(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7548907号
(P7548907)

(45)発行日　令和6年9月10日(2024.9.10)

(24)登録日　令和6年9月2日(2024.9.2)

(51)国際特許分類

C07K 16/28 (2006.01)	C07K	16/28	ZNA	
C07K 16/46 (2006.01)	C07K	16/46		
C12N 15/13 (2006.01)	C12N	15/13		
C12N 15/63 (2006.01)	C12N	15/63	Z	
C12N 1/15 (2006.01)	C12N	1/15		

請求項の数　14　（全417頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2021-535978(P2021-535978)
(86)(22)出願日　令和1年12月19日(2019.12.19)
(65)公表番号　特表2022-514903(P2022-514903A)
(43)公表日　令和4年2月16日(2022.2.16)
(86)国際出願番号　PCT/IB2019/061058
(87)国際公開番号　WO2020/128927
(87)国際公開日　令和2年6月25日(2020.6.25)
審査請求日　令和4年12月16日(2022.12.16)
(31)優先権主張番号　62/782,912
(32)優先日　平成30年12月20日(2018.12.20)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者　000001029
協和キリン株式会社
東京都千代田区大手町一丁目９番２号
(74)代理人　110002000
弁理士法人栄光事務所
(72)発明者　ソング，エーファ
アメリカ合衆国，カリフォルニア州　９２１３０，サンディエゴ，１３９７４　センテラ　ウェイ
(72)発明者　マクナイト，アンドルー　ジョン
アメリカ合衆国，カリフォルニア州　９２１３０，サンディエゴ，１３３４０　グランヴィア　ポイント
(72)発明者　ニュージェント，レイチェル　ソロフ
アメリカ合衆国，カリフォルニア州　９
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＦＮ１４抗体及びその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

抗体又はその抗原結合断片がＦｎ１４のアンタゴニストであり、かつ、（ａ）該抗体又はその抗原結合断片はＦｎ１４のアゴニストではなく；（ｂ）該抗体又はその抗原結合断片はヒト、カニクイザル、ラット、及びマウスＦｎ１４に結合し；並びに／或いは（ｃ）該抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２のアミノ酸配列を有するヒトＦｎ１４のアミノ酸３０～５０を含むサブドメイン１に結合し、

以下の（ａ１）、（ａ２）、（ａ８）、（ａ９）、（ａ１１）、（ａ２２）及び（ａ２６）のいずれか１つである、抗体又はその抗原結合断片。

（ａ１）配列番号１２２のＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２３のＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のＣＤＲ　Ｌ３を含む、抗体又はその抗原結合断片、

（ａ２）配列番号１２２のＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２４のＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のＣＤＲ　Ｌ３を含む、抗体又はその抗原結合断片、

（ａ８）配列番号１２２のＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２５のＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のＣＤＲ　Ｌ３を含む、抗体又はその抗原結合断片、

（ａ９）配列番号１２２のＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２６のＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のＣＤＲ　Ｌ２、及び配

列番号１３１のＣＤＲ　Ｌ３を含む、抗体又はその抗原結合断片、
（ａ１１）配列番号１２２のＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２４のＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５４のＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のＣＤＲ　Ｌ３を含む、抗体又はその抗原結合断片、
（ａ２２）配列番号１２２のＣＤＲ　Ｈ１、配列番号２４９のＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のＣＤＲ　Ｌ３を含む、抗体又はその抗原結合断片、
（ａ２６）配列番号１２２のＣＤＲ　Ｈ１、配列番号２５０のＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のＣＤＲ　Ｌ３を含む、抗体又はその抗原結合断片。
【請求項２】
以下のいずれか１つである、請求項１に記載の抗体又はその抗原結合断片：
（ｂ１）配列番号１０８のアミノ酸配列を含むＶＨ及び配列番号９４のアミノ酸配列を含むＶＬを含む、抗体又はその抗体結合断片、
（ｂ２）配列番号１１０のアミノ酸配列を含むＶＨ及び配列番号１１２のアミノ酸配列を含むＶＬを含む、抗体又はその抗体結合断片、
（ｂ３）配列番号１０６のアミノ酸配列を含むＶＨ及び配列番号１０２のアミノ酸配列を含むＶＬを含む、抗体又はその抗体結合断片、
（ｂ４）配列番号１０８のアミノ酸配列を含むＶＨ及び配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＶＬを含む、抗体又はその抗体結合断片、
（ｂ５）配列番号２０３のアミノ酸配列を含むＶＨ及び配列番号９４のアミノ酸配列を含むＶＬを含む、抗体又はその抗体結合断片、
（ｂ７）配列番号１０８のアミノ酸配列を含むＶＨ及び配列番号２３１のアミノ酸配列を含むＶＬを含む、抗体又はその抗体結合断片、
（ｂ１０）配列番号２２１のアミノ酸配列を含むＶＨ及び配列番号９４のアミノ酸配列を含むＶＬを含む、抗体又はその抗体結合断片、
（ｂ１４）配列番号２２５のアミノ酸配列を含むＶＨ及び配列番号９４のアミノ酸配列を含むＶＬを含む、抗体又はその抗体結合断片、
（ｂ１５）配列番号２２７のアミノ酸配列を含むＶＨ及び配列番号９４のアミノ酸配列を含むＶＬを含む、抗体又はその抗体結合断片、
（ｂ１６）配列番号２１５のアミノ酸配列を含むＶＨ及び配列番号９４のアミノ酸配列を含むＶＬを含む、抗体又はその抗体結合断片、
（ｂ２０）配列番号２１７のアミノ酸配列を含むＶＨ及び配列番号９４のアミノ酸配列を含むＶＬを含む、抗体又はその抗体結合断片、
（ｂ２１）配列番号２１９のアミノ酸配列を含むＶＨ及び配列番号９４のアミノ酸配列を含むＶＬを含む、抗体又はその抗体結合断片。
【請求項３】
抗原結合断片が、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｖ、ｓｃＦｖ、ｄｓＦｖ、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、及び抗体断片から形成される多重特異性抗体からなる群から選択される、請求項１又は２に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項４】
抗体がマウス抗体、キメラ抗体若しくはその抗原結合断片、又はヒト化抗体若しくはその抗原結合断片である、請求項１～３のいずれか１項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項５】
抗体又はその抗原結合断片が薬剤にコンジュゲートされている、請求項１～４のいずれか１項に記載の抗体又はその抗原結合断片。
【請求項６】
薬剤が、細胞傷害薬剤、放射性同位体、金属キレート剤、酵素、蛍光化合物、生物発光化合物、化学発光化合物、及びペプチドからなる群から選択される少なくとも１つである、請求項５に記載の抗体又はその抗原結合断片。

【請求項７】
請求項１～６のいずれか１項に記載の抗体又は抗原結合断片と薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。
【請求項８】
治療上有効量の請求項１～６のいずれか１項に記載の抗体又はその抗原結合断片を含む、Ｆｎ１４及び／又はＴＷＥＡＫにより媒介、誘導、及び／又は遷延される疾患又は障害の治療及び／又は予防用医薬組成物。
【請求項９】
請求項１～６のいずれか１項に記載の抗体又はその抗原結合断片を含む、関節、皮膚、腎臓、肝臓、腸、心臓、肺、又は筋肉に影響する自己免疫疾患及び／又は炎症性疾患からなる群から選択される少なくとも１つの疾患又は障害の治療及び／又は予防用医薬組成物。
【請求項１０】
疾患又は障害が、関節リウマチ、水疱性類天疱瘡、円盤状皮膚ループス、蕁麻疹様血管炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、ＩｇＡ腎症、アトピー性皮膚炎（アトピー性湿疹）、乾癬（尋常性乾癬）、脂漏性湿疹、喘息、タンパク尿性腎臓病、肝臓病、ループス腎炎、多発性筋炎、皮膚筋炎、カルシニューリン阻害剤誘発性腎毒性、筋強直性ジストロフィー、心機能異常及び心不全、アルポート症候群、潰瘍性大腸炎、クローン病、皮膚血管炎、悪液質、及び炎症性腸疾患からなる群から選択され、及び／又は、
疾患又は障害は線維症に関係し、該線維症は、組織線維症、特発性肺線維症、間質性肺疾患、強皮症（全身性硬化症）、癌、癌関連悪液質、筋肉消耗、ケロイド、封入体筋炎、及び組織リモデリングからなる群から選択される少なくとも１つである、請求項９に記載の治療及び／又は予防用医薬組成物。
【請求項１１】
請求項１～６のいずれか１項に記載の抗体又はその抗原結合断片をコードするヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド。
【請求項１２】
請求項１１に記載のポリヌクレオチドを含むベクター。
【請求項１３】
請求項１１に記載のポリヌクレオチドを含む細胞。
【請求項１４】
請求項１３に記載の細胞を培養して抗体又はその抗原結合断片を発現させることを含む、抗体又はその抗原結合断片の作製方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本願は２０１８年１２月２０日出願の米国仮特許出願第６２／７８２，９１２号の利益を主張し、これはその全体が参照により本明細書に組み込まれる。
配列表
本願は、１８５，９８０バイトのサイズを有する２０１９年１２月４日に作成された１４２３３－０１０－２２８＿ＳＥＱ＿ＬＩＳＴＩＮＧ．ｔｘｔと題するテキストフォーマットとして本出願と共に提出された配列表を、参照により組み込む。
抗Ｆｎ１４抗体、並びにその医薬組成物、方法、及び使用が本明細書において提供される。
【背景技術】
【０００２】
Ｆｎ１４は、ＴＮＦ受容体スーパーファミリーのメンバーである１５ＫＤａ細胞表面受容体であり（ＴＮＦＲＳＦ１２Ａ）、線維芽細胞成長因子Ｉ又はＩＩで刺激された細胞において増大した発現を有するタンパク質として最初に同定された（非特許文献１～３を参照）。後に、ＴＷＥＡＫ（ＴＮＦＳＦ１２）がこの受容体のリガンドであるということが

発見されており（非特許文献３）、今までで唯一の公知のリガンドである。ＴＷＥＡＫはＦｎ１４を発現する細胞に対する複数の効果を誘導することができる。アポトーシス（非特許文献４及び５）、血管新生（非特許文献６及び７）、増殖（非特許文献８）、炎症性メディエータ放出（非特許文献９に総説されている）、及び線維化促進メディエータの上方制御（非特許文献８、１０及び１１）を包含する。

【０００３】

正常組織では、Ｆｎ１４は非常に低いレベルから無視できるレベルで発現される。しかしながら、組織の損傷によって、Ｆｎ１４は上方制御される。Ｆｎ１４発現は、上皮細胞、内皮細胞、筋線維芽細胞、ケラチノサイト、軟骨細胞、脂肪細胞、メサンギウム細胞、間葉系幹細胞、及び星細胞を包含する複数の細胞型において誘導され得る。ＴＷＥＡＫは、マクロファージ及び樹状細胞を包含する種々の細胞型により発現され、可溶性又は膜結合形態の両方で存在し得る（非特許文献１２）。ＴＷＥＡＫ－Ｆｎ１４相互作用の正常な機能は組織及び創傷修復を容易化することである。しかしながら、恒常的な炎症又は組織損傷が起こる状況においては、経路は制御異常になり、増大した炎症及び線維症の発生をもたらし得る。

【０００４】

炎症又は線維症のマウスモデルを用いたインビボ研究は、ループス腎炎（非特許文献１３）、慢性腎臓病（非特許文献１４）、炎症性腸疾患（非特許文献１５）、慢性肝線維症（非特許文献１６）、癌性悪液質（非特許文献１７）、及び筋萎縮（非特許文献１８～２２）における腎機能を包含するＦｎ１４－ＴＷＥＡＫ経路の役割を同定した。

【０００５】

腎臓病のネフロトキシン血清腎炎モデルでは、中和抗ＴＷＥＡＫ　ｍＡｂ（クローンＰ５Ｇ９）で処理されたＦｎ１４ノックアウト（ＫＯ）マウス及び野生型（ＷＴ）マウスは、アイソタイプ対照処理ＷＴマウスと比較して有意に縮減されたタンパク尿及び腎組織病理を有した（非特許文献２３）。ＴＷＥＡＫ及びＦｎ１４が、片側尿管閉塞（ＵＵＯ）のモデルにおいて増大しているということを実証するいくつかの報告もまたあった。ＴＷＥＡＫ　ＫＯマウスは、このモデルにおいては縮減された腎線維症を有し、基礎的な腎臓病を有さないマウスにおけるＴＷＥＡＫの過剰発現は、腎臓の炎症及び線維症を誘導した（非特許文献２４）。Ｆｎ１４　ＫＯマウスは、ＵＵＯモデルのＷＴマウスと比較して、腎臓の線維化、炎症、及び血管の不安定性から保護された（非特許文献１４）。加えて、慢性腎臓病にかかりやすいマウス（アルポートマウス）への中和抗ＴＷＥＡＫ　ｍＡｂの送達は、アイソタイプ対照処理されたマウスと比較して腎臓病及び臓器機能障害の進行を阻害した（非特許文献１４）。総合すると、これらの結果は、急性及び慢性の腎臓病の両方におけるＴＷＥＡＫ－Ｆｎ１４の役割を指示している。

【０００６】

この経路は、種々の自己免疫マウスモデルにおいてもまた重要であることが報告されている。全身性エリテマトーデスをモデリングする慢性移植片対宿主病のモデルにおいて、中和抗ＴＷＥＡＫ　ｍＡｂで処理されたＦｎ１４　ＫＯマウス又はＷＴマウスは、無処理ＷＴマウスと比べて有意に少ない腎臓病、腎ＩｇＧ沈着、炎症性メディエータ、及び腎臓への炎症性細胞浸潤を有した（非特許文献２５）。関節リウマチのコラーゲン誘発性関節炎（ＣＩＡ）モデルにおいて、中和抗ＴＷＥＡＫ　ｍＡｂは、足の腫脹、滑膜過形成、及び炎症性細胞の浸潤、並びに炎症誘発性サイトカイン誘導を有意に改善した（非特許文献２６）。Ｆｎ１４－Ｆｃは、自己免疫関節炎の自発性モデルにおいて、関節炎の臨床的及び組織学的スコアを縮減することができた（非特許文献２７）。Ｆｎ１４　ＫＯマウスは、ＭＲＬ／ｌｐｒ自発性ループスモデルにおいて、ＷＴマウスと比べて有意に減弱した皮膚疾患を有した（非特許文献２８）。

【０００７】

加えて、多数のヒト疾患へのＴＷＥＡＫ－Ｆｎ１４経路の関わりの証拠がある。これの多くの例は自己免疫疾患のエリアであり、例は、ＲＡ患者の滑膜組織におけるＦｎ１４及びＴＷＥＡＫ両方についての陽性染色（非特許文献２９）、非病変部の又は健康なドナー

皮膚生検と比べて、じんま疹性血管炎患者の皮膚病変部の皮膚血管壁（非特許文献３０）及び円盤状皮膚ループス患者の病変部（非特許文献３１）におけるＴＷＥＡＫ及びＦｎ１４の高発現を包含する。ＴＷＥＡＫ－Ｆｎ１４経路は、ＩｇＡ腎症（非特許文献３２）及びタンパク尿腎臓病（非特許文献２４）及び筋強直性ジストロフィー１を包含する筋肉消耗性疾患（非特許文献２１，２２，３３，３４，３５）を包含する種々の線維化腎臓病にも関わる。

【０００８】

それゆえに、当分野では、強いアンタゴニスト活性及び無又は最小限のアゴニスト活性を有する抗Ｆｎ１４ ｍＡｂの必要がある。これらは、ＴＷＥＡＫ－Ｆｎ１４経路が活性化される疾患における炎症及び線維症を縮減することに有益であろう。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００９】

【文献】Ｍｅｉｇｈａｎ－ＭａｎｔｈａｕＲ．Ｌ．，ｅｔ ａｌ．，１９９９，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７４（４６）：３３１６６－７６
【文献】Ｆｅｎｇ，Ｓ．Ｌ．，ｅｔ ａｌ．，２０００，Ａｍ．Ｊ．Ｐａｔｈｏｌ．１５６（４）：１２５３－６１
【文献】Ｗｉｌｅｙ，Ｓ．Ｒ．，ｅｔ ａｌ．，２００１ Ｉｍｍｕｎｉｔｙ １５（５）：８３７－４６
【文献】Ｗｉｌｅｙ，Ｓ．Ｒ．，ｅｔ ａｌ．，１９９５ Ｉｍｍｕｎｉｔｙ ３（６）：６７３－８２
【文献】Ｃｈｉｃｈｅｐｏｒｔｉｃｈｅ，Ｙ．，ｅｔ ａｌ．，１９９７，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７２（５１）：３２４０１－１０
【文献】Ｌｙｎｃｈ，Ｃ．Ｎ．，ｅｔ ａｌ．，１９９９，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７４（１３）：８４５５－９
【文献】Ｈｏ，Ｄ．Ｈ．，ｅｔ ａｌ．，２００４ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．６４（２４）：８９６８－７２
【文献】Ｃｈｅｎ，Ｈ．Ｎ．，ｅｔ ａｌ．，２０１２，Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．Ｒｅｐ．３９（８）：８２３１－４１
【文献】Ｃａｍｐｂｅｌｌ，Ｓ．，ｅｔ ａｌ．，２００４，Ｆｒｏｎｔ Ｂｉｏｓｃｉ．９：２２７３－８４
【文献】Ｓｏｎ，Ａ．，ｅｔ ａｌ．，２０１３ Ｍｕｃｏｓａｌ Ｉｍｍｕｎｏｌ．６（６）：１１３１－４２
【文献】Ｚｈｅｎｇ，Ｌ．，ｅｔ ａｌ．，２０１７，Ｐｅｄｉａｔｒ．Ｓｕｒｇ．Ｉｎｔ．３３（５）：５９３－５９９
【文献】Ｎａｋａｙａｍａ，Ｍ．，ｅｔ ａｌ．，２００２，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１６８（２）：７３４－４３
【文献】Ｘｉａ，Ｙ．，ｅｔ ａｌ．，２０１５，Ｊ．Ａｍ．Ｓｏｃ．Ｎｅｐｈｒｏｌ．２６（５）：１０５３－７０
【文献】Ｇｏｍｅｚ，Ｉ．Ｇ．，ｅｔ ａｌ．，２０１６，Ｊ．Ａｍ．Ｓｏｃ．Ｎｅｐｈｒｏｌ．２７（１２）：３６３９－３６５２
【文献】Ｄｏｈｉ，Ｔ．，ｅｔ ａｌ．，２００９，Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌｏｇｙ １３６（３）：９１２－２３
【文献】Ｗｉｌｈｅｌｍ，Ａ．，ｅｔ ａｌ．，２０１６，Ｊ．Ｐａｔｈｏｌ．２３９（１）：１０９－２１
【文献】Ｊｏｈｎｓｔｏｎ，Ａ．Ｊ．，ｅｔ ａｌ．，２０１５，Ｃｅｌｌ １６２（６）：１３６５－７８
【文献】Ｄｏｇｒａ，Ｃ．，ｅｔ ａｌ．，２０１６，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２８１（１５）：１０３２７－３６
【文献】Ｄｏｇｒａ，Ｃ．，ｅｔ ａｌ．，２００７，ＦＡＳＥＢ Ｊ．２１（８）：１８

５７－６９
【文献】Ｍｉｔｔａｌ，Ａ．，ｅｔ ａｌ．，２０１０，Ａｍ．Ｊ．Ｐａｔｈｏｌ．１７７（４）：１７３２－４２
【文献】Ｙａｄａｖａ，Ｒ．Ｓ．，ｅｔ ａｌ．，２０１５，Ｈｕｍ．Ｍｏｌ．Ｇｅｎｅｔ．２４（７）：２０３５－４８
【文献】Ｙａｄａｖａ，Ｒ．Ｓ．，ｅｔ ａｌ．，２０１６，ＰＬｏＳ Ｏｎｅ，１１（２）：ｅ０１５０１９２
【文献】Ｘｉａ，Ｙ．，ｅｔ ａｌ．，２０１２，Ｃｌｉｎ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１４５（２）：１０８－２１
【文献】Ｓａｎｃｈｅｚ－Ｎｉｎｏ，Ｍ．Ｄ．，ｅｔ ａｌ．，２０１３，Ｂｉｏｃｈｉｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ａｃｔａ １８３２（１２）：２２３２－４３
【文献】Ｚｈａｏ，Ｚ．ｅｔ ａｌ．，２００７，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１７９（１１）：７９４９－５８
【文献】Ｐｅｒｐｅｒ，Ｓ．Ｊ．，ｅｔ ａｌ．，２００６，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１７７（４）：２６１０－２０
【文献】Ｐａｒｋ，Ｊ．Ｓ．，ｅｔ ａｌ．，２０１７，Ｈｉｓｔｏｌ．Ｈｉｓｔｏｐａｔｈｏｌ．３２（５）：４８１－４９０
【文献】Ｄｏｅｒｎｅｒ，Ｊ．Ｌ．，ｅｔ ａｌ．，２０１５，Ｊ．Ｉｎｖｅｓｔ．Ｄｅｒｍａｔｏｌ．１３５（８）：１９８６－９５
【文献】ｖａｎ Ｋｕｉｊｋ，Ａ．Ｗ．，ｅｔ ａｌ．，２０１０，Ａｎｎ．Ｒｈｅｕｍ．Ｄｉｓ．６９（１）：３０１－４
【文献】Ｌｉ，Ｍ．，ｅｔ ａｌ．，２０１３，Ｊ．Ｄｅｒｍａｔｏｌ．４０（１１）：８９１－５
【文献】Ｌｉｕ，Ｙ．，ｅｔ ａｌ．，２０１７，Ｆｒｏｎｔ Ｉｍｍｕｎｏｌ．８：６５１
【文献】Ｓａｓａｋｉ，Ｙ．，ｅｔ ａｌ．，２０１５，ＢＭＣ Ｎｅｐｈｒｏｌ．１６：２７
【文献】Ｓｌｉｄｅｒ Ｄ．，ｅｔ ａｌ．，２０１７，Ｎａｔｕｒｅ Ｃｏｍｍｕｎｉｃａｔｉｏｎｓ ８：１５３９５
【文献】Ｃｌａｕｓ Ｍ．，ｅｔ ａｌ．，２０１８，Ａｍ．Ｊ．Ｔｒａｎｓｐｌａｎｔ １８：１６３６
【文献】Ｓｙｄｏｗ，Ｊ．Ｆ．，ｅｔ ａｌ．，２０１４，ＰＬｏＳ Ｏｎｅ，９（６）：ｅ１００７３６

【発明の概要】

【００１０】

１つの態様では、Ｆｎ１４に結合する抗体又はその抗原結合断片が本明細書において提供され、ここで、抗体又はその抗原結合断片はＦｎ１４のアンタゴニストであり、かつ、ここで、

（ａ）抗体又はその抗原結合断片はＦｎ１４のアゴニストではなく；

（ｂ）抗体又はその抗原結合断片はヒト、カニクイザル、ラット、及びマウスＦｎ１４に結合し；並びに／或いは

（ｃ）抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２のアミノ酸配列を有するヒトＦｎ１４のアミノ酸３０～５０を含むサブドメイン１に結合する。

【００１１】

いくつかの実施形態において、抗体又はその抗原結合断片は、ＴＷＥＡＫにより誘導されるシグナル伝達経路を減弱及び／又はＴＷＥＡＫのＦｎ１４への結合を減弱させる。

【００１２】

いくつかの実施形態において、抗体又はその抗原結合断片は、ＴＷＥＡＫにより誘導されるケモカイン発現を減弱させ、ここで、ケモカインは、任意に、ＩＬ－８、ＣＣＬ２、ＩＬ－１β、ＴＧＦβ、ＣＣＬ２１、ＴＮＦα、ＩＬ－６、ＣＸＣＬ１、ＣＣＬ３、ＣＣＬ４、ＣＸＣＬ１２、ＣＣＬ５、ＣＸＣＬ１０、及びＣＸＣＬ１６からなる群から選択さ

れる少なくとも１つである。
【００１３】
いくつかの実施形態において、抗体又はその抗原結合断片は、ＴＷＥＡＫにより誘導されるＩＬ－８分泌を縮減する。
【００１４】
いくつかの実施形態において、抗体又はその抗原結合断片は、ＴＷＥＡＫにより誘導されるＩＣＡＭ－１発現を減弱させる。いくつかの実施形態において、抗体又はその抗原結合断片は、ＴＷＥＡＫにより誘導されるアポトーシスを減弱させる。
【００１５】
いくつかの実施形態において、抗体又はその抗原結合断片は、Ｆｎ１４のアゴニストではない。
【００１６】
いくつかの実施形態において、抗体又はその抗原結合断片は、ＴＷＥＡＫの非存在下でＩＬ－８分泌を誘導しない。
【００１７】
いくつかの実施形態において、抗体又はその抗原結合断片は、ヒト、カニクイザル、ラット、及びマウスＦｎ１４に結合する。
【００１８】
いくつかの実施形態において、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２のアミノ酸配列を有するヒトＦｎ１４のアミノ酸３０～５０を含むサブドメイン１に結合する。
【００１９】
いくつかの実施形態において、抗体又はその抗原結合断片は、ＡＰＧＴＡＰＣＳＲＧＳＳＷＳＡＤＬＤＫＣＭ（配列番号１８２）のアミノ酸配列上の１つ以上のアミノ酸残基と相互作用する。
【００２０】
いくつかの実施形態において、抗体又はその抗原結合断片は、Ｇｌｙ３２、Ｔｈｒ３３、Ａｌａ３４、Ｐｒｏ３５、Ｔｒｐ４２、Ａｌａ４４、Ａｓｐ４５、Ｌｅｕ４６、Ａｓｐ４７、Ｌｙｓ４８、Ｃｙｓ４９、又はその組み合わせからなる群から選択される１つのヒトＦｎ１４タンパク質の１つ以上のアミノ酸残基と相互作用する。特定の実施形態において、抗体又はその抗原結合断片は、ヒトＦｎ１４タンパク質の全てのアミノ酸残基Ｇｌｙ３２、Ｔｈｒ３３、Ａｌａ３４、Ｐｒｏ３５、Ｔｒｐ４２、Ａｌａ４４、Ａｓｐ４５、Ｌｅｕ４６、Ａｓｐ４７、Ｌｙｓ４８、及びＣｙｓ４９のアミノ酸残基全てと相互作用する。
【００２１】
いくつかの実施形態において、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法により測定される１００ｎＭ未満のK_DでヒトＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法により測定される１００ｎＭ未満のK_DでカニクイザルＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法により測定される１００ｎＭ未満のK_DでラットＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法により測定される１００ｎＭ未満のK_DでマウスＦｎ１４に結合する。
【００２２】
いくつかの実施形態において、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法により測定される１０ｎＭ未満のK_DでヒトＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法により測定される１０ｎＭ未満のK_DでカニクイザルＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法により測定される１０ｎＭ未満のK_DでラットＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法により測定される１０ｎＭ未満のK_DでマウスＦｎ１４に結合する。
【００２３】
いくつかの実施形態において、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法により決定される１ｎＭ未満のK_DでヒトＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法により決定される１ｎＭ未満のK_DでカニクイザルＦｎ１４に結合し、抗

体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法により決定される１ｎＭ未満のＫ$_{D}$でラットＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法により決定される１ｎＭ未満のＫ$_{D}$でマウスＦｎ１４に結合する。

【００２４】

いくつかの実施形態では、抗原結合断片は、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｖ、ｓｃＦｖ、ｄｓＦｖ、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、及び抗体断片から形成される多重特異性抗体からなる群から選択される１つである。

【００２５】

いくつかの実施形態では、抗体はマウス抗体である。いくつかの実施形態において、抗体はキメラ抗体である。いくつかの実施形態において、抗体は、完全ヒト抗体又はその抗原結合断片である。

【００２６】

いくつかの実施形態において、抗体又は抗原結合断片は、ヒト化抗体又はその抗原結合断片である。

【００２７】

いくつかの実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、組み換え的に産生される。

【００２８】

いくつかの実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、ハイブリドーマにより産生される。

【００２９】

いくつかの実施形態において、抗体又はその抗原結合断片は：

（ａ）（ｉ）ＧＹＸ$_{1}$ＦＸ$_{2}$ＤＹＮＭＨ（配列番号１８４）のアミノ酸配列を含むＶＨ相補性決定領域１（ＣＤＲ　Ｈ１）（ここで、Ｘ１はＴ、Ｉ、又はＲであり、Ｘ２はＴ又はＱである）；（ｉｉ）Ｘ$_{3}$ＩＮＰＸ$_{4}$ＮＸ$_{5}$Ｘ$_{6}$ＴＮＹＮＸ$_{9}$ＫＦＸ$_{10}$Ｇ（配列番号２５７）のアミノ酸配列を含むＶＨ相補性決定領域２（ＣＤＲ　Ｈ２）（ここで、Ｘ$_{3}$はＹ又はＳであり、Ｘ$_{4}$はＮ又はＲであり、Ｘ$_{5}$はＡ又はＧであり、Ｘ$_{6}$はＧ又はＷであり、Ｘ$_{9}$はＱ又はＤであり、Ｘ$_{10}$はＫ、Ｇ、Ｈ、又はＤである）；及び（ｉｉｉ）ＳＧＷＦＴＹ（配列番号１２１）のアミノ酸配列を含むＶＨ相補性決定領域３（ＣＤＲ　Ｈ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）と、

（ｂ）（ｉ）ＫＳＳＱＳＬＬＮＳＡＧＫＴＹＬＮ（配列番号１２７）のアミノ酸配列を含むＶＬ相補性決定領域１（ＣＤＲ　Ｌ１）；（ｉｉ）ＬＶＸ$_{11}$Ｘ$_{12}$ＬＤＸ$_{13}$（配列番号２５８）のアミノ酸配列を含むＶＬ相補性決定領域２（ＣＤＲ　Ｌ２）（ここで、Ｘ$_{11}$はＳ又はＡであり、Ｘ$_{12}$はＱ又はＥであり、Ｘ$_{13}$はＳ又はＤである）；及び（ｉｉｉ）ＷＱＧＴＸ$_{7}$Ｘ$_{8}$ＰＷＴ（配列番号１８６）のアミノ酸配列を含むＶＬ相補性決定領域３（ＣＤＲ　Ｌ３）（ここで、Ｘ$_{7}$はＨ又はＦであり、Ｘ$_{8}$はＦ又はＹである）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）と、を含む。

【００３０】

いくつかの実施形態において、抗体又はその抗原結合断片は：

（ａ）（ｉ）配列番号１１９及び配列番号１２２からなる群から選択される１つのアミノ酸配列を含むＶＨ相補性決定領域１（ＣＤＲ　Ｈ１）；（ｉｉ）配列番号１２０、配列番号１２３、配列番号１２４、配列番号１２５、配列番号１２６、配列番号１４９、配列番号２４７、配列番号２４８、配列番号２４９、及び配列番号２５０からなる群から選択される１つのアミノ酸配列を含むＶＨ相補性決定領域２（ＣＤＲ　Ｈ２）；並びに（ｉｉｉ）配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＶＨ相補性決定領域３（ＣＤＲ　Ｈ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）と、

（ｂ）（ｉ）配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＶＬ相補性決定領域１（ＣＤＲ　Ｌ１）；（ｉｉ）配列番号１２８、配列番号２５４、配列番号２５５、及び配列番号２５６からなる群から選択される１つのアミノ酸配列を含むＶＬ相補性決定領域２（ＣＤＲ　Ｌ２）；並びに（ｉｉｉ）配列番号１２９、配列番号１３０、及び配列番号１３１からなる群から選択される１つのアミノ酸配列を含むＶＬ相補性決定領域３（ＣＤＲ　Ｌ３）を含む

軽鎖可変領域（ＶＬ）と、を含む。
【００３１】
いくつかの実施形態において、抗体又はその抗原結合断片は：
（ａ）（ｉ）ＧＹＸ$_1$ＦＸ$_2$ＤＹＮＭＨ（配列番号１８４）のアミノ酸配列を含むＶＨ相補性決定領域１（ＣＤＲ　Ｈ１）（ここで、Ｘ$_1$はＴ、Ｉ、又はＲであり、Ｘ$_2$はＴ又はＱである）；（ｉｉ）Ｘ$_3$ＩＮＰＸ$_4$ＮＸ$_5$Ｘ$_6$ＴＮＹＮＱＫＦＫＧ（配列番号１８５）のアミノ酸配列を含むＶＨ相補性決定領域２（ＣＤＲ　Ｈ２）（ここで、Ｘ$_3$はＹ又はＳであり、Ｘ$_4$はＮ又はＲであり、Ｘ$_5$はＡ又はＧであり、Ｘ$_6$はＧ又はＷである）；並びに（ｉｉｉ）ＳＧＷＦＴＹ（配列番号１２１）のアミノ酸配列を含むＶＨ相補性決定領域３（ＣＤＲ　Ｈ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）と、
（ｂ）（ｉ）ＫＳＳＱＳＬＬＮＳＡＧＫＴＹＬＮ（配列番号１２７）のアミノ酸配列を含むＶＬ相補性決定領域１（ＣＤＲ　Ｌ１）；（ｉｉ）ＬＶＳＱＬＤＳ（配列番号１２８）のアミノ酸配列を含むＶＬ相補性決定領域２（ＣＤＲ　Ｌ２）；並びに（ｉｉｉ）ＷＱＧＴＸ$_7$Ｘ$_8$ＰＷＴ（配列番号１８６）のアミノ酸配列を含むＶＬ相補性決定領域３（ＣＤＲ　Ｌ３）（ここで、Ｘ$_7$はＨ又はＦであり、Ｘ$_8$はＦ又はＹである）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）と、を含む。
【００３２】
いくつかの実施形態において、抗体又はその抗原結合断片は：
（ａ）（ｉ）配列番号１１９及び配列番号１２２からなる群から選択される１つのアミノ酸配列を含むＶＨ相補性決定領域１（ＣＤＲ　Ｈ１）；（ｉｉ）配列番号１２０、配列番号１２３、配列番号１２４、配列番号１２５、配列番号１２６、及び配列番号１４９からなる群から選択される１つのアミノ酸配列を含むＶＨ相補性決定領域２（ＣＤＲ　Ｈ２）；並びに（ｉｉｉ）配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＶＨ相補性決定領域３（ＣＤＲ　Ｈ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）と、
（ｂ）（ｉ）配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＶＬ相補性決定領域１（ＣＤＲ　Ｌ１）；（ｉｉ）配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＶＬ相補性決定領域２（ＣＤＲ　Ｌ２）；並びに（ｉｉｉ）配列番号１２９、配列番号１３０、及び配列番号１３１からなる群から選択される１つのアミノ酸配列を含むＶＬ相補性決定領域３（ＣＤＲ　Ｌ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）と、を含む。
【００３３】
いくつかの実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１１９のＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２０のＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のＣＤＲ　Ｌ３を含む。
【００３４】
いくつかの実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１１９のＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２３のＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のＣＤＲ　Ｌ３を含む。
【００３５】
いくつかの実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１１９のＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２４のＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のＣＤＲ　Ｌ３を含む。
【００３６】
いくつかの実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１１９のＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２５のＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のＣＤＲ　Ｌ３を含む。
【００３７】
いくつかの実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１１９のＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２６のＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のＣＤＲ　Ｌ３を含む。
【００３８】

いくつかの実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１１９のＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１４９のＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【００３９】

いくつかの実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１１９のＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２０のＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【００４０】

いくつかの実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１１９のＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２３のＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【００４１】

いくつかの実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１１９のＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２４のＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【００４２】

いくつかの実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１１９のＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２５のＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【００４３】

いくつかの実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１１９のＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２６のＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【００４４】

いくつかの実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１１９のＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１４９のＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【００４５】

いくつかの実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１１９のＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２０のＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【００４６】

いくつかの実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１１９のＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２３のＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【００４７】

いくつかの実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１１９のＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２４のＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【００４８】

いくつかの実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１１９のＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２５のＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【００４９】

