

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2021-518348

(P2021-518348A)

(43) 公表日 令和3年8月2日 (2021. 8. 2)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/506 (2006. 01)	A 6 1 K 31/506	4 C 0 5 0
A 6 1 K 39/395 (2006. 01)	A 6 1 K 39/395	D 4 C 0 7 6
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 K 39/395	N 4 C 0 8 5
A 6 1 P 35/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1 4 C 0 8 6
A 6 1 K 9/08 (2006. 01)	A 6 1 P 35/00	4 H 0 4 5
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 159 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2020-549046 (P2020-549046)	(71) 出願人	504389991
(86) (22) 出願日	平成31年3月18日 (2019. 3. 18)		ノバルティス アーゲー
(85) 翻訳文提出日	令和2年10月12日 (2020. 10. 12)		スイス国 バーゼル リヒトシュトラッセル
(86) 国際出願番号	PCT/IB2019/052166		3 5
(87) 国際公開番号	W02019/180576	(74) 代理人	100092783
(87) 国際公開日	令和1年9月26日 (2019. 9. 26)		弁理士 小林 浩
(31) 優先権主張番号	62/645, 754	(74) 代理人	100120134
(32) 優先日	平成30年3月20日 (2018. 3. 20)		弁理士 大森 規雄
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	100194423
			弁理士 植竹 友紀子
		(74) 代理人	100104282
			弁理士 鈴木 康仁
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 医薬併用

(57) 【要約】

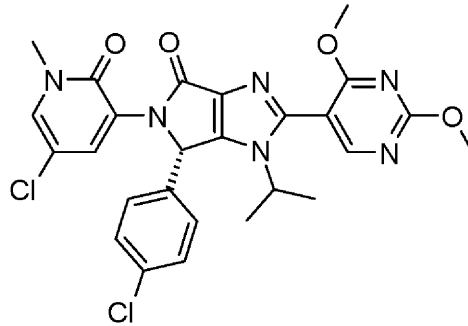
本発明は、(a) プログラム死 1 (PD-1) に結合する少なくとも 1 つの抗体分子 (例えば、ヒト化抗体分子) と、(b) HDM2-p53 相互作用阻害剤とを含む医薬併用であって、増殖性疾患の処置における使用のための同時、個別または逐次投与のための医薬併用、かかる併用を含む医薬組成物；前記併用の、それを必要としている対象への投与を含む、増殖性疾患を有する対象を処置する方法；増殖性疾患の処置のためのかかる併用の使用；およびかかる併用を含む市販用パッケージに関し、前記増殖性疾患は、TP53 野生型腫瘍、詳細には TP53 野生型腎細胞癌 (RCC) または TP53 野生型結腸直腸癌 (CRC) である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(A) (6S)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4(1H)-オン (化合物A)

【化 1】



10

またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、錯体もしくは共結晶であるHDM2阻害剤；および

20

(B) 表1に記載されるとおりのBAP049-クローン-BまたはBAP049-クローン-EのHC DR1、HC DR2およびHC DR3アミノ酸配列を含む重鎖可変領域(VH)と、表1に記載されるとおりのBAP049-クローン-BまたはBAP049-クローン-EのLC DR1、LC DR2およびLC DR3アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(VL)とを含む、ヒトプログラム死-1(PD-1)への結合能を有する単離抗体分子である抗PD-1抗体分子を含む医薬併用。

【請求項 2】

前記抗PD-1抗体分子は、

(a) 配列番号4のHC DR1アミノ酸配列、配列番号5のHC DR2アミノ酸配列および配列番号3のHC DR3アミノ酸配列を含む重鎖可変領域(VH)；ならびに配列番号13のLC DR1アミノ酸配列、配列番号14のLC DR2アミノ酸配列および配列番号33のLC DR3アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(VL)；

30

(b) 配列番号1のHC DR1アミノ酸配列；配列番号2のHC DR2アミノ酸配列；および配列番号3のHC DR3アミノ酸配列を含むVH；ならびに配列番号10のLC DR1アミノ酸配列、配列番号11のLC DR2アミノ酸配列および配列番号32のLC DR3アミノ酸配列を含むVL；

(c) 配列番号4のHC DR1アミノ酸配列、配列番号5のHC DR2アミノ酸配列および配列番号3のHC DR3アミノ酸配列を含むVH；ならびに配列番号13のLC DR1アミノ酸配列、配列番号14のLC DR2アミノ酸配列および配列番号33のLC DR3アミノ酸配列を含むVL；または

40

(d) 配列番号1のHC DR1アミノ酸配列；配列番号2のHC DR2アミノ酸配列；および配列番号3のHC DR3アミノ酸配列を含むVH；ならびに配列番号10のLC DR1アミノ酸配列、配列番号11のLC DR2アミノ酸配列および配列番号32のLC DR3アミノ酸配列を含むVL

を含む、請求項1に記載の医薬併用。

【請求項 3】

前記HDM2阻害剤またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、錯体もしくは共結晶と、前記抗PD-1抗体分子とは、個別、同時または逐次投与される、請求項1または2に記載の医薬併用。

50

【請求項 4】

前記 HDM2 阻害剤は、経口投薬形態である、請求項 1 または 2 に記載の医薬併用。

【請求項 5】

前記抗 PD-1 抗体分子は、注射用投薬形態である、請求項 1 または 2 に記載の医薬併用。

【請求項 6】

請求項 1～5 のいずれか一項に記載の医薬併用と、少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物。

【請求項 7】

増殖性疾患の処置における使用のための、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の医薬併用または請求項 6 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 8】

増殖性疾患の処置のための薬物の調製のための、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の医薬併用の使用。

【請求項 9】

増殖性疾患の処置を、それを必要としている対象において行う方法であって、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の医薬併用または請求項 6 に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む方法。

【請求項 10】

前記増殖性疾患は、TP53 野生型固形腫瘍である、請求項 7 に記載の使用のための医薬併用、または請求項 8 に記載の医薬併用の使用、または請求項 9 に記載の方法。

20

【請求項 11】

前記増殖性疾患は、腎細胞癌（RCC）である、請求項 10 に記載の使用のための医薬併用、または請求項 10 に記載の医薬併用の使用、または請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記増殖性疾患は、結腸直腸癌（CRC）である、請求項 10 に記載の使用のための医薬併用、または請求項 10 に記載の医薬併用の使用、または請求項 10 に記載の方法。

【請求項 13】

前記増殖性疾患は、マイクロサテライト安定性結腸直腸癌（MSS-CRC）である、請求項 10 に記載の使用のための医薬併用、または請求項 10 に記載の医薬併用の使用、または請求項 10 に記載の方法。

30

【請求項 14】

前記 HDM2 阻害剤は、4 週間処置サイクルの 1 日目および 6 日目～14 日目のいずれか 1 日、好ましくは 4 週間処置サイクルの 1 日目および 6 日目～10 日目のいずれか 1 日、より好ましくは 4 週間処置サイクルの 1 日目および 8 日目（d1d8q4w）に投与される、請求項 10～13 のいずれか一項に記載の使用のための医薬併用、または請求項 10～13 のいずれか一項に記載の医薬併用の使用、または請求項 10～13 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 15】

前記 HDM2 阻害剤の 1 日用量は、約 30、40、50、60、70、80、90、100、110、120 mg から選択され、好ましくは、HDM2 阻害剤の 1 日用量は、約 30～約 120 mg であり、好ましくは、前記 1 日用量は、約 40～約 120 mg であり、より好ましくは、前記 1 日用量は、約 60～約 120 mg であり、mg での 1 日用量の量は、遊離形態としての前記 HDM2 阻害剤に基づく、請求項 10～14 のいずれか一項に記載の使用のための医薬併用、または前記請求項 10～14 のいずれか一項に記載の医薬併用の使用、または請求項 10～14 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 16】

前記 HDM2 阻害剤の 1 日用量は、約 60～約 90 mg であり、更により好ましくは、前記 1 日用量は、約 60～約 80 mg であり、mg での 1 日用量の量は、遊離形態としての前記 HDM2 阻害剤に基づく、請求項 10～14 のいずれか一項に記載の使用のための

50

医薬併用、または請求項 10～14 のいずれか一項に記載の医薬併用の使用、または請求項 10～14 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 17】

前記抗 PD-1 抗体分子は、約 300 mg～約 400 mg の用量で 3 週間に 1 回または 4 週間に 1 回投与される、請求項 10～16 のいずれか一項に記載の使用のための医薬併用、または請求項 10～16 のいずれか一項に記載の医薬併用の使用、または請求項 10～16 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 18】

前記抗 PD-1 抗体分子は、約 300 mg の用量で 3 週間に 1 回投与される、請求項 10～17 のいずれか一項に記載の使用のための医薬併用、または請求項 10～17 のいずれか一項に記載の医薬併用の使用、または請求項 10～17 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 19】

前記抗 PD-1 抗体分子は、約 400 mg の用量で 4 週間に 1 回投与される、請求項 10～17 のいずれか一項に記載の使用のための医薬併用、または請求項 10～17 のいずれか一項に記載の医薬併用の使用、または請求項 10～17 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

前記抗 PD-1 抗体分子は、

(a) 配列番号 38 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号 42 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；

20

(b) 配列番号 38 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号 66 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；

(c) 配列番号 38 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号 70 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；

(d) 配列番号 50 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号 70 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；

(e) 配列番号 38 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号 46 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；

(f) 配列番号 50 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号 46 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；

30

(g) 配列番号 50 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号 54 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；

(h) 配列番号 38 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号 54 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；

(i) 配列番号 38 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号 58 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；

(j) 配列番号 38 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号 62 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；

(k) 配列番号 50 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号 66 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；

40

(l) 配列番号 38 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号 74 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；

(m) 配列番号 38 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号 78 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；

(n) 配列番号 82 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号 70 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；

(o) 配列番号 82 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号 66 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；または

(p) 配列番号 86 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号 66 のアミ

50

ノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン

を含む、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の使用のための医薬併用、または請求項 6 に記載の医薬組成物、または請求項 8 に記載の医薬併用の使用、または請求項 9 に記載の方法。

【請求項 2 1】

T P 5 3 野生型固形腫瘍の処置における使用のための抗 P D - 1 抗体であって、H D M 2 阻害剤との個別、同時または逐次投与のために調製される抗 P D - 1 抗体。

【請求項 2 2】

T P 5 3 野生型 R C C の処置における使用のための抗 P D - 1 抗体であって、H D M 2 阻害剤との個別、同時または逐次投与のために調製される抗 P D - 1 抗体。

10

【請求項 2 3】

T P 5 3 野生型 C R C の処置における使用のための抗 P D - 1 抗体であって、H D M 2 阻害剤との個別、同時または逐次投与のために調製される抗 P D - 1 抗体。

【請求項 2 4】

T P 5 3 野生型 M S S C R C の処置における使用のための抗 P D - 1 抗体であって、H D M 2 阻害剤との個別、同時または逐次投与のために調製される抗 P D - 1 抗体。

【請求項 2 5】

T P 5 3 野生型固形腫瘍の処置における使用のための H D M 2 阻害剤であって、抗 P D - 1 抗体との個別、同時または逐次投与のために調製される H D M 2 阻害剤。

【請求項 2 6】

患者の T P 5 3 野生型固形腫瘍の処置における使用のための H D M 2 阻害剤であって、抗 P D - 1 抗体との個別、同時または逐次投与のために調製され、前記患者は、過去に免疫療法を受けたことがある、H D M 2 阻害剤。

20

【請求項 2 7】

(a) 1 つ以上の投薬量単位の、請求項 1 に記載の H D M 2 阻害剤またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、錯体もしくは共結晶と、(b) 1 つ以上の投薬量単位の、請求項 2 に記載の抗 P D - 1 抗体と、少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な担体とを含む併用製剤。

【請求項 2 8】

活性成分として、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の医薬併用を、前記医薬併用の、それを必要としている患者への同時、個別または逐次投与に関する説明書と共に含む市販用パッケージキットであって、増殖性疾患の処置における使用のための市販用パッケージキット。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

配列表

本願は、A S C I I 形式で電子的に提出された配列表を含み、この配列表は、全体として参照により本明細書に援用される。前記 A S C I I 複製物は、P A T 0 5 8 0 9 5 _ S L . T X T という名称であり、サイズが 1 9 0 , 3 8 1 バイトである。

40

【0 0 0 2】

本発明は、(a) 本明細書では「P D - 1 阻害剤」とも称される、プログラム死 1 (P D - 1) に結合する少なくとも 1 つの抗体分子 (例えば、ヒト化抗体分子) と、(b) 本明細書では「H M D 2 阻害剤」とも称される、H D M 2 - p 5 3 相互作用阻害剤とを含む医薬併用であって、増殖性疾患の処置における使用のための同時、個別または逐次投与のための医薬併用、かかる併用を含む医薬組成物；前記併用の、それを必要としている対象への投与を含む、増殖性疾患を有する対象を処置する方法；増殖性疾患の処置のためのかかる併用の使用；およびかかる併用を含む市販用パッケージに関し、前記増殖性疾患は、腫瘍、詳細には T P 5 3 野生型腫瘍、詳細には T P 5 3 野生型固形腫瘍、詳細には T P 5

50

3 野生型腎細胞癌（RCC）または結腸直腸癌（CRC）である。

【背景技術】

【0003】

p53は、異常な増殖シグナル、DNA損傷、紫外線およびプロテインキナーゼ阻害剤等の多くの潜在的な腫瘍形成過程により誘発されて活性化され（Millard M, et al. Curr Pharm Design 2011; 17: 536-559）、細胞増殖停止、DNA修復、アポトーシスおよび血管新生を制御する遺伝子を調節する（Bullock AN&Fersht AR. Nat Rev Cancer 2001; 1: 68-76; Vogelstein B, et al. Nature Education 2010; 3(9): 6）。

10

【0004】

ヒト二重微小染色体-2（HDM2）は、p53の最も重要な調節因子の1つである。HDM2は、p53に直接結合し、p53のトランス活性化を阻害し、その後、p53を細胞質分解に導く（Zhang Y, et al. Nucleic Acids Res 2010; 38: 6544-6554）。

【0005】

p53は、TP53遺伝子の直接変異（全てのヒト癌の約50%で見られる）（Vogelstein, B et al. Nature 2000; 408: 307-310）またはHDM2の過剰発現等の抑制機序（Zhao Y, et al. BioDiscovery 2013; 8: 4）のいずれかを介してヒト癌で最も頻繁に不活性化されるタンパク質の1つである。

20

【0006】

HDM2-p53相互作用の強力かつ選択的な阻害剤（HDM2阻害剤またはMDM2阻害剤とも称される）（例えば、NVP-HDM201）は、前臨床細胞モデルおよびインビボモデルにおいてp53の機能を回復させることが分かっている（Holzer P, et al. AACR 2016, Abstract #4855で発表されたポスター）。

【0007】

T細胞が抗原に対する免疫応答を媒介可能であるには、2つの個別的なシグナル伝達相互作用が必要である（Viglietta, V. et al. (2007) Neurotherapeutics 4: 666-675; Korman, A. J. et al. (2007) Adv. Immunol. 90: 297-339）。第一に、抗原提示細胞（APC）の表面上にアレイ化された抗原が抗原特異的ナイーブCD4⁺T細胞に提示される。かかる提示により、T細胞受容体（TCR）経由で、提示された抗原に特異的な免疫応答を開始するようにT細胞を仕向けるシグナルが送られる。第二に、APCと個別的なT細胞表面分子との間の相互作用を通じて媒介される様々な共刺激および抑制シグナルは、T細胞の活性化および増殖、最終的にその阻害を惹起する。

30

【0008】

プログラム死1（PD-1）タンパク質は、T細胞調節因子の拡張CD28/CTLA-4ファミリーの抑制性メンバーである（Okazaki et al. (2002) Curr Opin Immunol 14: 391-779-82; Bennett et al. (2003) J. Immunol. 170: 711-8）。CD28ファミリーの他のメンバーには、CD28、CTLA-4、ICOSおよびBTLAが含まれる。PD-1は、多くの腫瘍が免疫系による攻撃を逃れるために用いる免疫チェックポイント経路における標的部位の1つである。PD-1は、他のCD28ファミリーメンバーに特徴的な対をなさないシステイン残基を欠いており、単量体として存在することが示唆されている。PD-1は、活性化B細胞、T細胞および単球に発現する。

40

【0009】

腫瘍に対する免疫応答の調節における免疫チェックポイント経路の重要性を考えると、PD-1などの免疫抑制タンパク質の活性をモジュレートし、従って免疫系の活性化につ

50

ながる新規併用療法を開発する必要がある。かかる薬剤は、例えば、癌免疫療法および他の病態の処置に使用することができる。

【0010】

結腸直腸癌（CRC）は、2012年に約140万人が診断された、世界で3番目に多く見られる癌であり、死亡は、694,000例であり、癌による死亡原因として4番目に多く見られる（World Cancer Report 2014）。CRC患者の転帰は、腫瘍の免疫浸潤と関係があり、免疫応答を刺激する療法がCRCの利益となり得ることが示唆される（Fridman WH, Galon J, Pages F, et al. (2011) Prognostic and predictive impact of intra-and peritumoral immune infiltrates. Cancer Res. p. 5601-5）。しかしながら、CTLA-4またはPD-1のチェックポイント阻害剤による予備的経験は、ミスマッチ修復欠損集団を除いて期待外れであった（Le DT, Uram JN, Wang H, et al. (2015) PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. N. Engl. J. Med. p. 2509-20；および他の参考文献Ribas et al. 2005；Chung et al. 2010；Brahmer et al. 2010；Topalian et al. 2012；Brahmer et al. 2012）。有効性の欠如の理由は、不明である（Kroemer G, Galluzzi L, Laurence Zitvogel L, et al. (2015) Colorectal cancer: the first neoplasia found to be under immunosurveillance and the last one to respond to immunotherapy? OncoImmunology 4:7, e1058597-1-3）。

【0011】

腎細胞癌（RCC）は、世界での新生物関連死亡原因の第16位であり、2012年には世界で143,000例の死亡がある（Ferlay et al 2015）。米国では、2016年に腎癌による62,000例を超える新規症例および14,000例を超える死亡が見込まれている（Siegel et al 2016）。RCCでの使用にニボルマブが承認されている（Opdivo（登録商標）の医薬品表示（2014年））。ニボルマブは、RCC患者でエベロリムスと比較して第一選択療法を超えて25ヵ月のOS中央値を示しており、ニボルマブの投与を受ける患者に5.4ヵ月の利益となっている（Mazza C, Escudier B, Albiges L. (2017) Nivolumab in renal cell carcinoma: latest evidence and clinical potential. Ther Adv Med Oncol. p. 171-181）。現在、少なくとも31件の研究がRCCにおけるTP53の発現について調査している。2519例のRCC腫瘍のメタ分析では、TP53陽性頻度は、24.5%であった（Noon AP, Vlatkovic N, Polanski R, et al (2010) p53 and MDM2 in renal cell carcinoma: biomarkers for disease progression and future therapeutic targets? Cancer. p. 116:780-90）。

【0012】

現在開発中の免疫療法は、従来処置が無効な患者を含め、黒色腫瘍患者に大きい利益をもたらし始めている。最近になって、2つのPD-1/PD-L1相互作用阻害剤、ペンブロリズマブおよびニボルマブがそれぞれ商標名Keytruda（登録商標）およびOpdivo（登録商標）としてNSCLCおよび黒色腫への使用を承認されている。

【0013】

PD-1/PD-L1相互作用阻害剤は、良好に耐受され、著しく広範囲にわたる種類の癌で何らかの活性が実証されているが、処置の奏効率および持続性を増加させるため、

他の治療用薬剤によってこの治療を補完することが依然として必要とされている。

【0014】

HDM2阻害剤に関して様々な投与レジメンが説明されており、臨床研究で試験された。

【0015】

例えば、米国特許出願公開第2013/0245089号明細書には、癌に罹患している患者を処置する方法であって、この患者に、28日の処置サイクルの1～7日目に、最大約7日の投与期間にわたり約800～約3000mg/日の量で4- { [(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - (4-クロロ-2-フルオロフェニル) - 3 - (3-クロロ-2-フルオロフェニル) - 4-シアノ-5 - (2, 2-ジメチルプロピル) - ピロリジン-2-カルボニル] - アミノ} - 3-メトキシ安息香酸を投与し、その後の約21～約23日の休止期間により患者を処置する方法が開示されている。

10

【0016】

B. HigginsらによるClinical Cancer Researchでの論文(2014年5月)には、28日サイクルスケジュールであって、RG7388が週1回で3回投与され、その後、13日の休止が続く(28日サイクルスケジュール)か、またはこの薬剤が28日スケジュールの5日連続にわたり投与される、28日サイクルスケジュールが開示されている。HDM2阻害剤の更なる投与レジメンが国際公開第2015/198266号パンフレットに開示されている。

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0017】

特定の治療セッティング(単剤療法または併用療法、適応疾患の種類)において、特異的HDM2阻害剤に安全でありながら有効な用量および投薬レジメンを見出すことは、依然としてこれらの阻害剤の臨床使用に向けた大きい課題である。

【課題を解決するための手段】

【0018】

本発明は、TP53野生型癌、特にTP53野生型固形腫瘍である癌の処置における使用のための、PD-1阻害剤との併用における成分としての化合物Aまたはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、錯体もしくは共結晶を提供する。

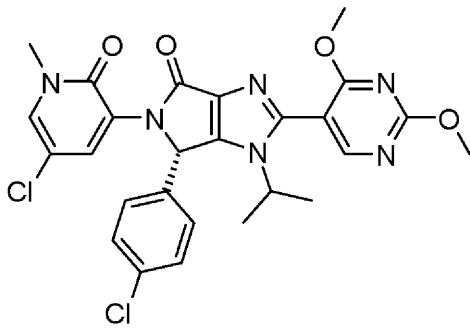
30

【0019】

化合物Aは、以下のプロジェクト番号、化学名および構造の化合物である。

HDM201(INN:シレマドリン)、即ち(S)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-オン、別名(6S)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-d]イミダゾール-4-(1H)-オン

【化 1】



10

【0020】

好ましくは、HDM201は、コハク酸共結晶形態である。より好ましくは、HDM201は、1：1（モル比）のコハク酸共結晶形態である。

【0021】

本発明は、（a）プログラム死1（PD-1）に結合する少なくとも1つの抗体分子（例えば、ヒト化抗体分子）、特に以下に記載するとおりの例示的抗体分子と、（b）化合物Aまたはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、錯体もしくは共結晶であるHDM2-p53阻害剤とを含む医薬併用を提供する。この医薬併用は、増殖性疾患、詳細にはTP53野生型癌、より詳細にはTP53野生型固形腫瘍を処置するための同時、個別または逐次投与に用いられ得る。

20

【0022】

本発明は、

（A）化合物A（HDM201、シレマドリン）またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、錯体もしくは共結晶であるHDM2-p53阻害剤；および

（B）表1に記載されるとおりのBAP049-クローン-BまたはBAP049-クローン-EのHC DR1、HC DR2およびHC DR3アミノ酸配列を含む重鎖可変領域（VH）と、以下の表1に記載されるとおりのBAP049-クローン-BまたはBAP049-クローン-EのLC DR1、LC DR2およびLC DR3アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（VL）とを含む、ヒトプログラム死-1（PD-1）への結合能を有する単離抗体分子であって、好ましくは、抗PD-1抗体分子は、PDR001（スパルタリズマブ）である、単離抗体分子を含む医薬併用にも関する。

30

【0023】

また、かかる併用を含む医薬組成物；前記併用の、それを必要としている対象への投与を含む、増殖性疾患を有する対象を処置する方法；増殖性疾患の処置のためのかかる併用の使用；およびかかる併用を含む市販用パッケージも提供される。

【0024】

PD-1阻害剤は、「Antibody Molecules to PD-1 and Uses Thereof」という名称の米国特許出願公開第14/604,415号明細書および国際公開第2015/112900号パンフレット（両方とも全体として参照により援用される）に記載されるとおりの抗PD-1抗体分子である。一実施形態において、抗PD-1抗体分子は、重鎖からの3つの相補性決定領域（CDR）および軽鎖からの3つのCDRを含む、本明細書に記載される抗体、例えばBAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP

40

50

049-クローン-A、BAP049-クローン-B、BAP049-クローン-C、BAP049-クローン-DまたはBAP049-クローン-Eのいずれかから選択されるか；あるいは表1に記載されるとおりのもしくは表1にあるヌクレオチド配列；または前記配列のいずれかと実質的に同一の（例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%またはそれを超えて同一の）配列によってコードされる抗体からの少なくとも1つの抗原結合領域、例えば可変領域またはその抗原結合断片を含む。

【0025】

例えば、抗PD-1抗体分子は、例えば、表1に示されるとおりの、Kabat et al. によるVH CDR1もしくはChothia et al. によるVH超可変ループ1またはこれらの組み合わせを含むことができる。一実施形態において、VH CDR1のKabatおよびChothia CDRの組み合わせは、アミノ酸配列GYTFTTYWMH（配列番号224）またはそれと実質的に同一のアミノ酸配列（例えば、1つ以上のアミノ酸変化であるが、2、3または4つ以下の変化（例えば、置換、欠失または挿入、例えば保存的置換）を有する）を含む。抗PD-1抗体分子は、例えば、表1に示されるとおりの、Kabat et al. によるVH CDR2～3およびKabat et al. によるVL CDR1～3を例えば更に含むことができる。従って、一部の実施形態において、フレームワーク領域は、Kabat et al. により定義されるCDRと、Chothia et al. により定義される超可変ループとの組み合わせに基づいて定義される。例えば、抗PD-1抗体分子は、例えば、表1に示されるとおりの、Chothia et al. によるVH超可変ループ1に基づいて定義されるVH FR1と、Kabat et al. によるVH CDR1～2に基づいて定義されるVH FR2とを含むことができる。抗PD-1抗体分子は、例えば、Kabat et al. によるVH CDR2～3に基づいて定義されるVH FR3～4と、Kabat et al. によってVL CDR1～3に基づいて定義されるVL FR1～4とを更に含むことができる。

【0026】

本発明の併用においてプログラム死1（PD-1）に結合する好ましい抗体分子（例えば、ヒト化抗体分子）は、BAP049-クローン-Eである例示的抗体分子であり、好ましいアミノ酸配列は、本明細書の表1に記載される（VH：配列番号38；VL：配列番号70）。好ましい抗体分子は、本明細書では抗体B、またはスパルタリズマブ（INN）、またはPDR001とも称される。

【0027】

本発明は、増殖性疾患の処置における使用のための、同時、個別または逐次投与のための、化合物Aまたはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、錯体もしくは共結晶であるHDM2-p53阻害剤と、本明細書に記載されるとおりの抗PD-1抗体分子とを含む医薬併用を更に提供する。

【0028】

本発明は、特に増殖性疾患の処置における使用のための本発明の併用に関する。

【0029】

本発明は、増殖性疾患、特に癌の処置のための本発明の併用の使用も提供する。詳細には、本発明の併用は、TP53野生型、詳細にはTP53固形腫瘍である癌の処置に有用であり得、詳細には、前記TP53固形腫瘍は、腎細胞癌（RCC）および結腸直腸癌（CRC）から選択される。

【0030】

本発明は、増殖性疾患、特に癌、特にTP53野生型、詳細にはTP53固形腫瘍である癌の処置用薬物の調製のための本発明の併用の使用も提供し、詳細には、前記TP53固形腫瘍は、腎細胞癌（RCC）および結腸直腸癌（CRC）から選択される。

【0031】

本発明は、増殖性疾患を処置する方法であって、本発明の併用を、前記増殖性疾患に対

10

20

30

40

50

して合わせて治療上有効となる分量において、それを必要としている対象に同時、個別または逐次投与することを含む方法も提供する。

【0032】

本発明は、増殖性疾患に対して合わせて治療上有効となる分量の本発明の併用と、任意選択で少なくとも1つの薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物または併用製剤も提供する。

【0033】

本発明は、増殖性疾患の処置における使用のための、(a)化合物Aまたはその薬学的に許容可能な塩であるHDM2阻害剤の1つ以上の投薬量単位と、(b)抗PD-1抗体分子とを含む併用製剤も提供する。

10

【0034】

本発明は、増殖性疾患、特にTP53野生型である固形腫瘍の処置における使用のための、活性成分としての本発明の併用と、本発明の併用の、それを必要としている患者への同時、個別または逐次投与に関する説明書とを含む市販用パッケージも提供する。

【0035】

本発明は、化合物Aまたはその薬学的に許容可能な塩、錯体または共結晶であるHDM2阻害剤と、抗PD-1抗体分子と、増殖性疾患の処置における同時、個別または逐次使用に関する説明書とを含む市販用パッケージも提供する。

【0036】

別の態様において、本発明は、本明細書に記載される抗体分子および／または低分子量活性成分と使用説明書とを含む診断または治療キットを特徴とする。

20

【0037】

本発明は、PD-1阻害剤およびHDM2阻害剤の投与に関する用量範囲および投与レジメンも提供する。

【0038】

詳細には、本発明は、癌の処置における使用のための、本明細書に記載されるとおりのPD-1阻害剤とHDM2阻害剤HDM201との併用を提供し、ここで、PD-1阻害剤は、4週間に1回(q4w)投与され、HDM201は、4週間処置サイクルの1日目および6日目～14日目のいずれか1日、好ましくは6日目～10日目のいずれか1日、より好ましくは8日目(d1d8q4w)に投与される。

30

【0039】

PD-1阻害剤の1日用量は、100～400mg、好ましくは200～400mg、より好ましくは300～400mgであり、更により好ましくは、1日用量は、400mgであり、およびHDM201の1日用量は、30～120mgであり、好ましくは、1日用量は、40～120mgであり、より好ましくは、1日用量は、60～120mgであり、更により好ましくは、1日用量は、60mg～90mgであり、更により好ましくは、1日用量は、60～80mgである。本明細書において、HDM201の1日用量とは、遊離形態、即ち任意の塩、溶媒和物、錯体または共結晶形成体の質量を含まない、例えばHDM201コハク酸共結晶の場合にコハク酸の質量を含まないものを指す。

【0040】

本明細書において言及される刊行物、特許出願、特許および他の参考文献は、全て全体として参照により援用される。

40

【0041】

本発明の他の特徴、目的および利点は、説明および図面ならびに特許請求の範囲から明らかとなるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0042】

【図1】図1は、マウス抗PD-1 mAb BAP049の軽鎖および重鎖可変領域のアミノ酸配列を示す。上の配列および下の配列は、2つの独立した分析からのものであった。Kabatat付番に基づく軽鎖および重鎖CDR配列に下線を付す。Chothia付

50

番に基づく軽重鎖CDR配列は、太字斜体で示す。軽鎖配列の102位における対をなさないCys残基は、囲み線を付す。配列は、掲載順にそれぞれ配列番号8、228、16および229として開示される。

【図2-1】図2：図2Aは、生殖系列配列とアラインメントしたマウス抗PD-1 mAb BAP049の軽鎖および重鎖可変領域のアミノ酸配列を示す。上の配列および下の配列は、それぞれ生殖細胞系列(GL)配列およびBAP049(Mu mAb)配列である。Kabatt付番に基づく軽鎖および重鎖CDR配列に下線を付す。Chothia付番に基づく軽重鎖CDR配列は、太字斜体で示す。「-」は、同一のアミノ酸残基を意味する。掲載順にそれぞれ配列番号230、8、231および16として開示される配列。図2Bは、マウスκ J2遺伝子の配列およびマウス抗PD-1 mAb BAP049における対応する突然変異を示す。「-」は、同一のヌクレオチド残基を意味する。掲載順にそれぞれ配列番号233、232、234および235として開示される配列。

【図2-2】(上記のとおり。)

【図3-1】図3：図3A~3Bは、蛍光標識マウス抗PD-1 mAb BAP049 (Mu mAb)と3つのキメラバージョンのBAP049(Chi mAb)との間の競合結合を示す。実験は、2回実施しており、結果は、それぞれ図3Aおよび図3Bに示す。3つのキメラBAP049抗体(Chi mAb(Cys)、Chi mAb(Tyr)およびChi mAb(Ser))は、それぞれ軽鎖可変領域の102位にCys、TyrおよびSer残基を有する。Chi mAb(Cys)、Chi mAb(Tyr)およびChi mAb(Ser)は、それぞれBAP049-chi、BAP049-chi-YおよびBAP049-chi-Sとしても知られる。

【図3-2】(上記のとおり。)

【図4】図4は、16個のヒト化BAP049クローン(BAP049-hum01~BAP049-hum16)についてのFACS結合分析の結果を示す棒グラフである。抗体濃度は、試験したmAb毎に一番左側のバーから一番右側のバーに200、100、50、25および12.5 ng/mlである。

【図5】図5は、ヒト化BAP049クロンの構造解析を示す(a、b、c、dおよびeは、各種のフレームワーク領域配列を表す)。試料中のmAbの濃度も示す。

【図6-1】図6：図6A~6Bは、一定濃度のAlexa 488標識マウスmAb BAP049、試験抗体の段階希釈物およびPD-1発現300.19細胞を使用する競合結合アッセイで測定されたヒト化BAP049 mAbの結合親和性および特異性を示す。実験は、2回実施しており、結果は、それぞれ図6Aおよび図6Bに示す。

【図6-2】(上記のとおり。)

【図7】図7は、FACSデータ、競合結合および構造解析に基づくヒト化BAP049クロンの順位付けを示す。試料中のmAbの濃度も示す。

【図8-1】図8：図8A~8Bは、選択されたヒト化BAP049クローンによるPD-1へのリガンド結合の遮断を示す。PD-1へのPD-L1-IgおよびPD-L2-Ig結合の遮断を図8Aに示す。PD-1へのPD-L2-Ig結合の遮断を図8Bに示す。BAP049-hum01、BAP049-hum05、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10およびBAP049-hum11を評価した。マウスmAb BAP049および軽鎖可変領域の102位にTyrを有するキメラmAbもこの分析に含めた。

【図8-2】(上記のとおり。)

【図9-1】図9：図9A~9Bは、16個のヒト化BAP049クローンおよびBAP049キメラ(BAP049-chi)についての重鎖可変ドメイン配列のアラインメントを示す。図9Aには、全ての配列を示す(掲載順にそれぞれ配列番号22、38、38、38、38、38、38、38、38、50、50、50、50、82、82および86)。図9Bには、マウス配列と異なるアミノ酸配列のみを示す(掲載順にそれぞれ配列番号22、38、38、38、38、38、38、38、38、38、38、50、50、50、50、82、82および86)。

10

20

30

40

50

【図 9-2】（上記のとおり。）

【図 10-1】図 10：図 10A～10Bは、16個のヒト化BAP049クローンおよびBAP049キメラ（BAP049-chi）についての軽鎖可変ドメイン配列のアラインメントを示す。図 10Aには、全ての配列を示す（掲載順にそれぞれ配列番号24、66、66、66、66、70、70、70、58、62、78、74、46、46、42、54および54）。図 10Bには、マウス配列と異なるアミノ酸配列のみを示す（掲載順にそれぞれ配列番号24、66、66、66、66、70、70、70、58、62、78、74、46、46、42、54および54）。

【図 10-2】（上記のとおり。）

【図 11】図 11は、本明細書に開示される併用療法が標的とする抗原プロセッシングおよび提示、エフェクター細胞応答および免疫抑制経路を概説する概略図である。

【図 12】図 12は、患者が同じ用量の例示的抗PD-1抗体分子の投与を受ける間の異なる体重にわたる予測Ct rough（Cmin）濃度を示す。

【図 13】図 13は、Cmin濃度の実測値対モデル予測値（集団または個体ベース）を示す。

【図 14】図 14は、薬物動態の分析に使用したモデルの蓄積、経時変化および対象間変動を示す。

【図 15】図 15は、レジメン1Bにより120mgで処置された患者に関して推定された1回のサイクル当たりの平均濃度を示す。コホート1：120mg、コホート2：120mg、新規のバリエーション。破線：腫瘍停滞（SJSA-1細胞株）、点線：腫瘍停滞（脂肪肉腫細胞株）。個々の患者を円で表す。

【図 16】図 16は、幾何平均濃度－期間プロファイル（レジメン1A、サイクル1、1日目）（PAS）を示す。

【図 17】図 17は、第1のサイクル中の個々のヒト平均NVP-HDM201濃度を示す（DDS）。個々のC（平均）＝サイクル1の持続期間（時間単位）で除算された、サイクル1の終了時での個々のAUCモード。平均用量レベル＝サイクル1の持続期間（日単位）で除算された、サイクル1の終了時での総累積用量。

【図 18】図 18は、各レジメンで試験された下記の用量に基づいてモデル化された血小板動態プロファイルを示す：（上から下へ順に）Reg2C（（D1～7 Q4wk）：25mg（6.25mg/日）；Reg2A（D1～14 Q4wk）：20mg（1.0mg/日）；Reg1B（1日目、8日目 Q4wk）：150mg（10.7mg/日）；Reg1A（D1 Q3wk）：350mg（16.7mg/日）。

【図 19】図 19は、血液学的腫瘍を有する患者に関する、第1の処置サイクル中の個々の平均濃度対1レジメン当たりの用量を示す。120ng/mLでの直線＝ヒトSJSA-1異種移植ラットからの95%腫瘍退縮。41ng/mLでの直線＝ヒトSJSA-1（骨肉腫）異種移植ラットにおいてTGI PK/PDモデリングから得られた腫瘍停滞の平均濃度。19ng/mLでの直線＝ヒトHSA X2655（脂肪肉腫）PD XラットにおいてTGI PK/PDモデリングから得られた腫瘍停滞の平均濃度。

【表 1】

レジメン	一日用量 (mg)	投与日数	サイクル当たり の総容量(mg)	サイクルの 持続期間(日)	平均用量 (mg/日)
1A	250	1	250	21	11.9
	350	1	350	21	16.7
	400	1	400	21	19
1B	150	2	300	28	10.7
2A	20	14	280	28	10
	30	14	420	28	15
2C	45	7	315	28	11.3

10

20

30

40

50

【図20】図20は、レジメン1Bに従ってHDM201で処置された肉腫（脂肪肉腫および他の肉腫）患者に関する、直径の合計および最高の全奏効でのベースラインからの最高百分率変化を示す（2017年9月）。PD：進行性疾患、SD：安定疾患、PR：部分奏効。

【図21】図21は、a1b/cマウスにおけるColon26腫瘍のHDM201モジュレート免疫細胞浸潤（7628 Colon 26-XPD）である。HDM201は、Colon 26腫瘍の免疫細胞プロファイルをもジュレートした。 $\%CD11c^{+}/CD45^{+}$ 骨髄系細胞（A）、 $\%CD8^{+}/CD45^{+}$ T細胞（B）、CD45⁻細胞中のPDL1 MFI（C）および $\%PD1^{+}/CD45^{+}$ リンパ球（d）の増加。Ba1b/cマウスの右側腹部にColon 26細胞を移植した。腫瘍が約60mm³に達したところでマウスを無作為化し、0および7日目に40mg/kgのHDM201で3時間毎に3回処置した。初回投与後5および12日目にマウスを安楽死させ、腫瘍を採取し、FACS分析のために処理した。

【図22】図22は、DM201がColon 26腫瘍および流入領域リンパ節でDC機能、T細胞プライミングおよびCD8/Treg比を増強した（8063 Colon 26-XPD）ことを示す。HDM201は、Colon 26腫瘍の免疫細胞プロファイルをもジュレートした。 $\%CD103^{+}CD11c^{+}DC$ （A）、 $\%Tbet^{+}EOMES^{-}CD8^{+}/CD45^{+}T$ 細胞（B）およびCD8/Treg比（C）の増加。Ba1b/cマウスの右側腹部にColon 26細胞を移植した。腫瘍が約100mm³に達したところでマウスを無作為化し、0日目および7日目に40mg/kgのHDM201で3時間毎に3回処置した。初回投与後5および12日目にマウスを安楽死させた；腫瘍および流入領域リンパ節を採取し、FACS分析のために処理した。

【図23】図23は、体重変化率（8020 Colon 26-XEF）である。体重変化率。Ba1b/cマウスに 2×10^5 個のColon 26細胞を皮下移植した。細胞移植後12、19および26日目にマウスを40mg/kg $\times$ 3のHDM201で3時間毎にpo処置し、12、15、19および22日目に5mg/kg ipのaPD-1抗体で処置した。体重を週2回記録し、実施例3の対応する節に記載される式に基づいて身体変化率を計算した。

【図24】図24は、エンドポイントまでの時間（8020 Colon 26-XEF）である。エンドポイントまでの時間。Ba1b/cマウスに 2×10^5 個のColon 26細胞を皮下移植した。細胞移植後12、19および26日目にマウスを40mg/kg $\times$ 3のHDM201で3時間毎にpo処置し、12、15、19および22日目に5mg/kg ipのaPD-1抗体で処置した。エンドポイントは、1000mm³以上の腫瘍容積として定義した。ログランク、 $p < 0.05$ 。

【図25】図25は、個別腫瘍成長曲線（8020 Colon 26-XEF）である。個別腫瘍成長曲線。Ba1b/cマウスに 2×10^5 個のColon 26細胞を皮下移植した。細胞移植後12、19および26日目にマウスを40mg/kg $\times$ 3のHDM201で3時間毎にpo処置し、12、15、19および22日目に5mg/kg ipのaPD-1抗体で処置した。エンドポイントは、1000mm³以上の腫瘍容積として定義した。水平の破線は、腫瘍エンドポイント腫瘍サイズ（1000mm³）を示す。

【図26】図26は、マウスがColon 26細胞に対して長期特異的記憶を生じたが、4T1細胞に対して生じなかった（8020 Colon 26-XEF）ことを示す。HDM201とaPD1抗体との併用で予め処置したCRマウスにおいて長期特異的記憶が生じた。A) HDM201+aPD1抗体処置後にCRを達成していた全てのマウスがColon 26細胞の2回目の注射を拒絶した。ナイーブマウス（ $n=5$ ）およびCRマウス（HDM201+aPD1 Ab、 $n=5$ ）の左側腹部に 2×10^5 個のColon 26細胞を移植した。毎週、腫瘍容積を測定した。CRのマウスでは34日目まで腫瘍が観察されなかった。B) 6週間後、ナイーブマウス（ $n=5$ ）およびCRマウス（HDM201+aPD1 Ab、 $n=5$ ）の乳房脂肪パッドに4T1細胞を移植した。腫

10

20

30

40

50

瘍容積を測定し、全てのマウスに4 T 1腫瘍が生じ、4 T 1細胞移植後14日目に安楽死させた。

【図27】図27は、動物をcolon 26および4 T 1細胞で再チャレンジすることによる記憶効果の実証である。

【図28】図28は、抗腫瘍記憶T細胞応答の実証である。HDM201またはHDM201と抗PD1抗体との併用で処置したマウスの脾臓におけるAH1特異的CD8+T細胞頻度は、H2Ld-AH1デキストラマーによって検出したとき奏効例を誘導した。

【図29】図29は、抗腫瘍記憶T細胞応答の実証である。CD8+T細胞内でのCD44+AH1+頻度。

【図30】図30は、p53ノックアウトcolon 26クローンのインビトロでの特徴付けである。

【図31】図31は、臨床試験CPDR001X2102の試験期間である。

【発明を実施するための形態】

【0043】

表の簡単な説明

表1は、マウス、キメラおよびヒト化抗PD-1抗体分子のアミノ酸およびヌクレオチド配列の概要である。これらの抗体分子には、マウスmAb BAP049、キメラmAbのBAP049-chiおよびBAP049-chi-Yならびにヒト化mAbのBAP049-hum01～BAP049-hum16およびBAP049-クローン-A～BAP049-クローン-Eが含まれる。この表には、重鎖および軽鎖CDRのアミノ酸およびヌクレオチド配列、重鎖および軽鎖可変領域のアミノ酸およびヌクレオチド配列ならびに重鎖および軽鎖のアミノ酸およびヌクレオチド配列が示される。

【0044】

表2は、ヒト化mAbのBAP049-hum01～BAP049-hum16およびBAP049-クローン-A～BAP049-クローン-Eについての重鎖および軽鎖フレームワーク領域のアミノ酸およびヌクレオチド配列を示す。

