CAAGTACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGA CCCCGAGCAGTGGAAGAGCCACAGAAGCTAC AGCTGCCAGGTCACCCACGAGGGCAGCACCGT GGAGAAAACCGTGGCCCCCACCAGTGCAGC
NOV219		
配列番号134 (組み合わせ)	HCDR1	GYRFTSHWIS
配列番号135 (組み合わせ)	HCDR2	RIDPSDSYTKYSPSFQG
配列番号136 (組み合わせ)	HCDR3	LGYHSGWYYFDY
配列番号137 (Kabat)	HCDR1	SHWIS
配列番号138 (Kabat)	HCDR2	RIDPSDSYTKYSPSFQG

10

20

30

40

50

【表 2 - 2 0】

配列番号139 (Kabat)	HCDR3	LGYHSGWYYFDY
配列番号140 (Chothia)	HCDR1	GYRFTSH
配列番号141 (Chothia)	HCDR2	DPSDSY
配列番号142 (Chothia)	HCDR3	LGYHSGWYYFDY
配列番号143 (IMGT)	HCDR1	GYRFTSHW
配列番号144 (IMGT)	HCDR2	IDPSDSYT
配列番号145 (IMGT)	HCDR3	ARLGYHSGWYYFDY
配列番号146	VH	QVQLVESGAEVKKPGESLRISCKGSGYRFTSHWIS WVRQMPGKGLEWVARIDPSDSYTKYSPSFQGHV TISTDKSTSTAYLHWSSLKASDTAMYCCARLGYH SGWYYFDYWGQGTLVTVSS
配列番号147	DNA VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGAGCAGAGGT GAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCT GTAAGGGTTCTGGATACAGGTTTACCAGCCACT GGATCAGCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGGAAA GGCCTGGAGTGGGTGGCGAGGATTGATCCTAG TGACTCTTATACCAAGTACAGCCCGTCCTTCCA AGGCCACGTCACCATCTCAACTGACAAGTCCAC CAGCACAGCCTACCTGCACTGGAGCAGCCTGA AGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGTGCGA GACTAGGGTATCACAGTGGCTGGTACTACTTTG ACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCT CCTCA

10

20

30

40

50

【表 2 - 2 1】

配列番号148	重鎖	QVQLVESGAIEVKKPGESLRISCKGSGYRFTSHWIS WVRQMPGKGLEWVARIDPSDSYTKYSPSFQGHV TISTDKSTSTAYLHWSSLKASDTAMYYCARLGYH SGWYYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
---------	----	--

10

20

30

40

50

配列番号149	DNA重鎖	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGAGCAGAGGT GAAAAAGCCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCT GTAAGGGTTCTGGATACAGGTTTACCAGCCACT GGATCAGCTGGGTGCGCCAGATGCCCCGGGAAA GGCCTGGAGTGGGTGGCGAGGATTGATCCTAG TGACTCTTATACCAAGTACAGCCCCGTCTTCCA AGGCCACGTACCATCTCAACTGACAAGTCCAC CAGCACAGCCTACCTGCACTGGAGCAGCCTGA AGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGTGCGA GACTAGGGTATCACAGTGGCTGGTACTACTTTG ACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCT CCTCAGCTTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCC CCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCTGGGG GCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAAC TCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTC CCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCC CTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGC TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAC CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTGAGGCCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACA CCTGCCCCCCTGCCAGCCCCAGAGCTGCTGG GCGGACCCTCCGTGTTCTGTTCCCCCACAAGC CCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGGACCCCC GAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCA CGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACG TGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACC AAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCACCTA CAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCA GGACTGGCTGAACGGCAAGGAATACAAGTGCA AGGTCTCCAACAAGGCCCTGCCAGCCCCCATCG AAAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCA CGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCCTCC CGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCT GACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGA CATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGC
---------	-------	--

40

【表 2 - 2 3】

		CCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCAGTG CTGGACAGCGACGGCAGCTTCTCCTGTACAGC AAGCTGACCGTGGACAAGTCCAGGTGGCAGCA GGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACG AGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGC CTGAGCCTGTCCCCGGCAAG
配列番号150 (組み合わせ)	LCDR1	SGSSSNIGSNAVN
配列番号151 (組み合わせ)	LCDR2	SSDQRPS
配列番号152 (組み合わせ)	LCDR3	AAWDDSLHGW
配列番号153 (Kabat)	LCDR1	SGSSSNIGSNAVN
配列番号154 (Kabat)	LCDR2	SSDQRPS
配列番号155 (Kabat)	LCDR3	AAWDDSLHGW
配列番号156 (Chothia)	LCDR1	SSSNIGSNA
配列番号157 (Chothia)	LCDR2	SSD
配列番号158 (Chothia)	LCDR3	WDDSLHGW
配列番号159 (IMGT)	LCDR1	SSNIGSNA
配列番号160 (IMGT)	LCDR2	SSD
配列番号161 (IMGT)	LCDR3	AAWDDSLHGW
配列番号162	VL	QSALTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNAVN WYQQLPGTAPKLLIYSSDQRPSGVPDRFSGSKSG TSGSLAISGLHSEDETYYCAAWDDSLHGWIFGG GTKLTVI
配列番号163	DNA VL	CAGTCTGCCCTGACTCAGCCACCCCTCAGCGTCT GGGACCCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCTTGT TCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAAGTAATGC TGTAAACTGGTACCAGCAGCTCCCAGGAACGG CCCCAAACTCCTCATCTATAGTAGTGATCAGC GGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCT CCAAGTCTGGCACCTCAGGCTCCCTGGCCATCA GTGGGCTCCACTCTGAGGATGAGACTGATTATT ACTGTGCAGCATGGGATGACAGCCTGCATGGTT GGATATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTC ATA

10

20

30

40

50

【表 2 - 2 4】

配列番号164	軽鎖	QSALTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNAVN WYQQLPGTAPKLLIYSSDQRPSGVPDRFSGSKSG TSGSLAISGLHSEDETDYYCAAWDDSLHGWIFGG GTKLTVIGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVC LISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQS NNKYAASSYLSLTPEQWKSHRYSYSCQVTHEGSTV EKTVAPECS
配列番号165	DNA軽鎖	CAGTCTGCCCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCT GGGACCCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCTTGT TCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAAGTAATGC TGTAAACTGGTACCAGCAGCTCCCAGGAACGG CCCCAAACTCCTCATCTATAGTAGTGATCAGC GGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCT CCAAGTCTGGCACCTCAGGCTCCCTGGCCATCA GTGGGCTCCACTCTGAGGATGAGACTGATTATT ACTGTGCAGCATGGGATGACAGCCTGCATGGTT GGATATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTC ATAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACT CTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCC AACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGA CTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGA AGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTG GAGACCACCACACCTCCAAACAAAGCAACAA CAAGTACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGA CGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTAC AGCTGCCAGGTCACCCACGAGGGCAGCACCGT GGAGAAAACCGTGGCCCCCACCAGAGTGCAGC
NOV487		
配列番号166 (組み合わせ)	HCDR1	GASISSGSDYWS
配列番号167 (組み合わせ)	HCDR2	RIYTSGRNSYNPSLKS
配列番号168 (組み合わせ)	HCDR3	NSRRYGGYDLFDV
配列番号169 (Kabat)	HCDR1	SGSDYWS
配列番号170 (Kabat)	HCDR2	RIYTSGRNSYNPSLKS

10

20

30

40

50

【表 2 - 2 5】

配列番号171 (Kabat)	HCDR3	NSRRYGGYDLFDV
配列番号172 (Chothia)	HCDR1	GASISSGSD
配列番号173 (Chothia)	HCDR2	YTSGR
配列番号174 (Chothia)	HCDR3	NSRRYGGYDLFDV
配列番号175 (IMGT)	HCDR1	GASISSGSDY
配列番号176 (IMGT)	HCDR2	IYTSGRN
配列番号177 (IMGT)	HCDR3	ARNSRRYGGYDLFDV
配列番号178	VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGASISSGSDY WSWIRQPAGKGLEWIGRIYTSGRNSYNPSLKSRV TIAVDTSKNQFSLKLSSVSATDTAVYYCARNR YGGYDLFDVWGQGTMTVTVSS
配列番号179	DNA VH	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACT GGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTCACCTG CACTGTCTCTGGTGCCTCCATCAGCAGTGGTAG TGACTACTGGAGCTGGATCCGGCAGCCCGCCG GGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGCGTATCTAT ACCAGTGGGAGGAACAGCTACAACCCCTCCCT CAAGAGTCGAGTCACCATAGCAGTAGACACGT CCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTAGTG TGAGTGCCACAGACACGGCCGTGTATTACTGTG CGAGGAATAGCAGAAGATATGGTGGCTACGAT CTGTTTGATGTCTGGGGCCAAGGGACAATGGTC ACCGTCTCTTCA

10

20

30

40

50

【表 2 - 2 6】

配列番号180	重鎖	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGASISSGSDY WSWIRQPAGKGLEWIGRIYTSGRNSYNPSLKSRV TIAVDTSKNQFSLKLSSVSATDTAVYYCARNR YGGYDLFDVWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVKPKCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
---------	----	---

10

20

30

40

50

【表 2 - 2 7】

配列番号181	DNA重鎖	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACT GGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTCACCTG CACTGTCTCTGGTGCCTCCATCAGCAGTGGTAG TGACTIONGGAGCTGGATCCGGCAGCCCGCCG GGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGCGTATCTAT ACCAGTGGGAGGAACAGCTACAACCCCTCCCT CAAGAGTCGAGTCACCATAGCAGTAGACACGT CCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTAGTG TGAGTGCCACAGACACGGCCGTGTATTACTGTG CGAGGAATAGCAGAAGATATGGTGGCTACGAT CTGTTTGATGTCTGGGGCCAAGGGACAATGGTC ACCGTCTCTTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCG GTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACC TCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTC AAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTC GTGGAATCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC ACACCTTCCCGGTGTCTACAGTCCTCAGGAC TCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCT CCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCA ACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTG GACAAGAGAGTGGAGCCCAAGAGCTGCGACAA GACCCACACCTGCCCCCCTGCCAGCCCCAGA GCTGCTGGGCGGACCCTCCGTGTTCTGTTCCC CCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCA GGACCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGAC GTGAGCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAA CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACG CCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAAC AGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTG CTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAATA CAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCCCTGCCAG CCCCATCGAAAAGACCATCAGCAAGGCCAAG GGCCAGCCACGGGAGCCCCAGGTGTACACCCT GCCCCCTCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACC AGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCT ACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC
---------	-------	--

10

20

30

40

50

【表 2 - 2 8】

		AACGGCCAGCCCGAGAACAAC TACAAGACCAC CCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTT CCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCA GGTGGCAGCAGGGCAACGTGTT CAGCTGCAGC GTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACAC CCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCCGGCAAG
配列番号182 (組み合わせ)	LCDR1	GGNNIGSKSVH
配列番号183 (組み合わせ)	LCDR2	YDGRPS
配列番号184 (組み合わせ)	LCDR3	QVWDTSSDHPV
配列番号185 (Kabat)	LCDR1	GGNNIGSKSVH
配列番号186 (Kabat)	LCDR2	YDGRPS
配列番号187 (Kabat)	LCDR3	QVWDTSSDHPV
配列番号188 (Chothia)	LCDR1	NNIGSKS
配列番号189 (Chothia)	LCDR2	YDG
配列番号190 (Chothia)	LCDR3	WDTSSDHP
配列番号191 (IMGT)	LCDR1	NIGSKS
配列番号192 (IMGT)	LCDR2	YDG
配列番号193 (IMGT)	LCDR3	QVWDTSSDHPV
配列番号194	VL	SYVLTQPPSVSEAPGKTARITCGNNIGSKSVHW YQQKPGQAPV LVIYYDGRPSGIPERFSGSNSGNT ATLTISRVEAGDEADYYCQVWDTSSDHPVFEGG TKLTVL
配列番号195	DNA VL	TCCTATGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGTGTCA GAGGCCCCAGGAAAGACGGCCAGGATTACCTG TGGGGGAAACAACATTGGAAGTAAAAGTGTGC ACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCT GTGCTGGTCATCTATTATGATGGCGACCGGCC TCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAAC TCTGGGAACACGGCCACCCTGACCATCAGCAG GGTCGAAGCCGGGGATGAGGCCGACTATTACT GTCAGGTGTGGGATACTAGTAGTGATCACCCG GTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCT A

10

20

30

40

50

【表 2 - 2 9】

配列番号196	軽鎖	SYVLTQPPSVSEAPGKTARITCGGNNIGSKSVHW YQQKPGQAPVLVIYYDGDSPGIPERFSGSNSGNT ATLTISRVEAGDEADYYCQVWDTSSDHPVFGGG TKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL ISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSN NKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVE KTVAPTECS
配列番号197	DNA軽鎖	TCCTATGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGTGTCA GAGGCCCCAGGAAAGACGGCCAGGATTACCTG TGGGGGAAACAACATTGGAAGTAAAAGTGTGC ACTGGTACCAGCAGAAAGCCAGGCCAGGCCCT GTGCTGGTCATCTATTATGATGGCGACCGGCC TCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAAC TCTGGGAACACGGCCACCCTGACCATCAGCAG GGTCGAAGCCGGGGATGAGGCCGACTATTACT GTCAGGTGTGGGATACTAGTAGTGATCACCCG GTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCT AGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCT GTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAA CAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTT CTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGG CAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAG ACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAA GTACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCC CGAGCAGTGGAAGAGCCACAGAAGCTACAGCT GCCAGGTACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAG AAAACCGTGGCCCCCACCAGTGCAGC
NOV581		
配列番号198 (組み合わせ)	HCDR1	GFTFSGYNMH
配列番号199 (組み合わせ)	HCDR2	YISNSGRTIYYADSVKG
配列番号200 (組み合わせ)	HCDR3	DRDPQWLGNDAIQI
配列番号201 (Kabat)	HCDR1	GYNMH
配列番号202 (Kabat)	HCDR2	YISNSGRTIYYADSVKG

10

20

30

40

50

【表 2 - 3 0】

配列番号203 (Kabat)	HCDR3	DRDPQWLGNDAIQI
配列番号204 (Chothia)	HCDR1	GFTFSGY
配列番号205 (Chothia)	HCDR2	SNSGRT
配列番号206 (Chothia)	HCDR3	DRDPQWLGNDAIQI
配列番号207 (IMGT)	HCDR1	GFTFSGYN
配列番号208 (IMGT)	HCDR2	ISNSGRTI
配列番号209 (IMGT)	HCDR3	ARDRDPQWLGNDAIQI
配列番号210	VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCVASGFTFSGYN MHWVRQAPGKGLEWVSYISNSGRTIYYADSVKG RFTLSRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYFCARD RDPQWLGNDAIQIWGQGTMVTVSS
配列番号211	DNA VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTT GGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGGCTCTCCTG TGTAGCCTCTGGATTACCTTCAGTGGCTATAA CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGG GGCTGGAGTGGGTCTCATAACATTAGTAATAGTG GTAGAACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAG GGCCGATTACCCCTGTCCAGAGACAACGCCAA GAACTCACTGTATCTGCAGATGAACAGCCTGA GAGCCGAGGACACGGCTGTCTATTTTGTGCGA GAGATCGGGATCCCCAGTGGCTGGGAAATGAT GCTCTTCAAATCTGGGGCCAAGGGACAATGGT CACCGTCTCTCA

10

20

30

40

50

【表 2 - 3 1】

配列番号212	重鎖	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCVASGFTFSGYN MHWVRQAPGKGLEWVSYISNSGRTIYYADSVKG RFTLSRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYFCARD RDPQWLGN DALQIWGQGTMTVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK
---------	----	---

10

20

30

40

50

【表 2 - 3 2】

配列番号213	DNA重鎖	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTT GGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGGCTCTCCTG TGTAGCCTCTGGATTACCTTCAGTGGCTATAA CATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGG GGCTGGAGTGGGTCTCATAATTAGTAATAGTG GTAGAACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAG GGCCGATTACCCCTGTCCAGAGACAACGCCAA GAACTCACTGTATCTGCAGATGAACAGCCTGA GAGCCGAGGACACGGCTGTCTATTTTGTGCGA GAGATCGGGATCCCCAGTGGCTGGGAAATGAT GCTCTTCAAATCTGGGGCCAAGGGACAATGGT CACCGTCTCTTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATC GGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCAC CTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTC GTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGC ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGAC TCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCT CCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCA ACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTG GACAAGAGAGTGGAGCCCCAAGAGCTGCGACAA GACCCACACCTGCCCCCCCCTGCCCAGCCCCAGA GCTGCTGGGCGGACCCTCCGTGTTCTGTTCCT CCCCAAGCCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCA GGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGAC GTGAGCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAA CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACG CCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAAC AGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTG CTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAATA CAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCCCTGCCAG CCCCATCGAAAAGACCATCAGCAAGGCCAAG GGCCAGCCACGGGAGCCCCAGGTGTACACCCT GCCCCCTCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACC AGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCT ACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC
---------	-------	--

10

20

30

40

50

【表 2 - 3 3】

		AACGGCCAGCCCGAGAACAAC TACAAGACCAC CCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTT CCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCA GGTGGCAGCAGGGCAACGTGTT CAGCTGCAGC GTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACAC CCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCCGGCAAG
配列番号214 (組み合わせ)	LCDR1	RASQSVSSGYLA
配列番号215 (組み合わせ)	LCDR2	GASSRAT
配列番号216 (組み合わせ)	LCDR3	QQYGTSRKT
配列番号217 (Kabat)	LCDR1	RASQSVSSGYLA
配列番号218 (Kabat)	LCDR2	GASSRAT
配列番号219 (Kabat)	LCDR3	QQYGTSRKT
配列番号220 (Chothia)	LCDR1	SQSVSSGY
配列番号221 (Chothia)	LCDR2	GAS
配列番号222 (Chothia)	LCDR3	YGTSRK
配列番号223 (IMGT)	LCDR1	QSVSSGY
配列番号224 (IMGT)	LCDR2	GAS
配列番号225 (IMGT)	LCDR3	QQYGTSRKT
配列番号226	VL	EIVLTQSPGTL SLSPGERATL SCRASQSVSSGYLA WYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSG TDFILTISRLEPEDFAVYYCQQYGTSRKT FQGQT KVEIK
配列番号227	DNA VL	GAAATTGTTTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTG TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC TGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGTGGCTA CTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCTGGCCAGG CTCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCA GGGCCACTGGCATCCAGACAGGTT CAGTGGC AGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATC AGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTGCAGTGTAT TATTGTCAGCAGTATGGTACCTCACGTAAGACG TTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

10

20

30

40

50

【表 2 - 3 4】

配列番号228	軽鎖	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSGYLA WYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSG TDFLTISRLEPEDFAVYYCQQYGTSRKTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
配列番号229	DNA軽鎖	GAAATTGTTTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTG TCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCC TGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGTGGCTA CTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCTGGCCAGG CTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCA GGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCACTGGC AGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATC AGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTAT TATTGTCAGCAGTATGGTACCTCACGTAAGACG TTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAACG AACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCC GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGC CTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCC AGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGACAA CGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCG TCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTAC AGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGC CGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCG AGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTG ACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
NOV796		
配列番号230 (組み合わせ)	HCDR1	GGISISGYYS
配列番号231 (組み合わせ)	HCDR2	LIYESGSANYNPSLKS
配列番号232 (組み合わせ)	HCDR3	RVRGWSYGMDV
配列番号233 (Kabat)	HCDR1	GYYS
配列番号234 (Kabat)	HCDR2	LIYESGSANYNPSLKS

10

20

30

40

50

【表 2 - 3 5】

配列番号235 (Kabat)	HCDR3	RVRGWSYGMDV
配列番号236 (Chothia)	HCDR1	GGSIGY
配列番号237 (Chothia)	HCDR2	YESGS
配列番号238 (Chothia)	HCDR3	RVRGWSYGMDV
配列番号239 (IMGT)	HCDR1	GGSIGYY
配列番号240 (IMGT)	HCDR2	IYESGSA
配列番号241 (IMGT)	HCDR3	ARRVRGWSYGMDV
配列番号242	VH	QVQLVQSGPGLVKPSETLSLTCSVSGGSISGYW SWIRQPPGKGLEWIGLIYESGSANYNPSLKSRTI SLDTSKNQFSLKLKSVTAADTAVYYCARRVRGW SYGMDVWGQGTTAVSS
配列番号243	DNA VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCCCAGGACT GGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTG CAGTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTGGTTACTA CTGGAGCTGGATCCGGCAGCCCCAGGGAAGG GACTGGAGTGGATCGGCTTAATTTATGAGAGTG GGAGCGCCAACTACAATCCCTCCCTCAAGAGTC GAGTCACCATATCGCTAGACACGTCCAAGAAT CAGTTCTCCCTGAAGCTGAAGTCTGTGACCGCC GCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGACG AGTCCGTGGCTGGTCTTACGGTATGGACGTCTG GGGCAAGGACCACGGTCGCCGTCTCCTCA
配列番号244	重鎖	QVQLVQSGPGLVKPSETLSLTCSVSGGSISGYW SWIRQPPGKGLEWIGLIYESGSANYNPSLKSRTI SLDTSKNQFSLKLKSVTAADTAVYYCARRVRGW SYGMDVWGQGTTAVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK

10

20

30

40

50

【表 2 - 3 6】

配列番号245	DNA重鎖	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCCCAGGACT GGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTG CAGTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTGGTTACTA CTGGAGCTGGATCCGGCAGCCCCAGGGAAGG GACTGGAGTGGATCGGCTTAATTTATGAGAGTG GGAGCGCCAACACTACAATCCCTCCCTCAAGAGTC GAGTCACCATATCGCTAGACACGTCCAAGAAT CAGTTCTCCCTGAAGCTGAAGTCTGTGACCGCC GCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGACG AGTCCGTGGCTGGTCTTACGGTATGGACGTCTG GGGCAAGGGACACGGTCGCCGTCTCCTCAG CCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGG CACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTC CCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGG CGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGC TGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAG CAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGG CACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACA AGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTG GAGCCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTG CCCCCCTGCCAGCCCCAGAGCTGCTGGGCGG ACCCTCCGTGTTCTGTCCCCCACAAGCCAA GGACACCCTGATGATCAGCAGGACCCCCGAGG TGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAG GACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGA CGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGC CCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACAGG GTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGAC TGGCTGAACGGCAAGGAATACAAGTGCAAGGT CTCCAACAAGGCCCTGCCAGCCCCATCGAAA AGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCACGG GAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTCCCGG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAC CTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACAT CGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCG
---------	-------	---

10

20

30

40

50

【表 2 - 3 7】

		AGAACAAC TACAAGAC CACCCCCC AGTGCTG GACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAA GCTGACCGTGGACAAGTCCAGGTGGCAGCAGG GCAACGTGTT CAGCTGCAGCGTGATGCACGAG GCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCT GAGCCTGTCCCCCGGCAAG
配列番号246 (組み合わせ)	LCDR1	RASQILSSSFLA
配列番号247 (組み合わせ)	LCDR2	AASSRAT
配列番号248 (組み合わせ)	LCDR3	QHYGSSPPWT
配列番号249 (Kabat)	LCDR1	RASQILSSSFLA
配列番号250 (Kabat)	LCDR2	AASSRAT
配列番号251 (Kabat)	LCDR3	QHYGSSPPWT
配列番号252 (Chothia)	LCDR1	SQILSSSF
配列番号253 (Chothia)	LCDR2	AAS
配列番号254 (Chothia)	LCDR3	YGSSPPW
配列番号255 (IMGT)	LCDR1	QILSSSF
配列番号256 (IMGT)	LCDR2	AAS
配列番号257 (IMGT)	LCDR3	QHYGSSPPWT
配列番号258	VL	DIVLTQSPGTLSPGETATLSCRASQILSSSFLAW FQQIPGQAPRLLIYAASSRATGIPDRFSGSGSGTDF SLTISRLEPEDFAVYYCQHYGSSPPWTFGQGTKV EIK
配列番号259	DNA VL	GATATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTG TCTTTGTCTCCAGGGGAGACAGCCACCCTCTCC TGCAGGGCCAGTCAGATTCTTAGCAGCAGCTTC TTAGCCTGGTTCCAGCAGATACCTGGCCAGGCT CCCAGACTCCTCATCTATGCTGCATCCAGCAGG GCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCA GTGGCAG TGGGTCTGGGACAGACTTCAGTCTCACCATCAG CAGACTGGAGCCTGAAGATTTGCAGTGTATTA CTGTCAGCACTATGGTAGCTCACCTCCTTGGAC GTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAA

10

20

30

40

50

【表 2 - 3 8】

配列番号260	軽鎖	DIVLTQSPGTLSPGETATLSCRASQILSSSFLAW FQQIPGQAPRLLIYAASSRATGIPDRFSGSGSGTDF SLTISRLEPEDFAVYYCQHYGSSPPWTFGQGTKV EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
配列番号261	DNA軽鎖	GATATTGTGTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTG TCTTTGTCTCCAGGGGAGACAGCCACCCTCTCC TGCAGGGCCAGTCAGATTCTTAGCAGCAGCTTC TTAGCCTGGTTCCAGCAGATACCTGGCCAGGCT CCCAGACTCCTCATCTATGCTGCATCCAGCAGG GCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCACTGGCAG TGGGTCTGGGACAGACTTCAGTCTCACCATCAG CAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTA CTGTCAGCACTATGGTAGCTCACCTCCTTGAC GTTCCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAAC GAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCC CGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGT CCTCTGTTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCC CAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGACA ACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGC GTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTA CAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGG CCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGC GAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGT GACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
NOV638		
配列番号262 (組み合わせ)	HCDR1	GYTFTSYDII
配列番号263 (組み合わせ)	HCDR2	RMNPTGGNTDYVPKFQG
配列番号264 (組み合わせ)	HCDR3	GVKSLGVSEIDY
配列番号265 (Kabat)	HCDR1	SYDII
配列番号266 (Kabat)	HCDR2	RMNPTGGNTDYVPKFQG

10

20

30

40

50

【表 2 - 3 9】

配列番号267 (Kabat)	HCDR3	GVKSLGVSEIDY
配列番号268 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
配列番号269 (Chothia)	HCDR2	NPTGGN
配列番号270 (Chothia)	HCDR3	GVKSLGVSEIDY
配列番号271 (IMGT)	HCDR1	GYTFTSYD
配列番号272 (IMGT)	HCDR2	MNPTGGNT
配列番号273 (IMGT)	HCDR3	ARGVKSLGVSEIDY
配列番号274	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYDI IWVRQATGQGLEWMGRMNPTGGNTDYVPKFQG RVTMTRDISLSTAYMELRSLTSEDYAVFYCARGV KSLGVSEIDYWGQGTLVTVSS
配列番号275	DNA VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGT GAAGAAACCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCT GCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCAGTTATG ATATCATCTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAA GGGCTTGAGTGGATGGGAAGGATGAACCCTAC CGGTGGTAACACAGACTATGTACCGAAGTTCC AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACATCTCC TTAAGTACAGCCTACATGGAGCTGCGCAGCCTG ACATCTGAGGACACGGCCGTGTTTTACTGTGCG AGAGGCGTAAAGTCTTTAGGAGTTTCGGAAATT GACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGT CTCCTCA

10

20

30

40

50

【表 2 - 4 0】

配列番号276	重鎖	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYDI IWVRQATGQGLEWMGRMNPTGGNTDYVPKFQG RVTMTRDISLSTAYMELRSLTSED ~~TAVFYCARGV~~ KSLGVSEIDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVN ~~HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPA~~ PEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVS ~~VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK~~ TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNV ~~FSCSVMHEALHNH~~ YTQKSLSLSPGK
---------	----	---

10

20

30

40

50

【表 2 - 4 1】

配列番号277	DNA重鎖	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGT GAAGAAACCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCT GCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCAGTTATG ATATCATCTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAA GGGCTTGAGTGGATGGGAAGGATGAACCTAC CGGTGGTAACACAGACTATGTACCGAAGTTCC AGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACATCTCC TTAAGTACAGCCTACATGGAGCTGCGCAGCCTG ACATCTGAGGACACGGCCGTGTTTTACTGTGCG AGAGGCGTAAAGTCTTTAGGAGTTTCGAAATT GACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGT CTCCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTT CCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGG GGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGA ACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACC TTCCCGGCTGTCTACAGTCCTCAGGACTCTAC TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGC AGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAA GAGAGTGGAGCCCAAGAGCTGCGACAAGACCC ACACCTGCCCCCCCCTGCCCAGCCCCAGAGCTGC TGGGCGGACCCCTCCGTGTTCCTGTTCCCCC AGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGGACC CCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGAG CCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGT ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAG ACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCAC CTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCA CCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAATACAAGT GCAAGGTCTCCAACAAGGCCCTGCCAGCCCC ATCGAAAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCA GCCACGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCC CCTCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTG TCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCC AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGG
---------	-------	--

10

20

30

40

50

【表 2 - 4 2】

		CCAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCC CAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGT ACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCAGGTGG CAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGCAGCGTGAT GCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGA AGAGCCTGAGCCTGTCCCCCGGCAAG
配列番号278 (組み合わせ)	LCDR1	SGSTSNIANNYVL
配列番号279 (組み合わせ)	LCDR2	DNNKRPS
配列番号280 (組み合わせ)	LCDR3	GTWDNSLSVG
配列番号281 (Kabat)	LCDR1	SGSTSNIANNYVL
配列番号282 (Kabat)	LCDR2	DNNKRPS
配列番号283 (Kabat)	LCDR3	GTWDNSLSVG
配列番号284 (Chothia)	LCDR1	STSNIANNY
配列番号285 (Chothia)	LCDR2	DNN
配列番号286 (Chothia)	LCDR3	WDNSLSVG
配列番号287 (IMGT)	LCDR1	TSNIANNY
配列番号288 (IMGT)	LCDR2	DNN
配列番号289 (IMGT)	LCDR3	GTWDNSLSVG
配列番号290	VL	QSALTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSTSNIANNYVL WYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSGT SATLGITGLQTADEADYYCGTWDNSLSVGVFVG GTKLTVL
配列番号291	DNA VL	CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCCCTCAGTGTCT GCGGCCCCAGGACAGAAGGTCACCATCTCCTG CTCTGGAAGCACCTCCAACATTGCGAATAATTA TGTCTTATGGTACCAGCAACTCCCAGGAACAGC CCCCAACTCCTCATTTATGACAATAATAAGCG ACCCTCAGGGATTCTGACCGATTCTCCGGCTC CAAGTCTGGCACGTGAGCCACCTGGGCATCAC CGGACTCCAGACTGCGGACGAGGCCGATTACT ACTGCGGAACATGGGATAACAGCCTGAGTGTT GGGGTGTTCGGCGGCGGGACCAAGTTGACCGT CCTA

10

20

30

40

50

【表 2 - 4 3】

配列番号292	軽鎖	QSALTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSTSNIANNYVL WYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSGT SATLGITGLQTADEADYYCGTWDNSLSVGVFGG GTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGST VEKTVAPTECS
配列番号293	DNA軽鎖	CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCCCTCAGTGTCT GCGGCCCCAGGACAGAAGGTCACCATCTCCTG CTCTGGAAGCACCTCCAACATTGCGAATAATTA TGTCTTATGGTACCAGCAACTCCCAGGAACAGC CCCCAACTCCTCATTTATGACAATAATAAGCG ACCCTCAGGGATTCCTGACCGATTCTCCGGCTC CAAGTCTGGCACGTCAGCCACCCTGGGCATCAC CGGACTCCAGACTGCGGACGAGGCCGATTACT ACTGCGGAACATGGGATAACAGCCTGAGTGTT GGGGTGTTCTGGCGGCGGGACCAAGTTGACCGT CCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCAC TCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGC CAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTG ACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGG AAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGT GGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACA ACAAGTACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTG ACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTA CAGCTGCCAGGTCACCCACGAGGGCAGCACCG TGGAGAAAACCGTGGCCCCCACCAGTGCAGC
NOV527		

10

20

30

40

50

【表 2 - 4 4】

配列番号294	重鎖	MELGLCWLLLVAILEKGVQCEVQLLES GGGLVQP GGSLRLSCAASGFIFRNYGMSWLRQAPGKGLEW VSAISGSGANTYYTDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQ IYSLTAEDTALYYCAKSKGDGGADAFDVWGQGT LVTVSSGSASAPTLFPLVSCENSPSDTSSVAVGCL AQDFLPDSITFSWKYKNNSDISSTRGFPSVLRGGK YAATSQVLLPSKDVMQGTDEHV VCKVQHPNGN KEKNVPLPVIAELPPKVSFVPPRDGFFGNPRKSK LICQATGFSPRQIQVSWLREGKQVGSVTTDQVQ AEAKESGPTTYKVTSTLTIKESDWLGQSMFTCRV DHRGLTFQQNASSMCVPDQDTAIRVFAIPPSFASI FLTKSTKLTCLVTDLT TYDSVTISWTRQNGEAVK THTNISESHPNATFSAVGEASICEDDWSNGERFTC TVTHTDLP SPLKQTISRPKGVALHRPDVYLLPPAR EQLNLRESATITCLVTGFSPADV FVQWMQRGQPL SPEKYVTSAPMPEPQAPGRYFAHSILTVSEEEWNT GETYTCVVAHEALPNRV TERTVDKSTGKPTLYN VSLVMSDTAGTCY	10
配列番号295	軽鎖	MRLPAQLLGLLLLWLP GAKCDIRMTQSPSTLSAS VGDRVTTICRASQSISRWLAWYQQKPGKAPKLLI YKASSLES GVPSRFSGSGSATEFTLTISLQPD DFA TYYCQQYNSFWTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	20
NOV280			30

10

20

30

40

50

【表 2 - 4 5】

配列番号296	重鎖	MELGLCWVFLVALLRGVQCQVQLVESGGGVVQ PGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLE WVAVTWYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLIVVVPAAIYYY YGMDVWGQGTTVTVSSGSASAPTLFPLVSCENSP SDTSSVAVGCLAQDFLPDSITFSWKYKNNSDISST RGFPSVLRGGKYAATSQVLLPSKDVMQGTDEHV VCKVQHPNGNKEKNVPLPVIAELPPKVSFVPPR DGFFGNPRKSKLICQATGFSPRQIQVSWLREGKQ VGSGVTTDQVQAEAKESGPTTYKVTSTLTIKESD WLGQSMFTCRVDHRGLTFQQNASSMCVPDQDT AIRVFAIPPSFASIFLTKSTKLTCLVTDLT TYDSVTI SWTRQNGEAVKTHTNISESHPNATFSAVGEASICE DDWNSGERFTCTVTHDLP SPLKQTISRPKGVAL HRPDVYLLPPAREQLNLRESATITCLVTGFSPADV FVQWMQRGQPLSPEKYVTSAPMPEPQAPGRYFA HSILTVSEEWNTGETYTCVVAHEALPNRV TERT VDKSTGKPTLYNVSLVMSDTAGTCY	10
配列番号297	軽鎖	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCDIQMTQSPSSL SASVGDRVTTTCRTSQSISSYLNWYQQKPGKAPK LLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQSYSTPITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	20
NOV756			30

10

20

30

40

50

【表 2 - 4 6】

配列番号298	重鎖	MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQLQLQESGPGLVKP SETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEW IGSIIYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARLGYYYYMDVWGKGTTVTV SSGSASAPTLFPLVSCENSPSDTSSVAVGCLAQDF LPDSITFSWKYKNNSDISSTRGFPSVLRGGKYAAT SQVLLPSKDVMQGTDEHVVCKVQHPNGNKEKN VPLPVIAELPPKVSFVPPRDGFFGNPRKSKLICQ ATGFSPRQIQVSWLREGKQVGSGVTTDQVQAEA KESGPTTYKVTSTLTIKESDWLGQSMFTCRVDHR GLTFQQNASSMCVPDQDTAIRVFAIPPSFASIFLTK STKLTCCLVDTLTTYDSVTISWTRQNGEAVKTHTN ISESHPNATFSAVGEASICEDDWNSEGERFTCTVTH TDLPSPLKQTISRPKGVALHRPDVYLLPPAREQLN LRESATITCLVTGFSPADVQVWMQRGQPLSPEK YVTSAPMPEPQAPGRYFAHSILTVSEEEWNTGET YTCVVAHEALPNRVTERTVDKSTGKPTLYNVSL VMSDTAGTCY	10
配列番号299	軽鎖	MVLQTQVFISLLLWISGAYGDIVMTQSPDSLAVS LGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPG QPPKLLIYWASTRESGVDPDRFSGSGSGTDFLTISS LQAEDVAVYYCQQYYSTPPTFGGGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTL TLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C	20
NOV252			30

10

20

30

40

50

【表 2 - 4 7】

配列番号300	重鎖	MEFGLSWVFLVAILKGVQCEVQVVESGGGLVQP GESLRLSCAASGFTFSNYFMHWVRQAPGMGLEW VARINTDGSVTMYADSVKGRFTISRDNANKNTVYL QMNSLRAEDTAVYYCVRPNSVHDKLLENWGQG TLVTVSSGSASAPTLFPLVSCENSPSDTSSVAVGC LAQDFLPDSITFSWKYKNNSDISSTRGFPSVLRGG KYAATSQVLLPSKDVMQGTDEHVCKVQHPNG NKEKNVPLPVIAELPPKVSFVPPRDGFFGNPRKS KLICQATGFSPRQIQVSWLREGKQVSGSVTTDQV QAEAKESGPTTYKVTSTLTIKESDWLGQSMFTCR VDHRGLTFQQNASSMCVPDQDTAIRVFAIPPSFAS IFLTKSTKLTCCLVTDLTITYDSVTISWTRQNGEAVK THTNISESHPNATFSAVGEASICEDDWNSEGERFTC TVTHTDLPSPKQTISRPKGVALHRPDVYLLPPAR EQLNLRESATITCLVTGFSPADV FVQWMQRGQPL SPEKYVTSAPMPEPQAPGRYFAHSILTVSEEEWNT GETYTCVVAHEALPNRV TERTVDKSTGKPTLYN VSLVMSDTAGTCY
配列番号301	軽鎖	MRLPAQLLGLLLLWLP GAKCDIQMTQSPSTLSAS VGDRVITTCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLI NKASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTINSLQPDDFA TYYCQQYYTYSSYRFGQGKLEIKRTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
NOV157		

10

20

30

40

50

【表 2 - 4 8】

配列番号302	重鎖	MSVSFLLLVAAPRWVLSQQQLQESGPGLVKPSET LSLTCXVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGS IYYRGSTYYNPSLRSRVTASVDTSRNQFSLRLSSV TAADTAVYYCARSYCSGSCYAVGAFTDMWGQGT MVTVSSGSASAPTLFPLVSCENSPSDTSSVAVGCL AQDFLPDSITFSWKYKNNSDISSTRGFPSVLRGGK YAATSQVLLPSKDVMQGTDEHVVCVKVQHPNGN KEKNVPLPVIAELPPKVSFVPPRDGFFGNPRKSK LICQATGFSPRQIQVSWLREGKQVGSVTTDQVQ AEAKESGPTTYKVTSTLTIKESDWLGQSMFTCRV DHRGLTFQQNASSMCVPDQDTAIRVFAIPPSFASI FLTKSTKLTCLVTDLTITYDSVTISWTRQNGEAVK THTNISESHPNATFSAVGEASICEDDWNSEGERFTC TVTHTDLPSPKQTISRPKGVALHRPDVYLLPPAR EQLNLRESATITCLVTGFSPADVVFVQWMQRGQPL SPEKYVTSAPMPEPQAPGRYFAHSILTVSEEEWNT GETYTCVVAHEALPNRVTERTVDKSTGKPTLYN VSLVMSDTAGTCY
配列番号303	軽鎖	MAWTPLLFLTLHCTGSLSQLVLTQSPSASASLG ASVKLTCTLSSGHSSHAIAWHQQQPEKGPRYLIK LNSDGSHNKGDGIPDRFSGSSGAERYLTISLQS EDEADYYCQTWDTGIVVFGGGTKLTVLGQPKAA PSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVA WKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSLT PEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
NOV882		

10

20

30

40

50

【表 2 - 4 9】

配列番号304	重鎖	MEFGLSWVFLVALLRGVQCQVQLVESGGGVVQP GRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEW VAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCARD FRGWGGGSGGSCGY WGQGTILVTVSSGSASAPTLFPLVSCENSPSDTSSV AVGCLAQDFLPDSITFSWKYKNNSDISSTRGFPSV LRGGKYAATSQVLLPSKDVMQGTDEHV VCKVQ HPNGNKEKNVPLPVIAELPPKVS VFVPPRDGFFGN PRKSKLICQATGFSPRQIQVSWLREGKQV GSGVT TDQVQAEAKESGPTTYKVTSTLTIKESDWLGQSM FTCRVDHRGLTFQQNASSMCVPDQDTAIRVFAIP PSFASIFLTKSTKL TCLVTDLTTYDSVTISWTRQN GEAVKTHTNISESHPNATFSAVGEASICEDDWS GERFTCTVTHDLP SPLKQTISRPKGVALHRPDVY LLPPAREQLNLRESATITCLVTGFSPADV FVQWM QRGQPLSPEKYVTSAPMPEPQAPGRYFAHSILTVS EEEWNTGETYTCVVAHEALPNRV TERTV DKGSTG KPTLYNVSLVMSDTAGTCY	10 20
配列番号305	軽鎖	MAL TPLLLTLLAHCTGSWANFMLTQPHSVSESPG KTVTISCTRSSGSIASNYVQWYQQRPGSSPTTVIY EDNQRPSGVPDRFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDE ADYYCQSYDSSNLYVFGTGTKVTVLGQPKANPT VTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAW KADGSPVKAGVETTKPSKQSN NKYAASSYLSLTP EQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	30
NOV578			