いくつかの実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１１９のＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２６のＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【００５０】

いくつかの実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１１９のＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１４９のＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のＣ

ＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のＣＤＲ　Ｌ３を含む。
【００５１】
　いくつかの実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１２２のＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２０のＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のＣＤＲ　Ｌ３を含む。
【００５２】
　いくつかの実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１２２のＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２３のＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のＣＤＲ　Ｌ３を含む。
【００５３】
　いくつかの実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１２２のＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２４のＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のＣＤＲ　Ｌ３を含む。
【００５４】
　いくつかの実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１２２のＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２５のＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のＣＤＲ　Ｌ３を含む。
【００５５】
　いくつかの実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１２２のＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２６のＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のＣＤＲ　Ｌ３を含む。
【００５６】
　いくつかの実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１２２のＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１４９のＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のＣＤＲ　Ｌ３を含む。
【００５７】
　いくつかの実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１２２のＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２０のＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のＣＤＲ　Ｌ３を含む。
【００５８】
　いくつかの実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１２２のＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２３のＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のＣＤＲ　Ｌ３を含む。
【００５９】
　いくつかの実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１２２のＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２４のＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のＣＤＲ　Ｌ３を含む。
【００６０】
　いくつかの実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１２２のＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２５のＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のＣＤＲ　Ｌ３を含む。
【００６１】
　いくつかの実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１２２のＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２６のＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のＣＤＲ　Ｌ３を含む。
【００６２】
　いくつかの実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１２２のＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１４９のＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のＣＤＲ　Ｌ３を含む。
【００６３】

いくつかの実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１２２のＣＤＲ　Ｈ１、配列番号２４９のＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【００６４】

いくつかの実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１２２のＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２０のＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【００６５】

いくつかの実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１２２のＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２３のＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【００６６】

いくつかの実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１２２のＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２４のＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【００６７】

いくつかの実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１２２のＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２５のＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【００６８】

いくつかの実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１２２のＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２６のＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【００６９】

いくつかの実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１２２のＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１４９のＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【００７０】

いくつかの実施形態において、抗体又はその抗原結合断片は：

（ａ）（ｉ）ＧＹＩＦＱＤＹＮＭＨ（配列番号１２２）のアミノ酸配列を含むＶＨ相補性決定領域１（ＣＤＲ　Ｈ１）；（ｉｉ）X_3ＩＮＰＲＮ$X_5$$X_6$ＴＮＹＮ$X_9$ＫＦ$X_{10}$Ｇ（配列番号２５９）のアミノ酸配列を含むＶＨ相補性決定領域２（ＣＤＲ　Ｈ２）（ここで、X_3はＹ又はＳであり、X_5はＡ又はＧであり、X_6はＧ又はＷであり、X_9はＱ又はＤであり、X_{10}はＫ、Ｇ、Ｈ、又はＤである）；並びに（ｉｉｉ）ＳＧＷＦＴＹ（配列番号１２１）のアミノ酸配列を含むＶＨ相補性決定領域３（ＣＤＲ　Ｈ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）と、

（ｂ）（ｉ）ＫＳＳＱＳＬＬＮＳＡＧＫＴＹＬＮ（配列番号１２７）のアミノ酸配列を含むＶＬ相補性決定領域１（ＣＤＲ　Ｌ１）；（ｉｉ）ＬＶ$X_{11}$$X_{12}$ＬＤ$X_{13}$（配列番号２５８）のアミノ酸配列を含むＶＬ相補性決定領域２（ＣＤＲ　Ｌ２）（ここで、X_{11}はＳ又はＡであり、X_{12}はＱ又はＥであり、X_{13}はＳ又はＤである）；及び（ｉｉｉ）ＷＱＧＴX_7ＹＰＷＴ（配列番号１８８）のアミノ酸配列を含むＶＬ相補性決定領域３（ＣＤＲ　Ｌ３）（ここで、X_7はＨ又はＦである）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）と、を含む。

【００７１】

いくつかの実施形態において、抗体又はその抗原結合断片は：

（ａ）（ｉ）配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＶＨ相補性決定領域１（ＣＤＲ　Ｈ１）；（ｉｉ）配列番号１２３、配列番号１２４、配列番号１２６、配列番号２４７、配列番号２４８、配列番号２４９、配列番号２５０からなる群から選択される１つのアミノ酸配列を含むＶＨ相補性決定領域２（ＣＤＲ　Ｈ２）；並びに（ｉｉｉ）配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＶＨ相補性決定領域３（ＣＤＲ　Ｈ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）

と、
（ｂ）（ｉ）配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＶＬ相補性決定領域１（ＣＤＲ　Ｌ１）；（ｉｉ）配列番号１２８、配列番号２５４、配列番号２５５、及び配列番号２５６からなる群から選択される１つのアミノ酸配列を含むＶＬ相補性決定領域２（ＣＤＲ　Ｌ２）；並びに（ｉｉｉ）配列番号１３０及び配列番号１３１からなる群から選択される１つのアミノ酸配列を含むＶＬ相補性決定領域３（ＣＤＲ　Ｌ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）と、を含む。
【００７２】
いくつかの実施形態において、抗体又はその抗原結合断片は：
（ａ）（ｉ）ＧＹＩＦＱＤＹＮＭＨ（配列番号１２２）のアミノ酸配列を含むＶＨ相補性決定領域１（ＣＤＲ　Ｈ１）；（ｉｉ）X_3ＩＮＰＲＮ$X_5$$X_6$ＴＮＹＮＱＫＦＫＧ（配列番号１８７）のアミノ酸配列を含むＶＨ相補性決定領域２（ＣＤＲ　Ｈ２）（ここで、X_3はＹ又はＳであり、X_5はＡ又はＧであり、X_6はＧ又はＷである）；並びに（ｉｉｉ）ＳＧＷＦＴＹ（配列番号１２１）のアミノ酸配列を含むＶＨ相補性決定領域３（ＣＤＲ　Ｈ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）と、
（ｂ）（ｉ）ＫＳＳＱＳＬＬＮＳＡＧＫＴＹＬＮ（配列番号１２７）のアミノ酸配列を含むＶＬ相補性決定領域１（ＣＤＲ　Ｌ１）；（ｉｉ）ＬＶＳＱＬＤＳ（配列番号１２８）のアミノ酸配列を含むＶＬ相補性決定領域２（ＣＤＲ　Ｌ２）；並びに（ｉｉｉ）ＷＱＧＴX_7ＹＰＷＴ（配列番号１８８）のアミノ酸配列を含むＶＬ相補性決定領域３（ＣＤＲ　Ｌ３）（ここで、X_7はＨ又はＦである）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）と、を含む。
【００７３】
いくつかの実施形態において、抗体又はその抗原結合断片は：
（ａ）（ｉ）配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＶＨ相補性決定領域１（ＣＤＲ　Ｈ１）；（ｉｉ）配列番号１２３、配列番号１２４、及び配列番号１２６からなる群から選択される１つのアミノ酸配列を含むＶＨ相補性決定領域２（ＣＤＲ　Ｈ２）；並びに（ｉｉｉ）配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＶＨ相補性決定領域３（ＣＤＲ　Ｈ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）と、
（ｂ）（ｉ）配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＶＬ相補性決定領域１（ＣＤＲ　Ｌ１）；（ｉｉ）配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＶＬ相補性決定領域２（ＣＤＲ　Ｌ２）；並びに（ｉｉｉ）配列番号１３０及び配列番号１３１からなる群から選択される１つのアミノ酸配列を含むＶＬ相補性決定領域３（ＣＤＲ　Ｌ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）と、を含む。
【００７４】
いくつかの実施形態において、抗体又はその抗原結合断片は：配列番号３５、配列番号５０、配列番号５４、配列番号６０、配列番号５６、及び配列番号１８１からなる群から選択される１つのＶＨアミノ酸配列に含有されるＣＤＲ　Ｈ１、ＣＤＲ　Ｈ２、及びＣＤＲ　Ｈ３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、ＣＤＲ　Ｈ２、及びＣＤＲ　Ｈ３を含むＶＨ；並びに配列番号４０、配列番号５２、及び配列番号５８からなる群から選択される１つのＶＬアミノ酸配列に含有されるＣＤＲ　Ｌ１、ＣＤＲ　Ｌ２、及びＣＤＲ　Ｌ３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、ＣＤＲ　Ｌ２、及びＣＤＲ　Ｌ３を含むＶＬを含む。
【００７５】
いくつかの実施形態において、抗体又はその抗原結合断片は：配列番号１７９、配列番号６６、配列番号６８、配列番号７０、配列番号７２、配列番号７４、配列番号７６、配列番号７８、配列番号８０、配列番号８２、配列番号８４、配列番号８６、配列番号８８、配列番号９０、配列番号１０６、配列番号１０８、配列番号１１０、配列番号２０３、配列番号２０５、配列番号２０７、配列番号２０９、配列番号２１１、配列番号２１３、配列番号２１５、配列番号２１７、配列番号２１９、配列番号２２１、配列番号２２３、配列番号２２５、及び配列番号２２７からなる群から選択される１つのＶＨアミノ酸配列に含有されるＣＤＲ　Ｈ１、ＣＤＲ　Ｈ２、及びＣＤＲ　Ｈ３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、ＣＤＲ　Ｈ２、及びＣＤＲ　Ｈ３を含むＶＨ；並びに配列番号９２、配列番号９４、

配列番号９６、配列番号９８、配列番号１００、配列番号１０２、配列番号１０４、配列番号１１２、配列番号２２９、配列番号２３１、配列番号２３３、配列番号２３５、及び配列番号２３７からなる群から選択される１つのＶＬアミノ酸配列に含有されるＣＤＲ Ｌ１、ＣＤＲ Ｌ２、及びＣＤＲ Ｌ３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、ＣＤＲ ＬＣ２、及びＣＤＲ ＬＣ３を含むＶＬを含む。

【００７６】

いくつかの実施形態において、ＣＤＲ Ｈ１、ＣＤＲ Ｈ２、ＣＤＲ Ｈ３、ＣＤＲ Ｌ１、ＣＤＲ Ｌ２、及びＣＤＲ Ｌ３は、Ｋａｂａｔナンバリング、ＡｂＭナンバリング、Ｃｈｏｔｈｉａナンバリング、コンタクトナンバリング、若しくはＩＭＧＴナンバリング、又はその組み合わせに従って決定される。

【００７７】

いくつかの実施形態において、ＣＤＲ Ｈ１、ＣＤＲ Ｈ２、ＣＤＲ Ｈ３、ＣＤＲ Ｌ１、ＣＤＲ Ｌ２、及びＣＤＲ Ｌ３は、Ｋａｂａｔナンバリング及びＣｈｏｔｈｉａナンバリングに従って決定される。

【００７８】

いくつかの実施形態では、ＣＤＲ Ｈ１、ＣＤＲ Ｈ２、ＣＤＲ Ｈ３、ＣＤＲ Ｌ１、ＣＤＲ Ｌ２、及びＣＤＲ Ｌ３は、Ｋａｂａｔナンバリングに従って決定される。

【００７９】

いくつかの実施形態において、ＣＤＲ Ｈ１、ＣＤＲ Ｈ２、ＣＤＲ Ｈ３、ＣＤＲ Ｌ１、ＣＤＲ Ｌ２、及びＣＤＲ Ｌ３は、ＡｂＭナンバリングに従って決定される。

【００８０】

いくつかの実施形態において、ＣＤＲ Ｈ１、ＣＤＲ Ｈ２、ＣＤＲ Ｈ３、ＣＤＲ Ｌ１、ＣＤＲ Ｌ２、及びＣＤＲ Ｌ３は、Ｃｈｏｔｈｉａナンバリングに従って決定される。

【００８１】

いくつかの実施形態において、ＣＤＲ Ｈ１、ＣＤＲ Ｈ２、ＣＤＲ Ｈ３、ＣＤＲ Ｌ１、ＣＤＲ Ｌ２、及びＣＤＲ Ｌ３は、コンタクトナンバリングに従って決定される。

【００８２】

いくつかの実施形態において、ＣＤＲ Ｈ１、ＣＤＲ Ｈ２、ＣＤＲ Ｈ３、ＣＤＲ Ｌ１、ＣＤＲ Ｌ２、及びＣＤＲ Ｌ３は、ＩＭＧＴナンバリングに従って決定される。

【００８３】

いくつかの実施形態において、抗体又はその抗原結合断片はさらに：

（ｉ）配列番号１３２のアミノ酸配列を含むＶＨフレームワーク１（ＦＲ１）；

（ｉｉ）配列番号１３８のアミノ酸配列を含むＶＨフレームワーク２（ＦＲ２）；

（ｉｉｉ）配列番号１４５のアミノ酸配列を含むＶＨフレームワーク３（ＦＲ３）；

（ｉｖ）配列番号１５８のアミノ酸配列を含むＶＨフレームワーク４（ＦＲ４）；

（ｖ）配列番号１６０のアミノ酸配列を含むＶＬ ＦＲ１；

（ｖｉ）配列番号１６３のアミノ酸配列を含むＶＬ ＦＲ２；

（ｖｉｉ）配列番号１６９のアミノ酸配列を含むＶＬ ＦＲ３；及び

（ｖｉｉｉ）配列番号１７１のアミノ酸配列を含むＶＬ ＦＲ４；

を含む。

【００８４】

いくつかの実施形態において、抗体又はその抗原結合断片はさらに：

（ｉ）配列番号１３３、配列番号１３４、配列番号１３５、配列番号１３６、配列番号１３７、配列番号２３８、及び配列番号２３９からなる群から選択される１つのアミノ酸配列を含むＶＨ ＦＲ１；

（ｉｉ）配列番号１３９、配列番号１４０、配列番号１４１、配列番号１４２、配列番号１４３、配列番号１４４、配列番号１７３、配列番号２４０、配列番号２４１、配列番号２４２、配列番号２４３、配列番号２４４、配列番号２４５、及び配列番号２４６からなる群から選択される１つのアミノ酸配列を含むＶＨ ＦＲ２；

（ｉｉｉ）配列番号１４６、配列番号１４７、配列番号１４８、配列番号１５０、配列番

号１５１、配列番号１５２、配列番号１５３、配列番号１５４、配列番号１５５、配列番号１５６、配列番号１５７、配列番号１７４、及び配列番号２５１からなる群から選択される１つのアミノ酸配列を含むＶＨ　ＦＲ３；
（ｉｖ）配列番号１５９のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＦＲ４；
（ｖ）配列番号１６１及び配列番号１６２からなる群から選択される１つのアミノ酸配列を含むＶＬ　ＦＲ１；
（ｖｉ）配列番号１６３、配列番号１６４、配列番号１６５、配列番号１６６、配列番号１６７、配列番号１６８、配列番号２５２、及び配列番号２５３からなる群から選択される１つのアミノ酸配列を含むＶＬ　ＦＲ２；
（ｖｉｉ）配列番号１７０のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＦＲ３；並びに
（ｖｉｉｉ）配列番号１７１及び配列番号１７２からなる群から選択される１つのアミノ酸配列を含むＶＬ　ＦＲ４；
を含む。

【００８５】

いくつかの実施形態において、抗体又はその抗原結合断片は：配列番号３５、配列番号５０、配列番号５４、配列番号６０、配列番号５６、及び配列番号１８１からなる群から選択される１つのアミノ酸配列を含むＶＨ；並びに配列番号４０、配列番号５２、及び配列番号５８からなる群から選択される１つのアミノ酸配列を含むＶＬを含む。

【００８６】

いくつかの実施形態において、抗体又はその抗原結合断片は：配列番号１７９、配列番号６６、配列番号６８、配列番号７０、配列番号７２、配列番号７４、配列番号７６、配列番号７８、配列番号８０、配列番号８２、配列番号８４、配列番号８６、配列番号８８、配列番号９０、配列番号１０６、配列番号１０８、及び配列番号１１０、配列番号２０３、配列番号２０５、配列番号２０７、配列番号２０９、配列番号２１１、配列番号２１３、配列番号２１５、配列番号２１７、配列番号２１９、配列番号２２１、配列番号２２３、配列番号２２５、及び配列番号２２７からなる群から選択される１つのアミノ酸配列を含むＶＨ；並びに配列番号９２、配列番号９４、配列番号９６、配列番号９８、配列番号１００、配列番号１０２、配列番号１０４、配列番号１１２、配列番号２２９、配列番号２３１、配列番号２３３、配列番号２３５、及び配列番号２３７からなる群から選択される１つのアミノ酸配列を含むＶＬを含む。

【００８７】

いくつかの実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、薬剤にコンジュゲートされている。

【００８８】

いくつかの実施形態では、薬剤は、細胞傷害薬剤、放射性同位体、金属キレート剤、酵素、蛍光化合物、生物発光化合物、化学発光化合物、及びペプチドからなる群から選択される少なくとも１つである。

【００８９】

別の態様において、本明細書で提供される抗体又は抗原結合断片、及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物が、本明細書において提供される。

【００９０】

なお別の態様において、治療上有効量の本明細書で提供される抗体又はその抗原結合断片を対象に投与することを含む、疾患又は障害の治療及び／又は予防方法が、本明細書において提供される。

【００９１】

いくつかの実施形態において、疾患又は障害は、Ｆｎ１４及び／又はＴＷＥＡＫにより媒介、誘導、及び／又は遷延される疾患又は障害である。

【００９２】

いくつかの実施形態において、疾患又は障害は、関節、皮膚、腎臓、肝臓、腸、心臓、肺、又は筋肉に影響する自己免疫疾患及び／又は炎症性疾患からなる群から選択される少

なくとも１つであり、任意に、疾患又は障害は、関節リウマチ、水疱性類天疱瘡、円盤状皮膚ループス、蕁麻疹様血管炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、ＩｇＡ腎症、アトピー性皮膚炎（アトピー性湿疹）、乾癬（尋常性乾癬）、脂漏性湿疹、喘息、タンパク質尿性腎臓病、肝臓病、ループス腎炎、多発性筋炎、皮膚筋炎、カルシニューリン阻害剤誘発性腎毒性、筋強直性ジストロフィー、心機能異常及び心不全、アルポート症候群、潰瘍性大腸炎、クローン病、皮膚血管炎、悪液質、及び炎症性腸疾患からなる群から選択され、任意に、疾患又は障害は線維症に関係し、任意に、組織線維症、特発性肺線維症、間質性肺疾患、強皮症（全身性硬化症）、癌、癌関連悪液質、筋肉消耗、ケロイド、封入体筋炎、及び組織リモデリングからなる群から選択される少なくとも１つである。

【００９３】

いくつかの実施形態では、対象はヒト対象である。

【００９４】

別の態様においては、本明細書で提供される抗体若しくはその抗原結合断片をコードするヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド、又はその部分が、本明細書において提供される。

【００９５】

いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、表３６及び表３７に列挙されるポリヌクレオチド配列からなる群から選択される１つのポリヌクレオチド配列を含む。

【００９６】

別の態様において、本明細書において提供されるポリヌクレオチドを含むベクターが本明細書において提供される。

【００９７】

別の態様において、本明細書において提供されるポリヌクレオチドを含む細胞が本明細書において提供される。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される細胞は、本明細書において提供されるベクターを含む。

【００９８】

なお別の態様において、抗体又はその抗原結合断片の作製方法が本明細書において提供され、本明細書において提供される細胞を培養して抗体又はその抗原結合断片を発現させることを含む。

【図面の簡単な説明】

【００９９】

【図１】図１は、抗Ｆｎ１４ハイブリドーマ上清のヒト及びマウスＦｎ１４トランスフェクション細胞への結合を図示する。フローサイトメトリーにより得られた一連のヒストグラムが、ヒト（濃い灰色の線）若しくはマウス（黒い線）Ｆｎ１４発現ベクター又は空ベクター（薄い灰色の線）でトランスフェクションした２９３Ｆ細胞に対するハイブリドーマ上清（ＫＯ４１ｃ、ＫＯ４２ｄ、及びＫＯ４３ｂ）の反応性を実証している。ハイブリドーマ上清結合を、抗マウスＩｇＧ　ＰＥを用いて検出した。

【図２Ａ】図２Ａは、精製抗Ｆｎ１４モノクローナル抗体の内因的に発現されたＦｎ１４への結合を図示する。フローサイトメトリーにより得られた一連のヒストグラムが、精製抗Ｆｎ１４抗体のＨＫ２細胞（図２Ａ）に対する反応性を実証している。一次抗体を１μｇ／ｍＬの濃度で用い、結合を抗マウスＩｇＧ　ＰＥを用いて検出した。

【図２Ｂ】図２Ｂは、精製抗Ｆｎ１４モノクローナル抗体の内因的に発現されたＦｎ１４への結合を図示する。フローサイトメトリーにより得られた一連のヒストグラムが、精製抗Ｆｎ１４抗体のＮＲＫ－５２Ｅ細胞（図２Ｂ）に対する反応性を実証している。一次抗体を１μｇ／ｍＬの濃度で用い、結合を抗マウスＩｇＧ　ＰＥを用いて検出した。

【図３Ａ】図３Ａは、Ｆｎ１４アンタゴニストモノクローナル抗体がＴＷＥＡＫにより誘導されるＣＣＬ２発現を中和するということを図示する。ＨＫ２（図３Ａ）細胞を、指示されている精製抗Ｆｎ１４　ｍＡｂ（１０μｇ／ｍＬ）とインキュベーションし、それからｒｈＴＷＥＡＫを細胞に追加した（３０ｎｇ／ｍＬ）。６時間後に、ＲＮＡを細胞から収集し、ＣＣＬ２発現をリアルタイムＰＣＲにより定量した。遺伝子発現はＧＡＰＤＨに

対して正規化した。グラフは、対照サンプルと比較した実験サンプルの相対的なＣＣＬ２発現レベルを示す。
【図３Ｂ】図３Ｂは、Ｆｎ１４アンタゴニストモノクローナル抗体がＴＷＥＡＫにより誘導されるＣＣＬ２発現を中和するということを図示する。ＮＲＫ－５２Ｅ（図３Ｂ）細胞を、指示されている精製抗Ｆｎ１４　ｍＡｂ（１０μｇ／ｍＬ）とインキュベーションし、それからｒｈＴＷＥＡＫを細胞に追加した（３０ｎｇ／ｍＬ）。６時間後に、ＲＮＡを細胞から収集し、ＣＣＬ２発現をリアルタイムＰＣＲにより定量した。遺伝子発現はＧＡＰＤＨに対して正規化した。グラフは、対照サンプルと比較した実験サンプルの相対的なＣＣＬ２発現レベルを示す。
【図４Ａ】図４Ａは、Ｆｎ１４アンタゴニストモノクローナル抗体がＴＷＥＡＫにより誘導されるＮＦκＢ活性を中和するということを図示する。ＮＲＫ５２Ｅ－Ａ１５／Ｌｕｃ細胞（ＮＦκＢ－ルシフェラーゼレポーター）を、ｈＴＷＥＡＫ若しくはｈＴＮＦα（０～１００ｎｇ／ｍＬ）で刺激した（図４Ａ）。ＮＦκＢ－ルシフェラーゼ活性は、Ｌｕｃ［ｃｐｓ］として報告される。
【図４Ｂ】図４Ｂは、Ｆｎ１４アンタゴニストモノクローナル抗体がＴＷＥＡＫにより誘導されるＮＦκＢ活性を中和するということを図示する。ＮＲＫ５２Ｅ－Ａ１５／Ｌｕｃ細胞（ＮＦκＢ－ルシフェラーゼレポーター）を、精製抗Ｆｎ１４　ｍＡｂ若しくは対照マウスＩｇＧ１抗体（０～５０μｇ／ｍＬ）の存在下においてｈＴＷＥＡＫ（５ｎｇ／ｍＬ）で刺激した（図４Ｂ）。ＮＦκＢ－ルシフェラーゼ活性は、Ｌｕｃ［ｃｐｓ］として報告される。
【図５】図５は、Ｂｉａｃｏｒｅによるヒト又はカニクイザルＦｎ１４に結合する個々の抗Ｆｎ１４　Ｆａｂのセンサーグラムを図示する。
【図６Ａ】図６Ａは、Ｂｉａｃｏｒｅによるマウスに結合する個々の抗Ｆｎ１４Ｆａｂのセンサーグラムを図示する。
【図６Ｂ】図６Ｂは、Ｂｉａｃｏｒｅによるヒトに結合する６つのヒト化ｍＡｂのセンサーグラムを図示する。組み換えヒトＦｎ１４を、単一サイクルで増大して行く濃度で注入し、表面は注入間に再生されなかった。抗ヒトＦｃ特異的抗体を、アミンカップリング化学によりＣＭ５センサーチップ（ｃａｔ＃ＢＲ１００００１２、ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ　Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、ピッツバーグ、ペンシルベニア）上に固定化した。ヒト化抗Ｆｎ１４抗体をおよそ２００ＲＵで捕捉し、次に、増大して行く濃度の組み換えヒトＦｎ１４タンパク質の注入をした。会合時間は１２０秒であり、最終解離時間は９００秒であった。
【図７】図７は、抗Ｆｎ１４モノクローナル抗体のＦｎ１４のサブドメインへの差次的な結合を図示する。全ての値は対照サンプル（アイソタイプ抗体、ｍＩｇＧ１及びｍＩｇＧ２ｂ）と比較した。
【図８】図８はＦｎ１４－４１ｃ－Ｈｉｓ　Ｆａｂ複合体の結晶構造を図示する。パートＡは、４１ｃ　Ｆａｂ分子について透明な分子表面を有するＦｎ１４－４１ｃ－Ｈｉｓ　Ｆａｂ複合体の漫画表現を示す。ＶＨ（重鎖の可変領域）、ＣＨ（重鎖の定常領域）、ＶＬ（軽鎖の可変領域）、ＣＬ（軽鎖の定常領域）、並びに重鎖及び軽鎖のＮ末端及びＣ末端もまた指示されている。Ｆｎ１４分子は黒い漫画で、４１ｃ－Ｈｉｓ　Ｆａｂは透明な分子表面を有する灰色の漫画として示されている。パートＢは、４１ｃ　Ｆａｂ分子の軽鎖ループＬ１及びＬ２と接触しているＦｎ１４からの残基について、１σの等高線間隔の代表的な２Ｆｏ－Ｆｃ電子密度マップを示す。パートＣは、Ｆｎ１４（左側）と４１ｃ－Ｈｉｓ　Ｆａｂ分子重鎖領域のループ（右側）との間のインターフェースにおける特異的な相互作用残基を示す。パートＤは、Ｆｎ１４（左側）の４１ｃ－Ｈｉｓ　Ｆａｂの軽鎖領域（右側）との相互作用を示す。Ｆｎ１４及び４１ｃ－Ｈｉｓ　Ｆａｂ両方からの全ての相互作用残基がスティックとして示され、水素結合が黒い破線として示されている。全ての図はＰｙＭＯＬで作成した。
【図９】図９は、Ｆｎ１４－Ｒ３５Ｂ９－Ｈｉｓ　Ｆａｂ複合体の結晶構造を図示する。パートＡは、Ｆｎ１４－４１ｃ－Ｈｉｓ　Ｆａｂ（親）複合体のＦｎ１４－Ｒ３５Ｂ９－

Ｈｉｓ　Ｆａｂ複合体との重ね合わせを示す。Ｆａｂの親型とＲ３５Ｂ９型との間で立体配座変化を示す領域が強調されている。重鎖及び軽鎖両方のＮ末端、Ｃ末端、並びに可変及び定常領域がマークされている。パートＢはＦａｂのＨ１ループ領域における構造変化を示す。４１ｃ－Ｈｉｓ　ＦａｂのＨ１ループ領域の残基は線として示され、１文字アミノ酸コードで標識され、一方、Ｒ３５Ｂ９－Ｈｉｓ　Ｆａｂの残基はスティックとして示され、３文字アミノ酸コードでマークされている。パートＣは、Ｒ３５Ｂ９－Ｈｉｓ　Ｆａｂの重鎖領域のＣＤＲ（右）とＦｎ１４（左）との間の相互作用を示す。パートＤは、軽鎖Ｒ３５Ｂ９－Ｈｉｓ　ＦａｂのＣＤＲ１領域（右）とＦｎ１４（左）との間の特異的相互作用を示す。全ての相互作用残基は透明な略画によるスティックとして示され、黒い破線は水素結合を指示する。

【図１０】図１０は、Ｆｎ１４　ｍＡｂ　Ｒ３５Ｂ９が、ＨＲＭＣからのＴＷＥＡＫにより誘導されるＩＬ－８分泌に強力に拮抗するということを図示する。ＨＲＭＣを、１．０４ｎＭの抗Ｆｎ１４又はアイソタイプ対照ｍＡｂと３０分間、３７℃でインキュベーションし、それから、ｒｈＴＷＥＡＫを２５０ｎｇ／ｍＬでウェルに２４ｈ追加した。上清を採取し、ＩＬ－８　ＥＬＩＳＡキットを用いてＩＬ－８について試験した。データはスチューデントのｔ検定を用いて分析し、Ｒ３５Ｂ９によるＩＬ－８縮減を、４１ｃ、ＩＴＥＭ－４、及びＣＲＣＢＴ－０６－００２のそれと比較した。４１ｃ対Ｒ３５Ｂ９　ｐ≦０．０００１、ＩＴＥＭ－４対Ｒ３５Ｂ９　ｐ≦０．０００１、ＣＲＣＢＴ－０６－００２対Ｒ３５Ｂ９　ｐ≦０．０００１。

【図１１Ａ】図１１Ａは、Ｆｎ１４　ｍＡｂ　Ｒ３５Ｂ９が、Ａ３７５細胞からのＴＷＥＡＫにより誘導されるＩＬ－８分泌に強力に拮抗するということを図示する。Ａ３７５細胞を、１６．７、６６．７、又は２６６．７ｎＭの抗Ｆｎ１４又はアイソタイプ対照ｍＡｂと３０分間インキュベーションし、それから、ｒｈＴＷＥＡＫを３００ｎｇ／ｍＬでウェルに２４ｈ追加した。上清を採取し、ＩＬ－８　ＥＬＩＳＡキットを用いてＩＬ－８について試験した。データは一元配置ＡＮＯＶＡを用いて分析した。１６．７ｎＭの抗Ｆｎ１４又はアイソタイプ対照ｍＡｂについての結果を示す。４１ｃ、ＩＴＥＭ－４、及びＣＲＣＢＴ－０６－００２のそれと比較したＲ３５Ｂ９によるＩＬ－８縮減の統計結果は、次の通りである：１６．７ｎＭのｍＡｂ濃度：４１ｃ対Ｒ３５Ｂ９　ｐ≦０．０００１、ＩＴＥＭ－４対Ｒ３５Ｂ９　ｐ≦０．０００１、ＣＲＣＢＴ－０６－００２対Ｒ３５Ｂ９　ｐ≦０．０００１（図１１Ａ）。

【図１１Ｂ】図１１Ｂは、Ｆｎ１４　ｍＡｂ　Ｒ３５Ｂ９が、Ａ３７５細胞からのＴＷＥＡＫにより誘導されるＩＬ－８分泌に強力に拮抗するということを図示する。Ａ３７５細胞を、１６．７、６６．７、又は２６６．７ｎＭの抗Ｆｎ１４又はアイソタイプ対照ｍＡｂと３０分間インキュベーションし、それから、ｒｈＴＷＥＡＫを３００ｎｇ／ｍＬでウェルに２４ｈ追加した。上清を採取し、ＩＬ－８　ＥＬＩＳＡキットを用いてＩＬ－８について試験した。データは一元配置ＡＮＯＶＡを用いて分析した。６６．７ｎＭの抗Ｆｎ１４又はアイソタイプ対照ｍＡｂについての結果を示す。４１ｃ、ＩＴＥＭ－４、及びＣＲＣＢＴ－０６－００２のそれと比較したＲ３５Ｂ９によるＩＬ－８縮減の統計結果は、次の通りである：６６．７ｎＭのｍＡｂ濃度：４１ｃ対Ｒ３５Ｂ９　ｐ≦０．０００１、ＩＴＥＭ－４対Ｒ３５Ｂ９　ｐ≦０．０１、ＣＲＣＢＴ－０６－００２対Ｒ３５Ｂ９　有意ではない（ｎｓ）（図１１Ｂ）。

【図１１Ｃ】図１１Ｃは、Ｆｎ１４　ｍＡｂ　Ｒ３５Ｂ９が、Ａ３７５細胞からのＴＷＥＡＫにより誘導されるＩＬ－８分泌に強力に拮抗するということを図示する。Ａ３７５細胞を、１６．７、６６．７、又は２６６．７ｎＭの抗Ｆｎ１４又はアイソタイプ対照ｍＡｂと３０分間インキュベーションし、それから、ｒｈＴＷＥＡＫを３００ｎｇ／ｍＬでウェルに２４ｈ追加した。上清を採取し、ＩＬ－８　ＥＬＩＳＡキットを用いてＩＬ－８について試験した。データは一元配置ＡＮＯＶＡを用いて分析した。２６６．７ｎＭの抗Ｆｎ１４又はアイソタイプ対照ｍＡｂについての結果を示す。４１ｃ、ＩＴＥＭ－４、及びＣＲＣＢＴ－０６－００２のそれと比較したＲ３５Ｂ９によるＩＬ－８縮減の統計結果は、次の通りである：２６６．７　ｎＭのｍＡｂ濃度：４１ｃ対Ｒ３５Ｂ９　ｐ≦０．０００１