【0045】

表3は、ヒトIgG重鎖およびヒトκ軽鎖の定常領域アミノ酸配列を示す。

【0046】

表4は、ヒト化mAbのBAP049-クローン-A～BAP049-クローン-Eについての重鎖および軽鎖リーダー配列のアミノ酸配列を示す。

【0047】

表5は、フラット投与スケジュールに基づく例示的PKパラメータを示す。

【0048】

HDM2阻害剤

用語「HDM2阻害剤」、別名「HDM2i」、「Hdm2i」、「MDM2阻害剤」、「MDM2i」、「Mdm2i」は、本明細書では、時間分解蛍光エネルギー移動（TR-FRET）アッセイにより測定したIC50が10μM未満、好ましくは1μM未満、好ましくはnM範囲でHDM-2/p53またはHDM-4/p53相互作用を阻害する任意の化合物を意味する。p53-Hdm2相互作用およびp53-Hdm4相互作用の阻害は、時間分解蛍光エネルギー移動（TR-FRET）により測定される。蛍光エネルギー移動（またはFörster共鳴エネルギー移動）は、ドナー蛍光分子とアクセプター5蛍光分子との間のエネルギー移動を説明する。このアッセイの場合、C末端ビオチン部分でタグ付けされたMDM2タンパク質（アミノ酸2～188）およびMDM4タンパク質（アミノ酸2～185）を、ドナーフルオロフォアとして作用するユーロピウム標識ストレプトアビジン（Perkin Elmer, Inc., Waltham, MA, USA）と組み合わせて使用する。p53由来のCy5標識ペプチドCy5-TFSDLWKL（p53 aa18-26）は、エネルギーアクセプターである。340nmでのドナー10分子の励起時、MDM2またはMDM4とこのp53ペプチドとの間の結合相互作用は、665nmでのアクセプター発光波長において、エネルギー移動および増

10

20

30

40

50

強された応答を誘発する。MDM2またはMDM4のp53結合部位に結合する阻害剤分子に起因するp53-MDM2複合体またはp53-MDM4複体の形成の阻害により、615nmでのドナー発光が増加する。レシオメトリックFRETアッセイの読み取り値は、時間分解モードで測定された2つの異なる蛍光シグナルの15個の生データから算出される(カウント値665nm/カウント値615nm×1000)。このアッセイを下記の手順に従って実施し得る：90% DMSO/10% H₂Oで希釈した化合物100 nL (3.2%最終DMSO濃度)と、反応緩衝液(PBS、125mM NaCl、0.001% Novexin (炭水化物ポリマー (Novexinポリマー) とからなり、タンパク質の溶解性および安定性を増加させるように設計されている; Novexin Ltd., ambridgeshire, United Kingdom)、ゼラチン0.01%、0.2% プルロニック (エチレンオキシドおよびプロピレンオキシドのブロックコポリマー、BASF, Ludwigshafen, Germany)、1mM DTT)中のユーロピウム20標識ストレプトアビジン2 μL (最終濃度2.5 nM)とを組み合わせ、その後、アッセイ緩衝液で希釈したMDM2-BioまたはMDM4-Bio 0.5 μL (最終濃度10 nM)を添加することにより、3.1 μLの総体積で白色1536wマイクロタイタープレート (Greiner Bio-One GmbH, Frickenhausen, Germany)中において試験を実施する。この溶液を室温で15分にわたりプレインキュベートした後、アッセイ緩衝液中のCy5-p53ペプチド0.5 μL (最終濃度20 nM)を添加する。10分にわたり室温でインキュベートした後、プレートを読み取る。試料の測定のために、下記の設定30を有するAnalyt GTマルチモードマイクロプレートリーダー (Molecular Devices)を使用する：ダイクロイックミラー380 nm、励起330 nm、発光ドナー615 nmおよび発光アクセプター665 nm。XLfitを使用する曲線の当てはめにより、IC₅₀値を算出する。明記されていない場合、試薬をSigma Chemical Co, St. Louis, MO, USAから購入している。

10

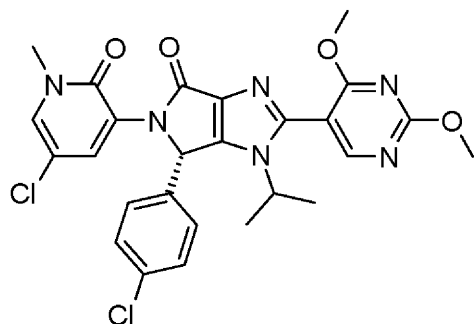
20

30

【0049】

本発明に係る好ましいHDM2阻害剤は、HDM201、即ち(S)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-オン、別名(6S)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4-(1H)-オン

【化2】



40

である。

【0050】

HDM201は、遊離分子として、溶媒和物(水和物を含む)としてまたは酸バリエーションとして存在し得る。溶媒和物は、エタノール溶媒和物(エタノレート)であり得る。酸

50

バリエーションは、HDM201が酸と共に形成する塩、またはHDM201酸錯体、またはHDM201酸共結晶であり得、好ましくは、HDM201は、共結晶として存在する。好ましくは、酸は、コハク酸である。最も好ましくは、HDM201は、コハク酸共結晶として存在する。

【0051】

HDM201およびその水和物、溶媒和物および酸バリエーションならびにこれらの製造方法については、国際公開第2013/111105号パンフレット（例えば、実施例102、フォームA、BおよびC）に記載されている。

【0052】

PD-1に対する抗体分子

一実施形態において、PD-1阻害剤は、「Antibody Molecules to PD-1 and Uses Thereof」という名称の米国特許出願公開第14/604,415号明細書および国際公開第2015/112900号パンフレット（両方とも全体として参照により援用される）に記載されるとおりの抗PD-1抗体分子である。一実施形態において、抗PD-1抗体分子は、重鎖からの3つの相補性決定領域（CDR）および軽鎖からの3つのCDRを含む、本明細書に記載される抗体、例えばBAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-クローン-A、BAP049-クローン-B、BAP049-クローン-C、BAP049-クローン-DまたはBAP049-クローン-Eのいずれかから選択されるか；あるいは表1に記載されるとおりのもしくは表1にあるヌクレオチド配列；または前記配列のいずれかと実質的に同一の（例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%またはそれを超えて同一の）配列によってコードされる抗体からの少なくとも1つの抗原結合領域、例えば可変領域またはその抗原結合断片を含む。

【0053】

例えば、抗PD-1抗体分子は、例えば、表1に示されるとおりの、Kabata et al. によるVH CDR1もしくはChothia et al. によるVH超可変ループ1またはこれらの組み合わせを含むことができる。一実施形態において、VH CDR1のKabataおよびChothia CDRの組み合わせは、アミノ酸配列GYTFTTYWMH（配列番号224）またはそれと実質的に同一のアミノ酸配列（例えば、1つ以上のアミノ酸変化であるが、2、3または4つ以下の変化（例えば、置換、欠失または挿入、例えば保存的置換）を有する）を含む。抗PD-1抗体分子は、例えば、表1に示されるとおりの、例えばKabata et al. によるVH CDR2～3およびKabata et al. によるVL CDR1～3を更に含むことができる。従って、一部の実施形態において、フレームワーク領域は、Kabata et al. により定義されるCDRと、Chothia et al. により定義される超可変ループとの組み合わせに基づいて定義される。例えば、抗PD-1抗体分子は、例えば、表1に示されるとおりの、Chothia et al. によるVH超可変ループ1に基づいて定義されるVH FR1と、Kabata et al. によるVH CDR1～2に基づいて定義されるVH FR2とを含むことができる。抗PD-1抗体分子は、例えば、Kabata et al. によるVH CDR2～3に基づいて定義されるVH FR3～4と、Kabata et al. によるVL CDR1～3に基づいて定義されるVL FR1～4とを更に含むことができる。

【0054】

本発明の併用におけるプログラム死1（PD-1）に結合する好ましい抗体分子（例えば、ヒト化抗体分子）は、BAP049-クローン-Eである例示的抗体分子であり、好

10

20

30

40

50

ましいアミノ酸配列は、本明細書の表1に記載される（VH：配列番号38；VL：配列番号70）。この特に好ましい抗体分子は、本明細書ではPD-1またはスパルタリズマブ（INN）とも称される。

【0055】

本発明は、増殖性疾患、特にTP53野生型固形腫瘍の処置のための同時、個別または逐次投与のための、（a）プログラム死1（PD-1）に結合する少なくとも1つの抗体分子（例えば、ヒト化抗体分子）、特に本明細書に記載されるとおりの例示的抗体分子と、（b）化合物Aまたはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、錯体もしくは共結晶などのHDM2阻害剤とを含む医薬併用に更に関する。

【0056】

一実施形態において、本発明は、対象の障害、例えば過剰増殖病態または障害（例えば、癌）を処置する（例えば、障害、低減または改善する）方法の特徴とする。本方法は、抗PD-1抗体分子、例えば本明細書に記載される好ましい抗PD-1抗体分子を約300mg～400mgの用量で3週間に1回または4週間に1回、HDM2阻害剤と併用して対象に投与することを含む。特定の実施形態において、例えば、好ましい抗PD-1抗体分子は、約300mgの用量で3週間に1回投与される。他の実施形態において、例えば、好ましい抗PD-1抗体分子は、約400mgの用量で4週間に1回投与される。一部の実施形態において、増殖性障害は、癌である。一部の実施形態において、増殖性障害は、TP53野生型腫瘍、詳細にはTP53野生型固形腫瘍である。

【0057】

TP53野生型と見なされるには、試験薬物の初回投与前36ヵ月以内に採取された腫瘍試料において最低でも腫瘍にエクソン5、6、7および8に検出される突然変異があつてはならない。HDM2のゲノム増幅（>4コピー数として定義される、日付不問）を有するとの過去の証拠書類がある腫瘍について、TP53WT状態の確認は不要である。

【0058】

一部の実施形態において、増殖性障害は、TP53野生型CRCである。

【0059】

一部の実施形態において、増殖性障害は、TP53野生型CRC、詳細にはMSS CRCとも称されるマイクロサテライト安定性（MSS）CRCである。

【0060】

一部の実施形態において、抗PD-1抗体分子は、約200mg～500mg、例えば約250mg～450mg、約300mg～400mg、約250mg～350mg、約350mg～450mgまたは約300mgもしくは約400mgの用量（例えば、フラット用量）で注射（例えば、皮下または静脈内）によって投与される。投与スケジュール（例えば、フラット投与スケジュール）は、例えば、週1回～2、3、4、5または6週間に1回で異なり得る。一実施形態において、抗PD-1抗体分子、例えば例示的抗体分子は、約300mg～400mgの用量で3週間に1回または4週間に1回投与される。一実施形態において、抗PD-1抗体分子は、約300mgの用量で3週間に1回投与される。一実施形態において、抗PD-1抗体分子は、約400mgの用量で4週間に1回投与される。一実施形態において、抗PD-1抗体分子、例えば例示的抗体分子は、約300mgからの用量で4週間に1回投与される。一実施形態において、抗PD-1抗体分子、例えば例示的抗体分子は、約400mgからの用量で3週間に1回投与される。

【0061】

別の態様において、本発明は、過剰増殖（例えば、癌）細胞の活性（例えば、成長、生存率もしくは生存能または全て）を低下させる方法の特徴とする。本方法は、抗PD-1抗体分子、例えば本明細書に記載される抗PD-1抗体分子を細胞に接触させることを含む。本方法は、対象において、例えばc-Raf受容体型チロシンキナーゼ阻害剤と併用した治療プロトコルの一環として、例えば約300mg～400mgの用量の抗PD-1抗体分子で3週間に1回または4週間に1回実施することができる。特定の実施形態において、用量は、3週間に1回の約300mgの抗PD-1抗体分子である。他の実施形態

において、用量は、4週間に1回の約400mgの抗PD-1抗体分子である。

【0062】

別の態様において、本発明は、抗PD-1抗体分子（例えば、本明細書に記載されるとおりの抗PD-1抗体分子）を含む組成物（例えば、1つ以上の組成物または投薬形態）を特徴とする。抗PD-1抗体分子（例えば、本明細書に記載されるとおりの抗PD-1抗体分子）を含む製剤、例えば投薬製剤およびキット、例えば治療用キットも本明細書に記載される。特定の実施形態において、本組成物または製剤は、300mgまたは400mgの抗PD-1抗体分子（例えば、本明細書に記載されるとおりの抗PD-1抗体分子）を含む。一部の実施形態において、本組成物または製剤は、3週間に1回または4週間に1回投与または使用される。かかる組成物は、多くの場合にRCCまたはCRCの処置のため、特にRCCまたはMSS CRCを有する患者を処置するため、HDM2阻害剤またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、錯体もしくは共結晶と併用して、同時、個別または逐次投与に使用される。

10

【0063】

別の態様において、本発明は、RCCまたはCRCの処置における使用のための抗PD-1抗体を提供し、ここで、抗PD-1抗体は、HDM2阻害剤と共に個別、同時もしくは逐次投与されるか、またはそうした投与のために調製される。本発明は、RCCまたはCRCの処置における使用のためのHDM2阻害剤も提供し、ここで、HDM2阻害剤は、抗PD-1抗体と共に個別、同時もしくは逐次投与されるか、またはそうした投与のために調製される。

20

【0064】

典型的には、抗PD-1抗体は静脈内投与され、従って好ましくは経口投与されるHDM2阻害剤とは個別にまたは逐次的に投与される。HDM2阻害剤および抗PD-1抗体の投与の好適な方法、経路、投薬量および頻度については、本明細書に記載される。

【0065】

本明細書に開示される併用は、単一の組成物で一緒に投与することができるか、または2つ以上の異なる組成物、例えば本明細書に記載されるとおりの組成物もしくは投薬形態で個別に投与することができる。治療用薬剤の投与は、いかなる順序でもあり得る。第1の薬剤と追加の薬剤（例えば、第2および第3の薬剤）とは、同じ投与経路によって投与されるかまたは異なる投与経路によって投与され得る。

30

【0066】

本明細書に記載される医薬併用、詳細には本発明の医薬併用は、2つ以上の別個の投薬形態として同時、個別または逐次投与される自由併用製品、即ち2つ以上の活性成分、例えば化合物Aと、本明細書に記載される例示的抗体分子（抗体B）との併用であり得る。

【0067】

自由併用製品は、（a）単一のパッケージまたはキットと一緒に包装された2つ以上の個別の薬物製品であり得るか、または（b）その表示によれば他の個々に指定される薬物と併せた使用に限られる個別に包装された薬物製品であって、各薬物は、その使用目的、指示または効果の達成に必要である、薬物製品であり得る。

【0068】

本発明は、（a）1つ以上の投薬量単位のHDM2阻害剤化合物Aまたはその薬学的に許容可能な塩と、（b）1つ以上の投薬量単位の、本明細書に記載されるとおりの抗PD-1抗体と、少なくとも1つの薬学的に許容可能な担体とを含む併用製剤も提供する。

40

【0069】

更なる実施形態において、本発明は、特に増殖性疾患、特に癌を処置する方法に関する。一実施形態において、本発明は、増殖性疾患、特に癌の処置用薬物の調製のための本発明の併用の使用に関する。一実施形態において、本発明の併用は、増殖性疾患、特に癌の処置用薬物の調製における使用のためのものである。

【0070】

本発明は、本明細書に記載される医薬併用、例えば（a）化合物Aまたはその薬学的に

50

許容可能な塩、溶媒和物、錯体もしくは共結晶と、(b)表1に記載されるとおりのBAP049-クローン-BまたはBAP049-クローン-EのHC DR 1、HC DR 2およびHC DR 3アミノ酸配列を含む重鎖可変領域(VH)ならびに以下の表1に記載されるとおりのBAP049-クローン-BまたはBAP049-クローン-EのLC DR 1、LC DR 2およびLC DR 3アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(VL)を含む、ヒトプログラム死-1(PD-1)への結合能を有する単離抗体分子とを含む、TP53野生型固形腫瘍の処置における使用のための医薬併用も提供する。

【0071】

併用療法の使用

本明細書に開示される併用は、抗原提示の増加、エフェクター細胞機能(例えば、T細胞増殖、IFN- γ 分泌または細胞溶解機能の1つ以上)の増加、調節性T細胞機能の阻害、調節性T細胞、エフェクターT細胞およびNK細胞などの複数の細胞型の活性に対する効果)、腫瘍浸潤リンパ球の増加、T細胞受容体媒介性増殖の増加および癌性細胞による免疫回避の低下の1つ以上を生じさせることができる。一実施形態において、PD-1阻害剤を併用で使用すると、PD-1の1つ以上の活性が阻害されるか、減少するかまたは中和され、免疫チェックポイントの遮断または減少が生じる。従って、対象の免疫応答を増強することが望ましい障害を、かかる併用を用いて処置または予防することができる。

10

【0072】

従って、別の態様において、対象の免疫応答をモジュレートする方法が提供される。本方法は、本明細書に開示される併用(例えば、治療有効量の抗PD-1抗体分子と、治療有効量の化合物Aまたはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、錯体もしくは共結晶とを含む併用)を対象に投与することを含み、それにより対象の免疫応答がモジュレートされる。一実施形態において、抗体分子は、対象の免疫応答を増強するか、刺激するかまたは増加させる。対象は、哺乳類、例えば霊長類、好ましくは高等霊長類、例えばヒト(例えば、本明細書に記載される障害を有するかまたはそれを有するリスクがある患者)であり得る。一実施形態において、対象は、免疫応答の増強を必要としている。一実施形態において、対象は、本明細書に記載される障害、例えば本明細書に記載されるとおりの癌または感染性障害を有するかまたはそれを有するリスクがある。特定の実施形態において、対象は、免疫無防備状態であるかまたはそうであるリスクがある。例えば、対象は、化学療法処置および/または放射線療法を受けているかまたはそれを受けたことがある。代わりにまたは組み合わせにおいて、対象は、感染の結果として免疫無防備状態であるかまたはそうであるリスクがある。

20

30

【0073】

一態様において、TP53野生型である固形腫瘍、詳細にはRCCまたはCRCである増殖性疾患を処置する(例えば、低減するか、阻害するかまたはその進行を遅延させることの1つ以上の)方法である。別の態様において、対象におけるTP53野生型である固形腫瘍、詳細にはRCCまたはCRCである増殖性疾患を処置する(例えば、低減するか、阻害するかまたはその進行を遅延させることの1つ以上の)方法が提供される。本方法は、本明細書に開示される併用(例えば、治療有効量の抗PD-1抗体分子と治療有効量の化合物Aまたはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、錯体もしくは共結晶とを含む併用)を対象に投与することを含む。

40

【0074】

本明細書に記載されるとおりの併用は、対象に全身的に(例えば、経口的に、非経口的に、皮下に、静脈内に、経直腸的に、筋肉内に、腹腔内に、鼻腔内に、経皮的にまたは吸入もしくは腔内導入により)、局所的にまたは鼻、咽頭および気管支などの粘膜への適用により投与することができる。

【0075】

投薬量および治療レジメン

本明細書に開示される治療用薬剤の投薬量および治療レジメンは、当業者が決定し得る

50

。特定の実施形態において、抗PD-1抗体分子は、約1～30mg/kg、例えば約5～25mg/kg、約10～20mg/kg、約1～5mg/kgまたは約3mg/kgの用量で注射（例えば、皮下または静脈内）によって投与される。投与スケジュールは、例えば、週1回～2、3または4週間に1回で異なり得る。一実施形態において、抗PD-1抗体分子は、約10～20mg/kgの用量で1週間おきに投与される。

【0076】

一部の実施形態において、抗PD-1抗体分子は、約200mg～500mg、例えば約250mg～450mg、約300mg～400mg、約250mg～350mg、約350mg～450mgまたは約300mgもしくは約400mgの用量（例えば、フラット用量）で注射（例えば、皮下または静脈内）によって投与される。投与スケジュール（例えば、フラット投与スケジュール）は、例えば、週1回～2、3、4、5または6週間に1回で異なり得る。一実施形態において、抗PD-1抗体分子は、約300mg～400mgの用量で3週間に1回または4週間に1回投与される。一実施形態において、抗PD-1抗体分子は、約300mgの用量で3週間に1回投与される。一実施形態において、抗PD-1抗体分子は、約400mgの用量で4週間に1回投与される。一実施形態において、抗PD-1抗体分子は、約300mgの用量で4週間に1回投与される。一実施形態において、抗PD-1抗体分子は、約400mgの用量で3週間に1回投与される。

10

【0077】

化合物Aの総1日用量は、単回用量で（即ち1日1回）または1日2回投与され得る。例えば、化合物Aは、1200mgの用量で1日1回または400mgで1日2回投与され得る。

20

【0078】

化合物AであるHDM2阻害剤は、4週間処置サイクルの1日目および8日目に約30、40、50、60、70、80、90、100、110、120mgの1日用量で投与され得、好ましい抗PD-1抗体分子は、約400mgの用量で3週間に1回投与される。

【0079】

化合物AであるHDM2阻害剤は、4週間処置サイクルの1日目および8日目に約30、40、50、60、70、80、90、100、110、120mgの1日用量で投与され得、抗PD-1抗体分子は、約400mgの用量で4週間に1回投与される。

30

【0080】

化合物Aは、詳細には、4週間処置サイクルの1日目および8日目に約40、60、80、100、120mgの1日用量で1日1回（QD）投与され得る。

【0081】

好ましい実施形態において、例示的抗PD-1分子は、400mgの用量で4週間に1回投与され得、化合物Aは、4週間処置サイクルの1日目および8日目に60、80、100または120mgの1日用量で投与され得る。

【0082】

更なる併用療法

40

本明細書に記載される方法および併用は、他の薬剤または治療モダリティと組み合わせることができる。一実施形態において、本明細書に記載される方法は、本明細書に記載されるとおりの抗PD-1抗体分子を薬剤または治療手技もしくはモダリティとの組み合わせで含む併用を障害の処置または予防に有効な量で対象に投与することを含む。抗PD-1抗体分子と、薬剤または治療手技もしくはモダリティとは、任意の順序で同時または逐次投与することができる。抗PD-1抗体分子と、他の治療用薬剤、手技またはモダリティ（例えば、本明細書に記載されるとおりの）との任意の組み合わせおよび順序を用いることができる。抗体分子および／または他の治療用薬剤、手技またはモダリティは、障害が活動期にある間または寛解期もしくは疾患が低活動期にある間に投与することができる。抗体分子は、他の処置前、処置と同時、処置後または障害の寛解中に投与するこ

50

とができる。

【0083】

特定の実施形態において、本明細書に記載される方法および組成物は、他の抗体分子、化学療法、他の抗癌療法（例えば、標的抗癌療法、遺伝子療法、ウイルス療法、RNA療法、骨髄移植、ナノ療法もしくは腫瘍崩壊性薬物）、細胞傷害性薬剤、免疫ベースの療法（例えば、サイトカインもしくは細胞ベースの免疫療法）、外科手技（例えば、乳腺腫瘍摘出術もしくは乳房切除術）もしくは放射線手技の1つ以上または前述のいずれかの組み合わせと併用して投与される。追加の治療は、アジュバントまたはネオアジュバント療法の形態であり得る。一部の実施形態において、追加の治療は、酵素阻害剤（例えば、小分子酵素阻害剤）または転移阻害剤である。併用して投与することのできる例示的細胞傷害性薬剤としては、抗微小管剤、トポイソメラーゼ阻害剤、代謝拮抗薬、有糸分裂阻害剤、アルキル化剤、アントラサイクリン、ビンカアルカロイド、インターカレート剤、シグナル伝達経路への干渉能を有する薬剤、アポトーシスを促進する薬剤、プロテオソーム阻害剤および放射線照射（例えば、局所または全身照射（例えば、ガンマ線照射）が挙げられる。他の実施形態において、追加の治療は、外科手術もしくは放射線照射またはこれらの組み合わせである。他の実施形態において、追加の治療は、PI3K/AKT/mTOR経路の1つ以上を標的化する治療、HSP90阻害剤またはチューブリン阻害剤である。

10

【0084】

代わりにまたは前記併用と組み合わせで、本明細書に記載される方法および組成物は、免疫調節薬（例えば、共刺激分子の活性化剤または抑制分子、例えば免疫チェックポイント分子の阻害剤）；ワクチン、例えば治療用癌ワクチン；または他の形態の細胞免疫療法の1つ以上と併用して投与することができる。

20

【0085】

一実施形態において、本明細書に開示される併用、例えば抗PD-1抗体分子を含む併用は、肺癌、例えば非小細胞肺癌を処置するため化学療法と併用して使用される。一実施形態において、抗PD-1抗体分子は、肺癌を処置するため、標準的な肺、例えばNSCLC化学療法、例えばプラチナダブレット療法と共に使用される。癌は、初期、中期または後期であり得る。

【0086】

一実施形態において、本明細書に開示される併用、例えば抗PD-1抗体分子を含む併用は、皮膚癌、例えば黒色腫を処置するため化学療法と併用して使用される。一実施形態において、抗PD-1抗体分子は、皮膚癌を処置するため、標準的な皮膚、例えば黒色腫化学療法、例えばプラチナダブレット療法と共に使用される。癌は、初期、中期または後期であり得る。

30

【0087】

抗PD-1抗体分子と他の治療用薬剤、手技またはモダリティ（例えば、本明細書に記載されるとおりの）との任意の組み合わせおよび順序を用いることができる。抗体分子および／または他の治療用薬剤、手技またはモダリティは、障害が活動期にある間または寛解期もしくは疾患が低活動期にある間に投与することができる。抗体分子は、他の処置前、処置と同時、処置後または障害の寛解中に投与することができる。

40

【0088】

本明細書では、少なくとも一部には、プログラム死1（PD-1）に高い親和性および特異性で結合する抗体分子（例えば、ヒト化抗体分子）が開示される。この抗体分子をコードする核酸分子、発現ベクター、宿主細胞およびこの抗体分子の作製方法も提供される。この抗体分子を含む医薬組成物および投与製剤も提供される。本明細書に開示される抗PD-1抗体分子は、癌性障害（例えば、固形腫瘍および軟部組織腫瘍）などの障害の処置、予防および／または診断に（単独でまたは他の薬剤もしくは治療モダリティと併用して）使用することができる。従って、PD-1を検出するための組成物および方法ならびに抗PD-1抗体分子を使用して癌を含めた様々な障害を処置する方法が本明細書に開示される。特定の実施形態において、抗PD-1抗体分子は、フラット用量または固定用量

50

で投与または使用される。

【0089】

定義

以下においてかつ本願全体を通じて、更なる用語を定義する。

【0090】

本明細書で使用されるとき、冠詞「1つの(a)」および「1つの(an)」は、その冠詞の文法上の指示対象の1つまたは2つ以上(例えば、少なくとも1つ)を指す。

【0091】

用語「または」は、本明細書では、文脈上特に明らかに指示されない限り、用語「および/または」を意味して使用され、かつそれと同義的に使用される。

10

【0092】

「約」および「近似的に」は、概して、測定の本質または精度を所与として測定された分量についての許容できる誤差の程度を意味するものとする。例示的な誤差の程度は、所与の値または値の範囲の20パーセント(%)以内、典型的には10%以内およびより典型的には5%以内である。

【0093】

「併用」または「～と併用して」とは、その療法または治療用薬剤を同じ時点で投与しなければならない、かつ/または一緒に送達するために製剤化しなければならないことを含意するように意図するものではないが、しかし、そうした送達方法は、本明細書に記載される範囲内にある。本併用における治療用薬剤は、1つ以上の他の追加の療法または治療用薬剤と同時、その前またはその後に投与することができる。治療用薬剤または療法プロトコルは、いかなる順序でも投与することができる。一般に、各薬剤は、その薬剤について決められた用量および/またはタイムスケジュールで投与されることになる。更に、この併用に利用される追加の治療用薬剤は、単一の組成物で一緒に投与されるかまたは異なる組成物で個別に投与され得ることが理解されるであろう。一般に、併用に利用される追加の治療用薬剤は、それが個々に利用されるレベルを超えないレベルで利用されることが予想される。一部の実施形態において、併用に利用されるレベルは、個々に利用されるレベルよりも低くなるであろう。

20

【0094】

実施形態において、追加の治療用薬剤は、治療量または治療量未満で投与される。特定の実施形態において、阻害、例えば成長阻害を実現するために必要な第2の治療用薬剤の濃度は、第2の治療用薬剤が第1の治療用薬剤、例えば抗PD-1抗体分子と併用して投与される場合、第2の治療用薬剤が個々に投与される場合よりも低い。特定の実施形態において、阻害、例えば成長阻害を実現するために必要な第1の治療用薬剤の濃度は、第1の治療用薬剤が第2の治療用薬剤と併用して投与される場合、第1の治療用薬剤が個々に投与される場合よりも低い。特定の実施形態において、併用療法では、阻害、例えば成長阻害を実現するために必要な第2の治療用薬剤の濃度は、単剤療法としての第2の治療用薬剤の治療量よりも低く、例えば10~20%、20~30%、30~40%、40~50%、50~60%、60~70%、70~80%または80~90%低い。特定の実施形態において、併用療法では、阻害、例えば成長阻害を実現するために必要な第1の治療用薬剤の濃度は、単剤療法としての第1の治療用薬剤の治療量よりも低く、例えば10~20%、20~30%、30~40%、40~50%、50~60%、60~70%、70~80%または80~90%低い。

30

40

【0095】

用語「阻害」、「阻害剤」または「アンタゴニスト」は、例えば、免疫チェックポイント阻害剤など、所与の分子の特定のパラメータ、例えば活性の低下を含む。例えば、少なくとも5%、10%、20%、30%、40%またはそれを超える活性、例えばPD-1またはPD-L1活性の阻害がこの用語に含まれる。従って、阻害は、100%である必要はない。

【0096】

50

用語「活性化」、「活性化剤」または「アゴニスト」は、所与の分子、例えば共刺激分子の特定のパラメータ、例えば活性の増加を含む。例えば、少なくとも5%、10%、25%、50%、75%またはそれを超える活性、例えば共刺激活性の増加がこの用語に含まれる。

【0097】

用語「癌」は、異常細胞の急激な無制御の成長によって特徴付けられる疾患を指す。癌細胞は、局所的にまたは血流およびリンパ系を通じて体の他の部位に広がり得る。本明細書で使用されるとき、用語「癌」または「腫瘍」には、前悪性ならびに悪性の癌および腫瘍が含まれる。

【0098】

本明細書で使用されるとき、用語「処置する」、「処置」および「処置している」は、1つ以上の療法の投与によってもたらされる、障害、例えば増殖性障害の進行、重症度および／もしくは持続期間の低減もしくは改善または障害の1つ以上の症状（好ましくは1つ以上の認識できる症状）の改善を指す。具体的な実施形態において、用語「処置する」、「処置」および「処置している」は、必ずしも患者が認識できるとは限らない、腫瘍の成長など、増殖性障害の少なくとも1つの測定可能な物理的パラメータの改善を指す。他の実施形態において、用語「処置する」、「処置」および「処置している」は、例えば、認識できる症状の安定化による物理的な、例えば物理的パラメータの安定化による生理学的なまたは両方のいずれかの増殖性障害の進行の阻害を指す。他の実施形態において用語「処置する」、「処置」および「処置している」は、腫瘍サイズまたは癌性細胞数の減少または安定化を指す。

【0099】

用語「単離された」は、本明細書で使用されるとき、その元のまたは在来の環境（例えば、それが天然に存在する場合には自然環境）から取り出されている材料を指す。例えば、生きている動物に認められる天然に存在するポリヌクレオチドまたはポリペプチドは、単離されていないが、自然系で共存する材料の一部または全てから人間の介入によって分離された同じポリヌクレオチドまたはポリペプチドは、単離されている。かかるポリヌクレオチドは、ベクターの一部であることもあり、かつ／またはかかるポリヌクレオチドもしくはポリペプチドは、組成物の一部であることもあり、かかるベクターまたは組成物が、自然中においてそれが見られる環境の一部でない点でなお単離されている。

【0100】

本発明の様々な態様を以下に更に詳細に説明する。本明細書全体を通じて更なる定義が示される。

【0101】

抗体分子

一実施形態において、抗体分子は、哺乳類、例えばヒトPD-1に結合する。例えば、抗体分子は、PD-1上のエピトープ、例えば線状または立体エピトープ（例えば、本明細書に記載されるとおりのエピトープ）に特異的に結合する。

【0102】

本明細書で使用されるとき、用語「抗体分子」は、少なくとも1つの免疫グロブリン可変ドメイン配列を含むタンパク質、例えば免疫グロブリン鎖またはその断片を指す。用語「抗体分子」には、例えば、モノクローナル抗体（免疫グロブリンFc領域を有する完全長抗体を含む）が含まれる。ある実施形態において、抗体分子は、完全長抗体または完全長免疫グロブリン鎖を含む。ある実施形態において、抗体分子は、完全長抗体または完全長免疫グロブリン鎖の抗原結合断片または機能性断片を含む。ある実施形態において、抗体分子は、多重特異性抗体分子であり、例えば、それは、複数の免疫グロブリン可変ドメイン配列を含み、ここで、複数のうちの第1の免疫グロブリン可変ドメイン配列が第1のエピトープに対して結合特異性を有し、かつ複数のうちの第2の免疫グロブリン可変ドメイン配列が第2のエピトープに対して結合特異性を有する。ある実施形態において、多重特異性抗体分子は、二重特異性抗体分子である。二重特異性抗体は、2つ以下の抗原に対

して特異性を有する。二重特異性抗体分子は、第1のエピトープに対して結合特異性を有する第1の免疫グロブリン可変ドメイン配列と、第2のエピトープに対して結合特異性を有する第2の免疫グロブリン可変ドメイン配列とによって特徴付けられる。

【0103】

ある実施形態において、抗体分子は、単一特異性抗体分子であり、単一のエピトープに結合する。例えば、複数の免疫グロブリン可変ドメイン配列を有し、その各々が同じエピトープに結合する単一特異性抗体分子である。

【0104】

ある実施形態において、抗体分子は、多重特異性抗体分子であり、例えば、それは、複数の免疫グロブリン可変ドメイン配列を含み、ここで、複数のうちの第1の免疫グロブリン可変ドメイン配列が第1のエピトープに対して結合特異性を有し、かつ複数のうちの第2の免疫グロブリン可変ドメイン配列が第2のエピトープに対して結合特異性を有する。ある実施形態において、第1および第2のエピトープは、同じ抗原上、例えば同じタンパク質（または多量体タンパク質のサブユニット）上にある。ある実施形態において、第1および第2のエピトープは、オーバーラップしている。ある実施形態において、第1および第2のエピトープは、オーバーラップしていない。ある実施形態において、第1および第2のエピトープは、異なる抗原上、例えば異なるタンパク質（または多量体タンパク質の異なるサブユニット）上にある。ある実施形態において、多重特異性抗体分子は、第3、第4または第5の免疫グロブリン可変ドメインを含む。ある実施形態において、多重特異性抗体分子は、二重特異性抗体分子、三重特異性抗体分子または四重特異性抗体分子である。

【0105】

ある実施形態において、多重特異性抗体分子は、二重特異性抗体分子である。二重特異性抗体は、2つ以下の抗原に対して特異性を有する。二重特異性抗体分子は、第1のエピトープに対して結合特異性を有する第1の免疫グロブリン可変ドメイン配列と、第2のエピトープに対して結合特異性を有する第2の免疫グロブリン可変ドメイン配列とによって特徴付けられる。ある実施形態において、第1および第2のエピトープは、同じ抗原上、例えば同じタンパク質（または多量体タンパク質のサブユニット）上にある。ある実施形態において、第1および第2のエピトープは、オーバーラップしている。ある実施形態において、第1および第2のエピトープは、オーバーラップしていない。ある実施形態において、第1および第2のエピトープは、異なる抗原上、例えば異なるタンパク質（または多量体タンパク質の異なるサブユニット）上にある。ある実施形態において、二重特異性抗体分子は、第1のエピトープに対して結合特異性を有する重鎖可変ドメイン配列および軽鎖可変ドメイン配列と、第2のエピトープに対して結合特異性を有する重鎖可変ドメイン配列および軽鎖可変ドメイン配列とを含む。ある実施形態において、二重特異性抗体分子は、第1のエピトープに対して結合特異性を有する半抗体と、第2のエピトープに対して結合特異性を有する半抗体とを含む。ある実施形態において、二重特異性抗体分子は、第1のエピトープに対して結合特異性を有する半抗体またはその断片と、第2のエピトープに対して結合特異性を有する半抗体またはその断片とを含む。ある実施形態において、二重特異性抗体分子は、第1のエピトープに対して結合特異性を有するs c F vまたはその断片と、第2のエピトープに対して結合特異性を有するs c F vまたはその断片とを含む。ある実施形態において、第1のエピトープは、PD-1上に位置し、かつ第2のエピトープは、TIM-3、LAG-3、CEACAM（例えば、CEACAM-1および/またはCEACAM-5）、PD-L1またはPD-L2上に位置する。

【0106】

ある実施形態において、抗体分子には、ダイアボディおよび単鎖分子ならびに抗体の抗原結合断片（例えば、Fab、F(ab')₂およびFv）が含まれる。例えば、抗体分子は、重（H）鎖可変ドメイン配列（本明細書ではVHと省略する）と、軽（L）鎖可変ドメイン配列（本明細書ではVLと省略する）とを含み得る。ある実施形態において、抗体分子は、重鎖と軽鎖とを含むかまたはそれからなる（本明細書において半抗体と称され

る)。別の例において、抗体分子は、2つの重(H)鎖可変ドメイン配列と、2つの軽(L)鎖可変ドメイン配列とを含み、それにより2つの抗原結合部位、例えばFab、Fab'、F(ab')₂、Fc、Fd、Fd'、Fv、一本鎖抗体(例えばscFv)、シングル可変ドメイン抗体、ダイアボディ(DAb)(二価および二重特異性)およびキメラ(例えば、ヒト化)抗体などを形成し、これらは、全抗体の修飾によって作製され得るか、または組換えDNA技術を用いてデノボ合成されたものであり得る。これらの機能性抗体断片は、そのそれぞれの抗原または受容体と選択的に結合する能力を保持している。抗体および抗体断片は、限定はされないが、IgG、IgA、IgM、IgDおよびIgEを含め、任意の抗体クラスおよび抗体の任意のサブクラス(例えば、IgG1、IgG2、IgG3およびIgG4)であり得る。抗体分子の製剤は、モノクローナルまたはポリクローナルであり得る。抗体分子は、ヒト、ヒト化、CDRグラフトまたはインビトロ生成抗体でもあり得る。抗体は、例えば、IgG1、IgG2、IgG3またはIgG4から選択される重鎖定常領域を有し得る。抗体は、例えば、κまたはλから選択される軽鎖も有し得る。用語「免疫グロブリン」(Ig)は、本明細書では用語「抗体」と同義的に使用される。

【0107】

抗体分子の抗原結合断片の例としては、(i)VL、VH、CLおよびCH1ドメインからなる一価断片であるFab断片；(ii)ヒンジ領域でジスルフィド架橋によって連結された2つのFab断片を含む二価断片であるF(ab')₂断片；(iii)VHおよびCH1ドメインからなるFd断片；(iv)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、(v)VHドメインからなるダイアボディ(dAb)断片；(vi)ラクダ科動物またはラクダ科動物化可変ドメイン；(vii)単鎖Fv(scFv)、例えばBird et al. (1988) Science 242:423-426；およびHouston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883を参照されたい)；(viii)シングルドメイン抗体が挙げられる。これらの抗体断片は、当業者に公知の従来技術を用いて入手され、および断片は、有用性に関してインタクトな抗体と同じようにスクリーニングされる。

【0108】

用語「抗体」には、インタクトな分子およびその機能性断片が含まれる。抗体の定常領域は、抗体の特性が修飾されるように(例えば、Fc受容体結合、抗体グリコシル化、システイン残基の数、エフェクター細胞機能または補体機能の1つ以上が増加または減少するように)変化させる、例えば突然変異させることができる。

【0109】

VHおよびVL領域は、「フレームワーク領域」(FRまたはFW)と呼ばれるより保存されている領域が間に散在する「相補性決定領域」(CDR)と呼ばれる超可変性領域に更に分けることができる。

【0110】

フレームワーク領域およびCDRの範囲は、幾つもの方法によって正確に定義されている(Kabat, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U. S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242; Chothia, C. et al. (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917；およびOxford MolecularのAbM抗体モデル化ソフトウェアによって使用されるAbM定義を参照されたい。概略的には、例えば、Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains. In: Antibody Engineering Lab Manual (Ed.: Duebel, S. and Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg)を参照されたい。

【0111】

用語「相補性決定領域」および「CDR」は、本明細書で使用されるとき、抗原特異性および結合親和性を付与する抗体可変領域内にあるアミノ酸配列を指す。一般に、各重鎖可変領域に3つのCDR（HC DR 1、HC DR 2、HC DR 3）および各軽鎖可変領域に3つのCDR（LC DR 1、LC DR 2、LC DR 3）がある。

【0112】

所与のCDRの正確なアミノ酸配列境界は、Kabat et al. (1991), “Sequences of Proteins of Immunological Interest,” 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (「Kabat」付番スキーム)、Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273, 927-948 (「Chothia」付番スキーム)によって記載されるものを含め、幾つもの周知のスキームのいずれかを用いて決定することができる。本明細書で使用されるとき、「Chothia」番号スキームにより定義されるCDRは、ときに「超可変ループ」と称されることもある。

10

【0113】

例えば、Kabatに基づけば、重鎖可変ドメイン（VH）のCDRアミノ酸残基は、31～35（HC DR 1）、50～65（HC DR 2）および95～102（HC DR 3）と付番され；および軽鎖可変ドメイン（VL）のCDRアミノ酸残基は、24～34（LC DR 1）、50～56（LC DR 2）および89～97（LC DR 3）と付番される。Chothiaに基づけば、VHのCDRアミノ酸は、26～32（HC DR 1）、52～56（HC DR 2）および95～102（HC DR 3）と付番され；およびVLのアミノ酸残基は、26～32（LC DR 1）、50～52（LC DR 2）および91～96（LC DR 3）と付番される。KabatおよびChothiaの両方のCDR定義を組み合わせるにより、CDRは、ヒトVHのアミノ酸残基26～35（HC DR 1）、50～65（HC DR 2）および95～102（HC DR 3）ならびにヒトVLのアミノ酸残基24～34（LC DR 1）、50～56（LC DR 2）および89～97（LC DR 3）からなる。

20

【0114】

概して、具体的に指示されない限り、抗PD-1抗体分子は、例えば、表1に記載される、1つ以上のKabat CDRおよび／またはChothia超可変ループの任意の組み合わせを含み得る。一実施形態において、表1に記載される抗PD-1抗体分子には、以下の定義：KabatおよびChothiaの両方を組み合わせたCDR定義によるHC DR 1ならびにKabatのCDR定義によるHC DR 2～3およびLC DR 1～3が用いられる。いずれの定義においても、各VHおよびVLは、典型的には、アミノ末端からカルボキシ末端に向かって以下の順番：FR 1、CDR 1、FR 2、CDR 2、FR 3、CDR 3、FR 4に並んだ3つのCDRおよび4つのFRを含む。

30

【0115】

本明細書で使用されるとき、「免疫グロブリン可変ドメイン配列」は、免疫グロブリン可変ドメインの構造を形成し得るアミノ酸配列を指す。例えば、この配列は、天然に存在する可変ドメインのアミノ酸配列の全てまたは一部を含み得る。例えば、この配列は、1つ、2つもしくはそれを超えるN末端もしくはC末端アミノ酸を含むこともしくは含まないこともあるか、またはタンパク質構造の形成と適合性のある他の変化を含み得る。

40

【0116】

用語「抗原結合部位」は、PD-1ポリペプチドまたはそのエピトープに結合する接合部分を形成する決定基を含む抗体分子の一部を指す。タンパク質（またはタンパク質模倣体）に関して、抗原結合部位は、典型的には、PD-1ポリペプチドに結合する接合部分を形成する（少なくとも4つのアミノ酸またはアミノ酸模倣体の）1つ以上のループを含む。典型的には、抗体分子の抗原結合部位は、少なくとも1つもしくは2つのCDRおよび／もしくは超可変ループまたはより典型的には少なくとも3、4、5もしくは6つのCDRおよび／もしくは超可変ループを含む。