10

20

30

40

50

【表 2 - 5 0】

配列番号306	重鎖	MEFGLSWVFLVAIIKGVQCQVQLVESGGGLVKP GGSLRLSCAASGFTFSDYFMSWVRQTPGKGLEW LSYMSSDGTIIHHADSLKGRFTISRDNANKNSLFLQ MNTLRAEDTAVYYCATHILETTIAAFEIWGRGTM VIVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSNFGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号307	軽鎖	MVLQTQVFISLLLWIAGAYGDIVMTQSPDSLALS LGERATINCRSSHSVLYSNNNNYVAWYQQKPG QPPRLLIYWASNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDAAVYFCQQILDTPFTFGPGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDDSTYLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
NOV295		

10

20

30

40

50

【表 2 - 5 1】

配列番号308	重鎖	MEFGLSWLFLVATLKGVQCEVQLLESGGGLMQP GGSXRLSCAASGFTFRSYAMNWVRQAPGKGLE WVSTISGNGGTTYADSVRGRFTISRDN SKNTLF LQMNSLRAEDTAIYYCAQGEPSWGYLEPLFASW GQGT LVT VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号309	軽鎖	MAWTPLWLTLTLCIGSVVSEL TQDPAVSVALG QTVRITCQGDSLRNFYASWYQQKPGQAPVLIYG KNNRPSGIPDRFSGSSSGNTVSLTITGAQAEDDAD YYCNSRDSSGNHVIFGGGTKLTVLGQPKAAPSVT LFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
NOV612		
配列番号310	重鎖	MELGLCWVFLVAILEGVQCEVQLVESGGGLVHP GGSLRLSCAASGFTFR TYIMNWVRQAPGKGLEWI SYISASSGTIYYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCARDLDCSGGTCYDGFDSWGH GTLVT VSSSSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

【表 2 - 5 2】

配列番号311	軽鎖	MAWTPFLFLGVLAYCTGSGVASYELTQPPSLSVSPG QTASITCSGDKLGDKYACWYQQRPGQSPVLVIYQ DTKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEAD YYCQAWDSSTAVFGGGTRLTVLGQPKAAPSVTL FPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKAD SSPVKAGVETTTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQW KSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
NOV773		
配列番号312	重鎖	MEFGLSWIFLLAILKGVQCEVQLVESGGGLVQPG RSLRLSCAASGFNFDNYAMHWVRQVPGKGLEW VSGINWNSGYEGYADSVKGRFTISRDNQNSLYL QMDSLRTDDTALYYCTKDTIAAVGRGAFDIWGQ GTKVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号313	軽鎖	MAWIPLLLGLLSHCTGSVTSYVLTQPPSVSVAPG KTAMITCGGNKIGGKSVHWYQQKPGQAPVLVIS YDSRPSGIPQRFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEA DYCQVWDTSSVHRVFGGGTKLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAW KADSSPVKAGVETTTTPSKQSNNKYAASSYLSLT PEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
NOV738		

10

20

30

40

50

【表 2 - 5 3】

配列番号314	重鎖	MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQLQLRESGPGLVKP SETLSLTCSVSGDSISRSSDYWGWRQPPGRGLEW IGSIYRTGSTYYNPSLSSRVTISVDTSKSQFSLSLSS VTAADTALYYCARVRHDYVWGSIIYYGMDVW GQGTTVTVSSPSTKGPSVFPLAPCSRSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	10
配列番号315	軽鎖	MAWSPLLLTQGTGSWAQSALTQPRSVSGSPGQS VTISCTGTGSDVGGYTYVSWYQQHPDKAPKLVIY DVTKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTISGLRADDEA DYYCCSYAGRYSWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSV TLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	20
NOV151			
配列番号316	重鎖	MEFGLSWLFLVAILKGVHCEVDLLES GGGLIQPG GSLRLSCAASGFTFRNYAMNWVRQVPGKGLEW VSSVSGSGGTTYADSVKGRFSISRDN SKNTLYL QMNGLRAGDTAIYYCAKGEAWSGYLEPLCDFW GHGTLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	30
			40

10

20

30

40

50

【表 2 - 5 4】

配列番号317	軽鎖	MAL TPLWL TLLTLCIGSVVSSELTQDPAVSVALG QTVRITCQGD SLRDFYGSWYQQKPGQAPVLVNF GYNNRPSGIPDRFSGSRSGNTASLTITGAQAEDEA DYVCNSRDISGNRVVFGGGTKLTVVGQPEAAPSV TLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVETTTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
NOV212		
配列番号318	重鎖	MKHLWFFLLLVAA PRWVLSQLQLQESGSLVRP SQTL SLTCAVSGASISSGGYSWSWIRQPPGKGLE WIGYIYHSGSTSYPNPSLKSRVTISEDKSNNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARVWASFYYGSWTPPTWFD PWGPGTLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNV FSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
配列番号319	軽鎖	MAWIPLLLTQGTGSWAQSALTQPRSVSGSPGQSV TISCTGTGSNVGGYTYVSWYQQHPGKAPKLLIYD VSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTISGLQADDEAD YHCCSYAGGYTLVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVT LFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
NOV624		

10

20

30

40

50

【表 2 - 5 5】

配列番号320	重鎖	MELGLSWVFLVAILEGVQCEVQLVESGGGLVQP GGSLRLSCSASGFTFRSYIINWVRQAPGKGLEWV SYISGSSGTKNYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDLDCSGGSCYDGMVDW GQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号321	軽鎖	MAWTPLLLGVLAYCTGSVASFELTQPPSVSVSPG QTASITCSGDKLGHHYAYWFQQRPGQSPVLVIYQ HTKRPSGIPERFSGSKSGNTATLTISGTQAMDEAD YYCQAWDSSTYVVFGGGTKVTVLGQPKAAPSVT LFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
NOV696		
配列番号322	重鎖	MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLQESGPGLVKP SQTLSTLCSVSGGSISSGSHYWSWIRQPAGEALE WIGRTYTSGRTSYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLK LTSVTAADTAVYYCARNRSRIYGGYELFDIWGQGT MVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK PKDTLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

【表 2 - 5 6】

配列番号323	軽鎖	MAWTPLLLGLLSHCTGSLTSYVLTQPPSVSVAPG KTARIPCGDNIGNKGVHWYQQKSGQAPVLLIH YSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLSISRVELGDEA DYYCQVWDTSSDQPVFGGGTKLTVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAW KADSSPVKAGVETTTTPSKQSNNKYAASSYLSLTP EQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
NOV474		
配列番号324	重鎖	MEFGLSWVFLVAILEGVQCEVQLVESGGGLVQP GGSLRLSCAASGFTFRSYMMNWVRQAPGKGLE WVSYSISGGGTKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLY LQMHSRAEDTAVYYCARDLDCSGGTCYDGMD VWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
配列番号325	軽鎖	MAWAPLLLGVLAYCTGSVASIELIQPPSVSVSPG QTASITCSGDKLGNKYVYWFQHRPGQSPVLVIYQ HTKRPSGIPERFSGSKSGNTATLIISGTQAMDEAD YYCQAWDSSVVFSGGKTKLTVLGQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADS SPVKAGVETTTTPSKQSNNKYAASSYLSLTP EQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
NOV126		

10

20

30

40

50

【表 2 - 5 7】

配列番号326	重鎖	MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQLQLQESGPGLVKP SETLSLTCSVSGDSISRSSDYWGWIRQPPGRGLEW IGSIYRTGSTYYNPSLSSRVTISVDTSKSQFSLSLSS VTAADTALYYCARVRHDYVWGSIIYYGMDVW GQGTTVTVSSPSTKGPSVFPLAPCSRSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号327	軽鎖	MAWIPLLLTQGTGSWAQSALTQPRSVSGSPGQSV TISCTGTGSDVGGYTYVSWYQQHPDKAPKLVIYD VTKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTISGLRADDEAD YYCCSYAGRYSWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVT LFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
NOV128		

10

20

30

40

50

【表 2 - 5 8】

配列番号328	重鎖	MDWTWRILFLVAAATGAHSQVQLVQSGAEVKK PGASVKVSCKTSGYTFTAYHLHWVRQTPGQGLE WMGWINPNSGGTNYALKFQGRVTVTRDTSISTV YMELTRLRSDDTAVYYCAREKEPLMASYYYYG MDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWXVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
配列番号329	軽鎖	MAWAPLWLTLLTLCIGSVVSSEVTQDPAVSVAL GQTVRITCQGDSLRYNYTRWYQQKPGQAPVLI YRENNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDE ADYYCTSRATNTDHLVFGGGTKLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAW KADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTP EQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
NOV265		

10

20

30

40

50

【表 2 - 5 9】

配列番号330	重鎖	MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQLQLQESGSLVRP SQTLSLTCAVSGASINSGGYSWSWIRQPPGKGLE WIGYIYHSGSTSYNPSLKSRTISEDRSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARVWASFYYGSWTPPTWLD PWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
配列番号331	軽鎖	MAWSPLLLTQGTGSWAQSALTQPRSVSGSPGQS VTISCTGTGSDVGGYTYVSWYQQHPGKAPKLMI YDVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTISGLQADDE ADYYCCSYAGGYTLVFGGGTKLTVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAW KADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTP EQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
NOV864		

10

20

30

40

50

【表 2 - 6 0】

配列番号332	重鎖	MEFGLSWIFLLAILKGVQCEVQLVESGGGLVQPG RSLRLSCAASGFNFDNYAMHWVRQVPGKGLEW VSGINWNSGYEAYADSVKGRFIISRDNAQNSLYL QMNSLRADDTAFYYCTKDTIAAVGRGAFDIWGQ GTGVSVPASTKGPSVFPLAPCSRSTSGGTAALGC LVKDYPPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号333	軽鎖	MAWIPLLGLLSHCTGSVTSYLLTQPPSVSVAPG KTAMITCGGSKIGGKSVHWYQQKPGQAPVLVISY DSDRPSGIPKRFSGSNSGNTATLTISGVEAGDEAD YYCQVWDSSNVHRVFGGGTKLTVLSQPKAAPSV TLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
NOV618		
配列番号334	重鎖	MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQLQLQESGPGLVKP SETLSLTCSVSGDSISRSSDYWGWRQPPGRGLEW IGSIYRTGSTYYNPSLSSRVTISVDTSKSQFSLSLSS VTAADTALYYCARVRHDYVWGSIIYYGMDVW GQGTTVTVSSPSTKGPSVFPLAPCSRSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

【表 2 - 6 1】

配列番号335	軽鎖	MAWIPLLLTQGTGSWAQSALTQPRSVSGSPGQSV TISCTGTGSDVGGYTYVSWYQQHPDKAPKLVIYD VTKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTISGLRADDEAD YYCCSYAGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGST VEKTVAPTECS
NOV430		
配列番号336	重鎖	MELGLCWVFLVAILEGVQCEVQLVESGGGLVQP GGSLRLSCSASGFTFRSYIINWVRQAPGKGLEWV SYISGSSGTKNYADSVKGRFTISRDNAKNSVYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDLDCSGGSCYDGMDEVW GQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号337	軽鎖	MAWTPLFLGVLAYCTGSVASFELTQPPSVSVSPG QTASITCSGDKLGHHYAYWFQQRPGQSPVLVIYQ HTKRPSGIPERFSGSKSGNTATLTISGTQAMDEAD YYCQAWDSSTYVVFGGGKLTVLGQPKAAPSVT LFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
NOV270		

10

20

30

40

50

【表 2 - 6 2】

配列番号338	重鎖	MELGLCWVFLVAILEGVQCEVQLVESGGGLVQP GGSLRLSCAASGFTFRSYMMNWVRQAPGKGLE WVSYISGSGGTKYYVDSVKGRFTISRDNKNSLY LQMHSRAEDTAVYYCARDLDCSGGTCYDGMD VWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
配列番号339	軽鎖	MAWIPLFLGVLAYCTGSVASYELTQPPSVSVSPG QTASITCSGDKLGHKYVYWFQHRPGQSPVLVIYQ HTKRPSGIPERFSGSKSGNTATLTISGTQALDEAD YYCQAWDSSVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADS SPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWK SHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
NOV024		

10

20

30

40

50

【表 2 - 6 3】

配列番号340	重鎖	MDWTWRILFLVAAVTGAHSQVQLVQSGPEVKRP GASVKVSCKASGYTLTTSSIHWRQAPGQRLEW MGWINTGNDNTMYSQKFQGRVLITTDTSASTAY LELRSLRSEDTAVFYCARGPLPYYYDSSGPLDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号341	軽鎖	MAWIPLLLGLLSHCTGSVTSYVLTQPPSVSVAPG KTATFTCGDNIGTKSVHWYRQKPGQAPVLVY DDSDRPSGDPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEA DYFCQVWISSRDHPVFGEGTRLTVLGQPKAAPSV TLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
NOV650		

10

20

30

40

50

【表 2 - 6 4】

配列番号342	重鎖	MDWTWRILFLVAAATGAHSQVQLVQSGAEVKK PGASVKVCKTSGYTFTAYHMHWRQAPGQGLE WMGWINPNSGGTNYAQNFQGRVTVTRDTSISTV YMELTRLRSDDTAVYYCAREREPLMASYYYYG MDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
配列番号343	軽鎖	MAWATLLLTLCIGSVVSSEVTQDPAVSVALGQTV RITCQGDSLRYNYTRWYQQKPGQAPILVIYRENN RPSGIPDRFSGSNSGNTASLTITGAQAEDEADYYC TSRASGSDHLVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKS HRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
NOV605		

10

20

30

40

50

【表 2 - 6 5】

配列番号344	重鎖	MDWTWRILFLVAAATGAHSRVQLVQSGAEVKK PGASVKVSCKASGYTFTAYHMHWRQAPGQGL EWMGWINPNSGGTNYAQRFGQGRVTMTRDTSSST AYMDLTRLRSDDTAVYYCAREREPLMASFYHYG LGVWGQGTIVAVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
配列番号345	軽鎖	MAWTPLLILCIGSGGSSELTQDPAVSVALGQTVT ITCQGDRLRIYYASWYQQKPGQAPILVIYDTNKR SGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEAEYYCDS RDSSGDHLLFGGGTRVTVLGQPKAAPSVTLFPPSS EELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVK AGVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
NOV922		

10

20

30

40

50

【表 2 - 6 6】

配列番号346	重鎖	MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQLQLQESGPGLVKP SETLSLTCSVSGDSISRSSDYWGWIRQPPGRGLEW IGSYRTGSTYYNPSLSSRVTISVDTSKSQFSLSLSS VTAADTALYYCARVRHDYVWGSIIYYGMDVW GGGTTVTVSSPSTKGPSVFPLAPCSRSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号347	軽鎖	MAWTVLLLSLLTQGTGSWAQSALTQPRSVSGSP GQSVTISCTGTGSDVGGYTYVSWYQQHPDKAPK LVIYDVTKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTISGLRA DDEADYYCCSYAGRYSWVFGGGTKLTVLGQPK AAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVT VAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYL SLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
NOV152		

10

20

30

40

50

【表 2 - 6 7】

配列番号348	重鎖	MDWTWRILFLVAAATGAHSQVQLVQSGAEVKK PGASVKVSCKTSGYTFTAYHMHWRQAPGQGLE WMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTVTRDTSISTV YMELTRLRSDDTAVYYCAREREPLMASYYYYG MDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWyVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
配列番号349	軽鎖	MAWIPLWLTLLTLCIGSVVSSEVTQDPAVSVALG QTVRITCQGDSLRLNYYTRWYQQKPGQAPVLIY RENNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEA DYYCTSRASSTDHLVFGGGTKLTVLGQPKAAPSV TLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
NOV229		

10

20

30

40

50

【表 2 - 6 8】

配列番号350	重鎖	MELGLSWLFLVATLKGVCQCEVQLLESGGGLMQP GGSLRLSCAASGFTFRSYAMNWVRQAPGKGLEW VSTISGNNGGTTYADSVRGRFTISRDN SKNTLFLQ MNSLRAEDTAIYYCAQGEPWSGYLEPLFASWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVKD RVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号351	軽鎖	MAL TPLWL TLLTPCIGSVV SSEL TQDPAV SVALG QTVRITCQGD SLRNFYASWYQQKPGQAPVLVIYG KNNRPSGIPDRFSGSSSGNTVSLTITGAQAEDDAD YYCNSRDSSGNHVIFGGGTKLTVLGQPKAAPSVT LFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
NOV099		

10

20

30

40

50

【表 2 - 6 9】

配列番号352	重鎖	MELGLRWVFLVAILEGVHCEVQLVESGGGLVKP GGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEW VSSISTSKNYKKYADSVKGRFTISRDN AENSLYLQ MNSLRAEDTAIYYCARVDYDYIWGSYREKAMD VWGHGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
配列番号353	軽鎖	MAWSPLLLTQGTGSWAQSALTQPRSVSGSPGQS VTISCTGTGSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKVIIY DVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTISGLQAED EA DYHCCSYAGTYTWVFGGGTKVTVLGQPKAAPSV TLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
NOV160		

10

20

30

40

50

【表 2 - 7 0】

配列番号354	重鎖	MEFGLRWLFLVAILKGVQCEVQLLESGGGSVQP GGSLRLSCAASGFTFRNYAMNWVRQSPGKGLEW VSTISGTGGTTYADSVKGRFSISRDNSTLYLN MNNLRVEDTAIYYCAKGEPWSNYLEPLFDHWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYPPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号355	軽鎖	MALTPLLLTLCSGVVSSSELTQDPAVSVALGQTV RITCQGDSLRFNFYATWYQQKPGQAPVFVMYDKT NRPSGIPDRFSGSRSGNTAYLTITGAQAEDEADYY CNSRDSSGNYVIFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADS SPVKAGVETTTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWK SHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
NOV904		

10

20

30

40

50

【表 2 - 7 1】

配列番号356	重鎖	MDWTWRILFLVAAATGAHSQVQLVQSGAEVMR PGASLKVSCKASGYSFTMYSIHWVRQAPGHRLE WMGWINAANGNTIYSQNFQGRVTISRDTSATTA HMELGSLRSEDNAVYFCARGPIPIYYYDHSGPFDY WGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
配列番号357	軽鎖	MEAPAQLLFLLLLWLPDTTGEIVMTQSPPTLSVSP GERAILSCRASQSVSSDLAWYQQQAGQAPRLLIY GASTRATGIPPRFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDAV YYCQQYNKWVTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
NOV972		

10

20

30

40

50

【表 2 - 7 2】

配列番号358	重鎖	MDWTWRILFLVAAATGAHSQVQLVQSGAEVKK PGASVKVSCRTSGYTFTAYHMHWRQAPGQGLE WMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTVTRDTSRLTV YMEVTSLRSDDTAVYYCAREREPLMASYYYYGL DVWGQGTTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
配列番号359	軽鎖	MAWAPLWLTLLTLCIGSVVSSEVTQDPAVSVAL GQTVRITCQGDSLRNYYTRWYQQKPGQAPILVIY RENNRPSGIPDRFSGTNSGNTASLTITGAQAEDEA DYYCTSRASGTDHLVFGRGTKLTVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAW KADSSPVKAGVETTTTPSKQSNNKYAASSYLSLTP EQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
NOV364		

10

20

30

40

50

【表 2 - 7 3】

配列番号360	重鎖	MDWTWRILFLVAAATGAHSQVQLVQSGAEVKK PGASVKVSCKTSGYAFTAFHLHWVRQAPGQGLE WMGWINPNSGDTNYAQKFQGRVTVTRDTSISTV YMELTRLRSDDTAVYYCAREREPLMASYYYYYG MDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWFYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
配列番号361	軽鎖	MAWAPLLLTLCIGSVVSSEVTQDPAVSVALGQTV RITCQGDSLRKYYTRWYQQKPGQAPVLVIYREN NRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYY CSSRASSTDHLVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADS SPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWK SHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
NOV742		

10

20

30

40

50

【表 2 - 7 4】

配列番号362	重鎖	MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQLQLQESGPGLVKP SETLSLTCSVSGDSISRSSDYWGWIRQPPGRGLEW IGSIYRTGSTYYNPSLSSRVTISVDTSKSQFSLSLSS VTAADTALYYCARVRHDYVWGSIIYYGMDVW GQGTTTVTVSSPSTKGPSVFPLAPCSRSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号363	軽鎖	MAWXXXXXSXLTQGTGSWARSALTQPRSVSGX PGQSVTISCTGTGSDVGGYTYVSWYQQHPDKAP KLVIYDVTKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTISGLR ADDEADYYCCSYAGRYSWVFGGTKLTVLGQP KAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAV TVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSY LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEC S
NOV706		

10

20

30

40

50

【表 2 - 7 5】

配列番号364	重鎖	MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLQESGPGLVKP SQTLSLTCTVSGGSISSGSHYWSWIRQPAGKGLE WIGRIYTSGRNSYNPSLKSRVTISVDTFKNQFSLK VSSVTAADTAVYYCARNNRIYGGYELFDIWGQG TTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号365	軽鎖	MAWSPLLLGLLSHCTVSVTSFVLTQPPSVSVAPG KTARFSCGGDNIGSKPVHWYQKQPGQAPALVIY YDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEA DYCYCQVWDTSGDHPVFEGGKLTVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAW KADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTP EQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
NOV420		