。他はこのアッセイにおいて有意ではない（ｎｓ）。
【図１２】図１２は、Ｆｎ１４　ｍＡｂ　Ｒ３５Ｂ９最適化クローンが、ＨＲＭＣからのＴＷＥＡＫにより誘導されるＩＬ－８分泌に強力に拮抗するということを図示する。ＨＲＭＣを、０．８３２５ｎＭの抗Ｆｎ１４又はアイソタイプ対照ｍＡｂと３０分間インキュベーションし、それから、ｒｈＴＷＥＡＫを２５０ｎｇ／ｍＬでウェルに２４ｈ追加した。上清を収穫し、ＩＬ－８　ＥＬＩＳＡキットを用いてＩＬ－８について試験した。データはスチューデントのｔ検定を用いて分析し、ＩＬ－８縮減を比較した（ＩＴＥＭ－４対Ｒ３５Ｂ９　ｐ＜０．０１、ＩＴＥＭ－４対Ａ４３７／Ａ２９０　ｐ＜０．０５、ＩＴＥＭ－４対Ａ４４８／Ａ２９０　ｐ＜０．０５、ＩＴＥＭ－４対Ａ４４８／Ａ４３９　ｐ＜０．０５、ＣＲＣＢＴ－０６－００２対Ｒ３５Ｂ９　ｐ＜０．００１、ＣＲＣＢＴ－０６－００２対Ａ４３７／Ａ２９０　ｐ＜０．０１、ＣＲＣＢＴ－０６－００２対Ａ４４８／Ａ２９０　ｐ＜０．０１、ＣＲＣＢＴ－０６－００２対Ａ４４８／Ａ４３９　ｐ＜０．０１）。
【図１３】図１３は、ヒト化Ｆｎ１４　ｍＡｂが、ＨＲＭＣからのＴＷＥＡＫにより誘導されるＩＬ－８分泌に強力に拮抗するということを図示する。ＨＲＭＣを、０．８３３ｎＭのヒト化抗Ｆｎ１４抗体、マウス／ヒトキメラＣＲＣＢＴ－０６－００２（ｍｕ／ｈｕＣＲＣＢＴ）、ＩＴＥＭ－４、又はアイソタイプ対照ｍＡｂと、３７℃で３０分間インキュベーションし、それから、ｒｈＴＷＥＡＫを２５０ｎｇ／ｍＬでウェルに２４ｈ追加した。上清を採取し、ＩＬ－８　ＥＬＩＳＡキットを用いてＩＬ－８について試験した。ヒト化抗Ｆｎ１４クローンのそれぞれは、ｍｕ／ｈｕＣＲＣＢＴ－０６－００２及びＩＴＥＭ－４よりもＴＷＥＡＫにより誘導されるＩＬ－８分泌を有意に良好に阻害することができた。データは対応のないｔ検定を用いて分析し、ＩＬ－８縮減を比較した（ＩＴＥＭ－４対Ａ５１２／Ａ４６８　ｐ＜０．００１、ＩＴＥＭ－４対Ａ５１５／Ａ５１８　ｐ＜０．０１、ＩＴＥＭ－４対Ａ５５３／Ａ４７２　ｐ＜０．０１、ｍｕ／ｈｕＣＲＣＢＴ－０６－００２対Ａ５１２／Ａ４６８　ｐ＜０．０１、ｍｕ／ｈｕＣＲＣＢＴ－０６－００２対Ａ５１５／Ａ５１８　ｐ＜０．０１、ｍｕ／ｈｕＣＲＣＢＴ－０６－００２対Ａ５５３／Ａ４７２　ｐ＜０．０５）。
【図１４】図１４は、Ｆｎ１４アンタゴニストｍＡｂ　Ｒ３５Ｂ９がＦｎ１４を作動させないということを図示する。ＨＲＭＣを、２５０ｎｇ／ｍＬのｒｈＴＷＥＡＫ（正の対照）又は培地単独（負の対照）及び抗Ｆｎ１４又はアイソタイプ対照ｍＡｂと２４時間インキュベーションした。上清を採取し、ＩＬ－８　ＥＬＩＳＡキットを用いてＩＬ－８について試験した。点線は、培養中に２４時間後の非刺激細胞（培地単独）（下の線：１，７７５ｐｇ／ｍＬ）及び２５０ｎｇ／ｍＬのｒｈＴＷＥＡＫで２４時間刺激した細胞（上の線：１２，２７１ｐｇ／ｍＬ）からの平均上清ＩＬ－８レベルを表す。
【図１５】図１５は、Ｆｎ１４アンタゴニストｍＡｂ　Ｒ３５Ｂ９がＦｎ１４を作動させないということを図示する。Ａ３７５細胞を、３００ｎｇ／ｍＬのｒｈＴＷＥＡＫ、抗Ｆｎ１４、又はアイソタイプ対照ｍＡｂと２４ｈインキュベーションした。上清を採取し、ＩＬ－８　ＥＬＩＳＡキットを用いてＩＬ－８について試験した。点線は、３００ｎｇ／ｍＬのｒｈＴＷＥＡＫで２４時間刺激した細胞からの平均上清ＩＬ－８レベルを表す（６７，７２５ｐｇ／ｍＬ）。
【図１６Ａ】図１６Ａは、Ｆｎ１４アンタゴニストｍＡｂ　Ｒ３５Ｂ９最適化クローンがＦｎ１４を作動させないということを図示する。ＨＲＭＣを、２５０ｎｇ／ｍＬのｒｈＴＷＥＡＫ（正の対照）、培地単独（負の対照）、抗Ｆｎ１４、又はアイソタイプ対照ｍＡｂと２４時間インキュベーションした。上清を採取し、ＩＬ－８　ＥＬＩＳＡキットを用いてＩＬ－８について試験した。点線は、（Ａ：９７２．４ｐｇ／ｍＬ）又は（Ｂ：４９４ｐｇ／ｍＬ）で培養して２４時間後の非刺激細胞（培地単独）からの平均上清ＩＬ－８レベルを表す。
【図１６Ｂ】図１６Ｂは、Ｆｎ１４アンタゴニストｍＡｂ　Ｒ３５Ｂ９最適化クローンがＦｎ１４を作動させないということを図示する。ＨＲＭＣを、２５０ｎｇ／ｍＬのｒｈＴＷＥＡＫ（正の対照）、培地単独（負の対照）、抗Ｆｎ１４、又はアイソタイプ対照ｍＡｂと２４時間インキュベーションした。上清を採取し、ＩＬ－８　ＥＬＩＳＡキットを用

いてＩＬ－８について試験した。点線は、（Ａ：９７２．４ｐｇ／ｍＬ）又は（Ｂ：４９４ｐｇ／ｍＬ）で培養して２４時間後の非刺激細胞（培地単独）からの平均上清ＩＬ－８レベルを表す。

【図１７】図１７は、ヒト化Ｆｎ１４アンタゴニストｍＡｂがＦｎ１４を作動させないということを図示する。ＨＲＭＣを、２５０ｎｇ／ｍＬのｒｈＴＷＥＡＫ（正の対照）又は培地単独（負の対照）及びヒト化抗Ｆｎ１４、マウス／ヒトキメラＣＲＣＢＴ－０６－００２（ｍｕ／ｈｕＣＲＣＢＴ）、ＩＴＥＭ－４、又はアイソタイプ対照ｍＡｂと２４ｈインキュベーションした。上清を採取し、ＩＬ－８　ＥＬＩＳＡキットを用いてＩＬ－８について試験した。点線は、培養中に２４時間後の非刺激細胞（培地単独）（２，００８ｐｇ／ｍＬ）及び２５０ｎｇ／ｍＬのｒｈＴＷＥＡＫで２４時間刺激した細胞（２３，８５１ｐｇ／ｍＬ）からの平均上清ＩＬ－８レベルを表す。

【図１８】図１８は、Ｆｎ１４　ｍＡｂ　Ｒ３５Ｂ９が、ＴＷＥＡＫにより誘導されるＩＣＡＭ発現に強力に拮抗するということを図示する。ＨＲＭＣを、培地単独と又は抗Ｆｎ１４若しくはアイソタイプ対照ｍＡｂ（０．１μｇ／ｍＬ）と３０分間インキュベーションし、それから、ｒｈＴＷＥＡＫ（２５０ｎｇ／ｍＬ）あり又はなしの培地を細胞に２４時間追加した。細胞をトリプシンで解離させ、表面ＩＣＡＭ－１発現について染色した。表面のＩＣＡＭ－１発現の強度は、生細胞でゲーティングした、フローサイトメーター（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ　Ｆｏｒｔｅｓｓａ）を用いて測定した。データは一元配置ＡＮＯＶＡを用いて多重比較で分析し、Ｒ３５Ｂ９対４１ｃ、ＣＲＣＢＴ－０６－００２、及びＩＴＥＭ－４についての統計結果を示す（０．１μｇ／ｍＬ　ｍＡｂ：Ｒ３５Ｂ９対４１ｃ　ｐ≦０．０００１、Ｒ３５Ｂ９対ＣＲＣＢＴ－０６－００２　ｐ≦０．０００１、Ｒ３５Ｂ９対ＩＴＥＭ－４　ｐ≦０．０００１）。

【図１９】図１９は、抗Ｆｎ１４　ｍＡｂ　Ｒ３５Ｂ９最適化クローンが、ＴＷＥＡＫにより誘導されるＩＣＡＭ－１発現に強力に拮抗するということを図示する。ＨＲＭＣを、培地単独又は抗Ｆｎ１４若しくはアイソタイプ対照ｍＡｂと種々の濃度で３０分間インキュベーションし、それから、ｒｈＴＷＥＡＫ（２５０ｎｇ／ｍＬ）あり又はなしの培地を細胞に２４ｈ追加した。細胞をトリプシンで解離させ、表面ＩＣＡＭ－１発現について染色した。表面ＩＣＡＭ－１発現の平均蛍光強度（ＭＦＩ）を、生細胞をゲーティングした、フローサイトメーター（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ　Ｆｏｒｔｅｓｓａ）を用いて測定した。点線は、培養中に２４時間後の非刺激細胞（培地単独）（ＭＦＩ　４，０１３）及び２５０ｎｇ／ｍＬのｒｈＴＷＥＡＫで２４時間刺激した細胞（ＭＦＩ　３５，６０８）上のＩＣＡＭ－１のＭＦＩを表す。

【図２０】図２０は、例示的なマウスＦｎ１４アンタゴニストモノクローナル抗体のＶＨ及びＶＬアミノ酸配列を図示する。

【図２１－１】図２１は、本明細書で提供される例示的なマウス及びヒト化抗体のＦＲ及びＣＤＲ配列へと分解されたＶＬアミノ酸配列を図示する。

【図２１－２】図２１は、本明細書で提供される例示的なマウス及びヒト化抗体のＦＲ及びＣＤＲ配列へと分解されたＶＬアミノ酸配列を図示する。

【図２２－１】図２２は、本明細書で提供される例示的なマウス及びヒト化抗体のＦＲ及びＣＤＲ配列へと分解されたＶＨアミノ酸配列を図示する。

【図２２－２】図２２は、本明細書で提供される例示的なマウス及びヒト化抗体のＦＲ及びＣＤＲ配列へと分解されたＶＨアミノ酸配列を図示する。

【図２３－１】図２３は、例示的なヒト化Ｒ３５Ｂ９シリーズ抗体のＣＤＲを図示する。

【図２３－２】図２３は、例示的なヒト化Ｒ３５Ｂ９シリーズ抗体のＣＤＲを図示する。

【図２３－３】図２３は、例示的なヒト化Ｒ３５Ｂ９シリーズ抗体のＣＤＲを図示する。

【図２４－１】図２４は、本明細書において提供される例示的なヒト化抗体のＶＨ及びＶＬアミノ酸配列を図示する。

【図２４－２】図２４は、本明細書において提供される例示的なヒト化抗体のＶＨ及びＶＬアミノ酸配列を図示する。

【図２５】図２５は、ヒト化抗Ｆｎ１４抗体が、細胞上に発現されたＦｎ１４へのＴＷＥ

ＡＫ結合を阻害したということを図示する。ＨＲＭＣを個々の抗体と種々の濃度で３０分間インキュベーションし、次に、組み換えヒトＴＷＥＡＫ（２５０ｎｇ／ｍＬ）とのインキュベーションを４５分間行った。ＴＷＥＡＫのＨＲＭＣ細胞への結合を、ビオチン化ヤギ抗ヒトＴＷＥＡＫ、次にストレプトアビジン－ＰＥによって検出した。染色した細胞をＦｏｒｔｅｓｓａで取得した。％ＴＷＥＡＫ阻害を次の式を用いて計算した：１００－（サンプルの幾何平均蛍光強度－ＴＷＥＡＫなしの細胞の幾何平均蛍光強度）／（抗体なしのＴＷＥＡＫ単独幾何平均蛍光強度－ＴＷＥＡＫなしの細胞の幾何平均蛍光強度）×１００。

【図２６Ａ】図２６Ａは、さらに操作されたヒト化Ｆｎ１４ｍＡｂが、ＨＲＭＣからのＴＷＥＡＫにより誘導されるＩＬ－８分泌に拮抗するということを示す結果を図示する。ＨＲＭＣを、抗Ｆｎ１４又はアイソタイプ対照ｍＡｂと、６．６７から０．２０８５ｎＭの範囲である種々の濃度で３０分間、３７℃でインキュベーションし、それから、ＴＷＥＡＫを２５０ｎｇ／ｍＬで２４時間ウェルに追加した。上清を採取し、ＩＬ－８　ＥＬＩＳＡキットを用いてＩＬ－８について試験した。データをＰｒｉｓｍでプロットした。Ａ５１２／Ａ４６８は元のヒト化抗体であり、残りはＡ５１２／Ａ４６８からのさらに操作されたクローンである。抗ＤＮＰ　ｈｕＩｇＧ４ヌルは、Ｆｎ１４　ｍＡｂのアイソタイプ対照である。上の点線：ＴＷＥＡＫ刺激細胞からのＩＬ－８産生。下の点線：刺激されていない細胞からのＩＬ－８産生。

【図２６Ｂ】図２６Ｂは、さらに操作されたヒト化Ｆｎ１４ｍＡｂが、ＨＲＭＣからのＴＷＥＡＫにより誘導されるＩＬ－８分泌に拮抗するということを示す結果を図示する。ＨＲＭＣを、抗Ｆｎ１４又はアイソタイプ対照ｍＡｂと、６．６７から０．２０８５ｎＭの範囲である種々の濃度で３０分間、３７℃でインキュベーションし、それから、ＴＷＥＡＫを２５０ｎｇ／ｍＬで２４時間ウェルに追加した。上清を採取し、ＩＬ－８　ＥＬＩＳＡキットを用いてＩＬ－８について試験した。データをＰｒｉｓｍでプロットした。Ａ５１２／Ａ４６８は元のヒト化抗体であり、残りはＡ５１２／Ａ４６８からのさらに操作されたクローンである。抗ＤＮＰ　ｈｕＩｇＧ４ヌルは、Ｆｎ１４　ｍＡｂのアイソタイプ対照である。上の点線：ＴＷＥＡＫ刺激細胞からのＩＬ－８産生。下の点線：刺激されていない細胞からのＩＬ－８産生。

【図２６Ｃ】図２６Ｃは、さらに操作されたヒト化Ｆｎ１４ｍＡｂが、ＨＲＭＣからのＴＷＥＡＫにより誘導されるＩＬ－８分泌に拮抗するということを示す結果を図示する。ＨＲＭＣを、抗Ｆｎ１４又はアイソタイプ対照ｍＡｂと、６．６７から０．２０８５ｎＭの範囲である種々の濃度で３０分間、３７℃でインキュベーションし、それから、ＴＷＥＡＫを２５０ｎｇ／ｍＬで２４時間ウェルに追加した。上清を採取し、ＩＬ－８　ＥＬＩＳＡキットを用いてＩＬ－８について試験した。データをＰｒｉｓｍでプロットした。Ａ５１２／Ａ４６８は元のヒト化抗体であり、残りはＡ５１２／Ａ４６８からのさらに操作されたクローンである。抗ＤＮＰ　ｈｕＩｇＧ４ヌルは、Ｆｎ１４　ｍＡｂのアイソタイプ対照である。上の点線：ＴＷＥＡＫ刺激細胞からのＩＬ－８産生。下の点線：刺激されていない細胞からのＩＬ－８産生。

【図２７Ａ】図２７Ａは、さらに操作されたヒト化Ｆｎ１４　ｍＡｂが、ＣＲＣＢＴ－０６－００２　Ｆｎ１４　ｍＡｂよりも、ＨＲＭＣからのＴＷＥＡＫにより誘導されるＩＬ－８分泌の強力なアンタゴニストであるということを示す結果を図示する。ＨＲＭＣを、種々の濃度の抗Ｆｎ１４抗体、マウス／ヒトキメラＣＲＣＢＴ－０６－００２（ｍｕ／ｈｕＣＲＣＢＴ）又はアイソタイプ対照ｍＡｂと３７℃で３０分間インキュベーションし、それから、ＴＷＥＡＫを２５０ｎｇ／ｍＬで２４時間ウェルに追加した。上清を採取し、ＩＬ－８　ＥＬＩＳＡキットを用いてＩＬ－８について試験した。図２７Ａは、１．６７ｎＭ（０．２５μｇ／ｍＬ）の抗体濃度でのデータを示す。上の点線：ＴＷＥＡＫ刺激細胞からのＩＬ－８産生。下の点線：刺激されていない細胞からのＩＬ－８産生。データは対応のないｔ検定を用いて分析し、個々の抗Ｆｎ１４　ｍＡｂ処理ウェルとｍｕ／ｈｕＣＲＣＢＴ処理ウェルとの間でＩＬ－８レベルを比較した。＊＊＊：ｐ＜０．００１、＊＊：ｐ＜０．０１．Ａ５１２／Ａ４６８：元のヒト化抗Ｆｎ１４　ｍＡｂ。残りはＡ５１２／

Ａ４６８のさらに操作されたクローンである。抗ＤＮＰ　ｈｕＩｇＧ４ヌル：アイソタイプ対照。
【図２７Ｂ】図２７Ｂは、さらに操作されたヒト化Ｆｎ１４　ｍＡｂが、ＣＲＣＢＴ－０６－００２　Ｆｎ１４　ｍＡｂよりも、ＨＲＭＣからのＴＷＥＡＫにより誘導されるＩＬ－８分泌の強力なアンタゴニストであるということを示す結果を図示する。ＨＲＭＣを、種々の濃度の抗Ｆｎ１４抗体、マウス／ヒトキメラＣＲＣＢＴ－０６－００２（ｍｕ／ｈｕＣＲＣＢＴ）又はアイソタイプ対照ｍＡｂと３７℃で３０分間インキュベーションし、それから、ＴＷＥＡＫを２５０ｎｇ／ｍＬで２４時間ウェルに追加した。上清を採取し、ＩＬ－８　ＥＬＩＳＡキットを用いてＩＬ－８について試験した。図２７Ｂは、抗Ｆｎ１４クローンのそれぞれが、より低いＩＣ５０でｍｕ／ｈｕＣＲＣＢＴよりも強力にＴＷＥＡＫにより誘導されるＩＬ－８分泌を阻害することができたことを示す。上の点線：ＴＷＥＡＫ刺激細胞からのＩＬ－８産生。下の点線：刺激されていない細胞からのＩＬ－８産生。データは対応のないｔ検定を用いて分析し、個々の抗Ｆｎ１４　ｍＡｂ処理ウェルとｍｕ／ｈｕＣＲＣＢＴ処理ウェルとの間でＩＬ－８レベルを比較した。＊＊＊：ｐ＜０．００１、＊＊：ｐ＜０．０１．Ａ５１２／Ａ４６８：元のヒト化抗Ｆｎ１４　ｍＡｂ。残りはＡ５１２／Ａ４６８のさらに操作されたクローンである。抗ＤＮＰ　ｈｕＩｇＧ４ヌル：アイソタイプ対照。
【図２８Ａ】図２８Ａは、さらに操作されたヒト化ｍＡｂがＦｎ１４を作動させないことを示す。ＨＲＭＣを、２６６．６７から０．２６　ｎＭの範囲である種々の濃度で２４時間、抗Ｆｎ１４又はアイソタイプ対照ｍＡｂとインキュベーションした。上清を採取し、ＩＬ－８　ＥＬＩＳＡキットを用いてＩＬ－８について試験した。点線は、２４時間後の非刺激細胞（培地単独）からの平均上清ＩＬ－８レベルを表す。抗ＤＮＰ　ｈｕＩｇＧ４ヌルは、Ｆｎ１４　ｍＡｂのアイソタイプ対照である。ＩＴＥＭ－４はアゴニスト活性を見せる市販のｍＡｂであり、正の対照として用いられている。ｍＩｇＧ２ｂはＩＴＥＭ４のアイソタイプ対照抗体である。点線：刺激されていない細胞からのＩＬ－８産生。
【図２８Ｂ】図２８Ｂは、さらに操作されたヒト化ｍＡｂがＦｎ１４を作動させないことを示す。ＨＲＭＣを、２６６．６７から０．２６　ｎＭの範囲である種々の濃度で２４時間、抗Ｆｎ１４又はアイソタイプ対照ｍＡｂとインキュベーションした。上清を採取し、ＩＬ－８　ＥＬＩＳＡキットを用いてＩＬ－８について試験した。点線は、２４時間後の非刺激細胞（培地単独）からの平均上清ＩＬ－８レベルを表す。抗ＤＮＰ　ｈｕＩｇＧ４ヌルは、Ｆｎ１４　ｍＡｂのアイソタイプ対照である。ＩＴＥＭ－４はアゴニスト活性を見せる市販のｍＡｂであり、正の対照として用いられている。ｍＩｇＧ２ｂはＩＴＥＭ４のアイソタイプ対照抗体である。点線：刺激されていない細胞からのＩＬ－８産生。
【図２８Ｃ】図２８Ｃは、さらに操作されたヒト化ｍＡｂがＦｎ１４を作動させないことを示す。ＨＲＭＣを、２６６．６７から０．２６　ｎＭの範囲である種々の濃度で２４時間、抗Ｆｎ１４又はアイソタイプ対照ｍＡｂとインキュベーションした。上清を採取し、ＩＬ－８　ＥＬＩＳＡキットを用いてＩＬ－８について試験した。点線は、２４時間後の非刺激細胞（培地単独）からの平均上清ＩＬ－８レベルを表す。抗ＤＮＰ　ｈｕＩｇＧ４ヌルは、Ｆｎ１４　ｍＡｂのアイソタイプ対照である。ＩＴＥＭ－４はアゴニスト活性を見せる市販のｍＡｂであり、正の対照として用いられている。ｍＩｇＧ２ｂはＩＴＥＭ４のアイソタイプ対照抗体である。点線：刺激されていない細胞からのＩＬ－８産生。
【図２９Ａ】図２９Ａは、ヒト化Ｆｎ１４ｍＡｂが、ＨａＣａＴ細胞からのＴＷＥＡＫにより誘導されるＲＡＮＴＥＳ分泌に強力に拮抗するということを示す。ＨａＣａＴ細胞を、抗Ｆｎ１４又はアイソタイプ対照ｍＡｂと、０．１５６から１０μｇ／ｍＬの範囲である種々の濃度で３０分間、３７℃でインキュベーションし、それから、ＴＷＥＡＫをウェルに１００ｎｇ／ｍＬで４８時間追加した。上清を採取し、ＲＡＮＴＥＳ　ＥＬＩＳＡキットを用いてＲＡＮＴＥＳについて試験した。データをＰｒｉｓｍでプロットした。抗ＤＮＰ　ｈｕＩｇＧ４ヌルは、Ｆｎ１４　ｍＡｂのアイソタイプ対照である。上の点線：抗体を追加せずにＴＷＥＡＫのみで処理した細胞。下の点線：ＴＷＥＡＫで刺激しなかった細胞。

【図２９Ｂ】図２９Ｂは、ヒト化Ｆｎ１４　ｍＡｂが、ヒト初代成人ケラチノサイトからのＴＷＥＡＫにより誘導されるＲＡＮＴＥＳ分泌に強力に拮抗するということを示す。初代ケラチノサイトを、抗Ｆｎ１４又はアイソタイプ対照ｍＡｂと、０．１５６から１０μｇ／ｍＬの範囲である種々の濃度で３０分間、３７℃でインキュベーションし、それから、ＴＷＥＡＫをウェルに１００ｎｇ／ｍＬで４８時間追加した。上清を採取し、ＲＡＮＴＥＳ　ＥＬＩＳＡキットを用いてＲＡＮＴＥＳについて試験した。データをＰｒｉｓｍでプロットした。抗ＤＮＰ　ｈｕＩｇＧ４ヌルは、Ｆｎ１４　ｍＡｂのアイソタイプ対照である。上の点線：抗体を追加せずにＴＷＥＡＫのみで処理した細胞。ＴＷＥＡＫで刺激しなかった細胞からのＲＡＮＴＥＳレベルは、検出限界よりも下であった（ＯＤ値は得られなかった）。

【図３０】図３０は、ヒト化Ｆｎ１４　ｍＡｂが、ヒト初代新生児上皮ケラチノサイトのＴＷＥＡＫにより誘導されるアポトーシスに強力に拮抗するということを示す。ヒト初代上皮ケラチノサイトを、抗Ｆｎ１４若しくはアイソタイプ対照ｍＡｂ（１．５μｇ／ｍＬ）、ＴＷＥＡＫ（１００ｎｇ／ｍＬ）、ＴＮＦα（１０ｎｇ／ｍＬ）、又はＴＷＥＡＫ及びＴＮＦαの組合せと７２時間インキュベーションした。細胞を収集し、アネキシンＶ及び７－ＡＡＤで染色し、ＬＳＲ　Ｆｏｒｔｅｓｓａで分析した。アネキシンＶ＋／７－ＡＡＤ＋細胞：後期アポトーシス細胞、アネキシンＶ＋／７－ＡＡＤ－細胞：初期アポトーシス細胞。

【図３１Ａ】図３１Ａは、ヒト化Ｆｎ１４ｍＡｂが、ＨａＣａＴ細胞におけるＴＷＥＡＫにより誘導されるＩＣＡＭ－１上方制御に強力に拮抗することを示す。ＨａＣａＴ細胞を、抗Ｆｎ１４又はアイソタイプ対照ｍＡｂと、０．１５６から１０μｇ／ｍＬの範囲である種々の濃度で３０分間、３７℃でインキュベーションし、それから、ＴＷＥＡＫをウェルに１００ｎｇ／ｍＬで４８時間追加した。細胞を収集し、抗ＩＣＡＭ－１で染色し、ＬＳＲ　Ｆｏｒｔｅｓｓａで分析した。抗ＤＮＰ　ｈｕＩｇＧ４ヌルは、Ｆｎ１４　ｍＡｂのアイソタイプ対照である。上の点線：抗体を追加せずにＴＷＥＡＫのみで処理した細胞。下の点線：ＴＷＥＡＫで処理しなかった細胞。

【図３１Ｂ】図３１Ｂは、ヒト化Ｆｎ１４　ｍＡｂ　Ａ５１２／Ａ４６８が、ヒト初代新生児ケラチノサイトにおけるＴＷＥＡＫにより誘導されるＩＣＡＭ－１上方制御に強力に拮抗することを示す。初代新生児ケラチノサイトを、抗Ｆｎ１４又はアイソタイプ対照ｍＡｂと１μｇ／ｍＬで３０分間、３７℃でインキュベーションし、それから、ＴＷＥＡＫをウェルに１００ｎｇ／ｍＬで４８時間追加した。細胞を収集し、抗ＩＣＡＭ－１で染色し、ＬＳＲ　Ｆｏｒｔｅｓｓａで分析した。抗ＤＮＰ　ｈｕＩｇＧ４ヌルは、Ｆｎ１４　ｍＡｂのアイソタイプ対照である。

【図３２】図３２は、ヒト化Ｆｎ１４　ｍＡｂが、ヒト初代真皮線維芽細胞からのＴＷＥＡＫにより誘導されるＩＬ－６分泌に強力に拮抗するということを示す。ヒト初代真皮線維芽細胞を、抗Ｆｎ１４又はアイソタイプ対照ｍＡｂと、０．１５６から１０μｇ／ｍＬの範囲である種々の濃度で３０分間、３７℃でインキュベーションし、それから、ＴＷＥＡＫをウェルに１００ｎｇ／ｍＬで４８時間追加した。上清を採取し、ＩＬ－６　ＥＬＩＳＡキットを用いてＩＬ－６について試験した。データをＰｒｉｓｍでプロットした。抗ＤＮＰ　ｈｕＩｇＧ４ヌルは、Ｆｎ１４　ｍＡｂのアイソタイプ対照である。上の点線：抗体を追加せずにＴＷＥＡＫのみで処理した細胞。下の点線：ＴＷＥＡＫで刺激しなかった細胞。

【発明を実施するための形態】

【０１００】

本開示は、新規Ｆｎ１４抗体、それを含む医薬組成物、及びそれらの使用を提供する。より具体的には、本開示は、Ｆｎ１４に拮抗する抗体、これらの抗体を含む医薬組成物、及びそれらの使用を提供する。

【０１０１】

抗Ｆｎ１４　ｍＡｂは記載されている（例えば、Ｊｏｈｎｓｔｏｎ，Ａ．Ｊ．，ｅｔ　ａｌ．，２０１５　Ｃｅｌｌ　１６２（６）：１３６５－７８；Ｓａｎｃｈｅｚ－Ｎｉｎｏ，

Ｍ．Ｄ．，ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｉｍ Ｂｉｏｐｈｙｓ Ａｃｔａ，２０１３，１８３２（１２）：２２３２－４３；Ｚｈａｏ，Ｚ．，ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ，２００７，１７９（１１）：７９４９－５８を参照）。例えば、Ｊｏｈｎｓｔｏｎ ｅｔ ａｌ．はいくつかの抗Ｆｎ１４ ｍＡｂ（００１、００２、及び００４）を生成し、それらをインビトロ及びインビボ両方でキャラクタリゼーションした（Ｊｏｈｎｓｔｏｎ，Ａ．Ｊ．，ｅｔ ａｌ．，Ｃｅｌｌ，２０１５，１６２（６）：１３６５－７８；Ｊｏｈｎｓｔｏｎ，Ａ．Ｊ．ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ Ｏｐｉｎ Ｃｌｉｎ Ｎｕｔｒ Ｍｅｔａｂ Ｃａｒｅ，２０１６，１９（４）：３１６－８）。モノクローナル抗体のインビトロキャラクタリゼーションは、３つのクローン全てがＮＦκＢレポーターアッセイにおいてアンタゴニスト／非アゴニストであるということを明らかにしたが、００１及び００２のみが、細胞毒性アッセイにおいてＴＷＥＡＫにより誘導される細胞死を阻害することができた。しかしながら、００１は、Ａ３７５細胞ＩＬ－８分泌アッセイにおいてアゴニスト・非アンタゴニストであることが示された（米国特許出願公開第２０１３／０２７３０３６号明細書）。彼らは、００１、００２、及び００４が、サブドメイン２と呼称されるエピトープ（Ｆｎ１４ ＡＡ５１～７０）には結合するが、サブドメイン１（Ｆｎ１４ ＡＡ３１～５０）には結合しないということを同定した。サブドメイン１及び２は、Ｆｎ１４の細胞外ドメインの大部分を含む（Ｊｏｈｎｓｔｏｎ，Ａ．Ｊ．，ｅｔ ａｌ．，Ｃｅｌｌ，２０１５，１６２（６）：１３６５－７８）。

【０１０２】

ある種の実施形態では、ヒト、カニクイザル、ラット、及びマウスＦｎ１４に高い親和性で結合する、新規の抗Ｆｎ１４アンタゴニスト・非アゴニストモノクローナル抗体が本明細書において提供される。下の実施例のセクションにおいて示される通り、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４を介したＴＷＥＡＫにより誘導される炎症性及び線維化促進性シグナル伝達をロバストに中和する。これは、ＮＦ－κＢレポーター細胞株、Ａ３７５黒色腫細胞株、ヒト腎臓由来細胞株、及び初代ヒト腎臓メサンギウム細胞を利用してＴＷＥＡＫ結合、ＴＷＥＡＫにより誘導されるケモカイン発現、ＩＬ－８分泌、及びＩＣＡＭ－１発現を測定するインビトロ機能アッセイによって実証される。これらのアッセイのいずれかにおいて、ＴＷＥＡＫの非存在下では、これらの抗体によりアゴニスト活性は誘導されなかった。結合エピトープはＦｎ１４の細胞外領域のサブドメイン１に対してマッピングされ、２つの抗Ｆｎ１４ ＦａｂとのＦｎ１４の共結晶化研究によってさらに画定された。

【０１０３】

本明細書において提供される抗体は、以下の実施例のセクションに示されるデータにより実証される通り多数の利点を提供する。例えば、先に報告されたアンタゴニストＦｎ１４抗体クローンＩＴＥＭ－４（Ｎａｋａｙａｍａ，Ｍ．，ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ，２００３，１７０（１）：３４１－８）は、アゴニスト活性（Ｎａｋａｙａｍａ，Ｍ．，ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ，２００３，１７０（１）：３４１－８；Ｐｏｔｒｏｖｉｔａ，Ｉ．，ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｎｅｕｒｏｓｃｉ，２００４，２４（３８）：８２３７－４４）及びアンタゴニスト特性（Ｎａｋａｙａｍａ，Ｍ．，ｅｔ ａｌ．，ＪＩｍｍｕｎｏｌ，２００３，１７０（１）：３４１－８；Ｐｏｔｒｏｖｉｔａ，Ｉ．，ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｎｅｕｒｏｓｃｉ，２００４，２４（３８）：８２３７－４４；Ｊｕｓｔｏ，Ｐ．，ｅｔ ａｌ．，Ｋｉｄｎｅｙ Ｉｎｔ，２００６，７０（１０）：１７５０－８）を実証する。

【０１０４】

１ 定義

本明細書において記載されるか又は参照される技術及び手続きは、当業者により一般的に良く理解及び／又は従来の方法論を用いて普通に使用されるものを包含する。例えば、Ｓａｍｂｒｏｏｋ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ： Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ（３ｄ ｅｄ．２００１）；Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ（Ａｕｓｕｂｅｌ ｅｔ ａｌ．ｅｄｓ

．，２００３）；Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ｆｒｏｍ Ｂｅｎｃｈ ｔｏ Ｃｌｉｎｉｃ（Ａｎ ｅｄ．２００９）；Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ｍｅｔｈｏｄｓ ａｎｄ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ（Ａｌｂｉｔａｒ ｅｄ．２０１０）；及びＡｎｔｉｂｏｄｙ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ Ｖｏｌｓ １ ａｎｄ ２（Ｋｏｎｔｅｒｍａｎｎ ａｎｄ Ｄｕｂｅｌ ｅｄｓ．，２ｄ ｅｄ．２０１０）に記載される広く利用される方法論などである。

【０１０５】

本明細書において別様に定められない限り、本明細書において用いられる技術用語及び科学用語は、当業者により普通に理解される意味を有する。本明細書を解釈する目的のためには、用語の次の記載が適用され、適当なときにはいつでも、単数で用いられる用語は複数を包含し、逆もまた同様である。提出される用語のいずれかの記載が、参照により本明細書に組み込まれるいずれかの文書と矛盾する場合には、下に提出される用語の記載が優先する。

【０１０６】

用語「抗体」、「免疫グロブリン」、又は「Ｉｇ」は本明細書において交換可能に用いられ、かつ最も幅広い意味で用いられる。具体的には、例えば、下に記載の通り、モノクローナル抗体（アゴニスト、アンタゴニスト、中和抗体、全長又はインタクトなモノクローナル抗体を包含する）、ポリエピトープ的な又は単一エピトープ的な特異性を有する抗体組成物、ポリクローナル又は１価抗体、多価抗体、少なくとも２つのインタクトな抗体から形成される多重特異性抗体（例えば、それらが所望の生物学的活性を見せる限りの二重特異性抗体）、一本鎖抗体、及びそれらの断片をカバーする。抗体は、ヒト、ヒト化、キメラ、及び／又は親和性成熟、並びに他の種、例えばマウス及びウサギからの抗体などであり得る。用語「抗体」は、特定の分子抗原に結合することができ、ポリペプチド鎖の同一の２つのペアからなる、ポリペプチドの免疫グロブリンクラス内のＢ細胞のポリペプチド産物を包含することを意図され、ここで、各ペアは、１つの重鎖（約５０～７０ｋＤａ）及び１つの軽鎖（約２５ｋＤａ）を有し、各鎖の各アミノ末端部分は約１００から約１３０アミノ酸またはより多くの可変領域を包含し、各鎖の各カルボキシ末端部分は定常領域を包含する 。例えば、Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ（Ｂｏｒｒｅｂａｅｃｋ ｅｄ．，２ｄ．ｅｄ．１９９５）；及びＫｕｂｙ，Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ（３ｄ．ｅｄ．１９９７）を参照。特定の実施形態において、ポリペプチド又はエピトープを包含する特異的分子抗原は、本明細書で提供される抗体により結合され得る。抗体は、合成抗体、組み換え的に産生される抗体、ラクダ化抗体、又はそれらのヒト化バリアント、イントラボディ、抗イディオタイプ（抗Ｉｄ）抗体、及び上のいずれかの機能的な断片（例えば、抗原結合断片）をもまた包含するが、これらに限定されない。これは、断片が由来する抗体の結合活性のいくらか又は全てを保持する抗体重鎖又は軽鎖ポリペプチドの部分を言う。機能的な断片（例えば、抗原結合断片）の非限定的な例は、一本鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）（例えば、単一特異性、二重特異性などを包含する）、Ｆａｂ断片、Ｆ（ａｂ’）断片、Ｆ（ａｂ）$_2$断片、Ｆ（ａｂ’）$_2$断片、ジスルフィド連結されたＦｖ（ｄｓＦｖ）、Ｆｄ断片、Ｆｖ断片、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、及びミニボディを包含する。特に、本明細書で提供される抗体は、免疫グロブリン分子、及び免疫グロブリン分子の免疫学的に活性な部分、例えば抗原結合ドメイン、又は抗原に結合する抗原結合部位（例えば、抗体の１つ以上のＣＤＲ）を含有する分子を包含する。かかる抗体断片は、例えば、Ｈａｒｌｏｗ ａｎｄ Ｌａｎｅ，Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ（１９８９）；Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌｏｇｙ ａｎｄ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ：Ａ Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｄｅｓｋ Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ（Ｍｙｅｒｓ ｅｄ．，１９９５）；Ｈｕｓｔｏｎ ｅｔ ａｌ．，１９９３，Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｐｈｙｓｉｃｓ ２２：１８９－２２４；Ｐｌｕｃｋｔｈｕｎ ａｎｄ Ｓｋｅｒｒａ，１９８９，Ｍｅｔｈ．Ｅｎｚｙｍｏｌ．１７８：４９７－５１５；及びＤａｙ，Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｉｍｍｕｎｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ（２ｄ ｅｄ．１９９０）に見いだされ得る。本明細書で提供される抗体は、免疫グロブリン分子のいずれかのクラス（例えば、ＩｇＧ、ＩｇＥ