50

【0117】

用語「モノクローナル抗体」または「モノクローナル抗体組成物」は、本明細書で使用されるとき、単一分子組成の抗体分子の製剤を指す。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。モノクローナル抗体は、ハイブリドーマ技術によるか、またはハイブリドーマ技術を使用しない方法（例えば、組換え方法）によって作製することができる。

【0118】

ヒト化またはCDRグラフト抗体は、少なくとも1つまたは2つ、しかし概して3つ全てのレシピエントCDR（重鎖および／または軽鎖免疫グロブリン鎖の）がドナーCDRによって置き換えられたものを有することになる。抗体は、非ヒトCDRの少なくとも一部分によって置き換えられ得るか、またはCDRの一部のみが非ヒトCDRによって置き換えられ得る。ヒト化抗体がPD-1に結合するのに必要な数のCDRを置き換えるのみでよい。好ましくは、ドナーがげっ歯類抗体、例えばラットまたはマウス抗体となり、レシピエントがヒトフレームワークまたはヒトコンセンサスフレームワークとなるであろう。典型的には、CDRを提供する免疫グロブリンが「ドナー」と呼ばれ、フレームワークを提供する免疫グロブリンが「アクセプター」と呼ばれる。一実施形態において、ドナー免疫グロブリンは、非ヒト（例えば、げっ歯類）である。アクセプターフレームワークは、天然に存在する（例えば、ヒト）フレームワークもしくはコンセンサスフレームワークまたはそれと約85%以上、好ましくは90%、95%、99%以上同一の配列である。

【0119】

例示的PD-1阻害剤

PD-1は、例えば、活性化CD4⁺およびCD8⁺T細胞、T_{reg}およびB細胞上に発現するCD28/CTLA-4ファミリーメンバーである。これは、エフェクターT細胞シグナル伝達および機能を負に調節する。PD-1は、腫瘍浸潤T細胞上に誘導され、機能枯渇または機能不全をもたらし得る（Keir et al. (2008) Annu. Rev. Immunol. 26:677-704; Pardoll et al. (2012) Nat Rev Cancer 12(4):252-64）。PD-1は、その2つのリガンド、プログラム死リガンド1（PD-L1）またはプログラム死リガンド2（PD-L2）のいずれか一方に結合すると共抑制シグナルを送出する。PD-L1は、T細胞、ナチュラルキラー（NK）細胞、マクロファージ、樹状細胞（DC）、B細胞、上皮細胞、血管内皮細胞を含めた幾つもの細胞型および多くの腫瘍型に発現する。マウスおよびヒト腫瘍におけるPD-L1の高発現が種々の癌における臨床転帰不良と関係付けられている（Keir et al. (2008) Annu. Rev. Immunol. 26:677-704; Pardoll et al. (2012) Nat Rev Cancer 12(4):252-64）。PD-L2は、樹状細胞、マクロファージおよび一部の腫瘍に発現する。癌免疫療法に向けてPD-1経路の遮断についての前臨床および臨床検証が行われている。前臨床試験および臨床試験の両方で、抗PD-1遮断がエフェクターT細胞の活性を回復させることができ、ロバストな抗腫瘍応答をもたらすことが実証されている。例えば、PD-1経路の遮断は、枯渇した／機能不全のエフェクターT細胞機能（例えば、増殖、IFN- γ 分泌または細胞溶解機能）を回復させ、かつ／またはT_{reg}細胞機能を阻害することができる（Keir et al. (2008) Annu. Rev. Immunol. 26:677-704; Pardoll et al. (2012) Nat Rev Cancer 12(4):252-64）。PD-1経路の遮断は、PD-1、PD-L1および／もしくはPD-L2の抗体、その抗原結合断片、イムノアドヘシン、融合タンパク質またはオリゴペプチドによって達成することができる。

【0120】

本明細書で使用されるとき、用語「プログラム死1」または「PD-1」には、アイソフォーム、哺乳類、例えばヒトPD-1、ヒトPD-1の種ホモログおよびPD-1との少なくとも1つの共通エピトープを含む類似体が含まれる。PD-1、例えばヒトPD-

1 のアミノ酸配列は、当技術分野において公知である。例えば、Shinohara T et al. (1994) Genomics 23 (3) : 704-6 ; Finger LR, et al. Gene (1997) 197 (1-2) : 177-87。

【0121】

本明細書に記載される抗PD-1抗体分子は、本明細書に記載される方法において、単独でまたは本明細書に記載される1つ以上の追加の薬剤と併用して使用することができる。特定の実施形態において、本明細書に記載される併用は、本明細書に記載されるとおりのPD-1阻害剤、例えば抗PD-1抗体分子（例えば、ヒト化抗体分子）を含む。

【0122】

一実施形態において、抗PD-1抗体分子は、

10

(a) 配列番号4のHC DR 1アミノ酸配列、配列番号5のHC DR 2アミノ酸配列および配列番号3のHC DR 3アミノ酸配列を含む重鎖可変領域(VH) ; ならびに配列番号13のLC DR 1アミノ酸配列、配列番号14のLC DR 2アミノ酸配列および配列番号33のLC DR 3アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(VL) ;

(b) 配列番号1から選択されるHC DR 1アミノ酸配列 ; 配列番号2のHC DR 2アミノ酸配列 ; および配列番号3のHC DR 3アミノ酸配列を含むVH ; ならびに配列番号10のLC DR 1アミノ酸配列、配列番号11のLC DR 2アミノ酸配列および配列番号32のLC DR 3アミノ酸配列を含むVL ;

(c) 配列番号4のHC DR 1アミノ酸配列、配列番号5のHC DR 2アミノ酸配列および配列番号3のHC DR 3アミノ酸配列を含むVH ; ならびに配列番号13のLC DR 1アミノ酸配列、配列番号14のLC DR 2アミノ酸配列および配列番号33のLC DR 3アミノ酸配列を含むVL ; または

20

(d) 配列番号1のHC DR 1アミノ酸配列 ; 配列番号2のHC DR 2アミノ酸配列 ; および配列番号3のHC DR 3アミノ酸配列を含むVH ; ならびに配列番号10のLC DR 1アミノ酸配列、配列番号11のLC DR 2アミノ酸配列および配列番号32のLC DR 3アミノ酸配列を含むVLを含む。

【0123】

一実施形態において、抗PD-1抗体分子は、

30

(a) 配列番号4のHC DR 1アミノ酸配列、配列番号5のHC DR 2アミノ酸配列および配列番号3のHC DR 3アミノ酸配列を含む重鎖可変領域(VH) ; ならびに配列番号13のLC DR 1アミノ酸配列、配列番号14のLC DR 2アミノ酸配列および配列番号33のLC DR 3アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(VL) ;

(b) 配列番号1のHC DR 1アミノ酸配列 ; 配列番号2のHC DR 2アミノ酸配列 ; および配列番号3のHC DR 3アミノ酸配列を含むVH ; ならびに配列番号10のLC DR 1アミノ酸配列、配列番号11のLC DR 2アミノ酸配列および配列番号32のLC DR 3アミノ酸配列を含むVL ;

(c) 配列番号224のHC DR 1アミノ酸配列、配列番号5のHC DR 2アミノ酸配列および配列番号3のHC DR 3アミノ酸配列を含むVH ; ならびに配列番号13のLC DR 1アミノ酸配列、配列番号14のLC DR 2アミノ酸配列および配列番号33のLC DR 3アミノ酸配列を含むVL ; または

40

(d) 配列番号224のHC DR 1アミノ酸配列 ; 配列番号2のHC DR 2アミノ酸配列 ; および配列番号3のHC DR 3アミノ酸配列を含むVH ; ならびに配列番号10のLC DR 1アミノ酸配列、配列番号11のLC DR 2アミノ酸配列および配列番号32のLC DR 3アミノ酸配列を含むVLを含む。

【0124】

特定の実施形態において、抗PD-1抗体分子は、

(i) 配列番号1、配列番号4または配列番号224から選択されるHC DR 1アミノ酸配列 ; 配列番号2のHC DR 2アミノ酸配列 ; および配列番号3のHC DR 3アミノ酸

50

配列を含む重鎖可変領域（VH）；および

（i i）配列番号10のLCDR1アミノ酸配列、配列番号11のLCDR2アミノ酸配列および配列番号32のLCDR3アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（VL）を含む。

【0125】

他の実施形態において、抗PD-1抗体分子は、

（i）配列番号1、配列番号4または配列番号224から選択されるHCDR1アミノ酸配列；配列番号5のHCDR2アミノ酸配列および配列番号3のHCDR3アミノ酸配列を含む重鎖可変領域（VH）；および

（i i）配列番号13のLCDR1アミノ酸配列、配列番号14のLCDR2アミノ酸配列および配列番号33のLCDR3アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（VL）を含む。

【0126】

前記抗体分子の実施形態において、HCDR1は、配列番号1のアミノ酸配列を含む。他の実施形態において、HCDR1は、配列番号4のアミノ酸配列を含む。更に他の実施形態において、配列番号224のHCDR1アミノ酸配列である。

【0127】

実施形態において、前記抗体分子は、配列番号147、151、153、157、160、162、166または169のいずれかのアミノ酸配列あるいはそれと少なくとも90%同一の、または配列番号147、151、153、157、160、162、166もしくは169のいずれかのアミノ酸配列と比較して2つ以下のアミノ酸置換、挿入もしくは欠失を有するアミノ酸配列を含む少なくとも1つのフレームワーク（FW）領域を含む重鎖可変領域を有する。

【0128】

他の実施形態において、前記抗体分子は、配列番号147、151、153、157、160、162、166または169のいずれかのアミノ酸配列を含む少なくとも1つのフレームワーク領域を含む重鎖可変領域を有する。

【0129】

更に他の実施形態において、前記抗体分子は、配列番号147、151、153、157、160、162、166または169のいずれかのアミノ酸配列を含む少なくとも2、3または4つのフレームワーク領域を含む重鎖可変領域を有する。

【0130】

他の実施形態において、前記抗体分子は、配列番号147または151のVHFW1アミノ酸配列、配列番号153、157または160のVHFW2アミノ酸配列および配列番号162または166のVHFW3アミノ酸配列を含み、かつ任意選択で配列番号169のVHFW4アミノ酸配列を更に含む。

【0131】

他の実施形態において、前記抗体分子は、配列番号174、177、181、183、185、187、191、194、196、200、202、205または208のいずれかのアミノ酸配列あるいはそれと少なくとも90%同一の、または174、177、181、183、185、187、191、194、196、200、202、205もしくは208のいずれかのアミノ酸配列と比較して2つ以下のアミノ酸置換、挿入もしくは欠失を有するアミノ酸配列を含む少なくとも1つのフレームワーク領域を含む軽鎖可変領域を有する。

【0132】

他の実施形態において、前記抗体分子は、配列番号174、177、181、183、185、187、191、194、196、200、202、205または208のいずれかのアミノ酸配列を含む少なくとも1つのフレームワーク領域を含む軽鎖可変領域を有する。

【0133】

10

20

30

40

50

他の実施形態において、前記抗体分子は、配列番号 174、177、181、183、185、187、191、194、196、200、202、205 または 208 のいずれかのアミノ酸配列を含む少なくとも 2、3 または 4 つのフレームワーク領域を含む軽鎖可変領域を有する。

【0134】

他の実施形態において、前記抗体分子は、配列番号 174、177、181、183 または 185 の V L F W 1 アミノ酸配列、配列番号 187、191 または 194 の V L F W 2 アミノ酸配列および配列番号 196、200、202 または 205 の V L F W 3 アミノ酸配列を含み、かつ任意選択で配列番号 208 の V L F W 4 アミノ酸配列を更に含む。

【0135】

他の実施形態において、前記抗体は、配列番号 38、50、82 または 86 のいずれかと少なくとも 85 % 同一のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む。

【0136】

他の実施形態において、前記抗体分子は、配列番号 38、50、82 または 86 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む。

【0137】

他の実施形態において、前記抗体分子は、配列番号 42、46、54、58、62、66、70、74 または 78 のいずれかと少なくとも 85 % 同一のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。

【0138】

他の実施形態において、前記抗体分子は、配列番号 42、46、54、58、62、66、70、74 または 78 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。

【0139】

他の実施形態において、前記抗体分子は、配列番号 38 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む。

【0140】

他の実施形態において、前記抗体分子は、配列番号 40 のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。

【0141】

他の実施形態において、前記抗体分子は、配列番号 91 のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。

【0142】

他の実施形態において、前記抗体分子は、配列番号 50 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む。

【0143】

他の実施形態において、前記抗体分子は、配列番号 52 または配列番号 102 のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。

【0144】

他の実施形態において、前記抗体分子は、配列番号 82 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む。

【0145】

他の実施形態において、前記抗体分子は、配列番号 84 のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。

【0146】

他の実施形態において、前記抗体分子は、配列番号 86 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む。

【0147】

他の実施形態において、前記抗体分子は、配列番号 88 のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。

【0148】

10

20

30

40

50

他の実施形態において、前記抗体分子は、配列番号４２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。

【０１４９】

他の実施形態において、前記抗体分子は、配列番号４４のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【０１５０】

他の実施形態において、前記抗体分子は、配列番号４６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。

【０１５１】

他の実施形態において、前記抗体分子は、配列番号４８のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

10

【０１５２】

他の実施形態において、前記抗体分子は、配列番号５４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。

【０１５３】

他の実施形態において、前記抗体分子は、配列番号５６のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【０１５４】

他の実施形態において、前記抗体分子は、配列番号５８のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。

20

【０１５５】

他の実施形態において、前記抗体分子は、配列番号６０のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【０１５６】

他の実施形態において、前記抗体分子は、配列番号６２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。

【０１５７】

他の実施形態において、前記抗体は、配列番号６４のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【０１５８】

他の実施形態において、前記抗体分子は、配列番号６６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。

30

【０１５９】

他の実施形態において、前記抗体分子は、配列番号６８のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【０１６０】

他の実施形態において、前記抗体分子は、配列番号７０のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。

【０１６１】

他の実施形態において、前記抗体分子は、配列番号７２のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

40

【０１６２】

他の実施形態において、前記抗体分子は、配列番号７４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。

【０１６３】

他の実施形態において、前記抗体分子は、配列番号７６のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【０１６４】

他の実施形態において、前記抗体分子は、配列番号７８のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。

【０１６５】

50

【 0 1 6 6 】

【 0 1 6 7 】

【 0 1 6 8 】

10

【 0 1 6 9 】

【 0 1 7 0 】

【 0 1 7 1 】

20

【 0 1 7 2 】

【 0 1 7 3 】

【 0 1 7 4 】

【 0 1 7 5 】

30

【 0 1 7 6 】

【 0 1 7 7 】

【 0 1 7 8 】

40

【 0 1 7 9 】

【 0 1 8 0 】

【 0 1 8 1 】

50

【0182】

他の実施形態において、前記抗体分子は、配列番号91のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号44のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0183】

他の実施形態において、前記抗体分子は、配列番号91のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号56のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0184】

他の実施形態において、前記抗体分子は、配列番号91のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号68のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0185】

他の実施形態において、前記抗体分子は、配列番号91のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号72のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0186】

他の実施形態において、前記抗体分子は、配列番号102のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号72のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0187】

他の実施形態において、前記抗体分子は、配列番号40のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号44のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0188】

他の実施形態において、前記抗体分子は、配列番号40のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号48のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0189】

他の実施形態において、前記抗体分子は、配列番号52のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号48のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0190】

他の実施形態において、前記抗体分子は、配列番号52のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号56のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0191】

他の実施形態において、前記抗体分子は、配列番号40のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号56のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0192】

他の実施形態において、前記抗体は、配列番号40のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号60のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0193】

他の実施形態において、前記抗体分子は、配列番号40のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号64のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0194】

他の実施形態において、前記抗体分子は、配列番号52のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号68のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0195】

他の実施形態において、前記抗体分子は、配列番号40のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号68のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0196】

他の実施形態において、前記抗体分子は、配列番号52のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号72のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0197】

他の実施形態において、前記抗体分子は、配列番号40のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号72のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0198】

他の実施形態において、前記抗体分子は、配列番号40のアミノ酸配列を含む重鎖およ

10

20

30

40

50

び配列番号 76 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0199】

他の実施形態において、前記抗体分子は、配列番号 40 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 80 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0200】

他の実施形態において、前記抗体分子は、配列番号 84 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 72 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0201】

他の実施形態において、前記抗体は、配列番号 84 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 68 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

10

【0202】

他の実施形態において、前記抗体分子は、配列番号 88 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 68 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0203】

他の実施形態において、前記抗体分子は、F a b、F (a b ') 2、F v または単鎖 F v 断片 (s c F v) から選択される。

【0204】

他の実施形態において、前記抗体分子は、I g G 1、I g G 2、I g G 3 および I g G 4 から選択される重鎖定常領域を含む。

【0205】

20

他の実施形態において、前記抗体分子は、 κ または λ の軽鎖定常領域から選択される軽鎖定常領域を含む。

【0206】

他の実施形態において、前記抗体分子は、E U 付番による 228 位または配列番号 212 もしくは 214 の 108 位に突然変異を有するヒト I g G 4 重鎖定常領域と κ 軽鎖定常領域とを含む。

【0207】

他の実施形態において、前記抗体分子は、E U 付番による 228 位または配列番号 212 もしくは 214 の 108 位にセリンからプロリンへの突然変異を有するヒト I g G 4 重鎖定常領域と κ 軽鎖定常領域とを含む。

30

【0208】

他の実施形態において、前記抗体分子は、E U 付番による 297 位または配列番号 216 の 180 位にアスパラギンからアラニンへの突然変異を有するヒト I g G 1 重鎖定常領域と κ 軽鎖定常領域とを含む。

【0209】

他の実施形態において、前記抗体分子は、E U 付番による 265 位または配列番号 217 の 148 位にアスパラギン酸からアラニンへの突然変異および E U 付番による 329 位または配列番号 217 の 212 位にプロリンからアラニンへの突然変異を有するヒト I g G 1 重鎖定常領域と κ 軽鎖定常領域とを含む。

【0210】

40

他の実施形態において、前記抗体分子は、E U 付番による 234 位または配列番号 218 の 117 位にロイシンからアラニンへの突然変異および E U 付番による 235 位または配列番号 218 の 118 位にロイシンからアラニンへの突然変異を有するヒト I g G 1 重鎖定常領域と κ 軽鎖定常領域とを含む。

【0211】

他の実施形態において、前記抗体分子は、約 0.2 nM 未満の解離定数 (K_D) でヒト PD-1 に結合する能力を有する。

【0212】

一部の実施形態において、前記抗体分子は、例えば、B i a c o r e 法によって測定したとき、約 0.2 nM、0.15 nM、0.1 nM、0.05 nM または 0.02 nM 未

50

満、例えば約 0.13 nM ~ 0.03 nM 、例えば約 0.077 nM ~ 0.088 nM 、例えば約 0.083 nM の K_D でヒト PD-1 に結合する。

【0213】

他の実施形態において、前記抗体分子は、例えば、Biacore 法によって測定したとき、約 0.2 nM 、 0.15 nM 、 0.1 nM 、 0.05 nM または 0.02 nM 未満、例えば約 0.11 nM ~ 0.08 nM 、例えば約 0.093 nM の K_D でカニクイザル PD-1 に結合する。

【0214】

特定の実施形態において、前記抗体分子は、例えば、Biacore 法によって測定したとき、ヒト PD-1 およびカニクイザル PD-1 の両方に、同様の、例えば nM 範囲の K_D で結合する。一部の実施形態において、前記抗体分子は、例えば、ELISA によって測定したとき、約 0.1 nM 、 0.075 nM 、 0.05 nM 、 0.025 nM または 0.01 nM 未満、例えば約 0.04 nM の K_D でヒト PD-1-Ig 融合タンパク質に結合する。

10

【0215】

一部の実施形態において、前記抗体分子は、例えば、FACS 分析によって測定したとき、約 0.1 nM 、 0.075 nM 、 0.05 nM 、 0.025 nM または 0.01 nM 未満、例えば約 0.06 nM の K_D でヒト PD-1 を発現するジャーカット細胞（例えば、ヒト PD-1 トランスフェクトジャーカット細胞）に結合する。

【0216】

一部の実施形態において、前記抗体分子は、例えば、FACS 分析によって測定したとき、約 1 nM 、 0.75 nM 、 0.5 nM 、 0.25 nM または 0.1 nM 未満、例えば約 0.4 nM の K_D でカニクイザル T 細胞に結合する。

20

【0217】

一部の実施形態において、前記抗体分子は、例えば、FACS 分析によって測定したとき、約 1 nM 、 0.75 nM 、 0.5 nM 、 0.25 nM または 0.01 nM 未満、例えば約 0.6 nM の K_D でカニクイザル PD-1 を発現する細胞（例えば、カニクイザル PD-1 をトランスフェクトした細胞）に結合する。

【0218】

特定の実施形態において、前記抗体分子はマウスまたはラット PD-1 と交差反応性でない。他の実施形態において、前記抗体は、アカゲザル PD-1 と交差反応性である。例えば、交差反応性は、PD-1 を発現する細胞（例えば、ヒト PD-1 発現 300.19 細胞）を用いて Biacore 法または結合アッセイによって測定することができる。他の実施形態において、前記抗体分子は、PD-1 の細胞外 Ig 様ドメインに結合する。

30

【0219】

他の実施形態において、前記抗体分子は、PD-1 による PD-L1、PD-L2 もしくは両方または PD-L1、PD-L2 もしくは両方を発現する細胞への結合を低下させる能力を有する。一部の実施形態において、前記抗体分子は、PD-1 を発現する細胞（例えば、ヒト PD-1 発現 300.19 細胞）への PD-L1 結合を約 1.5 nM 、 1 nM 、 0.8 nM 、 0.6 nM 、 0.4 nM 、 0.2 nM または 0.1 nM 未満、例えば約 0.79 nM ~ 約 1.09 nM 、例えば約 0.94 nM または約 0.78 nM 以下、例えば約 0.3 nM の IC50 で低下させる（例えば、遮断する）。一部の実施形態において、前記抗体は、PD-1 を発現する細胞（例えば、ヒト PD-1 発現 300.19 細胞）への PD-L2 結合を約 2 nM 、 1.5 nM 、 1 nM 、 0.5 nM または 0.2 nM 未満、例えば約 1.05 nM ~ 約 1.55 nM または約 1.3 nM 以下、例えば約 0.9 nM の IC50 で低下させる（例えば、遮断する）。

40

【0220】

他の実施形態において、前記抗体分子は、抗原特異的 T 細胞応答を増強する能力を有する。

【0221】

50

実施形態において、抗体分子は、単一特異性抗体分子または二重特異性抗体分子である。実施形態において、抗体分子は、PD-1に対する第1の結合特異性と、TIM-3、LAG-3、CEACAM（例えば、CEACAM-1、CEACAM-3および／またはCEACAM-5）、PD-L1またはPD-L2に対する第2の結合特異性を有する。実施形態において、抗体分子は、抗体の抗原結合断片、例えば半抗体または半抗体の抗原結合断片を含む。

【0222】

一部の実施形態において、前記抗体分子は、例えば、SEB T細胞活性化アッセイまたはヒト全血エキソビボアッセイで測定したとき、ブドウ球菌エンテロトキシンB（SEB）（例えば、 $25 \mu\text{g}/\text{mL}$ ）によって活性化された細胞からのIL-2の発現を、アイソタイプ対照（例えば、IgG4）を使用した場合のIL-2の発現と比較して少なくとも約2、3、4、5倍、例えば約2～3倍、例えば約2～2.6倍、例えば約2.3倍増加させる。

10

【0223】

一部の実施形態において、前記抗体分子は、例えば、IFN- γ 活性アッセイで測定したとき、抗CD3（例えば、 $0.1 \mu\text{g}/\text{mL}$ ）によって刺激されたT細胞からのIFN- γ の発現を、アイソタイプ対照（例えば、IgG4）を使用した場合のIFN- γ の発現と比較して少なくとも約2、3、4、5倍、例えば約1.2～3.4倍、例えば約2.3倍増加させる。

【0224】

一部の実施形態において、前記抗体分子は、例えば、IFN- γ 活性アッセイで測定したとき、SEB（例えば、 $3 \text{ pg}/\text{mL}$ ）によって活性化されたT細胞からのIFN- γ の発現を、アイソタイプ対照（例えば、IgG4）を使用した場合のIFN- γ の発現と比較して少なくとも約2、3、4、5倍、例えば約0.5～4.5倍、例えば約2.5倍増加させる。

20

【0225】

一部の実施形態において、前記抗体分子は、例えば、IFN- γ 活性アッセイで測定したとき、CMVペプチドで活性化されたT細胞からのIFN- γ の発現を、アイソタイプ対照（例えば、IgG4）を使用した場合のIFN- γ の発現と比較して少なくとも約2、3、4、5倍、例えば約2～3.6倍、例えば約2.8倍増加させる。

30

【0226】

一部の実施形態において、前記抗体分子は、例えば、少なくともn回（例えば、 $n=2$ または4）の細胞分裂を経過したCD8⁺ T細胞の割合によって測定したとき、CMVペプチドで活性化されたCD8⁺ T細胞の増殖を、アイソタイプ対照（例えば、IgG4）を使用した場合のCD8⁺ T細胞の増殖と比較して少なくとも約1、2、3、4、5倍、例えば約1.5倍増加させる。

【0227】

特定の実施形態において、前記抗体分子は、例えば、サルで測定したとき、約 $100 \mu\text{g}/\text{mL}$ ～約 $500 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、約 $150 \mu\text{g}/\text{mL}$ ～約 $450 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、約 $250 \mu\text{g}/\text{mL}$ ～約 $350 \mu\text{g}/\text{mL}$ または約 $200 \mu\text{g}/\text{mL}$ ～約 $400 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、例えば約 $292.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ のCmaxを有する。

40

【0228】

特定の実施形態において、前記抗体分子は、例えば、サルで測定したとき、約250時間～約650時間、約300時間～約600時間、約350時間～約550時間または約400時間～約500時間、例えば約465.5時間の $T_{1/2}$ を有する。

【0229】

一部の実施形態において、前記抗体分子は、例えば、Biacore法によって測定したとき、 5×10^{-4} 、 1×10^{-4} 、 5×10^{-5} または $1 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ 、例えば約 $2.13 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ よりも遅いKdでPD-1に結合する。一部の実施形態において、前記抗体分子は、例えば、Biacore法によって測定したとき、 1×10^{-4} 、

50

5×10^4 、 1×10^5 または $5 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 、例えば約 $2.78 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ よりも速い K_a で PD-1 に結合する。

【0230】

一部の実施形態において、前記抗 PD-1 抗体分子は、PD-1 の C 鎖、C C' ループ、C' 鎖および FG ループの範囲内にある 1 つ以上の残基に結合する。PD-1 のドメイン構造については、例えば、Cheng et al., "Structure and Interactions of the Human Programmed Cell Death 1 Receptor" J. Biol. Chem. 2013, 288:11771-11785 に記載されている。Cheng et al. に記載されたとおり、C 鎖は、残基 F43~M50 を含み、C C' ループは、S51~N54 を含み、C' 鎖は、残基 Q55~F62 を含み、かつ FG ループは、残基 L108~I114 を含む（アミノ酸付番は、Chang et al.、前掲による）。従って、一部の実施形態において、本明細書に記載されたとおりの抗 PD-1 抗体は、PD-1 の範囲 F43~M50、S51~N54、Q55~F62 および L108~I114 の 1 つ以上にある少なくとも 1 つの残基に結合する。一部の実施形態において、本明細書に記載されたとおりの抗 PD-1 抗体は、PD-1 の範囲 F43~M50、S51~N54、Q55~F62 および L108~I114 の 2 つ、3 つまたは 4 つ全てにある少なくとも 1 つの残基に結合する。一部の実施形態において、抗 PD-1 抗体は、PD-L1 および PD-L2 の一方または両方に対する結合部位の一部でもある PD-1 の残基に結合する。

【0231】

別の態様において、本発明は、前記抗体分子のいずれかをコードする単離核酸分子、そのベクターおよび宿主細胞を提供する。

【0232】

任意の前記抗体分子の抗体重鎖可変領域もしくは軽鎖可変領域または両方をコードする単離核酸も提供される。

【0233】

一実施形態において、単離核酸は、重鎖 CDR1~3 をコードし、ここで、前記核酸は、配列番号 108~112、223、122~126、133~137 または 144~146 のヌクレオチド配列を含む。

【0234】

別の実施形態において、単離核酸は、軽鎖 CDR1~3 をコードし、ここで、前記核酸は、配列番号 113~120、127~132 または 138~143 のヌクレオチド配列を含む。

【0235】

他の実施形態において、前記核酸は、重鎖可変ドメインをコードするヌクレオチド配列を更に含み、ここで、前記ヌクレオチド配列は、配列番号 39、51、83、87、90、95 または 101 のいずれかと少なくとも 85% 同一である。

【0236】

他の実施形態において、前記核酸は、重鎖可変ドメインをコードするヌクレオチド配列を更に含み、ここで、前記ヌクレオチド配列は、配列番号 39、51、83、87、90、95 または 101 のいずれかを含み。

【0237】

他の実施形態において、前記核酸は、重鎖をコードするヌクレオチド配列を更に含み、ここで、前記ヌクレオチド配列は、配列番号 41、53、85、89、92、96 または 103 のいずれかと少なくとも 85% 同一である。

【0238】

他の実施形態において、前記核酸は、重鎖をコードするヌクレオチド配列を更に含み、ここで、前記ヌクレオチド配列は、配列番号 41、53、85、89、92、96 または 103 のいずれかを含み。

【0239】

他の実施形態において、前記核酸は、軽鎖可変ドメインをコードするヌクレオチド配列を更に含み、ここで、前記ヌクレオチド配列は、配列番号45、49、57、61、65、69、73、77、81、94、98、100、105または107のいずれかと少なくとも85%同一である。

【0240】

他の実施形態において、前記核酸は、軽鎖可変ドメインをコードするヌクレオチド配列を更に含み、ここで、前記ヌクレオチド配列は、配列番号45、49、57、61、65、69、73、77、81、94、98、100、105または107のいずれかを含み。

【0241】

他の実施形態において、前記核酸は、軽鎖をコードするヌクレオチド配列を更に含み、ここで、前記ヌクレオチド配列は、配列番号45、49、57、61、65、69、73、77、81、94、98、100、105または107のいずれかと少なくとも85%同一である。

【0242】

他の実施形態において、前記核酸は、軽鎖をコードするヌクレオチド配列を更に含み、ここで、前記ヌクレオチド配列は、配列番号45、49、57、61、65、69、73、77、81、94、98、100、105または107のいずれかを含み。

【0243】

特定の実施形態において、前記核酸を含む1つ以上の発現ベクターおよび宿主細胞が提供される。

【0244】

抗体分子またはその断片の作製方法であって、遺伝子発現に好適な条件下で本明細書に記載されるとおりの宿主細胞を培養することを含む方法も提供される。

【0245】

一態様において、本発明は、本明細書に記載される抗体分子を提供する方法を特徴とする。この方法は、PD-1抗原（例えば、PD-1エピトープの少なくとも一部分を含む抗原）を提供すること；PD-1ポリペプチドに特異的に結合する抗体分子を入手すること；および抗体分子がPD-1ポリペプチドに特異的に結合するかどうかを評価することまたはPD-1の活性のモジュレーション、例えば阻害における抗体分子の有効性を評価することを含む。この方法は、抗体分子を対象、例えばヒトまたは非ヒト動物に投与することを更に含み得る。

【0246】

別の態様において、本発明は、薬学的に許容可能な担体、賦形剤または安定剤と、治療用薬剤、例えば本明細書に記載される抗PD-1抗体分子の少なくとも1つとを含む組成物、例えば医薬組成物を提供する。一実施形態において、本組成物、例えば医薬組成物は、本抗体分子と、本明細書に記載されるとおりの1つ以上の薬剤、例えば治療用薬剤または他の抗体分子との併用を含む。一実施形態において、抗体分子は、標識または治療用薬剤にコンジュゲートされる。

【0247】

特定の実施形態において、本明細書に記載される併用は、スパルタリズマブ（PDRO01、Novartis）、ニボルマブ（Bristol-Myers Squibb）、ペンブロリズマブ（Merck & Co）、ピジリズマブ（CureTech）、MED10680（Medimmune）、REGN2810（Regeneron）、TSR-042（Tesarro）、PF-06801591（Pfizer）、BGB-A317（Beigene）、BGB-108（Beigene）、INCSHR1210（Incyte）またはAMP-224（Amplimmune）から選択されるPD-1阻害剤を含む。

【0248】

医薬組成物およびキット

10

20

30

40

50

別の態様において、本発明は、薬学的に許容可能な担体と共に製剤化された、本明細書に記載される抗体分子を含む組成物、例えば薬学的に許容可能な組成物を提供する。本明細書で使用されるとき、「薬学的に許容可能な担体」には、生理的に適合性のあるあらゆる溶媒、分散媒、等張剤および吸収遅延剤などが含まれる。担体は、静脈内、筋肉内、皮下、非経口、直腸、脊髄または表皮投与（例えば、注射または注入による）に好適であり得る。

【0249】

本発明の組成物は、種々の形態であり得る。形態としては、例えば、液体溶液（例えば、注射用および注入用溶液）、分散液または懸濁液、リポソームおよび坐薬など、液体、半固体および固体投薬形態が挙げられる。好ましい形態は、意図される投与方法および治療適用に依存する。典型的な好ましい組成物は、注射用または注入用溶液の形態である。好ましい投与方法は、非経口（例えば、静脈内、皮下、腹腔内、筋肉内）である。好ましい実施形態において、抗体は、静脈内注入または注射によって投与される。別の好ましい実施形態において、抗体は、筋肉内または皮下注射によって投与される。

【0250】

語句「非経口投与」および「非経口的に投与される」は、本明細書で使用されるとき、経腸および局所投与以外の、通常、注射による投与方法を意味し、限定なしに、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、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が挙げられる。

【0251】

治療組成物は、典型的には無菌であり、製造および保管条件下において安定していなければならない。組成物は、溶液、マイクロエマルジョン、分散液、リポソームまたは他の高い抗体濃度に好適な秩序構造物として製剤化することができる。滅菌注射用溶液は、所要量の活性化化合物（即ち抗体または抗体部分）を適切な溶媒中に、必要に応じて上記に挙げた成分の1つまたは組み合わせと共に配合し、続いて滅菌ろ過することにより調製し得る。概して、分散液は、塩基性分散媒および上記に挙げたものからの必要な他の成分を含有する無菌媒体に活性化化合物を配合することにより調製される。滅菌注射用溶液の調製のための滅菌粉末の場合、好ましい調製方法は、活性成分+任意の追加の所望成分の粉末を予め滅菌ろ過されたその溶液から生じさせる真空乾燥および凍結乾燥である。溶液の適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用、分散液の場合に必要な粒径の維持および界面活性剤の使用によって維持することができる。吸収を遅延させる薬剤、例えばモノステアリン酸塩およびゼラチンを組成物に含めることにより、注射用組成物の持続的吸収をもたらすことができる。

【0252】

抗体分子は、当技術分野において公知の種々の方法によって投与することができるが、しかし、多くの治療適用について、好ましい投与経路／方法は、静脈内注射または注入である。例えば、抗体分子は、静脈内注入により $20 \text{ mg} / \text{分}$ 、例えば $20 \sim 40 \text{ mg} / \text{分}$ および典型的には $40 \text{ mg} / \text{分}$ 以上の速度で投与して、約 $35 \sim 440 \text{ mg} / \text{m}^2$ 、典型的には約 $70 \sim 310 \text{ mg} / \text{m}^2$ およびより典型的には約 $110 \sim 130 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量に達することができる。実施形態において、抗体分子は、静脈内注入により $10 \text{ mg} / \text{分}$ 未満；好ましくは $5 \text{ mg} / \text{分}$ 以下の速度で投与して、約 $1 \sim 100 \text{ mg} / \text{m}^2$ 、好ましくは約 $5 \sim 50 \text{ mg} / \text{m}^2$ 、約 $7 \sim 25 \text{ mg} / \text{m}^2$ およびより好ましくは約 $10 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量に達することができる。当業者が理解するであろうとおり、投与経路および／または方法は、所望の結果に応じて異なり得る。特定の実施形態において、活性化化合物は、インプラント、経皮パッチおよびマイクロカプセル化デリバリーシステムを含めた、制御放出製剤など、化合物の急速な放出を防ぐ担体と共に調製され得る。エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル類およびポリ乳酸など、生分解性、生体適合性ポリマーが用いられ得る。かかる製剤の調製方法の多くは、特許化されているかまたは概して当業者に公知である。例えば、Sustained and Controlled Release Drug Delivery System

ms, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978を参照されたい。

【0253】

特定の実施形態において、抗体分子は、例えば、不活性希釈剤または同化可能な食用担体と共に経口投与することができる。化合物（および必要に応じて他の成分）はまた、ハードまたはソフトシェルゼラチンカプセルに封入されるか、錠剤に圧縮されるか、または対象の食事に直接配合され得る。経口治療投与について、化合物は、賦形剤と共に配合されて、摂取可能な錠剤、バッカル錠、トローチ、カプセル、エリキシル、懸濁液、シロップ、オブラートなどの形態で使用され得る。本発明の化合物を非経口投与以外によって投与するには、その不活性化を防ぐ材料で化合物をコーティングするか、またはそれと化合物を共投与する必要があるとあり得る。治療組成物は、当技術分野において公知の医療器具でも投与され得る。

10

【0254】

投薬量レジメンは、最適な所望の応答（例えば、治療応答）がもたらされるように調整される。例えば、単回ボラスが投与され得るか、数回の分割用量が時間をかけて投与され得るか、または治療状況の切迫性が示すところに従って用量が比例的に減量もしくは増量され得る。特に、投与の簡便さおよび投薬量の均一性のため、非経口組成物を投薬量単位形態で製剤化することが有利である。投薬量単位形態とは、本明細書で使用されるとき、治療する対象への単位投薬量として適した物理的に個別の単位を指す。各単位は、所望の治療効果を生じるように計算された所定の分量の活性化化合物を必要な医薬担体と併せて含有する。本発明の投薬量単位形態に関する仕様は、（a）活性化化合物のユニークな特性および実現しようとする詳細な治療効果、および（b）個体の感受性を治療するためのかかる活性化化合物の化合技術に固有の制約によって左右され、かつそれに直接依存する。

20

【0255】

抗体分子の治療または予防有効量の例示的な非限定的範囲は、0.1～30 mg/kg、より好ましくは1～25 mg/kgである。抗PD-1抗体分子の投薬量および治療レジメンは、当業者が決定し得る。特定の実施形態において、抗PD-1抗体分子は、約1～40 mg/kg、例えば1～30 mg/kg、例えば約5～25 mg/kg、約10～20 mg/kg、約1～5 mg/kg、1～10 mg/kg、5～15 mg/kg、10～20 mg/kg、15～25 mg/kgまたは約3 mg/kgの用量で注射によって（例えば、皮下または静脈内に）投与される。投与スケジュールは、例えば、週1回～2、3または4週間に1回で異なり得る。一実施形態において、抗PD-1抗体分子は、1週間おきに約10～20 mg/kgの用量で投与される。

30

【0256】

別の例として、抗体分子の治療または予防有効量の非限定的範囲は、200～500 mg、より好ましくは300～400 mg/kgである。抗PD-1抗体分子の投薬量および治療レジメンは、当業者が決定し得る。特定の実施形態において、抗PD-1抗体分子は、約200 mg～500 mg、例えば約250 mg～450 mg、約300 mg～400 mg、約250 mg～350 mg、約350 mg～450 mgまたは約300 mgもしくは約400 mgの用量（例えば、フラット用量）で注射によって（例えば、皮下または静脈内に）投与される。投与スケジュール（例えば、フラット投与スケジュール）は、例えば、週1回～2、3、4、5または6週間に1回で異なり得る。一実施形態において抗PD-1抗体分子は、約300 mg～400 mgの用量で3週間に1回または4週間に1回投与される。一実施形態において、抗PD-1抗体分子は、約300 mgからの用量で3週間に1回投与される。一実施形態において、抗PD-1抗体分子は、約400 mgからの用量で4週間に1回投与される。一実施形態において、抗PD-1抗体分子は、約300 mgからの用量で4週間に1回投与される。一実施形態において、抗PD-1抗体分子は、約400 mgからの用量で3週間に1回投与される。理論によって拘束されることを望むものではないが、一部の実施形態において、フラット用量または固定用量は、例えば、薬物供給の節約となり、かつ調剤過誤が軽減されるため、患者に有益であり得る。

40

50

【0257】

一部の実施形態において、抗PD-1抗体分子のクリアランス（CL）は、約6～16 mL/h、例えば約7～15 mL/h、約8～14 mL/h、約9～12 mL/hまたは約10～11 mL/h、例えば約8.9 mL/h、10.9 mL/hまたは13.2 mL/hである。

【0258】

一部の実施形態において、抗PD-1抗体分子のCLに対する体重の指数項は、約0.4～0.7、約0.5～0.6または0.7以下、例えば0.6以下または約0.54である。

【0259】

一部の実施形態において、抗PD-1抗体分子の定常状態分布容積（Vss）は、約5～10 V、例えば約6～9 V、約7～8 Vまたは約6.5～7.5 V、例えば約7.2 Vである。

【0260】

一部の実施形態において、抗PD-1抗体分子の半減期は、約10～30日、例えば約15～25日、約17～22日、約19～24日または約18～22日、例えば約20日である。

【0261】

一部の実施形態において、抗PD-1抗体分子のCmin（例えば、80 kgの患者について）は、少なくとも約0.4 μg/mL、例えば少なくとも約3.6 μg/mL、例えば約20～50 μg/mL、例えば約22～42 μg/mL、約26～47 μg/mL、約22～26 μg/mL、約42～47 μg/mL、約25～35 μg/mL、約32～38 μg/mL、例えば約31 μg/mLまたは約35 μg/mLである。一実施形態において、Cminは、抗PD-1抗体分子を約400 mgの用量で4週間に1回受けている患者において決定される。別の実施形態において、Cminは、抗PD-1抗体分子を約300 mgの用量で3週間に1回受けている患者において決定される。特定の実施形態において、Cminは、例えば、SEBエキソビポアッセイでIL-2変化に基づいて決定したとき、抗PD-1抗体分子のEC50より少なくとも約50倍高く、例えば少なくとも約60倍、65倍、70倍、75倍、80倍、85倍、90倍、95倍または100倍、例えば少なくとも約77倍高い。他の実施形態において、Cminは、例えば、SEBエキソビポアッセイでIL-2変化に基づいて決定したとき、抗PD-1抗体分子のEC90より少なくとも5倍高く、例えば少なくとも6倍、7倍、8倍、9倍または10倍、例えば少なくとも約8.6倍高い。

【0262】

抗体分子は、静脈内注入により20 mg/分超、例えば20～40 mg/分および典型的には40 mg/分以上の速度で投与して、約35～440 mg/m²、典型的には約70～310 mg/m²およびより典型的には約110～130 mg/m²の用量に達することができる。実施形態において、約110～130 mg/m²の注入速度が約3 mg/kgのレベルを達成する。他の実施形態において、抗体分子は、静脈内注入により10 mg/分未満、例えば5 mg/分以下の速度で投与して、約1～100 mg/m²、例えば約5～50 mg/m²、約7～25 mg/m²または約10 mg/m²の用量に達することができる。一部の実施形態において、抗体は、約30分の時間をかけて注入される。投薬量の値は、改善しようとする病態のタイプおよび重症度に伴って異なり得ることに留意すべきである。更に、任意の特定の対象について、具体的な投薬量レジメンは、時間の経過に伴って個々の必要性および組成物の投与者または投与監視者の専門的な判断に基づいて調整されなければならないことと、明細書に示される投薬量範囲は、例示に過ぎず、特許請求される組成物の範囲または実施を限定する意図はないことが理解されるべきである。