10

20

30

40

50

【表 2 - 7 6】

配列番号366	重鎖	MELGLCWVFLVAILEGVHCEVQLVESGGGLVKP GGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEW VSSISTSKNYKKYADSVKGRFTISRDN AENSLYLQ MNSLRAEDTAIYYCARVDYDIWGSYREKAMD VWGHGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
配列番号367	軽鎖	MAWIPLLLTQGTGSWAQSALTQPRSVSGSPGQSV TISCTGTGSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKVIID VSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEAD YHCCSYAGTYTWVFGGGTKVTVLGQPKAAPSVT LFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
NOV504		

10

20

30

40

50

【表 2 - 7 7】

配列番号368	重鎖	MDWTWRVFCLLAVAPGVHSQVQLVQSGAEVKK PGASVRVSCKASGYTFTNYYMHWVRQAPGQGL EWTGIVNPSGGSTNYAQKLQGRVTMTIDTSTSTV YMELNSLTSEDVAVYYCARARKHYFGSGTDYKG RYTAHALDLWGQGMVIVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVELTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
配列番号369	軽鎖	MVLQTQVFISLLLWISGAYGDIVMTQSPDSLAVS LGERATINCKSSQSLLYTSNNKNYLAWYQQKAG QPPKLLIYWASTRESGVDPDRFSGSGSGTDFTLTISS LQSEDAVAVYYCQQYYSTPQTFGQGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDESTYSLSSL TLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGE C
NOV647		

10

20

30

40

50

【表 2 - 7 8】

配列番号370	重鎖	MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLQESGPRLVKP SQTLSTCSVSGGTVRTGDYYWSWIRQPPGKGLE WIGFIHYSGSTYYNPSLKSRVTISLDTSRNQFSLKL SSVTAADTAVYFCARIYYDSSGYLHSLKIIDSWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号371	重鎖	MRLPAQLLFLLLLWLPDTTGEIVLTQSPATLSASP GERATLSCRASQSVSSNLAWYRQKPGQSPRLLIY GASARATGIPARFGGSGSGTEFTLTISSLQSEDAV YYCQQYNNWPLTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
NOV329		

10

20

30

40

50

【表 2 - 7 9】

配列番号372	重鎖	MDWTWRILFLVAAATGAHSQVQLVQSGTEVKKP GASVKVSCKASGYTFNKYAMNWVRQAPGQRLE WMGYINADNGNTKYSQKFRDRVITITRDTASIVY MELRSLRSEDAMYYCARDGGWSTTVNNQPYY YGMDVWGQGTTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSVSMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK
配列番号373	軽鎖	MRLLAQLLFLLLLWLPDITGEIVLTQSPGTLSP GERATLSCRASQFVGSKYMAWYQQKPGQAPRLL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDF AVYYCQQFGSSPPMYAFGQGQTKLEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
NOV631		

10

20

30

40

50

【表 2 - 8 0】

配列番号374	重鎖	MKHLWFFLLLVAVPRWVLSQVQLQESGPRLVKP SQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQAPGTGLE WIGFIYNTETTYSPSLRSRVSMMLDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARERRPSHYDSGGYSLDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号375	軽鎖	MEAPAQLLFLLLLWLPDSTGEIVMTQSPATLSVSP GERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIY GASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLAISSLQSEDFAL YYCQQYNNWPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
NOV055		

10

20

30

40

50

【表 2 - 8 1】

配列番号376	重鎖	MELGLCWVFLVAILEGVQCEVQLVESGGGLVKP GGSLRLSCAASGFTFTSTYSMNWVRQAPGKGLEW VSSISSSGTYTYYADSVKGRFTISRDNAKDSLYLQ MNSLRADDTAVYYCARAPYDYGDYRGGRYFDL WGRGSLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
配列番号377	軽鎖	MRLPAQLLFLLLLWLPDITGEIVMTQSPATLSVSP GERATLSCRASQSVSSKLAWYQQKPGQAPRLIF GASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDAV YYCQQYNWPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
NOV224		

10

20

30

40

50

【表 2 - 8 2】

配列番号378	重鎖	MDTLCSTLLLLTIPSWVLSQITLKESGPTLVKPTQ TLMLTCTFSGFSLSTSGVGVGWIRQPPGKALEWL AFIYWNTDKRYNPSLKTRLTITKDTSKTQVVLTM TNLDPVDTGTYYCVHHDGYLAEYFNHWGQGT VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号379	軽鎖	MALTPLLLTLIHCTGSWAQSVLTPPPSVSAAPG QRTVISCSTTSNIGNYYVSWYQEVPGTAPKLLIY DNVKRPSGIPDRFSASKSGTSATLGISGLQTGDEA DYTCGTWDGRLSAWVFGGGTKLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAW KADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTP EQWWSHRYSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
NOV998		
配列番号380	重鎖	MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLQQWGAGLLR PSETLSLTCGVSGGALSGYIWSWIRQPPGKGLEWI GEINHSGTTNYSPLKSRVTISVDTSKNHFSRLSS VTAADSAMYCARGGVRNWQLGPALDFWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

【表 2 - 8 3】

配列番号381	軽鎖	MRLPAQLLGLLLLWLPGARCAIQLTQSPSSLSASV GDRVITICRASQDISSFLAWFQQKPGRAPKLLLY AASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFSLTIGSLQPEDFAT YYCQSLNNYPRSFTEGPGTKVDIKRTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLISKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
NOV484		
配列番号382	重鎖	MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLQESGPGLVKP SETLSLTCSVSGDSMASDYWSWIRQPPGKGLEWI GYVSYSGTYYIPSLKSRVTISLDRSRTQFSLKVTS VTSADTAVYYCARGRRGHSSGGWGIEFFHQWGQ GTLVTVSPASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLRSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号383	軽鎖	MEAPAQLLFLLLLWLPDTTGEIVMTQSPPTLSVSP GERATLSCRASQSVSSDLAWYQQQAGQAPRLLIY DASTRATGIPPRFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDAV YYCQQYNKWVTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLISKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
NOV178		

10

20

30

40

50

【表 2 - 8 4】

配列番号384	重鎖	MDWTWRILFLVAAATGAHSQVQLVQSGAEVMR PGASLKVSCKASGYSTMYSHWVRQAPGHRLE WMGWINAANGNTIYSQNFQGRVTISRDTSATTA HMELGSLRSEDTAVYFCARGPIPIYYYDHSGPFDY WGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
配列番号385	軽鎖	MEAPAQLLFLLLLWLPDTTGEIVMTQSPPTLSVSP GERAILSCRASQSVSSDLAWYQQQAGQAPRLLIY GASTRATGIPPRFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDAV YYCQQYNKWVTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【0121】

本開示の他の抗体は、アミノ酸またはアミノ酸をコードする核酸が変異されたものを含むが、表2に記載された配列に対して少なくとも60、70、80、90または95%の同一性を有している。一部の態様では、表2に記載された配列に示される可変領域と比較した場合、可変領域において1、2、3、4または5個以上のアミノ酸は変異されておらず、実質的に同一の治療活性を保持している変異アミノ酸配列を含む。

【0122】

これらの抗体は、各々VP1に結合することができるため、VH、VL、全長軽鎖、および全長重鎖配列（アミノ酸配列およびアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列）が「混合され整合された」ことでVP1-結合抗体を生成することができる。このような「混合され整合された」VP1-結合抗体は、当該技術分野で既知の結合アッセイ（例えば、ELISAおよび実施例の節に記載された他のアッセイ）を用いて試験することができる。これらの鎖が混合され整合された場合、特定のVH/VL対合からのVH配列は、構造的に類似したVH配列と置換されるべきである。同様に、特定の全長重鎖/全長軽鎖対合からの全長重鎖配列は、構造的に類似の全長重鎖配列と置換されなければならない。同様に、特定のVH/VL対合からのVL配列は、構造的に類似したVL配列と置換されなければならない。同様に、特定の全長重鎖/全長軽鎖対合からの全長軽鎖配列は、構造的に類似した全長軽鎖配列と置換されなければならない。したがって、一態様では、本開示は、配列番号18、50、82、114、146、178、210、242、および27

４（表２）からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、ならびに配列番号３４、６６、９８、１３０、１６２、１９４、２２６、２５８、および２９０（表２）からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、を有する単離されたモノクローナル抗体またはその抗原結合領域を提供し、前記抗体は、ＢＫまたはＪＣウイルスに特異的に結合する。

【０１２３】

別の態様では、本開示は、（ｉ）表２から選択されるアミノ酸配列を含む全長重鎖、および表２から選択されるアミノ酸配列を含む全長軽鎖を有し、哺乳類細胞における発現のために最適化された配列を有する、単離されたモノクローナル抗体を提供する。同様の態様において、本開示は、（ｉ）配列番号２０、５２、８４、１１６、１４８、１８０、２１２、２４４、および２７６（表２）からなる群から選択され、哺乳類細胞における発現のために最適化されたアミノ酸配列を含む全長重鎖、および配列番号３６、６８、１００、１３２、１６４、１９６、２２８、２６０、および２９２（表２）からなる群から選択され、哺乳類細胞における発現のために最適化されたアミノ酸配列を含む全長軽鎖、を有する単離されたモノクローナル抗体、または、（ｉｉ）その抗原結合部分を含む機能性タンパク質、を提供する。

【０１２４】

別の態様において、本開示は、表２に記載された重鎖および軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３を含むＢＫまたはＪＣウイルス結合抗体、またはその組み合わせを提供する。抗体のＶＨ ＣＤＲ１のアミノ酸配列は、配列番号９、４１、７３、１０５、１３７、１６９、２０１、２３３、および２６５に示される。抗体のＶＨ ＣＤＲ２のアミノ酸配列は、配列番号１０、４２、７４、１０６、１３８、１７０、２０２、２３４、および２６６に示される。抗体のＶＨ ＣＤＲ３のアミノ酸配列は、配列番号１１、４３、７５、１０７、１３９、１７１、２０３、２３５、および２６７に示される。抗体のＶＬ ＣＤＲ１のアミノ酸配列は、配列番号２５、５７、８９、１２１、１５３、１８５、２１７、２４９、および２８１に示される。抗体のＶＬ ＣＤＲ２のアミノ酸配列は、配列番号２６、５８、９０、１２２、１５４、１８６、２１８、２５０、および２８２に示される。抗体のＶＬ ＣＤＲ３のアミノ酸配列は、配列番号２７、５９、９１、１２３、１５５、１８７、２１９、２５１、および２８３に示される。

【０１２５】

これらの抗体の各々が、ＢＫまたはＪＣウイルスに結合でき、その抗原結合特異性が主にＣＤＲ１、２、および３領域によって提供されると仮定した場合、ＶＨ ＣＤＲ１、２、および３配列、あるいはＶＬ ＣＤＲ１、２、および３配列は、「混合され整合され」うる（すなわち、各抗体は他のＶＰ１結合結合分子を生成するためにＶＨ ＣＤＲ１、２、および３、ならびにＶＬ ＣＤＲ１、２、および３を含んでいなければならないが、異なる抗体からのＣＤＲは混合され整合されうる）。このような「混合され整合された」ＶＰ１ー結合抗体は、実施例に記載された当該技術分野で既知の結合アッセイ（例えば、ＥＬＩＳＡ）を用いて試験することができる。ＶＨ ＣＤＲ配列が混合され整合された場合、特定のＶＨ配列からのＣＤＲ１、ＣＤＲ２および／またはＣＤＲ３配列は、構造的に類似したＣＤＲ配列と置換されなければならない。同様に、ＶＬ ＣＤＲ配列が混合され整合された場合、特定のＶＬ配列からのＣＤＲ１、ＣＤＲ２および／またはＣＤＲ３配列は、構造的に類似したＣＤＲ配列と置換されなければならない。本開示のモノクローナル抗体について、１つ以上のＶＨおよび／またはＶＬ ＣＤＲ領域配列を、本明細書中に示されるＣＤＲ配列からの構造的に類似した配列で置換することによって、新規のＶＨおよびＶＬ配列を生成することができることは、当業者には容易に明らかであろう。

【０１２６】

したがって、本開示は、配列番号９、４１、７３、１０５、１３７、１６９、２０１、２３３、および２６５からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ１と、配列番号１０、４２、７４、１０６、１３８、１７０、２０２、２３４、および２６６からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ２と、配列番号１１、４３、７５、

107、139、171、203、235、および267からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖CDR3と、配列番号25、57、89、121、153、185、217、249、および281からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖CDR1と、配列番号26、58、90、122、154、186、218、250、および282からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖CDR2と、配列番号27、59、91、123、155、187、219、251、および283からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖CDR3と、を含む単離されたモノクローナル抗体またはその抗原結合領域を提供し、前記抗体は、BKまたはJCウイルスに特異的に結合する。

【0127】

ある態様では、BKまたはJCウイルスに特異的に結合する抗体は、表2に記載される抗体または抗体断片（例えば、抗原結合断片）である。

【0128】

1. 抗体の同定

本開示は、BKまたはJCウイルスに結合する抗体および抗体断片（例えば、抗原結合断片）を提供する。ある態様では、抗体および抗体断片は、4種類すべてのBKV血清型および／またはJC Vの中で同一のエピトープに結合することができる。

【0129】

また、本開示は、表2に記載された抗BK抗体またはJC抗体が結合するように、同じエピトープに結合する抗体および抗体断片（例えば、抗原結合断片）を提供する。したがって、追加の抗体および抗体断片（例えば、抗原結合断片）は、結合アッセイにおいて、他の抗体と交差競合する（例えば、統計学的に有意な様式での結合を競合的に阻害する）能力に基づいて同定することができる。BKまたはJCウイルスに対する本開示の抗体および抗体断片（例えば、抗体断片）の結合を阻害する試験抗体の能力は、試験抗体が、BKまたはJCウイルスに結合するための抗体または抗体断片（例えば、抗原結合断片）と競合しうることを実証し、そのような抗体は、非限定的な理論によれば、それが競合する抗体または抗体断片（例えば、抗原結合断片）としてBKまたはJCウイルス上の同じまたは関連する（例えば、構造的に類似したまたは空間的に近接した）エピトープに結合することができる。ある態様では、本開示の抗体または抗体断片（例えば、抗原結合断片）として、BKまたはJCウイルス上の同じエピトープに結合する抗体は、ヒトまたはヒト化モノクローナル抗体である。このようなヒトまたはヒト化モノクローナル抗体は、本明細書に記載されるように、調製および単離されうる。

【0130】

2. Fc領域のフレームワークのさらなる改変

本開示は、特異的な抗BKまたはJCウイルス抗体を開示する。これらの抗体は、VHおよび／またはVL内のフレームワークの残基に対する修飾をさらに含み、修飾された抗体またはその抗原結合断片を含み、例えば、抗体の特性を改善する。典型的には、そのようなフレームワークの修飾は、抗体の免疫原性を低下させるようになされる。例えば、1つのアプローチは、1つ以上のフレームワーク残基を対応する生殖系列配列に「復帰突然変異させる」ことである。より具体的には、体細胞突然変異を受けた抗体は、抗体が由来する生殖系列配列とは異なるフレームワーク残基を含んでもよい。そのような残基は、抗体フレームワーク配列を、抗体が由来する生殖系列配列と比較することによって同定することができる。フレームワーク領域配列をそれらの生殖系列の配置に戻すために、例えば、部位特異的突然変異誘発により、細胞突然変異を生殖系列配列に「復帰突然変異」させることができる。このような「復帰突然変異」抗体が包含されることも意図されている。

【0131】

別のタイプのフレームワーク改変は、フレームワーク領域内の1つ以上の残基を変異させること、または1つ以上のCDR領域内でさえも変異させることを含み、T細胞のエピトープを除去し、それによって抗体の潜在的な免疫原性を減少させる。このアプローチは、「脱免疫化」とも呼ばれ、Carraによる米国特許公開第2003/0153043号にさらに詳細に記載されている。

【0132】

フレームワークまたはCDR領域内になされた修飾に加えて、または代替的に、抗体は、Fc領域内の修飾を含むように設計することができ、典型的には、抗体の1つ以上の機能的特性、例えば、血清半減期、補体結合、Fc受容体結合、および／または抗原依存性細胞傷害性、を変化させる。さらに、抗体は、化学的に修飾されていてもよい（例えば、1つ以上の化学的部分を抗体に結合させることができる）、またはそのグリコシル化を変えるために修飾して、抗体の1つ以上の機能的特性を変えることができる。これらの態様の各々は、以下でさらに詳細に説明される。

【0133】

1つの態様において、CH1のヒンジ領域は、ヒンジ領域におけるシステイン残基の数を、例えば、増加または減少するよう変えることで改変される。このアプローチは、Bodmerらによる米国特許第5,677,425号にさらに記載されている。CH1のヒンジ領域中のシステイン残基の数は、例えば、軽鎖および重鎖の構築を容易にする、または抗体の安定性を増加または減少させるように変えられる。

10

【0134】

別の態様では、抗体のFcヒンジ領域を変異させて、抗体の生物学的半減期を減少させる。より具体的には、1つ以上のアミノ酸変異をFc-ヒンジ断片のCH2-CH3ドメイン界面領域に導入することで、天然Fc-ヒンジドメインとブドウ球菌プロテインA (SpA) の結合に対して、抗体のSpA結合が損なわれる。このアプローチは、Wardらによる米国特許第6,165,745号にさらに詳細に記載されている。

20

【0135】

さらに他の態様では、Fc領域は、少なくとも1つのアミノ酸残基を異なるアミノ酸残基と置換して抗体のエフェクター機能を変えることによって改変される。例えば、1つ以上のアミノ酸は、親抗体の抗原結合能が保持しながら、抗体がエフェクターリガンドに対して変化した親和性を有するように、異なるアミノ酸残基で置換され得る。親和性が変化したエフェクターリガンドは、例えば、Fc受容体または補体のC1成分でありうる。このアプローチは、例えば、Winterらによる米国特許第5,624,821号および同第5,648,260号に記載されている。

【0136】

別の態様では、アミノ酸残基から選択された1つ以上のアミノ酸を、抗体が変化したC1q結合性および／または減少または消失した補体依存性細胞傷害性(CDC)を有するように、異なるアミノ酸残基で置換することができる。このアプローチは、例えば、Idusogieらによる米国特許第6,194,551号に記載されている。

30

【0137】

別の態様では、1つ以上のアミノ酸残基を改変することによって、補体を固定する抗体の能力が変更される。このアプローチは、例えば、Bodmerらによる国際特許出願第WO94/29351号に記載されている。特定の態様では、本開示の抗体またはその抗原結合断片の1つ以上のアミノ酸は、IgG1サブクラスおよびκアイソタイプ用に、1つ以上のアロタイプアミノ酸残基により置換される。また、アロタイプアミノ酸残基は、JefferysらのMAbs. 1:332-338 (2009)に記載されているように、限定されないが、IgG1、IgG2およびIgG3サブクラスの重鎖の定常領域、ならびにκアイソタイプの軽鎖の定常領域を含む。

40

【0138】

さらに別の態様において、Fc領域は、抗体依存性細胞傷害性(ADCC)を媒介する抗体の能力を増加させるため、および／または1つ以上のアミノ酸を修飾することにより、Fcγ受容体に対する抗体の親和性を増加させるために改変される。このアプローチは、例えば、Prestaによる国際特許出願第WO00/42072号に記載されている。さらに、FcγRI、FcγRII、FcγRIIIおよびFcRnに対するヒトIgG1上の結合部位がマッピングされており、向上した結合を有する変異体が記載されている(Shields et al., J. Biol. Chem. 276:6591-660

50

4, 2001を参照のこと)。

【0139】

さらに別の態様では、抗体のグリコシル化が修飾される。例えば、非グリコシル化抗体を作製することができる(すなわち、抗体がグリコシル化を欠いている)。グリコシル化は、例えば、「抗原」に対する抗体の親和性を増加するように変えられる。このような炭水化物修飾は、例えば、抗体配列内の1つ以上のグリコシル化の部位を変えることによって達成することができる。例えば、1つ以上のアミノ酸置換を行うことができ、その結果、1つ以上の可変領域フレームワークのグリコシル化部位が除去され、それにより、その部位でのグリコシル化を排除することができる。このようなグリコシル化は、抗原に対する抗体の親和性を増加させることができる。このようなアプローチは、例えば、C oらによる米国特許第5, 714, 350号および同第6, 350, 861号に記載されている。