、ＩｇＭ、ＩｇＤ、及びＩｇＡ）、又はいずれかのサブクラス（例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＡ１、及びＩｇＡ２）であり得る。抗体は、アゴニスト抗体又はアンタゴニスト抗体であり得る。

【０１０７】

「抗原」は、抗体が選択的に結合し得る構造である。標的抗原は、ポリペプチド、炭水化物、核酸、脂質、ハプテン、又は他の天然に存在する又は合成の化合物であり得る。いくつかの実施形態では、標的抗原はポリペプチドである。ある種の実施形態において、抗原は細胞と関連し、例えば、細胞上又は細胞内に存在する。

【０１０８】

「アンタゴニスト」抗体は、それが結合する抗原の生物学的活性を阻害又は縮減するものである。例えば、アンタゴニスト抗体は、抗原の生物学的活性を実質的に又は完全に阻害し得る。本明細書において用いられるＦｎ１４の「アンタゴニスト」又は「阻害剤」は、Ｆｎ１４の生物学的活性の１つ以上を阻害すること又は別様に減少させることができる分子を言う。例えば、いくつかの実施形態において、Ｆｎ１４のアンタゴニスト（例えば、本明細書において提供されるアンタゴニスト抗体）は、Ｆｎ１４を発現する細胞の活性化及び／又は細胞シグナル伝達経路を阻害すること又は別様に減少させることにより作用し得、これにより、アンタゴニストの非存在下のＦｎ１４により媒介される生物学的活性に対して相対的に、細胞のＦｎ１４により媒介される生物学的活性を阻害又は限定する。

【０１０９】

本明細書で用いられるアンタゴニスト抗体は、応答の引き金となる抗体である「アゴニスト」抗体、例えば目当てのポリペプチド（例えばＦｎ１４）の機能活性の少なくとも１つをミミックするものとは対照的である。アゴニスト抗体は、リガンドミメティックである抗体を包含し、例えば、リガンドは細胞表面受容体に結合し、結合は、細胞間細胞シグナル伝達経路を介する細胞シグナル伝達又は活性を誘導し、抗体は類似の細胞シグナル伝達又は活性化を誘導する。Ｆｎ１４のアゴニストは、例えばＦｎ１４のその発現を介してＴＷＥＡＫに応答する細胞上において、Ｆｎ１４の生物学的活性の１つ以上を活性化すること又は別様に増大させることができる分子を言う。いくつかの実施形態において、Ｆｎ１４のアゴニストは例えばＦｎ１４の活性を増大させることにより作用し得、Ｆｎ１４を発現する細胞の活性化及び／又は細胞シグナル伝達経路の増大に至り、これにより、アゴニストの非存在下のＦｎ１４により媒介される生物学的活性に対して相対的に細胞のＦｎ１４により媒介される生物学的活性を増大させる。

【０１１０】

「インタクトな」抗体は、抗原結合部位、並びにＣＬ、及び少なくとも重鎖定常領域ＣＨ１、ＣＨ２、及びＣＨ３を含むものである。定常領域は、ヒト定常領域又はそれらのアミノ酸配列バリアントを包含し得る。ある種の実施形態において、インタクトな抗体は、１つ以上のエフェクター機能を有する。

【０１１１】

用語「抗原結合断片」、「抗原結合ドメイン」、「抗原結合領域」、及び類似の用語は、抗原と相互作用し、結合因子に抗原に対するその特異性及び親和性を付与するアミノ酸残基を含む抗体の部分を言う（例えば、ＣＤＲ）。本明細書で用いられる「抗原結合断片」は、インタクトな抗体の部分、例えばインタクトな抗体の抗原結合又は可変領域を含む「抗体断片」を包含する。抗体断片の例は、限定なしに、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$、及びＦｖ断片；ダイアボディ及びジダイアボディ（例えば、Ｈｏｌｌｉｇｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ １９９３，９０：６４４４－４８；Ｌｕ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ，２００５，２８０：１９６６５－７２；Ｈｕｄｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ Ｍｅｄ，２００３，９：１２９－３４；国際公開第９３／１１１６１号；及び米国特許第５，８３７，２４２及び６，４９２，１２３号明細書を参照）；１本鎖抗体分子（例えば米国特許第４，９４６，７７８；５，２６０，２０３；５，４８２，８５８；及び５，４７６，７８６号明細書を参照）；二重可変ドメイン抗体（例えば、米国特許第７，６１２，１８１号明細書を参照）；単一可変ドメイン抗体（ｓｄＡ

ｂ）（例えば、Ｗｏｏｌｖｅｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｉｍｍｕｎｏｇｅｎｅｔｉｃｓ，１９９９，５０：　９８－１０１；及びＳｔｒｅｌｔｓｏｖ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ　Ｎａｔｌ　Ａｃａｄ　Ｓｃｉ　ＵＳＡ．２００４，１０１：１２４４４－４９を参照）；並びに抗体断片から形成される多重特異性抗体を包含する。

【０１１２】

用語「結合する」又は「結合すること」は、例えば複合体を形成することを包含する分子間の相互作用を言う。相互作用は、例えば、水素結合、イオン結合、疎水性相互作用、及び／又はファンデルワールス相互作用を包含する非共有結合的な相互作用であり得る。複合体はまた、共有結合的な又は非共有結合的な結合、相互作用、又は力により一緒に保たれた２つ以上の分子の結合を包含し得る。抗体上の単一の抗原結合部位と抗原などの標的分子の単一のエピトープとの間のトータルの非共有結合的な相互作用の強さが、そのエピトープに対する抗体又は機能的断片の親和性である。結合分子（例えば、抗体）の１価抗原に対する解離速度（k_{off}）対会合速度（k_{on}）の比（k_{off}／k_{on}）が、解離定数K_Dであり、これは親和性とは逆の関係にある。K_D値が低いほど、抗体の親和性は高い。K_Dの値は、抗体と抗原との異なる複合体では変動し、k_{on}及びk_{off}両方に依存する。本明細書で提供される抗体の解離定数K_Dは、本明細書において提供されるいずれかの方法、又は当業者に周知のいずれかの他の方法を用いて決定され得る。１つの結合部位の親和性は、抗体と抗原との間の相互作用の真の強さを常に反映するわけではない。複数の反復する抗原決定基を含有する複雑な抗原、例えば多価抗原が、複数の結合部位を含有する抗体との接触をする場合には、１つの部位での抗体の抗原との相互作用は、第２の部位の反応の確率を増大させるであろう。多価抗体と抗原との間のかかる複数の相互作用の強さは、アビディティと呼ばれる。

【０１１３】

本明細書に記載される抗体又は抗原結合断片と関連して、「に結合する」、「に特異的に結合する」などの用語、及び相似の用語はまた、本明細書において交換可能に用いられ、ポリペプチドなどの抗原に特異的に結合する抗原結合ドメインの抗体を言う。抗原に結合するか又は特異的に結合する抗体又は抗原結合ドメインは、関連する抗原と交差反応性であり得る。ある種の実施形態において、抗原に結合するか又は特異的に結合する抗体又は抗原結合ドメインは、他の抗原と交差反応しない。抗原に結合するか又は特異的に結合する抗体又は抗原結合ドメインは、例えば、免疫アッセイ、Ｏｃｔｅｔ（登録商標）、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）、又は当業者に公知の他の技術により同定され得る。いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合ドメインは、それがいずれかの交差反応性抗原より高い親和性で抗原に結合するときに、抗原に結合するか又は特異的に結合し、ラジオイムノアッセイ（ＲＩＡ）及び酵素連結免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）などの実験技術を用いて決定される。典型的には、特異的又は選択的反応は、バックグラウンドシグナル又はノイズの少なくとも２倍であり、バックグラウンドの１０倍よりも多くであり得る。結合特異性についての議論は、例えばＦｕｎｄａｍｅｎｔａｌ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ　３３２－３６　（Ｐａｕｌ　ｅｄ．，２ｄ．ｅｄ．１９８９）を参照。ある種の実施形態において、抗体又は抗原結合ドメインの「非標的」タンパク質への結合の程度は、抗体又は抗原結合ドメインのその特定の標的抗原への結合の約１０％未満であり、例えば蛍光活性化セルソーティング（ＦＡＣＳ）分析又はＲＩＡによって決定される。用語について、例えば「特異的結合」、「に特異的に結合する」、又は「に特異的である」は、非特異的相互作用とは測定可能に異なる結合を意味する。特異的結合は、例えば、一般的に結合活性を有しない類似の構造の分子である対照分子の結合と比較した分子の結合を決定することにより、測定され得る。例えば、特異的結合は、標的に類似である対照分子、例えば過剰の未標識標的との競合により決定され得る。このケースでは、標識された標的のプローブへの結合が過剰の未標識標的により競合的に阻害される場合に、特異的結合が指示される。抗原に結合する抗体又は抗原結合ドメインは、抗体又は抗原結合断片が例えば診断又は治療薬剤として抗原を標的化することに有用であるような十分な親和性で、抗原に結合することができるものを包含する。ある種の実施形態において、抗原に結合する抗体又は抗原結合ド

メインは、１０００　ｎＭ、８００　ｎＭ、５００　ｎＭ、２５０　ｎＭ、１００　ｎＭ、５０　ｎＭ、１０　ｎＭ、５　ｎＭ、４　ｎＭ、３　ｎＭ、２　ｎＭ、１　ｎＭ、０．９　ｎＭ、０．８　ｎＭ、０．７　ｎＭ、０．６　ｎＭ、０．５　ｎＭ、０．４　ｎＭ、０．３　ｎＭ、０．２　ｎＭ、又は０．１　ｎＭに等しいか又は未満の解離定数（K_D）を有する。ある種の実施形態において、抗体又は抗原結合ドメインは、異なる種からの抗原間で（例えば、ヒト及びカニクイザル種の間で）保存されている抗原のエピトープに結合する。

【０１１４】

「結合親和性」は、一般的に、分子（例えば抗体などの結合タンパク質）の単一の結合部位とその結合パートナー（例えば抗原）との間の非共有結合的相互作用の総計の強さを言う。別段の指示がない限り、本明細書で用いられる「結合親和性」は、結合ペア（例えば抗体及び抗原）のメンバー間の１：１相互作用を反映する本来の結合親和性を言う。結合分子Ｘのその結合パートナーＹに対する親和性は一般的には解離定数（K_D）により表され得る。親和性は、本明細書に記載されるものを包含する、当分野で公知の普通の方法により測定され得る。低親和性抗体は、一般的に、抗原にゆっくり結合し、難なく解離する傾向があるが、高親和性抗体は、一般的に、抗原により速く結合し、より長く結合したままである傾向がある。結合親和性を測定する種々の方法が当分野で公知であり、それらのいずれかが本開示の目的のために用いられ得る。具体的な例証的な実施形態は次を包含する。１つの実施形態において、「K_D」又は「K_D値」は、当分野において公知のアッセイにより、例えば結合アッセイにより測定され得る。K_Dは、例えば目当ての抗体のＦａｂバージョン及びその抗原によって行われるＲＩＡによって測定され得る（Ｃｈｅｎ　ｅｔ　ａｌ．，１９９９，Ｊ．Ｍｏｌ　Ｂｉｏｌ　２９３：８６５－８１）。K_D又はK_D値は、バイオレイヤー干渉法（ＢＬＩ）又は表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）アッセイを用いることによって、例えばＯｃｔｅｔ（登録商標）Ｒｅｄ９６システムを用いるＯｃｔｅｔ（登録商標）によって又は例えばＢｉａｃｏｒｅ（登録商標）２０００若しくはＢｉａｃｏｒｅ（登録商標）３０００を用いるＢｉａｃｏｒｅ（登録商標）によってもまた測定され得る。「オンレート」又は「会合の速度」又は「会合速度」又は「k_{on}」もまた、上に記載されている同じバイオレイヤー干渉法（ＢＬＩ）又は表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）技術によって、例えばＯｃｔｅｔ（登録商標）Ｒｅｄ９６、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）２０００、又はＢｉａｃｏｒｅ（登録商標）３０００システムを用いることによって決定され得る。

【０１１５】

ある種の実施形態において、抗体又は抗原結合断片は、それらが所望の生物学的活性を見せる限り、「キメラ」配列及びかかる抗体の断片を含み得、ここで、重鎖及び／又は軽鎖の部分は、特定の種に由来するか又は特定の抗体クラス若しくはサブクラスに属する抗体の対応する配列と同一又は相同であり、一方、鎖（単数又は複数）の残りは、別の種に由来するか又は別の抗体クラス若しくはサブクラスに属する抗体の対応する配列と同一又は相同である（米国特許第４，８１６，５６７号明細書；及びＭｏｒｒｉｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，１９８４，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　８１：６８５１－５５を参照）。

【０１１６】

ある種の実施形態において、抗体又は抗原結合断片は、ヒト免疫グロブリン（例えばレシピエント抗体）を包含するキメラ抗体である非ヒト（例えばネズミ）抗体の「ヒト化」形態の部分を含み得る。これらのネイティブなＣＤＲ残基は、所望の特異性、親和性、及び能力を有するマウス、ラット、ウサギ、又は非ヒト霊長類などの非ヒト種の対応するＣＤＲ（例えばドナー抗体）からの残基によって置き換えられている。いくつかの例において、ヒト免疫グロブリンの１つ以上のＦＲ領域残基は、対応する非ヒト残基により置き換えられる。さらにその上、ヒト化抗体は、レシピエント抗体又はドナー抗体において見いだされない残基を含み得る。これらの改変は、抗体のパフォーマンスをさらに精密化するためになされる。ヒト化抗体重鎖又は軽鎖は、少なくとも１つ以上の可変領域の実質的に全てを含み得、ここで、ＣＤＲの全て又は実質的に全ては非ヒト免疫グロブリンのものに

対応し、ＦＲの全て又は実質的に全てはヒト免疫グロブリン配列のものである。ある種の実施形態において、ヒト化抗体は、免疫グロブリン定常領域（Ｆｃ）、典型的にはヒト免疫グロブリンのものの少なくとも部分を含むであろう。さらなる詳細については、Ｊｏｎｅｓ ｅｔ ａｌ．，１９８６，Ｎａｔｕｒｅ ３２１：５２２－２５；Ｒｉｅｃｈｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．，１９８８，Ｎａｔｕｒｅ ３３２：３２３－２９；Ｐｒｅｓｔａ，１９９２，Ｃｕｒｒ．Ｏｐ．Ｓｔｒｕｃｔ．Ｂｉｏｌ．２：５９３－９６；Ｃａｒｔｅｒ ｅｔ ａｌ．，１９９２，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８９：４２８５－８９；米国特許第６，８００，７３８；６，７１９，９７１；６，６３９，０５５；６，４０７，２１３；及び６，０５４，２９７号明細書を参照。

【０１１７】

ある種の実施形態において、抗体又は抗原結合断片は、「完全ヒト抗体」又は「ヒト抗体」の部分を含み得、ここで、用語は、本明細書において交換可能に用いられ、ヒト可変領域及び例えばヒト定常領域を含む抗体を言う。特定の実施形態において、用語は、ヒト起源の可変領域及び定常領域を含む抗体を言う。ある種の実施形態において、「完全ヒト」抗体はまた、ポリペプチドに結合し、ヒト生殖系列免疫グロブリン核酸配列の天然に存在する体細胞系バリアントである核酸配列によりコードされる抗体を包摂し得る。用語「完全ヒト抗体」は、Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．により記載されているヒト生殖系列免疫グロブリン配列に対応する可変領域及び定常領域を有する抗体を包含する（Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．（１９９１） Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，Ｆｉｆｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｕ．Ｓ．Ｄｅｐａｒｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ ａｎｄ Ｈｕｍａｎ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，ＮＩＨ Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ Ｎｏ．９１－３２４２を参照）。「ヒト抗体」は、ヒトにより産生される抗体のものに対応する及び／又はヒト抗体を作るための技術のいずれかを用いて作られたアミノ酸配列を所有するものである。ヒト抗体のこの定義は、非ヒト抗原結合残基を含むヒト化抗体を特に除外する。ヒト抗体は、ファージディスプレイライブラリー（Ｈｏｏｇｅｎｂｏｏｍ ａｎｄ Ｗｉｎｔｅｒ，１９９１，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２２７：３８１；Ｍａｒｋｓ ｅｔ ａｌ．，１９９１，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２２２：５８１）及び酵母ディスプレイライブラリー（Ｃｈａｏ ｅｔ ａｌ．，２００６，Ｎａｔｕｒｅ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ １：７５５－６８）を包含する当分野で公知の種々の技術を用いて産生され得る。ヒトモノクローナル抗体の調製には、Ｃｏｌｅ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ａｎｄ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒａｐｙ ７７（１９８５）；Ｂｏｅｒｎｅｒ ｅｔ ａｌ．，１９９１，Ｊ．１４７（１）：８６－９５；及びｖａｎ Ｄｉｊｋ ａｎｄ ｖａｎ ｄｅ Ｗｉｎｋｅｌ，２００１，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．５：３６８－７４に記載されている方法もまた利用可能である。ヒト抗体は、抗原負荷に応答してかかる抗体を産生するよう改変されているが、その内因性の遺伝子座が無効化されたトランスジェニック動物、例えばマウスに抗原を投与することにより調製され得る（例えば、Ｊａｋｏｂｏｖｉｔｓ，１９９５，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．６（５）：５６１－６６；Ｂｒｕｇｇｅｍａｎｎ ａｎｄ Ｔａｕｓｓｉｎｇ，１９９７，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．８（４）：４５５－５８；並びにＸＥＮＯＭＯＵＳＥＴＭテクノロジーについての米国特許第６，０７５，１８１及び６，１５０，５８４号明細書を参照）。例えば、ヒトＢ細胞ハイブリドーマテクノロジーによって作出されるヒト抗体については、Ｌｉ ｅｔ ａｌ．，２００６，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ １０３：３５５７－６２も参照。

【０１１８】

ある種の実施形態において、抗体又は抗原結合断片は「組み換えヒト抗体」の部分を含み得、ここで、フレーズは、組み換え手段によって調製されるか、発現されるか、作り出されるか、又は単離されるヒト抗体、例えば、宿主細胞にトランスフェクションされた組み換え発現ベクターを用いて発現される抗体、組み換えコンビナトリアルヒト抗体ライブラリーから単離された抗体、ヒト免疫グロブリン遺伝子についてトランスジェニック及び／若しくはトランスクロモソームである動物（例えば、マウス又はウシ）から単離された

抗体（例えば、Ｔａｙｌｏｒ，Ｌ．Ｄ．ｅｔ ａｌ．（１９９２）Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．２０：６２８７－６２９５を参照）、又はヒト免疫グロブリン遺伝子配列の他のＤＮＡ配列へのスプライシングが関わるいずれかの他の手段により調製されるか、発現されるか、作り出されるか、又は単離される抗体を包含する。かかる組み換えヒト抗体は、ヒト生殖系列免疫グロブリン配列に由来する可変領域及び定常領域を有し得る（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を参照）。しかしながら、ある種の実施形態において、かかる組み換えヒト抗体は、インビトロ変異導入（又は、ヒトＩｇ配列についてトランスジェニックな動物が用いられるときには、インビボ体細胞変異導入）に付され、それゆえに、組み換え抗体のＶＨ及びＶＬ領域のアミノ酸配列は、ヒト生殖系列ＶＨ及びＶＬ配列に由来及び関係するが、インビボのヒト抗体生殖系列レパートリー内には天然に存在し得ない配列である。

【０１１９】

ある種の実施形態において、抗体又は抗原結合断片は「モノクローナル抗体」の部分を含み得、ここで、本明細書で用いられる用語は、実質的に均質の抗体の集団から得られる抗体を言う。例えば、集団を構成する個々の抗体は、少量で存在し得る可能な天然に存在する変異を除いて同一であり、各モノクローナル抗体は、典型的には、抗原上の単一のエピトープを認識するであろう。特定の実施形態において、本明細書において用いられる「モノクローナル抗体」は、単一のハイブリドーマ又は他の細胞により産生される抗体である。用語「モノクローナル」は、抗体を作るためのいずれかの特定の方法に限定されない。例えば、本開示において有用なモノクローナル抗体は、Ｋｏｈｌｅｒ ｅｔ ａｌ．，１９７５，Ｎａｔｕｒｅ ２５６：４９５により初めて記載されたハイブリドーマ方法論により調製され得るか、或いは細菌の又は真核の動物若しくは植物細胞において組み換えＤＮＡ法を用いて作られ得る（例えば、米国特許第４，８１６，５６７号明細書を参照）。「モノクローナル抗体」は、例えばＣｌａｃｋｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，１９９１，Ｎａｔｕｒｅ ３５２：６２４－２８及びＭａｒｋｓ ｅｔ ａｌ．，１９９１，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２２２：５８１－９７に記載の技術を用いてファージ抗体ライブラリからもまた単離され得る。クローン細胞株及びそれにより発現されるモノクローナル抗体の調製のための他の方法は、当分野で周知である。例えば、Ｓｈｏｒｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ（Ａｕｓｕｂｅｌ ｅｔ ａｌ．，ｅｄｓ．，５ｔｈ ｅｄ．２００２）を参照。

【０１２０】

典型的な４鎖抗体単位は、２つの同一の軽（Ｌ）鎖及び２つの同一の重（Ｈ）鎖からなるヘテロ４量体糖タンパク質である。ＩｇＧのケースでは、４鎖単位は一般的に約１５０，０００ダルトンである。各Ｌ鎖は、１つのジスルフィド共有結合によりＨ鎖に連結され、一方、２つのＨ鎖は、Ｈ鎖アイソタイプに依存して１つ以上のジスルフィド結合により互いに連結される。各Ｈ及びＬ鎖はまた、規則的に離間された鎖内ジスルフィド橋渡しを有する。各Ｈ鎖は、Ｎ末端に可変ドメイン（ＶＨ）、次にα鎖及びγ鎖のそれぞれについては３つの定常ドメイン（ＣＨ）並びにμ及びεアイソタイプについては４つのＣＨドメインを有する。各Ｌ鎖は、Ｎ末端に可変ドメイン（ＶＬ）、次にその他端に定常ドメイン（ＣＬ）を有する。ＶＬはＶＨと整列し、ＣＬは重鎖の第１定常ドメイン（ＣＨ１）と整列する。特定のアミノ酸残基は、軽鎖及び重鎖可変ドメイン間のインターフェースを形成すると信じられている。ＶＨとＶＬのペアリングは一緒になって単一の抗原結合部位を形成する。異なるクラスの抗体の構造及び特性については、例えば、Ｂａｓｉｃ ａｎｄ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ ７１（Ｓｔｉｔｅｓ ｅｔ ａｌ．ｅｄｓ．，８ｔｈ ｅｄ．，１９９４）；及びＩｍｍｕｎｏｂｉｏｌｏｇｙ（Ｊａｎｅｗａｙ ｅｔ ａｌ．ｅｄｓ．，５th ｅｄ．２００１）を参照。

【０１２１】

用語「Ｆａｂ」又は「Ｆａｂ領域」は、抗原に結合する抗体領域を言う。従来のＩｇＧは、通常、２つのＦａｂ領域を含み、それぞれは、Ｙ字形ＩｇＧ構造の２つのアームの１つに在る。各Ｆａｂ領域は、典型的には、重鎖及び軽鎖のそれぞれの１つの可変領域及び１つの定常領域からなる。より具体的には、Ｆａｂ領域における重鎖の可変領域及び定常領域はＶＨ及びＣＨ１領域であり、Ｆａｂ領域における軽鎖の可変領域及び定常領域はＶＬ及びＣＬ領域である。Ｆａｂ領域におけるＶＨ、ＣＨ１、ＶＬ、及びＣＬは、本開示に従う抗原結合能を付与するために種々のやり方で配置され得る。例えば、ＶＨ及びＣＨ１領域は１つのポリペプチド上にあり得、ＶＬ及びＣＬ領域は、従来のＩｇＧのＦａｂ領域と類似に、別途のポリペプチド上にあり得る。代替的には、ＶＨ、ＣＨ１、ＶＬ、及びＣＬ領域は、全て、同じポリペプチド上にあり、下の項でさらに詳細に記載されるように、異なる順序で定位し得る。

【０１２２】

用語「可変領域」、「可変ドメイン」、「Ｖ領域」、又は「Ｖドメイン」は、一般的に軽鎖又は重鎖のアミノ末端に所在し、かつ重鎖においては約１２０から１３０アミノ酸及び軽鎖においては約１００から１１０アミノ酸の長さを有し、かつその特定の抗原に対する各特定の抗体の結合及び特異性に用いられる、抗体の軽鎖又は重鎖の部分を言う。重鎖の可変領域は、「ＶＨ」と言われ得る。軽鎖の可変領域は、「ＶＬ」と言われ得る。用語「可変」は、可変領域のある種のセグメントが、抗体間で大規模に配列が異なるという事実を言う。Ｖ領域は、抗原結合を媒介し、その特定の抗原に対する特定の抗体の特異性を定める。しかしながら、可変性は、可変領域の１１０アミノ酸スパン中に均等には分布していない。代わりに、Ｖ領域は、それぞれ約９～１２アミノ酸の長さである「超可変領域」と呼ばれるより多大な可変性（例えば、極度の可変性）のより短い領域により離間される、約１５～３０アミノ酸のフレームワーク領域（ＦＲ）と呼ばれるより可変性でない（例えば、相対的に不変性の）ストレッチからなる。重鎖及び軽鎖の可変領域はそれぞれ、βシート構造を接続するループを形成しかついくつかのケースではその一部を形成する３つの超可変領域により接続された、大きくはβシート立体配座を採る４つのＦＲを含む。各鎖の超可変領域は、ＦＲにより密に近接して一緒に保たれ、他の鎖由来の超可変領域と共に、抗体の抗原結合部位の形成に寄与する（例えば、Ｋａｂａｔ　ｅｔ　ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ　ｏｆ　Ｐｒｏｔｅｉｎｓ　ｏｆ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｉｎｔｅｒｅｓｔ（５ｔｈ　ｅｄ．１９９１）を参照）。定常領域は、抗体を抗原に結合させることに直接には関わらないが、種々のエフェクター機能、例えば抗体依存性細胞傷害（ＡＤＣＣ）及び補体依存性細胞傷害（ＣＤＣ）への抗体の関与を見せる。可変領域は、異なる抗体間で大規模に配列が異なる。特定の実施形態において、可変領域はヒト可変領域である。

【０１２３】

用語「Ｋａｂａｔに従う可変領域残基ナンバリング」又は「Ｋａｂａｔのアミノ酸位置ナンバリング」及びその変形は、上記Ｋａｂａｔ　ｅｔ　ａｌ．における抗体のコンピレーションの重鎖可変領域、又は軽鎖可変領域に用いられるナンバリングシステムを言う。このナンバリングシステムを用いると、実際の線状のアミノ酸配列は、可変ドメインのＦＲ又はＣＤＲの短縮化又はそれへの挿入に対応するより少数の又は追加のアミノ酸を含有し得る。例えば、重鎖可変ドメインは、残基５２の後の１アミノ酸挿入物（Ｋａｂａｔに従うと残基５２ａ）及び残基８２の後の３挿入残基（例えば、Ｋａｂａｔに従うと残基８２ａ、８２ｂ、及び８２ｃなど）を包含し得る。残基のＫａｂａｔナンバリングは、所与の抗体について、「標準的な」Ｋａｂａｔナンバリングされた配列との抗体の配列の相同性領域におけるアライメントにより決定され得る。Ｋａｂａｔナンバリングシステムは、一般的に、可変ドメインの残基（およそ、軽鎖の残基１～１０７及び重鎖の残基１～１１３）を参照するときに用いられる（例えば、上記Ｋａｂａｔ　ｅｔ　ａｌ．）。「ＥＵナンバリングシステム」又は「ＥＵインデックス」は、一般的に、免疫グロブリン重鎖定常領域の残基を参照するときに用いられる（例えば、上記Ｋａｂａｔ　ｅｔ　ａｌ．において報告されているＥＵインデックス）。「ＫａｂａｔのＥＵインデックス」は、ヒトＩｇＧ　１　ＥＵ抗体の残基ナンバリングを言う。他のナンバリングシステムは、例えば、ＡｂＭ、Ｃ

ｈｏｔｈｉａ、コンタクト、ＩＭＧＴ、及びＡＨｏｎにより記載されている。

【０１２４】

用語「重鎖」は、抗体を参照して用いられるとき、約５０～７０ｋＤａのポリペプチド鎖を言い、ここで、アミノ末端部分は約１２０から１３０アミノ酸又はより多くの可変領域を包含し、カルボキシ末端部分は定常領域を包含する。定常領域は、重鎖定常領域のアミノ酸配列に基づくアルファ（α）、デルタ（δ）、イプシロン（ε）、ガンマ（γ）、及びミュー（μ）と言われる５つの別個の型（例えばアイソタイプ）の１つであり得る。別個の重鎖はサイズが異なる：α、δ、及びγはおよそ４５０アミノ酸を含有し、一方、μ及びεはおよそ５５０アミノ酸を含有する。軽鎖と組み合わせられるときに、これらの別個の型の重鎖は、それぞれ、ＩｇＧの４つのサブクラス、すなわちＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、及びＩｇＧ４を包含する、抗体の５つの周知のクラス（例えばアイソタイプ）ＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧ、及びＩｇＭを生ずる。

【０１２５】

用語「軽鎖」は、抗体を参照して用いられるとき、約２５ｋＤａのポリペプチド鎖を言い、ここで、アミノ末端部分は約１００から約１１０アミノ酸又はより多くの可変領域を包含し、カルボキシ末端部分は定常領域を包含する。軽鎖のおよその長さは２１１から２１７アミノ酸である。定常ドメインのアミノ酸配列に基づき、カッパ（κ）又はラムダ（λ）と言われる２つの別個の型がある。

【０１２６】

本明細書で用いられる用語「超可変領域」、「ＨＶＲ」、「相補性決定領域」、及び「ＣＤＲ」は交換可能に用いられる。「ＣＤＲ」は、免疫グロブリン（Ｉｇ又は抗体）ＶＨβシートフレームワークの非フレームワーク領域内の３つの超可変領域（Ｈ１、Ｈ２、又はＨ３）の１つ、又は抗体ＶＬ βシートフレームワークの非フレームワーク領域内の３つの超可変領域（Ｌ１、Ｌ２、又はＬ３）の１つを言う。従って、ＣＤＲは、フレームワーク領域配列内に散在する可変領域配列である。

【０１２７】

ＣＤＲ領域は当業者に周知であり、周知のナンバリングシステムにより定められている。例えば、Ｋａｂａｔ相補性決定領域（ＣＤＲ）は配列可変性に基づいており、最も普通に用いられる（例えば、上記Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．を参照）。Ｃｈｏｔｈｉａは、代わりに、構造ループの所在を参照する（例えば、Ｃｈｏｔｈｉａ ａｎｄ Ｌｅｓｋ，１９８７，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６：９０１－１７を参照）。Ｃｈｏｔｈｉａ ＣＤＲ－Ｈ１ループの末端は、Ｋａｂａｔナンバリング手法を用いてナンバリングされるとき、ループの長さに依存してＨ３２とＨ３４との間で変動する（これは、Ｋａｂａｔナンバリングスキームが Ｈ３５Ａ及びＨ３５Ｂに挿入を置くからである；３５Ａも３５Ｂも存在しない場合には、ループは３２で終わる；３５Ａのみが存在する場合には、ループは３３で終わる；３５Ａ及び３５Ｂの両方が存在する場合には、ループは３４で終わる）。ＡｂＭ超可変領域は、Ｋａｂａｔ ＣＤＲ及びＣｈｏｔｈｉａ構造ループの折衷に相当し、Ｏｘｆｏｒｄ ＭｏｌｅｃｕｌａｒのＡｂＭ抗体モデリングソフトウェアにより用いられる（例えば、Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ Ｖｏｌ．２（Ｋｏｎｔｅｒｍａｎｎ ａｎｄ Ｄｕｂｅｌ ｅｄｓ．，２ｄ ｅｄ．２０１０）を参照）。「コンタクト」超可変領域は、利用可能な複合体結晶構造の分析に基づく。開発され、広く採用されている別の汎用ナンバリングシステムは、ＩｍＭｕｎｏＧｅｎｅＴｉｃｓ（ＩＭＧＴ）インフォメーションシステム（登録商標）である（Ｌａｆｒａｎｃ ｅｔ ａｌ．，２００３，Ｄｅｖ．Ｃｏｍｐ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２７（１）：５５－７７）。ＩＭＧＴは、ヒト及び他の脊椎動物の免疫グロブリン（ＩＧ）、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）、及び主要組織適合遺伝子複合体（ＭＨＣ）に特化した統合的な情報システムである。本明細書において、ＣＤＲとは、アミノ酸配列及び軽鎖又は重鎖内の所在の両方の観点から言われる。免疫グロブリン可変ドメインの構造内のＣＤＲの「所在」は種間で保存されており、ループと呼ばれる構造中に存在するので、構造的特徴に従って可変ドメイン配列をアライメントするナンバリングシステムを用いることにより、ＣＤＲ及びフレームワーク残基は難なく同定される。この

情報は、１つの種の免疫グロブリンのＣＤＲ残基から典型的にはヒト抗体のアクセプターフレームワークへのグラフティング及び置き換えに用いられ得る。追加のナンバリングシステム（ＡＨｏｎ）がＨｏｎｅｇｇｅｒ ａｎｄ Ｐｌｕｃｋｔｈｕｎ，２００１，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．３０９：６５７－７０により開発されている。例えば、ＫａｂａｔナンバリングとＩＭＧＴ固有ナンバリングシステムとを包含するナンバリングシステム間の対応は、当業者に周知である（例えば、上記Ｋａｂａｔ；上記Ｃｈｏｔｈｉａ ａｎｄ Ｌｅｓｋ；上記Ｍａｒｔｉｎ；上記Ｌｅｆｒａｎｃ ｅｔ ａｌ．を参照）。これらの超可変領域又はＣＤＲのそれぞれからの残基が下で指摘される。

【０１２８】

【表１】

表25

ループ	Kabat	AbM	Chothia	Contact	IMGT
CDR L1	L24--L34	L24--L34	L24--L34	L30--L36	L27--L38
CDR L2	L50--L56	L50--L56	L50--L56	L46--L55	L56--L65
CDR L3	L89--L97	L89--L97	L89--L97	L89--L96	L105-L117
CDR H1	H31--H35B (Kabat ﾅﾝﾊﾞﾘﾝｸﾞ)	H26--H35B	H26--H32..34	H30--H35B	H27--H38
CDR H1	H31--H35 (Chothia ﾅﾝﾊﾞﾘﾝｸﾞ)	H26--H35	H26--H32	H30--H35	
CDR H2	H50--H65	H50--H58	H52--H56	H47--H58	H56--H65
CDR H3	H95--H102	H95--H102	H95--H102	H93--H101	H105-H117

【０１２９】

所与のＣＤＲの境目は、同定のために用いられるスキームに依存して変動し得る。それゆえに、別様に特定されない限り、所与の抗体又はその領域、例えば可変領域の用語「ＣＤＲ」及び「相補性決定領域」、並びに抗体又はその領域の個々のＣＤＲ（例えば、ＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２）は、本明細書において上に記載されている公知のスキームのいずれかにより定められる相補性決定領域を包摂すると理解されるべきである。いくつかの例において、特定のＣＤＲ（単数又は複数）、例えばＫａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ、又はコンタクト法により定められるＣＤＲの同定のためのスキームが特定される。他のケースでは、ＣＤＲの特定のアミノ酸配列が与えられる。