【0263】

本発明の医薬組成物は、本発明の抗体または抗体部分の「治療有効量」または「予防有

10

20

30

40

50

効量」を含み得る。「治療有効量」は、所望の治療結果を達成するのに必要な投薬量および期間でそれを達成するのに有効な量を指す。修飾抗体または抗体断片の治療有効量は、個体の病状、年齢、性別および体重ならびにその抗体または抗体部分が個体において所望の応答を引き出す能力などの要因に応じて異なり得る。治療有効量は、修飾抗体または抗体断片のいかなる毒性または有害効果にも治療上有益な効果が優るものである。「治療上有効な投薬量」は、好ましくは、測定可能なパラメータ、例えば腫瘍成長速度を未治療の対象と比べて少なくとも約20%、より好ましくは少なくとも約40%、更により好ましくは少なくとも約60%および更により好ましくは少なくとも約80%阻害する。化合物が測定可能なパラメータ、例えば癌を阻害する能力は、ヒト腫瘍における有効性の予測となる動物モデル系で評価することができる。代わりに、組成物のこの特性は、化合物の阻害能力、当業者に公知のアッセイによるインビトロでのかかる阻害を調べることにより評価され得る。

10

【0264】

「予防有効量」は、所望の予防結果を達成するのに必要な投薬量および期間でそれを達成するのに有効な量を指す。典型的には、予防用量は、対象において疾患に先立ちまたは疾患の初期段階で使用されるため、予防有効量は、治療有効量よりも少なくなり得る。

【0265】

また、本明細書に記載される抗体分子を含むキットも本発明の範囲内にある。このキットは、使用説明書；他の試薬、例えば標識、治療用薬剤またはキレート化もしくは他のカップリングに有用な薬剤、標識もしくは治療用薬剤に対する抗体または放射線防護組成物；抗体を投与のために調製するための装置または他の材料；薬学的に許容可能な担体；および対象への投与のための装置または他の材料を含めた1つ以上の他の要素を含み得る。

20

【0266】

併用療法の更なる使用

本明細書に開示される併用、例えば抗PD-1抗体分子には、インビトロおよびインビボ診断上ならびに治療および予防上の有用性がある。例えば、これらの分子は、癌および感染性障害など、種々の障害を処置、予防および／または診断するため、インビトロまたはエキソビボで培養下の細胞またはヒト対象に投与することができる。

【0267】

従って、一態様において、本発明は、対象の免疫応答を修飾する方法であって、本明細書に記載される併用を対象に投与することを含み、それにより対象の免疫応答が修飾される方法を提供する。一実施形態において、免疫応答は、増強、刺激または上方制御される。

30

【0268】

本明細書で使用されるとき、用語「対象」は、異常なPD-1機能によって特徴付けられる障害または病態を有するヒト患者である。

【0269】

本願の文章全体を通じて、本明細書の文章と配列表との間に相違があった場合、本明細書の文章が優先するものとする。

【0270】

40

【表 2】

表 1.
マウス、キメラおよびヒト化抗体分子のアミノ酸およびヌクレオチド配列。抗体分子には、マウス mAb BAP049、キメラ mAb の BAP049-chi および BAP049-chi-Y、およびヒト化 mAb の BAP049-hum01～BAP049-hum16 および BAP049-クローン-A～BAP049-クローン-E が含まれる。重鎖および軽鎖 CDR、重鎖および軽鎖可変領域、ならびに重鎖および軽鎖のアミノ酸およびヌクレオチド配列を示す。

BAP049 重鎖		
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号 6	VH	QVQLQQPGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYWMHWVRQRP GQGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFKNRTSLTVDTSSSTAYMHL ASLTSEDSAVYYCTRWTTGTGAYWGQGLVTVSA
配列番号 7	DNA VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAACCTGGGTCTGAGCTGGTGAGGC CTGGAGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGCAAGGCGTCTGGCTAC ACATTACCACTTACTGGATGCACTGGGTGAGGCAGAGGC CTGGACAAGGCCTTGAGTGGATTGGAAATATTTATCCTGGT ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAAAACAGGA CCTCACTGACTGTAGACACATCCTCCACCACAGCCTACATG CACCTCGCCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTA CTGTACAAGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGC CAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA
配列番号 8	VH	QVQLQQSGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYWMHWVRQRP GQGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFKNRTSLTVDTSSSTAYMHL ASLTSEDSAVYYCTRWTTGTGAYWGQGLVTVSA
配列番号 9	DNA VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGGTCTGAGCTGGTGAGGC CTGGAGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGCAAGGCGTCTGGCTAC ACATTACCACTTACTGGATGCACTGGGTGAGGCAGAGGC CTGGACAAGGCCTTGAGTGGATTGGAAATATTTATCCTGGT ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAAAACAGGA CCTCACTGACTGTAGACACATCCTCCACCACAGCCTACATG CACCTCGCCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTA CTGTACAAGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGC CAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA

10

20

30

【 0 2 7 1 】

【表 3】

BAP049 軽鎖		
配列番号 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
配列番号 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
配列番号 12 (Kabat)	LCDR3	QNDYSPCT
配列番号 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
配列番号 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号 15 (Chothia)	LCDR3	DYSPC
配列番号 16	VL	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWY QQKPGQPPKLLIFWASTRESGVPDRFTGSGSVTDFTLTISVQA EDLAVYYCQNDYSPCTFGGGTKLEIK
配列番号 17	DNA VL	GACATTGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGACTGTGAC AGCAGGAGAGAAGGTCACTATGAGCTGCAAGTCCAGTCAG AGTCTGTGTAGACAGTGGAAATCAAAAGAAGTTCTTGACCTG GTACCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCTAAACTGTTGATC TTCTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTGATCGCTT CACAGGCAGTGGATCTGTAAACAGATTTCACTCTCACCATCA GCAGTGTGCAGGCTGAAGACCTGGCAGTTTATTACTGTCAG AATGATTATAGTTATCCGTGCACGTTTCGGAGGGGGGACCA AGCTGGAATAAAAA
BAP049-chi 重鎖		
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号 18	VH	QVQLQQPGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYWMHWVRQRP GQGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFKNRTSLTVDTSSTTAYMHL ASLTSEDSAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
配列番号 19	DNA VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAGCCTGGGTCTGAGCTGGTGAGGC CTGGAGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGCAAGGCGTCTGGCTAC ACATTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGAGGCAGAGGC CTGGACAAGGCCTTGAGTGGATTGGAAATATTTATCCTGGT ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAAAACAGGA CCTCACTGACTGTAGACACATCCTCCACCACAGCCTACATG CACCTCGCCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTA CTGTACAAGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGC CAGGGCACCAACCGTGACCGTGTCTCTCC

10

20

30

【 0 2 7 2 】

【表 4】

配列番号 20	HC	QVQLQQPGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYWMHWVRQRP GQGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFKNRTSLTVDTSSTTAYMHL ASLTSEDSAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTITVTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCTVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK	10
配列番号 21	DNA 重鎖	CAGGTCCAGCTGCAGCAGCCTGGGTCTGAGCTGGTGAGGC CTGGAGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGCAAGGCGTCTGGCTAC ACATTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGAGGCAGAGGC CTGGACAAGGCCTTGAGTGGATTGGAATATTTATCCTGGT ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAAAACAGGA CCTCACTGACTGTAGACACATCCTCCACCACAGCCTACATG CACCTCGCCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTA CTGTACAAGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGC CAGGGCACCAACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCAAGGC CCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCT CCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTA CTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCC TGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTC CAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTAGAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGT CCAAATATGGTCCCCCATGCCACCGTGCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCCCCAAAACC CAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACGT GCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCA GTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCC AAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACC GTGTGGTCAGCGTCTCACCCTGCTGCACCAGGACTGGCTG AACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGCC TCCCGTCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG GCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCC CAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCC TGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTG GGAGAGCAATGGGCAGCCGAGGAACAACACTACAAGACCAC GCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACA GCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGA ATGTCTTCTCATGTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA	20 30

【 0 2 7 3 】

【表 5】

配列番号 22	VH	QVQLQQSGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYWMHWVRQRP GQGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFKNRTSLTVDTSSTTAYMHL ASLTSEDSAVYYCTRWTGTGAYWGQGTTVTVSS
配列番号 23	DNA VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGGTCTGAGCTGGTGAGGC CTGGAGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGCAAGGCGTCTGGCTAC ACATTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGAGGCAGAGGC CTGGACAAGGCCTTGAGTGGATTGGAAATATTTATCCTGGT ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAAAACAGGA CCTCACTGACTGTAGACACATCCTCCACCACAGCCTACATG CACCTCGCCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTA CTGTACAAGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGC CAGGGCACCAACCGTGACCGTGTCTCTCC
配列番号 30	HC	QVQLQQSGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYWMHWVRQRP GQGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFKNRTSLTVDTSSTTAYMHL ASLTSEDSAVYYCTRWTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTP EVTCTVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

10

20

【 0 2 7 4 】

【表 6】

		CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGGTCTGAGCTGGTGAGGC CTGGAGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGCAAGGCGTCTGGCTAC ACATTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGAGGCAGAGGC CTGGACAAGGCCTTGAGTGGATTGGAAATATTTATCCTGGT ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAAAACAGGA CCTCACTGACTGTAGACACATCCTCCACCACAGCCTACATG CACCTCGCCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTA CTGTACAAGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGC CAGGGCACCAACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCAAGGG CCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCT CCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTA CTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCC TGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCTC CAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTAGAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGT CCAAATATGGTCCCCCATGCCACCGTGCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCAAAACC CAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACGT GCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCA GTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCC AAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACC GTGTGGTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTG AACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGCC TCCCGTCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG GCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCC CAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACCGCTGACCTGCC TGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTG GGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACATAAGACCAC GCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACA GCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGA ATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
配列番号 31	DNA 重鎖	
BAP049-chi 軽鎖		
配列番号 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
配列番号 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
配列番号 12 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPCT
配列番号 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
配列番号 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号 15 (Chothia)	LCDR3	DYSYPC

10

20

30

【 0 2 7 5 】

【表 7】

配列番号 24	VL	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLDSGNQKNFLT WYQQKPGQPPKLLIFWASTRESGVDPDRFTGSGSVTDFTLTISSVQA EDLAVYYCQNDYSYPCTFGQGTKVEIK
配列番号 25	DNA VL	GACATTGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGACTGTGAC AGCAGGAGAGAAGGTCACTATGAGCTGCAAGTCCAGTCAG AGTCTGTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACCTG GTACCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCTAAACTGTTGATC TTCTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTGATCGCTT CACAGGCAGTGGATCTGTAACAGATTTCACTCTCACCATCA GCAGTGTGCAGGCTGAAGACCTGGCAGTTTATTACTGTCAG AATGATTATAGTTATCCGTGCACGTTTCGGCCAAGGGACCAA GGTGGAATCAAA
配列番号 26	LC	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLDSGNQKNFLT WYQQKPGQPPKLLIFWASTRESGVDPDRFTGSGSVTDFTLTISSVQA EDLAVYYCQNDYSYPCTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVCLNNFYPRKAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
配列番号 27	DNA 軽鎖	GACATTGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGACTGTGAC AGCAGGAGAGAAGGTCACTATGAGCTGCAAGTCCAGTCAG AGTCTGTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACCTG GTACCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCTAAACTGTTGATC TTCTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTGATCGCTT CACAGGCAGTGGATCTGTAACAGATTTCACTCTCACCATCA GCAGTGTGCAGGCTGAAGACCTGGCAGTTTATTACTGTCAG AATGATTATAGTTATCCGTGCACGTTTCGGCCAAGGGACCAA GGTGGAATCAAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCA TCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTCC TCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGC CAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGT AACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACA GCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGC AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACC CATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACA GGGAGAGTGT
BAP049-chi-Y 重鎖		
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号 18	VH	QVQLQQPGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYWMHWVRQRP GQGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFKNRTSLTVDTSSTTAYMHL ASLTSEDSAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTITVTVSS

10

20

30

【 0 2 7 6 】

【表 8】

配列番号 19	DNA VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAGCCTGGGTCTGAGCTGGTGAGGC CTGGAGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGCAAGGCGTCTGGCTAC ACATTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGAGGCAGAGGC CTGGACAAGGCCTTGAGTGGATTGGAAATATTTATCCTGGT ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAAAACAGGA CCTCACTGACTGTAGACACATCCTCCACCACAGCCTACATG CACCTCGCCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTA CTGTACAAGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGC CAGGGCACCAACCGTGACCGTGTCTCTCC
配列番号 20	HC	QVQLQQPGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYWMHWVRQRP GQGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFKNRTSLTVDTSSTTAYMHL ASLTSEDSAVYYCTRWTTGTGAYWGQTTVTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTP EVTCTVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号 21	DNA 重鎖	CAGGTCCAGCTGCAGCAGCCTGGGTCTGAGCTGGTGAGGC CTGGAGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGCAAGGCGTCTGGCTAC ACATTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGAGGCAGAGGC CTGGACAAGGCCTTGAGTGGATTGGAAATATTTATCCTGGT ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAAAACAGGA CCTCACTGACTGTAGACACATCCTCCACCACAGCCTACATG CACCTCGCCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTA CTGTACAAGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGC CAGGGCACCAACCGTGACCGTGTCTCTCCGCTTCCACCAAGGG CCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCT CCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTA CTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAGTCAAGGCGCC TGACCAGCGGCGTGACACACCTTCCCGGCTGTCTTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTC CAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTAGAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGT CCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCCCCAAAACC CAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACAGT GCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCA GTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCC AAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACC GTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTG AACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGCC TCCCGTCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG GCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCC CAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACCGCTGACCTGCC TGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCTGAGAGTG GGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAACAAGACCAC GCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACA GCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGA ATGTCTTCTCATGTCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA

10

20

30

40

【表 9】

配列番号 22	VH	QVQLQQSGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYWMHWVRQRP GQGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFKNRTSLTVDTSSTTAYMHL ASLTSEDSAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTITVTVSS
配列番号 23	DNA VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGGTCTGAGCTGGTGAGGC CTGGAGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGCAAGGCGTCTGGCTAC ACATTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGAGGCAGAGGC CTGGACAAGGCCTTGAGTGGATTGGAAATATTTATCCTGGT ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAAAACAGGA CCTCACTGACTGTAGACACATCCTCCACCACAGCCTACATG CACCTCGCCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTA CTGTACAAGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGC CAGGGCACCAACCGTGACCGTGTCTCTCC
配列番号 30	HC	QVQLQQSGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYWMHWVRQRP GQGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFKNRTSLTVDTSSTTAYMHL ASLTSEDSAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTITVTVSSATKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCTVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号 31	DNA 重鎖	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGGTCTGAGCTGGTGAGGC CTGGAGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGCAAGGCGTCTGGCTAC ACATTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGAGGCAGAGGC CTGGACAAGGCCTTGAGTGGATTGGAAATATTTATCCTGGT ACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAAAACAGGA CCTCACTGACTGTAGACACATCCTCCACCACAGCCTACATG CACCTCGCCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTA CTGTACAAGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGC CAGGGCACCAACCGTGACCGTGTCTCTCCGCTTCCACCAAGGG CCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCT CCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTA CTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACACTCAGGCGCC TGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTC CAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTAGAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGT CCAAATATGGTCCCCCATGCCACCGTGCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCCCCAAAACC CAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACAGT GCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCA GTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCC AAGACAAAGCCGCGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACC GTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTG AACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGCC TCCCGTCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG GCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCC CAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCC TGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTG GGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACATAAGACCAC GCCTCCCGTGTCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACA GCAGGCTAACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGA ATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAA

10

20

30

40

【表 10】

BAP049-chi-Y 軽鎖		
配列番号 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
配列番号 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
配列番号 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
配列番号 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
配列番号 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
配列番号 34	VL	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWY QQKPGQPPKLLIFWASTRESGVPDRFTGSGSVTDFLTIISSVQA EDLAVYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
配列番号 35	DNA VL	GACATTGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGACTGTGAC AGCAGGAGAGAAGGTCACTATGAGCTGCAAGTCCAGTCAG AGTCTGTTAGACAGTGGAATCAAAAGAACTTCTTGACCTG GTACCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCTAAACTGTTGATC TTCTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTGATCGCTT CACAGGCAGTGGATCTGTAACAGATTTCACTCTCACCATCA GCAGTGTGCAGGCTGAAGACCTGGCAGTTTATTACTGTCAG AATGATTATAGTTATCCGTACACGTTTCGGCCAAGGGACCAA GGTGAAATCAAA
配列番号 36	LC	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWY QQKPGQPPKLLIFWASTRESGVPDRFTGSGSVTDFLTIISSVQA EDLAVYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
配列番号 37	DNA 軽鎖	GACATTGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGACTGTGAC AGCAGGAGAGAAGGTCACTATGAGCTGCAAGTCCAGTCAG AGTCTGTTAGACAGTGGAATCAAAAGAACTTCTTGACCTG GTACCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCTAAACTGTTGATC TTCTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTGATCGCTT CACAGGCAGTGGATCTGTAACAGATTTCACTCTCACCATCA GCAGTGTGCAGGCTGAAGACCTGGCAGTTTATTACTGTCAG AATGATTATAGTTATCCGTACACGTTTCGGCCAAGGGACCAA GGTGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCA TCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTCC TCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGC CAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGT AACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACA GCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGC AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACC CATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACA GGGAGAGTGT

10

20

30

【表 1 1】

BAP049-hum01 重鎖		
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQAT GQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQGTITVTVSS
配列番号 39	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGC CCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTCTGGCTAC ACATTCACTACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCCAC TGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTA CTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTC ACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGG AGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTA CTGTACAAGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGC CAGGGCACCAACCGTGACCGTGTCTCC
配列番号 40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQAT GQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQGTITVTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWSNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCTVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK
配列番号 41	DNA 重鎖	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGC CCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTCTGGCTAC ACATTCACTACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCCAC TGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTA CTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTC ACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGG AGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTA CTGTACAAGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGC CAGGGCACCAACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCAAGGG CCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCT CCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTA CTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGAACTCAGGCGCCC TGACCAGCGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTC CAGCAGCTTGCGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTAGAT CACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGT CCAAATATGGTCCCCCATGCCACCGTGCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCCCCAAAACC CAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGT GCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCGAGGTCCA GTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCC AAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACC GTGTGGTCAGCGTCTCACCCTGCTGCACAGGAGTGGCTG AACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCC TCCCGTCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG GCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACACCTGCCCCATCC CAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCC TGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTG GGAGAGCAATGGGACGCGGAGAACAACTACAAGACCAC GCCTCCCGTGTGGTGGTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACA GCAGGCTAACCGTGACAAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGA ATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA

10

20

30

40

【表 1 2】

BAP049-hum01 軽鎖		
配列番号 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
配列番号 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
配列番号 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
配列番号 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
配列番号 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
配列番号 42	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPD DFATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
配列番号 43	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTC TCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAAGTCCAGTCAG AGTCTGTTAGACAGTGGAATCAAAAGAACTTCTTGACCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCATCAAGGTTT AGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACCTCTCACCATCA GCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGTCAG AATGATTATAGTTATCCGTACACGTTTCGGCCAAGGGACCAA GGTGGAATCAAA
配列番号 44	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPD DFATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
配列番号 45	DNA 軽鎖	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTC TCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAAGTCCAGTCAG AGTCTGTTAGACAGTGGAATCAAAAGAACTTCTTGACCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCATCAAGGTTT AGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACCTCTCACCATCA GCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGTCAG AATGATTATAGTTATCCGTACACGTTTCGGCCAAGGGACCAA GGTGGAATCAAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCA TCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGC TCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGC CAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGT AACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACA GCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGC AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACC CATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACA GGGAGAGTGT

10

20

30

【表 1 3】

BAP049-hum02 重鎖		
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQAT GQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMEL SSLRSEDТАVYYCTRWTTGTGAYWGQGTТVTVSS
配列番号 39	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGC CCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTAC ACATTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCCAC TGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTA CTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTC ACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGG AGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTA CTGTACAAGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGC CAGGGCACCAACCGTGACCGTGTCTCTCC
配列番号 40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQAT GQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMEL SSLRSEDТАVYYCTRWTTGTGAYWGQGTТVTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTP EVTСVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

10

20

【 0 2 8 2 】

【表 1 4】

		GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGC CCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTAC ACATTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCCAC TGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTA CTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTC ACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGG AGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTA CTGTACAAGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCAAGGG CCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCT CCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTA CTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAATCAGGCGCCC TGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCTC CAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGATAGT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGT CCAAATATGGTCCCCCATGCCACCGTGCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCTCCCCCAAAACC CAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACGT GCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCA GTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCC AAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACC GTGTGGTCAGCGTCTCACCCTGCTGACCAAGGACTGGCTG AACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGCC TCCCGTCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG GCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCC CAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCC TGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTG GGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCAC GCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACA GCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGA ATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
配列番号 41	DNA 重鎖	
BAP049-hum02 軽鎖		
配列番号 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
配列番号 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
配列番号 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
配列番号 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
配列番号 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
配列番号 46	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRESGIPPRFSGSGYGTDFLTINNIESE DAAYYFCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK

10

20

30

【 0 2 8 3 】

【表 15】

配列番号 47	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATC TGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCAAGTCCAGTCAG AGTCTGTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGATCCCACCTCGATT AGTGGCAGCGGGTATGGAACAGATTTTACCCTCACAATTA ATAACATAGAATCTGAGGATGCTGCATATTACTTCTGTCAG AATGATTAT ³ AGTTATCCGTACACGTTCCGCCAAGGGACCAA GGTGGAAATCAAA
配列番号 48	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKSSQSLDSGNQKNFLT WYQ QKPGQAPRLLIYWASTRESGIPRFSGSGYGTDFLT INNIESE DAAYYFCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVCLLNFPYFPAKVKVQWVDNALQSGNSQESVTE QDSKDYSLSSLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
配列番号 49	DNA 軽鎖	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATC TGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCAAGTCCAGTCAG AGTCTGTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGATCCCACCTCGATT AGTGGCAGCGGGTATGGAACAGATTTTACCCTCACAATTA ATAACATAGAATCTGAGGATGCTGCATATTACTTCTGTCAG AATGATTATAGTTATCCGTACACGTTCCGCCAAGGGACCAA GGTGGAAATCAAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCA TCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGC TCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGC CAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGT AACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACA GCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGC AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACC CATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACA GGGAGAGTGT
BAP049-hum03 重鎖		
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号 50	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWIRQSPS RGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNRFTISRDNKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQGTTVTVSS
配列番号 51	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGC CCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTAC ACATTACCACTTACTGGATGCACTGGATCAGGCAGTCCCC ATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGTAATATTATCCTGGTA CTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAACAGATTC ACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTTCA AATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGATTAC TGTACAAGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCC AGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCC

10

20

30

40

【表 1 6】

配列番号 52	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWIRQSPS RGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSV FPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNV DHKPSNTKV DKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSC SVMHEALHNYHTQKSLSLSLGK	10
配列番号 53	DNA 重鎖	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGC CCGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTAC ACATTCACCACTTACTGGATGCACTGGATCAGGCAGTCCCC ATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGTA CTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAACAGATT ACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTTCA AATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTAC TGTACAAGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCC AGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCAAGGGC CCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTC CGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTAC TTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCT CAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC AGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATC ACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTC CAAATATGGTCCCCCATGCCACCGTGCCAGCACCTGAGT TCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCTCCCCCAAAACCC AAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACAGTG CGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCGAGGTCCAG TTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCTCACCCTGCTGACCAAGGACTGGCTGA ACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGCCT CCCGTCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGG CAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCC AGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGG GAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAAGACACG CCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAG CAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAA TGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACC ACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA	20 30

【 0 2 8 5 】

【表 17】

BAP049-hum03 軽鎖		
配列番号 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
配列番号 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
配列番号 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
配列番号 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
配列番号 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
配列番号 46	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRESGIPPRFSGSGYGTDFLTINNIESE DAAYYFCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
配列番号 47	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATC TGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCAAGTCCAGTCAG AGTCTGTTAGACAGTGGAATCAAAAGAACTTCTTGACCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGATCCCACCTCGATT AGTGGCAGCGGGTATGGAACAGATTTTACCCTCACAATTA ATAACATAGAATCTGAGGATGCTGCATATTACTTCTGTCAG AATGATTATAGTTATCCGTACACGTTCCGCCAAGGGACCAA GGTGGAATCAAA
配列番号 48	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRESGIPPRFSGSGYGTDFLTINNIESE DAAYYFCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDYSTYLSSTLTLSKADYEHKVKYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
配列番号 49	DNA 軽鎖	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATC TGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCAAGTCCAGTCAG AGTCTGTTAGACAGTGGAATCAAAAGAACTTCTTGACCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGATCCCACCTCGATT AGTGGCAGCGGGTATGGAACAGATTTTACCCTCACAATTA ATAACATAGAATCTGAGGATGCTGCATATTACTTCTGTCAG AATGATTATAGTTATCCGTACACGTTCCGCCAAGGGACCAA GGTGGAATCAAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCA TCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTCC TCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGC CAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGT AACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACA GCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGC AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACC CATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACA GGGAGAGTGT
BAP049-hum04 重鎖		
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号 50	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWIRQSPS RGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNRFTISRDNKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQGTITVTVSS

【表 18】

配列番号 51	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGC CCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTAC ACATTCACTACTTACTGGATGCACTGGATCAGGCAGTCCCC ATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGTA CTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAACAGATTC ACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTTCA AATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTAC TGTACAAGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCC AGGGCACCAACCGTGACCGTGTCTCTCC
配列番号 52	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWIRQSPS RGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQTTVTVSSASTKGPSV FPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNGALTSQVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKV DKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST YRVVSVLTVHLQDNLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLGLK
配列番号 53	DNA 重鎖	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGC CCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTAC ACATTCACTACTTACTGGATGCACTGGATCAGGCAGTCCCC ATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGTA CTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAACAGATTC ACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTTCA AATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTAC TGTACAAGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCC AGGGCACCAACCGTGACCGTGTCTCTCCGCTTCCACCAAGGGC CCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTC CGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTAC TTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGCTCCT CAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCTGCCCCTCC AGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATC ACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTC CAAATATGGTCCCCCATGCCACCGTGCCAGCACCTGAGT TCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCCCCAAAACCC AAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACCGTG CGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCGAGGTCCAG TTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCTCACCCTGCTGCACAGGACTGGCTGA ACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCAACAAAGGCCT CCCGTCTCTCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGG CAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCC AGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGG GAGAGCAATGGGCAGCCGAGAGCAACTACAAGACCACG CCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAG CAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAA TGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACC ACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA

10

20

30

40

【表 1 9】

BAP049-hum04 軽鎖		
配列番号 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
配列番号 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
配列番号 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
配列番号 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
配列番号 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
配列番号 54	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQ QKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISLQPE DIATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
配列番号 55	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTC TCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAAGTCCAGTCAG AGTCTGTTAGACAGTGGAATCAAAAGAACTTCTTGACCTG GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATC TATTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTACCATCA GCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAG AATGATTATAGTTATCCGTACACGTTCCGCCAAGGGACCAA GGTGGAATCAAA
配列番号 56	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQ QKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISLQPE DIATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKSDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
配列番号 57	DNA 軽鎖	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTC TCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAAGTCCAGTCAG AGTCTGTTAGACAGTGGAATCAAAAGAACTTCTTGACCTG GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATC TATTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTACCATCA GCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAG AATGATTATAGTTATCCGTACACGTTCCGCCAAGGGACCAA GGTGGAATCAAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCA TCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGC TCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGC CAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGT AACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACA GCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGC AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACC CATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACA GGGAGAGTGT

10

20

30

【表 2 0】

BAP049-hum05 重鎖		
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQAT GQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTITVTVSS
配列番号 39	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGC CCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTAC ACATTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCCAC TGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTA CTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTC ACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGG AGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTA CTGTACAAGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGC CAGGGCACCAACCGTGACCGTGTCTCTCC
配列番号 40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQAT GQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTITVTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDPKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTQVQLQDGLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSMVHEALHNHYT QKSLSLSLGK

10

20

【 0 2 8 9 】

【表 2 1】

配列番号 41	DNA 重鎖	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGC CCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTAC ACATTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCCAC TGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTA CTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTC ACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGG AGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTA CTGTACAAAGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGC CAGGGCACCAACCGTGACCGTGTCTCCCTCCGCTTCCACCAAGGG CCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCT CCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTA CTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACCTCAGGCGCCC TGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCTC CAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTAGAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGT CCAAATATGGTCCCCCATGCCACCGTGCCCGACGACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCAAAACC CAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACGT GCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCA GTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCC AAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACC GTGTGGTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCAAGGACTGGCTG AACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGCC TCCCGTCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG GCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCC CAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCC TGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTG GGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACATAAGACCAC GCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCTCTACA GCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGA ATGCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP049-hum05 軽鎖		
配列番号 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
配列番号 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
配列番号 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
配列番号 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
配列番号 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
配列番号 54	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQ QKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFITSLQPE DIATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
配列番号 55	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCGTCTTTGTC TCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAAGTCCAGTCAG AGTCTGTTAGACAGTGGAATCAAAAGAACTTCTTGACCTG GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATC TATTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACCATCA GCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAG AATGATTATAGTTATCCGTACACGTTTCGGCCAAGGGACCAA GGTGGAATCAAA

10

20

30

40

【表 2 2】

配列番号 56	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDSDGNQKNFLTWYQ QKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTTISSLQPE DIATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
配列番号 57	DNA 軽鎖	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCTGTCTTTGTC TCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAAGTCCAGTCAG AGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACCTG GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATC TATTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACCATCA GCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAG AATGATTATAGTTATCCGTACACGTTTCGGCCAAGGGACAA GGTGGAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCA TCTTCCC GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCC TCTGTTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGC CAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGT AACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACA GCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGC AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACC CATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACA GGGGAGAGTGT
BAP049-hum06 重鎖		
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQAT GQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQGTITVTVSS
配列番号 39	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGC CCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTAC ACATTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCCAC TGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTA CTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTC ACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGG AGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTA CTGTACAAGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGC CAGGGCACCAACCGTGACCGTGTCTCTCC
配列番号 40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQAT GQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQGTITVTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCTVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

10

20

30

40

【表 2 3】

		GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGC CCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTAC ACATTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCCAC TGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTA CTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTC ACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGG AGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTA CTGTACAAGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCAAGGG CCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCT CCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTA CTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACCTCAGGCGCCC TGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTC CAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTAGAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGT CCAAATATGGTCCCCCATGCCACCGTGCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCCCCAAAACC CAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACAGT GCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCA GTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCC AAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACC GTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCCTGCACCAAGACTGGCTG AACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGCC TCCCGTCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG GCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCC CAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCC TGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTG GGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACATAAGACCAC GCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACA GCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGA ATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAG	10
配列番号 41	DNA 重鎖		
BAP049-hum06 軽鎖			
配列番号 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLDSGNQKNFLT	
配列番号 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES	
配列番号 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT	
配列番号 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLDSGNQKNF	20
配列番号 14 (Chothia)	LCDR2	WAS	
配列番号 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY	
配列番号 58	VL	DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCKSSQSLDSGNQKNFLT QKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFISSLEAE DAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK	
配列番号 59	DNA VL	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCCCGTCAC CCCTGGAGAGCCGCGCTCCATCTCCTGCAAGTCCAGTCAGA GTCTGTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACCTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTA TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTCA GTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTACCTTTACCATCAGT AGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAGA ATGATTATAGTTATCCGTACACGTTCCGCCAAGGGACCAAG GTGGAAATCAAA	40

【表 2 4】

配列番号 60	LC	DIVMTQTPLSLPVTTPGEPASISCKSSQSLLD SGNQKNFLT WYQ QKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFITSSLEAE DAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
配列番号 61	DNA 軽鎖	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCCCGTCAC CCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAAGTCCAGTCAGA GTCTGT TAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACCTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTA TTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTCA GTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTACCTTTACCATCAGT AGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAGA ATGATTATAGTTATCCGTACACGTTTCGGCCAAGGGACCAAG GTGGAATCAAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCT CTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTA ACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAG CACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCA GACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCC ATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAG GGGAGAGTGT
BAP049-hum07 重鎖		
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQAT QGQLEWMGNIPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMEL SSLRSED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGT TVTVSS
配列番号 39	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGC CCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTAC ACATTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCCAC TGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTA CTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTC ACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGG AGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTA CTGTACAAGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGC CAGGGCACCAACCGTGACCGTGCCTCC
配列番号 40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQAT QGQLEWMGNIPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMEL SSLRSED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGT TVTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTK VDKRVESKYGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT P EVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLT VLVHQLDNLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

10

20

30

40

【表 2 5】

		GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGC CCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTAC ACATTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCCAC TGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTA CTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTC ACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGG AGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTA CTGTACAAGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCAAGGG CCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCT CCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTA CTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCC TGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCTC CAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTAGAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGT CCAAATATGGTCCCCCATGCCACCGTGCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCTCCCCAAAAACC CAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACAGT GCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCA GTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCC AAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACC GTGTGGTCAGCGTCTCACCCTGCTGACCAAGGACTGGCTG AACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGCC TCCCGTCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG GCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCC CAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCC TGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTG GGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACATAAGACCAC GCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACA GCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGA ATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAA
配列番号 41	DNA 重鎖	
BAP049-hum07 軽鎖		
配列番号 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
配列番号 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
配列番号 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
配列番号 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
配列番号 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
配列番号 62	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLT WYQ QKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFFTISSLEAE DAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
配列番号 63	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTC TCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAAGTCCAGTCAG AGTCTGTTAGACAGTGGAATCAAAAGAACTTCTTGACCTG GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATC TATTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCCTCGAGGTT CAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTACCTTTACCATCA GTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCA GAATGATTATAGTTATCCGTACACGTTCCGCCAAGGGACCA AGGTGGAAATCAAA

10

20

30

40

【表 2 6】

配列番号 64	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDSDGNQKNFLTWYQ QKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFFTISSLEAE DAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVCLLNIFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
配列番号 65	DNA 軽鎖	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTC TCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAAGTCCAGTCAG AGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACCTG GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATC TATTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTT CAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTTTACCATCA GTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCA GAATGATTATAGTTATCCGTACACGTTCCGGCCAAGGGACCA AGGTGGAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTG CTCTGTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGG CCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGG TAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAG CAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAC CCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP049-hum08 重鎖		
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号 50	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTFTTYWMHWIRQSPS RGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNRFTISRDNKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQGTITVTVSS
配列番号 51	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGC CCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTAC ACATTCACCACTTACTGGATGCACTGGATCAGGCAGTCCCC ATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGTA CTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAACAGATTC ACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTTCA AATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTAC TGTACAAGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCC AGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
配列番号 52	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTFTTYWMHWIRQSPS RGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNRFTISRDNKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQGTITVTVSSASTKGPSV FPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPHKPSNTKV DKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKG QPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

10

20

30

40

【表 27】

		GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGC CCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTAC ACATTCACCACTTACTGGATGCACTGGATCAGGCAGTCCCC ATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGTA CTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAACAGATT ACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTTCA AATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTAC TGTACAAGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCC AGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCAAGGGC CCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTC CGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTAC TTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCT CAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC AGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATC ACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTC CAAATATGGTCCCCCATGCCACCGTGCCCAGCACCTGAGT TCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCTGTTCCCCCAAACCC AAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACGCTG CGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAG TTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCTCACCCTGCTGCACCAGGACTGGCTGA ACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGCCT CCCGTCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGG CAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCC AGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGACCT GGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGG GAGAGCAATGGGCAGCCGAGGAGAACAACTACAAGACCACG CCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAG CAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAA TGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACC ACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
配列番号 53	DNA 重鎖	
BAP049-hum08 軽鎖		
配列番号 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
配列番号 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
配列番号 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
配列番号 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
配列番号 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
配列番号 66	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSGNQKNFLT WYQ QKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTF TISLEAE DAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK

10

20

30

【表 28】

配列番号 67	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTGTGAC TCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGTCCAGTCAG AGTCTGTTAGACAGTGGAATCAAAAGAACTTCTTGACCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTT AGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTACCTTTACCATCAG TAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAG AATGATTATAGTTATCCGTACACGTTTCGGCCAAGGGACCAA GGTGGAATCAAA
配列番号 68	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLDQSGNQKNFLT WYQ QKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFFTIS LEAE DAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFI PPSDEQ LKSGTASVVCLLNFPYAPRAKVKVQWVDNALQSG NSQESVTE QDSKSDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTK SFNRGEC
配列番号 69	DNA 軽鎖	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTGTGAC TCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGTCCAGTCAG AGTCTGTTAGACAGTGGAATCAAAAGAACTTCTTGACCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTT AGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTACCTTTACCATCAG TAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAG AATGATTATAGTTATCCGTACACGTTTCGGCCAAGGGACCAA GGTGGAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCA TCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTCC TCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGC CAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGT AACTCCAGAGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACA GCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGC AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACC CATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACA GGGGAGAGTGT
BAP049-hum09 重鎖		
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQAT GQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMEL SSLRSEDYAVYYCTRWTGTGAYWGQGTITVTVSS
配列番号 39	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGC CCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTCTGGCTAC ACATTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCCAC TGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTA CTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTC ACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGG AGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTA CTGTACAAGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGC CAGGGCACCAACCGTGACCGTGTCTCTCC

【0297】

【表 2 9】

配列番号 40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTTTYWMHWVRQAT GQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMEL SSLRSEDNAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTITVTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCTVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK	10
配列番号 41	DNA 重鎖	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGC CCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTCTGGCTAC ACATTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCCAC TGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTA CTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTC ACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGG AGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTATTA CTGTACAAAGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGC CAGGGCACCAACCGTGACCGTGTCTCCTCCGCTTCCACCAAGG CCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCT CCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTA CTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCC TGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCTC CAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTAGAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGT CCAAATATGGTCCCCCATGCCACCGTGCCAGCAGCTGAG TTCCTGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCTCCCCCAAAACC CAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACGT GCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCA GTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCC AAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACC GTGTGGTCAGCGTCTCACCCTGCACCAAGGACTGGCTG AACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGCC TCCCGTCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG GCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCC CAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCC TGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTG GGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACATAAGACCAC GCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACA GCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGA ATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAA	20 30
BAP049-hum09 軽鎖			
配列番号 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT	
配列番号 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES	
配列番号 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT	
配列番号 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF	
配列番号 14 (Chothia)	LCDR2	WAS	
配列番号 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY	40

【表 3 0】

配列番号 66	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLDSGNQKNFLTWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFITISLEAE DAATYYCQNDYSYPYTFGQGKVEIK
配列番号 67	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTGTGAC TCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGTCCAGTCAG AGTCTGTAGACAGTGGAATCAAAAGAACTTCTTGACCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCT ATTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTT AGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTACCTTTACCATCAG TAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAG AATGATTATAGTTATCCGTACACGTTTCGGCCAAGGGACCAA GGTGGAAATCAAA
配列番号 68	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLDSGNQKNFLTWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFITISLEAE DAATYYCQNDYSYPYTFGQGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
配列番号 69	DNA 軽鎖	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTGTGAC TCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGTCCAGTCAG AGTCTGTAGACAGTGGAATCAAAAGAACTTCTTGACCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCT ATTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTT AGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTACCTTTACCATCAG TAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAG AATGATTATAGTTATCCGTACACGTTTCGGCCAAGGGACCAA GGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCA TCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGGC TCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGC CAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGT AACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACA GCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGC AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACC CATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACA GGGGAGAGTGT
BAP049-hum10 重鎖		
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号 50	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWIRQSPS RGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNRFTISRDNKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQGTITVTVSS

10

20

30

【表 3 1】

配列番号 51	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGC CCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTAC ACATTCACCACTTACTGGATGCACTGGATCAGGCAGTCCCC ATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGTA CTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAACAGATT ACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTTCA AATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTAC TGTACAAGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCC AGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
配列番号 52	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWIRQSPS RGLEWLGNIPGTGGSNFDEKFKNRFTISRDNKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQTTVTVSSASTKGPSV FPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKV DKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST YRVVSVLTVHLQDNLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKG QPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号 53	DNA 重鎖	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGC CCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTAC ACATTCACCACTTACTGGATGCACTGGATCAGGCAGTCCCC ATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGTA CTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAACAGATT ACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTTCA AATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTAC TGTACAAGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCC AGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCCGCTTCCACCAAGGGC CCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTC CGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTAC TTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTTGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTTACAGTCTCT CAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC AGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATC ACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGCTGTAGTGC CAAATATGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCAGCACCTGAGT TCCTGGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCCCCAAAACCC AAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACAGTG CGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCGAGGTCCAG TTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGA ACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGCCT CCCGTCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGG CAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCC AGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGG GAGAGCAATGGGCAGCCGAGAGCAACTACAAGACCACG CCTCCCGTGTCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAG CAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAA TGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACC ACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA

10

20

30

40

【0 3 0 0】

【表 3 2】

BAP049-hum10 軽鎖		
配列番号 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
配列番号 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
配列番号 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
配列番号 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
配列番号 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
配列番号 70	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAE DAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
配列番号 71	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCTGTCTTTGTC TCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAAGTCCAGTCAG AGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTT AGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTACCTTTACCATCAG TAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAG AATGATTATAGTTATCCGTACACGTTTCGGCCAAGGGACCAA GGTGAAATCAAA
配列番号 72	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAE DAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDYSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
配列番号 73	DNA 軽鎖	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCTGTCTTTGTC TCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAAGTCCAGTCAG AGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTT AGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTACCTTTACCATCAG TAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAG AATGATTATAGTTATCCGTACACGTTTCGGCCAAGGGACCAA GGTGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCA TCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTCC TCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGC CAAAGTACAGTGGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGT AACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACA GCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGC AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACC CATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACA GGGGAGAGTGT
BAP049-hum11 重鎖		
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY

10

20

30

40

【表 3 3】

配列番号 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQAT GQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTITVTVSS
配列番号 39	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGC CCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTAC ACATTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCCAC TGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTA CTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTC ACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGG AGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTA CTGTACAAGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGC CAGGGCACCAACCGTGACCGTGTCTCTCC
配列番号 40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQAT GQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTITVTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCTVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

10

20

【0 3 0 2】

【表 3 4】

		GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGC CCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTAC ACATTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCCAC TGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTA CTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTC ACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGG AGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTA CTGTACAAGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCAAGGG CCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCT CCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTA CTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACCTCAGGCGCCC TGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCTC CAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTAGAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGT CCAAATATGGTCCCCCATGCCACCGTGCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCTCCCCCAAAACC CAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACGT GCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCA GTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCC AAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACC GTGTGGTCAGCGTCTCACCCTGCTGACCAAGGACTGGCTG AACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGCC TCCCGTCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG GCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACACCCCTGCCCCCATCC CAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCC TGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTG GGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACATAAGACCAC GCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACA GCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGA ATGCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAA	10
配列番号 41	DNA 重鎖		
BAP049-hum11 軽鎖			
配列番号 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT	
配列番号 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES	
配列番号 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT	
配列番号 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF	20
配列番号 14 (Chothia)	LCDR2	WAS	
配列番号 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY	
配列番号 70	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLT WKYPQAPRLLIYWASTRESGVPSRFGSGSGTDFTFTISSLEAE DAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK	30
配列番号 71	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCCTGTCTTTGTC TCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAAGTCCAGTCAG AGTCTGTAGACAGTGGAATCAAAAGAACTTCTTGACCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCT ATTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTT AGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTACCTTTACCATCAG TAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTGAG AATGATTATAGTTATCCGTACACGTTTCGGCCAAGGGACCAA GGTGGAATCAAA	40
配列番号 72	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLT WKYPQAPRLLIYWASTRESGVPSRFGSGSGTDFTFTISSLEAE DAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC	