【0140】

追加的に、または代替的に、減少した量のフコシル残基を有する低フコシル化抗体または増加したバイセクト型G l c N a c構造を有する抗体のような、改変された型のグリコシル化を有する抗体を作製することができる。そのような改変されたグリコシル化パターンは、抗体のA D C C能を増加させることが実証されている。そのような炭水化物修飾は、例えば、改変されたグリコシル化機構を有する宿主細胞で抗体を発現させることによって、達成することができる。改変されたグリコシル化機構を有する細胞は、当該技術分野で記載されており、宿主細胞として使用して組換え抗体を発現させることによって、改変されたグリコシル化を有する抗体を産生することができる。例えば、H a n gらによる欧州特許第1, 176, 195号は、機能的に破壊されたフコシルトランスフェラーゼをコードするF U T 8遺伝子を有する細胞株を記載しており、そのような細胞株で発現された抗体は、低フコシル化を示す。P r e s t aによる国際特許出願第W O 03 / 035835号は、フコースをA s n (297) - 連結炭水化物に結合させる能力が低減した変異C H O細胞株、L e c l 3細胞を記載しており、結果として、その宿主細胞で発現された抗体が低フコシル化される(S h i e l d s e t a l . , (2002) J . B i o l . C h e m . 277: 26733-26740を参照のこと)。U m a n aらによる国際特許出願第W O 99 / 54342号は、糖タンパク質修飾糖転移酵素(例えば、 β (1, 4) - N - アセチルグルコサミン転移酵素I I I (G n T I I I))を発現するように設計された細胞系を記載しており、改変細胞株で発現した抗体が、増加したバイセクト型G l c N a c構造を示し、その結果、抗体のA D C C活性が増加する(U m a n a e t a l . , N a t . B i o t e c h . 17: 176-180, 1999を参照のこと)。

【0141】

別の態様では、抗体は、その生物学的半減期を増加させるように修飾される。種々のアプローチが可能である。例えば、W a r dによる米国特許第6, 277, 375号に記載されているように、1つ以上の次の突然変異: T 252 L、T 254 S、T 256 F、を導入することができる。あるいは、生物学的半減期を増加させるために、P r e s t aらによる米国特許第5, 869, 046号および同第6, 121, 022号に記載されているように、I g GのF c領域のC H 2ドメインの2つのループから得られるサルベージ受容体結合エпитープを含むように、抗体をC H 1またはC L領域内で改変することができる。

【0142】

抗体のA D C C活性を最小化するにあたり、F c領域における特異的な変異により、エフェクター細胞との相互作用が最小である「F cサイレント」抗体が得られる。一般に、「I g G F c領域」は、天然配列F c領域および変異体F c領域を含め、免疫グロブリン重鎖のC末端領域を定義するために使用される。ヒトI g G重鎖F c領域は、一般に、I g G抗体の位置C 226またはP 230からカルボキシル末端までのアミノ酸残基からなるものとして定義される。F c領域における残基の番号は、K a b a tのE Uインデックスの番号である。F c領域のC末端リジン(残基K 447)は、例えば抗体の産生または精製中に除去されうる。

10

20

30

40

50

【0143】

抑制されたエフェクター機能は、抗体のFc領域における変異によって得られ、当該技術分野において記載されている：LALA and N297A (Strohl, W., 2009, Curr. Opin. Biotechnol. vol. 20 (6) : 685-691)、およびD265A (Baudino et al., 2008, J. Immunol. 181 : 6664-69)。また、Heusserらの国際特許出願第WO2012/065950号を参照のこと。サイレントFc IgG1抗体の例は、IgG1 Fcアミノ酸配列におけるL234AおよびL235A変異を含むLALA突然変異体である。サイレントIgG1抗体の他の例は、DAPA (D265A、P329A) 突然変異 (米国特許第US6, 737, 056号) である。別のサイレントIgG1抗体は、N297A変異を含み、非グリコシル化/無グリコシル化抗体が得られる。

10

【0144】

Fcサイレント抗体は、ADCC活性が無い、または低く、これは、Fcサイレント抗体が、特異的細胞溶解が50%未満 (低いADCC活性)、または特異的細胞溶解が1%未満 (ADCC活性がない) であるADCC活性を示すことを意味する。

【0145】

3. 抗体の生産

抗BKまたはJCウイルス抗体および抗体断片 (例えば、抗原結合断片) は、限定されないが、組換え体発現、化学合成、および抗体四量体の酵素消化を含む、当該分野で既知の任意の手段によって生産することができ、一方、全長モノクローナル抗体は、例えば、ハイブリドーマ、または組換え体産生によって得ることができる。組換え体発現は、当該分野で既知の任意の適切な宿主細胞、例えば、哺乳類宿主細胞、細菌宿主細胞、酵母宿主細胞、昆虫宿主細胞などからなされる。

20

【0146】

本開示は、本明細書に記載の抗体をコードするポリヌクレオチド、例えば、本明細書に記載の相補性決定領域を含む重鎖または軽鎖可変領域またはセグメントをコードするポリヌクレオチドを提供する。一部の態様では、重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチドは、配列番号19、51、83、115、147、179、211、243、および275からなる群から選択されるポリヌクレオチドと、少なくとも85%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の核酸配列同一性を有する。一部の態様では、軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチドは、配列番号35、67、99、131、163、195、227、259、および291からなる群から選択されるポリヌクレオチドと、少なくとも85%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の核酸配列同一性を有する。

30

【0147】

一部の態様では、重鎖可変領域をコードするポリヌクレオチドは、配列番号21、53、85、117、149、181、213、245、277からなる群から選択されるポリヌクレオチドと、少なくとも85%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の核酸配列同一性を有する。一部の態様では、軽鎖可変領域をコードするポリヌクレオチドは、配列番号37、69、101、133、165、197、229、261、および293からなる群から選択されるポリヌクレオチドと、少なくとも85%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の核酸配列同一性を有する。

40

【0148】

本開示のポリヌクレオチドは、抗BKまたはJCウイルス抗体の可変領域配列のみをコードすることができる。それらはまた、抗体の可変領域および定常領域の両方をコードすることができる。ポリヌクレオチド配列のいくつかは、例示された抗BKまたはJCウイルス抗体の1つの重鎖および軽鎖の両方の可変領域を含むポリペプチドをコードする。ポ

50

リヌクレオチド配列の他のいくつかは、マウス抗体の1つの重鎖および軽鎖の可変領域と、それぞれ実質的に同一である2つのポリペプチドセグメントをコードする。

【0149】

ポリヌクレオチド配列は、デノボ固相DNA合成により、あるいは、抗BKまたはJCウイルス抗体またはその結合断片をコードする既存配列のPCR突然変異誘発によって生産することができる。核酸の直接的な化学的合成は、Narangらのリン酸トリエステル法 (Meth. Enzymol. 68:90, 1979)、Brownらのリン酸ジエステル法 (Meth. Enzymol. 68:109, 1979)、Beaucageらのジエチルホスホロアミダイト法 (Tetra. Lett., 22:1859, 1981)、および米国特許第4,458,066号の固相支持法、のような当該技術分野で既知の方法によって達成することができる。PCRによりポリヌクレオチド配列に突然変異を導入することは、例えば、PCR Technology Principles and Applications for DNA Amplification, H. A. Erlich (Ed.), Freeman Press, NY, NY, 1992、PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications, Innis et al. (Ed.), Academic Press, San Diego, CA, 1990、Mattila et al., Nucleic Acids Res. 19:967, 1991、およびEckert et al., PCR Methods and Applications 1:17, 1991、に記載されているように行うことができる。

【0150】

また、本開示では、上記の抗BKまたはJCウイルス抗体を産生するための発現ベクターおよび宿主細胞が提供される。様々な発現ベクターを用いて、抗BKまたはJCウイルス抗体鎖または結合断片をコードするポリヌクレオチドを発現させることができる。ウイルスに基づく発現ベクターおよび非ウイルス発現ベクターの両方を使用して、哺乳類宿主細胞において抗体を産生させることができる。非ウイルス性ベクターおよび系は、プラスミド、エピソームベクター、典型的には、タンパク質またはRNAを発現する発現カセット、およびヒト人工染色体を含む (例えば、Harrington et al., Nat Genet 15:345, 1997を参照のこと)。例えば、哺乳類 (例えば、ヒト) 細胞における抗BKまたはJCウイルスポリヌクレオチドおよびポリペプチドの発現に有用な非ウイルス性ベクターは、pThioHis A, B & C、pcDNA3.1/His、pEBVHis A, B & C (Invitrogen, San Diego, CA)、MPSVベクター、および他のタンパク質を発現するための当該技術分野で既知の多数の他のベクター、を含む。有用なウイルスベクターとしては、レトロウイルスに基づくベクター、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、ヘルペスウイルス、SV40に基づくベクター、パピローマウイルス、HBPEプスタイン・バーウイルス、ワクシニアウイルスベクター、およびセムリキ森林ウイルス (SFV)、が挙げられる。Brent et al., 上記、Smith, Annu. Rev. Microbiol. 49:807, 1995、およびRosenfeld et al., Cell 68:143, 1992、を参照のこと。

【0151】

発現ベクターの選択は、ベクターが発現されるべき意図される宿主細胞に依存する。典型的には、発現ベクターは、抗BKまたはJCウイルス抗体鎖または断片をコードするポリヌクレオチドに作動可能に連結されたプロモーターおよび他の調節配列 (例えば、エンハンサー) を含む。一部の態様では、誘導性プロモーターは、誘導条件下での挿入配列の発現を防止するために使用される。誘導性プロモーターとしては、例えば、アラビノース、lacZ、メタロチオネインプロモーターまたは熱ショックプロモーターが挙げられる。形質転換された生物の培養物は、発現産物が宿主細胞によってより良好に許容されるコード配列の集団にバイアスをかけることなく、非誘導条件下で増殖させることができる。プロモーターに加えて、他の調節要素もまた、抗VP1抗体鎖または断片の効率的発現の

ために必要または所望されうる。これらの要素は、典型的には、A T G開始コドンおよび隣接するリボソーム結合部位または他の配列を含む。さらに、発現の効率、使用中の細胞系に適切なエンハンサーを包含することによって促進されうる（例えば、S c h a r f e t a l . , R e s u l t s P r o b l . C e l l D i f f e r . 2 0 : 1 2 5 , 1 9 9 4 ; a n d B i t t n e r e t a l . , M e t h E n z y m o l . , 1 5 3 : 5 1 6 , 1 9 8 7 を参照のこと）。例えば、S V 4 0 エンハンサーまたはC M V エンハンサーは、哺乳類宿主細胞における発現を増加させるために使用されうる。

【0152】

発現ベクターはまた、分泌シグナル配列位置を提供して、挿入された抗B K抗体配列によってコードされるポリペプチドと融合タンパク質を形成することができる。より多くの場合、挿入された抗B K抗体配列は、ベクター中に包含される前にシグナル配列に連結される。抗B K抗体軽鎖および重鎖可変ドメインをコードする配列を受容するために使用されるベクターは、定常領域またはその一部をもコードすることがある。このようなベクターは、定常領域を有する融合タンパク質としての可変領域の発現を可能にし、それにより、インタクトな抗体またはその断片の産生をもたらす。典型的には、このような定常領域はヒトである。

【0153】

抗B KまたはJ C抗体鎖を保有して発現する宿主細胞は、原核生物または真核細胞のいずれでもよい。E . c o l i は、本開示のポリヌクレオチドをクローニングおよび発現するのに有用な原核生物宿主である。使用に適した他の微生物宿主としては、B a c i l l u s s u b t i l i s などのB a c i l l i , S a l m o n e l l a , S e r r a t i a 、およびP s e u d o m o n a s の他の腸内細菌科などが挙げられる。これらの原核生物宿主において、発現ベクターを作製することもでき、典型的には、宿主細胞に適合する発現制御配列（例えば、複製起点）を含む。さらに、ラクトースプロモーター系、トリプトファン（t r p ）プロモーター系、β-ラクタマーゼプロモーター系、またはファージ入からのプロモーター系のような、任意の数の既知のプロモーターが存在する。プロモーターは、典型的には任意選択的にオペレーター配列と発現を制御し、転写および翻訳を開始および終了するためのリボソーム結合部位配列などを有する。酵母のような他の微生物もまた、抗V P 1ポリペプチドを発現するために使用することができる。バキュロウイルスベクターと組み合わせた昆虫細胞も使用することができる。

【0154】

他の態様において、哺乳類宿主細胞は、本開示の抗V P 1ポリペプチドを発現および産生するために使用される。例えば、それらは、内因性免疫グロブリン遺伝子を発現するハイブリドーマ細胞株（例えば、実施例に記載されるミエローマハイブリドーマクローン）、または外因性発現ベクターを有する哺乳類細胞株のいずれかでありうる。これらは、あらゆる正常細胞または正常または異常な不死化動物またはヒト細胞を含む。例えば、インタクトな免疫グロブリンを分泌することができる多くの適切な宿主細胞株が開発されており、C H O細胞株、種々のC O S細胞株、H e L a細胞、ミエローマ細胞株、形質転換されたB-細胞およびハイブリドーマが含まれる。ポリペプチドを発現するための哺乳類組織細胞培養の使用は、一般に、例えば、W i n n a c k e r , F r o m G e n e s t o C l o n e s , V C H P u b l i s h e r s , N . Y . , N . Y . , 1 9 8 7 に記載されている。哺乳類宿主細胞の発現ベクターは、複製起点、プロモーター、およびエンハンサーのような発現制御配列（例えば、Q u e e n e t a l . , I m m u n o l . R e v . 8 9 : 4 9 - 6 8 , 1 9 8 6 を参照のこと）、ならびにリボソーム結合部位、RNAスプライス部位、ポリアデニル化部位、および転写ターミネーター配列などの必要なプロセシング情報部位、を含むことができる。これらの発現ベクターは、通常、哺乳類遺伝子由来のプロモーター、または哺乳類ウイルス由来のプロモーターを含む。適切なプロモーターは、恒常的、細胞型特異的、ステージ特異的、および／または調節可能、あるいは制御可能であってもよい。有用なプロモーターとしては、限定されないがメタロチオネインプロモーター、恒常的アデノウイルス主要後期プロモーター、デキサメタゾン誘導性M M T

Vプロモーター、SV40プロモーター、MRP pol IIIプロモーター、恒常的MPSVプロモーター、テトラサイクリン誘導性CMVプロモーター（ヒト最初期CMVプロモーターなど）、恒常的CMVプロモーター、および当該技術分野で知られているプロモーター-エンハンサーの組み合わせが挙げられる。

【0155】

目的とするポリヌクレオチド配列を含む発現ベクターを導入する方法は、細胞宿主の種類に応じて変化する。例えば、塩化カルシウムトランスフェクションは、一般的に原核細胞に利用され、一方、リン酸カルシウム処理またはエレクトロポレーションは、他の細胞宿主に使用され得る（一般に、Sambrookら、上記）。他の方法としては、例えば、エレクトロポレーション、リン酸カルシウム処理、リポソーム介在形質転換、注射、微量注入マイクロインジェクション、弾道法、ビロソーム、免疫リポソーム、ポリカチオン核酸共役複合体、ネイキッドDNA、人工ビリオン、ヘルペスウイルス構造タンパク質VP22への融合（Elliot and O'Hare, Cell 88:223, 1997）、DNAの薬剤増強取り込み、およびエキスピボ形質導入、が挙げられる。組換えタンパク質の長期的、高収率生産のためには、しばしば安定した発現が望まれる。例えば、ウイルス起源の複製または内因性発現要素および選択可能なマーカー遺伝子を含む発現ベクターを用いて、安定的に抗BKまたはJCウイルス抗体鎖または結合断片を発現する細胞株を調製することができる。ベクターの導入後、細胞を、選択的培地に切り替える前に、富化培地中で1-2日間増殖させることができる。選択可能なマーカーの目的は、選択に対する耐性を付与することであり、その存在は、選択的培地中で導入された配列をうまく発現する細胞の成長を可能にする。耐性で安定にトランスフェクトされた細胞は、細胞型に適した組織培養技術を用いて増殖させることができる。

【0156】

治療および診断用途

本開示の抗体、抗体断片（例えば、抗原結合断片）は、限定されないが、ポリオーマウイルス感染および疾患を含む様々な用途において有用である。ある態様では、抗体、抗体断片（例えば、抗原結合断片）は、BKVまたはJCウイルス感染を中和するために有用であり、BKウイルス腎症、例えばBKVANの予防または治療に有用である。使用方法は、インビトロ、エキスピボ、またはインビボの方法でありうる。

【0157】

一態様において、抗体、抗体断片（例えば、抗原結合断片）は、生物学的試料中のBKVの存在を検出するのに有用である。本明細書で使用される「検出する」という用語は、定量的または定性的な検出を包含する。ある態様では、生物学的試料は、細胞または組織を含む。ある態様では、そのような組織は、他の組織に対してより高いレベルでBKVを発現する正常および／または癌組織を含む。

【0158】

一態様では、本開示は、生物学的試料中のBKまたはJCウイルスの存在を検出する方法を提供する。ある態様では、本方法は、抗原に対する抗体の結合を許容する条件下で、生物学的試料を抗BKまたはJCウイルス抗体と接触させて、抗体と抗原との間で複合体が形成されているか否かを検出することを含む。生物学的試料は、限定されないが、尿または血液試料を含むことができる。

【0159】

また、BKまたはJCウイルスの発現に関連する障害を診断する方法が含まれる。ある態様では、本方法は、試験細胞を抗BKまたはJCウイルス抗体と接触させること、BKまたはJCウイルスに対する抗体の結合を検出することによって、試験細胞中のBKまたはJCウイルスの発現のレベル（定量的または定性的）を決定すること、および試験細胞での感染のレベルをコントロール細胞（例えば、試験細胞または非ウイルス感染細胞と同じ組織起源の正常細胞）でのBKまたはJCウイルスの感染のレベルと比較すること、を含み、コントロール細胞と比較したとき試験細胞におけるBKまたはJCウイルスのより高いレベルの存在が、BKまたはJCウイルスの感染に関連する障害の存在を示す。ある

態様では、試験細胞は、B KまたはJ Cウイルス感染を有することが疑われる個体から得られる。

【0160】

ある態様では、上記のような診断または検出の方法は、ウイルス感染細胞に対するB KまたはJ Cウイルス抗体の結合を検出することを含む。B KまたはJ Cウイルス感染細胞に対する抗B KまたはJ Cウイルス抗体の結合を検出するための例示的なアッセイは、「FACS」アッセイである。

【0161】

ある他の方法を使用して、抗B KまたはJ Cウイルス抗体の結合を検出することができる。そのような方法としては、限定されないが、当技術分野で既知の抗原結合アッセイ、例えば、ウェスタンブロット、ラジオイムノアッセイ、ELISA（酵素結合免疫吸着アッセイ）、「サンドイッチ」イムノアッセイ、免疫沈降アッセイ、蛍光イムノアッセイ、プロテインAイムノアッセイ、および免疫組織化学（IHC）、が挙げられる。

10

【0162】

ある態様では、抗B KまたはJ Cウイルス抗体が標識される。標識は、直接的に検出される標識または部分（例えば、蛍光、発色団、高電子密度、化学発光、および放射性標識）、ならびに間接的に（例えば、酵素反応または分子相互作用を介して）検出される酵素またはリガンドのような部分を含むが、これらに限定されない。

【0163】

ある態様では、抗B KまたはJ Cウイルス抗体は、不溶性マトリックス上に固定化される。固定化は、溶液中に残存しない任意のB K VまたはJ C Vタンパク質から抗B KまたはJ Cウイルス抗体を分離することを伴う。これは、アッセイ手順の前に水不溶性マトリックスまたは表面への吸着のように、抗B K抗体またはJ C抗体を不溶化する（Ben n i c hらの米国特許第3,720,760号）、共有結合（例えば、グルタルアルデヒド架橋結合を用いた）により、あるいは、抗B KまたはJ C抗体とB K VまたはJ C Vタンパク質との間で複合体を形成した後、抗B KまたはJ C抗体を不溶化することにより（例えば、免疫沈降による）、達成される。

20

【0164】

上記のいずれかの態様の診断または検出は、別の抗B KまたはJ C抗体の代わりに、またはそれに加えて、本開示の抗B K抗体またはJ C抗体を使用して実施することができる。

30

【0165】

一態様において、本開示は、抗体、抗体断片（例えば、抗原結合断片）を患者に投与して、疾患を治療する、その可能性を低減する、または寛解する方法を提供し、それによって疾患を治療する。ある態様では、抗体、抗体断片（例えば、抗原結合断片）で治療される疾患は、B KウイルスまたはJ Cウイルス感染である。治療および／または予防することができるB K VおよびJ C V疾患の例としては、腎症、出血性膀胱炎、進行性多巣性白質脳症（PML）、間質性腎疾患、尿管狭窄症、顆粒細胞ニューロン障害（GCN）、血管炎、大腸炎、網膜炎、髄膜炎、および免疫再構築炎症反応症候群（IRIS）が挙げられるが、これらに限定されない。ある態様では、感染は、抗B K抗体、抗体断片（例えば、抗原結合断片）またはJ C抗体が特異的に結合しうるB K VまたはJ C V発現細胞によって特徴付けられる。

40

【0166】

本開示は、B Kウイルス感染を治療する方法を提供し、B K V A Nは、治療上有効な量の抗体、抗体断片（例えば、抗原結合断片）を投与することを含む。ある態様では、対象はヒトである。

【0167】

ある態様では、B Kウイルス感染を低減する方法は、治療上有効な量の抗体または抗体断片（例えば、抗原結合断片）を対象に投与することを含む。ある態様では、対象はヒトである。ある態様では、対象は免疫抑制されている。免疫抑制された対象に対して、抗B K抗体の治療効果のために、免疫抑制の量を増加または減少させることができる。