【０１３０】

超可変領域は、次の「拡張された超可変領域」を含み得る：ＶＬの２４～３６又は２４～３４（Ｌ１）、４６～５６又は５０～５６（Ｌ２）、及び８９～９７又は８９～９６（Ｌ３）、並びにＶＨの２６～３５又は２６～３５Ａ（Ｈ１）、５０～６５又は４９～６５（Ｈ２）、及び９３～１０２、９４～１０２、又は９５～１０２（Ｈ３）。

【０１３１】

用語「定常領域」又は「定常ドメイン」は、抗体の抗原への結合に直接は関わらないが、Ｆｃ受容体との相互作用などの種々のエフェクター機能を見せる、軽鎖及び重鎖のカルボキシ末端部分を言う。この用語は、抗原結合部位を含有する免疫グロブリンの他の部分である可変領域に対して相対的に、より保存されたアミノ酸配列を有する免疫グロブリン分子の部分を言う。定常領域は、重鎖のＣＨ１、ＣＨ２、及びＣＨ３領域並びに軽鎖のＣＬ領域を含有し得る。

【０１３２】

用語「フレームワーク」又は「ＦＲ」は、ＣＤＲをフランキングする可変領域残基を言う。ＦＲ残基は、例えば、キメラ、ヒト化、ヒト、ドメイン抗体、ダイアボディ、リニア抗

体、及び二重特異性抗体に存在する。ＦＲ残基は、超可変領域残基又はＣＤＲ残基以外の可変ドメイン残基である。典型的には、ＶＨ及びＶＬ領域のそれぞれに４つのＦＲ領域が存在する。ＶＨのＦＲ領域は、ＶＨ　ＦＲ１、ＶＨ　ＦＲ２、ＶＨ　ＦＲ３、及びＶＨ　ＦＲ４（又はＦＲ　Ｈ１、ＦＲ　Ｈ２、ＦＲ　Ｈ３、及びＦＲ　Ｈ４）である。ＶＬのＦＲ領域は、ＶＬ　ＦＲ１、ＶＬ　ＦＲ２、ＶＬ　ＦＲ３、及びＶＬ　ＦＲ４（又はＦＲ　Ｌ１、ＦＲ　Ｌ２、ＦＲ　Ｌ３、及びＦＲ　Ｌ４）である。

【０１３３】

用語「Ｆｃ領域」は、本明細書において、例えばネイティブな配列のＦｃ領域、組み換えＦｃ領域、及びバリアントＦｃ領域を包含する免疫グロブリン重鎖のＣ末端領域を定めるために用いられる。免疫グロブリン重鎖のＦｃ領域の境目は変動し得るが、ヒトＩｇＧ重鎖Ｆｃ領域は、多くの場合に、位置Ｃｙｓ２２６のアミノ酸残基から又はＰｒｏ２３０からそのカルボキシル末端に伸びるように定められる。Ｆｃ領域のＣ末端リジン（ＥＵナンバリングシステムに従うと残基４４７）は、例えば、抗体の産生若しくは精製中に、又は抗体の重鎖をコードする核酸を組み換え操作することにより、除去され得る。従って、インタクトな抗体の組成物は、全てのＫ４４７残基が除去された抗体集団、Ｋ４４７残基が除去されていない抗体集団、並びにＫ４４７残基あり及びなしの抗体の混合物を有する抗体集団を含み得る。「Ｆｃ機能領域」は、ネイティブな配列のＦｃ領域の「エフェクター機能」を所有する。例示的な「エフェクター機能」は、Ｃ１ｑ結合；ＣＤＣ；Ｆｃ受容体結合；ＡＤＣＣ；食作用；細胞表面受容体（例えば、Ｂ細胞受容体）の下方制御などを包含する。かかるエフェクター機能は、一般的に、Ｆｃ領域が結合領域又は結合ドメイン（例えば、抗体可変領域又はドメイン）と組み合わせられることを要求し、当業者に公知の種々のアッセイを用いて評価され得る。「バリアントＦｃ領域」は、少なくとも１つのアミノ酸改変（例えば、置換、追加、又は欠失）によりネイティブな配列のＦｃ領域のそれと異なるアミノ酸配列を含む。ある種の実施形態において、バリアントＦｃ領域は、ネイティブな配列のＦｃ領域又は親ポリペプチドのＦｃ領域と比較して少なくとも１つのアミノ酸置換、例えばネイティブな配列のＦｃ領域又は親ポリペプチドのＦｃ領域における約１から約１０アミノ酸置換又は約１から約５アミノ酸置換を有する。本明細書におけるバリアントＦｃ領域は、ネイティブな配列のＦｃ領域及び／又は親ポリペプチドのＦｃ領域との少なくとも約８０％の相同性、又はそれとの少なくとも約９０％の相同性、例えばそれとの少なくとも約９５％の相同性を所有し得る。

【０１３４】

用語「バリアント」は、抗原又は抗体に関して用いられるとき、ネイティブな又は未改変配列と比較して、１つ以上の（例えば、約１から約２５、約１から約２０、約１から約１５、約１から約１０、又は約１から約５つなどの）アミノ酸配列置換、欠失、及び／又は追加を含むペプチド又はポリペプチドを言い得る。例えば、Ｆｎ１４バリアントは、ネイティブなＦｎ１４のアミノ酸配列の１つ以上の（例えば、例えば約１から約２５、約１から約２０、約１から約１５、約１から約１０、又は約１から約５の）変化からもたらされ得る。また例として、抗Ｆｎ１４抗体のバリアントは、ネイティブの又は先に未改変の抗Ｆｎ１４抗体のアミノ酸配列の１つ以上の（例えば、例えば約１から約２５、約１から約２０、約１から約１５、約１から約１０、又は約１から約５の）変化からもたらされ得る。バリアントは、天然に存在する、例えばアレル又はスプライスバリアントであり得るか、又は人工的に構築され得る。ポリペプチドバリアントは、バリアントをコードする対応する核酸分子から調製され得る。特定の実施形態において、Ｆｎ１４バリアント又は抗Ｆｎ１４抗体バリアントは、それぞれ少なくともＦｎ１４又は抗Ｆｎ１４抗体の機能活性を保持する。特定の実施形態において、抗Ｆｎ１４抗体バリアントはＦｎ１４に結合し、及び／又はＦｎ１４活性に拮抗する。ある種の実施形態において、バリアントは、Ｆｎ１４或いは抗Ｆｎ１４抗体ＶＨ若しくはＶＬ領域又はサブ領域、例えば１つ以上のＣＤＲをコードする核酸分子の１ヌクレオチド多型（ＳＮＰ）バリアントによりコードされる。

【０１３５】

用語「同一性」は、配列をアライメント及び比較することによって決定される２つ以上

のポリペプチド分子又は２つ以上の核酸分子の配列間の関係を言う。参照ポリペプチド配列に対する「パーセント（％）のアミノ酸配列同一性」は、配列をアライメントし、必要な場合にはギャップを導入して最大のパーセントの配列同一性を達成した後に、かつ配列同一性の一部としていずれかの保存的置換を考慮せずに、参照ポリペプチド配列中のアミノ酸残基と同一である候補配列中のアミノ酸残基のパーセントとして定められる。パーセントのアミノ酸配列同一性を決定する目的のためのアライメントは、当分野の技能の内の種々のやり方で、例えば公に利用可能なコンピュータソフトウェア、例えばＢＬＡＳＴ、ＢＬＡＳＴ－２、ＡＬＩＧＮ、又はＭＥＧＡＬＩＧＮ（ＤＮＡＳｔａｒ， Ｉｎｃ．）ソフトウェアを用いて、達成され得る。当業者は、比較される配列の全長に渡って最大のアライメントを達成するために必要とされるいずれかのアルゴリズムを包含する、配列をアライメントするための適当なパラメータを決定し得る。

【０１３６】

アミノ酸残基／位置の「改変」は、出発アミノ酸配列と比較した１次アミノ酸配列の変化を言い、ここで、変化は、前記アミノ酸残基／位置が関わる配列変更からもたらされる。例えば、典型的な改変は、別のアミノ酸による残基の置換（例えば、保存的又は非保存的置換）、前記残基／位置に隣接する１つ以上の（例えば、一般的には５、４、又は３つよりも少数の）アミノ酸の挿入、及び／又は前記残基／位置の欠失を包含する。

【０１３７】

本明細書において用いられる「エピトープ」は当分野の用語であり、抗体又は抗原結合断片が特異的に結合し得る抗原の局所的な領域を言う。エピトープは、線状のエピトープ、又は立体配座、非線状、又は不連続のエピトープであり得る。ポリペプチド抗原のケースでは、例えば、エピトープはポリペプチドの連続しているアミノ酸であり得るか（「線状」エピトープ）、又はエピトープはポリペプチドの２つ以上の連続していない領域からのアミノ酸を含み得る（「立体配座」、「非線状」、又は「不連続」エピトープ）。一般的に、線状のエピトープは、２次、３次、又は４次構造に依存し得るか又はせずにあり得ることが、当業者により了解されるであろう。例えば、いくつかの実施形態では、抗体は、それらが天然の３次元タンパク質構造に折りたたまれているかどうかにかかわらず、アミノ酸の群に結合する。他の実施形態においては、エピトープを認識し結合するためには、抗体は、特定の立体配座（例えば、ベンド、ねじれ、ターン、又は折りたたみ）を見せるようにエピトープを作り上げるアミノ酸残基を要求する。

【０１３８】

用語「ポリペプチド」及び「ペプチド」及び「タンパク質」は、本明細書において交換可能に用いられ、いずれかの長さのアミノ酸のポリマーを言う。ポリマーは直鎖又は分枝鎖であり得、それは修飾アミノ酸を含み得、非アミノ酸により割り込まれ得る。これらの用語はまた、天然に又は介入により改変されたアミノ酸ポリマーを包摂する；例えば、ジスルフィド結合形成、グリコシル化、脂質化、アセチル化、リン酸化、又はいずれかの他のマニピュレーション又は改変である。また、例えば、非天然アミノ酸を包含するがこれらに限定されないアミノ酸の１つ以上のアナログ及び当分野で公知の他の改変を含有するポリペプチドも、定義に包含される。本開示のポリペプチドは抗体又は免疫グロブリンスーパーファミリーの他のメンバーに基づき得るので、ある種の実施形態において、「ポリペプチド」は、単一の鎖として又は２つ以上の結びつけられた鎖として存在し得ることが理解される。

【０１３９】

用語「ベクター」は、核酸配列を宿主細胞に導入するために、例えば本明細書に記載される抗体又は抗原結合断片をコードする核酸配列を包含する核酸配列を運ぶか又は包含するために用いられる物質を言う。使用に適用可能なベクターは、例えば、発現ベクター、プラスミド、ファージベクター、ウイルスベクター、エピソーム、及び人工染色体を包含し、これらは、宿主細胞の染色体への安定なインテグレーションのために作動可能な選択配列又はマーカーを包含し得る。加えて、ベクターは、１つ以上の選択可能なマーカー遺伝子及び適当な発現コントロール配列を包含し得る。包含され得る選択可能なマーカー遺

伝子は、例えば、抗生物質又は毒素に対する耐性を提供し、栄養要求性の欠損を相補し、又は培養培地中にないクリティカルな栄養素を供給する。発現コントロール配列は恒常的及び誘導性プロモーター、転写エンハンサー、転写ターミネーターなどを包含し得、これらは当分野で周知である。２つ以上の核酸分子（例えば、抗体重鎖及び軽鎖又は抗体ＶＨ及びＶＬ両方）が共発現されるべきときには、両方の核酸分子は、例えば、単一の発現ベクター上に又は別途の発現ベクター上に挿入され得る。単一ベクター発現のためには、コード核酸は、作動可能に、１つの共通の発現コントロール配列に連結され得るか、又は異なる発現コントロール配列、例えば１つの誘導性プロモーター及び１つの恒常的プロモーターに連結され得る。核酸分子の宿主細胞への導入は、当分野で周知の方法を用いて確認され得る。かかる方法は、例えば、ｍＲＮＡのノーザンブロット又はポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）増幅などの核酸分析、遺伝子産物の発現についてのイムノブロット、或いは導入された核酸配列又はその対応する遺伝子産物の発現を試験するための他の好適な分析法を包含する。核酸分子は、所望の産物を産生するために十分な量で発現されることが当業者により理解され、発現レベルは当分野で周知の方法を用いて十分な発現を得るように最適化され得ることがさらに理解される。

【０１４０】

本明細書で用いられる用語「宿主」は、哺乳類などの動物（例えばヒト）を言う。

【０１４１】

本明細書で用いられる用語「宿主細胞」は、核酸分子によってトランスフェクションされ得る特定の対象細胞、及びかかる細胞の子孫又は潜在的子孫を言う。後継の世代で起こり得る変異若しくは環境的影響、又は核酸分子の宿主細胞ゲノムへのインテグレーションを原因として、かかる細胞の子孫は、核酸分子によってトランスフェクションされた親細胞と同一でなくあり得る。

【０１４２】

「単離された核酸」は、ネイティブな配列に天然に付随する他のゲノムＤＮＡ配列並びにタンパク質又は複合体、例えばリボソーム及びポリメラーゼから実質的に分離されている核酸、例えばＲＮＡ、ＤＮＡ、又は混合核酸である。「単離された」核酸分子は、核酸分子の天然供給源中に存在する他の核酸分子から分離されているものである。その上、ｃＤＮＡ分子などの「単離された」核酸分子は、組み換え技術により産生されるときには他の細胞材料若しくは培養培地を実質的に不含、又は化学合成されるときには化学的前駆体若しくは他の化学物質を実質的に不含であり得る。特定の実施形態において、本明細書に記載される抗体をコードする１つ以上の核酸分子は単離又は精製される。用語は、それらの天然に存在する環境から取り出された核酸配列を包摂し、組み換えの若しくはクローニングされたＤＮＡ単離物、及び化学合成されたアナログ、又は異種系により生物学的に合成されたアナログを包含する。実質的に純粋な分子は、分子の単離された形態を包含し得る。

【０１４３】

本明細書において交換可能に用いられる「ポリヌクレオチド」又は「核酸」は、いずれかの長さのヌクレオチドのポリマーを言い、ＤＮＡ及びＲＮＡを包含する。ヌクレオチドは、デオキシリボヌクレオチド、リボヌクレオチド、修飾ヌクレオチド若しくは塩基、及び／又はそれらのアナログ、或いはＤＮＡ若しくはＲＮＡポリメラーゼにより又は合成反応によりポリマーに組み込まれ得るいずれかの基質であり得る。ポリヌクレオチドは、修飾ヌクレオチド、例えばメチル化ヌクレオチド及びそれらのアナログを含み得る。本明細書で用いられる「オリゴヌクレオチド」は、短い一般的に一本鎖の合成ポリヌクレオチドを言い、これらは必ずしもではないが一般的に長さが約２００ヌクレオチドよりも少数である。用語「オリゴヌクレオチド」及び「ポリヌクレオチド」は、相互に排他的ではない。ポリヌクレオチドについての上の記載は、オリゴヌクレオチドに等しくかつ完全に適用可能である。本開示の抗体又は抗原結合断片を産生する細胞は、親のハイブリドーマ細胞、並びに抗体をコードする核酸が導入された細菌及び真核宿主細胞を包含し得る。別様に特定されない限り、本明細書に開示されるいずれかの一本鎖ポリヌクレオチド配列の左手

の末端が５’末端である；２本鎖ポリヌクレオチド配列の左手の方向が５’方向と言われる。新生ＲＮＡ転写物の５’から３’の付加の方向は、転写方向と言われる；ＲＮＡ転写物の５’末端に対して５’にあるＲＮＡ転写物と同じ配列を有するＤＮＡストランド上の配列領域は、「上流配列」と言われる；ＲＮＡ転写物の３’末端に対して３’にあるＲＮＡ転写物と同じ配列を有するＤＮＡストランド上の配列領域は、「下流配列」と言われる。

【０１４４】

本明細書で用いられる用語「薬学的に許容される」は、動物、より具体的にはヒトへの使用について、連邦若しくは州政府の規制当局により承認されていること、又は米国薬局方、欧州薬局方、若しくは他の一般的に認識される薬局方に列挙されていることを意味する。

【０１４５】

「賦形剤」は、薬学的に許容される材料、組成物、又は基剤、例えば、液体又は固体充填剤、希釈剤、溶媒、又はカプセル化材料を意味する。賦形剤は、例えば、カプセル化材料又は添加剤、例えば、吸収促進剤、抗酸化剤、結合剤、緩衝液、担体、コーティング剤、着色剤、希釈剤、崩壊剤、乳化剤、増量剤、充填剤、香味剤、保湿剤、潤滑剤、香料、保存剤、噴射剤、放出剤、滅菌剤、甘味料、可溶化剤、濡れ剤、及びそれらの混合物を包含する。用語「賦形剤」はまた、希釈剤、アジュバント（例えば、フロイントアジュバント（完全又は不完全）又は基剤を言い得る。

【０１４６】

いくつかの実施形態では、賦形剤は、薬学的に許容される賦形剤である。薬学的に許容される賦形剤の例は、緩衝剤、例えばリン酸、クエン酸、及び他の有機酸；アスコルビン酸を包含する抗酸化剤；低分子量（例えば、約１０アミノ酸残基よりも少数の）ポリペプチド；タンパク質、例えば血清アルブミン、ゼラチン、又は免疫グロブリン；親水性ポリマー、例えばポリビニルピロリドン；アミノ酸、例えばグリシン、グルタミン、アスパラギン、アルギニン、又はリジン；グルコース、マンノース、又はデキストリンを包含する単糖、二糖、及び他の炭水化物；キレート剤、例えばＥＤＴＡ；糖アルコール、例えばマンニトール又はソルビトール；塩を形成する対イオン、例えばナトリウム；並びに／或いは非イオン性界面活性剤、例えばＴＷＥＥＮ（登録商標）、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、及びＰＬＵＲＯＮＩＣ（登録商標）を包含する。薬学的に許容される賦形剤の他の例は、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ ａｎｄ Ｇｅｎｎａｒｏ，Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ（１８ｔｈ ｅｄ．１９９０）に記載されている。

【０１４７】

１つの実施形態において、各コンポーネントは、医薬製剤の他の成分と適合可能であるという意味で「医薬的に許容」され、合理的なベネフィット／リスク比に見合った、過剰な毒性、刺激、アレルギー応答、免疫原性、又は他の問題若しくは合併症なしにヒト及び動物の組織又は器官と接触しての使用にとって好適である。例えば、Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ：フィラデルフィア，ＰＡ，２００５；Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｅｘｃｉｐｉｅｎｔｓ，６ｔｈ ｅｄ．；Ｒｏｗｅ ｅｔ ａｌ．，Ｅｄｓ．；Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｐｒｅｓｓ ａｎｄ ｔｈｅ Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ：２００９；Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ａｄｄｉｔｉｖｅｓ，３ｒｄ ｅｄ．；Ａｓｈ ａｎｄ Ａｓｈ Ｅｄｓ．；Ｇｏｗｅｒ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ：２００７；Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｐｒｅｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎ ａｎｄ Ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎ，２ｎｄ ｅｄ．；Ｇｉｂｓｏｎ Ｅｄ．；ＣＲＣ Ｐｒｅｓｓ ＬＬＣ：ボカラトン，ＦＬ，２００９を参照。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される賦形剤は、使用される投薬量及び濃度でそれに曝露される細胞又は哺乳類にとって無毒である。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される賦形剤は、ｐＨ緩衝水溶液である。

【０１４８】

いくつかの実施形態では、賦形剤は、無菌液体、例えば水及び油であり、石油、動物、

野菜、又は合成起源のもの、例えばピーナッツ油、大豆油、鉱油、ゴマ油などを包含する。組成物（例えば、医薬組成物）が静脈内投与されるときには、水が例示的な賦形剤である。生理食塩水溶液並びにデキストロース及びグリセロール水溶液もまた液体賦形剤として特に注射用溶液に使用され得る。賦形剤はまた、デンプン、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、米、小麦粉、チョーク、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、タルク、塩化ナトリウム、乾燥脱脂乳、グリセロール、プロピレン、グリコール、水、エタノールなどを包含し得る。組成物は、所望の場合には、少量の濡れ剤若しくは乳化剤又はｐＨ緩衝剤をもまた含有し得る。組成物は、溶液、懸濁液、エマルション、錠剤、丸剤、カプセル、粉末、持続放出製剤などの形態を取り得る。製剤を包含する経口組成物は、標準的な賦形剤、例えば医薬グレードのマンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、セルロース、炭酸マグネシウムなどを包含し得る。

【０１４９】

医薬化合物を包含する組成物は、例えば単離又は精製された形態で、好適な量の賦形剤と一緒に、抗体又は抗原結合断片を含有し得る。

【０１５０】

本明細書で用いられる用語「有効量」又は「治療上有効量」は、所望のアウトカムをもたらすために十分である本明細書で提供される抗体又は抗原結合断片又は医薬組成物の量を言う。

【０１５１】

用語「対象」及び「患者」は交換可能に用いられ得る。ある種の実施形態において、本明細書において用いられる対象は哺乳類、例えば、非霊長類（例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ネコ、イヌ、ラットなど）又は霊長類（例えば、サル及びヒト）である。特定の実施形態において、対象はヒトである。１つの実施形態において、対象は、状態又は障害と診断された哺乳類、例えばヒトである。別の実施形態において、対象は、状態又は障害を発生するリスクのある哺乳類、例えばヒトである。

【０１５２】

「投与する」又は「投与」は、それが体外に存在するときに、物質を患者に注射するか又は別様に物理的に送達する行為を言う。例えば、粘膜、皮内、静脈内、筋肉内、皮下送達、及び／又は本明細書に記載されるか若しくは当分野で公知のいずれかの他の物理的送達方法による。

【０１５３】

本明細書において用いられる用語「治療する」、「治療」、及び「治療すること」は、１つ以上の治療の投与からもたらされる疾患又は状態の進行、重症度、及び／又は持続時間の縮減又は改善を言う。治療することは、患者が基礎にある障害に依然として罹患していることにかかわらず、改善が患者で観察されるような、基礎にある障害に関連する１つ以上の症状の減少、緩和、及び／又は軽減があったかどうかを評価することにより決定され得る。用語「治療すること」は、疾患を管理及び改善することの両方を包含する。用語「管理する」、「管理すること」、及び「管理」は、対象が疾患の治癒を必ずしももたらさない治療から引き出す有益な効果を言う。

【０１５４】

用語「予防する」、「予防すること」、及び「予防」は、疾患、障害、状態、又は関連する症状（単数若しくは複数）の始まり（又は再発）の尤度を縮減することを言う。

【０１５５】

用語「約」及び「およそ」は、所与の値又は範囲から２０％以内、１５％以内、１０％以内、９％以内、８％以内、７％以内、６％以内、５％以内、４％以内、３％以内、２％以内、１％以内、又はそれ以下を意味する。

【０１５６】

本開示及び特許請求の範囲において用いられる単数形「ａ」、「ａｎ」、及び「ｔｈｅ」は、文脈が明瞭に別段の指示をしない限り、複数形を包含する。

【０１５７】
本明細書において、実施形態が用語「を含む」によって記載されるところではどこでも、「からなる」及び／又は「本質的にからなる」の用語によって記載されるそれ以外は相似の実施形態もまた提供されていることが理解される。また、本明細書において、実施形態がフレーズ「本質的にからなる」によって記載されるところではどこでも、「からなる」の用語によって記載されるそれ以外は相似の実施形態もまた提供されていることが理解される。
【０１５８】
「ＡとＢの間」又は「Ａ～Ｂの間」などのフレーズにおいて用いられる用語「間」は、Ａ及びＢの両方を包含する範囲を言う。
【０１５９】
本明細書において、「Ａ及び／又はＢ」などのフレーズにおいて用いられる用語「及び／又は」は、Ａ及びＢの両方；Ａ又はＢ；Ａ（単独）；並びにＢ（単独）を包含することが意図される。同様に、「Ａ、Ｂ、及び／又はＣ」などのフレーズにおいて用いられる用語「及び／又は」は、次の実施形態のそれぞれを包摂することが意図される：Ａ、Ｂ、及びＣ；Ａ、Ｂ、又はＣ；Ａ又はＣ；Ａ又はＢ；Ｂ又はＣ；Ａ及びＣ；Ａ及びＢ；Ｂ及びＣ；Ａ（単独）；Ｂ（単独）；並びにＣ（単独）。
【０１６０】
２　抗Ｆｎ１４抗体及び関連分子
２．１　抗Ｆｎ１４抗体
本明細書で提供される抗体は、合成抗体、モノクローナル抗体、組み換え的に産生された抗体、多重特異性抗体（二重特異性抗体を包含する）、ヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、イントラボディ、一本鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）（例えば、単一特異性、二重特異性などを包含する）、ラクダ化抗体、Ｆａｂ断片、Ｆ（ａｂ’）断片、ジスルフィド連結されたＦｖ（ｓｄＦｖ）、抗イディオタイプ（抗Ｉｄ）抗体、及び上のいずれかのエピトープ結合断片を包含するが、これらに限定されない。
【０１６１】
特に、本明細書において提供される抗体は、免疫グロブリン分子、及び免疫グロブリン分子の免疫学的に活性な部分、すなわちＦｎ１４抗原に免疫特異的に結合する抗原結合部位を含有する分子を包含する。本明細書において提供される免疫グロブリン分子は、免疫グロブリン分子のいずれかの型（例えば、ＩｇＧ、ＩｇＥ、ＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＡ、及びＩｇＹ）、クラス（例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＡ１、及びＩｇＡ２）、又はサブクラスであり得る。特定の実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＩｇＧ抗体、例えばＩｇＧ１抗体、ＩｇＧ２抗体、又はＩｇＧ４抗体（例えば、ＩｇＧ４ヌルボディ、及びＩｇＧ４抗体のバリアント）である。
【０１６２】
抗体のバリアント及び誘導体は、エピトープに特異的に結合する能力を保持する抗体断片を包含する。例示的な断片は、Ｆａｂ断片（抗原結合ドメインを含有し、かつジスルフィド結合により橋渡しされた軽鎖及び重鎖の一部を含む抗体断片）；Ｆａｂ’（Ｆａｂを含む単一の抗原（ａｎｔｉ）結合ドメインと重鎖からヒンジ領域の追加の部分とを含有する抗体断片）；Ｆ（ａｂ’）２（重鎖のヒンジ領域において鎖間ジスルフィド結合により繋がった２つのＦａｂ’分子；Ｆａｂ’分子は、同じか又は異なるエピトープを指向し得る）；２重特異性Ｆａｂ分子（それぞれが異なるエピトープを指向し得る２つの抗原結合ドメインを有するＦａｂ分子）；ｓｃＦｖとしてもまた公知の可変領域を含む一本鎖Ｆａｂ鎖（抗体の単一の軽鎖及び重鎖の可変の抗原結合決定領域が１０～２５アミノ酸の鎖により一緒に連結されている）；ジスルフィド連結されたＦｖ又はｄｓＦｖ（抗体の単一の軽鎖及び重鎖の可変の抗原結合決定領域がジスルフィド結合により一緒に連結されている）；ラクダ化ＶＨ（　ＶＨインターフェースのいくつかのアミノ酸が天然に存在するラクダ抗体の重鎖に見いだされるものである、抗体の単一の重鎖の可変の抗原結合決定領域）；二重特異性ｓｃＦｖ（それぞれが異なるエピトープを指向し得る２つの抗原結合ドメインを有

するｓｃＦｖ又はｄｓＦＶ）；ダイアボディ（二量体化したｓｃＦｖ。第１のｓｃＦｖのＶＨドメインが第２のｓｃＦｖのＶＬドメインとアセンブリし、かつ第１のｓｃＦｖ のＶＬドメインが第２のｓｃＦｖのＶＨ ドメインとアセンブリするときに形成される；ダイアボディの２つの抗原結合ドメインは同じか又は異なるエピトープを指向し得る）；トリアボディ（三量体化したｓｃＦｖ。ダイアボディに類似の様式で形成されるが、３つの抗原結合ドメインが単一の複合体中に作り出される；３つの抗原結合ドメインは同じか又は異なるエピトープを指向し得る）；並びにテトラボディ（四量体化したｓｃＦｖ。ダイアボディに類似の様式で形成されるが、４つの抗原結合ドメインが単一の複合体中に作り出される；４つの抗原結合ドメインは同じか又は異なるエピトープを指向し得る）を包含する。抗体の誘導体はまた、抗体結合部位の１つ以上のＣＤＲ配列を包含する。ＣＤＲ配列は、２つ以上のＣＤＲ配列が存在するときには、骨格上で一緒に連結され得る。ある種の実施形態において、本明細書で提供される抗体は一本鎖Ｆｖ（「ｓｃＦｖ」）を含む。ｓｃＦｖは抗体のＶＨ及びＶＬドメインを含む抗体断片であり、ここで、これらのドメインは単一のポリペプチド鎖上に存在する。一般的に、ｓｃＦｖポリペプチドはさらに、ｓｃＦｖが抗原結合のための所望の構造を形成することを可能化するＶＨ及びＶＬドメイン間のポリペプチドリンカーを含む。ｓｃＦｖの総説については、Ｐｌｕｃｋｔｈｕｎ Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ ｏｆ Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ，ｖｏｌ．１１３，Ｒｏｓｅｎｂｕｒｇ ａｎｄ Ｍｏｏｒｅ ｅｄｓ．Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ｐｐ．２６９－３１５ （１９９４）を参照。

【０１６３】

本明細書で提供される抗体は、トリ及び哺乳類（例えば、ヒト、サル、ネズミ、ロバ、ヒツジ、ウサギ、ヤギ、モルモット、ラクダ、ウマ、又はニワトリ）を包含するいずれかの動物起源からであり得る。ある種の実施形態において、本明細書で提供される抗体は、ヒト又はヒト化モノクローナル抗体である。本明細書において用いられる「ヒト」抗体は、ヒト免疫グロブリンのアミノ酸配列を有する抗体を包含し、ヒト免疫グロブリンライブラリーから、又はヒト遺伝子からの抗体を発現するマウスから単離される抗体を包含する。

【０１６４】

ある種の実施形態において、抗体は完全マウス抗体である。ある種の実施形態において、抗体はマウス－ヒトキメラ抗体である。ある種の実施形態において、抗体はヒト化抗体である。ある種の実施形態において、抗体は、完全ヒト抗体、例えばＦｎ１４ポリペプチド、Ｆｎ１４ポリペプチド断片、又はＦｎ１４エピトープに免疫特異的に結合する完全ヒト抗体である。他の実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４ポリペプチド、Ｆｎ１４ポリペプチド断片、又はＦｎ１４エピトープを包含するＦｎ１４に結合するヒト化抗体（例えば、ヒト定常領域及びフレームワーク領域を含む）である。

【０１６５】

本明細書で提供される抗体は、単一特異性、二重特異性、三重特異性、又はより多大な多重特異性であり得る。例えば、ある種の実施形態において、二重特異性抗体は、Ｆｎ１４ポリペプチドの１つのエピトープに対する１つの特異性及びＦｎ１４ポリペプチドの第２のエピトープに対する第２の特異性を有する。他の実施形態において、二重特異性抗体は、Ｆｎ１４ポリペプチドに対する１つの特異性及び異種エピトープ、例えば異種ポリペプチド又は固体支持体材料に対する第２の特異性を有する。

【０１６６】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ヒトＦｎ１４に結合する。他の実施形態において、本明細書において提供される抗体は、カニクイザルＦｎ１４に結合する。なお他の実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ラットＦｎ１４に結合する。なお他の実施形態において、本明細書において提供される抗体は、マウスＦｎ１４に結合する。なお他の実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ヒト、カニクイザル、ラット、及びマウスＦｎ１４に結合する。

【０１６７】

用語「Ｆｎ１４」及び「Ｆｎ１４ポリペプチド」は、別様に指示されない限り、哺乳類

、例えば霊長類（例えば、ヒト及びカニクイザル（ｃｙｎｏｍｏｌｇｕｓ　ｍａｃａｑｕｅ））、イヌ、及びげっ歯類（例えば、マウス及びラット）を包含するいずれかの脊椎動物供給源からのいずれかのネイティブなポリペプチドを包含するポリペプチド（「ポリペプチド」及び「タンパク質」は本明細書において交換可能に用いられる）を包摂する。用語「Ｆｎ１４」は、「全長」の未プロセシングのＦｎ１４、並びに細胞内又は細胞外でのプロセシングからもたらされるＦｎ１４のいずれかの形態をもまた包摂する。「関連するＦｎ１４ポリペプチド」は、アレルバリアント（例えば、ＳＮＰバリアント）；スプライスバリアント；断片；誘導体；置換、欠失、及び挿入バリアント；融合ポリペプチド；種間ホモログ；並びに種間キメラを包含し、これらはＦｎ１４活性を保持し得る。当業者は了解するであろう通り、本明細書で提供される抗Ｆｎ１４抗体は、Ｆｎ１４ポリペプチド、Ｆｎ１４ポリペプチド断片、Ｆｎ１４抗原、及び／又はＦｎ１４エピトープに結合し得る。「エピトープ」はより大きいＦｎ１４抗原の一部であり得、これはより大きいＦｎ１４ポリペプチド断片の一部であり得、これは翻ってより大きいＦｎ１４ポリペプチドの一部であり得る。Ｆｎ１４はネイティブな又は変性した形態で存在し得る。本明細書に記載されるＦｎ１４ポリペプチドは、種々の供給源から、例えばヒトの組織型から若しくは別の供給源から単離され得るか、又は組み換え若しくは合成法により調製され得る。Ｆｎ１４ポリペプチドのオーソログもまた当分野で周知である。

【０１６８】

例１の表１３は、例示的なヒト、カニクイザル、ラット、及びマウスＦｎ１４アミノ酸及びヌクレオチド配列を列挙している。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、配列番号２のペプチド又はその断片に結合する。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、配列番号４のペプチド又はその断片に結合する。他の実施形態において、本明細書において提供される抗体は、配列番号６のペプチド又はその断片に結合する。他の実施形態において、本明細書において提供される抗体は、配列番号８のペプチド又はその断片に結合する。なお他の実施形態において、本明細書において提供される抗体は、配列番号１０のペプチド又はその断片に結合する。

【０１６９】

いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体又は抗原結合断片は、配列番号２のアミノ酸配列を有するヒトＦｎ１４のアミノ酸残基３０～５０に結合する。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体又は抗原結合断片は、サブドメイン１に結合し、ＡＰＧＴＡＰＣＳＲＧＳＳＷＳＡＤＬＤＫＣＭ（配列番号１８２）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体又は抗原結合断片は、Ｇｌｙ３２、Ｔｈｒ３３、Ａｌａ３４、Ｐｒｏ３５、Ｔｒｐ４２、Ａｌａ４４、Ａｓｐ４５、Ｌｅｕ４６、Ａｓｐ４７、Ｌｙｓ４８、Ｃｙｓ４９、又はその組み合わせからなる群から選択されるヒトＦｎ１４タンパク質の１つ以上のアミノ酸残基と相互作用する。

【０１７０】

いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体又は抗原結合断片は、１０００ｎＭ未満のK_DでＦｎ１４に結合する。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体又は抗原結合断片は、１００ｎＭ未満のK_DでＦｎ１４に結合する。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体又は抗原結合断片は、５０ｎＭ未満のK_DでＦｎ１４に結合する。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体又は抗原結合断片は、４０ｎＭ未満のK_DでＦｎ１４に結合する。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体又は抗原結合断片は、３０ｎＭ未満のK_DでＦｎ１４に結合する。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体又は抗原結合断片は、２０ｎＭ未満のK_DでＦｎ１４に結合する。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体又は抗原結合断片は、１０ｎＭ未満のK_DでＦｎ１４に結合する。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体又は抗原結合断片は、９ｎＭ未満のK_DでＦｎ１４に結合する。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体又は抗原結合断片は、８ｎＭ未満の