【表 3 5】

配列番号 73	DNA 軽鎖	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTC TCCAGGGGAAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAAGTCCAGTCAG AGTCTGTTAGACAGTGGAATCAAAAGAACTTCTTGACCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCT ATTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTT AGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTTTACCATCAG TAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAG AATGATTATAGTTATCCGTACACGTTTCGGCCAAGGGACCAA GGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCA TCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTCC TCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGC CAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGT AACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACA GCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGC AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACC CATCAGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACA GGGGAGAGTGT
BAP049-hum12 重鎖		
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQAT GQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMEL SSLRSEDYAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTITVTVSS
配列番号 39	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGC CCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTAC ACATTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCCAC TGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTA CTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTC ACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGG AGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTA CTGTACAAGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGC CAGGGCACCAACCGTGACCGTGTCTCTCC
配列番号 40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQAT GQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMEL SSLRSEDYAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTITVTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCTVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVHLQDNLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK

10

20

30

【 0 3 0 4 】

【表 3 6】

		GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGC CCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTAC ACATTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCCAC TGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTA CTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTC ACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGG AGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTA CTGTACAAGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCAAGGG CCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCT CCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTA CTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAATCAGGCGCCC TGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGGCCCTC CAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTTAGT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGT CCAAATATGGTCCCCCATGCCACCGTGCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCTCCCCCAAAACC CAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACAGT GCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCA GTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCC AAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACC GTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCCTGCACCAGGACTGGCTG AACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGCC TCCCGTCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG GCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCC CAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCC TGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTG GGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACATAAGACCAC GCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACA GCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGA ATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAA
配列番号 41	DNA 重鎖	
BAP049-hum12 軽鎖		
配列番号 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
配列番号 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
配列番号 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
配列番号 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
配列番号 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
配列番号 74	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYL QKPGQSPQLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAE DAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
配列番号 75	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATC TGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCAAGTCCAGTCAG AGTCTGTAGACAGTGGAATCAAAAGAACTTCTTGACCTG GTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCT ATTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTT AGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTACCTTTACCATCAG TAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTGAG AATGATTATAGTTATCCGTACACGTTTCGGCCAAGGGACCAA GGTGGAATCAAA
配列番号 76	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYL QKPGQSPQLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAE DAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDYSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC

10

20

30

40

【表 3 7】

配列番号 77	DNA 軽鎖	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATC TGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCAAGTCCAGTCAG AGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACCTG GTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCT ATTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCCTCGAGGTTT AGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTTTACCATCAG TAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAG AATGATTATAGTTATCCGTACACGTTTCGGCCAAGGGACCAA GGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCA TCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCC TCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGC CAAAGTACAGTGGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGT AACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACA GCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGC AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACC CATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACA GGGGAGAGTGT
BAP049-hum13 重鎖		
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQAT GQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMEL SSLRSEDYAVYYCTRWTGTGAYWGQGTITVTVSS
配列番号 39	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGC CCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTAC ACATTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCCAC TGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTA CTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTC ACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGG AGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTA CTGTACAAGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGC CAGGGCACCAACCGTGACCGTGTCTCTCC
配列番号 40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQAT GQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMEL SSLRSEDYAVYYCTRWTGTGAYWGQGTITVTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTITCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCTVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTIVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK

10

20

30

【表 3 8】

		GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGC CCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTAC ACATTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCCAC TGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTA CTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTC ACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGG AGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTA CTGTACAAGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCAAGGG CCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCT CCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTA CTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCC TGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTC CAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTAGAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGT CCAAATATGGTCCCCCATGCCACCGTGCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCAAAACC CAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACGT GCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCA GTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCC AAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACC GTGTGGTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTG AACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGCC TCCCGTCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG GCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACACCCCTGCCCCATCC CAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCC TGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTG GGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACATAAGACCAC GCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACA GCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGA ATGCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAA
配列番号 41	DNA 重鎖	
BAP049-hum13 軽鎖		
配列番号 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
配列番号 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
配列番号 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
配列番号 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
配列番号 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
配列番号 78	VL	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQ QKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFISSLEAE DAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
配列番号 79	DNA VL	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCAC CCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAAGTCCAGTCAGA GTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTAACCTGG TATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCT ATTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTT AGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTACCTTTACCATCAG TAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTGAG AATGATTATAGTTATCCGTACACGTTCCGCCAAGGGACCAA GGTGGAAATCAAA

10

20

30

40

【表 3 9】

配列番号 80	LC	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQ QKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTTISSLEAE DAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNIFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
配列番号 81	DNA 軽鎖	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCAC CCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAAGTCCAGTCAGA GTCTGTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTAACCTGG TATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCT ATTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTC AGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTTACCATCAG TAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAG AATGATTATAGTTATCCGTACACGTTTCGGCCAAGGGACCAA GGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCA TCTTCCC GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCC TCTGTTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGC CAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGT AACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACA GCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGC AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACC CATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACA GGGGAGAGTGT
BAP049-hum14 重鎖		
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号 82	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWMHWIRQSP SRGLEWLGNIPYPTGGSNFDEKFKNRFTISRDNKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTIVTVSS
配列番号 83	DNA VH	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGC CTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGCTAC ACATTCACCACTTACTGGATGCACTGGATCAGGCAGTCCCC ATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGTA CTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAACAGATTC ACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTTCA AATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTAC TGTACAAGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTACTGGGGCC AGGGCACCAACCGTGACCGTGTCTCTCC
配列番号 84	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWMHWIRQSP SRGLEWLGNIPYPTGGSNFDEKFKNRFTISRDNKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTIVTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCTVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

10

20

30

40

【表 4 0】

配列番号 85	DNA 重鎖	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGC CTGGGGCCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGCTAC ACATTCACCACTTACTGGATGCACTGGATCAGGCAGTCCCC ATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGTA CTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAACAGATTC ACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTTCA AATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTAC TGTACAAGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTACTGGGGCC AGGGCACCAACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCAAGGGC CCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTC CGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTAC TTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACCTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCT CAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC AGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATC ACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTC CAAATATGGTCCCCCATGCCACCGTGCCCGAGCAGTGA TCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCAAAACCC AAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACAGTG CGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAG TTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCTCACCCTGCTGCACCAGGACTGGCTGA ACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGCCT CCCGTCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGG CAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCC AGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACCGTGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGG GAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACG CCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAG CAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAA TGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACC ACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP049-hum14 軽鎖		
配列番号 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
配列番号 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
配列番号 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
配列番号 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
配列番号 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
配列番号 70	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLT WYQ QKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFFTISSLEAE DAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK

10

20

30

【表 4 1】

配列番号 71	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTC TCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAAGTCCAGTCAG AGTCTGTTAGACAGTGGAATCAAAAGAACTTCTTGACCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTT AGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTACCTTTACCATCAG TAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAG AATGATTATAGTTATCCGTACACGTTCCGCCAAGGGACCAA GGTGGAATCAAA
配列番号 72	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDSDGNQKNFLT WYQ QKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFFTISSLEAE DAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGETASVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
配列番号 73	DNA 軽鎖	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTC TCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAAGTCCAGTCAG AGTCTGTTAGACAGTGGAATCAAAAGAACTTCTTGACCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTT AGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTACCTTTACCATCAG TAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAG AATGATTATAGTTATCCGTACACGTTCCGCCAAGGGACCAA GGTGGAATCAAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCA TCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTCC TCTGTTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGC CAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGT AACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACA GCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGC AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACC CATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACA GGGAGAGTGT
BAP049-hum15 重鎖		
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号 82	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWMHWIRQSP SRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNRFTISRDNKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCTRWTGTGTGAYWGQGTTVTVSS
配列番号 83	DNA VH	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGC CTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGCTAC ACATTCACCACTTACTGGATGCACTGGATCAGGCAGTCCCC ATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGTA CTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAACAGATTC ACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTTCA AATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTAC TGTACAAGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTACTGGGGCC AGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC

10

20

30

40

【 0 3 1 0 】

【表 4 2】

配列番号 84	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWMHWIRQSP SRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNRFTISRDN SKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCTVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK	10
配列番号 85	DNA 重鎖	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGC CTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGCTAC ACATTCACCACTTACTGGATGCACTGGATCAGGCAGTCCCC ATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGTA CTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAACAGATTC ACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTTCA AATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTAC TGTACAAGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTACTGGGGCC AGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCTCCGCTTCCACCAAGGGC CCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTC CGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTAC TTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGACACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTC CAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC AGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATC ACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTC CAAATATGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCGACACCTGAGT TCCTGGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCCCCAAAACCC AAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACAGTG CGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAG TTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCTCACCCTGCTGCACCAGGACTGGCTGA ACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGCCT CCCGTCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGG CAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCC AGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGG GAGAGCAATGGGCAGCCGAGGAGAACAACTACAAGACCACG CCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAG CAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAA TGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACC ACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA	20 30
BAP049-hum15 軽鎖			
配列番号 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT	

【表 4 3】

配列番号 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
配列番号 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
配列番号 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLDSDGNQKNF
配列番号 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
配列番号 66	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLDSDGNQKNFLTWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFISSLEAE DAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
配列番号 67	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTTCAGTCTGTGAC TCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGTCCAGTCAG AGTCTGTAGACAGTGGAATCAAAAGAACTTCTTGACCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTT AGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTACCTTTACCATCAG TAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAG AATGATTATAGTTATCCGTACACGTTTCGGCCAAGGGACCAA GGTGGAAATCAAA
配列番号 68	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLDSDGNQKNFLTWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFISSLEAE DAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKSTYSLSSLTTLTKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
配列番号 69	DNA 軽鎖	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTTCAGTCTGTGAC TCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGTCCAGTCAG AGTCTGTAGACAGTGGAATCAAAAGAACTTCTTGACCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTT AGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTACCTTTACCATCAG TAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAG AATGATTATAGTTATCCGTACACGTTTCGGCCAAGGGACCAA GGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCA TCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTCC TCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGC CAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGT AACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACA GCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGC AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACC CATCAGGCGCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACA GGGAGAGTGT
BAP049-hum16 重鎖		
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY

【 0 3 1 2 】

【表 4 4】

配列番号 86	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQAP GQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQGTITVTVSS
配列番号 87	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGC CCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTAC ACATTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCCCC TGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTA CTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAACAGATTC ACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTTCA AATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTAC TGTACAAGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCC AGGGCACCAACCGTGACCGTGTCTCTCC
配列番号 88	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQAP GQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQGTITVTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTESTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCTVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号 89	DNA 重鎖	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGC CCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTAC ACATTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCCCC TGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTA CTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAACAGATTC ACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTTCA AATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTAC TGTACAAGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCC AGGGCACCAACCGTGACCGTGTCTCTCCGCTTCCACCAAGGGC CCATCCGTCCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTC CGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTAC TTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTCAGTCCCT CAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC AGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATC ACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTC CAAATATGGTCCCCCATGCCCACCGTGCCAGCACCTGAGT TCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCCCCAAAACCC AAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACAGTG CGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCGAGGTCCAG TTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACAGGACTGGCTGA ACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGCCT CCCGTCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGG CAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCC AGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGG GAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACG CCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAG CAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAA TGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACC ACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA

10

20

30

40

【表 4 5】

BAP049-hum16 軽鎖		
配列番号 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
配列番号 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
配列番号 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPY
配列番号 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
配列番号 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
配列番号 66	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAE DAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
配列番号 67	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTTCAGTCTGTGAC TCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGTCCAGTCAG AGTCTGTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTT AGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTACCTTTACCATCAG TAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAG AATGATTATAGTTATCCGTACACGTTCCGCCAAGGGACCAA GGTGAAATCAAA
配列番号 68	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAE DAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
配列番号 69	DNA 軽鎖	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTTCAGTCTGTGAC TCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGTCCAGTCAG AGTCTGTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTT AGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTACCTTTACCATCAG TAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAG AATGATTATAGTTATCCGTACACGTTCCGCCAAGGGACCAA GGTGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCA TCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTCC TCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGC CAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGT AACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACA GCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGC AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACC CATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACA GGGAGAGTGT
BAP049-クローン-A 重鎖		
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY

【表 4 6】

配列番号 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQAT GQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMEL SSLRSEDТАVYYCTRWTТGTGAYWGQGTТTVTVSS
配列番号 90	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAGC CTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCTGCAAGGGCTCTGGCTAC ACCTTCACCACCTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCTAC CGGCCAGGGCCTGGAATGGATGGGCAACATCTATCCTGGC ACCGGCGGCTCCAACТTCGACGAGAAGTТCAAGAACAGAG TGACCATCACCGCCGACAAGTCCACCTCCACCGCCTACATG GAACTGTCCTCCCTGAGATCCGAGGACACCGCCGTGTACTA CTGCACCCGGTGGACAACCGGCACAGGCGCTTATTGGGGC CAGGGCACCACTGACCGTGTCTCT
配列番号 91	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQAT GQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMEL SSLRSEDТАVYYCTRWTТGTGAYWGQGTТTVTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT P EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN S TYRVVSVLTVQLHQLNGLKEYKCKVSNKGLPSSIEKTKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLGLG

10

20

【 0 3 1 5 】

【表 4 7】

		GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAGC CTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCTGCAAGGGCTCTGGCTAC ACCTTCACCACCTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCTAC CGGCCAGGGCCTGGAATGGATGGGCAACATCTATCCTGGC ACCGGCGGCTCCAACCTCGACGAGAAGTTCAAGAACAGAG TGACCATCACCGCCGACAAGTCCACCTCCACCGCCTACATG GAACTGTCCTCCCTGAGATCCGAGGACACCGCCGTGTACTA CTGCACCCGGTGGACAACCGGCACAGGCGCTTATTGGGGC CAGGGCACCACAGTGACCGTGTCTCTGCTTCTACCAAGGG GCCCAGCGTGTTCCTCCCTGGCCCCCTGCTCCAGAAGCACCA GCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTA CTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTTGAACAGCGGAGCCC TGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGC AGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCA GCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGA CCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGGGTGGGA GAGCAAGTACGGCCACCCTGCCCCCTGCCAGCCCCCG AGTTCCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCAAG CCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGA CCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCAGGAGGACCCGAGGT CCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAAC GCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTTTAACAGCACCT ACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCAACAGGACTG GCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGTAAAGTCTCCAACAAG GGCCTGCCAAGCAGCATCGAAAAGACCATCAGCAAGGCCA AGGGCCAGCCTAGAGAGCCCCAGGTCTACACCCTGCCACC CAGCCAAGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACC TGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAAGCGACATCGCCGTGGA GTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACACTACAAGACC ACCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTA CAGCAGGCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAGGAGGGC AACGTCTTTAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAA CCTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGGC	10
配列番号 92	DNA 重鎖		
BAP049-クローン-A 軽鎖			
配列番号 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLDSGNQKNFLT	
配列番号 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES	
配列番号 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT	
配列番号 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLDSGNQKNF	20
配列番号 14 (Chothia)	LCDR2	WAS	
配列番号 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY	
配列番号 42	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDSGNQKNFLT WYQ QKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTEFTLTIS SLQPD DFATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK	
配列番号 93	DNA VL	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCCACCCTGTCACTGTC TCCAGGCGAGAGAGCTACCCTGTCTGCAAGTCTCCAGT CCCTGCTGGACTCCGGCAACCAGAAGAACTTCCTGACCTGG TATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCAGACTGCTGATCT ACTGGGCCTCCACCCGGGAATCTGGCGTGCCCTCTAGATTC TCCGGCTCCGGCTCTGGCACCGAGTTTACCCTGACCATCTC CAGCCTGCAGCCCGACGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGA ACGACTACTCCTACCCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCAAG GTGGAAATCAAG	
配列番号 44	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDSGNQKNFLT WYQ QKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTEFTLTIS SLQPD DFATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKIDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC	40

【表 4 8】

配列番号 94	DNA 軽鎖	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCCACCCTGTCACTGTC TCCAGGCGAGAGAGCTACCCTGTCTGCAAGTCCTCCCAGT CCCTGCTGGACTCCGGCAACCAGAAGAACTTCCTGACCTGG TATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCAGACTGCTGATCT ACTGGGCCTCCACCCGGGAATCTGGCGTGCCCTCTAGATT TCCGGCTCCGGCTCTGGCACCGAGTTTACCCTGACCATCTC CAGCCTGCAGCCGACGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGA ACGACTACTCCTACCCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCAAG GTGGAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTTAT CTTCCCCCAAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCC AGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAATTCTACCCAGGGAGGC CAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGC AACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGAC TCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGG CCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGAC CCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC AGGGGCGAGTGTC
BAP049-クローン-B 重鎖		
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQAT GQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMEL SSLRSEDVAVYYCTRWTGTGAYWGQGTITVTVSS
配列番号 95	DNA VH	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAGC CCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAGGTTTCAGGCTA CACCTTCACTACCTACTGGATGCACTGGGTCCGCCAGGCTA CCGGTCAAGGCCTCGAGTGGATGGGTAAATATCTACCCCGG CACCGGCGGCTCTAACTTCGACGAGAAGTTAAGAATAGA GTGACTATCACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGCCTATAT GGAAGTGTCTAGCCTGAGATCAGAGGACACCGCCGTCTAC TACTGCACTAGGTGGACTACCGGCACAGGCGCCTACTGGG GTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGC
配列番号 91	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQAT GQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMEL SSLRSEDVAVYYCTRWTGTGAYWGQGTITVTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCTVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLGLG

10

20

30

【表 4 9】

		GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAGC CCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAGGTTCAAGGCTA CACCTTCACTACCTACTGGATGCACTGGGTCCGCCAGGCTA CCGGTCAAGGCCTCGAGTGGATGGGTAATATCTACCCCGG CACCGGCGGCTCTAACTTCGACGAGAAGTTAAGAATAGA GTGACTATCACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGCCTATAT GGAAGTGTCTAGCCTGAGATCAGAGGACACCGCCGTCTAC TACTGCACTAGGTGGACTACCGGCACAGGCGCCTACTGGG GTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGCGCTAGCACTAA GGGCCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCCGAGCA CTAGCGAATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGAT TACTTCCCGGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAG CCCTGACCTCCGGAGTGACACCTTCCCCCGCTGTGCTGCAG AGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGTGGTCACGGTGCC TTCATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACTTGCAACGTGG ACCACAAGCCTTCCAACACTAAGGTGGACAAGCGCGTCGA ATCGAAGTACGGCCACCGTGCCCGCCTTGTCCCGCGCCGG AGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTCCCACCGAAG CCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACCCCTGAAGTGAC ATGCGTGGTTCGTGGACGTGTCACAGGAAGATCCGGAGGTG CAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCACAACG CCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAACTCCACTTA CCGCGTCTGTCCGTGCTGACGGTGTGTCATCAGGACTGGC TGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGG ACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCATCTCGAAAGCCAAG GGACAGCCCCGGAACCCCAAGTGTATACCCTGCCACCGA GCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAGTCTCATTGACTTG CCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAAT GGGAGTCCAACGGCCAGCCGAAAACAATAAGACCAC CCCTCCGGTGTGCTGGACTCAGACGGATCCTTCTCTCTACT CGCGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGGAA ATGTGTTCACTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAAC CACTACACTCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA	10
配列番号 96	DNA 重鎖		
BAP049-クローン-B 軽鎖			
配列番号 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLDSDGNQKNFLT	
配列番号 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES	
配列番号 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT	
配列番号 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLDSDGNQKNF	30
配列番号 14 (Chothia)	LCDR2	WAS	
配列番号 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY	
配列番号 54	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDSDGNQKNFLT WYQ QKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFFTISLQPE DIATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK	
配列番号 97	DNA VL	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCTGAGCCTGAG CCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAGCTGTAAATCTAGTCAGT CACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTCCTGACCTG GTATCAGCAGAAGCCCGGTAAAGCCCCTAAGCTGCTGATC TACTGGGCCTCTACTAGAGAATCAGGCGTGCCCTCTAGGTT TAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCTTCACTATCT CTAGCCTGCAGCCCGAGGATATCGCTACCTACTACTGTGAG AACGACTATAGCTACCCCTACACCTTCGGTCAAGGCACTAA GGTCGAGATTAAG	40

【表 5 0】

配列番号 56	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDSDGNQKNFLTWYQ QKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFITSSLPQE DIATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDYSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
配列番号 98	DNA 軽鎖	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGAGCCTGAG CCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAGCTGTAAATCTAGTCAGT CACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTCCTGACCTG GTATCAGCAGAAGCCCGGTAAGCCCTAAGCTGCTGATC TACTGGGCCTCTACTAGAGAATCAGGCGTGCCCTCTAGGTT TAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCTTCACTATCT CTAGCCTGCAGCCCGAGGATATCGCTACCTACTACTGTGAG AACGACTATAGTACCCCTACACCTTCGGTCAAGGCACTAA GGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTTCA TCTTCCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGC CAGCGTGGTGTGCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGGGAGG CCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGG CAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGA CTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAG GCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCTGCGAGGTGA CCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAA CAGGGGCGAGTGC
BAP049-クローン-C 重鎖		
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQAT GQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMEL SSLRSEDVAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTITVTVSS
配列番号 90	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAGC CTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCTGCAAGGGCTCTGGCTAC ACCTTCACCACCTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCTAC CGGCCAGGGCCTGGAATGGATGGGCAACATCTATCCTGGC ACCGGCGGCTCCAACCTCGACGAGAAGTTCAAGAACAGAG TGACCATCACCGCCGACAAGTCCACCTCCACCGCCTACATG GAACTGTCTCCTGAGATCCGAGGACACCGCCGTGTACTA CTGCACCCGGTGGACAACCGGCACAGGCGCTTATTGGGGC CAGGGCACCAAGTGCAGTACCGTGTCTCT
配列番号 91	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQAT GQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMEL SSLRSEDVAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTITVTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDITLMISRT EVTCTVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTIVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG

10

20

30

40

【表 5 1】

配列番号 92	DNA 重鎖	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAGC CTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCTGCAAGGGCTCTGGCTAC ACCTTCACCACCTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCTAC CGGCCAGGGCCTGGAATGGATGGGCAACATCTATCCTGGC ACCGGCGGCTCCAACTTCGACGAGAAGTTCAAGAACAGAG TGACCATCACCGCCGACAAGTCCACCTCCACCGCCTACATG GAACTGTCCTCCCTGAGATCCGAGGACACCGCCGTGTACTA CTGCACCCGGTGGACAACCGGCACAGGCGCTTATTGGGGC CAGGGCACACAGTGACCGTGTCTCTGCTTCTACCAAGGG GCCCAGCGTGTTCCTCCCTGGCCCCCTGCTCCAGAAGCACCA GCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTA CTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTTGAACAGCGGAGCCC TGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGC AGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCA GCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGA CCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGGGGTGGA GAGCAAGTACGGCCACCTGCCCCCTGCCAGCCCCCG AGTTCCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCAAG CCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGA CCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCAGGAGGACCCGAGGT CCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAAC GCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTTTAACAGCACCT ACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGACACAGGACTG GCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGTAAAGGTCTCCAACAAG GGCCTGCCAAGCAGCATCGAAAAGACCATCAGCAAGGCCA AGGGCCAGCCTAGAGAGCCCCAGGTCTACACCCTGCCACC CAGCCAAGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACC TGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAAGCGACATCGCCGTGGA GTGGGAGAGCAACGGCCAGCCGAGAACAACACTACAAGACC ACCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTA CAGCAGGCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAGGAGGGC AACGTCTTTAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAA CCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGGC
BAP049-クローン-C 軽鎖		
配列番号 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
配列番号 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
配列番号 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
配列番号 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
配列番号 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
配列番号 66	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFISSLEAE DAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
配列番号 99	DNA VL	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCGACTTCCAGTCCGTGAC CCCCAAAGAAAAAGTGACCATCACATGCAAGTCTCCAG TCCCTGCTGGACTCCGGCAACCAGAAGAACTTCTGACCTG GTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCAGACTGCTGATC TACTGGGCCTCCACCCGGAATCTGGCGTGCCCTCTAGATT CTCCGGCTCCGGCTCTGGCACCGACTTTACCTTACCATCT CCAGCCTGGAAGCCGAGGACGCCGCCACCTACTACTGCCA GAACGACTACTCCTACCCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCA AGGTGGAAATCAAG

10

20

30

40

【表 5 2】

配列番号 68	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLDSGNQKNFLTWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFISSLEAE DAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDYSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
配列番号 100	DNA 軽鎖	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCGACTTCCAGTCCGTGAC CCCCAAAGAAAAAGTGACCATCACATGCAAGTCTCCAG TCCCTGCTGGACTCCGGCAACCAGAAGAACTTCTGACCTG GTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCAGACTGCTGATC TACTGGGCCTCCACCCGGAATCTGGCGTGCCCTCTAGATT CTCCGGCTCCGGCTCTGGCACCAGCTTTACCTTACCATCT CCAGCCTGGAAGCCGAGGACGCCGCCACCTACTACTGCCA GAACGACTACTCCTACCCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCA AGGTGGAATCAAGCGTACGGTGCCGCTCCCAGCGTGT CATCTTCCCCCAAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACC GCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTACCCAGGGA GGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGC GGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAG GACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCA AGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCTGTGAGGT GACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTC AACAGGGGCGAGTGC
BAP049-クローン-D 重鎖		
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号 50	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWIRQSPS RGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTITVTVSS
配列番号 101	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAGC CTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCTGCAAGGGCTCTGGCTAC ACCTTCACCACCTACTGGATGCACTGGATCCGGCAGTCCCC CTCTAGGGGCCTGGAATGGCTGGGCAACATCTACCCTGGC ACCGGCGGCTCCAACTTCGACGAGAAGTTCAAGAACAGGT TCACCATCTCCCGGGACAACCTCAAGAACACCCTGTACCTG CAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGACT ACTGTACCAGATGGACCACCGGAACCGGCGCCTATTGGGG CCAGGGCACAACAGTGACCGTGTCTCTCC
配列番号 102	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWIRQSPS RGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTITVTVSSASTKGPSV FPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPHKPSNTKV DKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG QPREPVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSLG

10

20

30

40

【表 5 3】

		GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAGC CTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCTGCAAGGGCTCTGGGTAC ACCTTCACCACCTACTGGATGCACTGGATCCGGCAGTCCCC CTCTAGGGGCCTGGAATGGCTGGGCAACATCTACCCTGGC ACCGGCGGCTCCAACTTCGACGAGAAGTTCAAGAACAGGT TCACCATCTCCCGGGACAACCTCAAGAACACCCTGTACCTG CAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACT ACTGTACCAGATGGACCACCGGAACCGGCGCCTATTGGGG CCAGGGCACAACAGTGACCGTGTCTCCGCTTCTACCAAGG GGCCCAGCGTGTTCCTTGGCCCCCTGCTCCAGAAGCACC AGCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACT ACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTTGAACAGCGGAGC CCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCCGCGGTGCTGCAGA GCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCC CAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTG GACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGGGTG GAGAGCAAGTACGGCCACCCCTGCCCCCCTGCCAGCCC CCGAGTTCCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTCCTCCCC AAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGG TGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCAGGAGGACCCCGA GGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAC AACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTTTAACAGCA CCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGACCAAGGAC TGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGTAAAGGTCTCCAACA AGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAAAAGACCATCAGCAAGGC CAAGGGCCAGCCTAGAGAGCCCCAGGTCTACACCCTGCCA CCCAGCCAAGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGA CCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCAGAACTACAAG ACCACCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCT GTACAGCAGGCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAGGAG GGCAACGTCTTTAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCA CAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGGC
配列番号 103	DNA 重鎖	
BAP049-クローン-D 軽鎖		
配列番号 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLDLSGNQKNFLT
配列番号 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
配列番号 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
配列番号 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLDLSGNQKNF
配列番号 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
配列番号 70	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDLSGNQKNFLT WYQ QKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISLEAE DAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK

10

20

30

【 0 3 2 2 】

【表 5 4】

配列番号 104	DNA VL	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCCACCCTGTCACTGTC TCCAGGCGAGAGAGCTACCCTGTCTGCAAGTCCTCCCAGT CCCTGCTGGACTCCGGCAACCAGAAGAACTTCCTGACCTGG TATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCAGACTGCTGATCT ACTGGGCCTCCACCCGGAATCTGGCGTGCCCTCTAGATTCT TCCGGCTCCGGCTCTGGCACCAGCTTTACCTTCACCATCTC CAGCCTGGAAGCCGAGGACGCCGCCACCTACTACTGCCAG AACGACTACTCTACCCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCAA GGTGGAATCAAG
配列番号 72	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDSDGNQKNFLTWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAE DAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNMFYPREKRVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
配列番号 105	DNA 軽鎖	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCCACCCTGTCACTGTC TCCAGGCGAGAGAGCTACCCTGTCTGCAAGTCCTCCCAGT CCCTGCTGGACTCCGGCAACCAGAAGAACTTCCTGACCTGG TATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCAGACTGCTGATCT ACTGGGCCTCCACCCGGAATCTGGCGTGCCCTCTAGATTCT TCCGGCTCCGGCTCTGGCACCAGCTTTACCTTCACCATCTC CAGCCTGGAAGCCGAGGACGCCGCCACCTACTACTGCCAG AACGACTACTCTACCCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCAA GGTGGAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTC ATCTTCCCCCAAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCG CCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTACCCAGGGAG GCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCG GCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGG ACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAA GGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTG ACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCA ACAGGGGCGAGTGC
BAP049-クローン-E 重鎖		
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQAT GQGLEWMGNIPYPTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQGTITVTVSS

10

20

30

【 0 3 2 3 】

【表 5 5】

配列番号 95	DNA VH	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAGC CCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAGGTTTCAGGCTA CACCTTCACTACCTACTGGATGCACTGGGTCCGCCAGGCTA CCGGTCAAGGCCTCGAGTGGATGGGTAATATCTACCCCGG CACCGGCGGCTCTAACTTCGACGAGAAGTTTAAGAATAGA GTGACTATCACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGCCTATAT GGAAGTGTCTAGCCTGAGATCAGAGGACACCGCCGTCTAC TACTGCACTAGGTGGACTACCGGCACAGGCGCCTACTGGG GTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGC	
配列番号 91	HC	EVQLVQSGAEVKKPAGESLRISCKGSGYFTFTTYWMHWVRQAT GQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMEL SSLRSEDVAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTITVTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCTVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVSVSLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG	10
配列番号 96	DNA 重鎖	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAGC CCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAGGTTTCAGGCTA CACCTTCACTACCTACTGGATGCACTGGGTCCGCCAGGCTA CCGGTCAAGGCCTCGAGTGGATGGGTAATATCTACCCCGG CACCGGCGGCTCTAACTTCGACGAGAAGTTTAAGAATAGA GTGACTATCACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGCCTATAT GGAAGTGTCTAGCCTGAGATCAGAGGACACCGCCGTCTAC TACTGCACTAGGTGGACTACCGGCACAGGCGCCTACTGGG GTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGCGCTAGCACTAA GGGCCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCA CTAGCGAATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGAT TACTTCCCGGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAG CCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTCCCCGCTGTGCTGCAG AGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCTCGGTGGTCACGGTGCC TTCATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACTTGCAACGTGG ACCACAAGCCTTCCAACACTAAGGTGGACAAGCGCGTCGA ATCGAAGTACGGCCACCGTGCCCGCCTTGCCCGCGCCGG AGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTCTGTTCACCGAAG CCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACCCCTGAAGTGAC ATGCGTGGTTCGTGGACGTGTCACAGGAAGATCCGGAGGTG CAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCACAACG CCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAACTCCACTTA CCGCGTTCGTGTCGTGCTGACGGTGCTGCATCAGGACTGGC TGAAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGG ACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCATCTCGAAAGCCAAG GGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTATACCCTGCCACCGA GCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAGTCTCATTGACTTG CCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAAT GGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAACAACACTACAAGACCAC CCCTCCGGTGTGCTGGACTCAGACGGATCCTTCTTCTCTACT CGCGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGGAA ATGTGTTCACTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAAC CACTACACTCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA	20 30 40

【表 5 6】

BAP049-クローン-E 軽鎖		
配列番号 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
配列番号 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
配列番号 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
配列番号 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
配列番号 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
配列番号 70	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAE DAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
配列番号 106	DNA VL	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGAGCCTGAG CCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAGCTGTAAATCTAGTCAGT CACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTCCTGACCTG GTATCAGCAGAAGCCCGGTCAAGCCCCTAGACTGCTGATCT ACTGGGCCTCTACTAGAGAATCAGGCGTGCCCTCTAGGTTT AGCGGTAGCGGTAGTGGCACCAGCTTCACCTTCACTATCTC TAGCCTGGAAGCCGAGGACGCCGCTACCTACTACTGTCAG AACGACTATAGCTACCCCTACACCTTCGGTCAAGGCACTAA GGTCGAGATTAAG
配列番号 72	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAE DAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
配列番号 107	DNA 軽鎖	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGAGCCTGAG CCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAGCTGTAAATCTAGTCAGT CACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTCCTGACCTG GTATCAGCAGAAGCCCGGTCAAGCCCCTAGACTGCTGATCT ACTGGGCCTCTACTAGAGAATCAGGCGTGCCCTCTAGGTTT AGCGGTAGCGGTAGTGGCACCAGCTTCACCTTCACTATCTC TAGCCTGGAAGCCGAGGACGCCGCTACCTACTACTGTCAG AACGACTATAGCTACCCCTACACCTTCGGTCAAGGCACTAA GGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTTCA TCTTCCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGC CAGCGTGGTGTGCTGCTGAACAACCTTCTACCCCGGGAGG CCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGG CAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGA CTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAG GCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGA CCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAA CAGGGGCGAGTGC
BAP049 重鎖		
配列番号 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
配列番号 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAA GTTCAAGAAC
配列番号 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
配列番号 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACTTAC
配列番号 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
配列番号 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT

【 0 3 2 5 】

【表 5 7】

BAP049 軽鎖		
配列番号 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGA ACTTCTTGACC
配列番号 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
配列番号 115 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTGCACG
配列番号 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTC
配列番号 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
配列番号 118 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTGC
BAP049-chi 重鎖		
配列番号 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
配列番号 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAA GTTCAAGAAC
配列番号 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
配列番号 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTACCACTTAC
配列番号 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
配列番号 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-chi 軽鎖		
配列番号 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGA ACTTCTTGACC
配列番号 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
配列番号 115 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTGCACG
配列番号 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTC
配列番号 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
配列番号 118 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTGC
BAP049-chi Y 重鎖		
配列番号 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
配列番号 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAA GTTCAAGAAC
配列番号 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
配列番号 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTACCACTTAC
配列番号 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
配列番号 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-chi Y 軽鎖		
配列番号 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGA ACTTCTTGACC
配列番号 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
配列番号 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
配列番号 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTC
配列番号 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
配列番号 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum01 重鎖		
配列番号 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC

10

20

30

【 0 3 2 6 】

【表 5 8】

配列番号 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAA GTTCAAGAAC
配列番号 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
配列番号 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACTTAC
配列番号 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
配列番号 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum01 軽鎖		
配列番号 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGA ACTTCTTGACC
配列番号 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
配列番号 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAAATGATTATAGTTATCCGTACACG
配列番号 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTC
配列番号 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
配列番号 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum02 重鎖		
配列番号 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
配列番号 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAA GTTCAAGAAC
配列番号 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
配列番号 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACTTAC
配列番号 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
配列番号 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum02 軽鎖		
配列番号 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGA ACTTCTTGACC
配列番号 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
配列番号 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAAATGATTATAGTTATCCGTACACG
配列番号 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTC
配列番号 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
配列番号 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum03 重鎖		
配列番号 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
配列番号 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAA GTTCAAGAAC
配列番号 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
配列番号 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACTTAC
配列番号 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
配列番号 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum03 軽鎖		
配列番号 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGA ACTTCTTGACC
配列番号 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
配列番号 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAAATGATTATAGTTATCCGTACACG
配列番号 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTC
配列番号 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
配列番号 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC

【表 5 9】

BAP049-hum04 重鎖		
配列番号 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
配列番号 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAA GTTCAAGAAC
配列番号 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
配列番号 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
配列番号 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
配列番号 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum04 軽鎖		
配列番号 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGA ACTTCTTGACC
配列番号 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
配列番号 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
配列番号 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTC
配列番号 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
配列番号 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum05 重鎖		
配列番号 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
配列番号 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAA GTTCAAGAAC
配列番号 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
配列番号 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
配列番号 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
配列番号 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum05 軽鎖		
配列番号 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGA ACTTCTTGACC
配列番号 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
配列番号 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
配列番号 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTC
配列番号 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
配列番号 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum06 重鎖		
配列番号 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
配列番号 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAA GTTCAAGAAC
配列番号 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
配列番号 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
配列番号 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
配列番号 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT

10

20

30

【 0 3 2 8 】

【表 6 0】

BAP049-hum06 軽鎖		
配列番号 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGA ACTTCTTGACC
配列番号 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
配列番号 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
配列番号 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTC
配列番号 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
配列番号 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum07 重鎖		
配列番号 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
		AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAA GTTCAAGAAC
配列番号 109 (Kabat)	HCDR2	
配列番号 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
配列番号 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTACCACTTAC
配列番号 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
配列番号 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum07 軽鎖		
配列番号 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGA ACTTCTTGACC
配列番号 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
配列番号 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
配列番号 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTC
配列番号 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
配列番号 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum08 重鎖		
配列番号 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
		AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAA GTTCAAGAAC
配列番号 109 (Kabat)	HCDR2	
配列番号 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
配列番号 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTACCACTTAC
配列番号 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
配列番号 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum08 軽鎖		
配列番号 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGA ACTTCTTGACC
配列番号 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
配列番号 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
配列番号 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTC
配列番号 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
配列番号 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC

10

20

30

【 0 3 2 9 】

【表 6 1】

BAP049-hum09 重鎖		
配列番号 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
配列番号 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAA GTTCAAGAAC
配列番号 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
配列番号 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACTTAC
配列番号 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
配列番号 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum09 軽鎖		
配列番号 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGA ACTTCTTGACC
配列番号 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
配列番号 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
配列番号 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTC
配列番号 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
配列番号 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum10 重鎖		
配列番号 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
配列番号 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAA GTTCAAGAAC
配列番号 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
配列番号 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACTTAC
配列番号 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
配列番号 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum10 軽鎖		
配列番号 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGA ACTTCTTGACC
配列番号 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
配列番号 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
配列番号 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTC
配列番号 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
配列番号 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC

10

20

【 0 3 3 0 】

30

【表 6 2】

BAP049-hum11 重鎖		
配列番号 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
配列番号 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAA GTTCAAGAAC
配列番号 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTIONTGGGACGGGAGCTTAT
配列番号 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACTTAC
配列番号 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
配列番号 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTIONTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum11 軽鎖		
配列番号 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGA ACTTCTTGACC
配列番号 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
配列番号 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
配列番号 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTC
配列番号 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
配列番号 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum12 重鎖		
配列番号 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
配列番号 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAA GTTCAAGAAC
配列番号 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTIONTGGGACGGGAGCTTAT
配列番号 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACTTAC
配列番号 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
配列番号 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTIONTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum12 軽鎖		
配列番号 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGA ACTTCTTGACC
配列番号 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
配列番号 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
配列番号 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTC
配列番号 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
配列番号 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum13 重鎖		
配列番号 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
配列番号 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAA GTTCAAGAAC
配列番号 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTIONTGGGACGGGAGCTTAT
配列番号 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACTTAC
配列番号 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
配列番号 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTIONTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum13 軽鎖		
配列番号 121 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGA ACTTCTTAACC
配列番号 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
配列番号 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
配列番号 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTC
配列番号 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
配列番号 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC

10

20

30

40

【 0 3 3 1 】

【表 6 3】

BAP049-hum14 重鎖		
配列番号 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
配列番号 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAA GTTCAAGAAC
配列番号 223 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAC
配列番号 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACTTAC
配列番号 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
配列番号 223 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAC
BAP049-hum14 軽鎖		
配列番号 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGA ACTTCTTGACC
配列番号 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
配列番号 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
配列番号 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTC
配列番号 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
配列番号 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum15 重鎖		
配列番号 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
配列番号 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAA GTTCAAGAAC
配列番号 223 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAC
配列番号 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACTTAC
配列番号 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
配列番号 223 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAC
BAP049-hum15 軽鎖		
配列番号 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGA ACTTCTTGACC
配列番号 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
配列番号 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
配列番号 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTC
配列番号 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
配列番号 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum16 重鎖		
配列番号 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
配列番号 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAA GTTCAAGAAC
配列番号 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
配列番号 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACTTAC
配列番号 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
配列番号 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT

10

20

30

【 0 3 3 2 】

【表 6 4】

BAP049-hum16 軽鎖		
配列番号 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGA ACTTCTTGACC
配列番号 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
配列番号 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAAATGATTATAGTTATCCGTACACG
配列番号 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTC
配列番号 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
配列番号 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-クローン-A 重鎖		
配列番号 122 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
配列番号 123 (Kabat)	HCDR2	AACATCTATCCTGGCACCGGCGGCTCCAACCTCGACGAGA AGTTCAAGAAC
配列番号 124 (Kabat)	HCDR3	TGGACAACCGGCACAGGCGCTTAT
配列番号 125 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTACCACCTAC
配列番号 126 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGCACCGGCGGC
配列番号 124 (Chothia)	HCDR3	TGGACAACCGGCACAGGCGCTTAT
BAP049-クローン-A 軽鎖		
配列番号 127 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCTCCCAGTCCCCTGCTGGACTCCGGCAACCAGAAGA ACTTCCTGACC
配列番号 128 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCCACCCGGAATCT
配列番号 129 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTACTCCTACCCCTACACC
配列番号 130 (Chothia)	LCDR1	TCCAGTCCCCTGCTGGACTCCGGCAACCAGAAGAACTTC
配列番号 131 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCC
配列番号 132 (Chothia)	LCDR3	GACTACTCCTACCCCTAC
BAP049-クローン-B 重鎖		
配列番号 133 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
配列番号 134 (Kabat)	HCDR2	AATATCTACCCCGGCACCGGCGGCTCTAACTTCGACGAGA AGTTTAAGAAT
配列番号 135 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
配列番号 136 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTACTACCTAC
配列番号 137 (Chothia)	HCDR2	TACCCCGGCACCGGCGGC
配列番号 135 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
BAP049-クローン-B 軽鎖		
配列番号 138 (Kabat)	LCDR1	AAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGA ACTTCCTGACC
配列番号 139 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCTACTAGAGAATCA
配列番号 140 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTATAGCTACCCCTACACC
配列番号 141 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTC
配列番号 142 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCT
配列番号 143 (Chothia)	LCDR3	GACTATAGCTACCCCTAC
BAP049-クローン-C 重鎖		
配列番号 122 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
配列番号 123 (Kabat)	HCDR2	AACATCTATCCTGGCACCGGCGGCTCCAACCTCGACGAGA AGTTCAAGAAC
配列番号 124 (Kabat)	HCDR3	TGGACAACCGGCACAGGCGCTTAT
配列番号 125 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTACCACCTAC
配列番号 126 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGCACCGGCGGC
配列番号 124 (Chothia)	HCDR3	TGGACAACCGGCACAGGCGCTTAT

10

20

30

40

【 0 3 3 3 】

【表 6 5】

BAP049-クローン-C 軽鎖		
配列番号 127 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCTCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGCAACCAGAAGA ACTTCCTGACC
配列番号 128 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCCACCCGGAATCT
配列番号 129 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTACTCCTACCCCTACACC
配列番号 130 (Chothia)	LCDR1	TCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGCAACCAGAAGAACTTC
配列番号 131 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCC
配列番号 132 (Chothia)	LCDR3	GACTACTCCTACCCCTAC
BAP049-クローン-D 重鎖		
配列番号 122 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
配列番号 144 (Kabat)	HCDR2	AACATCTACCCTGGCACCCGGCGGCTCCAACCTCGACGAGA AGTTCAAGAAC
配列番号 145 (Kabat)	HCDR3	TGGACCACCGGAACCGGCGCCTAT
配列番号 125 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTACACCTAC
配列番号 146 (Chothia)	HCDR2	TACCCCTGGCACCCGGCGGC
配列番号 145 (Chothia)	HCDR3	TGGACCACCGGAACCGGCGCCTAT
BAP049-クローン-D 軽鎖		
配列番号 127 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCTCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGCAACCAGAAGA ACTTCCTGACC
配列番号 128 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCCACCCGGAATCT
配列番号 129 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTACTCCTACCCCTACACC
配列番号 130 (Chothia)	LCDR1	TCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGCAACCAGAAGAACTTC
配列番号 131 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCC
配列番号 132 (Chothia)	LCDR3	GACTACTCCTACCCCTAC
BAP049-クローン-E 重鎖		
配列番号 133 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
配列番号 134 (Kabat)	HCDR2	AATATCTACCCCGGCACCCGGCGGCTCTAACTTCGACGAGA AGTTTAAGAAT
配列番号 135 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
配列番号 136 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTACTACCTAC
配列番号 137 (Chothia)	HCDR2	TACCCCGGCACCCGGCGGC
配列番号 135 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
BAP049-クローン-E 軽鎖		
配列番号 138 (Kabat)	LCDR1	AAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGA ACTTCCTGACC
配列番号 139 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCTACTAGAGAATCA
配列番号 140 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTATAGCTACCCCTACACC
配列番号 141 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTC
配列番号 142 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCT
配列番号 143 (Chothia)	LCDR3	GACTATAGCTACCCCTAC

10

20

30

【 0 3 3 4 】

【表 6 6】

表 2.