50

【0168】

ある態様では、移植された組織は、抗BK抗体が結合するBKウイルスに感染している。母集団におけるBK感染の発生率が高いため、腎臓移植の場合には、腎臓を受容する患者がBKウイルス陽性であるか、腎臓を提供するドナーがBKウイルス陽性であるか、または両方がBKウイルス陽性である確率が高い。BKVANを防止するために、腎臓ドナーまたは移植レシピエントの血清陽性に応じて、腎臓移植手順の前および／または後に、抗BK抗体を腎臓移植レシピエントに投与することができる。別の態様では、抗BK抗体は、ウイルスが尿に検出された場合（ウイルス尿症）、またはウイルスが血中に検出された場合（ウイルス血症）に、患者に投与され得る。

【0169】

BKまたはJCウイルス感染の治療のために、抗体または抗体断片（例えば、抗原結合断片）の適切な投与量は、治療される感染のタイプ、感染の重症度および経過、感染の応答性、治療に対するウイルス耐性の生成、以前の治療、患者の病歴などの様々な因子に依存する。抗体は、1回または数日間から数ヶ月間持続する一連の治療にわたって、あるいは治療がもたらされるまたは感染の減少が達成されるまで（例えば、腎臓に対するウイルス尿症またはウイルス障害の減少）、投与することができる。適切な投薬スケジュールは、患者の体内における薬物蓄積の測定値はから計算され、個々の抗体または抗体断片（例えば、抗原結合断片）の相対的な効力に依存して変化する。ある態様では、投与量は、体重1kg当たり、0.01mg～10mg（例えば、0.01mg、0.05mg、0.1mg、0.5mg、1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、7mg、8mg、9mg、または10mg）であり、1回またはそれ以上、毎日、毎週、毎月または毎年投与され得る。ある態様では、本開示の抗体または抗体断片（例えば、抗原結合断片）は、2週間毎または3週間毎に1回投与される。治療医師は、測定された半減期に基づいて、投薬のための反復速度、および体液または組織における抗体の濃度を推定することができる。

【0170】

併用療法

ある例では、本開示の抗体または抗体断片（例えば、抗原結合断片）は、他の抗ウイルス剤、抗アレルギー剤、抗悪心剤（または制吐薬）、鎮痛剤、細胞保護剤、免疫抑制剤およびそれらの組み合わせなどの他の治療剤と組み合わせられる。

【0171】

本明細書で使用される「薬学的な組み合わせ」という用語は、1つの投与量単位形態での確定した組み合わせ、あるいは非確定の組み合わせまたは組み合わせた投与の部分のキットのいずれかを意味し、2つ以上の治療剤が、独立して同時にまたは時間間隔内で別々に投与されてもよく、特に、組み合わせ相手が協調的な効果（例えば相乗効果）を示すようにこれらの時間間隔を設ける。

【0172】

「併用療法」という用語は、本開示に記載された治療的状況または感染を治療するために、2つ以上の治療剤の投与を意味する。このような投与は、活性成分が一定の比率を有する単一のカプセルのような、実質的に同時的な様式でこれらの治療剤の同時投与を包含する。あるいは、そのような投与は、各有効成分について、複数の、または別個の容器（例えば、カプセル、粉末、および液体）中で、同時投与することを包含する。粉末および／または液体は、投与前に所望の投与量に再構成または希釈され得る。さらに、そのような投与はまた、それぞれのタイプの治療剤の使用を、逐次的な様式で、ほぼ同時にまたは異なる時間に使用することを包含する。いずれの場合も、治療計画は、本明細書に記載された状態または障害を治療するにあたり、薬剤の組み合わせが有益な効果をもたらす。

【0173】

併用療法は、「相乗作用」を提供することができ、すなわち、ともに使用される有効成分が、化合物を別々に使用することで得られる効果の合計よりも大きい場合、得られる効果が「相乗的」であることが分る。相乗効果は、活性成分が、（1）共製剤化され投与される、または組み合わせられた単位投与製剤中で同時に送達される、（2）交互にまたは別

10

20

30

40

50

個の製剤として並行して送達される、あるいは（３）他の投与計画によって送達される、場合に達成されうる。交互療法で送達される場合、化合物が、例えば別々の注射器により異なる注射で順次投与または送達されるときに、相乗効果が達成されうる。一般に、交互療法の間、各有効成分の有効な投与量は逐次的に、すなわち連続的に投与されるが、併用療法では、２種以上の有効成分の有効な投与量と一緒に投与される。

【０１７４】

一態様では、本開示は、免疫抑制剤療法とともに、抗体を必要とする対象に投与することによってＢＫＶまたはＪＣＶ感染を治療する方法を提供する抗ＢＫ抗体またはＪＣ抗体は、移植前または移植後の免疫抑制剤療法から得られるＢＫＶまたはＪＣＶ一次感染またはウイルス再活性化を中和するために予防的に作用する。免疫抑制剤療法の例としては、

10

【０１７５】

医薬組成物

抗ＢＫ抗体またはＪＣ抗体を含む薬学的または無菌の組成物を調製するために、本開示の抗体は、薬学的に許容される担体または賦形剤と混合される。本組成物は、ＢＫＶまたはＪＣＶ感染を中和するのに適した１つ以上の他の治療剤をさらに含むうる。

20

【０１７６】

治療剤および診断薬の製剤は、生理学的に許容される担体、賦形剤、または安定剤を、例えば、凍結乾燥粉末、スラリー、水溶液、ローション、または懸濁液の形態で混合することによって調製することができる（例えば、Hardman et al., Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill, New York, N. Y., 2001、Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott, Williams, and Wilkins, New York, N. Y., 2000; Avis, et al. (eds.), Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Marcel Dekker, NY, 1993、Lieberman, et al. (eds.), Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Marcel Dekker, NY, 1990、Lieberman, et al. (eds.) Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Marcel Dekker, NY, 1990、Weiner and Kotkoskie, Excipient Toxicity and Safety, Marcel Dekker, Inc., New York, N. Y., 2000、を参照のこと）。

30

【０１７７】

特定の態様では、抗ＢＫ抗体またはＪＣ抗体は、抗体を含有するバイアル内の凍結乾燥物である。凍結乾燥物は、水または注射に適した医薬担体で再構成することができる。その後の静脈内投与のために、得られた溶液は、通常、キャリア溶液中にさらに希釈される。

40

【０１７８】

本明細書で開示される抗体は、免疫抑制可能な組織移植患者におけるＢＫＶまたはＪＣＶの中和に有用であり、Cytogam（登録商標）を受容する骨髄移植患者において以前に使用されているスクロースおよびヒトアルブミンの薬学的担体を使用することができる（DeRienzo et al. Pharmacotherapy 2000; 20: 1175-8）。あるいは、抗ＢＫ抗体またはＪＣ抗体は、別の抗ウイルス抗体（国際特許出願第WO2003/105894号に記載のSynagis（登録商標））に記載されているような薬学的担体を介して移植患者に導入され得る。その公報では、薬学的担体

50

は、ヒスチジンおよび／またはグリシン、糖類（例：スクロース）およびポリオール（例：ポリソルベート）で構成されている。

【0179】

治療のための投与計画を選択することは、感染の重篤度、症状のレベル、および生物学的マトリックス中の標的細胞の近づきやすさを含むいくつかの要因に依存する。ある態様では、投与計画は、許容可能な副作用のレベルと一致する患者に送達される治療量を最大化する。したがって、送達される生物学的送達の量は、部分的に、特定の実体および治療される状態の重篤度に依存する。適切な用量の抗体、サイトカイン、および小分子を選択する際のガイダンスは利用可能である（例えば、Wawrzynczak, Antibody Therapy, Bios Scientific Pub. Ltd, Oxfordshire, UK, 1996、Kresina (ed.), Monoclonal Antibodies, Cytokines and Arthritis, Marcel Dekker, New York, N. Y., 1991、Bach (ed.), Monoclonal Antibodies and Peptide Therapy in Autoimmune Diseases, Marcel Dekker, New York, N. Y., 1993、Baert et al., New Engl. J. Med. 348:601-608, 2003、Milgrom et al., New Engl. J. Med. 341:1966-1973, 1999、Slamon et al., New Engl. J. Med. 344:783-792, 2001、Beniaminovitz et al., New Engl. J. Med. 342:613-619, 2000、Ghosh et al., New Engl. J. Med. 348:24-32, 2003、Lipsky et al., New Engl. J. Med. 343:1594-1602, 2000を参照のこと）。

【0180】

適切な投与量の決定は、臨床医によって、例えば、治療に影響を与えることが当該分野で知られているまたは疑われる、あるいは治療に影響を与えることが予測される、パラメータまたは要因を用いて行われる。一般に、用量は、最適用量よりも幾分少ない量で開始し、その後、小さい増分で増加させ、任意の負の副作用に対して所望のまたは最適な効果が得られるまで行う。重要な診断尺度は、例えば、輸液反応の症状のものを含む。

【0181】

抗B K抗体を有する医薬組成物中の活性成分の実際の投与量レベルは、特定の患者、組成物、および投与様式に対して、所望の治療反応を達成するのに有効である有効成分の量を、患者に毒性を与えることなく、得るように変化させることができる。選択された投与レベルは、様々な薬物動態因子に依存し、抗体の中和活性、投与経路、投与時間、患者における抗体の半減期、治療の持続時間、治療の持続時間、使用される特定の組成物と組み合わせ使用される他の薬物、化合物および／または物質、治療される患者の年齢、性別、体重、状態、健康全般および以前の病歴、および医療分野で既知の同様な因子が含まれる。

【0182】

抗体またはその断片を含む組成物は、持続注入によって、あるいは、例えば、1日、1週間、または週1～7回の間隔での用量によって提供することができる。用量は、静脈内、皮下、局所、経口、経鼻、直腸、筋肉内、脳内、または吸入によって提供することができる。特定の用量プロトコルは、顕著な望ましくない副作用を回避する、最大用量または投与頻度を含むものである。

【0183】

本明細書に記載の抗体について、患者に投与される投与量は、患者の体重の0.0001mg/kgから100mg/kgであってもよい。投与量は、患者の体重あたり、0.0001mg/kg～20mg/kg、0.0001mg/kg～10mg/kg、0.0001mg/kg～5mg/kg、0.0001～2mg/kg、0.0001～1mg/kg、0.0001mg/kg～0.75mg/kg、0.0001mg/kg～

0.5mg/kg、0.0001mg/kg~0.25mg/kg、0.0001~0.15mg/kg、0.0001~0.10mg/kg、0.001~0.5mg/kg、0.01~0.25mg/kg、または0.01~0.10mg/kgの間であってもよい。抗体またはその断片の投与量は、投与される用量(mg/kg)で乗じた患者の体重(キログラムkg)を用いて計算することができる。

【0184】

次いで、抗体の用量を繰り返すことができ、投与は、少なくとも1日、2日、3日、5日、10日、15日、30日、45日、2ヶ月、75日、3ヶ月、または少なくとも6ヶ月隔てられうる。

【0185】

特定の患者の有効量は、治療される状態、患者の全体的な健康、方法、経路および投与量および副作用の重篤度などの要因に応じて変化することができる(例えば、Maynard et al., A Handbook of SOPs for Good Clinical Practice, Interpharm Press, Boca Raton, Fla., 1996、Dent, Good Laboratory and Good Clinical Practice, Urch Publ., London, UK, 2001を参照のこと)。

【0186】

投与経路は、例えば、局所または皮膚適用、静脈内、腹腔内、脳内、筋肉内、眼内、動脈内、脳脊髄内、病巣内の注射または注入、あるいは持続放出システムまたはインプラントによることが可能である(例えば、Sidman et al., Biopolymer s 22:547-556, 1983、Langer et al., J. Biomed. Mater. Res. 15:167-277, 1981、Langer, Chem. Tech. 12:98-105, 1982、Epstein et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:3688-3692, 1985、Hwang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4030-4034, 1980、U. S. Pat. Nos. 6,350,466 and 6,316,024を参照のこと)。必要に応じて、組成物は、溶解剤または局所麻酔薬(例えば、リドカインで注射部位の疼痛を緩和する)、またはその両方含んでもよい。さらに、吸入器や噴霧器などを用いて、および組成物をエアロゾル化剤とともに使用して、経肺投与を利用することもできる。例えば、米国特許第6,019,968号、同第5,985,320号、同第5,985,309号、同第5,934,272号、同第5,874,064号、同第5,855,913号、同第5,290,540号、および同第4,880,078号、ならびに国際特許公報第WO92/19244号、同第WO97/32572号、同第WO97/44013号、同第WO98/31346号、および同第WO99/66903号、に記載されており、各々についてその全体が参照により本明細書に援用される。

【0187】

また、本開示の組成物は、1つ以上の当該技術分野で既知の種々の方法を用いて、1つ以上の投与経路を介して投与することができる。当業者には理解されるように、投与の経路および/または様式は、所望の結果に応じて変化する。抗体のために選択された投与経路は、静脈内、筋肉内、皮内、腹腔内、皮下、脊髄または他の非経口経路、例えば、注射または注入による投与、を含む。非経口投与は、腸内および局所投与以外の投与様式を表してもよく、通常注射によるが、限定されないが、静脈内、筋肉内、動脈内、くも膜下腔内、関節包内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、表皮下、鎖骨下、関節内、嚢下、くも膜下、脊髄内、硬膜外、および胸骨内注射および注入を含む。あるいは、本開示の組成物は、非経口経路、例えば、局所、上皮、または粘膜経路を介して、例えば、鼻腔内、経口、膈、直腸、舌下または局所的に投与することができる。一態様では、本開示の抗体は、注入によって投与される。別の態様では、抗体は皮下投与される。

【0188】

本開示の抗体が制御放出または持続放出システムで投与される場合、ポンプは、制御的

10

20

30

40

50

または持続的な放出を達成するために使用されうる (Langer、前記、Sefton, CRC Ref Biomed. Eng. 14:20, 1987、Buchwald et al., Surgery 88:507, 1980、Saudek et al., N. Engl. J. Med. 321:574, 1989を参照のこと)。ポリマー材料は、抗体の治療の制御されたまたは持続的な放出を達成するために使用されうる (例えば、Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Fla., 1974、Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York, 1984、Ranger and Peppas, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61, 1983、また、Levy et al., Science 228:190, 1985、During et al., Ann. Neurol. 25:351, 1989、Howard et al., J. Neurosurg. 71:105, 1989、米国特許第5,679,377号、同第5,916,597号、同第5,912,015号、同第5,989,463号、同第5,128,326号、国際特許公開第WO99/15154号、および同第WO99/20253号を参照のこと)。持続放出製剤に使用されるポリマーの例としては、ポリ(2-ヒドロキシエチルメタクリレート)、ポリ(メチルメタクリレート)、ポリ(アクリル酸)、ポリ(エチレン-コー酢酸ビニル)、ポリ(メタクリル酸)、ポリグリコリド (PLG)、ポリ酸無水物、ポリ(N-ビニルピロリドン)、ポリ(ビニルアルコール)、ポリアクリルアミド、ポリ(エチレングリコール)、ポリ乳酸 (PLA)、ポリ(ラクチド-コーグリコリド) (PLGA)、およびポリオルトエステルが挙げられるが、これらに限定されない。一態様では、持続放出製剤で使用されるポリマーは、不活性であり、浸出性不純物を含まず、貯蔵上安定、無菌、および生分解性である。制御または持続放出システムは、予防または治療標的に近接して配置することができ、したがって、全身投与量の一部しか必要としない (例えば、Goodson, in Medical Applications of Controlled Release, supra, vol. 2, pp. 115-138, 1984を参照のこと)。

【0189】

制御放出システムは、Langer, Science 249:1527-1533, (1990) に記載されている。当業者に既知の任意の技術を使用して、本開示の1つ以上の抗体を含む持続放出製剤を製造することができる。例えば、米国特許第4,526,938号、国際特許出願第WO91/05548号、同第WO96/20698号、Ning et al., Radiotherapy & Oncology 39:179-189, 1996、Song et al., PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 50:372-397, 1995、Cleek et al., Pro. Int'l. Symp. Control Rel. Bioact. Mater. 24:853-854, 1997、およびLam et al., Proc. Int'l. Symp. Control Rel. Bioact. Mater. 24:759-760, 1997に記載されており、各々についてその全体が参照により本明細書に援用される。

【0190】

本開示の抗体が局所的に投与される場合、それらは、軟膏、クリーム、経皮パッチ、ローション、ゲル、スプレー、エアロゾル、溶液、エマルジョン、または当業者に周知の他の形態の形態で処方することができる。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences and Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 19th ed., Mack Pub. Co., Easton, Pa. (1995) を参照のこと。非噴霧可能な局所投与形態については、局所適用に適合する担体または1種以上の賦形剤を含む半固体または固体制剤

態の粘稠で、かつ、場合によっては水よりも大きい動的粘度を有する固体形態が典型的に使用される。適切な製剤には、溶液、懸濁液、乳濁液、クリーム、軟膏剤、粉末、リニメント、軟膏などが含まれ、必要に応じて、滅菌、または、例えば浸透圧のような様々な特性に影響を与える補助剤（例えば、防腐剤、安定剤、湿潤剤、緩衝液、または塩）との混合、を含むが、これらに限定されない。他の適切な局所投与形態は、噴霧可能なエアロゾル調製物を含み、場合によって、有効成分を、固体または液体の不活性担体と組み合わせ、混合物として圧縮揮発（例えば、フレオンのようなガス状の推進剤）ボトル、またはスクイズボトル中で包装される。必要に応じて、医薬組成物および剤形に保湿剤または保水剤を添加することもできる。そのような追加成分の例は、当該技術分野において既知である。

10

【0191】

抗体を含む組成物を鼻腔内投与する場合、エアロゾル形態、噴霧、ミスト、または液滴の形態で処方することができる。特に、本開示による使用のための予防または治療剤は、適切な推進剤（例えば、ジクロロフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、または他の適切なガス）を使用して、加圧包装パックまたは噴霧器からのエアロゾル噴霧提示の形態で好都合に送達することができる。加圧エアロゾルの場合には、計量された量を供給するバルブを設けることにより、投与量単位を決定することができる。吸入器または注入器に使用するためのカプセルおよびカートリッジ（例えば、ゼラチンからなる）は、化合物の粉末混合物と、ラクトースまたはデンプンのような適切な粉末ベースとを含有するように配合することができる。

20

【0192】

第2の治療剤、例えば、免疫抑制剤、サイトカイン、ステロイド、化学療法剤、抗生物質または放射線の同時投与または治療のための方法は、当該技術分野において既知である（例えば、Hardman et al., (eds.) (2001) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th ed., McGraw-Hill, New York, N. Y., Poole and Peterson (eds.) (2001) Pharmacotherapeutics for Advanced Practice: A Practical Approach, Lippincott, Williams & Wilkins, Phila., Pa., Chabner and Longo (eds.) (2001) Cancer Chemotherapy and Biotherapy, Lippincott, Williams & Wilkins, Phila., Pa.を参照のこと）。治療剤の有効量は、症状を少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも約30%、少なくとも40%、または少なくとも50%減少させることができる。

30

【0193】

抗BK抗体と組み合わせて投与されうるさらなる治療（例えば、予防または治療剤）は、本開示の抗VP1抗体から、5分未満間隔、30分未満間隔、1時間間隔、約1時間間隔、約1時間～約2時間間隔、約2時間～約3時間間隔、約3時間～約4時間間隔、約4時間～約5時間間隔、約5時間～約6時間間隔、約6時間～約7時間間隔、約7時間～約8時間間隔、約8時間～約9時間間隔、約9時間～約10時間間隔、約10時間～約11時間間隔、約11時間～約12時間間隔、約12時間～約18時間間隔、18時間～24時間間隔、24時間～36時間間隔、36時間～48時間間隔、48時間～52時間間隔、52時間～60時間間隔、60時間～72時間間隔、72時間～84時間間隔、84時間～96時間間隔、96時間～120時間間隔、で投与してもよい。2つ以上の治療は、同一の患者の来院中に投与されてもよい。

40

【0194】

ある態様では、抗BK抗体は、インビボでの適切な分布を確実にするように処方され得る。例えば、血液脳関門（BBB）は、多くの高度に親水性の化合物を排除する。抗BK抗体がBBBを通過することを確実にするために（必要であれば）、それらは、例えば、リポソームで処方することができる。リポソームの製造方法については、例えば、米国特

50

許第4, 522, 811号、同第5, 374, 548号、および同第5, 399, 331号を参照されたい。このリポソームは、特定の細胞または器官に選択的に輸送され、したがって標的化された薬物送達を増強する(1つ)または複数の部分を含むことができる(例えば、Ranade, (1989) J. Clin. Pharmacol. 29:685を参照のこと)。例示的な標的化部分としては、葉酸またはビオチンが挙げられる(例えば、Lowらへの米国特許第5, 416, 016号を参照のこと)、マンノシド(Umezawa et al., (1988) Biochem. Biophys. Res. Commun. 153:1038)、抗体(Bloeman et al., (1995) FEBS Lett. 357:140、Owais et al., (1995) Antimicrob. Agents Chemother. 39:180)、サーファクタントプロテインA受容体(Briscoe et al., (1995) Am. J. Physiol. 1233:134); p 120 (Schreier et al., (1994) J. Biol. Chem. 269:9090)、また、K. Keinänen; M. L. Laukkanen (1994) FEBS Lett. 346:123、J. J. Killion; I. J. Fidler (1994) Immunomethods 4:273を参照のこと。