K_DでＦｎ１４に結合する。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体又は抗原結合断片は、７ｎＭ未満のK_DでＦｎ１４に結合する。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体又は抗原結合断片は、６ｎＭ未満のK_DでＦｎ１４に結合する。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体又は抗原結合断片は、５ｎＭ未満のK_DでＦｎ１４に結合する。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体又は抗原結合断片は、４ｎＭ未満のK_DでＦｎ１４に結合する。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体又は抗原結合断片は、３ｎＭ未満のK_DでＦｎ１４に結合する。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体又は抗原結合断片は、２ｎＭ未満のK_DでＦｎ１４に結合する。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体又は抗原結合断片は、１ｎＭ未満のK_DでＦｎ１４に結合する。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体又は抗原結合断片は、０．１ｎＭ未満のK_DでＦｎ１４に結合する。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体又は抗原結合断片は、０．０１ｎＭ未満のK_DでＦｎ１４に結合する。K_D又はK_D値はまた、当分野で公知のいずれかの方法によって、例えばバイオレイヤー干渉法（ＢＬＩ）又は表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）アッセイを用いて、例えばＯｃｔｅｔ（登録商標）Ｒｅｄ９６システムを用いるＯｃｔｅｔ（登録商標）によって又は例えばＢｉａｃｏｒｅ（登録商標）ＴＭ－２０００若しくはＢｉａｃｏｒｅ（登録商標）ＴＭ－３０００を用いるＢｉａｃｏｒｅ（登録商標）によって測定され得る。「オンレート」又は「会合の速度」又は「会合速度」又は「ｋｏｎ」もまた、上に記載されている同じバイオレイヤー干渉法（ＢＬＩ）又は表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）技術によって、例えばＯｃｔｅｔ（登録商標）Ｒｅｄ９６、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）ＴＭ－２０００、又はＢｉａｃｏｒｅ（登録商標）ＴＭ－３０００システムを用いて決定され得る。特定の実施形態では、K_DはＢｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイによって決定される。いくつかの実施形態において、Ｆｎ１４はヒトＦｎ１４である。いくつかの実施形態において、Ｆｎ１４はカニクイザルＦｎ１４である。いくつかの実施形態において、Ｆｎ１４はラットＦｎ１４である。他の実施形態において、Ｆｎ１４はマウスＦｎ１４である。

【０１７１】

いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される１００ｎＭ未満のK_DでヒトＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される１００ｎＭ未満のK_DでカニクイザルＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される１００ｎＭ未満のK_DでラットＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される１００ｎＭ未満のK_DでマウスＦｎ１４に結合する。

【０１７２】

いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される９０ｎＭ未満のK_DでヒトＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される９０ｎＭ未満のK_DでカニクイザルＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される９０ｎＭ未満のK_DでラットＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される９０ｎＭ未満のK_DでマウスＦｎ１４に結合する。

【０１７３】

いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定され

る８０ｎＭ未満のＫ$_D$でヒトＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される８０ｎＭ未満のＫ$_D$でカニクイザルＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される８０ｎＭ未満のＫ$_D$でラットＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される８０ｎＭ未満のＫ$_D$でマウスＦｎ１４に結合する。

【０１７４】

いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される７０ｎＭ未満のＫ$_D$でヒトＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される７０ｎＭ未満のＫ$_D$でカニクイザルＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される７０ｎＭ未満のＫ$_D$でラットＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される７０ｎＭ未満のＫ$_D$でマウスＦｎ１４に結合する。

【０１７５】

いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される６０ｎＭ未満のＫ$_D$でヒトＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される６０ｎＭ未満のＫ$_D$でカニクイザルＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される６０ｎＭ未満のＫ$_D$でラットＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される６０ｎＭ未満のＫ$_D$でマウスＦｎ１４に結合する。

【０１７６】

いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される５０ｎＭ未満のＫ$_D$でヒトＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される５０ｎＭ未満のＫ$_D$でカニクイザルＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される５０ｎＭ未満のＫ$_D$でラットＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される５０ｎＭ未満のＫ$_D$でマウスＦｎ１４に結合する。

【０１７７】

いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される４０ｎＭ未満のＫ$_D$でヒトＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される４０ｎＭ未満のＫ$_D$でカニクイザルＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される４０ｎＭ未満のＫ$_D$でラットＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される４０ｎＭ未満のＫ$_D$でマウスＦｎ１４に結合する。

【０１７８】

いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定され

る３０ｎＭ未満のＫ$_D$でヒトＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される３０ｎＭ未満のＫ$_D$でカニクイザルＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される３０ｎＭ未満のＫ$_D$でラットＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される３０ｎＭ未満のＫ$_D$でマウスＦｎ１４に結合する。

【０１７９】

いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される２０ｎＭ未満のＫ$_D$でヒトＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される２０ｎＭ未満のＫ$_D$でカニクイザルＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される２０ｎＭ未満のＫ$_D$でラットＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される２０ｎＭ未満のＫ$_D$でマウスＦｎ１４に結合する。

【０１８０】

いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される１０ｎＭ未満のＫ$_D$でヒトＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される１０ｎＭ未満のＫ$_D$でカニクイザルＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される１０ｎＭ未満のＫ$_D$でラットＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される１０ｎＭ未満のＫ$_D$でマウスＦｎ１４に結合する。

【０１８１】

いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される９ｎＭ未満のＫ$_D$でヒトＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される９ｎＭ未満のＫ$_D$でカニクイザルＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される９ｎＭ未満のＫ$_D$でラットＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される９ｎＭ未満のＫ$_D$でマウスＦｎ１４に結合する。

【０１８２】

いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される８ｎＭ未満のＫ$_D$でヒトＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される８ｎＭ未満のＫ$_D$でカニクイザルＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される８ｎＭ未満のＫ$_D$でラットＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される８ｎＭ未満のＫ$_D$でマウスＦｎ１４に結合する。

【０１８３】

いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定され

る７ｎＭ未満のＫ$_{D}$でヒトＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される７ｎＭ未満のＫ$_{D}$でカニクイザルＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される７ｎＭ未満のＫ$_{D}$でラットＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される７ｎＭ未満のＫ$_{D}$でマウスＦｎ１４に結合する。

【０１８４】

いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される６ｎＭ未満のＫ$_{D}$でヒトＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される６ｎＭ未満のＫ$_{D}$でカニクイザルＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される６ｎＭ未満のＫ$_{D}$でラットＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される６ｎＭ未満のＫ$_{D}$でマウスＦｎ１４に結合する。

【０１８５】

いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される５ｎＭ未満のＫ$_{D}$でヒトＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される５ｎＭ未満のＫ$_{D}$でカニクイザルＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される５ｎＭ未満のＫ$_{D}$でラットＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される５ｎＭ未満のＫ$_{D}$でマウスＦｎ１４に結合する。

【０１８６】

いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される４ｎＭ未満のＫ$_{D}$でヒトＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される４ｎＭ未満のＫ$_{D}$でカニクイザルＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される４ｎＭ未満のＫ$_{D}$でラットＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される４ｎＭ未満のＫ$_{D}$でマウスＦｎ１４に結合する。

【０１８７】

いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される３ｎＭ未満のＫ$_{D}$でヒトＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される３ｎＭ未満のＫ$_{D}$でカニクイザルＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される３ｎＭ未満のＫ$_{D}$でラットＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される３ｎＭ未満のＫ$_{D}$でマウスＦｎ１４に結合する。

【０１８８】

いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定され

る２ｎＭ未満のＫ$_{D}$でヒトＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される２ｎＭ未満のＫ$_{D}$でカニクイザルＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される２ｎＭ未満のＫ$_{D}$でラットＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される２ｎＭ未満のＫ$_{D}$でマウスＦｎ１４に結合する。

【０１８９】

いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される　１ｎＭ未満のＫ$_{D}$でヒトＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される１ｎＭ未満のＫ$_{D}$でカニクイザルＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される１ｎＭ未満のＫ$_{D}$でラットＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される１ｎＭ未満のＫ$_{D}$でマウスＦｎ１４に結合する。

【０１９０】

いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される０．５ｎＭ未満のＫ$_{D}$でヒトＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される０．５ｎＭ未満のＫ$_{D}$でカニクイザルＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される０．５ｎＭ未満のＫ$_{D}$でラットＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される０．５ｎＭ未満のＫ$_{D}$でマウスＦｎ１４に結合する。

【０１９１】

いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される０．１ｎＭ未満のＫ$_{D}$でヒトＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される０．１ｎＭ未満のＫ$_{D}$でカニクイザルＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される０．１ｎＭ未満のＫ$_{D}$でラットＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される０．１ｎＭ未満のＫ$_{D}$でマウスＦｎ１４に結合する。

【０１９２】

いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される０．０１ｎＭ未満のＫ$_{D}$でヒトＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される０．０１ｎＭ未満のＫ$_{D}$でカニクイザルＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される０．０１ｎＭ未満のＫ$_{D}$でラットＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される０．０１ｎＭ未満のＫ$_{D}$でマウスＦｎ１４に結合する。

【０１９３】

いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定され

る１ｎＭから０．００１ｎＭのK_DでヒトＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される１ｎＭから０．００１ｎＭのK_DでカニクイザルＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される１ｎＭから０．００１ｎＭのK_DでラットＦｎ１４に結合し、抗体又は抗原結合断片は、表面プラズモン共鳴法（例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）アッセイ）により決定される１ｎＭから０．００１ｎＭのK_DでマウスＦｎ１４に結合する。

【０１９４】

１つの態様において、Ｆｎ１４に特異的に結合しＦｎ１４活性及び／又は発現を調節（例えば、Ｆｎ１４により媒介されるシグナル伝達を阻害）し得る抗体が本明細書において提供される。ある種の実施形態において、Ｆｎ１４に特異的に結合し少なくとも１つのＦｎ１４活性を阻害する（部分的に阻害するを包含する）本明細書に記載される抗体であるＦｎ１４アンタゴニストが本明細書において提供される。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４のそのリガンドへの結合を阻害する（部分的に阻害又は縮減するを包含する）。

【０１９５】

Ｆｎ１４活性は、Ｆｎ１４のいずれかの活性、例えば当分野で公知の又は記載されているものに関し得る。ある種の実施形態において、Ｆｎ１４活性及びＦｎ１４シグナル伝達（又はＦｎ１４により媒介されるシグナル伝達）は、本明細書において交換可能に用いられる。ある種の態様において、Ｆｎ１４活性は、ＴＷＥＡＫにより（例えば、Ｆｎ１４のＴＷＥＡＫへの結合を介して）誘導される。ある種の実施形態において、Ｆｎ１４に特異的に結合しケモカイン及び／又はサイトカイン産生を阻害する（又は縮減する）抗体が本明細書において提供される。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４のＴＷＥＡＫへの結合を阻害しないが、それでもなお、Ｆｎ１４により媒介又はＴＷＥＡＫにより媒介されるシグナル伝達を阻害又は縮減する。

【０１９６】

ある種の実施形態において、本明細書に記載される抗体は、Ｆｎ１４活性を減弱させる（例えば、部分的に減弱させる）。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４活性を少なくとも約１０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４活性を少なくとも約２０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４活性を少なくとも約３０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４活性を少なくとも約４０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４活性を少なくとも約５０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４活性を少なくとも約６０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４活性を少なくとも約７０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４活性を少なくとも約８０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４活性を少なくとも約９０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４活性を少なくとも約９５％減弱させる。ある種の実施形態において、本明細書に記載される抗体は、Ｆｎ１４活性を少なくとも約１５％から約６５％減弱（例えば、部分的に減弱）させ得る。ある種の実施形態において、本明細書に記載される抗体は、Ｆｎ１４活性を少なくとも約２０％から約６５％減弱（例えば、部分的に減弱）させ得る。ある種の実施形態において、本明細書に記載される抗体は、Ｆｎ１４活性を少なくとも約３０％から約６５％減弱（例えば、部分的に減弱）させ得る。

【０１９７】

特定の実施形態において、Ｆｎ１４活性の減弱は、本明細書に記載される方法により評価される。特定の実施形態において、Ｆｎ１４活性の減弱は、当業者に公知の方法により評価される。ある種の実施形態において、Ｆｎ１４活性の減弱は、いずれかの抗Ｆｎ１４

抗体なしの刺激の存在下のＦｎ１４活性に対して相対的である。ある種の実施形態において、Ｆｎ１４活性の減弱は、無関係の抗体（例えば、Ｆｎ１４に特異的に結合しない抗体）ありの刺激の存在下のＦｎ１４活性に対して相対的である。

【０１９８】

Ｆｎ１４活性の非限定的な例は、Ｆｎ１４により媒介されるシグナル伝達である。それゆえに、ある種の実施形態において、本明細書に記載される抗体は、Ｆｎ１４により媒介されるシグナル伝達を減弱させる（例えば、部分的に減弱させる）。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４により媒介されるシグナル伝達を少なくとも約１０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４により媒介されるシグナル伝達を少なくとも約２０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４により媒介されるシグナル伝達を少なくとも約３０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４により媒介されるシグナル伝達を少なくとも約４０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４により媒介されるシグナル伝達を少なくとも約５０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４により媒介されるシグナル伝達を少なくとも約６０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４により媒介されるシグナル伝達を少なくとも約７０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４により媒介されるシグナル伝達を少なくとも約８０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４により媒介されるシグナル伝達を少なくとも約９０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４により媒介されるシグナル伝達を少なくとも約９５％減弱させる。ある種の実施形態において、本明細書に記載される抗体は、Ｆｎ１４により媒介されるシグナル伝達を少なくとも約１５％から約６５％減弱（例えば、部分的に減弱）させ得る。ある種の実施形態において、本明細書に記載される抗体は、Ｆｎ１４により媒介されるシグナル伝達を少なくとも約２０％から約６５％減弱（例えば、部分的に減弱）させ得る。ある種の実施形態において、本明細書に記載される抗体は、Ｆｎ１４により媒介されるシグナル伝達を少なくとも約３０％から約６５％減弱（例えば、部分的に減弱）させ得る。

【０１９９】

Ｆｎ１４活性の別の非限定的な例は、ＴＷＥＡＫへの結合である。それゆえに、ある種の実施形態において、本明細書に記載される抗体は、Ｆｎ１４のＴＷＥＡＫへの結合を減弱させる（例えば、部分的に減弱させる）。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４のＴＷＥＡＫへの結合を少なくとも約１０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４のＴＷＥＡＫへの結合を少なくとも約２０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４のＴＷＥＡＫへの結合を少なくとも約３０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４のＴＷＥＡＫへの結合を少なくとも約４０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４のＴＷＥＡＫへの結合を少なくとも約５０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４のＴＷＥＡＫへの結合を少なくとも約６０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４のＴＷＥＡＫへの結合を少なくとも約７０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４のＴＷＥＡＫへの結合を少なくとも約８０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４のＴＷＥＡＫへの結合を少なくとも約９０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４のＴＷＥＡＫへの結合を少なくとも約９５％減弱させる。ある種の実施形態において、本明細書に記載される抗体は、Ｆｎ１４のＴＷＥＡＫへの結合を少なくとも約１５％から約６５％減弱（例えば、部分的に減弱）させ得る。ある種の実施形態において、本

明細書に記載される抗体は、Ｆｎ１４のＴＷＥＡＫへの結合を少なくとも約２０％から約６５％減弱（例えば、部分的に減弱）させ得る。ある種の実施形態において、本明細書に記載される抗体は、Ｆｎ１４のＴＷＥＡＫへの結合を少なくとも約３０％から約６５％減弱（例えば、部分的に減弱）させ得る。

【０２００】

Ｆｎ１４活性の別の非限定的な例は、ＴＷＥＡＫにより媒介されるシグナル伝達である。それゆえに、ある種の実施形態において、本明細書に記載される抗体は、ＴＷＥＡＫにより媒介されるシグナル伝達を減弱させる（例えば、部分的に減弱させる）。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＴＷＥＡＫにより媒介されるシグナル伝達を少なくとも約１０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＴＷＥＡＫにより媒介されるシグナル伝達を少なくとも約２０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＴＷＥＡＫにより媒介されるシグナル伝達を少なくとも約３０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＴＷＥＡＫにより媒介されるシグナル伝達を少なくとも約４０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＴＷＥＡＫにより媒介されるシグナル伝達を少なくとも約５０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＴＷＥＡＫにより媒介されるシグナル伝達を少なくとも約６０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＴＷＥＡＫにより媒介されるシグナル伝達を少なくとも約７０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＴＷＥＡＫにより媒介されるシグナル伝達を少なくとも約８０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＴＷＥＡＫにより媒介されるシグナル伝達を少なくとも約９０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＴＷＥＡＫにより媒介されるシグナル伝達を少なくとも約９５％減弱させる。ある種の実施形態において、本明細書に記載される抗体は、ＴＷＥＡＫにより媒介されるシグナル伝達を少なくとも約１５％から約６５％減弱（例えば、部分的に減弱）させ得る。ある種の実施形態において、本明細書に記載される抗体は、ＴＷＥＡＫにより媒介されるシグナル伝達を少なくとも約２０％から約６５％減弱（例えば、部分的に減弱）させ得る。ある種の実施形態において、本明細書に記載される抗体は、ＴＷＥＡＫにより媒介されるシグナル伝達を少なくとも約３０％から約６５％減弱（例えば、部分的に減弱）させ得る。

【０２０１】

特定の実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＴＷＥＡＫにより誘導される１つ以上のサイトカイン及び／又はケモカインの分泌を阻害する。いくつかの実施形態において、１つ以上のサイトカイン及び／又はケモカインは、ＩＬ－８、ＣＣＬ２、ＩＬ－１β、ＴＧＦβ、ＣＣＬ２１、ＴＮＦα、ＩＬ－６、ＣＸＣＬ１、ＣＣＬ３、ＣＣＬ４、ＣＸＣＬ１２、ＣＣＬ５、ＣＸＣＬ１０、及びＣＸＣＬ１６からなる群から選択される。

【０２０２】

例えば、１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＩＬ－８分泌を少なくとも約５％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＩＬ－８分泌を少なくとも約１０％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＩＬ－８分泌を少なくとも約１５％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＩＬ－８分泌を少なくとも約２０％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＩＬ－８分泌を少なくとも約２５％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＩＬ－８分泌を少なくとも約３０％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＩＬ－８分泌を少なくとも約３５％

阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＩＬ－８分泌を少なくとも約４０％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＩＬ－８分泌を少なくとも約４５％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＩＬ－８分泌を少なくとも約５０％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＩＬ－８分泌を少なくとも約５５％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＩＬ－８分泌を少なくとも約６０％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＩＬ－８分泌を少なくとも約６５％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＩＬ－８分泌を少なくとも約７０％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＩＬ－８分泌を少なくとも約７５％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＩＬ－８分泌を少なくとも約８０％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＩＬ－８分泌を少なくとも約８５％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＩＬ－８分泌を少なくとも約９０％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＩＬ－８分泌を少なくとも約９５％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＩＬ－８分泌を少なくとも約９６％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＩＬ－８分泌を少なくとも約９７％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＩＬ－８分泌を少なくとも約９８％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＩＬ－８分泌を少なくとも約９９％阻害する。いくつかの実施形態では、ＩＬ－８分泌の阻害は、本明細書に記載される方法により評価される。他の実施形態において、ＩＬ－８分泌の阻害は、当業者に公知の方法により評価される。特定の実施形態において、ＩＬ－８分泌は、抗Ｆｎ１４抗体の非存在下のＩＬ－８分泌に対して相対的に阻害される。他の実施形態において、ＩＬ－８分泌は、無関係の抗体（例えば、Ｆｎ１４に特異的に結合しない抗体）の存在下のＩＬ－８分泌に対して相対的に阻害される。

【０２０３】

１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＣＣＬ２発現を少なくとも約５％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＣＣＬ２発現を少なくとも約１０％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＣＣＬ２発現を少なくとも約１５％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＣＣＬ２発現を少なくとも約２０％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＣＣＬ２発現を少なくとも約２５％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＣＣＬ２発現を少なくとも約３０％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＣＣＬ２発現を少なくとも約３５％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＣＣＬ２発現を少なくとも約４０％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＣＣＬ２発現を少なくとも約４５％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＣＣＬ２発現を少なくとも約５０％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＣＣＬ２発現を少なくとも約５５％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体

は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＣＣＬ２発現を少なくとも約６０％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＣＣＬ２発現を少なくとも約６５％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＣＣＬ２発現を少なくとも約７０％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＣＣＬ２発現を少なくとも約７５％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＣＣＬ２発現を少なくとも約８０％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＣＣＬ２発現を少なくとも約８５％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＣＣＬ２発現を少なくとも約９０％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＣＣＬ２発現を少なくとも約９５％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＣＣＬ２発現を少なくとも約９６％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＣＣＬ２発現を少なくとも約９７％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＣＣＬ２発現を少なくとも約９８％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＣＣＬ２発現を少なくとも約９９％阻害する。いくつかの実施形態において、ＣＣＬ２発現の阻害は、本明細書に記載される方法により評価される。他の実施形態において、ＣＣＬ２発現の阻害は、当業者に公知の方法により評価される。特定の実施形態において、ＣＣＬ２発現は、抗Ｆｎ１４抗体の非存在下のＣＣＬ２発現に対して相対的に阻害される。他の実施形態において、ＣＣＬ２発現は、無関係の抗体（例えば、Ｆｎ１４に特異的に結合しない抗体）の存在下のＣＣＬ２発現に対して相対的に阻害される。

【０２０４】

１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＴＷＥＡＫにより誘導されるＩＣＡＭ－１発現を阻害する。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＩＣＡＭ－１発現を少なくとも約５％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＩＣＡＭ－１発現を少なくとも約１０％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＩＣＡＭ－１発現を少なくとも約１５％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＩＣＡＭ－１発現を少なくとも約２０％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＩＣＡＭ－１発現を少なくとも約２５％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＩＣＡＭ－１発現を少なくとも約３０％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＩＣＡＭ－１発現を少なくとも約３５％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＩＣＡＭ－１発現を少なくとも約４０％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＩＣＡＭ－１発現を少なくとも約４５％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＩＣＡＭ－１発現を少なくとも約５０％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＩＣＡＭ－１発現を少なくとも約５５％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＩＣＡＭ－１発現を少なくとも約６０％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＩＣＡＭ－１発現を少なくとも約６５％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＩＣＡＭ－１発現を少なくとも約７０％阻害する。１つの実施形態において、本明細書におい

て提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＩＣＡＭ－１発現を少なくとも約７５％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＩＣＡＭ－１発現を少なくとも約８０％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＩＣＡＭ－１発現を少なくとも約８５％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＩＣＡＭ－１発現を少なくとも約９０％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＩＣＡＭ－１発現を少なくとも約９５％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＩＣＡＭ－１発現を少なくとも約９６％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＩＣＡＭ－１発現を少なくとも約９７％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＩＣＡＭ－１発現を少なくとも約９８％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４に特異的に結合し、ＩＣＡＭ－１発現を少なくとも約９９％阻害する。いくつかの実施形態において、ＩＣＡＭ－１発現の阻害は、本明細書に記載される方法により評価される。他の実施形態において、ＩＣＡＭ－１発現の阻害は、当業者に公知の方法により評価される。特定の実施形態において、ＩＣＡＭ－１発現は、抗Ｆｎ１４抗体の非存在下のＩＣＡＭ－１発現に対して相対的に阻害される。他の実施形態において、ＩＣＡＭ－１発現は、無関係の抗体（例えば、Ｆｎ１４に特異的に結合しない抗体）の存在下のＩＣＡＭ－１発現に対して相対的に阻害される。

【０２０５】

本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４のアゴニストではない。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体又は抗原結合断片は、Ｆｎ１４活性を刺激しない。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体又は抗原結合断片は、Ｆｎ１４により媒介されるシグナル伝達を刺激しない。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体又は抗原結合断片は、ＴＷＥＡＫにより媒介されるシグナル伝達を刺激しない。

【０２０６】

いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、抗体ＫＯ４１ｃ、ＫＯ４２ｄ、Ｒ３５Ｂ９、及びそのバリアントを包含する下の実施例のセクションに記載される抗体からの１つ以上のＣＤＲを含む。

【０２０７】

いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、抗体ＫＯ４２ｄ又はそのバリアントである。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１１３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１１４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１１５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１１６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１１７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、配列番号１１８のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号４４のアミノ酸配列を含むＶＨ及び配列番号４８のアミノ酸配列を含むＶＬを含む。

【０２０８】

他の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、ＫＯ４１ｃ、Ｒ３５Ｂ９、又はそのバリアントである。

【０２０９】

いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は：

（ａ）（ｉ）ＧＹＸ$_1$ＦＸ$_2$ＤＹＮＭＨ（配列番号１８４）のアミノ酸配列を含むＶＨ相補性決定領域１（ＣＤＲ　Ｈ１）（ここで、Ｘ$_1$はＴ、Ｉ、又はＲであり、Ｘ$_2$はＴ又はＱである）；（ｉｉ）Ｘ$_3$ＩＮＰＸ$_4$ＮＸ$_5$Ｘ$_6$ＴＮＹＮＸ$_9$ＫＦＸ$_{10}$Ｇ（配列番号２５７

）のアミノ酸配列を含むＶＨ相補性決定領域２（ＣＤＲ　Ｈ２）（ここで、X_3はＹ又はＳであり、X_4はＮ又はＲであり、X_5はＡ又はＧであり、X_6はＧ又はＷであり、X_9はＱ又はＤであり、X_{10}はＫ、Ｇ、Ｈ、又はＤである）；並びに（ｉｉｉ）ＳＧＷＦＴＹ（配列番号１２１）のアミノ酸配列を含むＶＨ相補性決定領域３（ＣＤＲ　Ｈ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）と、
（ｂ）（ｉ）ＫＳＳＱＳＬＬＮＳＡＧＫＴＹＬＮ（配列番号１２７）のアミノ酸配列を含むＶＬ相補性決定領域１（ＣＤＲ　Ｌ１）；（ｉｉ）ＬＶ$X_{11}X_{12}$ＬＤX_{13}（配列番号２５８）のアミノ酸配列を含むＶＬ相補性決定領域２（ＣＤＲ　Ｌ２）（ここで、X_{11}はＳ又はＡであり、X_{12}はＱ又はＥであり、X_{13}はＳ又はＤである）；並びに（ｉｉｉ）ＷＱＧＴX_7X_8ＰＷＴ（配列番号１８６）のアミノ酸配列を含むＶＬ相補性決定領域３（ＣＤＲ　Ｌ３）（ここで、X_7はＨ又はＦであり、X_8はＦ又はＹである）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）と、を含む。

【０２１０】

いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は：
（ａ）（ｉ）ＧＹX_1ＦX_2ＤＹＮＭＨ（配列番号１８４）のアミノ酸配列を含むＶＨ相補性決定領域１（ＣＤＲ　Ｈ１）（ここで、Ｘ１はＴ、Ｉ、又はＲであり、Ｘ２はＴ又はＱである）；（ｉｉ）X_3ＩＮＰX_4ＮX_5X_6ＴＮＹＮＱＫＦＫＧ（配列番号１８５）のアミノ酸配列を含むＶＨ相補性決定領域２（ＣＤＲ　Ｈ２）（ここで、Ｘ３はＹ又はＳであり、Ｘ４はＮ又はＲであり；X_5はＡ又はＧであり、X_6はＧ又はＷである）；並びに（ｉｉｉ）ＳＧＷＦＴＹ（配列番号１２１）のアミノ酸配列を含むＶＨ相補性決定領域３（ＣＤＲ　Ｈ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）と、
（ｂ）（ｉ）ＫＳＳＱＳＬＬＮＳＡＧＫＴＹＬＮ（配列番号１２７）のアミノ酸配列を含むＶＬ相補性決定領域１（ＣＤＲ　Ｌ１）；（ｉｉ）ＬＶＳＱＬＤＳ（配列番号１２８）のアミノ酸配列を含むＶＬ相補性決定領域２（ＣＤＲ　Ｌ２）；並びに（ｉｉｉ）ＷＱＧＴX_7X_8ＰＷＴ（配列番号１８６）のアミノ酸配列を含むＶＬ相補性決定領域３（ＣＤＲＬ３）（ここで、X_7はＨ又はＦであり、X_8はＦ又はＹである）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）と、を含む。

【０２１１】

いくつかの実施形態において、X_1はＴ又はＩである。

【０２１２】

いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、下の表２６に列挙される１つ以上のＣＤＲを含む。

【０２１３】

【表２】

表26　例示的な抗体のＣＤＲ

	CDR1	CDR2	CDR3
VH	配列番号 119 配列番号 122	配列番号 120 配列番号 123 配列番号 124 配列番号 125 配列番号 126 配列番号 149 配列番号 247 配列番号 248 配列番号 249 配列番号 250	配列番号 121
VL	配列番号 127	配列番号 128 配列番号 254 配列番号 255 配列番号 256	配列番号 129 配列番号 130 配列番号 131

【０２１４】
いくつかの実施形態において、抗体又はその抗原結合断片は：
（ａ）（ｉ）配列番号１１９及び配列番号１２２からなる群から選択される１つのアミノ酸配列を含むＶＨ相補性決定領域１（ＣＤＲ　Ｈ１）；（ｉｉ）配列番号１２０、配列番号１２３、配列番号１２４、配列番号１２５、配列番号１２６、配列番号１４９、配列番号２４７、配列番号２４８、配列番号２４９、及び配列番号２５０からなる群から選択される１つのアミノ酸配列を含むＶＨ相補性決定領域２（ＣＤＲ　Ｈ２）；並びに（ｉｉｉ）配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＶＨ相補性決定領域３（ＣＤＲ　Ｈ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）と、
（ｂ）（ｉ）配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＶＬ相補性決定領域１（ＣＤＲ　Ｌ１）；（ｉｉ）配列番号１２８、配列番号２５４、配列番号２５５、及び配列番号２５６からなる群から選択される１つのアミノ酸配列を含むＶＬ相補性決定領域２（ＣＤＲ　Ｌ２）；並びに（ｉｉｉ）配列番号１２９、配列番号１３０、及び配列番号１３１からなる群から選択される１つのアミノ酸配列を含むＶＬ相補性決定領域３（ＣＤＲ　Ｌ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）と、を含む。
【０２１５】
いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は：
（ａ）（ｉ）配列番号１１９及び配列番号１２２からなる群から選択される１つのアミノ酸配列を含むＶＨ相補性決定領域１（ＣＤＲ　Ｈ１）；（ｉｉ）配列番号１２０、配列番号１２３、配列番号１２４、配列番号１２５、配列番号１２６、及び配列番号１４９からなる群から選択される１つのアミノ酸配列を含むＶＨ相補性決定領域２（ＣＤＲ　Ｈ２）；並びに（ｉｉｉ）配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＶＨ相補性決定領域３（ＣＤＲ　Ｈ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）と、
（ｂ）（ｉ）配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＶＬ相補性決定領域１（ＣＤＲ　Ｌ１）；（ｉｉ）配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＶＬ相補性決定領域２（ＣＤＲ　Ｌ２）；並びに（ｉｉｉ）配列番号１２９、配列番号１３０、及び配列番号１３１からなる群から選択される１つのアミノ酸配列を含むＶＬ相補性決定領域３（ＣＤＲ　Ｌ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）と、を含む。

【０２１６】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９及び配列番号１２２からなる群から選択される１つのアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１を含む。
【０２１７】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２０、配列番号１２３、配列番号１２４、配列番号１２５、配列番号１２６、配列番号１４９、配列番号２４７、配列番号２４８、配列番号２４９、及び配列番号２５０からなる群から選択される１つのアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２６のアミノ酸を含むＣＤＲ　Ｈ２を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２４７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２４８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２５０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２を含む。
【０２１８】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３を含む。
【０２１９】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１を含む。
【０２２０】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２８、配列番号２５４、配列番号２５５、及び配列番号２５６からなる群から選択される１つのアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２を含む。
【０２２１】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２９、配列番号１３０、及び配列番号１３１からなる群から選択される１つのアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。
【０２２２】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９及び配列番号１２２からなる群から選択される１つのアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、並びに配列番号１２０、配列番号１２３、配列番号１２４、配列番号１２５、配列番号１２６、配列番号１４９、配列番号２４７、配列番号２４８、配列番号２４９、及び配列番号２５０からなる群から選択される１つのアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２を含む。
【０２２３】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ

Ｈ１、及び配列番号１２０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、及び配列番号１２３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、及び配列番号１２４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、及び配列番号１２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、及び配列番号１２６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、及び配列番号１４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、及び配列番号２４７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、及び配列番号２４８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、及び配列番号２４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、及び配列番号２５０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２を含む。

【０２２４】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、及び配列番号１２０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、及び配列番号１２３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、及び配列番号１２４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、及び配列番号１２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、及び配列番号１２６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、及び配列番号１４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、及び配列番号２４７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、及び配列番号２４８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、及び配列番号２４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、及び配列番号２５０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２を含む。

【０２２５】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９及び配列番号１２２からなる群から選択される１つのアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、並びに配列番号１２１のアミノ酸を含むＣＤＲ　Ｈ３を含む。

【０２２６】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、及び配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３を含む。

【０２２７】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、及び配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３を含む。

【０２２８】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２３、配列番号１２４、及び配列番号１２６、配列番号２４７、配列番号２４８、配列番号２４９、及び配列番号２５０からなる群から選択される１つのアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、並びに配列番号１２１の

アミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、及び配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、及び配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、及び配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２４７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、及び配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２４８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、及び配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、及び配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２５０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、及び配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３を含む。

【０２２９】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、及び配列番号１２８、配列番号２５４、配列番号２５５、又は配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、及び配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、及び配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、及び配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、及び配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２を含む。

【０２３０】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、並びに配列番号１２９、配列番号１３０、及び配列番号１３１からなる群から選択される１つのアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０２３１】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２８、配列番号２５４、配列番号２５５、又は配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、並びに配列番号１２９、配列番号１３０、及び配列番号１３１からなる群から選択される１つのアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。いくつかの実施形態において、抗

体は、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０２３２】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９及び配列番号１２２からなる群から選択される１つのアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１；配列番号１２０、配列番号１２３、配列番号１２４、配列番号１２５、配列番号１２６、配列番号１４９、配列番号２４７、配列番号２４８、配列番号２４９、及び配列番号２５０からなる群から選択される１つのアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２；並びに配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３を含む。

【０２３３】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号２４７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、及び配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号２４８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、及び配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号２４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、及び配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号２５０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、及び配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３を含む。

【０２３４】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号２４７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、及び配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号２４８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、及び配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号２４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、及び配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号２５０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、及び配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３を含む。

【０２３５】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、及び配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、及び配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、及び配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、及び配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ

Ｈ２、及び配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、及び配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３を含む。

【０２３６】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、及び配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、及び配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、及び配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、及び配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、及び配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、及び配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３を含む。

【０２３７】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１；配列番号１２８、配列番号２５４、配列番号２５５、又は配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２；並びに配列番号１２９、配列番号１３０、及び配列番号１３１からなる群から選択される１つのアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０２３８】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０２３９】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０２４０】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０２４１】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０２４２】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９及び配列番号１２２からなる群から選択される１つのアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１；配列番号１２０、配列番号１２３、配列番号１２４、配列番号１２５、配列番号１２６、配列番号１４９、配列番号２４７、配列番号２４８、配列番号２４９、及び配列番号２５０からなる群から選択される１つのアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２；配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３；配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１；配列番号１２８、配列番号２５４、配列番号２５５、及び配列番号２５６からなる群から選択される１つのアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２；並びに配列番号１２９、配列番号１３０、及び配列番号１３１からなる群から選択される１つのアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０２４３】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０２４４】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０２４５】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０２４６】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０２４７】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０２４８】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配

列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０２４９】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０２５０】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０２５１】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０２５２】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０２５３】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０２５４】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０２５５】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０２５６】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ

Ｌ３を含む。
【０２５７】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号１２３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０２５８】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号１２３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０２５９】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号１２３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０２６０】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号１２３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０２６１】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号１２３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０２６２】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号１２３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０２６３】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号１２３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０２６４】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号１２３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０２６５】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号１２３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０２６６】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号１２３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０２６７】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号１２４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０２６８】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号１２４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０２６９】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号１２４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０２７０】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号１２４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０２７１】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号１２４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０２７２】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号１２４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０２７３】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号１２４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配

列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０２７４】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０２７５】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０２７６】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０２７７】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０２７８】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０２７９】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０２８０】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０２８１】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ

Ｌ３を含む。
【０２８２】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号１２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０２８３】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号１２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０２８４】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号１２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０２８５】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号１２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０２８６】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号１２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０２８７】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号１２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０２８８】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号１２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０２８９】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号１２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０２９０】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号１２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０２９１】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号１２６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０２９２】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号１２６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０２９３】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号１２６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０２９４】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号１２６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０２９５】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号１２６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０２９６】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号１２６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０２９７】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号１２６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０２９８】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号１２６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配

列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０２９９】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０３００】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０３０１】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０３０２】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０３０３】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０３０４】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０３０５】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０３０６】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ

Ｌ３を含む。
【０３０７】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号１４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０３０８】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号１４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０３０９】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号１４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０３１０】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号１４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０３１１】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号１４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０３１２】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号１４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０３１３】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号１４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０３１４】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号１４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０３１５】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号２４７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０３１６】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号２４７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０３１７】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号２４７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０３１８】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号２４７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０３１９】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号２４７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０３２０】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号２４７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０３２１】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号２４７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０３２２】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号２４７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０３２３】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号２４７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配

列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０３２４】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号２４７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０３２５】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号２４７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０３２６】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号２４７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０３２７】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号２４８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０３２８】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号２４８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０３２９】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号２４８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０３３０】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号２４８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０３３１】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号２４８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ

Ｌ３を含む。
【０３３２】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号２４８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０３３３】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号２４８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０３３４】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号２４８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０３３５】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号２４８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０３３６】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号２４８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０３３７】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号２４８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０３３８】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号２４８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０３３９】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号２４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０３４０】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号２４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０３４１】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号２４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０３４２】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号２４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０３４３】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号２４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０３４４】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号２４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０３４５】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号２４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０３４６】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号２４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０３４７】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号２４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０３４８】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号２４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配

列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０３４９】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号２４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０３５０】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号２４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０３５１】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号２５０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０３５２】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号２５０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０３５３】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号２５０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０３５４】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号２５０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０３５５】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号２５０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０３５６】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号２５０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ

Ｌ３を含む。
【０３５７】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号２５０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０３５８】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号２５０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０３５９】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号２５０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０３６０】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号２５０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０３６１】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号２５０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０３６２】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号２５０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０３６３】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号１２０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０３６４】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号１２０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０３６５】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号１２０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０３６６】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号１２０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０３６７】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号１２０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０３６８】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号１２０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０３６９】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号１２０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０３７０】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号１２０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０３７１】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号１２０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０３７２】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号１２０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０３７３】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号１２０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配

列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０３７４】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０３７５】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０３７６】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０３７７】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０３７８】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０３７９】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０３８０】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０３８１】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ

Ｌ３を含む。
【０３８２】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号１２３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０３８３】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号１２３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０３８４】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号１２３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０３８５】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号１２３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０３８６】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号１２３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０３８７】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号１２４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０３８８】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号１２４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０３８９】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号１２４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０３９０】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号１２４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０３９１】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号１２４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０３９２】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号１２４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０３９３】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号１２４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０３９４】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号１２４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０３９５】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号１２４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０３９６】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号１２４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０３９７】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号１２４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０３９８】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号１２４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配

列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０３９９】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０４００】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０４０１】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０４０２】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０４０３】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０４０４】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０４０５】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０４０６】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ

Ｌ３を含む。
【０４０７】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号１２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０４０８】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号１２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０４０９】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号１２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０４１０】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号１２５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０４１１】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号１２６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０４１２】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号１２６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０４１３】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号１２６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０４１４】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号１２６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０４１５】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号１２６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０４１６】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号１２６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０４１７】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号１２６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０４１８】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号１２６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０４１９】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号１２６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０４２０】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号１２６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０４２１】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号１２６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０４２２】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号１２６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０４２３】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号１４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配

列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０４２４】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０４２５】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０４２６】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０４２７】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０４２８】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０４２９】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０４３０】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０４３１】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号１４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ

Ｌ３を含む。
【０４３２】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号１４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０４３３】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号１４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０４３４】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号１４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０４３５】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号２４７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０４３６】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号２４７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０４３７】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号２４７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０４３８】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号２４７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０４３９】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号２４７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０４４０】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号２４７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０４４１】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号２４７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０４４２】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号２４７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０４４３】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号２４７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０４４４】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号２４７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０４４５】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号２４７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０４４６】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号２４７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０４４７】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号２４８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０４４８】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号２４８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配

列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０４４９】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号２４８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０４５０】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号２４８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０４５１】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号２４８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０４５２】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号２４８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０４５３】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号２４８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０４５４】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号２４８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０４５５】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号２４８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０４５６】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号２４８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ

Ｌ３を含む。
【０４５７】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号２４８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０４５８】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号２４８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０４５９】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号２４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０４６０】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号２４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０４６１】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号２４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０４６２】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号２４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０４６３】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号２４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０４６４】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号２４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０４６５】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号２４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０４６６】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号２４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０４６７】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号２４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０４６８】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号２４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０４６９】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号２４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０４７０】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号２４９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０４７１】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号２５０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０４７２】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号２５０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０４７３】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１、配列番号２５０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配

列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号１２８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０４７４】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号２５０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０４７５】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号２５０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０４７６】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号２５０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０４７７】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号２５０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０４７８】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号２５０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０４７９】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号２５０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０４８０】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号２５０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１２９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ３を含む。

【０４８１】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ１、配列番号２５０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ１、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ　Ｌ２、及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ

Ｌ３を含む。
【０４８２】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ１、配列番号２５０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ２、配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｈ３、配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ１、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ２、及び配列番号１３１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ Ｌ３を含む。
【０４８３】
いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、下の表６、表２８、表２９、表３１、表５、及び表１７のＶＨ及びＶＬ配列に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含む。
【０４８４】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号３５のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＨ、及び配列番号４０のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＬを含む。
【０４８５】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号３５のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＨ、及び配列番号５２のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＬを含む。
【０４８６】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号３５のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＨ、及び配列番号５８のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＬを含む。
【０４８７】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号３５のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＨ、及び配列番号２００のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＬを含む。
【０４８８】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号５０のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＨ、及び配列番号４０のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＬを含む。
【０４８９】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号５０のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＨ、及び配列番号５２のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＬを含む。
【０４９０】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号５０のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＨ、及び配列番号５８のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＬを含む。
【０４９１】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号５０のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＨ、及び配列番号２００のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＬを含む。
【０４９２】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号５４のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＨ、及び配列番号４０のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＬを含む。
【０４９３】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号５４のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＨ、及び配列番号５２のアミノ酸配

列を含むＶＬに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＬを含む。
【０４９４】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号５４のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＨ、及び配列番号５８のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＬを含む。
【０４９５】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号５４のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＨ、及び配列番号２００のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＬを含む。
【０４９６】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号５６のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＨ、及び配列番号４０のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＬを含む。
【０４９７】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号５６のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＨ、及び配列番号５２のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＬを含む。
【０４９８】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号５６のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＨ、及び配列番号５８のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＬを含む。
【０４９９】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号５６のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＨ、及び配列番号２００のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＬを含む。
【０５００】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６０のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＨ、及び配列番号４０のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＬを含む。
【０５０１】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６０のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＨ、及び配列番号５２のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＬを含む。
【０５０２】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６０のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＨ、及び配列番号５８のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＬを含む。
【０５０３】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６０のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＨ、及び配列番号２００のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＬを含む。
【０５０４】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１８１のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＨ、及び配列番号４０のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＬを含む。
【０５０５】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１８１のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＨ、及び配列番号５２のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＬを含む。
【０５０６】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１８１のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＨ、及び配列番号５８のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＬを含む。

【０５０７】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１８１のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＨ、及び配列番号２００のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＬを含む。

【０５０８】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１９０のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＨ、及び配列番号４０のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＬを含む。

【０５０９】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１９０のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＨ、及び配列番号５２のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＬを含む。

【０５１０】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１９０のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＨ、及び配列番号５８のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＬを含む。

【０５１１】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１９０のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＨ、及び配列番号２００のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＬを含む。

【０５１２】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１９２のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＨ、及び配列番号４０のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＬを含む。

【０５１３】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１９２のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＨ、及び配列番号５２のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＬを含む。

【０５１４】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１９２のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＨ、及び配列番号５８のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＬを含む。

【０５１５】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１９２のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＨ、及び配列番号２００のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＬを含む。

【０５１６】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１９４のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＨ、及び配列番号４０のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＬを含む。

【０５１７】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１９４のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＨ、及び配列番号５２のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＬを含む。

【０５１８】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１９４のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＨ、及び配列番号５８のアミノ酸

配列を含むＶＬに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＬを含む。
【０５１９】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１９４のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＨ、及び配列番号２００のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＬを含む。
【０５２０】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１９６のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＨ、及び配列番号４０のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＬを含む。
【０５２１】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１９６のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＨ、及び配列番号５２のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＬを含む。
【０５２２】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１９６のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＨ、及び配列番号５８のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＬを含む。
【０５２３】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１９６のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＨ、及び配列番号２００のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＬを含む。
【０５２４】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１９８のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＨ、及び配列番号４０のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＬを含む。
【０５２５】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１９８のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＨ、及び配列番号５２のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＬを含む。
【０５２６】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１９８のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＨ、及び配列番号５８のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＬを含む。
【０５２７】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１９８のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＨ、及び配列番号２００のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を有するＣＤＲを含むＶＬを含む。
【０５２８】
これらのＣＤＲ領域のそれぞれからの残基は、本明細書において提供される配列表に記されている。いくつかの実施形態では、ＣＤＲはＫａｂａｔナンバリングに従う。いくつかの実施形態では、ＣＤＲはＡｂＭナンバリングに従う。他の実施形態では、ＣＤＲはＣｈｏｔｈｉａのナンバリングに従う。他の実施形態では、ＣＤＲはコンタクトナンバリングに従う。いくつかの実施形態では、ＣＤＲはＩＭＧＴナンバリングに従う。ある種の実施形態において、抗体のＣＤＲは、種々のナンバリングシステムの組み合わせ、例えばＣｈｏｔｈｉａとの組み合わせのＫａｂａｔに従って決定され得る。ある種の実施形態において、抗体の１つ以上のＣＤＲはＫａｂａｔナンバリングに従って決定され、抗体の他のＣＤＲはＣｈｏｔｈｉａナンバリングに従って決定される。
【０５２９】
ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、さらに、本明細書において提供される抗体からの１つ以上のＦＲ領域を含む。

【０５３０】
【表３】

表27　例示的なマウスフレームワーク

	FR1	FR2	FR3	FR4
VH	配列番号 132	配列番号 138	配列番号 145	配列番号 158
VL	配列番号 160	配列番号 163	配列番号 169	配列番号 171

【０５３１】
いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、上の表２７の１つ以上のマウスフレームワーク領域を含む。
【０５３２】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１３２のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ１を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１３８のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ２を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１４５のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１５８のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ４を含む。
【０５３３】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１６０のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ１を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１６３のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ２を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１６９のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１７１のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ４を含む。
【０５３４】
いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、配列番号１３２のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ１、配列番号１３８のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ２、配列番号１４５のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ３、及び配列番号１５８のアミノ酸配列を含むＦＲＨ４を含むＶＨを含む。
【０５３５】
いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、配列番号１６０のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ１、配列番号１６３のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ２、配列番号１６９のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ３、及び配列番号１７１のアミノ酸配列を含むＦＲＬ４を含むＶＬを含む。
【０５３６】
いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、下の表２８、表２９、及び表３０のＶＨ及びＶＬ配列に含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含む。
【０５３７】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号３５のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＨ、及び配列番号４０のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＬを含む。
【０５３８】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号３５のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＨ、及び配列番号５２のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＬを含む。
【０５３９】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号３５のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＨ、及び配列番号５８のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＬを含む。

【０５４０】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号３５のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＨ、及び配列番号２００のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＬを含む。

【０５４１】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号５０のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＨ、及び配列番号４０のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＬを含む。

【０５４２】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号５０のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＨ、及び配列番号５２のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＬを含む。

【０５４３】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号５０のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＨ、及び配列番号５８のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＬを含む。

【０５４４】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号５０のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＨ、及び配列番号２００のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＬを含む。

【０５４５】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号５４のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＨ、及び配列番号４０のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＬを含む。

【０５４６】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号５４のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＨ、及び配列番号５２のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＬを含む。

【０５４７】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号５４のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＨ、及び配列番号５８のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＬを含む。

【０５４８】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号５４のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＨ、及び配列番号２００のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＬを含む。

【０５４９】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号５６のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＨ、及び配列番号４０のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＬを含む。

【０５５０】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号５６のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＨ、及び配列番号５２のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＬを含む。

【０５５１】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号５６のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＨ、及び配列番号５８のアミノ酸配列を

含むＶＬに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＬを含む。
【０５５２】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号５６のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＨ、及び配列番号２００のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＬを含む。
【０５５３】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６０のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＨ、及び配列番号４０のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＬを含む。
【０５５４】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６０のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＨ、及び配列番号５２のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＬを含む。
【０５５５】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６０のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＨ、及び配列番号５８のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＬを含む。
【０５５６】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６０のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＨ、及び配列番号２００のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＬを含む。
【０５５７】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１８１のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＨ、及び配列番号４０のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＬを含む。
【０５５８】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１８１のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＨ、及び配列番号５２のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＬを含む。
【０５５９】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１８１のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＨ、及び配列番号５８のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＬを含む。
【０５６０】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１８１のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＨ、及び配列番号２００のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＬを含む。
【０５６１】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１９０のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＨ、及び配列番号４０のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＬを含む。
【０５６２】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１９０のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＨ、及び配列番号５２のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＬを含む。
【０５６３】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１９０のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＨ、及び配列番号５８のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＬを含む。
【０５６４】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１９０のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＨ、及び配列番号２００のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＬを含む。

【０５６５】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１９２のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＨ、及び配列番号４０のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＬを含む。

【０５６６】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１９２のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＨ、及び配列番号５２のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＬを含む。

【０５６７】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１９２のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＨ、及び配列番号５８のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＬを含む。

【０５６８】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１９２のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＨ、及び配列番号２００のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＬを含む。

【０５６９】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１９４のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＨ、及び配列番号４０のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＬを含む。

【０５７０】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１９４のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＨ、及び配列番号５２のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＬを含む。

【０５７１】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１９４のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＨ、及び配列番号５８のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＬを含む。

【０５７２】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１９４のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＨ、及び配列番号２００のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＬを含む。

【０５７３】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１９６のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＨ、及び配列番号４０のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＬを含む。

【０５７４】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１９６のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＨ、及び配列番号５２のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＬを含む。

【０５７５】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１９６のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＨ、及び配列番号５８のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＬを含む。

【０５７６】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１９６のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＨ、及び配列番号２００のアミノ酸配

列を含むＶＬに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＬを含む。
【０５７７】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１９８のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＨ、及び配列番号４０のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＬを含む。
【０５７８】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１９８のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＨ、及び配列番号５２のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＬを含む。
【０５７９】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１９８のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＨ、及び配列番号５８のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＬを含む。
【０５８０】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１９８のアミノ酸配列を含むＶＨに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＨ、及び配列番号２００のアミノ酸配列を含むＶＬに含有されるＦＲのアミノ酸配列を有するＦＲを含むＶＬを含む。
【０５８１】
ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、さらに、本明細書において提供されるヒト化抗体からの１つ以上のＦＲ領域を含む。本明細書において提供されるヒト化抗体からのＦＲ領域は、下のセクション２．５においてより詳細に記載される。
【０５８２】
本明細書に記載されるフレームワーク領域は、ＣＤＲナンバリングシステムの境目に基づき決定される。換言すれば、ＣＤＲが例えばＫａｂａｔ、ＩＭＧＴ、若しくはＣｈｏｔｈｉａ、又はそれらのいずれかの組み合わせにより決定される場合には、フレームワーク領域は、Ｎ末端からＣ末端にフォーマット：ＦＲ１－ＣＤＲ１－ＦＲ２－ＣＤＲ２－ＦＲ３－ＣＤＲ３－ＦＲ４で可変領域のＣＤＲの周囲にあるアミノ酸残基である。 例えば、ＦＲ１は、例えばＫａｂａｔナンバリングシステム、ＩＭＧＴナンバリングシステム、及び／又はＣｈｏｔｈｉａナンバリングシステムにより定められるＣＤＲ１アミノ酸残基に対してＮ末端のアミノ酸残基として定められ、ＦＲ２は、例えばＫａｂａｔナンバリングシステム、ＩＭＧＴナンバリングシステム、及び／又はＣｈｏｔｈｉａナンバリングシステムにより定められるＣＤＲ１及びＣＤＲ２アミノ酸残基の間のアミノ酸残基として定められ、ＦＲ３は、例えばＫａｂａｔナンバリングシステム、ＩＭＧＴナンバリングシステム、及び／又はＣｈｏｔｈｉａナンバリングシステムにより定められるＣＤＲ２及びＣＤＲ３アミノ酸残基の間のアミノ酸残基として定められ、ＦＲ４は、例えばＫａｂａｔナンバリングシステム、ＩＭＧＴナンバリングシステム、及び／又はＣｈｏｔｈｉａナンバリングシステムにより定められるＣＤＲ３アミノ酸残基に対してＣ末端のアミノ酸残基として定められる。
【０５８３】
ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又は抗原結合断片は、下の実施例のセクションに記載されるものを包含する本明細書において提供される抗体のＶＨ及び／ＶＬ領域を含む。
【０５８４】
いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体又は抗原結合断片は、下の表２８に列挙される１つ以上のＶＨ配列を含む。
【０５８５】

【表４】

表28　例示的なマウス抗体のＶＨアミノ酸配列

重ベクターＩＤ	VH 名称	可変配列
A291	41c-VH	配列番号 35
A402	R35B9-VH	配列番号 50
A448	R35B9(Y50G57)-VH	配列番号 54
A490	R35B9(Y50A56G57)-VH	配列番号 56
A486	R35B9(A56)-VH	配列番号 60
A437	R35B9(Y50)-VH	配列番号 181
A428	R35B9(G57)-VH	配列番号 190
A435	R35B9(T28)-VH	配列番号 192
A436	R35B9(T30)-VH	配列番号 194
A438	R35B9(N54)-VH	配列番号 196
A450	41C(R28Q30R54)-VH	配列番号 198

【０５８６】

いくつかの実施形態において、ＶＨは、配列番号３５のアミノ酸配列を含む４１ｃ－ＶＨである。いくつかの実施形態において、ＶＨは、配列番号５０のアミノ酸配列を含むＲ３５Ｂ９－ＶＨである。いくつかの実施形態において、ＶＨは、配列番号５４のアミノ酸配列を含むＲ３５Ｂ９（Ｙ５０Ｇ５７）－ＶＨである。いくつかの実施形態において、ＶＨは、配列番号５６のアミノ酸配列を含むＲ３５Ｂ９（Ｙ５０Ａ５６Ｇ５７）－ＶＨである。いくつかの実施形態において、ＶＨは、配列番号６０のアミノ酸配列を含むＲ３５Ｂ９（Ａ５６）－ＶＨである。いくつかの実施形態において、ＶＨは、配列番号１８１のアミノ酸配列を含むＲ３５Ｂ９（Ｙ５０）－ＶＨである。いくつかの実施形態において、ＶＨは、配列番号１９０のアミノ酸配列を含むＲ３５Ｂ９（Ｇ５７）－ＶＨである。いくつかの実施形態において、ＶＨは、配列番号１９２のアミノ酸配列を含むＲ３５Ｂ９（Ｔ２８）－ＶＨである。いくつかの実施形態において、ＶＨは、配列番号１９４のアミノ酸配列を含むＲ３５Ｂ９（Ｔ３０）－ＶＨである。いくつかの実施形態において、ＶＨは、配列番号１９６のアミノ酸配列を含むＲ３５Ｂ９（Ｎ５４）－ＶＨである。いくつかの実施形態において、ＶＨは、配列番号１９８のアミノ酸配列を含む４１Ｃ（Ｒ２８Ｑ３０Ｒ５４）－ＶＨである。

【０５８７】

いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、下の表２９に列挙される１つ以上のＶＬ配列を含む。

【０５８８】

【表５】

表29　例示的なマウス抗体のＶＬアミノ酸配列

軽ベクターＩＤ	VL 名称	可変配列
A290	41c-VL	配列番号 40
A403	R35B9-VL	配列番号 52
A439	R35B9(H98)-VL	配列番号 58
A440	R35B9(F99)-VL	配列番号 200

【０５８９】
いくつかの実施形態において、ＶＬは、配列番号４０のアミノ酸配列を含む４１ｃ－ＶＬである。いくつかの実施形態において、ＶＬは、配列番号５２のアミノ酸配列を含むＲ３５Ｂ９－ＶＬである。いくつかの実施形態において、ＶＬは、配列番号５８のアミノ酸配列を含むＲ３５Ｂ９（Ｈ９８）－ＶＬである。いくつかの実施形態において、ＶＬは、配列番号２００のアミノ酸配列を含むＲ３５Ｂ９（Ｆ９９）－ＶＬである。
【０５９０】
なお他の実施形態において、本明細書において提供される抗体は、下の表３０からのＶＨ及び／又はＶＬを含む。
【０５９１】

【表６】

表30　例示的なマウス抗体のアミノ酸配列

抗体名称	VH	VL
A291/A290	配列番号35	配列番号40
A291/A403	配列番号35	配列番号52
A291/A439	配列番号35	配列番号58
A291/A440	配列番号35	配列番号200
A402/A290	配列番号50	配列番号40
A402/A403	配列番号50	配列番号52
A402/A439	配列番号50	配列番号58
A402/A440	配列番号50	配列番号200
A448/A290	配列番号54	配列番号40
A448/A403	配列番号54	配列番号52
A448/A439	配列番号54	配列番号58
A448/A440	配列番号54	配列番号200
A490/A290	配列番号56	配列番号40
A490/A403	配列番号56	配列番号52
A490/A439	配列番号56	配列番号58
A490/A440	配列番号56	配列番号200
A486/A290	配列番号60	配列番号40
A486/A403	配列番号60	配列番号52
A486/A439	配列番号60	配列番号58
A486/A440	配列番号60	配列番号200
A437/A290	配列番号181	配列番号40
A437/A403	配列番号181	配列番号52
A437/A439	配列番号181	配列番号58
A437/A440	配列番号181	配列番号200
A428/A290	配列番号190	配列番号40
A428/A403	配列番号190	配列番号52
A428/A439	配列番号190	配列番号58
A428/A440	配列番号190	配列番号200
A435/A290	配列番号192	配列番号40
A435/A403	配列番号192	配列番号52
A435/A439	配列番号192	配列番号58
A435/A440	配列番号192	配列番号200
A436/A290	配列番号194	配列番号40
A436/A403	配列番号194	配列番号52
A436/A439	配列番号194	配列番号58
A436/A440	配列番号194	配列番号200
A438/A290	配列番号196	配列番号40
A438/A403	配列番号196	配列番号52
A438/A439	配列番号196	配列番号58
A438/A440	配列番号196	配列番号200
A450/A290	配列番号198	配列番号40
A450/A403	配列番号198	配列番号52
A450/A439	配列番号198	配列番号58
A450/A440	配列番号198	配列番号200

【０５９２】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号３５のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号４０のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ２９１／Ａ２９０である。
【０５９３】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号３５のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号５２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ２９１／Ａ４０３である。
【０５９４】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号３５のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号５８のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ２９１／Ａ４３９である。

【０５９５】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号３５のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２００のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ２９１／Ａ４４０である。
【０５９６】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号５０のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号４０のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４０２／Ａ２９０である。
【０５９７】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号５０のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号５２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４０２／Ａ４０３である。
【０５９８】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号５０のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号５８のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４０２／Ａ４３９である。
【０５９９】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号５０のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２００のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４０２／Ａ４４０である。
【０６００】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号５４のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号４０のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４４８／Ａ２９０である。
【０６０１】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号５４のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号５２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４４８／Ａ４０３である。
【０６０２】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号５４のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号５８のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４４８／Ａ４３９である。
【０６０３】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号５４のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２００のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４４８／Ａ４４０である。
【０６０４】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号５６のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号４０のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４９０／Ａ２９０である。
【０６０５】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号５６のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号５２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４９０／Ａ４０３である。
【０６０６】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号５６のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号５８のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４９０／Ａ４３９である。
【０６０７】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号５６のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２００のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４９０／Ａ４４０である。
【０６０８】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６０のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号４０のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４８６／Ａ２９０である。
【０６０９】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６０のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号５２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４８６／Ａ４０３である。
【０６１０】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６０のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号５８のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４８６／Ａ４３９である。
【０６１１】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６０のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び

配列番号２００のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４８６／Ａ４４０である。
【０６１２】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１８１のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号４０のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４３７／Ａ２９０である。
【０６１３】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１８１のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号５２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４３７／Ａ４０３である。
【０６１４】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１８１のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号５８のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４３７／Ａ４３９である。
【０６１５】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１８１のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２００のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４３７／Ａ４４０である。
【０６１６】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１９０のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号４０のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４２８／Ａ２９０である。
【０６１７】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１９０のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号５２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４２８／Ａ４０３である。
【０６１８】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１９０のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号５８のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４２８／Ａ４３９である。
【０６１９】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１９０のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２００のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４２８／Ａ４４０である。
【０６２０】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１９２のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号４０のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４３５／Ａ２９０である。
【０６２１】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１９２のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号５２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４３５／Ａ４０３である。
【０６２２】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１９２のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号５８のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４３５／Ａ４３９である。
【０６２３】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１９２のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２００のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４３５／Ａ４４０である。
【０６２４】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１９４のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号４０のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４３６／Ａ２９０である。
【０６２５】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１９４のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号５２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４３６／Ａ４０３である。
【０６２６】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１９４のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号５８のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４３６／Ａ４３９である。
【０６２７】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１９４のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２００のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４３６／Ａ４４０である。
【０６２８】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１９６のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号４０のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４３８／Ａ２９０である。
【０６２９】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１９６のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号５２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４３８／Ａ４０３である。
【０６３０】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１９６のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号５８のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４３８／Ａ４３９である。
【０６３１】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１９６のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２００のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４３８／Ａ４４０である。
【０６３２】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１９８のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号４０のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５０／Ａ２９０である。
【０６３３】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１９８のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号５２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５０／Ａ４０３である。
【０６３４】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１９８のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号５８のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５０／Ａ４３９である。
【０６３５】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１９８のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２００のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５０／Ａ４４０である。
【０６３６】
なお別の態様では、本明細書において、上に記載されている抗体又はその抗原結合断片の１つと競合する抗体が提供される。かかる抗体はまた、上述の抗体の１つと同じエピトープ、又はオーバーラップするエピトープに結合し得る。上述の抗体と競合又は同じエピトープと結合する抗体及び断片は、類似の機能特性を示すと予想される。例示される抗原結合タンパク質及び断片は、本明細書において提供される配列表及び表２６～３５のものを包含する本明細書において提供されるＶＨ領域、ＶＬ領域、及びＣＤＲを有するものを包含する。
【０６３７】
ある種の実施形態において、本明細書に記載される抗体又はその抗原結合断片は、下の実施例のセクションに記載される例示的抗体を包含する上に記載されている抗体に対して相対的にある種のパーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含む。
【０６３８】
２つの配列（例えば、アミノ酸配列又は核酸配列）間のパーセントの同一性の決定は、数学的アルゴリズムを用いて達成され得る。２つの配列の比較のために利用される数学的アルゴリズムの好ましい非限定的な例は、Ｋａｒｌｉｎ ａｎｄ Ａｌｔｓｃｈｕｌ，１９９３，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．９０：５８７３ ５８７７の通り改変されたＫａｒｌｉｎ ａｎｄ Ａｌｔｓｃｈｕｌ，１９９０，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ ８７：２２６４ ２２６８のアルゴリズムである。かかるアルゴリズムはＡｌｔｓｃｈｕｌ ｅｔ ａｌ．，１９９０，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２１５：４０３のＮＢＬＡＳＴ及びＸＢＬＡＳＴプログラムに組み込まれている。本明細書に記載される核酸分子に相同なヌクレオチド配列を得るためには、ＢＬＡＳＴヌクレオチド検索が、例えばスコア＝１００、ワード長＝１２に設定されたＮＢＬＡＳＴヌクレオチドプログラムパラメータによって行われ得る。本明細書に記載されるタンパク質分子に相同なアミノ酸配列を得るためには、ＢＬＡＳＴタンパク質検索が、例えばスコア５０、ワード長＝３に設定されたＸＢＬＡＳＴプログラムパラメータによって行われ得る。比較目的のためにギャップ付きアライメントを得るためには、Ｇａｐｐｅｄ ＢＬＡＳＴが、

Ａｌｔｓｃｈｕｌ ｅｔ ａｌ．，１９９７，Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．２５：３３８９ ３４０２に記載される通り利用され得る。代替的には、分子間の遠い関係を検出する反復検索を行うために、ＰＳＩ ＢＬＡＳＴが用いられ得る（Ｉｄ．）。ＢＬＡＳＴ、Ｇａｐｐｅｄ ＢＬＡＳＴ、及びＰＳＩ Ｂｌａｓｔプログラムを利用するときには、それぞれのプログラムの（例えば、ＸＢＬＡＳＴ及びＮＢＬＡＳＴの）デフォルトパラメータが用いられ得る（例えば、ワールドワイドウェブ上の国立生物工学情報センター（ＮＣＢＩ）ｎｃｂｉ．ｎｌｍ．ｎｉｈ．ｇｏｖを参照）。配列の比較のために利用される数学的アルゴリズムの別の好ましい非限定的な例は、Ｍｙｅｒｓ ａｎｄ Ｍｉｌｌｅｒ，１９８８，ＣＡＢＩＯＳ ４：１１ １７のアルゴリズムである。かかるアルゴリズムは、ＧＣＧ配列アライメントソフトウェアパッケージの一部であるＡＬＩＧＮプログラム（バージョン２．０）に組み込まれる。アミノ酸配列を比較するためにＡＬＩＧＮプログラムを利用するときには、ＰＡＭ１２０重み残基表、ギャップ長ペナルティー１２、及びギャップペナルティー４が用いられ得る。

【０６３９】

２つの配列間のパーセントの同一性は、ギャップを許すことあり又はなしに、上に記載されているものに類似の技術を用いて決定され得る。パーセントの同一性を計算する際に、典型的には、厳密なマッチのみがカウントされる。

【０６４０】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号３５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号４０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０６４１】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号３５に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号４０に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０６４２】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号３５に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号４０に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０６４３】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号３５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号５２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０６４４】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号３５に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５

％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号５２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０６４５】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号３５に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号５２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０６４６】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号３５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号５８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０６４７】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号３５に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号５８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０６４８】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号３５に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号５８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０６４９】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号３５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号２００のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０６５０】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号３５に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２００に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ

１４に免疫特異的に結合する。
【０６５１】
ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号３５に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２００に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。
【０６５２】
ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号５０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号４０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。
【０６５３】
ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号５０に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号４０に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。
【０６５４】
ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号５０に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号４０に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。
【０６５５】
ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号５０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号５２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。
【０６５６】
ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号５０に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号５２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。
【０６５７】
ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は

、配列番号５０に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号５２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０６５８】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号５０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号５８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０６５９】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号５０に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号５８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０６６０】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号５０に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号５８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０６６１】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号５０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号２００のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０６６２】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号５０に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２００に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０６６３】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号５０に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２００に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少

なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０６６４】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号５４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号４０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０６６５】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号５４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号４０に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０６６６】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号５４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号４０に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０６６７】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号５４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号５２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０６６８】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号５４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号５２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０６６９】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号５４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号５２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０６７０】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号５４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号５８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０６７１】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号５４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号５８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０６７２】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号５４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号５８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０６７３】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号５４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号２００のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０６７４】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号５４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２００に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０６７５】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号５４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２００に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０６７６】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号５６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或

いは配列番号４０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０６７７】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号５６に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号４０に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０６７８】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号５６に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号４０に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０６７９】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号５６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号５２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０６８０】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号５６に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号５２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０６８１】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号５６に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号５２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０６８２】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号５６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号５８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０６８３】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号５６に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号５８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０６８４】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号５６に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号５８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０６８５】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号５６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号２００のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０６８６】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号５６に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２００に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０６８７】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号５６に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２００に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０６８８】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号４０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０６８９】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６０に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣ

ＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号４０に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０６９０】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６０に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号４０に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０６９１】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号５２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０６９２】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６０に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号５２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０６９３】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６０に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号５２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０６９４】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号５８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０６９５】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６０に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号５８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０６９６】
ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６０に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号５８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。
【０６９７】
ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号２００のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。
【０６９８】
ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６０に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２００に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。
【０６９９】
ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６０に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２００に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。
【０７００】
ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１８１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号４０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。
【０７０１】
ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１８１に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号４０に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。
【０７０２】
ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１８１に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、

少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号４０に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０７０３】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１８１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号５２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０７０４】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１８１に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号５２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０７０５】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１８１に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号５２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０７０６】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１８１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号５８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０７０７】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１８１に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号５８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０７０８】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１８１に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号５８に含

有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０７０９】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１８１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号２００のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０７１０】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１８１に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２００に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０７１１】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１８１に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２００に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０７１２】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号４０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０７１３】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９０に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号４０に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０７１４】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９０に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号４０に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフ

レームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０７１５】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号５２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０７１６】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９０に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号５２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０７１７】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９０に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号５２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０７１８】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号５８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０７１９】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９０に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号５８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０７２０】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９０に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号５８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０７２１】
ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号２００のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。
【０７２２】
ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９０に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２００に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。
【０７２３】
ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９０に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２００に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。
【０７２４】
ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号４０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。
【０７２５】
ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号４０に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。
【０７２６】
ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号４０に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。
【０７２７】
ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は

、配列番号１９２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号５２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０７２８】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号５２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０７２９】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号５２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０７３０】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号５８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０７３１】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号５８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０７３２】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号５８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０７３３】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／

或いは配列番号２００のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０７３４】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２００に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０７３５】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２００に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０７３６】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号４０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０７３７】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号４０に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０７３８】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号４０に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０７３９】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号５２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み

、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。
【０７４０】
ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号５２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。
【０７４１】
ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号５２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。
【０７４２】
ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号５８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。
【０７４３】
ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号５８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。
【０７４４】
ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号５８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。
【０７４５】
ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号２００のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。
【０７４６】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２００に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０７４７】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２００に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０７４８】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号４０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０７４９】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９６に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号４０に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０７５０】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９６に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号４０に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０７５１】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号５２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０７５２】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９６に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８

５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号５２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０７５３】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９６に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号５２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０７５４】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号５８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０７５５】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９６に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号５８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０７５６】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９６に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号５８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０７５７】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号２００のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０７５８】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９６に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２００に含有されるＣＤＲのアミノ酸配