ヒト化 mAb の BAP049-hum01～BAP049-hum16 および BAP049-クローン-A～BAP049-クローン-E についての
重鎖および軽鎖フレームワーク領域のアミノ酸およびヌクレオチド配列

	アミノ酸配列	ヌクレオチド配列	
VHFW1 (a 型)	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCK GS (配列番号 147)	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTG AAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGT AAGGGTTCT (配列番号 148) GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTG AAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCTGC AAGGGCTCT (配列番号 149) GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTG AAGAAGCCCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGT AAAGGTTCA (配列番号 150)	10
VHFW1 (b 型)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KAS (配列番号 151)	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTG AAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGC AAGGCTTCT (配列番号 152)	
VHFW2 (a 型)	WVRQATGQGLEWMG (配列番号 153)	TGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAG TGGATGGGT (配列番号 154) TGGGTGCGACAGGCTACCGGCCAGGGCCTGGAA TGGATGGGC (配列番号 155) TGGGTCCGCCAGGCTACCGGTCAAGGCCTCGAG TGGATGGGT (配列番号 156)	20
VHFW2 (b 型)	WIRQSPSRGLEWLG (配列番号 157)	TGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAG TGGCTGGGT (配列番号 158) TGGATCCGGCAGTCCCCCTCTAGGGGCCTGGAA TGGCTGGGC (配列番号 159)	
VHFW2 (c 型)	WVRQAPGQGLEWMG (配列番号 160)	TGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAG TGGATGGGT (配列番号 161)	30
VHFW3 (a 型)	RVTITADKSTSTAYMELSSLRSE DTAVYYCTR (配列番号 162)	AGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGC ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGCCCGTGTATTACTGTACAAGA (配列番号 163) AGAGTGACCATCACCGCCGACAAGTCCACCTCC ACCGCCTACATGGAAGTGTCTCCCTGAGATCC GAGGACACCGCCGTGTACTACTGCACCCGG (配列番号 164) AGAGTGAATATCACCGCCGATAAGTCTACTAGC ACCGCCTATATGGAAGTGTCTAGCCTGAGATCA GAGGACACCGCCGTCTACTACTGCACTAGG (配列番号 165)	40

【表 6 7】

VHFW3 (b 型)	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCTR (配列番号 166)	AGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAAC ACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCC GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGA (配列番号 167) AGGTTTACCATCTCCCGGGACAACCTCCAAGAAC ACCCTGTACCTGCAGATGAACCTCCCTGCGGGCC GAGGACACCGCCGTGTACTACTGTACCAGA (配列番号 168)	
VHFW4	WGQGTTVTVSS (配列番号 169)	TGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGCCTCC (配列番号 170) TGGGGCCAGGGCACCACAGTGACCGTGCCTCT (配列番号 171) TGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGC (配列番号 172) TGGGGCCAGGGCACAACAGTGACCGTGCCTCC (配列番号 173)	10
VLFW1 (a 型)	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC (配列番号 174)	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGT CTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCT GC (配列番号 175) GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCGACTTCCAG TCCGTGACCCCCAAAGAAAAAGTGACCATCACA TGC (配列番号 176)	20
VLFW1 (b 型)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC (配列番号 177)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTG TCTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCT GC (配列番号 178) GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCCACCCTG TCACTGTCTCCAGGCGAGAGAGCTACCCTGTCC TGC (配列番号 179) GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTG AGCCTGAGCCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAGC TGT (配列番号 180)	30
VLFW1 (c 型)	DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISIC (配列番号 181)	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGC CCGTACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCT GC (配列番号 182)	
VLFW1 (d 型)	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISC (配列番号 183)	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGC CCGTACCCCTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTG C (配列番号 184)	
VLFW1 (e 型)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITC (配列番号 185)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT GC (配列番号 186)	40
VLFW2 (a 型)	WYQQKPGQAPRLLIY (配列番号 187)	TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGG CTCCTCATCTAT (配列番号 188) TGGTATCAGCAGAAGCCCCGCCAGGCCCCCAGA CTGCTGATCTAC (配列番号 189) TGGTATCAGCAGAAGCCCCGGTCAAGCCCCTAGA CTGCTGATCTAC (配列番号 190)	

【表 6 8】

VLFW2 (b 型)	WYQKPGKAPKLLIY (配列番号 191)	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAG CTCCTGATCTAT (配列番号 192) TGGTATCAGCAGAAGCCCGGTAAAGCCCCTAAG CTGCTGATCTAC (配列番号 193)	
VLFW2 (c 型)	WYLQKPGQSPQLLIY (配列番号 194)	TGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAG CTCCTGATCTAT (配列番号 195)	
VLFW3 (a 型)	GVPSRFSGSGSGTDFTFITISLEA EDAATYYC (配列番号 196)	GGGGTCCCCTCGAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCT GGGACAGATTTACCTTTACCATCAGTAGCCTG GAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACTGT (配列番号 197) GGCGTGCCCTCTAGATTCTCCGGCTCCGGCTCTG GCACCGACTTTACCTTCACCATCTCCAGCCTGGA AGCCGAGGACGCCGCCACCTACTACTGC (配列番号 198) GGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGT GGCACCAGCTTCACCTTCACTATCTCTAGCCTGG AAGCCGAGGACGCCGCTACCTACTACTGT (配列番号 199)	10
VLFW3 (b 型)	GIPPRFSGSGYGTDFLTINNIESE DAAYYFC (配列番号 200)	GGGATCCCACCTCGATTTCAGTGGCAGCGGGTAT GGAACAGATTTTACCCTCACAATTAATAACATA GAATCTGAGGATGCTGCATATTACTTCTGT (配列番号 201)	20
VLFW3 (c 型)	GVPSRFSGSGSGTDFLTISLQP DDFATYYC (配列番号 202)	GGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCT GGGACAGAATTCACCTCTCACCATCAGCAGCCTG CAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGT (配列番号 203) GGCGTGCCCTCTAGATTCTCCGGCTCCGGCTCTG GCACCGAGTTTACCCTGACCATCTCCAGCCTGC AGCCCGACGACTTCGCCACCTACTACTGC (配列番号 204)	30
VLFW3 (d 型)	GVPSRFSGSGSGTDFTFITISLQP EDIATYYC (配列番号 205)	GGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGAAAGTGGATCT GGGACAGATTTTACTTTTACCATCAGCAGCCTG CAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGT (配列番号 206) GGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGT GGCACCAGCTTCACCTTCACTATCTCTAGCCTGC AGCCCGAGGATATCGCTACCTACTACTGT (配列番号 207)	
VLFW4	FGQGTKVEIK (配列番号 208)	TTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA (配列番号 209) TTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAG (配列番号 210) TTCGGTCAAGGCACTAAGGTTCGAGATTAAG (配列番号 211)	40

【表 6 9】

表3.

ヒトIgG重鎖およびヒトκ軽鎖の定常領域アミノ酸配列

重鎖	IgG4 (S228P)突然変異体定常領域アミノ酸配列(EU付番) ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLGK (配列番号212)	10
軽鎖	ヒトκ定常領域アミノ酸配列 RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLLN NFYPREAKVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS TLTLSKADYE KHKVYACEVT HQGLSSPVTK SFNRGEC (配列番号213)	
重鎖	C末端リジン(K)を欠いているIgG4 (S228P)突然変異体定常領域アミノ酸配列 (EU付番) ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLG (配列番号214)	20
重鎖	IgG1野生型 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (配列番号215)	30

【 0 3 3 8 】

【表 7 0】

重鎖	IgG1 (N297A)突然変異体定常領域アミノ酸配列(EU付番) ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMIS RTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYA STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (配列番号216)
重鎖	IgG1 (D265A, P329A)突然変異体定常領域アミノ酸配列(EU付番) ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMIS RTP EVTCVVVAVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LAAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (配列番号217)
重鎖	IgG1 (L234A, L235A)突然変異体定常領域アミノ酸配列(EU付番) ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPEAAGG PSVFLFPPKP KDTLMIS RTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (配列番号218)

10

20

【0 3 3 9】

30

【表 7 1】

表 4.

ヒト化 mAb の BAP049-クローン-A～BAP049-クローン-E についての重鎖および軽鎖リーダー配列のアミノ酸配列

BAP049-クローン-A	重鎖	MEWSWVFLFFLSVTTGVHS (配列番号 219)
	軽鎖	MSVPTQVLGLLLLWLTDARC (配列番号 220)
BAP049-クローン-B	重鎖	MAWVWTLPLMAAAQSVQA (配列番号 221)
	軽鎖	MSVLTQVLALLLLWLTGTRC (配列番号 222)
BAP049-クローン-C	重鎖	MEWSWVFLFFLSVTTGVHS (配列番号 219)
	軽鎖	MSVPTQVLGLLLLWLTDARC (配列番号 220)
BAP049-クローン-D	重鎖	MEWSWVFLFFLSVTTGVHS (配列番号 219)
	軽鎖	MSVPTQVLGLLLLWLTDARC (配列番号 220)
BAP049-クローン-E	重鎖	MAWVWTLPLMAAAQSVQA (配列番号 221)
	軽鎖	MSVLTQVLALLLLWLTGTRC (配列番号 222)

10

20

【実施例】

【0340】

30

本発明の理解に役立つように以下に実施例を示すが、これは、決してその範囲を限定することを意図するものではなく、かつそのように解釈されてはならない。

【0341】

実施例 1：抗 PD-1 抗体分子のフラット投与スケジュール

薬物動態 (PK) モデリングに基づけば、フラット用量の利用は、患者に適切な C_{min} 濃度での曝露をもたらすものと予想される。99.5%を超える患者が EC₅₀ を上回ることになり、93%を超える患者が EC₉₀ を上回ることになる。300mg で 3 週間に 1 回 (Q3W) または 400mg で 4 週間に 1 回 (Q4W) のいずれかを利用した例示的抗 PD-1 抗体分子の予測定常状態平均 C_{min} は、平均して 20ug/mL を上回ると予想される (最高体重、150kg)。

40

【0342】

【表 7 2】

表 5. フラット投薬スケジュールに基づく例示的 PK パラメータ

PK データセット中の患者数	46
CL (mL/h)	10.9 [8.9, 13.2]; IIV: 62%
CL に対する体重指数	0.54 [0.021, 1.06]
定常状態分布容積(L)	7.2 [6.5, 7.9]; IIV: 22%
半減期(日)	20 [17, 23]; IIV: 64%
80 kg 患者の予測 Cmin (ug/mL)	31 [22, 42] (400mg q4w) 35 [26, 47] (300mg q3w)

10

【0343】

いずれの用量／レジメン（300mg q3wまたは400mg q4w）で観察される例示的抗PD-1抗体分子の予想平均定常状態Cmin濃度も、EC50（0.42ug/mL）より少なくとも77倍高く、かつEC90より約8.6倍高くなることになる。エキソビボ力は、SEBエキソビボアッセイにおけるIL-2の変化に基づく。

20

【0344】

300mg Q3Wまたは400mg Q4Wのいずれについても、患者の10%未満が3.6ug/mL未満のCmin濃度を達成するものと予想される。300mg Q3Wまたは400mg Q4Wのいずれについても、患者の0.5%未満が0.4ug/mL未満のCmin濃度を達成するものと予想される。

【0345】

同じ用量の例示的抗PD-1抗体分子を投与される間の患者に関する異なる体重にわたる予測C trough（Cmin）濃度を図12に示す。体重換算用量を固定用量と比較する（3.75mg/kg Q3W対300mg Q3Wおよび5mg/kg Q4W対400mg Q4W）。図12は、例示的抗PD-1抗体分子のフラット投与を裏付けている。

30

【0346】

PKモデルを更に検証する。図13に示すとおり、実測濃度とモデル予測濃度とは、一致した線上にある。図14は、このモデルが蓄積、経時変化および対象内変動を捉えることを示す。

【0347】

実施例2：HDM201の用量および投与レジメン

この実施例は、第1相試験CHDM201X2101における、固形腫瘍を有する患者の場合の単剤HDM201に関する本発明の用量およびレジメンを裏付ける臨床での安全性および薬物動態（PK）のデータの概要を提供する。

40

【0348】

ここで、データは、標準的な治療で増悪しているかまたは標準的な治療が存在しないTP53野生型（WT）進行性固形腫瘍を有する患者でのHDM201のこの多施設、非盲検、ヒトで初めての第I相研究から開示されている（NCT02143635）。

【0349】

4週間サイクルの1日目および8日目に投与したHDM201 120mgが好ましいことを発見した（レジメン1B）。このデータは、データカットオフ日が2016年9月

50

19日である単剤療法試験からである。

【0350】

この研究の第Ⅰ相の主な目的は、最大耐量（MTD）を決定し、かつ／またはHDM201の好ましい用量を明らかにすることである。この試験設計により、複数の固形悪性腫瘍にわたるHDM201の下記の2種の広範な投与戦略の安全性、耐容性および臨床活性の並行調査が可能となった：断続的な高用量レジメン（レジメン1Aおよび1B）ならびに長期にわたる低用量レジメン（レジメン2Aおよび2C）。表Ex2.1は、固形腫瘍患者で評価された各カテゴリーでの投与レジメンの概要を示す。表Ex2.2は、この研究に参加した患者のベースライン特性を示す。

【0351】

この主な目的の終点は、処置の最初のサイクル中の用量制限毒性（DLT）の発症率である。一次解析では、DLT率に基づいてMTDを推定するが、最終の好ましい用量決定では、サイクル1のDLT率を超える追加データ（例えば、後期のサイクルの耐容性、PK、PDおよび抗腫瘍活性）を利用する。

【0352】

【表73】

表 Ex2.1: 固形腫瘍群で評価した HDM201 の投与レジメンおよび用量レベル

	投与レジメン	用量レベル (患者数)	患者総数
断続的高用量レジメン	1A (1日目 Q3w)	12.5mg (n=1)	N=26
		25mg (n=1)	
		50mg (n=4)	
		100 mg (n=4)	
		200mg (n=5)	
		250mg (n=6)	
		350mg (n=5)	
	1B (4週間サイクルの 1日目, 8日目)	120mg (n=9) 150mg (n=8) 200mg (n=3)	N=20
長期低用量レジメン	2A (2週間オン/2週間 オフ)	1mg (n=1)	N=20
		2mg (n=2)	
		4mg (n=4)	
		7.5mg (n=4)	
		15mg (n=4)	
		20mg (n=5)	
	2C (1週間オン/3週間 オフ)	15mg (n=8)	N=19
		20mg (n=6)	
		25mg (n=5)	

【0353】

患者集団

この研究に参加した患者を下記の基準により特徴付ける。

標準的治療にもかかわらず増悪していたかまたは有効な標準的治療が存在しない、局所進行性または転移性の固形悪性腫瘍を有する18歳以上の患者

スクリーニングの36ヶ月以内に採取した腫瘍生検から得られた、TP53 WT状態（最低でもエクソン5～8中に変異がない）が実証された腫瘍

Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1に従って測定可能または測定不能な（しかしながら評価可能な）疾患

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) パフォーマンスステータス ≤ 2

p53-HDM2相互作用を阻害する化合物（例えば、RG7388またはNVP-CGM097）による事前の処置がない

処置を研究する2週間前以内に、骨髄細胞系列を標的とする増殖因子（例えば、G-CSF）による処置がない 10

絶対好中球数 $> 1,500$ 個/ μL 、血小板数 $> 100,000$ 個/ μL 、ヘモグロビン > 9.0 g/dL

【0354】

表Ex 2.2は、この研究に参加した患者のベースライン特性を示す。

【0355】

【表 7 4】

表 Ex2.2: ベースライン特性(FAS)

特性	レジメン 1A (n=26)	レジメン 1B (n=20)	レジメン 2A (n=20)	レジメン 2C (n=19)	全ての レジメン (N=85)
年齢 (中央値), 歳 範囲	62 18–80	63 31–78	60 38–76	57 37–74	60 18–80
性別 (男性), n (%)	9 (35)	11 (55)	15 (75)	13 (68)	48 (56)
人種, n (%)					
白人	14 (54)	14 (70)	14 (70)	15 (79)	57 (67)
黒人	1 (4)	0	0	0	1 (1)
アジア人	8 (31)	5 (25)	4 (20)	4 (21)	21 (25)
その他	2 (8)	1 (5)	2 (10)	0	5 (6)
欠測値	1 (4)	0	0	0	1 (1)
WHO/ECOG PS* n (%)					
0	12 (46)	9 (45)	11 (55)	10 (53)	42 (49)
1	14 (54)	11 (55)	9 (45)	9 (47)	43 (51)
腫瘍の種類, n (%)					
脂肪肉腫	3 (12)	4 (20)	1 (5)	1 (5)	9 (11)
肉腫 (その他)	8 (31)	2 (10)	6 (30)	3 (16)	19 (22)
皮膚黒色腫	0	1 (5)	2 (10)	0	3 (4)
ブドウ膜黒色腫	2 (8)	3 (15)	1 (5)	1 (5)	7 (8)
結腸	0	1 (5)	4 (20)	3 (16)	8 (9)
腎臓	0	0	1 (5)	1 (5)	2 (2)
その他	13 (50)	9 (45)	5 (25)	10 (53)	37 (44)
過去の抗新生物 レジメン数, n (%)					
0	0	2 (10)	1 (5)	1 (5)	4 (5)
1	7 (27)	5 (25)	1 (5)	1 (5)	14 (16)
2	7 (27)	4 (20)	7 (35)	5 (26)	23 (27)
>3	12 (46)	9 (45)	11 (55)	12 (63)	44 (52)

*WHO/ECOG PS: 米国東海岸癌臨床試験グループ/世界保健機関(Eastern Cooperative Oncology Group/World Health Organization)パフォーマンスステータス

【0356】

統計解析

用量漸増の決定を過量管理原則による漸増 (EWOC) を有する Bayesian ロジスティック回帰モデル (BLRM) により導いた。

【0357】

決定は、この研究で評価された全ての用量レベルおよびレジメンから入手可能なデータ (例えば、用量制限毒素、処置の最初のサイクル中の全ての Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grade ≥ 2 毒性データならびに評価可能な患者からの薬物動態データおよび薬力学データ) の合成をベースとした。

【0358】

サイクル 2 の血液学的毒性も用量漸増およびレジメン選択のために考慮に入れた。

【0359】

10

20

30

40

50

用量／レジメンの正当化

単剤HDM201により固形腫瘍で評価した4種の投与レジメンのうち、断続的な高用量レジメン1B（4週間サイクルの1日目および8日目）が最も好ましい治療指数を有することを発見した。グレード3／4の血小板減少症は、試験した全ての用量にわたりこのレジメンで最低であり、120mgの選択されたRDEで処置された患者では発症しなかった（表Ex2.3-1を参照されたい）。最も頻繁な非血液学的毒性は、胃腸であったが、4種のレジメンの全てにわたって評価した用量レベルのいずれでも用量制限的ではなかった。薬物動態データは、前臨床データのPK／PDモデリングに基づいて、治療的に適切な曝露がレジメン1Bの場合に120mgの用量レベルで達成されたことを実証し、この用量で処置された患者における臨床的有効性の観察により更に裏付けられた（長期にわたるPRを有する1例の患者、未確認のPRを有する1例の患者およびSDを有する1例の患者）。120mgの用量も、用量増大を裏付けるBayesianロジスティック回帰モデル（BLRM）により推奨される好ましい用量の範囲内であった。従って、120mgの用量でのレジメン1Bを最も好ましい用量およびレジメンと見なした。

【0360】

詳細な臨床概要

データカットオフ時（2016年9月19日）に、固形腫瘍を有する85例の患者を評価した4種の投与レジメンにわたりHDM201で処理している（表Ex2.1を参照されたい）。評価した全てのレジメンにわたる用量制限毒性は、骨髄抑制に主に関連していた。

【0361】

全ての用量制限血球減少症のうち、グレード3／4の好中球減少症および血小板減少症をレジメン全体にわたり最も一般的に観測した（表Ex2.3）。従って、4種のレジメンにわたるグレード3／4の血球減少症（最も重要なのは血小板減少症）の発症率の比較は、レジメンおよび拡大のための用量の選択を知らせる重要な要素であった。

【0362】

この研究中、HDM201により誘発される骨髄抑制の発症を（サイクル1を超えて）遅らせ得ることを発見した。従って、非結合感受性モデルを使用して、サイクル2で発症する用量制限血液学的毒性もこの研究の経過中の用量漸増の決定に含めた。表Ex2.4は、固形腫瘍で評価した全てのレジメンにわたるサイクル1中の用量制限毒性およびサイクル2での用量制限血液学的毒性の数の概要を示す。

【0363】

断続的な高用量レジメン1Aと長期にわたる低容量レジメン2Aとを用量漸増で最初に評価した。両方のレジメンは、予測される治療的に適切な曝露を達成する用量レベルにおいて好ましくないDLT率および遅延した血液学的毒性を有した。従って、下記の2種の追加のレジメンを調査するコホートを開始した：断続的な高用量レジメン1Bおよび長期にわたる低用量レジメン2C。レジメン2Cでは、PK／PDモデリングに基づいて有効であると予測されるものを曝露が下回る用量レベルでDLTを観測した。

【0364】

3種の異なる用量レベル（120mg、150mgおよび200mg）でレジメン1Bに従って20例の患者を処置した。レジメン1Bでの研究処置に起因して疑わしいと報告された最も頻繁なAE（全てのグレード）は、悪心（12例の患者、60.0%）、血小板減少症／血小板数の減少（9例の患者、45.0%）、好中球減少症／好中球数の減少（8例の患者、40.0%）および嘔吐（5例の患者、25.0%）であった。この群の9例の患者（45.0%）は、処置に関連すると疑われる少なくとも1種のCTCAEグレード3／4のAEを経験した。研究処置に起因して疑わしいと考えられる3種の最も頻繁なCTCAEグレード3／4のAEは、下記であった：好中球減少症／好中球数の減少（6例の患者、30.0%）、リパーゼの増加（3例の患者、15%）および血小板減少症／血小板数の減少（2例の患者、10.0%）。150mgの用量で処置された1例の患者で、DLT基準を満たす長期にわたる好中球減少症（22日目に発症して18日間続

く)の1つの事象を観測した。更なる詳細について表 E x 2 . 5を参照されたい。評価した4種のレジメンのうち、レジメン1 Bは、グレード3 / 4の血小板減少症の全体的な発症率が最低であった(表 E x 2 . 3)。

【0365】

120mgの好ましい用量では(レジメン1 B)、グレード3 / 4の血小板減少症 A Eの症例はなかった(表 E x 2 . 3-1を参照されたい)。この用量レベルでは血小板減少症に起因する投与の中断または中止はなく、血小板輸血を必要とする患者はいなかった。グレード3 / 4の好中球減少症の発症率は、全てのレジメンにわたり類似しており、120mgの用量レベルで9例の患者の2例で観測した。この用量レベルでは、非血液学的な用量制限毒性またはグレード3 / 4の A Eは、存在しなかった。

10

【0366】

重要なことに、120mgの好ましい用量で有意の臨床活性を観測した(レジメン1 B)。この用量で処置された9例の患者のうち、軟組織肉腫を有する患者で1例の P R (18週間続き、カットオフ日に依然として進行中である)が存在し、脂肪肉腫を有す患者で1例の未確認の P Rおよび1例の S D (8週間続く)の両方が存在し、これは、この用量およびスケジュールで治療的に適切な曝露が達成されることを示す。

【0367】

【表75】

表 Ex2.3: 試験薬に関連すると疑われる全ての血球減少症有害事象 – 固形腫瘍

20

レジメン(n)	好中球減少症/ 好中球数の減少*		白血球減少症/ 白血球数の減少*		貧血		血小板減少症/ 血小板数の減少*	
	全ての グレード n(%)	グレード 3/4 n(%)	全ての グレード n(%)	グレード 3/4 n(%)	全ての グレード n(%)	グレード 3/4 n(%)	全ての グレード n(%)	グレード 3/4 n(%)
レジメン 1A (n=26)	9 (34.6)	8 (30.7)	9 (34.6)	5 (19.2)	10 (38.5)	3 (11.5)	12 (46.2)	8 (30.8)
レジメン 1B (n=20)	8 (40.0)	6 (30.0)	5 (25.0)	1 (5.0)	5 (25.0)	0	9 (45.0)	2 (10.0)
レジメン 2A (n=20)	5 (25.0)	4 (20.0)	4 (20.0)	3 (15.0)	6 (30.0)	4 (20.0)	10 (50.0)	7 (35.0)
レジメン 2C (n=19)	3 (15.8)	2 (10.5)	2 (10.5)	1 (5.3)	4 (21.1)	3 (15.8)	8 (42.1)	3 (15.8)
RDE (レジメン 1B120mg) (n=9)	2 (22.2)	2 (22.2)	3 (33.3)	0	2 (22.2)	0	4 (44.4)	0
*基本語の組み合わせを含む								

30

【0368】

40

【表 7 6】

表 Ex2.4: 固形腫瘍での処置サイクル 1 DLT およびサイクル 2 血液学的用量制限毒性

	投与レジメン	用量レベル(n)	DLT (サイクル 1)	血液学的用量制限毒性 (サイクル 2)
断続的高用量 レジメン	1A (1 日目 Q3 週間)	12.5mg (n=1)	0	0
		25mg (n=1)	0	0
		50mg (n=4)	0	1
		100 mg (n=4)	0	0
		200mg (n=5)	0	1
		250mg (n=6)	0	1
		350mg (n=5)	2	2
	合計(%)	N=26	2 (7.7%)	5 (19.2%)
	1B (4 週間サイクルの 1 日目, 8 日目)	120mg (n=9)	0	2
		150mg (n=8)	1	1
		200mg (n=3)	0	臨床カットオフ時点で データ入手不可
	合計(%)	N=20	1 (5%)	3 (15%)
長期低用量 レジメン	2A (2 週間オン/2 週間 オフ)	1mg (n=1)	0	0
		2mg (n=2)	0	0
		4mg (n=4)	0	0
		7.5mg (n=4)	0	0
		15mg (n=4)	0	1
		20mg (n=5)	0	4
	合計(%)	N=20	0 (0%)	5 (25%)
	2C (1 週間オン/3 週間 オフ)	15mg (n=8)	0	1
		20mg (n=6)	0	0
		25mg (n=5)	2	0
	合計(%)	N=19	2 (10.5%)	1 (5.3%)

10

20

30

【表 7 7】

表 Ex2.5: 試験薬に関連すると疑われる全グレードおよびグレード 3/4 有害事象, 基本語および
処置別 - 固形腫瘍 - レジメン 1B

MEDDRA 基本語	HDM201 1B 120 mg N=9		HDM201 1B 150 mg N=8		HDM201 1B 200 mg N=3		全ての 被験者 N=20	
	全ての グレード	グレード 3/4	全ての グレード	グレード 3/4	全ての グレード	グレード 3/4	全ての グレード	グレード 3/4
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
-合計	9 (100)	4 (44.4)	7 (87.5)	4 (50.0)	3 (100)	1 (33.3)	19 (95.0)	9 (45.0)
悪心	7 (77.8)	1 (11.1)	4 (50.0)	0	1 (33.3)	0	12 (60.0)	1 (5.0)
好中球減少症	2 (22.2)	2 (22.2)	4 (50.0)	3 (37.5)	0	0	6 (30.0)	5 (25.0)
貧血	2 (22.2)	0	2 (25.0)	0	1 (33.3)	0	5 (25.0)	0
下痢	3 (33.3)	0	2 (25.0)	0	0	0	5 (25.0)	0
血小板減少症	1 (11.1)	0	4 (50.0)	2 (25.0)	0	0	5 (25.0)	2 (10.0)
嘔吐	3 (33.3)	0	2 (25.0)	0	0	0	5 (25.0)	0
食欲不振	1 (11.1)	0	3 (37.5)	0	0	0	4 (20.0)	0
疲労	1 (11.1)	0	2 (25.0)	1 (12.5)	1 (33.3)	0	4 (20.0)	1 (5.0)
リパーゼの増加	1 (11.1)	0	2 (25.0)	2 (25.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	4 (20.0)	3 (15.0)
血小板数減少	3 (33.3)	0	1 (12.5)	0	0	0	4 (20.0)	0
腹痛	1 (11.1)	0	2 (25.0)	0	0	0	3 (15.0)	0
好中球数減少	0	0	3 (37.5)	2 (25.0)	0	0	3 (15.0)	2 (10.0)
白血球数減少	2 (22.2)	0	1 (12.5)	0	0	0	3 (15.0)	0
無力症	1 (11.1)	0	1 (12.5)	0	0	0	2 (10.0)	0
血中クレアチン ホスホキナーゼ増加	2 (22.2)	1 (11.1)	0	0	0	0	2 (10.0)	1 (5.0)
血中クレアチニンの 増加	1 (11.1)	0	1 (12.5)	0	0	0	2 (10.0)	0
白血球減少症	1 (11.1)	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	2 (10.0)	1 (5.0)
リンパ球減少症	0	0	2 (25.0)	1 (12.5)	0	0	2 (10.0)	1 (5.0)
アラニンアミノトランス フェラーゼの増加	0	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (5.0)	0
脱毛症	1 (11.1)	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0

10

20

30

40

【 0 3 7 0 】

【表 7 8】

MEDDRA 基本語	HDM201 1B 120 mg N=9		HDM201 1B 150 mg N=8		HDM201 1B 200 mg N=3		全ての 被験者 N=20		
	全ての グレード	グレード 3/4	全ての グレード	グレード 3/4	全ての グレード	グレード 3/4	全ての グレード	グレード 3/4	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
アミラーゼの増加	0	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (5.0)	0	10
血中ビリルビンの増加	0	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (5.0)	0	
脱水	1 (11.1)	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	
皮膚乾燥	1 (11.1)	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	
味覚異常	1 (11.1)	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	
眼痛	0	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (5.0)	0	20
毛包炎	0	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (5.0)	0	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (5.0)	0	
頭痛	0	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (5.0)	0	
高カリウム血症	1 (11.1)	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	
低カルシウム血症	1 (11.1)	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	30
インフルエンザ様疾患	0	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (5.0)	0	
嗜眠	0	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (5.0)	0	
単球増加症	1 (11.1)	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	
筋骨格痛	1 (11.1)	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	
筋肉痛	1 (11.1)	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	
神経痛	0	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (5.0)	0	
浮腫	0	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (5.0)	0	
口腔カンジダ症	0	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (5.0)	0	
掻痒	0	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (5.0)	0	
体重減少	1 (11.1)	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	

- 基本語は、<全ての被験者>列に報告されたとおりの<全てのグレード>列の頻度の降順に並べ替えている。

- ある AE が 1 つの処置で複数回発生した被験者は、当該処置についてその AE カテゴリに 1 回だけカウントする。

- 複数の有害事象を有する被験者は、合計行で 1 回だけカウントする。

- 処置中または最終試験薬投与から 30 日以内に発生した AE のみを報告する。

【0 3 7 1】

安全性

サイクル 2 中に概して発症する用量制限毒性は、好中球減少症および血小板減少症であった。

【0 3 7 2】

試験薬に関連する全てのグレードの有害事象（AE；全患者の ≥ 10 % で発症する）を

10

20

30

40

50

表 E x 2 . 6 に表す。

【 0 3 7 3 】

【表 7 9】

表 Ex2.6: 併用処置レジメンによる、試験薬に関連すると疑われる有害事象 (全てのグレード、10%以上に発生したもの)

基本語, n (%)	全てのレジメン (N=85)	
	全てのグレード	グレード 3/4
悪心	44 (52)	1 (1)
血小板減少症	27 (32)	14 (16)
貧血	25 (29)	10 (12)
疲労	19 (22)	2 (2)
食欲不振	19 (22)	2 (2)
嘔吐	19 (22)	0
好中球減少症	18 (21)	15 (18)
血小板数の減少	15 (18)	7 (8)
下痢	13 (15)	0
白血球減少症	12 (14)	8 (9)
白血球数の減少	11 (13)	3 (4)

【 0 3 7 4 】

最も高頻度の非血液学的毒性は、胃腸であったが、これは、4種のレジメンにわたり評価した用量レベルのいずれでも用量を制限するものではなかった。全てのグレードの胃腸 A Eで最も多く見られたのは、悪心（44 / 85例、52%）であり、その重症度は、大部分が軽度～中程度であった。

【 0 3 7 5 】

特に関心のある、試験薬に関連するグレード 3 / 4 の A Eを表 E x 2 . 3 に示す。試験薬に関連すると疑われるグレード 3 / 4 の血液学的毒性が全ての治療レジメンに認められ、患者の最大約 35% に発生した。グレード 3 / 4 血小板減少症は、レジメン 1 Bで最も低かった。

【 0 3 7 6 】

臨床 P K

用量漸増の経過を通して薬物動態データを評価した。研究の経過中、2種の H D M 2 0 1 剤バリエーションを評価した（更なる詳細に関しては、プロトコルを参照されたい）。非コンパートメント P K解析は、用量範囲（2～350 mg）にわたり2.0～5.8時間の範囲の最大血漿濃度を達成するまでの時間の中央値を示した。予備的な用量比例評価は、研究した用量範囲全体にわたってほぼ用量比例的な P K（A U C l a s t および C m a x）を示した。用量コホートの大部分では、A U C l a s t および C m a x に関する患者間変動性（C V %幾何平均）は、低～中程度（6～58.5%）であった。更に、母集団アプローチを使用して、全ての利用可能な H D M 2 0 1 濃度の統合解析を行った。H D M 2 0 1 の P Kは、遅延したゼロ次吸収過程および一次吸収過程ならびに線形クリアランスを有する1コンパートメント P Kモデルにより最もよく説明された。体重を、見掛けの中央コンパートメント分布容積（V c / F）に対する統計的に有意な共変量として同定し、V

c / F は、体重の増加と共に増加した。

【0377】

HDM201の好ましい用量を更に裏付けるために、コンパートメントPKモデリングを使用して、レジメン1Bで120mgにおいて処置された9例の患者について1回のサイクル当たりの個々の平均濃度を推定した(図15)。患者の大多数(9例中7例)で、推定された1回のサイクル当たりの平均薬剤濃度は、前臨床データのPKPDモデリング(ヒトSJSA-1異種移植片ラットモデル)から決定した1回のサイクル当たり約41ng/mLの最も保守的な平均腫瘍停滞濃度に近いか、またはこの濃度を超えていた。

【0378】

処置レジメン1A(12.5~350mg)の単回投与(1日目)後のNVP-HDM201の代表的な幾何平均血漿濃度-時間プロファイルを図16に示す。

10

【0379】

経口吸収は、速く(中央値Tmax 2~5.8時間)、用量群(2~350mg)により変動しなかった。

【0380】

平均血漿曝露(AUClastおよびCmax)は、用量の増加と共に増加し、単回投与および反復投与後に用量比例からの大きい逸脱はなかった。

【0381】

NVP-HDM201定常状態は、概して8日までに達成され、毎日の投与では蓄積が制限された。

20

【0382】

1日目の単一用量(50~350mg)後に推定される半減期の中央値は、13.7~23.1時間の範囲であった。

【0383】

曝露における患者間変動性(CV%幾何平均)は、概して低~中程度であった。NVP-HDM201のコンパートメント母集団PKモデリングを使用して、サイクル1に関する個々の平均血漿濃度を推定し、PK/PD腫瘍増殖モデリングにより誘導された腫瘍停滞に関して前臨床平均濃度との比較を可能にした。結果を図17に示す。

【0384】

レジメン2A/2Cと比較すると、レジメン1A/1Bで達成された平均血漿濃度は、95%腫瘍退縮に必要とされる予測された前臨床標的有效レベル(125ng/mL)(図18中の上方の破線)付近であり、ヒトSJSA-1異種移植片ラットモデルのPK/PDモデリングから決定された約41ng/mL(破線)の最も保守的な平均腫瘍停滞濃度の推定される平均濃度付近であったか、またはこの平均濃度を超えていた(図17)。

30

【0385】

約19ng/mLの濃度での破線は、脂肪肉腫(HSAX2655)患者由来の異種移植片ラットモデルからの前臨床データのPK/PDモデリングから決定された平均腫瘍停滞を表す。

【0386】

濃度29.4ng/mLでの破線は、SJSA-1細胞株での細胞活性から決定されたIC50値を表す。

40

【0387】

統計解析

この研究では、Bayesianロジスティック回帰モデル(BLRM)を利用して用量漸増を裏付け、MTDを推定し、かつ/またはHDM201の好ましい用量を決定する。過量管理による漸増(EWOC)を伴うBLRMは、利用可能な事前情報の組み込みを可能にし、臨床研究で見られた、観察した用量制限毒性(DLT)についての新たな情報に基づいてモデルパラメータを更新する。レジメン1Aおよび1Bの用量漸増の過程中、DLT発生率を使用して、モデルを更新して次の用量の決定を補助した。この研究の経過中、HDM201により誘発される骨髄毒性がサイクル2中に主に発症することが明らかに

50

なった場合、サイクル1のDLTおよびサイクル2での血液学的用量制限AEを含む非結合感受性モデル（全ての血球減少症を等しく重み付けする）を使用して、用量漸増／RDE決定を導いた。加えて、決定は、常に、この研究で評価した全ての用量レベルから入手可能な関連データ（例えば、評価可能な患者からの低グレードの毒性、PKおよびPDのデータ（入手可能な場合））の合成に常に基づいた。

【0388】

レジメン1B（用量レベル120mg、150mgおよび200mg）で処置された患者からのサイクル1のDLT事象データを使用するBLRMの結果は、最大400mgのHDM201の漸増を裏付けた。プロトコル解析および感度解析による120mgでのDLT率の中央値は、それぞれ3.5%および25.7%であった。そのため、臨床的に関連するグレード3／4の血小板減少症のより低い発生率、管理可能な好中球減少症およびこの用量で観測した有意な臨床活性を考慮して、120mgが好ましい用量であることを発見した。

10

【0389】

有効性

データカットオフ時、高用量の断続的レジメンを受けた2例／46例（4%）の患者がPRを達成した（レジメン1Aを受けた、STS内膜肉腫を有する1例の患者；レジメン1Bを受けた、STS血管外皮細胞腫を有する1例の患者）（表Ex2.7）。高用量の断続的レジメンを受けた15例／46例（33%）の患者および低用量の長期にわたるレジメンを受けた14例／39例（36%）の患者がSDを達成した（表Ex2.7）。

20

【0390】

有意な疾患制御を全ての投与レジメンで観測した（DCR：34%）が、PRは、レジメン1Aおよび1Bでのみ見られ、これは、高用量の断続的レジメンがより有効であることを示唆する。

【0391】

2017年9月まで、肉腫患者（脂肪肉腫および他の肉腫）に対して強い抗腫瘍効果を観測した。レジメン1Bに従ってHDM201で処置された21例の肉腫患者のうち、5例の患者が部分奏効（PR）を示し、11例が安定疾患（SD）を示した。疾患は、5例の患者でのみ進行した（図20を参照されたい）。

【0392】

30

【表 8 0】

表 Ex2.7: 最良総合効果 (FAS) (2016 年 11 月)

BOR, n (%)	レジメン 1A (n=26)	レジメン 1B (n=20)	レジメン 2A (n=20)	レジメン 2C (n=19)
CR	0	0	0	0
PR	1 (4)	1 (5)	0	0
SD	8 (31)	7 (35)	7 (35)	7 (37)
PD	14 (54)	12 (60)	12 (60)	10 (53)
不明	3 (12)	0	1 (5)	2 (11)
ORR	1 (4)	1 (5)	0	0
95% CI	0.1–19.6	0.1–24.9	0.0–16.8	0.0–17.6
DCR	9 (35)	8 (40)	7 (35)	7 (37)
95% CI	17.2–55.7	19.1–63.9	15.4–59.2	16.3–61.6

BOR: 最良総合効果; CI, 信頼区間; CR: 完全奏効; DCR: 疾患制御率 (CR または PR または SD); FAS: フルアナリシスセット; ORR: 全奏効率 (CR または PR); PD: 進行性疾患; PR: 確定部分奏効; SD: 安定疾患; BOR は、治験責任医師による RECIST 1.1 を使用した疾患状態の評価に基づく; CR および PR は、奏効基準を最初に満たしてから 4 週間以上経過した後実施した反復評価により確定した。95% CI は (Clopper-Pearson の) 正確信頼区間を用いて計算する。

【0393】

3 2 週間の処置の終了時に少なくとも安定疾患以上が得られた患者に関する相対用量強度 (RDI) の中央値は、低用量長期レジメン 2 A および 2 C で類似していた。2 つの高用量断続的レジメンのうち、レジメン 1 B は、一層好ましい RDI であり、これが治療上適切な用量で全体的に良好な耐容性であることが裏付けられる (表 Ex 2. 8)。

【0394】

【表 8 1】

表 Ex2.8 32 週間の処置の終了時に少なくとも安定疾患が得られた患者の相対用量強度の概要 (SAS)

最初の 32 週間の処置の間の相対用量強度	レジメン 1A (n=20)	レジメン 1B (n=20)	レジメン 2A (n=13)	レジメン 2C (n=19)
N	11 (55)	8 (40)	7 (53.8)	9 (47.4)
中央値	0.73	0.87	0.97	1
範囲	0.33–1	0.5–1	0.72–1.42	0.61–1

SAS, 安全性解析対象集団

n = 対応するレジメンの処置群のみを含む、処置された患者の総数:

レジメン 1A: $\geq 100\text{mg}$; レジメン 1B: $\geq 120\text{mg}$; レジメン 2A: $\geq 7.5\text{mg}$; レジメン 2C: $\geq 15\text{mg}$

N = 少なくとも 1 つの SD または PR または CR の患者の数、または PD 以外の理由で処置を中断した患者の数。

10

20

30

40

50

【0395】

血小板減少症のPK/PDモデル

個々のPKデータおよび血小板計数の経時的なデータに基づいてPK/PDモデルを確立した。

【0396】

PKモデル：二相性吸収を有する1コンパートメント

PDモデル：PLT輸血ならびに増殖細胞および調節に対するHDM201への効果を含む血小板減少症の調整後Fribergモデル

データのベース：

n = 73の被験者

1301例のPK観察

1023例のPD血小板観察

427例のPD GDF15観察

【0397】

図18に示す血小板動態プロファイルを、(図18の上から下へと順に)各レジメンで試験した下記の用量に基づいてモデル化する。

Reg 2C (D1~7 Q4wk) : 25mg ((25mg × 7投与日) / 28日サイクル = 6.25mg/日)

Reg 2A (D1~14 Q4wk) : 20mg ((20mg × 14投与日) / 28日サイクル = 10mg/日)

Reg 1B (1日目、8日目 Q4wk) : 150mg ((150mg × 2投与日) / 28日サイクル = 10.7mg/日)

Reg 1A (D1 Q3wk) : 350mg ((350mg × 1投与日) / 21日サイクル = 16.7mg/日)