10

【0195】

本開示は、抗体のみまたは他の治療との組み合わせを含む医薬組成物をそれを必要とする患者に投与するためのプロトコルを提供する。併用療法(例えば、予防または治療剤)は、同時にまたは連続的に被験体に投与されうる。併用療法(例えば、予防または治療剤)の療方は、周期的に投与することもできる。サイクリング療方は、第1の治療(例えば、第1の予防または治療剤)のある期間の投与、続いて、第2の治療(例えば、第2の予防または治療剤)のある期間の投与、およびこの逐次投与、すなわち、サイクルを繰り返すことを含み、治療(例えば、薬剤)の1つの副作用を回避または低減して治療(例えば、薬剤)の1つに対する耐性の発現を減少させる、および/または治療の有効性を改善する。

20

【0196】

本開示の併用療法の治療(例えば、予防または治療剤)は、対象に同時に投与することができる。「同時に」という用語は、正確に同時での治療(例えば、予防または治療剤)の投与に限定されず、むしろ、抗体またはその断片を含む医薬組成物が、それらが他の方法で投与されるよりも増加した利益をもたらすよう抗体が他の治療とともに作用できるように、時間間隔で順次に対象に投与されることを意味する。例えば、各治療は、同時に、または異なる時点で任意の順序で順次に対象に投与されてもよいが、同時に投与されない場合には、所望の治療効果または予防効果を提供するために、十分に近い時間で投与されなければならない。各治療は、任意の適切な形態で、任意の適切な経路によって、別々に対象に投与することができる。様々な態様において、治療(例えば、予防または治療剤)が15分未満、30分未満、1時間未満の間隔、約1時間間隔、約1時間~約2時間間隔、約2時間~約3時間間隔、約3時間~約4時間間隔、約4時間~約5時間間隔、約5時間~約6時間間隔、約6時間~約7時間間隔、約7時間~約8時間間隔、約8時間~約9時間間隔、約9時間~約10時間間隔、約10時間~約11時間間隔、約11時間~約12時間間隔、24時間間隔、48時間間隔、72時間間隔、または1週間間隔、で対象に投与される。他の態様では、2つ以上の治療(例えば、予防または治療剤)が、同じ患者の来院中に投与される。

30

40

【0197】

併用療法の予防または治療剤は、同じ医薬組成物について対象に投与されうる。あるいは、併用療法の予防または治療剤は、別個の医薬組成物について対象に同時に投与されうる。予防または治療剤は、同じまたは異なる投与経路により対象に投与されうる。

【実施例】

【0198】

実施例1: 抗BKまたはJCウイルス抗体の生成

50

抗BKVおよび／または抗JCV抗体を発現するB細胞を溶解し、VH（重）およびVL（軽）鎖をRT-PCRによって増幅し、続いて配列決定および分析して、重要な翻訳後修飾（PTM）部位を同定した。次いで、全IgG1抗体の発現のためのIgG1骨格ベクターとして、VH鎖およびVL鎖のプラスミドを、CHO哺乳類細胞株にトランスフェクトした。

【0199】

実施例2：VLPに対する抗BKV抗体の結合体（ELISA）

VLPへの抗体の結合を、ELISAで分析した。簡潔に、Nunc MaxiSorp 384ウェルプレート（Thermo scientific）を、BK血清型I（ST1）または血清型IV（ST4）に対するBKV VLP（100ng／ウェル）で一晩コーティングした。抗体を、0.5%BSAを含むPBSで連続的に希釈し、抗原被覆プレートに2時間結合させた。プレートをPBSで洗浄し、次いで、0.5%BSAを含むPBSで1:6000に希釈された二次抗体（HRP結合抗ヒトIgGヤギ抗体、Southern Biotech #2040-01）を用いて1時間インキュベートした。プレートをPBSで洗浄し、テトラメチルベンジジン（TMB）マイクロウェルペルオキシダーゼ基質（SeramunBlau Fast, Seramun, Germany）を用いて、反応を現像した。ELISA結合の結果を、図1に示す。例えば、抗体NOV530は、BKV ST1およびBKV ST4の両方に結合している。抗体NOV638は、BKV ST1のみに結合した。

【0200】

実施例3：抗BKV抗体によるウイルス感染の中和

感染性BKV血清型I（ST1）およびキメラウイルス表現血清型II（ST2）、III（ST3）、およびIV（ST4）を、精製した抗体で1時間プレインキュベートして、結合および中和に供した。次いで、一次腎近位尿管上皮（RPTE）細胞（ATCC、カタログ番号PCS-400-010）をウイルス-抗体混合物に4時間暴露し、新しい培地に置換し、48時間インキュベートしてウイルス侵入および遺伝子発現に供した。細胞を4%パラホルムアルデヒドで固定し、免疫蛍光により分析してTag発現を検出した（Calbiochem DP02、pAb416 マウス抗SV40 Tag抗体）。Cellomics ArrayScan（登録商標）VTI HCS Readerを使用したハイコンテンツ画像分析により免疫蛍光を分析し、BKV感染細胞（Tag-陽性、DAP1-陽性）のパーセントを定量して、データを、未処理の対照ウェルに対する感染のパーセント阻害として提示した。データは、ウイルス感染が未処理の対照ウェルに対して50%中和される抗体の濃度、EC50として提示されている。

【0201】

生理学的には、抗体は、進行性病原性反応を阻害するのに役立ついくつかの機能を発揮し、その1つは、ウイルスが標的細胞に結合および／または移行する能力を直接的に遮断することである。これらの「中和」抗体は、典型的には、抗原結合Igのサブセットのみを表す。本明細書に開示されたモノクローナルIgG抗-BKV抗体の大部分は、一次腎細胞感染アッセイにおいて少なくともBKV ST1を中和することができ、一方、いくつかは、追加のBKVサブタイプおよび／または関連するJCウイルスを中和することができる（図1）。例えば、抗体NOV638は、BKV ST1に結合および中和することができ、一方、抗体NOV530は、BKウイルスの4種の血清型のすべてに結合および中和することができ、また、JCVのサブnMのEC50を示した（図1）。

【0202】

実施例4：BKウイルスおよびウイルス様粒子（VLP）の生成

BKV ST1のゲノムクローンは、ATCC（pBR322-BKV MM，カタログ番号45026、pBR322-BKV Dunlop，カタログ番号45025）から得た。ST2、ST3、ST4のキメラウイルスの感染性ゲノムクローンを、先に記載のクローニング戦略を用いて生成した（Broekema et al, Virology 2010 407:368-373）。簡潔には、固有の制限部位（SacII、Pml

I) を、部位特異的突然変異誘発を用いて、VP1-VP2-VP3コード領域に隣接するBKV血清型Iゲノムに導入した。ST2単離SB (GenBank受入番号CAA79596.1)、血清型III単離AS (GenBank受入番号AAA46882.1) およびST4単離ITA-4 (GenBank受入番号BAF75132) からのVP1のコード領域を、ST1単離 (Genewiz, La Jolla, CA) からのVP2/VP3コード領域の文脈で合成し、SacII-PmlI領域を包含する合成断片が、Broekemaら (前記) に記載されているスワップ組み合わせに使えるようにした。次いで、得られたキメラゲノムクローンを用いて、先に記載されたように (Abend et al, J. Virology 2007 81:272-279)、一次腎近位尿管上皮 (RPTE) 細胞 (ATCC、カタログ番号PCS-400-010) で高力価の感染性ウイルスストックを生成した (Abend et al, J. Virology 2007 81:272-279)。

10

【0203】

4つの各BKV血清型を表すVLPは、Sf9昆虫細胞でのVP1の発現によって生成され、1L培養からの凍結細胞ペレットから抽出され、マイクロチップ超音波処理 (3×45秒パルス、パルス間で氷上における5分間の休止)、20%スクロースクッションを介してVLPをペレット化 (116,000g、2.5時間)、および5mLのGE HiTrapQ HPカラム (GE Healthcare, Pittsburgh, PA) の陰イオン交換での精製、続いて10mLのCapto (商標) Core700 (GE Healthcare, Pittsburgh, PA) 樹脂系のサイズ排除カラムを用いた精製し、最終的に精製し、最終的にGE Sephacryl S500 26/60 (GE Healthcare, Pittsburgh, PA) のサイズ排除カラムでの精製によった。調製したVLPを、ELISAおよびSET系の結合アッセイに用いた。

20

【0204】

実施例5：抗BK抗体の親和性測定 (SETアッセイ)

溶液平衡滴定 (SET) アッセイを用いて、4つすべての血清型からのBKV VLPに対する抗体の相互作用親和性 (K_d) を決定した。抗体を1pM濃度 (一定) でアッセイし、VLPを10nMの開始濃度から連続的に希釈した。抗体VLP溶液を一晩インキュベートし、次いで、VLPで被覆されたMSDアレイプレート (Meso Scale Discovery カatalog番号L21XA, Rockville MD) を用いて、未結合抗体についてアッセイした。 K_d は、プロットを1:1フィットモデルでフィッティングすることにより、決定した (Piehler et al. J. Immunol. Methods. 1997; 201 (2): 189-206に従う)。

30

【0205】

BKV ST1のVLPに対する抗BKVモノクローナルIgG (クローンNOV581) のSETを介する親和性決定に使用したサンプル曲線セットを、図2Aに示す。下側の曲線は、 K_d 制御曲線 (抗体NOV581の低濃度に基づく) の4パラメータフィッティングであり、一方、上側の曲線は、化学量論制御曲線 (有効なリガンド濃度を推定するためのより高い一定の抗体濃度) のフィッティングである。シグナル強度は、溶液中にBKV VLPが無い初期状態に基準化されている (「100%遊離抗体」)。

40

【0206】

図2Bにおいて、結合親和性は、BKVウイルス様粒子 (VLP) に対する交差中和性モノクローナル抗BKV IgG抗体で決定された。試験されたすべての抗体は、BKV ST1に対して50pM未満の K_d 値を有した。このアッセイでは、抗体NOV581は、BKV血清型4.を除く、1、2、3に対して有意な親和性を有した。対照的に、抗体NOV530は、4つすべての血清型に対して有意な親和性を有した (図2B)。

【0207】

実施例6：低温電子顕微鏡

単離された交差中和抗体が複数のポリオーマウイルス株による感染を効果的に阻害するメカニズムを理解するために、本発明者らは、交差中和IgG NOV530の単鎖可変

50

フラグメント (s c F v) 型式と複合化された B K V S T 1 V L P の低温電子顕微鏡法 (c r y o E M) を実施し、4.24 Å の分解能でクラス平均密度マップを得た (図 3 A) 。本発明者らは、個々の V P 1 単量体の C 末端を介してともに結合した連動五量体サブユニットを含む V L P のカプシド構造をモデル化することができた。驚くべきことに、この四次構造は、アミノ酸残基に寄与する 3 つの V P 1 サブユニットを有する N O V 5 3 0 (図 3 B ~ C) によって結合された複合ウイルスエピトープの基礎を形成する。合計 20 個のウイルス残基は抗体の 5 Å 以内にあることが予測され、これらの残基はポリオーマウイルスの種にわたって高度に保存され、3 個は保存的な相同性を示し、残り 17 個は J C V において同一である (図 3 D ~ F) 。抗体からの相互作用位置は、重鎖および軽鎖の全体にわたって広がり、生殖系列コード化 (C D R 1 および C D R 2) および体細胞性組換え (C D R 3) ループの両方からの寄与がある (図 3 G ~ H) 。B K V カプシドタンパク質に対する N O V 5 3 0 の複合体結合部位を同定することは、その四次構造要件のために他の方法では不可能であった。この結合様式は、N O V 5 3 0 によるウイルス中和のメカニズムについてのさらなる興味深い問題を提起し、例えば、抗体がカプシドサブユニットと一緒に固着させることが可能であり、それにより、ウイルスの移行後の脱コート過程が阻止される。潜在的なエスケープ変異は、ビリオン安定性の低減を代償としてのみ生じるうる。実際に、N O V 5 3 0 エピトープ内の 3 個のアミノ酸残基 (E 6 1、R 6 4、および R 8 3) に対する突然変異は、以前に報告されており、おそらく、それらが受容体の結合およびカプシド構造の完全性に影響することで、ウイルスの適合性を劇的に低下させる (D u g a n A. S. e t a l., I d e n t i f i c a t i o n o f a m i n o a c i d r e s i d u e s i n B K v i r u s V P 1 t h a t a r e c r i t i c a l f o r v i a b i l i t y a n d g r o w t h. J V i r o l 8 1, 1 1 7 9 8 - 1 1 8 0 8 (2007)) 。

【0208】

C y r o E M の方法

B K V S T 1 V L P を、N O V 5 3 0 の s c F v 断片 (V L P あたり s c F v が 360 分子、全タンパク質濃度 1 m g / m l) とともに室温で 1 時間インキュベートした。次いで、試料を 10 倍に濃縮した。4.4 μ L の濃縮された V L P - s c F v 複合体を、追加の薄い非晶質炭素層でコートしたグリッド (R 1.2 / 1.3、C u 300 メッシュ、Q u a n t i f o i l M i c r o T o o l s G m b H、G r o s s l o b i c h a u、Germany) 上に塗布した。L e i c a E M G P プランジャーを用いて、グリッドをガラス化した。画像は、Q u a n t u m - L S G a t a n 画像フィルタ (G I F) を備え、300 k V で操作された C s 補正 F E I T i t a n K r i o s T E M を用いて得られ、G a t a n K 2 - S u m m i t 直接電子検出器 (G a t a n G m b H) 上に記録された。画像は、電子計数モード (名目ポスト G I F 倍率 x 105, 000、較正ピクセルサイズ 1.12 Å) で、自動的に収集された (E P U、T h e r m o F i s h e r) 。7 秒の露光を、40 フレームに線量分画した。総露光量は、約 40 e - / Å 2 であったデフォーカス値を、-0.8 ~ -2.5 μ m で変化させた。

【0209】

低温データは、以下のプロトコルを使用して画像化された。露光中のステージドリフトおよびビーム誘起運動を前処理し、U N B L U R (G r a n t, T a n d G r i g o r i e f f N. M e a s u r i n g t h e o p t i m a l e x p o s u r e f o r s i n g l e p a r t i c l e c r y o - E M u s i n g a 2.6 Å r e c o n s t r u c t i o n o f r o t a v i r u s V P 6 (e L i f e. 4 (e06980) : 1-19 (2015)) を使用して全像ドリフト補正を自動化するパイプライン (S t a c k G U I) を用いて整列させた。コントラスト伝達関数 (C T F) パラメータは、プログラム C T F F I N D 4 を用いて推定された (M i n d e l l J A, a n d G r i g o r i e f f N. A c c u r a t e d e t e r m i n a t i o n o f l o c a l d e f o c u s a n d s p e c i m e n t i l t i n e l e c t r o n m i c r o s c o p y. J. S t r u c t. B i o l. 142:334-347 (2003))

）。粒子は、GAUTOMATCHを用いて各顕微鏡写真上で自動的に拾得された。全1,400枚の顕微鏡写真が取得され、Relionソフトウェアパッケージを用いる処理のために、6,000個の粒子が抽出された (Scheres, S. H. RELION: implementation of a Bayesian approach to cryo-EM structure determination. *J. Struct. Biol.* 180, 519–530, doi:10.1016/j.jsb.2012.09.006 (2012))。粒子選別は、2サイクルの参照像を含まない2D分類によった。最良の2Dクラス中の5,000個の粒子を、3D精密化に使用した。3D精密化のための初期モデルとして、球を使用した。本発明者らは、粒子ベースのビーム誘起運動補正および放射線損傷重みづけ (粒子ポリッシングとして知られている。Scheres, S. H., Beam-induced motion correction for sub-megadalton cryo-EM particles. *Elife* 3, e03665, doi:10.7554/eLife0.03665 ((2014) を参照のこと) を、最初の20フレーム上で実施した (約 $20\text{ e}^-/\text{\AA}^2$ の総線量に相当する)。得られた5,000個のポリッシングされた粒子は、全体的な分解能が $4.5\text{ \AA}$ である再構成をもたらした。BK-VLP_scfv複合体の周りのソフトマスクを有するポリッシングされた粒子の自動精密化により、 $4.24\text{ \AA}$ 分解能のマッピングが得られた。報告された分解能値は、 0.143 を基準としたgold-standardフーリエシェルの相関曲線 (FSC) に基づく (Scheres, S. H. RELION: implementation of a Bayesian approach to cryo-EM structure determination. *J. Struct. Biol.* 180, 519–530, doi:10.1016/j.jsb.2012.09.006 (2012))。BKビリオンのcryoEM構造およびscfvの結晶構造 (各PDB IDコード5FUAおよび4UT7) を、プログラムCoot (Emsley P. et al., Features and development of Coot *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 66:486–501 (2010)) を用いて、最終cryoEMマップに手動で適合させた。得られた原子モデルは、プログラムCoot (Emsley P. ら、上記) を用いて、モデル再構築を複数回行い、プログラムPhenix (Adams PD, et al. PHENIX: A comprehensive Python-based system for macromolecular structure solution. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 66:213–221 (2010)) を用いて、マッピングに対して実際の空間精密化を行った。このプロセスにより、cryo-EM密度に良好に適合する五量体およびscfv複合体の原子モデルが得られた。PyMOL (Schrodingerより入手可能) を用いて構造図を準備した。

【0210】

実施例7：製剤

本明細書に記載の抗BKまたはJCウイルス抗体は、モノクローナル抗体、 κ または λ 軽鎖のIgG1アイソタイプであり、凍結乾燥されうる。これらの抗体は、ヒスチジンスクロース製剤緩衝液中で4週間可溶かつ安定である。さらに、抗VP1抗体は、最小限に処方された原薬 (例えば、安定剤の非存在下のヒスチジン緩衝液中) として、 $>200\text{ mg/ml}$ で可溶であった。

【0211】

その後の静脈内投与のために、得られた溶液は、通常、キャリア溶液中にさらに希釈されて、注入にすぐに使える抗体溶液になる。

【0212】

最も安定な製剤を選択するための重要な安定性指標分析法は、とりわけ、凝集レベルを決定するためのサイズ排除クロマトグラフィー、非可視粒子状物質試験、および力価試験を含む。

【0213】

本本明細書に記載された実施例および態様は、例示のためのものであり、その内容に照らして様々な変更または変更が当業者に示唆され、添付の特許請求の範囲の趣旨および目的に含まれるべきであることが理解される。

以下に、本願の当初の特許請求の範囲に記載の発明を記載する。

〔発明 1〕

単離された抗体またはその抗原結合断片であって、表 2 に定める (i) 重鎖領域および (i i) 軽鎖領域を含む、単離された抗体またはその抗原結合断片。

〔発明 2〕

単離された抗体であって、前記抗体またはその抗原結合断片が、

(i) (a) 配列番号 9 の H C D R 1 (C D R - 相補性決定領域)、(b) 配列番号 10 の H C D R 2、(c) 配列番号 11 の H C D R 3、を含む重鎖可変領域、ならびに (d) 配列番号 25 の L C D R 1、(e) 配列番号 26 の L C D R 2、および (f) 配列番号 27 の L C D R 3、を含む軽鎖可変領域と、

(i i) (a) 配列番号 41 の H C D R 1、(b) 配列番号 42 の H C D R 2、(c) 配列番号 43 の H C D R 3、を含む重鎖可変領域、ならびに (d) 配列番号 57 の L C D R 1、(e) 配列番号 58 の L C D R 2、および (f) 配列番号 59 の L C D R 3、を含む軽鎖可変領域と、

(i i i) (a) 配列番号 73 の H C D R 1、(b) 配列番号 74 の H C D R 2、(c) 配列番号 75 の H C D R 3、を含む重鎖可変領域、ならびに (d) 配列番号 89 の L C D R 1、(e) 配列番号 90 の L C D R 2、および (f) 配列番号 91 の L C D R 3、を含む軽鎖可変領域と、

(i v) (a) 配列番号 105 の H C D R 1、(b) 配列番号 106 の H C D R 2、(c) 配列番号 107 の H C D R 3、を含む重鎖可変領域、ならびに (d) 配列番号 121 の L C D R 1、(e) 配列番号 122 の L C D R 2、および (f) 配列番号 123 の L C D R 3、を含む軽鎖可変領域と、

(v) (a) 配列番号 137 の H C D R 1、(b) 配列番号 138 の H C D R 2、(c) 配列番号 139 の H C D R 3、を含む重鎖可変領域、ならびに (d) 配列番号 153 の L C D R 1、(e) 配列番号 154 の L C D R 2、および (f) 配列番号 155 の L C D R 3、を含む軽鎖可変領域と、

(v i) (a) 配列番号 169 の H C D R 1、(b) 配列番号 170 の H C D R 2、(c) 配列番号 171 の H C D R 3、を含む重鎖可変領域、ならびに (d) 配列番号 185 の L C D R 1、(e) 配列番号 186 の L C D R 2、および (f) 配列番号 187 の L C D R 3、を含む軽鎖可変領域と、

(v i i) (a) 配列番号 201 の H C D R 1、(b) 配列番号 202 の H C D R 2、(c) 配列番号 203 の H C D R 3、を含む重鎖可変領域、ならびに (d) 配列番号 217 の L C D R 1、(e) 配列番号 218 の L C D R 2、および (f) 配列番号 219 の L C D R 3、を含む軽鎖可変領域と、

(v i i i) (a) 配列番号 233 の H C D R 1、(b) 配列番号 234 の H C D R 2、(c) 配列番号 235 の H C D R 3、を含む重鎖可変領域、ならびに (d) 配列番号 249 の L C D R 1、(e) 配列番号 250 の L C D R 2、および (f) 配列番号 251 の L C D R 3、を含む軽鎖可変領域と、

(i x) (a) 配列番号 265 の H C D R 1、(b) 配列番号 266 の H C D R 2、(c) 配列番号 267 の H C D R 3、を含む重鎖可変領域、ならびに (d) 配列番号 281 の L C D R 1、(e) 配列番号 282 の L C D R 2、および (f) 配列番号 283 の L C D R 3、を含む軽鎖可変領域と、を含む単離された抗体。

〔発明 3〕

C D R 内の 1 個または 2 個のアミノ酸が修飾、欠失、または置換されている、発明 2 に記載の抗体。

〔発明 4〕

前記可変重鎖領域または前記可変軽鎖領域のいずれかにわたって少なくとも 90、91

10

20

30

40

50

、 9 2、 9 3、 9 4、 9 5、 9 6、 9 7、 9 8、 または 9 9 % の同一性を保持する、 発明 2 に記載の抗体。

〔発明 5〕

前記抗体がモノクローナル抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト改変抗体、ヒト抗体、単鎖抗体 (s c F v)、または抗体断片である、 発明 1 に記載の抗体。

〔発明 6〕

単離された抗体またはその抗原結合断片であって、

(i) 配列番号 1 8 を含む重鎖可変領域 (v H)、および配列番号 3 4 を含む軽鎖可変領域 (v L) と、

(i i) 配列番号 5 0 を含む重鎖可変領域 (v H)、および配列番号 6 6 を含む軽鎖可変領域 (v L) と、

(i i i) 配列番号 8 2 を含む重鎖可変領域 (v H)、および配列番号 9 8 を含む軽鎖可変領域 (v L) と、

(i v) 配列番号 1 1 4 を含む重鎖可変領域 (v H)、および配列番号 1 3 0 を含む軽鎖可変領域 (v L) と、

(v) 配列番号 1 4 6 を含む重鎖可変領域 (v H)、および配列番号 1 6 2 を含む軽鎖可変領域 (v L) と、

(v i) 配列番号 1 7 8 を含む重鎖可変領域 (v H)、および配列番号 1 9 4 を含む軽鎖可変領域 (v L) と、

(v i i) 配列番号 2 1 0 を含む重鎖可変領域 (v H)、および配列番号 2 2 6 を含む軽鎖可変領域 (v L) と、

(v i i i) 配列番号 2 4 2 を含む重鎖可変領域 (v H)、および配列番号 2 5 8 を含む軽鎖可変領域 (v L) と、

(i x) 配列番号 2 7 4 を含む重鎖可変領域 (v H)、および配列番号 2 9 0 を含む軽鎖可変領域 (v L) とを含む、単離された抗体またはその抗原結合断片。

〔発明 7〕

前記可変軽鎖領域または可変重鎖領域のいずれかにわたって少なくとも 9 0、 9 1、 9 2、 9 3、 9 4、 9 5、 9 6、 9 7、 9 8、 または 9 9 % の同一性を保持する、 発明 6 に記載の抗体またはその断片。

〔発明 8〕

前記可変軽鎖領域または可変重鎖領域内の 1、 2、 3、 4 または 5 個の、ただし 1 0 個未満のアミノ酸が、修飾、欠失、または置換されている、 発明 6 に記載の抗体。

〔発明 9〕

前記抗体がモノクローナル抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト改変抗体、ヒト抗体、単鎖抗体 (s c F v)、または抗体断片である、 発明 6 に記載の抗体。

〔発明 1 0〕

前記抗体またはその断片が、グリコシル化が減少している、またはグリコシル化されていない、または低フコシル化されている、 発明 1、 2 または 6 に記載の抗体。

〔発明 1 1〕

発明 1、 2 または 6 に記載の抗体またはその断片を含み、薬学的に許容される担体をさらに含む、医薬組成物。

〔発明 1 2〕

前記薬学的に許容される担体がヒスタジンまたは糖質を含む、 発明 1 1 に記載の医薬組成物。

〔発明 1 3〕

前記糖質がスクロースである、 発明 1 2 に記載の医薬組成物。

〔発明 1 4〕

発明 1、 2 または 6 に記載の複数の抗体または抗原結合断片を含む医薬組成物であって、前記組成物中の前記抗体の少なくとも 0 . 0 5 %、 0 . 1 %、 0 . 5 %、 1 %、 2 %、 3 %、 5 % 以上が α 2 , 3 - 結合シアル酸残基を有する、医薬組成物。

10

20

30

40

50

〔発明 1 5〕

発明 1、2 または 6 に記載の複数の抗体または抗原結合断片を含む医薬組成物であって、前記抗体のいずれもバイセクト型 G l c N A c を含まない、医薬組成物。

〔発明 1 6〕

発明 1、2 または 6 に記載の抗体またはその断片を含む医薬組成物であって、前記組成物が凍結乾燥物として調製される、医薬組成物。

〔発明 1 7〕

B K ウイルスまたは J C ウイルス感染を中和する方法であって、必要とする患者に有効量の発明 1、2 または 6 に記載の抗体を、注射または注入を介して投与することを含む、。

〔発明 1 8〕

前記必要とする患者が B K ウイルス尿症または B K ウイルス血症と診断されている、発明 1 7 に記載の方法。

〔発明 1 9〕

前記必要とする患者が J C ウイルス尿症または J C ウイルス血症と診断されている、発明 1 7 に記載の方法。

〔発明 2 0〕

B K ウイルスまたは J C ウイルス関連障害を治療またはその可能性を低減する方法であって、必要とする患者に有効量の発明 1、2 または 6 に記載の抗体を注射または注入を介して投与することを含み、前記障害が、腎症、B K V A N、出血性膀胱炎（H C）、進行性多巣性白質脳症（P M L）、顆粒細胞ニューロン障害（G C N）、間質性腎疾患、尿管狭窄症、血管炎、大腸炎、網膜炎、髄膜炎、および免疫再構築炎症反応症候群（I R I S）である、方法。

〔発明 2 1〕

前記抗体または組成物が注射または注入の前に再構成される、発明 2 0 に記載の方法。

〔発明 2 2〕

前記抗体または前記医薬組成物が別の治療剤と組み合わせて投与される、発明 2 0 に記載の方法。

〔発明 2 3〕

前記治療剤が免疫抑制剤である、発明 2 2 に記載の方法。

〔発明 2 4〕

前記免疫抑制剤が、一リン酸脱水素酵素阻害剤、プリン合成阻害剤、カルシニューリン阻害剤または m T O R 阻害剤である、発明 2 3 に記載の方法。

〔発明 2 5〕

前記免疫抑制剤が、ミコフェノール酸モフェチル（M M F）、ミコフェノール酸ナトリウム、アザチオプリン、タクロリムス、シロリムスまたはシクロスポリンである、発明 2 3 に記載の方法。

〔発明 2 6〕

前記治療剤が追加の抗 B K V または J C V 抗体である、発明 2 2 に記載の方法。

〔発明 2 7〕

前記 P M L が、多発性硬化症、関節リウマチ、または乾癬の治療に関連する、発明 2 0 に記載の方法。

〔発明 2 8〕

多発性硬化症の治療が、ナタリズマブ、フィンゴリモド、フマル酸ジメチル、フマル酸エステル、またはアレムツズマブである、発明 2 7 に記載の方法。

〔発明 2 9〕

前記関節リウマチの治療がリツキシマブを用いる、発明 2 7 に記載の方法。

〔発明 3 0〕

前記乾癬の治療がエファリズマブを用いる、発明 2 7 に記載の方法。

〔発明 3 1〕

薬剤として使用するための、発明 1、2 または 6 に記載の抗体またはその断片。

10

20

30

40

50

〔発明 3 2〕

B K ウイルスまたは J C ウイルス感染の中和に使用するための、発明 1、2 または 6 に記載の抗体またはその断片。

〔発明 3 3〕

腎症、B K V A N、出血性膀胱炎（H C）、進行性多巣性白質脳症（P M L）、顆粒細胞ニューロン障害（G C N）、間質性腎疾患、尿管狭窄症、血管炎、大腸炎、網膜炎、髄膜炎、および免疫再構築炎症反応症候群（I R I S）の治療またはその可能性の低減に使用するための、発明 1、2 または 6 に記載の抗体またはその断片。

〔発明 3 4〕

別の治療剤と組み合わせて投与される、発明 3 3 に記載の抗体またはその断片の使用。

10

〔発明 3 5〕

前記治療剤が免疫抑制剤である、発明 3 3 に記載の抗体またはその断片の使用。

〔発明 3 6〕

前記免疫抑制剤が、一リン酸脱水素酵素阻害剤、プリン合成阻害剤、カルシニューリン阻害剤または m T O R 阻害剤である、発明 3 5 に記載の抗体またはその断片の使用。

〔発明 3 7〕

前記免疫抑制剤が、ミコフェノール酸モフェチル（M M F）、ミコフェノール酸ナトリウム、アザチオプリン、タクロリムス、シロリムスまたはシクロスポリンである、発明 3 5 に記載の抗体またはその断片の使用。

〔発明 3 8〕

前記治療剤が追加の抗 B K V 抗体である、発明 3 4 に記載の抗体またはその断片の使用。

20

〔発明 3 9〕

前記 P M L が、多発性硬化症、関節リウマチ、または乾癬の治療に関連する、発明 3 3 に記載の抗体またはその断片の使用。

〔発明 4 0〕

多発性硬化症の治療が、ナタリズマブ、フィンゴリモド、フマル酸ジメチル、フマル酸エステル、またはアレムツズマブを用いる、発明 3 9 に記載の使用。

〔発明 4 1〕

関節リウマチの治療が、リツキシマブを用いる、発明 3 9 に記載の使用。

〔発明 4 2〕

前記乾癬の治療がエファリズマブを用いる、発明 3 9 に記載の使用。

30

〔発明 4 3〕

発明 1、2 または 6 に記載の抗体または抗原結合断片をコードする核酸。

〔発明 4 4〕

発明 4 3 に記載の核酸を含むベクター。

〔発明 4 5〕

発明 4 4 に記載のベクターを含む宿主細胞。

〔発明 4 6〕

標識された発明 1、2 または 6 に記載の抗体またはその抗原結合断片を含む診断試薬。

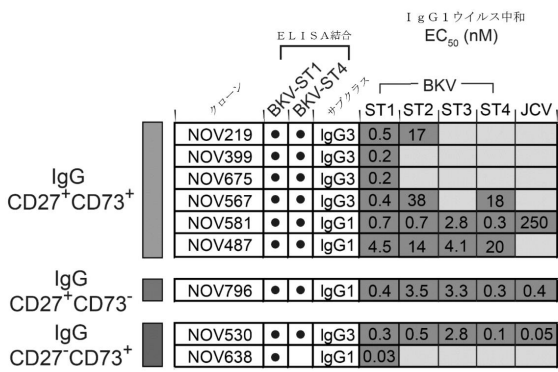
〔発明 4 7〕

前記標識が、放射性標識、フルオロフォア、発色団、イメージング剤、および金属イオンからなる群から選択される、発明 4 6 に記載の診断薬。

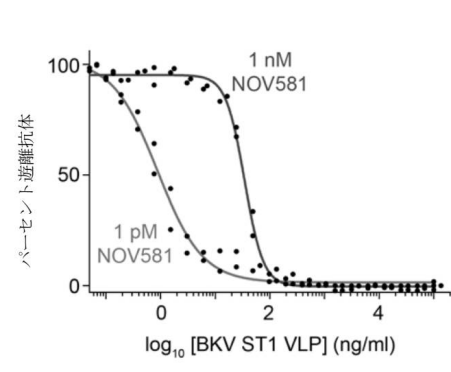
40

【図面】

【図 1】



【図 2 A】

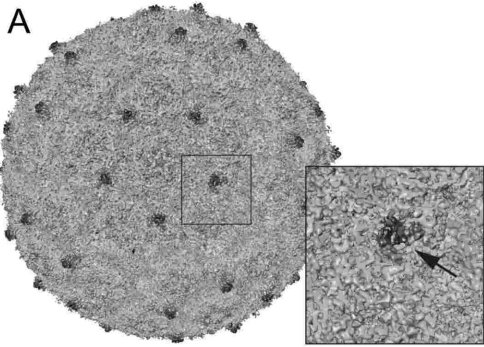


10

【図 2 B】

抗体	K _d (pM)			
	BKV VLP ST1	BKV VLP ST2	BKV VLP ST3	BKV VLP ST4
NOV581	44 ± 10	69 ± 2	92 ± 23	> 6600
NOV796	3 ± 1	6 ± 2	7 ± 3	0.9 ± 0.6
NOV530	15 ± 3	54 ± 13	44 ± 20	19 ± 5

【図 3 A】



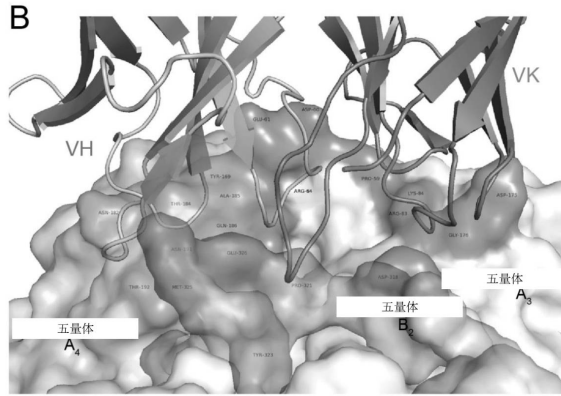
20

30

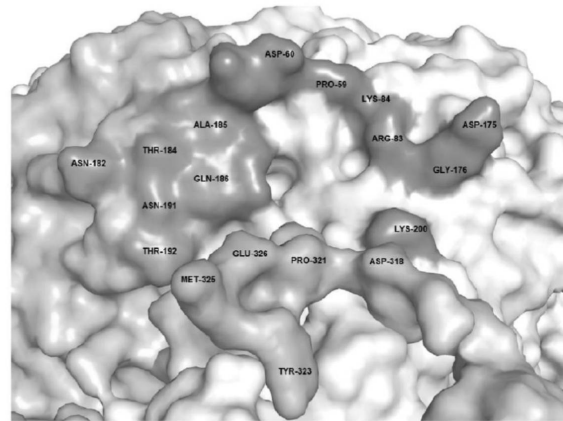
40

50

【図 3 B】



【図 3 C】



【図 3 D】

		五量体 B ₂			
		316-----330			
BKV	ST1	RVDGQPMYGMESQVE	(配列番号 386)		
	ST2	KVDGQPMYGMESQVE	(配列番号 387)		
	ST3	KVDGQPMYGMESQVE	(配列番号 388)		
	ST4	RVDGQPMYGMESQVE	(配列番号 389)		
	JCV	RVDGQPMYGMDAQVE	(配列番号 390)		
		MCV	KVSGQPMEGKDNQVE	(配列番号 391)	

【図 3 E】

		五量体 A ₄			
		169 182-----193			
BKV	ST1	<u>Y</u> / <u>NPTAQ</u> SQVMNTD	(配列番号 392)		
	ST2	<u>Y</u> / <u>NPTAQ</u> SQVMNTD	(配列番号 393)		
	ST3	<u>Y</u> / <u>NPTAQ</u> SQVMNTD	(配列番号 394)		
	ST4	<u>Y</u> / <u>NPTAQ</u> SQVMNTD	(配列番号 395)		
	JCV	<u>Y</u> / <u>NATVQ</u> SQVMNTE	(配列番号 396)		
		MCV	<u>Y</u> / <u>KMT</u> PKNQGLDPQ	(配列番号 397)	

【図 3 F】

		五量体 A ₃			
		59--64		81--87	
BKV	ST1	<u>P</u> DENLR	(配列番号 398)	<u>P</u> ERKMLP	(配列番号 404)
	ST2	<u>P</u> DDNLR	(配列番号 399)	<u>P</u> DRKMLP	(配列番号 405)
	ST3	<u>P</u> DDNLR	(配列番号 400)	<u>P</u> DRKMLP	(配列番号 406)
	ST4	<u>P</u> DNNLR	(配列番号 401)	<u>P</u> DRKMLP	(配列番号 407)
	JCV	<u>P</u> DEHLR	(配列番号 402)	<u>P</u> SKDMLP	(配列番号 408)
		MCV	NSPDLP	(配列番号 403)	PIKENLP (配列番号 409)
		172-176		198-201	
BKV	ST1	KYPD <u>G</u>	(配列番号 410)	LDE <u>N</u>	(配列番号 416)
	ST2	KYPO <u>G</u>	(配列番号 411)	LDE <u>N</u>	(配列番号 417)
	ST3	KYPO <u>G</u>	(配列番号 412)	LDE <u>N</u>	(配列番号 418)
	ST4	KYPE <u>G</u>	(配列番号 413)	LDE <u>N</u>	(配列番号 419)
	JCV	KYPD <u>G</u>	(配列番号 414)	LDE <u>N</u>	(配列番号 420)
		MCV	EYPKT	(配列番号 415)	LDE <u>K</u> D (配列番号 421)

【図 3 G】

NOV530 VH4-31		S		
	CDR1	GGISISGGGY	YWS (配列番号	422)
		SGS		
	CDR2	YIY	NRGT (配列番号	423)
	CDR3	ARCV	LGGYGSDAFDR (配列番号	424)
				I

10

20

30

40

50

【図 3 H】

NOV530 VK3-11 CDR1 RASQ^Y**S**VSSHLA (配列番号 425)
CDR2 (**Y**) DAS^N**S**SRAN^T (配列番号 426)
CDR3 QQRSS^N**W**PPSLT (配列番号 427)

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

C 1 2 N	1/21 (2006.01)	C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/10 (2006.01)	C 1 2 N	5/10	
C 1 2 N	15/13 (2006.01)	C 1 2 N	15/13	Z N A
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	13/10 (2006.01)	A 6 1 P	13/10	
A 6 1 P	31/00 (2006.01)	A 6 1 P	31/00	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	13/02 (2006.01)	A 6 1 P	13/02	
A 6 1 P	9/14 (2006.01)	A 6 1 P	9/14	
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	38/13 (2006.01)	A 6 1 K	38/13	
A 6 1 K	31/343 (2006.01)	A 6 1 K	31/343	
A 6 1 K	31/52 (2006.01)	A 6 1 K	31/52	
A 6 1 K	31/706 (2006.01)	A 6 1 K	31/706	
A 6 1 K	31/436 (2006.01)	A 6 1 K	31/436	
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	31/137 (2006.01)	A 6 1 K	31/137	
A 6 1 P	31/12 (2006.01)	A 6 1 P	31/12	
C 1 2 P	21/08 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
		C 1 2 P	21/08	

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

前置審査

5 3 0 0, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ インコーポレイテッド内

(72)発明者 コルナチオーネ, ヴァネッサ

スイス国 バーゼル 4 0 0 2, ポストファッハ, ノバルティス ファーマ アーゲー内

(72)発明者 リンドナー, ジョン マイケル

スイス国 4 0 0 2, バーゼル, ポストファッハ, ノバルティス ファーマ アーゲー内

(72)発明者 トラギアイ, エリザベッタ

スイス国 バーゼル 4 0 0 2, ポストファッハ, ノバルティス ファーマ アーゲー内

審査官 松井 一泰

(56)参考文献

国際公開第 2 0 1 7 / 0 4 6 6 7 6 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 1 3 / 1 4 2 2 9 9 (WO, A 1)

特表 2 0 1 6 - 5 1 3 0 7 2 (JP, A)

国際公開第 2 0 1 3 / 1 4 2 3 0 0 (WO, A 2)

特表 2 0 1 5 - 5 2 4 3 8 9 (JP, A)

GEOGHEGAN, Eileen M. E et al., Infectious Entry and Neutralization of Pathogenic JC Polyomaviruses, Cell Rep, 2017年10月31日, 21, 1169-1179

JELCIC, Ivan et al., Broadly neutralizing human monoclonal JC polyomavirus VP1-specific antibodies as candidate therapeutics for progressive multifocal leukoencephalopathy, Sci Transl Med, 2015年, 7(306), 306ra150

AMBALATHINGAL, George R. et al., BK Polyomavirus: Clinical Aspects, Immune Regulation, and Emerging Therapies, Clin Microbiol Rev, 2017年02月22日, 30(2), 503-528

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 1 2 N 1 5 / 0 0 - 1 5 / 9 0

C07K 1/00- 19/00
C12N 1/00- 7/08
A61P 1/00- 43/00
A61K 38/00- 45/08
A61K 48/00- 51/12
A61K 31/33- 33/44
A61K 31/00- 31/327
C12P 1/00- 41/00
CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (ST
N)
UniProt/GeneSeq