【0398】

このモデル化に基づき、1Bは、単剤活性を示したレジメンの最高の全体的な血小板動態プロファイルを有する。

【0399】

臨床研究でのレジメン1B 150mgによるG4血小板減少症の最初の発症は、100日後のみで発症した。

【0400】

1BへのEltrombopagの追加により、相対的な遅延およびその後のサイクルによる血小板回復のピークの低減を軽減し得た。

【0401】

実施例3：PD-1阻害剤とHDM2阻害剤HDM201との併用に関する前臨床研究

本例では、MDM2阻害剤NVP-HDM201 (HDM201)がColon 26結腸直腸腺癌(CRC)同系マウスモデルの免疫モジュレーションに及ぼす効果を実証する。マルチカラーFACS分析を用いると、早い時点(処置後5日目)でHDM201によって腫瘍中のCD103⁺CD11⁺樹状細胞(DC)の数が増加したことが観察され、これは、抗原交差提示に関するDCの活性化を反映するものであった。HDM201により、腫瘍ならびに腫瘍流入領域リンパ節中のTbet⁺EOMES⁺CD8⁺T細胞の割合も増加した。これは、DCによってT細胞がプライミングされたことを示唆している。後の時点(処置後12日目)において、腫瘍中のCD8/Treg比の増加が観察され、これは、有効な免疫応答の誘導を指し示すものであった。加えて、HDM201は、CD45⁺細胞上のプログラム死リガンド1(PD-L1)およびCD45⁺T細胞中のプログラム死1(PD1)などの免疫抑制タンパク質の上方制御を誘導した。

【0402】

単剤療法としてのまたは抗PD1抗体との併用でのHDM201の抗腫瘍効果をColon 26 CRC同系マウスモデルで評価した。40mg/kgのHDM201は腫瘍成長を阻害する一方、抗PD1抗体によってPD-1遮断を加えると、相乗的で持続性の

10

20

30

40

50

ある腫瘍退縮が生じた。完全腫瘍退縮（CR）率は、いずれか一方の処置単独（CRなし）と比較したとき、併用群で有意に上昇した（10例中5例のCR）。併用アームにおけるこのロバストな抗腫瘍活性は、HDM201による免疫モジュレーションと一致し、従ってCRを達成したマウスには、Colon 26細胞に対する長期待異的記憶も発生したが、しかし、4T1細胞に対して発生しなかった。まとめると、これらのデータから、MDM2阻害が樹状細胞機能、T細胞プライミングおよび腫瘍中のCD8/Treg比をモジュレートし、腫瘍成長阻害につながるように見えることが実証された。抗PD1抗体との併用により、T細胞が免疫抑制状態から更に解除され、抗腫瘍応答が有意に向上した。これらのデータは、臨床におけるこの併用の探索を裏付けている。

【0403】

10

HDM201の免疫モジュレート効果を調べるため、Colon 26マウスCRCモデルを使用し、これは、その野生型p53状態に基づいて選択した。本発明者らの仮説は、MDM2/p53相互作用の阻害が腫瘍細胞中のPDL1およびリンパ球中のPD1を上方制御する一方、PD1/PDL1相互作用の遮断がHDM201の抗腫瘍効果を増強するというものである。

【0404】

材料および方法

材料

動物および維持条件

全ての実験について、動物は、12時間（h）明期／暗期サイクル施設で飼育し、餌および水を自由に摂取させた。表Ex3.1に動物特性をまとめる。

20

【0405】

【表82】

表 Ex3.1 動物特性

種	系統	分類区分	販売業者	性別	体重	年齢
マウス	Balb/c	野生型	Jackson Lab	雌	18~25g	6~8 週齢

【0406】

30

動物福祉に関する記載事項

動物は、Novartis NIBR動物施設で実験前に少なくとも3日間順化させた。動物の取り扱い、Novartis IACUC規則および指針に従った。

【0407】

細胞および細胞培養条件

同系腫瘍モデルは、腫瘍の起源となったマウスと同じ系統の動物に移植されたマウス由来腫瘍細胞株である。これにより免疫適格動物の使用が可能となり、これは、本試験において使用される免疫細胞を標的化する抗体の試験の中心となる。Colon 26は、N-ニトロソ-N-メチルウレタンによって誘導されたBalb/cマウス結腸癌細胞株である（Griswold DP and Corbett TH; A colon tumor model for anticancer agent evaluation Cancer 36:2441-2444, 1975）。4T1は、Balb/cマウスからの自然発生する乳腺腫瘍である（Aslakson CJ, Miller FR. Selective events in the metastatic process defined by analysis of the sequential dissemination of subpopulations of a mouse mammary tumor. Cancer Res. 52:1399-1405, 1992）。

40

【0408】

Colon 26細胞は、Genomics Institute of the N

50

ovartis Research Foundationから入手した。4T1細胞は、ATCCから購入した。両方の細胞株のマスターストックは、CLE (Cell Line Encyclopedia) によって作成された。抗生物質不含の10%熱失活ウシ胎仔血清を含有するRPMI 1640中でColon 26および4T1細胞を培養した。IMPACT VILI PCRアッセイパネル (IDEXX RADIL、IDEXX Laboratories INC、Westbrook, ME) で細胞にマイコプラズマおよびウイルス汚染はなかった。

【0409】

化合物製剤化および抗体

50mMリン酸緩衝液 (pH 6.8) 中の0.5%w/vメチルセルロース (MC) 溶液にHDM201-BB (コハク酸) を4.84mg/ml (4mg/ml遊離塩基) の最終濃度となるように製剤化した。塩/遊離塩基比は、1.21である。毎週 (qw)、その週の初日にこの製剤を10ml/kgで3時間毎に3回 (3×q3h)、強制経口投与 (po) によって投与した。製剤は、遮光下に置いたとき、4℃で3週間安定していた。

10

【0410】

抗PD1抗体 (クローン29F.1A12、マウス交差反応性) およびそのアイソタイプ対照 (ラットIgG2a) をBioLegend (San Diego, CA, USA) から購入した。両方の抗体とも、PBS (Gibco, Life Technologies) 中0.5mg/mlの最終濃度となるように製剤化し、10ml/kgの容積で腹腔内注射 (ip) により週2回 (2qw)、2週間にわたって投与した。

20

【0411】

方法

雌Balb/cマウスにおけるColon 26同系腫瘍モデル

Colon 26細胞を80~95%コンフルエンスで回収し、洗浄し、冷PBS中に 2×10^6 細胞/mlの濃度で再懸濁した。最後に、100μLの総容積中の 0.2×10^6 細胞をナイーブBalb/cマウスの右上側腹部に皮下 (sc) 移植した。試験8020 Colon 26-XEFについて、細胞移植後10日目に腫瘍容積が27~60mm³の範囲に達したところで動物を無作為化し、試験に登録した。処置は、全て3日後の13日目に開始した。PD試験について、平均腫瘍容積が100~120mm³に達したところで動物を無作為化した。

30

【0412】

動物のモニタリング

動物のウェルビーイング、行動および全般的な健康を毎日モニタした。瀕死の動物がいれば、安楽死させた。

【0413】

試験設計

処置群についての用量およびスケジュールを含む試験7628 Colon 26-XPD、8063 Colon 26-XPDおよび8020 Colon 26-XEFの設計を表Ex 3.2~表Ex 3.4にまとめる。投与日に動物を秤量し、投与容積は、体重に応じて10ml/kgに調整した。無作為化時点およびその後、試験継続期間中週2回、腫瘍寸法および体重を記録した。各データ収集日後に毎回、以下のデータを収集した：死亡発生率、個体および群平均体重ならびに個体および群平均腫瘍容積。

40

【0414】

【表 8 3】

表 Ex3.2 試験 7628 Colon 26-XPD の用量およびスケジュール

群	処置	マウス数	初回投与後の 時点	試料採取
1	媒体 10 ml/kg (3×q3h) PO 0 日目	10	5 日目	腫瘍、リンパ節、 および脾臓
2	HDM201 40 mg/kg (3×q3h) PO 0 日目	10	5 日目	腫瘍、リンパ節、 および脾臓
3	媒体 10 ml/kg (3×q3h) PO 0, 7 日目	10	12 日目	腫瘍、リンパ節、 および脾臓
4	HDM201 40 mg/kg (3×q3h) PO 0, 7 日目	10	12 日目	腫瘍、リンパ節、 および脾臓

10

【0 4 1 5】

【表 8 4】

表 Ex3.3 試験 8063 Colon 26-XPD の用量およびスケジュール

群	処置	マウス 数	初回投与後 の 時点	試料採取
1	媒体 10 ml/kg (3×q3h) PO 0 日目	8	5 日目	腫瘍および 脾臓
2	HDM201 40 mg/kg (3×q3h) PO 0 日目	8	5 日目	腫瘍および 脾臓
3	媒体 10 ml/kg (3×q3h) PO 0, 7 日目	8	12 日目	腫瘍および 脾臓
4	HDM201 40 mg/kg (3×q3h) PO 0, 7 日目	8	12 日目	腫瘍および 脾臓

20

30

【0 4 1 6】

【表 8 5】

表 Ex3.4 試験 8020 Colon 26-XEF の用量およびスケジュール

群	処置	マウス数
1	媒体 10 ml/kg (3×q3h) PO 0, 7, 14 日目 + ラット IgG2a 5 mg/kg IP 0, 4, 7, 10 日目	10
2	HDM201 40 mg/kg (3×q3h) PO 0, 7, 14 日目 + ラット IgG2a 5 mg/kg IP 0, 4, 7, 10 日目	10
3	媒体 10 ml/kg (3×q3h) PO 0, 7, 14 日目 + aPD1 Ab 5 mg/kg IP 0, 4, 7, 10 日目	10
4	HDM201 40 mg/kg (3×q3h) PO 0, 7, 14 日目 + aPD1 Ab 5 mg/kg IP 0, 4, 7, 10 日目	10

40

【0 4 1 7】

フローサイトメトリー分析

50

両方の試験（7849 Colon 26-XPDおよび8063 Colon 26-XPD）について、腫瘍からの腫瘍浸潤リンパ球（TIL）をフローサイトメトリーによって分析した。8063 Colon 26-XPDについて、リンパ節リンパ球を分析した。試料を2つの別個の96ウェルプレートに、1つをT細胞染色用（表Ex3.5）に、かつ1つを骨髄系細胞染色用（表Ex3.6）にプレーティングした。

【0418】

【表86】

表 Ex3.5 フローサイトメトリーパネル (7628 Colon 26-XPD)

パネル	マーカー	クローン	フルオロフォア	希釈
T細胞	CD45	30-F11	BV510	1:200
T細胞	CD11b/CD19	70/M1	BV711	1:200
T細胞	CD4	GK1.5	BV421	1:200
T細胞	CD8	53-6.7	BV650	1:200
T細胞	FOXP3	FJK-16s	APC	1:100
T細胞	PD-1	29F.1A12	BV605	1:100
T細胞	PD-L1	10F.9G2	PE.Cy7	1:100
T細胞	Live/Dead	染色	Ef780	1:5000
骨髄系細胞	CD45	30-F11	BV510	1:400
骨髄系細胞	CD11b	M1/70	BV711	1:200
骨髄系細胞	CD11c	N418	PE	1:200
骨髄系細胞	Ly6C	HK1.4	FITC	1:200
骨髄系細胞	Ly6G	1A8	PacBlue	1:200
骨髄系細胞	PD-L1	10F.9G2	PE.Cy7	1:100
骨髄系細胞	PD-1	29F.1A12	BV605	1:100
骨髄系細胞	Live/Dead	染色	Ef780	1:5000

10

20

30

【0419】

【表 8 7】

表 Ex3.6 フローサイトメトリーパネル (8063 Colon 26-XPB)

パネル	マーカー	クローン	フルオロフォア	希釈
T 細胞	CD45	30-F11	BV510	1:400
T 細胞	CD4	GK1.5	BUV395	1:200
T 細胞	CD8	53-6.7	BV650	1:200
T 細胞	Foxp3	FJK16s	AF488	1:100
T 細胞	T-bet	4B10	BV421	1:100
T 細胞	EOMES	Dan11Mag	PE.Cy7	1:100
T 細胞	TIM-3	5D12	PE	1:200
T 細胞	PD-1	29F.1A12	BV605	1:200
T 細胞	PDL1	10F.9G2	BV711	1:100
T 細胞	CD11b	M1/70	BUV737	1:400
T 細胞	Live/Dead	染色	Ef780	1:2000
骨髄系細胞	CD45	30-F11	BV785	1:500
骨髄系細胞	CD11b	M1/70	BUV737	1:1000
骨髄系細胞	CD11c	N418	APC-eFluor780	1:100
骨髄系細胞	F480	BM8	APC	1:100
骨髄系細胞	I-A/I-E	M5/114.15.2	BV650	1:400
骨髄系細胞	Ly6C	HK1.4	PECy7	1:500
骨髄系細胞	Ly6G	1A8	BUV395	1:100
骨髄系細胞	CD103	2.00E+07	eFluor450	1:100
骨髄系細胞	CD86	Michel-17	FITC	1:100
骨髄系細胞	CD40	1C10	PerCP-eFluor710	1:100
骨髄系細胞	PDL1	10F.9G2	PE	1:100
骨髄系細胞	Live/Dead	染色	黄色	1:1000

【0420】

組織処理

試験 7628 Colon 26-XPB について、処置開始後 5 日目および 12 日目にマウスから腫瘍および脾臓を採取した。RDS-2016-00163 に従って単一細胞懸濁液を作成した。簡潔に言えば、組織を鋏で細かく刻み、続いて RPMI 1640 (Gibco, Life Technologies) を Liberase (商標) 研究用グレードコラゲナーゼ (Roche) および DNアーゼ I リコンビナーゼ (Roche) と共に含有する解離緩衝液中で GentleMAX (Miltenyi) を使用して機械的にホモジナイズした。水浴中 37℃ で 15 分間インキュベートした後、ホモジネートを 10% FBS でクエンチし、70 μM セルストレーナー (Falcon) でろ過した。この処理の終了時、細胞の単一細胞懸濁液が得られ、T 細胞または骨髄系細胞のいずれかの抗体パネルで染色するため 96 ウェルプレートに 200 万個の細胞をプレーティングした。

【0421】

試験 8063 Colon 26-XPB について、腫瘍およびリンパ節を採取し、次に RDS-2017-00141 に従って機械的処理および酵素的処理の両方により単一

細胞懸濁液にした。消化処理は、4～5回の連続消化サイクルを含み、各サイクルについて、DNアーゼⅠ（R o c h e）、コラゲナーゼP（R o c h e）およびディスパーゼ（G i b c o）を含有する新しい消化緩衝液とする。この処理の終了時、細胞懸濁液を70 μMセルストレーナーでろ過して単一細胞懸濁液を得た。T細胞パネルまたは骨髄系細胞パネル抗体染色のため96ウェルプレートに200万個の細胞をプレーティングした。

【0422】

FACS染色およびデータ収集

細胞をプレーティングしたところで、表Ex 3. 5および表Ex 3. 6に示されるとおり試料を生死判別染色剤で染色した。その後、試料を1：50希釈のマウスFcブロッキング剤（M i l t e n y i B i o t e c）により氷上で30分間ブロッキングした。試料を1500rpmで5分間スピンし、次に表Ex 3. 5および表Ex 3. 6に示されるとおり、蛍光色素コンジュゲート表面抗体混合物で60分間染色した。ブロッキングおよび染色手順中、細胞は、4℃に維持し、遮光下に置いた。

【0423】

T細胞の細胞内染色のため、表面染色後、プレートを再び1500rpmで5分間スピンし、次に固定／透過処理キット（e B i o s c i e n c e）を使用して細胞を一晩固定および透過処理した。細胞を透過処理緩衝液で洗浄し、次に細胞内抗体により暗所下4℃で1時間染色した。プレートを透過処理緩衝液で2回洗浄し、200 μl PBSに懸濁した。L S R F o r t e s s a（商標）（B D B i o s c i e n c e s）を使用してデータ収集を実施した。

【0424】

データ解析

体重

体重変化率は、 $(BW_{current} - BW_{D0}) / (BW_{D0}) \times 100\%$ として計算した。データは、平均 $D_0 \pm SEM$ と見なした初回体重測定値からの平均体重変化率として提供した。 D_0 は、体重に関与するとき、腫瘍細胞移植の7～10日後または処置開始の1～3日前に取った測定値に相関する。

【0425】

腫瘍容積

処置／対照比（%T／C）および退縮率（%Reg）の値を、それぞれ以下の式を用いて計算した。

$\%T/C = 100 \times \Delta T / \Delta C$, $\Delta T > 0$ の場合

$\%Reg = 100 \times \Delta T / T_{initial}$, $\Delta T < 0$ の場合

式中、

T = 薬物処置群の所与の試験日における平均腫瘍容積；

ΔT = 薬物処置群の所与の試験日における平均腫瘍容積－薬物処置群の初回投与日における平均腫瘍容積；

$T_{initial}$ = 薬物処置群の初回投与日における平均腫瘍容積；

C = 全ての媒体処置マウスの最終試験日における対照群の平均腫瘍容積；

ΔC = 全ての媒体処置マウスの最終試験日における対照群の平均腫瘍容積－対照群の初回投与日における平均腫瘍容積。

【0426】

エンドポイントまでの時間

カプラン・マイヤー生存分析を実施して、エンドポイントまでの時間（TTE）の差を比較した。腫瘍容積が1000 mm³を超えたら腫瘍エンドポイントを達成したものとしてマウスをスコア化し、死亡（「1」）としてスコア化した。ログランク（マンテル・コックス）生存分析を実施した（S i g m a P l o t 13. 0）。エンドポイントまでの時間の中央値のグラフ解析をP r i s m（G r a p h P a d v 7）で実施した。

【0427】

フローデータ分析

各ラン後に毎回、T r e e s t a rからのF L O W J O v 1 0 . 0 . 7ソフトウェアを使用して分析を実施した。各分析について、形態学的パラメータの組み合わせ（全ての細胞：S S C－A対F S C－A、単一細胞：S S C－H対S S C－W；F S C－H対F S C－W）およびe F l u o r 7 8 0（B D B i o s c i e n c e s）または黄色色素（I n v i t r o g e n）を使用した死細胞の除外を用いて目的の集団をゲーティングすることにより、生存白血球を同定した。C D 4 5⁺ C D 4⁺およびC D 4 5⁺ C D 8⁺標識を用いてT細胞をゲーティングし、続いてC D 4⁺ F o x p 3⁻（T c o n v e n t i o n a l）およびC D 4⁺ F o x P 3⁺（T r e g）サブセットをゲーティングした。新たにプライミングされたT細胞に関してT b e t⁺ E O M E S⁻細胞をゲーティングした。B r o zおよびK r u m m e lによる既発表の戦略により（B r o z M L, K r u m m e l M F. The emerging understanding of myeloid cells as partners and targets in tumor rejection Cancer Immunol Res. 2015 Apr; 3 (4): 313-9）、骨髓系細胞をゲーティングした。樹状細胞（DC）をC D 1 1 b⁺ C D 1 1 C⁺ C D 1 0 3⁺ DCに関してゲーティングした。C D 4 5⁻特異的標識を用いて、腫瘍細胞、内皮細胞および線維芽細胞を含む非リンパ球を同定した。

【0428】

統計的分析

フローデータについて、S i g m a P l o t 1 3 . 0で対応のないt検定および一元配置A N O V Aを実施した。統計的分析には、Δ腫瘍容積およびパーセント体重差を用いた。A N O V Aまたはクラスカル・ワリスA N O V Aと、続く事後チューキー検定を用いて群間比較を行った。エンドポイントまでの時間の分析について、ログランク（マンテル・コックス）生存分析を実施した（S i g m a P l o t 1 3 . 0）。エンドポイントまでの時間の中央値のグラフ解析は、P r i s m（G r a p h P a d v 7）で実施した。全ての統計学的評価について、有意水準は、 $p < 0.05$ に設定した。特に指定されない限り、媒体対照群と比較した有意性を報告する。

【0429】

結果

薬力学：免疫プロファイリング（7 6 2 8 C o l o n 2 6－X P Dおよび8 0 6 3 C o l o n 2 6－X P D）

表E x 3 . 5および表E x 3 . 6に示すパネルに従ってフローサイトメトリーによるT I Lの免疫プロファイリングを実施した。初回投与後5日目および12日目、動物を安楽死させた。T I L特徴付けのため、腫瘍、腫瘍流入領域リンパ節および脾臓を採取した。腫瘍およびリンパ節からの骨髓およびT細胞コンパートメントを数え上げた。結果は、図2 1および図2 2に示す。脾細胞は、主に染色対照に使用した（データは示さず）。

【0430】

初期の免疫プロファイリングから、H D M 2 0 1により% C D 1 1 C + C D 4 5⁺細胞およびC D 8⁺ T細胞が増加したことが明らかになった（図3－1）。H D M 2 0 1によって調節される特異的細胞型を更に精査するため、本発明者らは包括的F A C S分析を実施した。本発明者らは、H D M 2 0 1により、抗原交差提示能を有する% C D 1 0 3⁺ C D 1 1⁺ DCが増加し；かつ新たにプライミングされた% T b e t⁺ E O M E S⁻ C D 8⁺ / C D 4 5⁺ T細胞およびC D 8⁺ / T r e g比が増加したことを見出した（図2 2）。加えて、H D M 2 0 1は、C D 4 5⁻集団（腫瘍細胞、間質細胞または内皮細胞）中のP D L 1の平均蛍光強度（M F I）として示される、C D 4 5⁻細胞におけるP D L 1発現を誘導した；H D M 2 0 1により、% P D 1⁺ C D 4 5⁺細胞も増加した（図2 1）。これらの結果から、H D M 2 0 1が腫瘍に対して活性免疫応答を誘導したことが示された一方、これは、免疫細胞および腫瘍細胞上の免疫抑制タンパク質の上方制御を引き起こした。

【0431】

抗腫瘍活性：C o l o n 2 6同系異種移植片腫瘍モデルにおけるH D M 2 0 1とa P D

－1抗体との併用（8020 Colon 26-XEF）

Colon 26マウス同系モデルにおいて、PD-1/PD-L1軸を標的とするaPD1抗体を伴うHDM201の抗腫瘍活性を調べた（8020 Colon 26-XEF）。細胞移植後9日目に動物を腫瘍容積に基づいて処置群に無作為化した。12日目に処置を開始し、HDM201の投与を3週間にわたって毎週および抗PD1抗体を2週間にわたって週2回継続した。動物は、腫瘍容積 $>1000\text{ mm}^3$ によって定義される個体エンドポイントに各々が達するまで試験を続けた。カプラン・マイヤー分析（GraphPad v7.0）を用いて、エンドポイントまでの時間の中央値として腫瘍成長遅延を評価した。

【0432】

耐容性

動物の体重をモニタし、処置前（腫瘍移植後9日目）の体重に対する変化率として報告した。全ての群で体重の増加が観察されたため、処置は、全て良好に耐容された（図23）。腫瘍移植後23日目は、全ての動物が試験に残っていた最終日であったため、従ってこの分析に使用した。

【0433】

抗腫瘍活性

カプラン・マイヤー（ログランク）分析によって決定されるとおりのエンドポイント（ $TV \geq 1000\text{ mm}^3$ ）までの時間の中央値を用いて処置媒介性腫瘍成長遅延を評価した。表Ex3.7に示されるとおり、単剤療法としてのHDM201は、媒体対照と比較してエンドポイントに達するまでの時間が増加する傾向を示し、エンドポイントまでの時間の中央値は、それぞれ23日と比較して31.5日であった。対照的に、PD1の遮断によりエンドポイントまでの時間が23日となったが、これは、媒体群と同じである。HDM201とaPD1抗体との併用は、エンドポイントまでの時間を84日にまで有意に延長した（ $p < 0.05$ ）（表Ex3.7、図24）。

【0434】

【表88】

表 Ex3.7 カプラン・マイヤーエンドポイントまでの時間 (8020 Colon 26-XEF)

群	処置	合計	欠測	死亡事象	打ち切り	打ち切り率	エンドポイントまでの時間の中央値
1	媒体 + IgG	10	0	10	0	0	23
2	HDM201+ IgG	10	0	9	1	10	31.5
3	媒体 + aPD1 抗体	10	0	10	0	0	23
4	HDM201 + aPD1 抗体	10	0	5	5	50	84*

【0435】

各処置群についての個々の動物の腫瘍容積を図25に示す。媒体処置群の全ての動物において腫瘍成長を観察し、全て30日目までにエンドポイントに達した。単剤療法としてのHDM201は、10匹中1匹の動物が部分奏効を得ることをもたらした（図25）；単剤療法抗PD-1抗体（クローン#29F.1A12）も、10匹中1匹の動物が部分奏効を呈することにつながった（図25）。対照的に、抗PD-1抗体とHDM201と

の併用は、10匹中2匹の動物が部分奏効を呈し、10匹中5匹が完全奏効を実証する結果となった(図25)。

【0436】

HDM201は、持続性のある腫瘍特異的免疫応答を促進する

HDM201で観察される免疫モジュレート活性およびチェックポイント遮断抗体と併用できるその能力を所与として、生成される抗腫瘍応答の持続性および特異性を調べた。抗腫瘍応答が抗原特異的であったかどうかを調べるため、奏効例のマウスを左側腹部に対するColon 26で再チャレンジした。

【0437】

完全奏効を達成した動物を反対側の側腹部に対する20万個のColon 26細胞で(初回細胞移植後123日目に)再チャレンジし、それによれば、全てのマウスがColon 26細胞の2回目の注射を拒絶した一方、ナイーブマウスには腫瘍が発生した(図26)。対照的に、4T1細胞で(182日目に)再チャレンジしたとき、全てのマウスに腫瘍が発生したことから(ナイーブマウスと同様)、記憶がColon 26細胞に特異的であることが実証される(図26)。

【0438】

HDM201処置が抗腫瘍記憶T細胞応答の発生を誘導したかどうかを更に調べるため、奏効例マウスからの脾細胞を摘出し、インビトロでCT26関連抗原AH1(gp70423-431)ペプチドによって刺激し(Huang et al 1996)、ELISPOTアッセイでIFN- γ 産生細胞の数を数え上げた。図27に示すとおり、全ての奏効例においてT細胞による抗原特異的IFN- γ 産生が検出された。これと一致して、本発明者らは、HDM201またはHDM201と抗PD1抗体との併用で処置したマウスの脾臓中のAH1特異的CD8+ T細胞頻度の増加が、H2Ld-AH1デキストラマーによって検出されるとおりの奏効例を誘導したことを観察した(図28および図29)。総じて、これらのデータから、HDM201による処置が持続性のある腫瘍特異的記憶T細胞応答の発生を促進したことが実証された。

【0439】

p53ノックアウトColon 26クローンのインビトロ特性

1 μ M HDM201の存在下でp53ノックアウトColon 26クローンを成長させ、抗p53抗体(Cell Signaling CST#2524)を使用した、40 μ g全タンパク質/試料でロードしたウェスタンブロットにより、p53発現に関してスクリーニングした。p53陰性クローンを同定し、HDM201なしに4日間成長させて、次にColon 26親細胞と併せて1 μ M HDM201で再び24時間処理することにより、p53経路の応答をモニタした。p53およびp21の変化をウェスタンブロットによりモニタし、84遺伝子qPCRアレイを使用して経路活性を更に確認した(RT2 Profiler PCR Array p53経路、カタログ番号330231 PAMM-027ZA Qiagen)。選択のクローンは、RNASeq分析にもかけた。

【0440】

このp53 KO Colon 26モデルを使用して、HDM201が腫瘍成長を阻害できないことが示される(図30)。PD-1/PD-L1軸を遮断したとき、更なる利益は、観察されなかった(図30)。総じて、このデータは、HDM201のその有益な応答として観察される抗腫瘍活性の特異性がp53野生型腫瘍においてのみ観察されることを実証している。

【0441】

結論

p53は、細胞周期停止またはアポトーシスの誘導を通じて細胞のゲノム安定性を監視することにおいて中心的な役割を果たす転写因子である。p53は、腫瘍免疫の調節および免疫応答の恒常性調節に関与することも報告されている。ここでは、HDM201が腫瘍および腫瘍流入領域リンパ節の免疫細胞に影響を及ぼしたことが実証される。具体的に

は、HDM201により、腫瘍および流入領域リンパ節の抗原提示細胞（DC）が増加した。DCがナイーブT細胞に腫瘍抗原を提示し、結果として腫瘍および腫瘍流入領域リンパ節中の新たにプライミングされたT細胞の数が増加したことが想定される。これらのT細胞は、腫瘍部位に遊走し、腫瘍抗原を認識して活性化された。最終的に、腫瘍においてCD8/Treg比の増加が観察された。CD8 T細胞は、腫瘍細胞を認識して腫瘍細胞死滅を誘導した活性エフェクター細胞である。加えて、CD45⁺集団においてPD-L1の上方制御が観察され、HDM201と抗PD-1抗体との併用は、単剤療法としてのHDM201およびaPD-L1抗体と比較して抗腫瘍応答を有意に増強した。これらの結果は、p53野生型腫瘍モデルにおいてMDM2阻害が適応免疫を惹起し、それがPD-1/PD-L1経路の遮断によって更に増強されたことを実証し、従って野生型p53を有する癌患者におけるMDM2阻害剤とチェックポイント遮断抗体との併用に関する理論的根拠を提供するものである。

10

【0442】

実施例4：PD-1阻害剤PDR001（BAP049-クローンE、スバルタリズマブ）とHDM2阻害剤HDM201との併用に関する臨床研究

臨床試験

CPDR001X2102、EU DRAC T 番号：2016-000654-35

HDM201（とりわけ）と併用したPDR001の安全性、耐容性および薬力学（PD）を特徴付けるための第Ib相非盲検多施設試験

理論的根拠

20

近年、抗腫瘍免疫を増強する薬剤の開発により、癌の処置は、急速に変化している。しかしながら、それらの処置は、あらゆる癌種で有効というわけではなく、多くの場合に応答に持続性がなく、多くの患者は、処置からの利益をほとんどまたは全く受けない。PD-1/PD-L1相互作用の阻害剤は、良好に耐容され、著しく広範な癌種にわたって活性であり、処置の奏効率および持続性を増加させる併用療法の一成分となる可能性が高いであろう。

【0443】

本試験でPDR001と併用される薬剤は、直接的な抗腫瘍剤としてではなく、免疫調節薬として使用される。上市薬剤パノビノスタットおよびエベロリムスが、これらには承認されていない適応疾患において使用されることになり、エベロリムスの場合、承認されているレジメンと比べて大幅に低い用量かつ少ない頻度で投与されることになる。目標は、腫瘍細胞が生存のために依存する決定的に重要な経路の阻害剤としてこれらの薬剤を使用するのでなく、より有効な抗腫瘍免疫応答を刺激するために使用することである。このような理由のためおよび抗腫瘍免疫応答の増強が多くの疾患に有益であると予想されるため、これらの併用は、それらが上市されている適応疾患以外で試験されることになる。

30

【0444】

HDM201との併用でのPDR001に関して、HDM2とTP53との間の相互作用の阻害剤であるHDM201は、前臨床モデルにおいて免疫活性化およびPD-1遮断の有効性も増強する。

【0445】

本試験は、更なる試験に向けて用量およびスケジュールを同定することになり、かつそうした併用の安全性、耐容性、薬理学的および臨床的活性を予備的に評価することになる。

40

【0446】

以下の癌種を試験に選択した。

結腸直腸癌（ミスマッチ修復欠損サブ集団以外）：理由は不明ながら、PD-1/PD-L1療法が無効な癌。既発表のデータが示唆するところによれば、腫瘍の免疫学的コンテキストが従来の化学療法による処置の奏効の予後指標および予測指標となるが、しかし、理由は不明ながら、PD-1またはCTLA-4阻害剤は無効である（Kroemer G, Galluzzi L, Laurence Zitvogel L, et al.

50

(2015) Colorectal cancer: the first neoplasia found to be under immunosurveillance and the last one to respond to immunotherapy? *Onc Immunology* 4:7, e1058597-1-3)。CRCを含める目的は、併用療法がより有効な抗腫瘍応答を活性化し得るかどうかを知るためである。

【0447】

MSS CRCを有する患者は、この疾患のTP53突然変異率が比較的低いため、PDR001+HDM01アームに適格となることになる。

【0448】

10

PDR001+HDM201アームについてのみ、腎細胞癌：CRCを含める目的は、HDM201との併用療法が活性の幅を広げるか、奏効を深めるか、またはより持続性のある応答につながり得るかどうかに関して予備的評価を提供するためである。PDR001+HDM201による試験のための疾患は、適格性にTP53野生型疾患を有する患者のみを同定する必要がある点を反映して修正されることになる。

【0449】

腎細胞癌は、TP53突然変異率が低く、PD-1阻害剤による処置が奏効する患者は、少数である。

【0450】

20

この試験の目的は、単剤PD-1阻害剤による処置についての既発表のデータと比較して、併用により奏効率および奏効の持続性が上昇し得るという予備的エビデンスを提供することである。各疾患群には、併用療法がPD-1遮断に対する抵抗性を解消し得るかどうかを調べるため、PD-1チェックポイント阻害剤による処置歴のある患者のサブセットが含まれ得る。概して、PD-L1発現などの承認済みの分子診断検査に基づいて患者を除外することを裏付ける現在利用可能なデータはないため、各疾患について、特異的分子選択は、適用されないことになる。

【0451】

この試験は、これらの薬剤をPDR001と安全に併用できるかどうかを調べることであり、かつ併用できる場合には更なる試験に適切な用量およびレジメンを同定することになる。この試験は、各併用が、潜在的な臨床的有益性を示唆するであろう腫瘍の薬理学的変化を誘導するかどうかにも評価することになり、かつ各併用の有効性を予備的に評価することになる。

30

【0452】

目的

主要目的

=>HDM201との併用でのPDR001の安全性および耐受性を特徴付けることにより、更なる試験のための推奨用量およびスケジュールを同定すること

エンドポイント：

安全性

40

- ・処置により発生するAEおよびSAEの頻度および重症度
- ・ベースラインとベースライン後との間の検査パラメータおよびバイタルサインの変化

漸増試験のみ

- ・最初の2回の処置サイクルにおける用量制限毒性（DLT）の発生率

耐受性

- ・投与中断および減量の頻度
- ・用量強度

【0453】

重要な副次的目的

=>腫瘍における免疫浸潤の変化を特徴付けること

エンドポイント：ヘマトキシリン・エオシン（H&E）染色による腫瘍浸潤リンパ球（T

50

I L) の病理組織所見、I H C による T I L および骨髄系細胞浸潤の特徴付け (適宜、C D 8、F o x P 3 および骨髄マーカーなど)

【0454】

副次的目的

=> H D M 2 0 1 との併用での P D R 0 0 1 の抗腫瘍活性を推定すること

エンドポイント: i r R C および R E C I S T v 1. 1 による最良総合効果 (B O R)、P F S。無治療生存期間 (T F S)

=> 全ての試験薬の薬物動態を特徴付けること

エンドポイント: P D R 0 0 1 の血清濃度および P K パラメータ、H D M 2 0 1 の血漿濃度および P K パラメータ

10

=> P D R 0 0 1 の免疫原性を評価すること

エンドポイント: 抗 P D R 0 0 1 抗体の存在および / または濃度

【0455】

探索的目的

=> 試験処置の再投与後における H D M 2 0 1 との併用での P D R 0 0 1 の抗腫瘍活性を推定すること

エンドポイント: R E C I S T v 1. 1 による B O R

【0456】

試験設計

これは、T P 5 3 野生型 M S S - C R C または R C C を有する患者における H D M 2 0 1 との併用での P D R 0 0 1 の第 I b 相多施設非盲検試験である。

20

【0457】

本試験は、1 1 治験アームによる用量漸増パートと、それに続く用量拡大パートを含む。

【0458】

本試験の用量漸増パートでは、患者は、H D M 2 0 1 と併用して i . v . 投与される固定用量の P D R 0 0 1 で処置されることになる。

【0459】

3 ~ 6 例の患者が 1 つまたは複数の M T D / R D E の決定まで処置されることになる。

【0460】

30

H D M 2 0 1 の開始用量は、6 0 m g である。

【0461】

H D M 2 0 1 を伴う P D R 0 0 1 についての用量漸増および M T D / R D E の決定は、E W O C 基準を用いた B L R M が指針となることになる。用量漸増は、2 回の処置サイクルの完了後に実施することになる。任意の D L T を同定するため、全ての登録患者について有害事象 (A E) および検査値を含めた安全性評価が綿密にモニタされることになる。単一の M T D / R D E が定義されることになる。疾患特異的 M T D / R D E は、確立されないことになる。

【0462】

M T D / R D E の決定に先立ち、最低でも 1 2 例の患者が P D R 0 0 1 と H D M 2 0 1 との併用で処置されていなければならない。

40

【0463】

全ての患者からペア腫瘍生検が入手されることになる。これらの生検試料の分析は、この併用の用量と薬力学的活性との間の関係に関するより良い理解に寄与することになる。

【0464】

この併用療法について M T D / R D E が断言され次第、それぞれの用量拡大パートを開始し得る。拡大パートの主要目的は、M T D / R D E での任意の試験処置の安全性および耐容性を更に評価することである。

【0465】

重要な副次的目的は、処置に応答した腫瘍における免疫浸潤の変化を評価することであ

50

る。これは、MTD／RDEで処置した患者において、最低でも10例の評価可能な生検ペアとして（生検標本は、分析に十分な腫瘍を含まなければならない）、全ての患者から採取したペア腫瘍生検で評価されることになる。これが実現不可能である場合、これらの生検の採取は、中止され得る。最低でも20例の患者を処置するように計画されるが、しかしながら、一部の生検標本の不足を考慮すると、従って各治験アームで約30例の患者が処置されると推定される。副次的目的には、予備的抗腫瘍活性の評価が含まれる。

【0466】

各処置群には、過去にPD-1／PDL-1阻害剤療法を受けたことがあり、かつそれで進行した患者を最大で約6例登録し得る。併用が単剤PD-1／PDL-1阻害剤による過去の処置に対する抵抗性を解消するのに有望である場合または過去のPD-1／PDL-1阻害剤処置に対してナイーブな患者の登録が調達管理上実現不可能な場合、この数を増やし得る。

10

【0467】

漸増パートおよび拡大パートに登録した患者は、全て以下の試験期間に参加し得る。

- ・プレスクリーニング期間
- ・スクリーニング期間
- ・処置期間1
- ・処置中断期間
- ・処置期間2
- ・安全性フォローアップ期間
- ・疾患進行フォローアップ

20

【0468】

各試験期間を以下に説明し、かつ図31に示す。患者は、全て安全性フォローアップ期間の完了、同意の撤回、追跡不能または死亡まで「試験中」と見なされる。

【0469】

任意の分子プレスクリーニング手順前に分子プレスクリーニングインフォームドコンセントに署名がなされなければならない（本試験外でTP53状態が既に評価されていた場合には適用されない）。潜在的な適格患者は、フルスクリーニングにその患者を検討し得る前に、シーケンシングによるそのTP53状態に関する証拠書類を有しなければならない。患者は、その腫瘍試料がTP53遺伝子のエクソン5、6、7および8に突然変異を呈しない場合ならびにこのTP53状態が試験処置の初回投与前36ヵ月以内に採取された腫瘍試料から入手されたものである場合（TP53wt状態が本試験外で各施設において入手されていた場合も該当）、フルスクリーニングに適格と見なされることになる。例外：HDM2増幅（>4コピー数として定義される）の過去の証拠書類（日付不問）があれば、TP53WT状態の確認は不要である。

30

【0470】

スクリーニングテストは、TP53状態が判明した後に限り開始しなければならない。

【0471】

患者が試験インフォームドコンセントに署名し次第、スクリーニング期間が始まる。患者が全ての組入れ基準を満たし、かついずれの除外基準にも該当しないことを確実にするため、患者が評価されることになる。

40

【0472】

処置期間1は、スクリーニング後、サイクル1の1日目に始まることになる。患者は、予定されたビジットにおいて臨床評価を受けることになる。

【0473】

処置期間1中の試験処置は、患者が許容できない毒性を経験する場合、疾患進行の臨床的エビデンスを有する場合および／または治験責任医師もしくは患者の裁量により処置が中断される場合を除き、6回の治療サイクルにわたって投与されることになる。疾患進行の放射線学的エビデンスを有するが、臨床的有益性のエビデンスを有する患者は、Novartisからの書面化された承認後に試験処置を継続して6サイクルを完了し得る。

50

【0474】

処置期間1中に患者が試験処置を永久に中断する場合、以下に定義するとおりの処置終了ビジットおよび適切なフォローアップ評価が行われなければならない。

【0475】

患者がサイクル6（処置期間1）を完了し次第、試験処置は、中断されることになり、患者は、試験処置中断期間に入ることになる。患者は、安全性評価（毎月）、腫瘍評価（2ヵ月毎）およびPDR001 PKのための試料採取（毎月）ならびにRO評価（毎月）のための試験ビジットを継続することになる。患者に疾患進行の臨床的または放射線学的エビデンスがあれば、患者は、Novartisとの書面化された話し合い後に処置を再開し得る。

10

【0476】

患者が処置期間2に入るのではなく、試験処置を永久に中断する場合、以下に定義するとおりの処置終了ビジットが行われなければならない、および適切なフォローアップ評価が実施されなければならない。

【0477】

患者は、その処置中断時にその患者が受けていた同じ用量およびスケジュールで試験処置を再開しなければならない（図27）。患者は、発生する毒性および進行に関連する臨床状態の低下の点で患者が処置に適切であることが治験責任医師とNovartisメディカルモニターとの間で書面によって合意された後に限り、処置期間2で治療を開始することになる。患者は、全て試験処置の再開前に腫瘍評価を有していなければならない。この腫瘍評価が処置期間2のベースラインとして使用されることになる（図27）。2回の試験処置サイクルが完了した後、患者が、いかなるグレード2を超える試験処置関連毒性も経験していない場合、その患者は、施設の標準ケアまたは3ヵ月毎のうち、いずれか高頻度の方に従い、削減した評価スケジュール下で試験を継続し得る。処置期間2中に疾患進行の放射線学的エビデンスを示し、かつ臨床的有益性のエビデンスを有する患者は、Novartisとの書面化された話し合い後に試験処置を継続し得る。

20

【0478】

処置期間2における試験処置の永久的な中断後、以下に定義するとおり処置終了ビジットおよび安全性フォローアップ評価が行われなければならない。

【0479】

EOT（処置終了）ビジットは、試験処置を永久に中断するとの決定から14日以内に行われることになる。全ての参加患者がEOTビジットを完了しなければならない。

30

【0480】

全ての患者は、PDR001を永久に中断した後150日間にわたり安全性評価に関して追跡されることになる。

【0481】

患者集団

本試験は、進行した／転移性のCRCまたはRCCを有する成人患者で行われることになる。

【0482】

組入れ基準：

40

本試験への組入れに適格な患者は、以下の基準を全て満たす必要がある：

1. 任意の手順前に書面によるインフォームドコンセントを入手しなければならない
2. 年齢18歳以上
3. RECIST第1.1版によって決定したとき測定可能な疾患を伴う、進行癌／転移性癌を有する患者であって、標準療法にも関わらず進行があった者、または標準療法を耐容できない者、または標準療法が存在しない者。

【0483】

患者は、HDM201との併用でのPDR001に関する以下の群の1つに当てはまる者でなければならない

50

・ T P 5 3 野生型 C R C (P C R および / または I H C を含めた各施設のアッセイによればミスマッチ修復欠損でない) または T P 5 3 野生型 R C C

T P 5 3 野生型であると見なされるために、試験薬の初回投与前 3 6 ヶ月以内に採取された腫瘍試料において最低でも腫瘍にエクソン 5、6、7 および 8 に検出される突然変異があってはならない。H D M 2 のゲノム増幅 (> 4 コピー数として定義される、日付不問) を有するとの過去の証拠書類がある腫瘍について、T P 5 3 W T 状態の確認は不要である。

【0484】

4. E C O G パフォーマンスステータス ≤ 1

患者は、生検に適した疾患部位を有し、かつ処置施設の指針に基づく腫瘍生検候補者でなければならない。患者は、スクリーニング時および本試験中の治療中に再度、新規腫瘍生検を受ける意思がなければならない。

10

【0485】

5. 過去の P D - 1 - または P D - L 1 を標的とする治療に帰することのできる任意の毒性が治療の中断につながらなかったことを条件として、過去の P D - 1 / P D L - 1 阻害剤による治療は、許容される。

【0486】

除外基準:

本試験に適格な患者は、以下の基準 (とりわけ) のいずれにも該当してはならない:

以下として定義される範囲外の検査値を有する患者:

20

・ クレアチニンクリアランス (コッククロフト・ゴールト式を用いた計算値または測定値) $< 40 \text{ mL} / \text{分}$

・ 総ビリルビン $> 1.5 \times \text{ULN}$ 、但しジルベール症候群の患者を除き、これらの患者は、総ビリルビン $> 3.0 \times \text{ULN}$ または直接ビリルビン $> 1.5 \times \text{ULN}$ の場合に除外される

・ アラニンアミノトランスフェラーゼ (A L T) $> 3 \times \text{ULN}$ 、但し肝臓の腫瘍病変を有する患者を除き、これらの患者は、A L T $> 5 \times \text{ULN}$ の場合に除外される

・ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (A S T) $> 3 \times \text{ULN}$ 、但し肝臓の腫瘍病変を有する患者を除き、これらの患者は、A S T $> 5 \times \text{ULN}$ の場合に除外される

30

・ 成長因子または輸血支持のない、好中球絶対数 $< 1.0 \times 10^9 / \text{L}$

・ 成長因子または輸血支持のない、血小板数 $< 75 \times 10^9 / \text{L}$

・ ヘモグロビン (H g b) $< 9 \text{ g} / \text{dL}$

・ 適切な補充療法に関わらず、カリウム、マグネシウム、カルシウムまたはリン酸異常 $> \text{CTCAE}$ グレード 1

以下の処置を必要とする患者:

・ 中程度～強力な C Y P 3 A 4 阻害剤

・ 治療指数が狭い C Y P 3 A 4 / 5 の任意の基質

中程度～強力な C Y P 3 A 4 誘導剤

以下に関して範囲外の値を有する患者:

40

・ 好中球絶対数 (A N C) $< 1500 / \mu \text{L}$

・ 血小板 $< 100000 / \mu \text{L}$

【0487】

処置

C P D R 0 0 1 X 2 1 0 1 第 I / I I 相臨床試験において P D R 0 0 1 についての R P 2 D は、4 週間毎に投与される 400 mg と確立されており、この併用試験の全ての患者に用いることになる。

【0488】

従って、患者は、P D R 0 0 1 によって 400 mg Q 4 W の R P 2 D で処置されることになる。P D R 0 0 1 (注入溶液のための 100 mg 粉末として供給される) は、i . v . によって 30 分注入としてまたは臨床的に適応があれば最長 2 時間にわたって投与さ

50

れることになる。

【0489】

HDM201は、4週間処置サイクルの1日目（d1）および8日目（d8）に与えられることになり（q4w）、即ちレジメン1Bである。HDM201は、10mgおよび100mg（HDM201遊離塩基のmgで表される）の投薬量強度で経口投与のための硬ゼラチンカプセルとして供給されることになる。カプセルは、異なるサイズおよび／または色によって区別され、非盲検小児安全密閉ボトルに供給されることになる。開始用量は、60mgとなる。用量は、20mgの用量増分で漸増され得、例えば80mg、100mg、120mgであり得る。HDM201は、提案される開始用量を下回って漸減させることができ、例えば40mgであり得る。

10

【0490】

CHDM201X2101臨床試験では、固形腫瘍を有する患者について、各28日サイクルのD1およびD8に与えられる120mgのRDEが確立された。

【0491】

本併用試験について、開始用量は、各28日サイクルのD1およびD8における60mgとなる。この用量は、固形腫瘍を有する患者に対するRDEの半分であり、患者で依然として試験されていないものの、この用量およびスケジュールは、血小板減少症の誘導によって評価したとき、15mg～25mg QDのHDM201によって1週間オン／3週間オフで処置される固形腫瘍を有する患者において活性であると予想される。

20

【0492】

PDR001は、HDM201と併用して投与されることになる。患者は、体重または体表面積基準でなく、フラットスケールで投与されることになる。併用薬物の投与は、臨床ビジット中にPDR001注入の完了直後に行われることになる。

【0493】

薬物動態試料の採取日、患者は、投与前採血およびPDR001投与後、その朝の用量を診療室にて服用しなければならない。

【0494】

HDM201は、少なくとも食事の1時間前または食事の2時間後に空腹状態で経口投与されなければならない。患者は、カプセルを朝、毎日ほぼ同じ投与時間にコップ1杯の水でカプセルを咀嚼せずに服用しなければならない。患者が複数のカプセルを服用すべき用量レベルに割り付けられる場合、カプセルは、可能な限り短い間隔内に連続して服用されなければならない。ビジット日、患者は、HDM201を診察室において治験責任医師または被指名人の監視下で服用することになる。患者が、8日目に計画されるとおりの用量の服用を失念した場合、その患者は、可能な限り早くその用量を服用しなければならない。しかしながら、予定された用量から6日超が経過した場合、その用量は、抜かさなければならない。

30

【0495】

HDM201について、血小板減少症の患者に対する抗凝固薬療法および抗血小板剤の使用は、慎重に検討されなければならない。

【0496】

試験薬

PDR001：

医薬品形態：注入溶液のための粉末

静脈内（IV）使用について。この抗体は、単剤RDE（用量拡大パートの推奨用量）である400mg Q4Wのフラット用量でi.v.（静脈内に）投与されることになる。この抗体は、併用治療レジメンについて300mg i.v. Q3Wでも投与され得、併用治療レジメンにはこれがより好都合であり得る。

40

【0497】

HDM201：

製剤は、硬質ゼラチンカプセル（HGC）に直接充填されたHDM201コハク酸製剤

50

原料からなり、いかなる他の添加剤も含まない。この製剤を4種の投与量強度：1mg、2.5mg、10mgおよび100mg（遊離形態の重量を基準とする）で提供し、経口使用を目的とする。1mg強度のカプセルは、「サイズ3」黄色HGCであり、2.5mg強度カプセルは、「サイズ3」Swedish Orange HGCであり、10mg強度カプセルは、「サイズ1」Grey HGCであり、100mgは、「サイズ0」Swedish Orange HGCである。この製剤は、チャイルドレジスタンスであり誘導密封された高密度ポリエチレン（HDPE）ボトルに入っている。経口使用向け。

【0498】

参照による援用

10

図および表を含めた他の実施形態および例については、“Antibody Molecules to PD-1 and Uses Thereof”という名称の国際公開第2015/112900号パンフレットおよび米国特許出願公開第2015/0210769号明細書（これらは、全体として参照により援用される）に開示されている。

【0499】

本明細書において言及される全ての刊行物、特許および受託番号は、各個別の刊行物または特許が参照によって援用されることが具体的かつ個別的に指示されたものとして本明細書によって全体として参照により援用される。

【0500】

均等物

20

本発明の具体的な実施形態が考察されているが、上記の本明細書は、例示的なものであり、限定的なものではない。本明細書および以下の特許請求の範囲を検討すれば、当業者には本発明の多くの変形形態が明らかになるであろう。本発明の完全な範囲は、その均等物の全範囲と併せた特許請求の範囲およびかかる変形形態と併せた本明細書を参照することにより決定されなければならない。

【図1】

【図2-1】

重鎖(マウスIgG1)

FWH1 CDRH1 FWH2 CDRH2
 QVQLQPGSGE LVRPGASVKL SCASGYTFT TYNHWRQR PQGLEWIGN IYPTGSGSNF DEKFKRTSL
 QVQLQPGSGE LVRPGASVKL SCASGYTFT TYNHWRQR PQGLEWIGN IYPTGSGSNF DEKFKRTSL

FWH3 CDRH3 FWH4
 TVDTSSITAY MHLASLTSED SAVYICTRT TGTGAYWGQG TLTVSA
 TVDTSSITAY MHLASLTSED SAVYICTRT TGTGAYWGQG TLTVSAKT TFPVSYIAP GSAA

軽鎖(マウスκ)

FWL1 CDRL1 FWL2 CDRL2
 DIVMTQSPSS LVTAGEKVT MSCKSSQSL DSGNKNFLT WYQKPGQPP KLLIFMASTR ESGVDFRTG
 DIVMTQSPSS LVTAGEKVT MSCKSSQSL DSGNKNFLT WYQKPGQPP KLLIFMASTR ESGVDFRTG

FWL3 CDRL3 FWL4
 SSVTDFTLT ISSVQAEDLA VYVQNDYSY FCFGGGTKL EIK
 SSVTDFTLT ISSVQAEDLA VYVQNDYSY FCFGGGTKL EIKRAD

図 1

重鎖

GL Mu mAb
 QVQLQPGSGE LVRPGASVKL SCASGYTFT TYNHWRQR HQGLEWIGN IYPTGSGSTNY
 -----S----- T-----R--P-----T-GS-F

GL Mu mAb
 DEKFKSGTFL TVDTSSITAY MHLASLTSED SAVYICTR
 -----NRYS-----A-----WT TGTGAYWGQG TLTVSA

軽鎖

GL Mu mAb
 DIVMTQSPSS LVTAGEKVT MSCKSSQSL DSGNKNFLT WYQKPGQPP KLLIFMASTR
 -----D-----F-----

GL Mu mAb
 ESGVDFRTG SSGTDFTLT ISSVQAEDLA VYVQNDYSY P
 -----V-----CTFGGTKL EIK

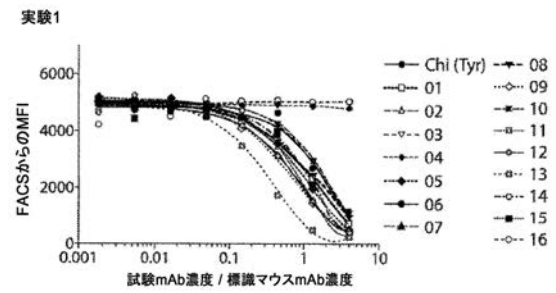
図 2A

【図5】

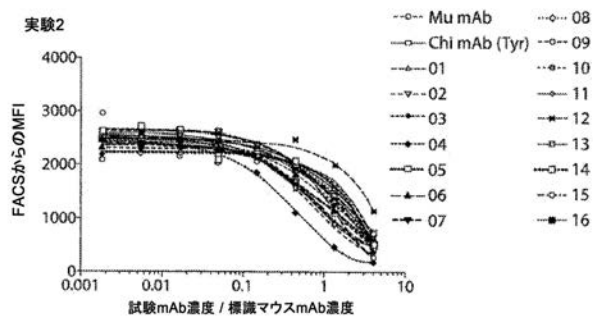
クローン番号	濃度 μg/mL	配列					
		HC			LC		
		FW1	FW2	FW3	FW1	FW2	FW3
		4個のユニークなHC			9個のユニークなLC		
1	23.3	a	a	a	b	a	c
2	45.5	a	a	a	e	a	b
3	58.4	a	b	b	e	a	b
4	52.9	a	b	b	b	b	d
5	30	a	a	a	b	b	d
6	7.9	a	a	a	c	a	a
7	24.9	a	a	a	b	b	a
8	32.8	a	b	b	a	a	a
9	16.3	a	a	a	a	a	a
10	61.5	a	b	b	b	a	a
11	31.4	a	a	a	b	a	a
12	34.8	a	a	a	e	c	a
13	8.6	a	a	a	d	b	a
14	48.4	b	b	b	b	a	a
15	20.7	b	b	b	a	a	a
16	32.8	a	c	b	a	a	a

図5

【図6-1】



【図6-2】



【図7】

クローン 番号	濃度 μg/mL	配列						順位	競合結合		順位	
		HC			LC				FACS データ	1回目の 実験		2回目の 実験 *
		FW1	FW2	FW3	FW1	FW2	FW3					
キメラ	20.6	4個のユニークなHC			9個のユニークなLC							
1	23.3	a	a	a	b	a	c	2	7	2	A	
2	45.5	a	a	a	e	a	b	6	3	2	D	
3	58.4	a	b	b	e	a	b	7	8	14	E	
4	52.9	a	b	b	b	b	d	14	15	15	B	
5	30	a	a	a	b	b	d	5	5		A	
6	7.9	a	a	a	c	a	a	1	7	3	D	
7	24.9	a	a	a	b	b	a	4	7		D	
8	32.8	a	b	b	a	a	a	7	7	4	C	
9	16.3	a	a	a	a	a	a	7	2	4	B	
10	61.5	a	b	b	b	a	a	7	6		C	
11	31.4	a	a	a	b	a	a	6	4		B	
12	34.8	a	a	a	e	c	a	3	8	16	D	
13	8.6	a	a	a	d	b	a	6	1	1	D	
14	48.4	b	b	b	b	a	a	16	7	15	C	
15	20.7	b	b	b	a	a	a	6	7	15	C	
16	32.8	a	c	b	a	a	a	15	16	15	C	

* 空欄は4より悪いことを意味する

図7

【図 8 - 1】

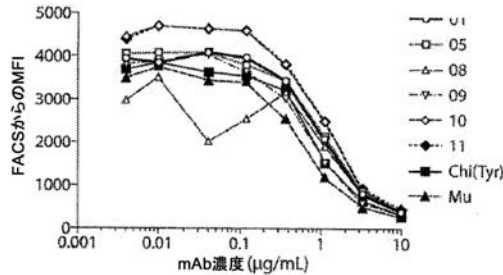


図 8A

【図 8 - 2】

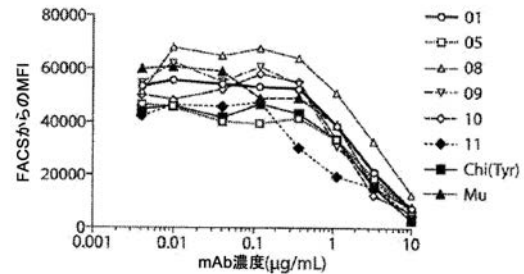


図 8B

【図 9 - 1】

	10	20	30	
RAP049-chi-HC	QVQLQSGSSELVRPGASVKLSCKASGTFITTTNHNVRQATCGGLENNINIPGTGGSNF			
RAP049-hum01-HC	EVQLVQSGAEVKKPESLRISCKSGTFITTTNHNVRQATCGGLENNINIPGTGGSNF			
RAP049-hum02-HC	EVQLVQSGAEVKKPESLRISCKSGTFITTTNHNVRQATCGGLENNINIPGTGGSNF			
RAP049-hum05-HC	EVQLVQSGAEVKKPESLRISCKSGTFITTTNHNVRQATCGGLENNINIPGTGGSNF			
RAP049-hum06-HC	EVQLVQSGAEVKKPESLRISCKSGTFITTTNHNVRQATCGGLENNINIPGTGGSNF			
RAP049-hum07-HC	EVQLVQSGAEVKKPESLRISCKSGTFITTTNHNVRQATCGGLENNINIPGTGGSNF			
RAP049-hum09-HC	EVQLVQSGAEVKKPESLRISCKSGTFITTTNHNVRQATCGGLENNINIPGTGGSNF			
RAP049-hum11-HC	EVQLVQSGAEVKKPESLRISCKSGTFITTTNHNVRQATCGGLENNINIPGTGGSNF			
RAP049-hum12-HC	EVQLVQSGAEVKKPESLRISCKSGTFITTTNHNVRQATCGGLENNINIPGTGGSNF			
RAP049-hum13-HC	EVQLVQSGAEVKKPESLRISCKSGTFITTTNHNVRQATCGGLENNINIPGTGGSNF			
RAP049-hum03-HC	EVQLVQSGAEVKKPESLRISCKSGTFITTTNHNVRQATCGGLENNINIPGTGGSNF			
RAP049-hum04-HC	EVQLVQSGAEVKKPESLRISCKSGTFITTTNHNVRQATCGGLENNINIPGTGGSNF			
RAP049-hum08-HC	EVQLVQSGAEVKKPESLRISCKSGTFITTTNHNVRQATCGGLENNINIPGTGGSNF			
RAP049-hum10-HC	EVQLVQSGAEVKKPESLRISCKSGTFITTTNHNVRQATCGGLENNINIPGTGGSNF			
RAP049-hum14-HC	QVQLVQSGAEVKKPESLRISCKSGTFITTTNHNVRQATCGGLENNINIPGTGGSNF			
RAP049-hum15-HC	QVQLVQSGAEVKKPESLRISCKSGTFITTTNHNVRQATCGGLENNINIPGTGGSNF			
RAP049-hum16-HC	EVQLVQSGAEVKKPESLRISCKSGTFITTTNHNVRQATCGGLENNINIPGTGGSNF			

図 9A

【図 9 - 2】

	10	20	30	
RAP049-chi-HC	QVQLQSGSSELVRPGASVKLSCKASGTFITTTNHNVRQATCGGLENNINIPGTGGSNF			
RAP049-hum01-HC	E...V...A.VKK.E.LRI...G...NNINIPGTGGSNF			
RAP049-hum02-HC	E...V...A.VKK.E.LRI...G...NNINIPGTGGSNF			
RAP049-hum05-HC	E...V...A.VKK.E.LRI...G...NNINIPGTGGSNF			
RAP049-hum06-HC	E...V...A.VKK.E.LRI...G...NNINIPGTGGSNF			
RAP049-hum07-HC	E...V...A.VKK.E.LRI...G...NNINIPGTGGSNF			
RAP049-hum09-HC	E...V...A.VKK.E.LRI...G...NNINIPGTGGSNF			
RAP049-hum11-HC	E...V...A.VKK.E.LRI...G...NNINIPGTGGSNF			
RAP049-hum12-HC	E...V...A.VKK.E.LRI...G...NNINIPGTGGSNF			
RAP049-hum13-HC	E...V...A.VKK.E.LRI...G...NNINIPGTGGSNF			
RAP049-hum03-HC	E...V...A.VKK.E.LRI...G...NNINIPGTGGSNF			
RAP049-hum04-HC	E...V...A.VKK.E.LRI...G...NNINIPGTGGSNF			
RAP049-hum08-HC	E...V...A.VKK.E.LRI...G...NNINIPGTGGSNF			
RAP049-hum10-HC	E...V...A.VKK.E.LRI...G...NNINIPGTGGSNF			
RAP049-hum14-HC	E...V...A.VKK...V...NNINIPGTGGSNF			
RAP049-hum15-HC	E...V...A.VKK...V...NNINIPGTGGSNF			
RAP049-hum16-HC	E...V...A.VKK.E.LRI...G...NNINIPGTGGSNF			

図 9B

【図 10-1】

```

      10      20      30
RAP049-chi-LC  DIWLTQSPSSLTPTAGEKVTMSCKSSQSLDSCGNKFLTWYQKPGQAPKLLIYNASTR
RAP049-hum08-LC EIVLTQSPDPQSVTPKEKVTITCKSSQSLDSCGNKFLTWYQKPGQAPKLLIYNASTR
RAP049-hum09-LC EIVLTQSPDPQSVTPKEKVTITCKSSQSLDSCGNKFLTWYQKPGQAPKLLIYNASTR
RAP049-hum15-LC EIVLTQSPDPQSVTPKEKVTITCKSSQSLDSCGNKFLTWYQKPGQAPKLLIYNASTR
RAP049-hum16-LC EIVLTQSPDPQSVTPKEKVTITCKSSQSLDSCGNKFLTWYQKPGQAPKLLIYNASTR
RAP049-hum10-LC EIVLTQSPDPTLSLSPGERATLSCKSSQSLDSCGNKFLTWYQKPGQAPKLLIYNASTR
RAP049-hum11-LC EIVLTQSPDPTLSLSPGERATLSCKSSQSLDSCGNKFLTWYQKPGQAPKLLIYNASTR
RAP049-hum14-LC EIVLTQSPDPTLSLSPGERATLSCKSSQSLDSCGNKFLTWYQKPGQAPKLLIYNASTR
RAP049-hum06-LC DIWLTQSPDPTLSLSPGERATLSCKSSQSLDSCGNKFLTWYQKPGQAPKLLIYNASTR
RAP049-hum07-LC EIVLTQSPDPTLSLSPGERATLSCKSSQSLDSCGNKFLTWYQKPGQAPKLLIYNASTR
RAP049-hum13-LC DVWLTQSPDPTLSLSPGERATLSCKSSQSLDSCGNKFLTWYQKPGQAPKLLIYNASTR
RAP049-hum12-LC DIQNTQSPSSLSASVGDRTVTITCKSSQSLDSCGNKFLTWYQKPGQAPKLLIYNASTR
RAP049-hum02-LC DIQNTQSPSSLSASVGDRTVTITCKSSQSLDSCGNKFLTWYQKPGQAPKLLIYNASTR
RAP049-hum03-LC DIQNTQSPSSLSASVGDRTVTITCKSSQSLDSCGNKFLTWYQKPGQAPKLLIYNASTR
RAP049-hum01-LC EIVLTQSPDPTLSLSPGERATLSCKSSQSLDSCGNKFLTWYQKPGQAPKLLIYNASTR
RAP049-hum04-LC EIVLTQSPDPTLSLSPGERATLSCKSSQSLDSCGNKFLTWYQKPGQAPKLLIYNASTR
RAP049-hum05-LC EIVLTQSPDPTLSLSPGERATLSCKSSQSLDSCGNKFLTWYQKPGQAPKLLIYNASTR

```

```

      70      80      90     100     110
RAP049-chi-LC  ESVGPRFPGSGSGTDFPTITSSLEARDAAITTCQNDYSYPTTQGGTKVEIK
RAP049-hum08-LC ESVGPRFPGSGSGTDFPTITSSLEARDAAITTCQNDYSYPTTQGGTKVEIK
RAP049-hum09-LC ESVGPRFPGSGSGTDFPTITSSLEARDAAITTCQNDYSYPTTQGGTKVEIK
RAP049-hum15-LC ESVGPRFPGSGSGTDFPTITSSLEARDAAITTCQNDYSYPTTQGGTKVEIK
RAP049-hum16-LC ESVGPRFPGSGSGTDFPTITSSLEARDAAITTCQNDYSYPTTQGGTKVEIK
RAP049-hum10-LC ESVGPRFPGSGSGTDFPTITSSLEARDAAITTCQNDYSYPTTQGGTKVEIK
RAP049-hum11-LC ESVGPRFPGSGSGTDFPTITSSLEARDAAITTCQNDYSYPTTQGGTKVEIK
RAP049-hum14-LC ESVGPRFPGSGSGTDFPTITSSLEARDAAITTCQNDYSYPTTQGGTKVEIK
RAP049-hum06-LC ESVGPRFPGSGSGTDFPTITSSLEARDAAITTCQNDYSYPTTQGGTKVEIK
RAP049-hum07-LC ESVGPRFPGSGSGTDFPTITSSLEARDAAITTCQNDYSYPTTQGGTKVEIK
RAP049-hum13-LC ESVGPRFPGSGSGTDFPTITSSLEARDAAITTCQNDYSYPTTQGGTKVEIK
RAP049-hum12-LC ESVGPRFPGSGSGTDFPTITSSLEARDAAITTCQNDYSYPTTQGGTKVEIK
RAP049-hum02-LC ESVGPRFPGSGSGTDFPTITSSLEARDAAITTCQNDYSYPTTQGGTKVEIK
RAP049-hum03-LC ESVGPRFPGSGSGTDFPTITSSLEARDAAITTCQNDYSYPTTQGGTKVEIK
RAP049-hum01-LC ESVGPRFPGSGSGTDFPTITSSLEARDAAITTCQNDYSYPTTQGGTKVEIK
RAP049-hum04-LC ESVGPRFPGSGSGTDFPTITSSLEARDAAITTCQNDYSYPTTQGGTKVEIK
RAP049-hum05-LC ESVGPRFPGSGSGTDFPTITSSLEARDAAITTCQNDYSYPTTQGGTKVEIK

```

図 10A

【図 10-2】

```

      10      20      30
RAP049-chi-LC  DIWLTQSPSSLTPTAGEKVTMSCKSSQSLDSCGNKFLTWYQKPGQAPKLLIYNASTR
RAP049-hum08-LC E.L...DFQS..PK...IT.....A.R...Y...
RAP049-hum09-LC E.L...DFQS..PK...IT.....A.R...Y...
RAP049-hum15-LC E.L...DFQS..PK...IT.....A.R...Y...
RAP049-hum16-LC E.L...DFQS..PK...IT.....A.R...Y...
RAP049-hum10-LC E.L...AT.SLSP..RA.L.....A.R...Y...
RAP049-hum11-LC E.L...AT.SLSP..RA.L.....A.R...Y...
RAP049-hum14-LC E.L...AT.SLSP..RA.L.....A.R...Y...
RAP049-hum06-LC .....T.L.P.P..PASI.....A.R...Y...
RAP049-hum07-LC E.L...AT.SLSP..RA.L.....A.R...Y...
RAP049-hum13-LC .....L.P.L..PASI.....A.R...Y...
RAP049-hum12-LC .....SASV.DR..IT.....L...S.Q...Y...
RAP049-hum02-LC .....SASV.DR..IT.....A.R...Y...
RAP049-hum03-LC .....SASV.DR..IT.....A.R...Y...
RAP049-hum01-LC E.L...AT.SLSP..RA.L.....A.R...Y...
RAP049-hum04-LC E.L...AT.SLSP..RA.L.....A.R...Y...
RAP049-hum05-LC E.L...AT.SLSP..RA.L.....A.R...Y...

```

```

      70      80      90     100     110
RAP049-chi-LC  ESVGPRFPGSGSGTDFPTITSSLEARDAAITTCQNDYSYPTTQGGTKVEIK
RAP049-hum08-LC .....S.S...G...F...LE...A.T.....Y...
RAP049-hum09-LC .....S.S...G...F...LE...A.T.....Y...
RAP049-hum15-LC .....S.S...G...F...LE...A.T.....Y...
RAP049-hum16-LC .....S.S...G...F...LE...A.T.....Y...
RAP049-hum10-LC .....S.S...G...F...LE...A.T.....Y...
RAP049-hum11-LC .....S.S...G...F...LE...A.T.....Y...
RAP049-hum14-LC .....S.S...G...F...LE...A.T.....Y...
RAP049-hum06-LC .....S.S...G...F...LE...A.T.....Y...
RAP049-hum07-LC .....S.S...G...F...LE...A.T.....Y...
RAP049-hum13-LC .....S.S...G...F...LE...A.T.....Y...
RAP049-hum12-LC .....S.S...G...F...LE...A.T.....Y...
RAP049-hum02-LC .....I.P.S...VG.....NMIES..A.Y.F.....Y...
RAP049-hum03-LC .....I.P.S...VG.....NMIES..A.Y.F.....Y...
RAP049-hum01-LC .....S.S...G...F...L.P.D.F.T.....Y...
RAP049-hum04-LC .....S.S...G...F...L.P..I.T.....Y...
RAP049-hum05-LC .....S.S...G...F...L.P..I.T.....Y...

```

図 10B

【図 11】

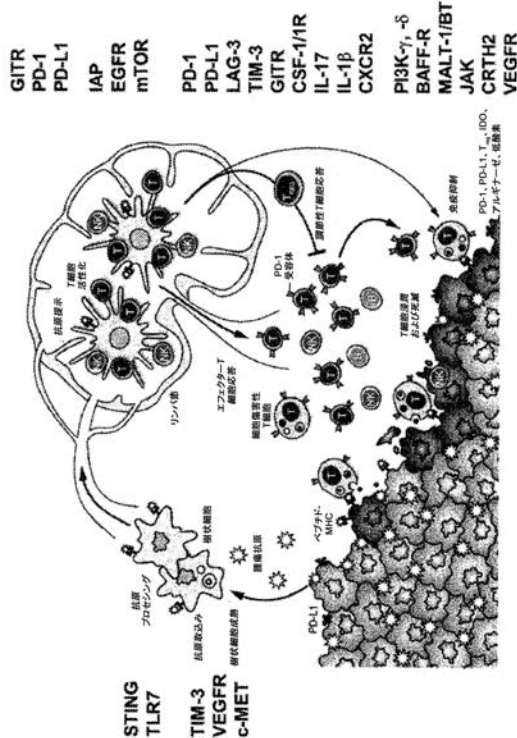


図 11

【図 12】

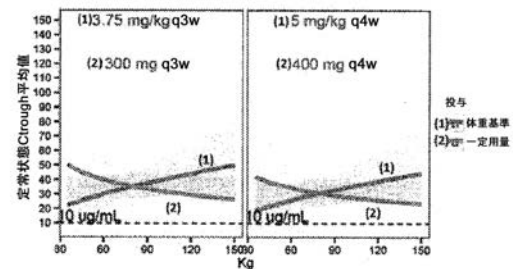


図 12

【図 13】

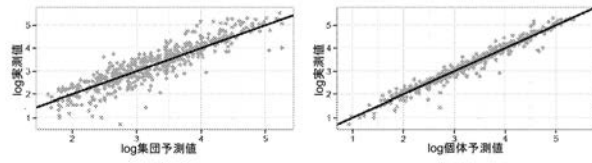


図 13

【図 14】

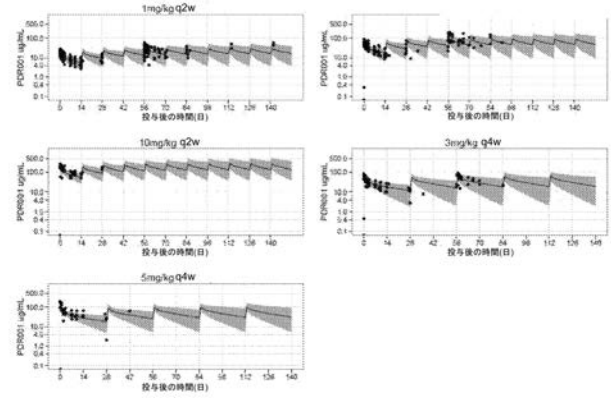


図 14

【図 15】

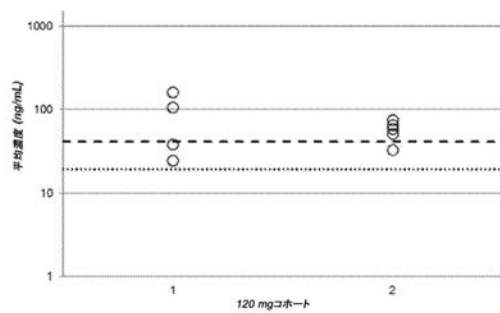


図 15

【図 16】

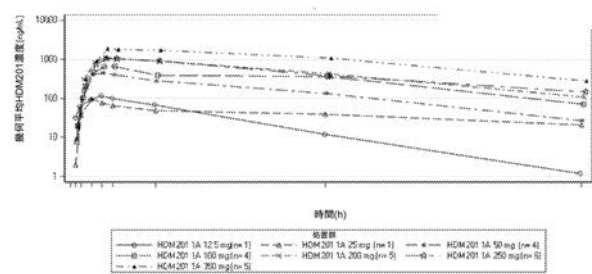


図 16

【 図 1 7 】

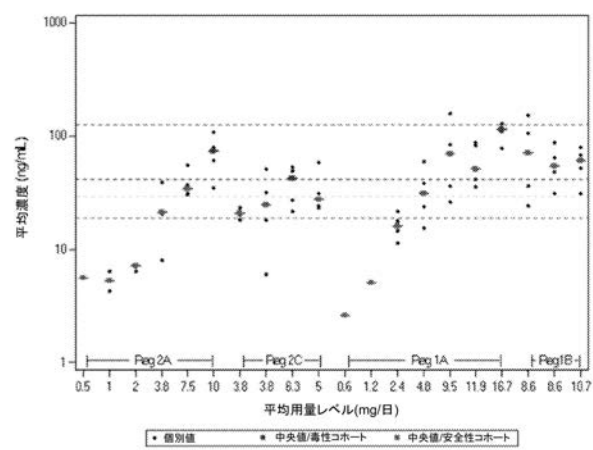


図 17

【 図 1 8 】

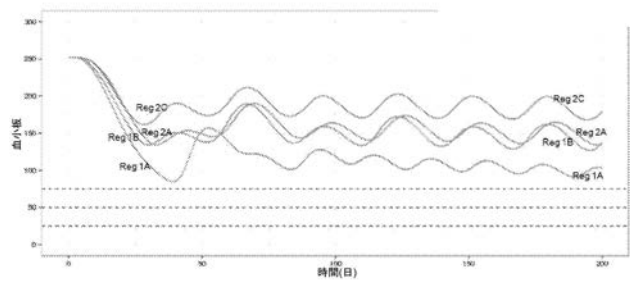


図 18

【 図 1 9 】

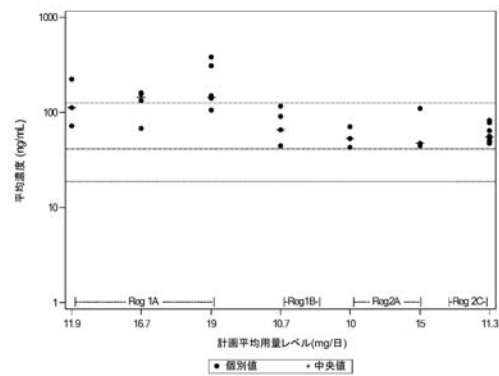


図 19

【 図 2 0 】

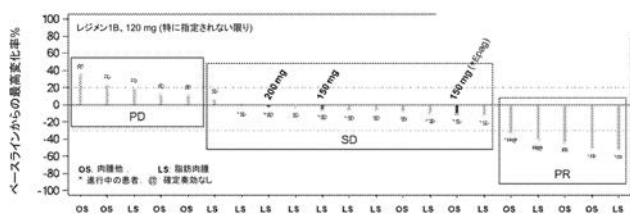


図 20

【図 2 1】

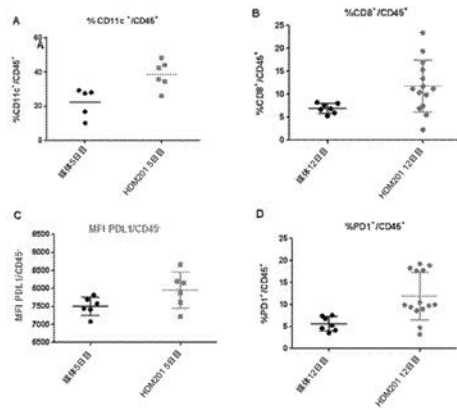


図 21

【図 2 2】

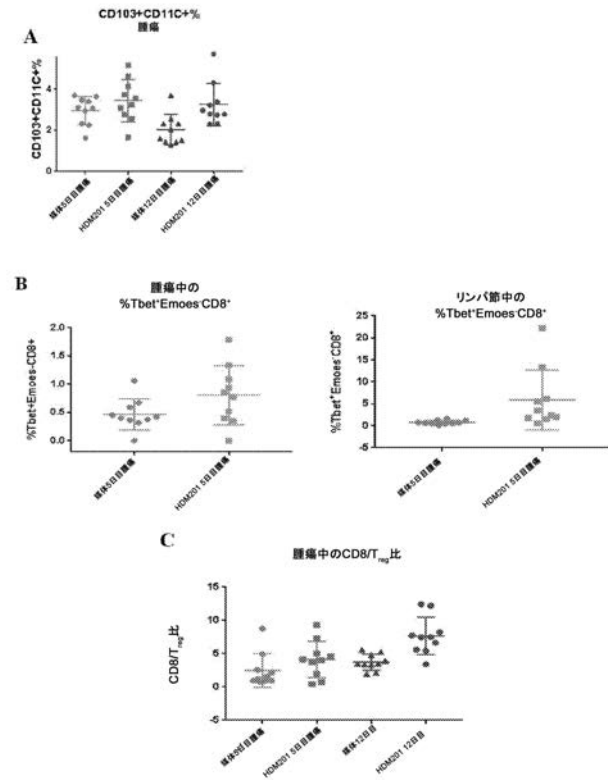


図 22

【図 2 3】

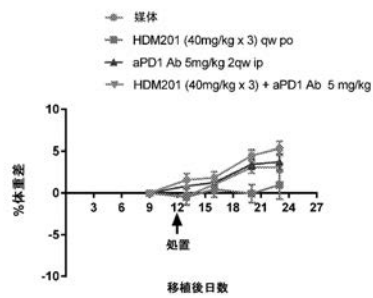


図 23

【図 2 4】

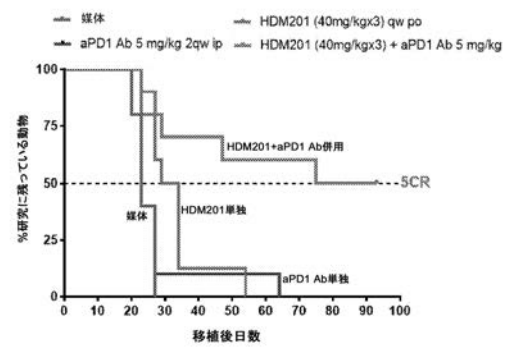


図 24

【図 25】

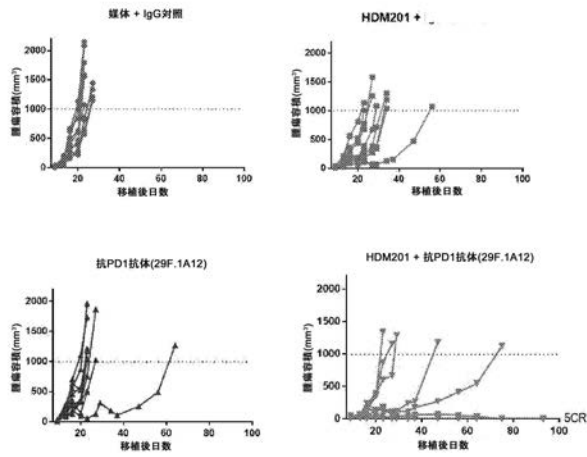


図 25

【図 26】

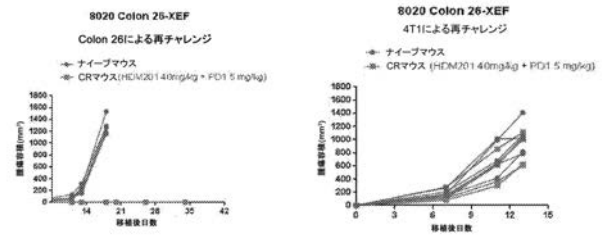


図 26

【図 27】

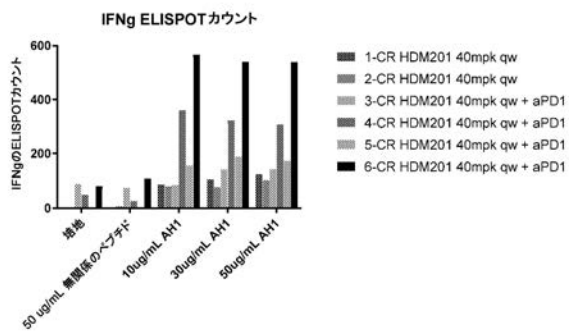


図 27

【図 28】

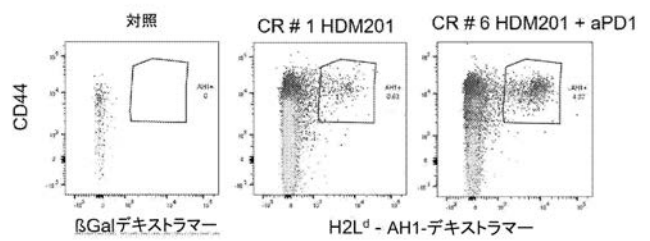


図 28

【図 29】

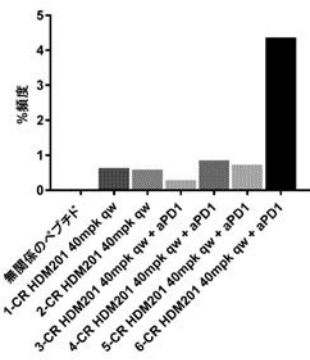
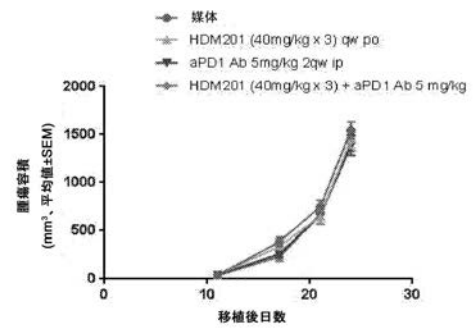


図 29

【図 30】



処置は12日目開始した

図 30

【図 31】



図 31

【配列表】

2021518348000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2019/052166

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07K16/28 A61P35/00 A61K31/496 A61K39/00
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07K A61K

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

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

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2017/037579 A1 (NOVARTIS AG [CH]; HALILOVIC ENSAR [US] ET AL.) 9 March 2017 (2017-03-09) e.g. example 1; fig. 2,3; the whole document	1-28
Y	WO 2016/100882 A1 (NOVARTIS AG [CH]; CAO ZHU ALEXANDER [US]) 23 June 2016 (2016-06-23) e.g. claims 1,2; page 13-15; in particular page 22, lines 6-10; the whole document	1-28
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 June 2019

Date of mailing of the international search report

08/07/2019

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gruber, Andreas

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2019/052166

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	HUI QIN WANG ET AL: "Abstract 5560: PD-1/PD-L1 blockade enhances MDM2 inhibitor activity in p53 wild-type cancers", CLINICAL RESEARCH (EXCLUDING CLINICAL TRIALS), 1 July 2018 (2018-07-01), pages 5560-5560, XP055600283, DOI: 10.1158/1538-7445.AM2018-5560 the whole document -----	1-28
Y	WO 2017/019896 A1 (NOVARTIS AG [CH]; DANA-FARBER CANCER INST INC [US] ET AL.) 2 February 2017 (2017-02-02) e.g. table 1: clones A to E; example 7; claim 3; SEQ ID NO:66, 86; the whole document -----	1-28

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/B2019/052166

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

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
- a. ☒ forming part of the international application as filed:
- ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- ☐ on paper or in the form of an image file.
- b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
- ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
- ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2019/052166

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2017037579 A1	09-03-2017	AU 2016314082 A1 CA 2992221 A1 CN 108348520 A EP 3340989 A1 JP 2018528206 A KR 20180041677 A US 2019060309 A1 WO 2017037579 A1	08-02-2018 09-03-2017 31-07-2018 04-07-2018 27-09-2018 24-04-2018 28-02-2019 09-03-2017
WO 2016100882 A1	23-06-2016	EP 3233918 A1 US 2017340733 A1 WO 2016100882 A1	25-10-2017 30-11-2017 23-06-2016
WO 2017019896 A1	02-02-2017	CN 108025051 A EP 3328418 A1 JP 2018522027 A US 2018222982 A1 WO 2017019896 A1	11-05-2018 06-06-2018 09-08-2018 09-08-2018 02-02-2017

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	
C 0 7 K 16/28 (2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 3 8
C 1 2 N 15/13 (2006.01)	C 0 7 K 16/28	Z N A
	C 1 2 N 15/13	

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

- (72)発明者 フェレットイー, ステファン
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
- (72)発明者 ゲレイロ, ネルソン
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
- (72)発明者 ハリロビッチ, エンサー
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー 2 5 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, インコーポレーテッド内
- (72)発明者 ジェイ, セバスチャン
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
- (72)発明者 ジュリオン, アストリッド
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
- (72)発明者 リアン, ジンシェン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー 2 5 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, インコーポレーテッド
- (72)発明者 マイル, クリストフ
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
- (72)発明者 ワン, ファーキン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー 2 5 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, インコーポレーテッド
- (72)発明者 ウェルスナー, ジェンス
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

Fターム(参考) 4C050 AA01 BB05 CC04 EE03 FF05 FF10 GG03 HH04
4C076 AA11 AA36 AA53 AA54 AA56 BB01 BB13 BB16 CC27 FF01
FF11 FF68
4C085 AA13 AA14 EE03 GG02 GG04 GG08
4C086 AA01 AA02 CB03 MA02 MA04 MA07 MA16 MA35 MA37 MA52
MA66 NA05 ZB26 ZC75
4H045 AA11 AA30 BA10 CA40 DA76 EA20 FA74