列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０７５９】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９６に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２００に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０７６０】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号４０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０７６１】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号４０に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０７６２】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号４０に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０７６３】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号５２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０７６４】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号５２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ

１４に免疫特異的に結合する。
【０７６５】
ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号５２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。
【０７６６】
ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号５８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。
【０７６７】
ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号５８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。
【０７６８】
ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号５８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。
【０７６９】
ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号２００のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。
【０７７０】
ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２００に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。
【０７７１】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１９８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２００に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０７７２】

２．２　ポリクローナル抗体

本開示の抗体は、ポリクローナル抗体を含み得る。ポリクローナル抗体を調製する方法は、当業者に公知である。ポリクローナル抗体は、哺乳類において、例えば、免疫化物質及び所望の場合にはアジュバントの１つ以上の注射により生じさせられ得る。典型的には、免疫化物質及び／又はアジュバントは、複数の皮下又は腹腔内注射により哺乳類に注射されるであろう。免疫化薬剤は、Ｆｎ１４ポリペプチド又はその融合タンパク質を包含し得る。免疫化物質を、免疫化される哺乳類において免疫原性であることが公知のタンパク質にコンジュゲートされていること、又はタンパク質及び１つ以上のアジュバントによって哺乳類を免疫化することが有用であり得る。かかる免疫原性タンパク質の例は、キーホールリンペットヘモシアニン、血清アルブミン、ウシチログロブリン、及び大豆トリプシンインヒビターを包含するが、これらに限定されない。使用され得るアジュバントの例は、Ｒｉｂｉ、ＣｐＧ、ポリ（Ｉ：Ｃ）、フロイント完全アジュバント、及びＭＰＬ－ＴＤＭアジュバント（モノホスホリル脂質Ａ、合成トレハロースジコリノミコレート）を包含する。免疫化プロトコールは、過度の実験作業を行うことなく、当業者により選択され得る。それから、哺乳類は採血され、血清が抗Ｆｎ１４抗体力価についてアッセイされ得る。所望の場合には、哺乳類は、抗体力価が増大するか又はプラトーになるまでブーストされ得る。加えて又は代替的に、リンパ球は、下に記載される通り、融合、及びハイブリドーマからのモノクローナル抗体の調製のために、免疫化された動物から得られ得る。

【０７７３】

２．３　モノクローナル抗体

本開示の抗体は、代替的には、モノクローナル抗体であり得る。モノクローナル抗体は、Ｋｏｈｌｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，１９７５，Ｎａｔｕｒｅ　２５６：４９５－９７により最初に記載されたハイブリドーマ法を用いて作られ得るか、又は組み換えＤＮＡ法により作られ得る（例えば、米国特許第４，８１６，５６７号明細書を参照）。

【０７７４】

ハイブリドーマ法においては、マウス又は他の適当な宿主動物、例えばハムスターが、上に記載されている通り免疫化されて、免疫化に用いられるタンパク質に特異的に結合する抗体を産生するか又は産生することができるリンパ球を誘起する。代替的には、リンパ球はインビトロで免疫化され得る。免疫化後に、リンパ球が単離され、それから、ポリエチレングリコールなどの好適な融合剤を用いて骨髄腫細胞株と融合させられて、ハイブリドーマ細胞を形成する（Ｇｏｄｉｎｇ，Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ　Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ　ａｎｄ　Ｐｒａｃｔｉｃｅ　５９－１０３　（１９８６））。

【０７７５】

このように調製されたハイブリドーマ細胞は、好適な培養培地に播種され、成長させられる。これは、ある種の実施形態においては、未融合の親の骨髄腫細胞（融合パートナーともまた言われる）の成長又は生残を阻害する１つ以上の物質を含有する。例えば、親の骨髄腫細胞が酵素のヒポキサンチングアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ（ＨＧＰＲＴ又はＨＰＲＴ）を欠く場合には、ハイブリドーマの選択培養培地は、典型的には、ヒポキサンチン、アミノプテリン、及びチミジンを包含するであろう（ＨＡＴ培地）。これはＨＧＰＲＴ欠損細胞の成長を抑制する。

【０７７６】

例示的な融合パートナー骨髄腫細胞は、効率的に融合し、選択された抗体産生細胞による抗体の安定な高レベル産生を支持し、未融合の親細胞以外を選択する選択培地に感受性であるものである。例示的な骨髄腫細胞株は、ネズミ骨髄腫株、例えばＳＰ－２及び誘導体、例えばＡｍｅｒｉｃａｎ Ｔｙｐｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ（マナサス、ＶＡ）から入手可能なＸ６３－Ａｇ８－６５３細胞、並びにＳａｌｋ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ Ｃｅｌｌ Ｄｉｓｔｒｉｂｕｔｉｏｎ Ｃｅｎｔｅｒ（サンディエゴ、ＣＡ）から入手可能なＭＯＰＣ－２１及びＭＰＣ－１１マウス腫瘍に由来するものである。ヒト骨髄腫及びマウス－ヒトヘテロミエローマ細胞株もまた、ヒトモノクローナル抗体の産生のために記載されている（Ｋｏｚｂｏｒ，１９８４，Ｉｍｍｕｎｏｌ．１３３：３００１－０５；及びＢｒｏｄｅｕｒ ｅｔ ａｌ．，１９８７，Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｐｒｏｄｕｃｔｉｏｎ Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ ５１－６３）。

【０７７７】

ハイブリドーマ細胞が成長している培養培地は、抗原を指向するモノクローナル抗体の産生についてアッセイされる。ハイブリドーマ細胞により産生されるモノクローナル抗体の結合特異性は、免疫沈降によって又はＲＩＡ若しくはＥＬＩＳＡなどのインビトロ結合アッセイによって決定される。モノクローナル抗体の結合親和性は、例えばＭｕｎｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，１９８０，Ａｎａｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．１０７：２２０－３９に記載されているスキャッチャード分析により決定され得る。

【０７７８】

ひとたび所望の特異性、親和性、及び／又は活性の抗体を産生するハイブリドーマ細胞が同定されると、クローンは、限界希釈法によりサブクローニングされ、標準的な方法により成長させられ得る（Ｇｏｄｉｎｇ，上記）。この目的に好適な培養培地は、例えば、ＤＭＥＭ又はＲＰＭＩ－１６４０培地を包含する。加えて、ハイブリドーマ細胞は、例えばマウスへの細胞のｉ．ｐ．注射による動物の腹水腫瘍としてインビボで成長させられ得る。

【０７７９】

サブクローンにより分泌されるモノクローナル抗体は、好適には、培養培地、腹水、又は血清から、従来の抗体精製手続き、例えば、例えばアフィニティークロマトグラフィー（例えば、プロテインＡ又はプロテインＧセファロースを用いる）又はイオン交換クロマトグラフィー、ヒドロキシルアパタイトクロマトグラフィー、ゲル電気泳動、透析などによって分離される。

【０７８０】

モノクローナル抗体をコードするＤＮＡは、従来の手続きを用いて（例えば、ネズミ抗体の重鎖及び軽鎖をコードする遺伝子に特異的に結合することができるオリゴヌクレオチドプローブを用いることにより）難なく単離され、シーケンシングされる。ハイブリドーマ細胞は、かかるＤＮＡの供給源としての用をなし得る。ひとたび単離されると、ＤＮＡは発現ベクター上に置かれ得、これらが、それから、例えば、さもなければ抗体タンパク質を産生しないＥ．ｃｏｌｉ細胞、サルＣＯＳ細胞、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞、又は骨髄腫細胞などの宿主細胞にトランスフェクションされて、組み換え宿主細胞においてモノクローナル抗体の合成を得る。抗体をコードするＤＮＡの細菌における組み換え発現についての総説記事は、Ｓｋｅｒｒａ ｅｔ ａｌ．，１９９３，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎｉｏｎ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌ．５：２５６－６２及びＰｌｕｃｋｔｈｕｎ，１９９２，Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｒｅｖｓ．１３０：１５１－８８を包含する。

【０７８１】

いくつかの実施形態では、Ｆｎ１４エピトープに結合する抗体は、ストリンジェントな条件下で（例えば、約４５℃での６Ｘ塩化ナトリウム／クエン酸ナトリウム（ＳＳＣ）中のフィルターに結合したＤＮＡへのハイブリダイゼーション、次に約５０～６５℃での０．２Ｘ ＳＳＣ／０．１％ ＳＤＳによる１つ以上の洗浄）、高度にストリンジェントな条件下で（例えば、約４５℃での６Ｘ ＳＳＣ中のフィルターに結合した核酸へのハイブリ

ダイゼーション、次に約６８℃での０．１Ｘ　ＳＳＣ／０．２％　ＳＤＳ　による１つ以上の洗浄）、又は当業者に公知である他のストリンジェントなハイブリダイゼーション条件下で、（１）本明細書に記載されるＶＨ及び／又はＶＬドメインのいずれか１つをコードするヌクレオチド配列の相補物にハイブリダイゼーションするヌクレオチド配列によってコードされるＶＨドメインのアミノ酸配列及び／又はＶＬドメインのアミノ酸配列を含む。例えば、Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ　ｉｎ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ　Ｖｏｌ．Ｉ，６．３．１－６．３．６及び２．１０．３　（Ａｕｓｕｂｅｌ　ｅｔ　ａｌ．ｅｄｓ．，１９８９）を参照。

【０７８２】

いくつかの実施形態において、Ｆｎ１４エピトープに結合する抗体は、ストリンジェントな条件下で（例えば、約４５℃での６Ｘ　ＳＳＣ中のフィルターに結合したＤＮＡへのハイブリダイゼーション、次に約５０～６５℃での０．２Ｘ　ＳＳＣ／０．１％　ＳＤＳによる１つ以上の洗浄）、高度にストリンジェントな条件下で（例えば、約４５℃での６ＸＳＳＣ中のフィルターに結合した核酸へのハイブリダイゼーション、次に約６８℃での０．１Ｘ　ＳＳＣ／０．２％　ＳＤＳによる１つ以上の洗浄）、又は当業者に公知である他のストリンジェントなハイブリダイゼーション条件下で、本明細書で提供される配列表に図示されるＶＨ　ＣＤＲ及び／又はＶＬ　ＣＤＲのいずれか１つをコードするヌクレオチド配列の相補物にハイブリダイゼーションするヌクレオチド配列によってコードされるＶＨ　ＣＤＲのアミノ酸配列又はＶＬ　ＣＤＲのアミノ酸配列を含む（例えばＡｕｓｕｂｅｌ　ｅｔ　ａｌ．，上記を参照）。

【０７８３】

さらなる実施形態において、モノクローナル抗体又は抗体断片は、例えばＡｎｔｉｂｏｄｙ　Ｐｈａｇｅ　Ｄｉｓｐｌａｙ：　Ｍｅｔｈｏｄｓ　ａｎｄ　Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ（Ｏ’Ｂｒｉｅｎ　ａｎｄ　Ａｉｔｋｅｎ　ｅｄｓ．，２００２）に記載されている技術を用いて生成された抗体ファージライブラリーから単離され得る。ファージディスプレイ法において、抗体の機能ドメインは、それらをコードするポリヌクレオチド配列を運ぶファージ粒子の表面上に提示される。本明細書に記載される抗体を作るために用いられ得るファージディスプレイ法の例は、Ｂｒｉｎｋｍａｎ　ｅｔ　ａｌ．，１９９５，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ　１８２：４１－５０；Ａｍｅｓ　ｅｔ　ａｌ．，１９９５，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ　１８４：１７７－１８６；Ｋｅｔｔｌｅｂｏｒｏｕｇｈ　ｅｔ　ａｌ．，１９９４，Ｅｕｒ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２４：９５２－９５８；Ｐｅｒｓｉｃ　ｅｔ　ａｌ．，１９９７，Ｇｅｎｅ　１８７：９－１８；Ｂｕｒｔｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，１９９４，Ａｄｖａｎｃｅｓ　ｉｎ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ　５７：１９１－２８０；ＰＣＴ出願番号ＰＣＴ／ＧＢ９１／Ｏ１１３４；国際公開第９０／０２８０９号、国際公開第９１／１０７３７号、国際公開第９２／０１０４７号、国際公開第９２／１８６１９号、国際公開第９３／１１２３６号、国際公開第９５／１５９８２号、国際公開第９５／２０４０１号、及び国際公開第９７／１３８４４号；並びに米国特許第番号５，６９８，４２６、５，２２３，４０９、５，４０３，４８４、５，５８０，７１７、５，４２７，９０８、５，７５０，７５３、５，８２１，０４７、５，５７１，６９８、５，４２７，９０８、５，５１６，６３７、５，７８０，２２５、５，６５８，７２７、５，７３３，７４３、及び５，９６９，１０８号明細書に開示されているものを包含する。

【０７８４】

原則として、合成抗体クローンは、ファージコートタンパク質に融合した抗体可変領域（Ｆｖ）の種々の断片を提示するファージを含有するファージライブラリーをスクリーニングすることにより選択される。かかるファージライブラリーは、所望の抗原に対してスクリーニングされる。所望の抗原に結合することができるＦｖ断片を発現するクローンは、抗原に吸着され、それゆえに、ライブラリー中の非結合クローンから分離される。それから、結合クローンは抗原から溶離され、抗原吸着／溶離の追加サイクルによりさらに濃縮され得る。

【０７８５】

可変ドメインは、ＶＨ及びＶＬが短いフレキシブルなペプチドによって共有結合的に連結されている一本鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）断片として、又はそれらがそれぞれ定常ドメインに融合されかつ非共有結合的に相互作用するＦａｂ断片としてどちらかで、例えばＷｉｎｔｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，１９９４，Ａｎｎ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１２：４３３－５５に記載されている通り、ファージによって機能的に提示され得る。

【０７８６】

ＶＨ及びＶＬ遺伝子のレパートリーは、ＰＣＲにより別途にクローニング及びランダムにファージライブラリーに組み換えられ得る。これらは、それから、Ｗｉｎｔｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，上記に記載されている通り抗原結合クローンについて検索され得る。免疫化された供給源からのライブラリーは、ハイブリドーマを構築するという要求なしに、免疫原に対する高親和性の抗体を提供する。代替的には、ナイーブなレパートリーは、Ｇｒｉｆｆｉｔｈｓ　ｅｔ　ａｌ．，１９９３，ＥＭＢＯ　Ｊ　１２：７２５－３４により記載されている通り、いずれかの免疫化なしで、広範囲の非自己抗原及び自己抗原に対するヒト抗体の単一供給源を提供するようにもまたクローニングされ得る。最終的に、ナイーブなライブラリーは、例えばＨｏｏｇｅｎｂｏｏｍ　ａｎｄ　Ｗｉｎｔｅｒ，１９９２，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２２７：３８１－８８に記載されている通り、幹細胞からの未再構築のＶ遺伝子セグメントをクローニングすることと、ランダム配列を含有するＰＣＲプライマーを用いて高度に可変なＣＤＲ３領域をコードしインビトロで再構成を達成することによって合成的にもまた作られ得る。

【０７８７】

ライブラリーのスクリーニングは、当分野で公知の種々の技術により達成され得る。例えば、Ｆｎ１４（例えば、Ｆｎ１４ポリペプチド、断片、又はエピトープ）が、吸着プレートのウェルをコーティングするために用いられ得るか、吸着プレートに付着させられるか若しくはセルソーティングに用いられる宿主細胞上に発現され得るか、ストレプトアビジンコーティングビーズによる捕捉のためにビオチンに結合され得るか、又はディスプレイライブラリーをパニングするためのいずれかの他の方法に用いられ得る。ゆっくりした解離動態（例えば、良好な結合親和性）を有する抗体のセレクションは、Ｂａｓｓ　ｅｔ　ａｌ．，１９９０，Ｐｒｏｔｅｉｎｓ　８：３０９－１４及び国際公開第９２／０９６９０号に記載されている長い洗浄及び１価ファージディスプレイの使用によって、並びにＭａｒｋｓ　ｅｔ　ａｌ．，１９９２，Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ　１０：７７９－８３に記載されている抗原の低いコーティング密度の使用によって促進され得る。

【０７８８】

抗Ｆｎ１４抗体は、目当てのファージクローンをセレクションするための好適な抗原スクリーニング手続きを設計すること、次に、目当てのファージクローンからのＶＨ及び／若しくはＶＬ配列（例えばＦｖ配列）又はＶＨ及びＶＬ配列からの種々のＣＤＲ配列とＫａｂａｔ　ｅｔ　ａｌ．，上記に記載されている好適な定常領域（例えばＦｃ）配列とを用いた全長抗体クローンの構築により、得られ得る。

【０７８９】

本明細書に記載される抗体はまた、例えば、キメラ抗体を包含し得る。キメラ抗体は、抗体の異なる部分が異なる免疫グロブリン分子に由来する分子である。例えば、キメラ抗体は、ヒト抗体の定常領域に融合したマウス又はラットモノクローナル抗体の可変領域を含有し得る。キメラ抗体を産生するための方法は、当分野で公知である。例えば、Ｍｏｒｒｉｓｏｎ，１９８５，Ｓｃｉｅｎｃｅ　２２９：１２０２；Ｏｉ　ｅｔ　ａｌ．，１９８６，ＢｉｏＴｅｃｈｎｉｑｕｅｓ　４：２１４；Ｇｉｌｌｉｅｓ　ｅｔ　ａｌ．，１９８９，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ　１２５：１９１－２０２；並びに米国特許第５，８０７，７１５、４，８１６，５６７、４，８１６，３９７、及び６，３３１，４１５号明細書を参照。

【０７９０】

本明細書に記載されるものなどの技術を用いて産生される抗体又は抗原結合断片は、標準的な周知の技術を用いて単離され得る。例えば、抗体又は抗原結合断片は、例えば培養

培地、腹水、血清、細胞ライセート、合成反応材料、又は同類から、従来の免疫グロブリン精製手続き、例えば、例えばプロテインＡセファロース、ヒドロキシルアパタイトクロマトグラフィー、ゲル電気泳動、透析、又はアフィニティークロマトグラフィーにより、好適に分離され得る。本明細書において用いられる「単離された」又は「精製された」抗体は、抗体が由来する細胞若しくは組織供給源からの細胞材料若しくは他のタンパク質を実質的に不含であるか、又は化学的に合成されるときには化学的前駆体若しくは他の化学物質を実質的に不含である。

【０７９１】

いくつかの特定の実施形態において、モノクローナル抗体は、下の実施例のセクションに例示される方法を用いて生成される。いくつかの特定の実施形態において、ハイブリドーマは、下の実施例のセクションにおいて例示される方法を用いて生成される。いくつかの特定の実施形態において、キメラ抗体は、下の実施例のセクションに例示される方法を用いて生成される。

【０７９２】

２．４　抗体断片

本開示は、Ｆｎ１４に結合する抗体及び抗体断片を提供する。ある種の状況においては、丸ごとの抗体よりもむしろ抗体断片を用いる利点がある。断片のより小さいサイズは、迅速なクリアランスを許し、細胞、組織、又は器官への改善されたアクセスに至り得る。ある種の抗体断片の総説はＨｕｄｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，２００３，Ｎａｔｕｒｅ　Ｍｅｄ．９：１２９－３４を参照。

【０７９３】

抗体断片の産生のために、種々の技術が開発されている。従来、これらの断片は、インタクトな抗体のタンパク質加水分解的な消化に由来した（例えば、Ｍｏｒｉｍｏｔｏ　ｅｔ　ａｌ．，１９９２，Ｊ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｍｅｔｈｏｄｓ　２４：１０７－１７；及びＢｒｅｎｎａｎ　ｅｔ　ａｌ．，１９８５，Ｓｃｉｅｎｃｅ　２２９：８１－８３を参照）。しかしながら、これらの断片は今では組み換え宿主細胞により直接産生され得る。Ｆａｂ、Ｆｖ、及びｓｃＦｖ抗体断片は全て、Ｅ．ｃｏｌｉ又は酵母細胞によって発現および分泌され得、それゆえに大量のこれらの断片の簡単な産生を許す。抗体断片は、上で論じられている抗体ファージライブラリーから単離され得る。代替的には、Ｆａｂ’－ＳＨ断片がＥ．ｃｏｌｉから直接回収され、化学的にカップリングされてＦ（ａｂ’）２断片を形成し得る（Ｃａｒｔｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，１９９２，Ｂｉｏ／Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　１０：１６３－６７）。別のアプローチに従うと、Ｆ（ａｂ’）２断片は、組み換え宿主細胞培養物から直接単離され得る。サルベージ受容体結合エピトープ残基を含む増大したインビボ半減期を有するＦａｂ及びＦ（ａｂ’）２断片は、例えば米国特許第５，８６９，０４６号明細書に記載されている。抗体断片の産生のための他の技術は、当業者に明らかであろう。ある種の実施形態において、抗体は１本鎖Ｆｖ断片（ｓｃＦｖ）である（例えば、国際公開第９３／１６１８５号；米国特許第５，５７１，８９４及び５，５８７，４５８号明細書を参照）。Ｆｖ及びｓｃＦｖは、定常領域を欠いたインタクトな結合部位を有する；それゆえに、それらは、インビボ使用中の縮減された非特異的結合にとって好適であり得る。ｓｃＦｖ融合タンパク質は、ｓｃＦｖのアミノ末端又はカルボキシ末端どちらかにおけるエフェクタータンパク質の融合を生むように構築され得る（例えば、Ｂｏｒｒｅｂａｅｃｋ　ｅｄ．，上記を参照）。抗体断片はまた、例えば、上で引用された参照に記載される通り、「リニア抗体」であり得る。かかるリニア抗体は、単一特異性又は多重特異性、例えば二重特異性であり得る。

【０７９４】

より小さい抗体由来の結合構造は、単一可変ドメイン抗体（ｓｄＡｂ）ともまた称される別途の可変ドメイン（Ｖドメイン）である。ある種の型の生物、ラクダ科動物及び軟骨魚は、それらの免疫系の一部としてＦｃと同等のドメイン構造上にマウントされた高親和性の単一Ｖ様ドメインを所有する（Ｗｏｏｌｖｅｎ　ｅｔ　ａｌ．，１９９９，Ｉｍｍｕｎｏｇｅｎｅｔｉｃｓ　５０：９８－１０１；及びＳｔｒｅｌｔｓｏｖ　ｅｔ　ａｌ．，２０

０４，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ．１０１：１２４４４－４９）。Ｖ様ドメイン（ラクダ科動物ではＶｈＨ、サメではＶ－ＮＡＲと呼ばれる）は典型的には長い表面ループを提示し、これは標的抗原のキャビティの入り込みを許す。それらはまた、疎水性表面パッチをマスキングすることにより、単離されたＶＨドメインを安定化する。

【０７９５】

これらのＶｈＨ及びＶ－ＮＡＲドメインは、ｓｄＡｂを操作するために用いられている。ヒトＶドメインバリアントは、ファージライブラリーからの選択、及び安定な高結合のＶＬ及びＶＨ由来ドメインをもたらした他のアプローチを用いて設計されている。

【０７９６】

本明細書において提供される抗体は、免疫グロブリン分子、及び免疫グロブリン分子の免疫学的に活性な部分、例えば、Ｆｎ１４エピトープに結合する抗原結合部位を含有する分子を包含するが、これらに限定されない。本明細書において提供される免疫グロブリン分子は、免疫グロブリン分子のいずれかのクラス（例えば、ＩｇＧ、ＩｇＥ、ＩｇＭ、ＩｇＤ、及びＩｇＡ）又はいずれかのサブクラス（例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＡ１、及びＩｇＡ２）であり得る。

【０７９７】

抗体のバリアント及び誘導体は、Ｆｎ１４エピトープに結合する能力を保持する抗体の機能的な断片を包含する。例示的な機能的な断片は、Ｆａｂ断片（例えば、抗原結合ドメインを含有し、かつジスルフィド結合により橋渡しされた軽鎖及び重鎖の一部を含む抗体断片）；Ｆａｂ’（例えば、Ｆａｂを含む単一の抗原結合ドメインと重鎖からヒンジ領域の追加の部分とを含有する抗体断片）；Ｆ（ａｂ’）２（例えば、重鎖のヒンジ領域において鎖間ジスルフィド結合により繋がった２つのＦａｂ’分子；Ｆａｂ’分子は、同じか又は異なるエピトープを指向し得る）；２重特異性Ｆａｂ（例えば、それぞれが異なるエピトープを指向し得る２つの抗原結合ドメインを有するＦａｂ分子）；ｓｃＦｖとしてもまた公知の可変領域を含む一本鎖（例えば、抗体の単一の軽鎖及び重鎖の可変の抗原結合決定領域が１０～２５アミノ酸の鎖により一緒に連結されている）；ジスルフィド連結されたＦｖ又はｄｓＦｖ（例えば、抗体の単一の軽鎖及び重鎖の可変の抗原結合決定領域がジスルフィド結合により一緒に連結されている）；ラクダ化ＶＨ（例えば、ＶＨインターフェースのいくつかのアミノ酸が天然に存在するラクダ抗体の重鎖に見いだされるものである、抗体の単一の重鎖の可変の抗原結合決定領域）；二重特異性ｓｃＦｖ（例えば、それぞれが異なるエピトープを指向し得る２つの抗原結合ドメインを有するｓｃＦｖ又はｄｓＦＶ分子）；ダイアボディ（例えば、二量体化したｓｃＦｖ。第１のｓｃＦｖのＶＨドメインが第２のｓｃＦｖのＶＬドメインとアセンブリし、かつ第１のｓｃＦｖ のＶＬドメインが第２のｓｃＦｖのＶＨ ドメインとアセンブリするときに形成される；ダイアボディの２つの抗原結合ドメインは同じか又は異なるエピトープを指向し得る）；トリアボディ（例えば、三量体化したｓｃＦｖ。ダイアボディに類似の様式で形成されるが、３つの抗原結合ドメインが単一の複合体上に作り出される；３つの抗原結合ドメインは同じか又は異なるエピトープを指向し得る）；並びにテトラボディ（例えば、四量体化したｓｃＦｖ。ダイアボディに類似の様式で形成されるが、４つの抗原結合ドメインが単一の複合体上に作り出される；４つの抗原結合ドメインは同じか又は異なるエピトープを指向し得る）を包含する。

【０７９８】

２．５ ヒト化抗体

本明細書に記載される抗体は、例えば、ヒト化抗体、例えば脱免疫化又はコンポジットヒト抗体を包含し得る。

【０７９９】

ヒト化抗体は、ヒトフレームワーク領域及びヒト定常領域配列を含み得る。例えば、ヒト化抗体はヒト定常領域配列を含み得る。ある種の実施形態において、ヒト化抗体は、ＩｇＭ、ＩｇＧ、ＩｇＤ、ＩｇＡ、及びＩｇＥを包含するいずれかのクラスの免疫グロブリン、並びにＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、及びＩｇＧ４を包含するいずれかのアイソタ

イプ（例えば、ＩｇＧ４及びＩｇＧ４ヌルボディのバリアント）から選択され得る。ある種の実施形態において、ヒト化抗体は、カッパ又はラムダ軽鎖定常配列を含み得る。

【０８００】

ヒト化抗体は、当分野で公知の種々の技術を用いて産生され得る。ＣＤＲグラフティング（欧州特許第２３９，４００号明細書；国際公開番号国際公開第９１／０９９６７号；及び米国特許第５，２２５，５３９、５，５３０，１０１、及び５，５８５，０８９号明細書）、ベニアリング又はリサーフェシング（欧州特許第５９２，１０６号明細書及び欧州特許第５１９，５９６号明細書；Ｐａｄｌａｎ，１９９１，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ ２８（４／５）：４８９－４９８；Ｓｔｕｄｎｉｃｋａ ｅｔ ａｌ．，１９９４，Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ ７（６）：８０５－８１４；及びＲｏｇｕｓｋａ ｅｔ ａｌ．，１９９４，ＰＮＡＳ ９１：９６９－９７３）、鎖シャッフリング（米国特許第５，５６５，３３２号明細書）、並びに例えば米国特許第６，４０７，２１３号明細書、米国特許第５，７６６，８８６号明細書、国際公開第９３／１７１０５号、Ｔａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１６９：１１１９ ２５（２００２）、Ｃａｌｄａｓ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇ．１３（５）：３５３－６０（２０００）、Ｍｏｒｅａ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ ２０（３）：２６７ ７９（２０００）、Ｂａｃａ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７２（１６）：１０６７８－８４（１９９７）、Ｒｏｇｕｓｋａ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇ．９（１０）：８９５ ９０４（１９９６）、Ｃｏｕｔｏ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．５５（２３ Ｓｕｐｐ）：５９７３ｓ－ ５９７７ｓ（１９９５）、Ｃｏｕｔｏ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．５５（８）：１７１７－２２（１９９５）、ＳａｎｄｈｕＪＳ，Ｇｅｎｅ １５０（２）：４０９－１０（１９９４）、及びＰｅｄｅｒｓｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２３５（３）：９５９－７３（１９９４）に開示されている技術を包含するが、これらに限定されない。米国公開特許番号ＵＳ２００５／００４２６６４Ａ１（Ｆｅｂ．２４，２００５）も参照。これらのそれぞれは全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０８０１】

いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ヒト、カニクイザル、ラット、及びマウスＦｎ１４を包含するＦｎ１４に結合するヒト化抗体であり得る。例えば、本開示のヒト化抗体は、本明細書で提供される配列表に示される１つ以上のＣＤＲを含み得る。非ヒト抗体をヒト化するための種々の方法が当分野で公知である。例えば、ヒト化抗体は、非ヒトである供給源からそれに導入された１つ以上のアミノ酸残基を有し得る。これらの非ヒトアミノ酸残基は多くの場合には「インポート」残基と言われ、これらは典型的には「インポート」可変ドメインから取られる。ヒト化は、例えば、Ｊｏｎｅｓ ｅｔ ａｌ．，１９８６，Ｎａｔｕｒｅ ３２１：５２２－２５；Ｒｉｅｃｈｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．，１９８８，Ｎａｔｕｒｅ ３３２：３２３－２７；及びＶｅｒｈｏｅｙｅｎ ｅｔ ａｌ．，１９８８，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２３９：１５３４－３６）の方法を踏襲し、超可変領域配列をヒト抗体の対応する配列に置換することによって行われ得る。

【０８０２】

いくつかのケースでは、ヒト化抗体はＣＤＲグラフティングにより構築され、これにおいては親の非ヒト抗体（例えばげっ歯類）の６つのＣＤＲのアミノ酸配列がヒト抗体フレームワーク上にグラフティングされる。例えば、Ｐａｄｌａｎ ｅｔ ａｌ．は、ＣＤＲ上の残基の約３分の１のみが実際に抗原に接触するということを決定し、これらを「特異性決定残基」又はＳＤＲと称した（Ｐａｄｌａｎ ｅｔ ａｌ．，１９９５，ＦＡＳＥＢ Ｊ．９：１３３－３９）。ＳＤＲグラフティングの技術では、ＳＤＲ残基のみがヒト抗体フレームワーク上にグラフティングされる（例えば、Ｋａｓｈｍｉｒｉ ｅｔ ａｌ．，２００５，Ｍｅｔｈｏｄｓ ３６：２５－３４を参照）。

【０８０３】

ヒト化抗体を作ることに用いられるべき軽及び重両方のヒト可変ドメインの選び方は、抗原性を縮減するために重要であり得る。例えば、いわゆる「ベストフィット」法に従っ

て、非ヒト（例えばげっ歯類）抗体の可変ドメインの配列が、公知のヒト可変ドメイン配列のライブラリー全体に対してスクリーニングされる。げっ歯類のものに最も近いヒト配列がヒト化抗体のヒトフレームワークとして選択され得る（Ｓｉｍｓ　ｅｔ　ａｌ．，１９９３，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１５１：２２９６－３０８；及びＣｈｏｔｈｉａ　ｅｔ　ａｌ．，１９８７，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６：９０１－１７）。別の方法は、軽鎖又は重鎖の特定のサブグループの全ヒト抗体のコンセンサス配列に由来する特定のフレームワークを用いる。同じフレームワークが、いくつかの異なるヒト化抗体について用いられ得る（Ｃａｒｔｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，１９９２，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　８９：４２８５－８９；及びＰｒｅｓｔａ　ｅｔ　ａｌ．，１９９３，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１５１：２６２３－３２）。いくつかのケースでは、フレームワークは、最も豊富なヒトサブクラスのＶＬ６サブグループＩ（ＶＬ６Ｉ）及びＶＨサブグループＩＩＩ（ＶＨＩＩＩ）のコンセンサス配列に由来する。別の方法において、ヒト生殖系列遺伝子が、フレームワーク領域の供給源として用いられる。

【０８０４】

超ヒト化と呼ばれるＣＤＲの比較に基づく代替的なパラダイムにおいて、ＦＲ相同性は無関係である。方法は、非ヒト配列の機能的なヒト生殖系列遺伝子レパートリーとの比較からなる。それから、ネズミ配列と同じか又は密に関連する古典的構造をコードする遺伝子が選択される。次に、非ヒト抗体と古典的構造を共有する遺伝子のうち、ＣＤＲ内で最も高い相同性を有するものがＦＲドナーとして選ばれる。最終的に、非ヒトＣＤＲはこれらのＦＲ上にグラフティングされる（例えば、Ｔａｎ　ｅｔ　ａｌ．，２００２，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１６９：１１１９－２５を参照）。

【０８０５】

さらに、一般的に、抗体は、それらの抗原に対する親和性及び他の好まれる生物学的特性を保持しながらヒト化されることが望ましい。このゴールを達成するために、１つの方法に従うと、ヒト化抗体は、親及びヒト化配列の３次元モデルを用いた親配列及び種々の概念的ヒト化産物の分析のプロセスにより調製される。３次元免疫グロブリンモデルは普通に利用可能であり、当業者には熟知される。選択された候補免疫グロブリン配列のあり得る３次元立体配座構造を例証及び提示するコンピュータプログラムが利用可能である。これらは、例えば、ＷＡＭ（Ｗｈｉｔｅｌｅｇｇ　ａｎｄ　Ｒｅｅｓ，２０００，Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｅｎｇ．１３：８１９－２４）、Ｍｏｄｅｌｌｅｒ（Ｓａｌｉ　ａｎｄ　Ｂｌｕｎｄｅｌｌ，１９９３，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２３４：７７９－８１５）、及びＳｗｉｓｓ　ＰＤＢ　Ｖｉｅｗｅｒ（Ｇｕｅｘ　ａｎｄ　Ｐｅｉｔｓｃｈ，１９９７，Ｅｌｅｃｔｒｏｐｈｏｒｅｓｉｓ　１８：２７１４－２３）を包含する。これらの表示の点検は、候補免疫グロブリン配列の機能における残基の蓋然的役割の分析、例えば、候補免疫グロブリンのその抗原に結合する能力に影響する残基の分析を許す。このやり方で、ＦＲ残基は、標的抗原（単数又は複数）に対する増大した親和性などの所望の抗体特徴が達成されるように、レシピエント及びインポート配列から選択され組み合わされ得る。一般的に、超可変領域残基は、抗原結合に直接的かつ最も実質的に影響することに関わる。

【０８０６】

抗体ヒト化のための別の方法は、Ｈｕｍａｎ　Ｓｔｒｉｎｇ　Ｃｏｎｔｅｎｔ（ＨＳＣ）と称される抗体の人間らしさのメトリクスに基づく。この方法は、マウス配列をヒト生殖系列遺伝子のレパートリーと比較し、差異がＨＳＣとしてスコア化される。それから、標的配列は、グローバルな同一性の尺度を用いるよりもむしろそのＨＳＣを最大化して複数の多様なヒト化バリアントを生成することによりヒト化される（Ｌａｚａｒ　ｅｔ　ａｌ．，２００７，Ｍｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．４４：１９８６－９８）。

【０８０７】

上に記載されている方法に加えて、ヒト化抗体を作出及びセレクションするための経験的方法が用いられ得る。これらの方法は、ヒト化バリアントの大きいライブラリーの作出と濃縮テクノロジー又はハイスループットスクリーニング技術を用いた最も良好なクローンのセレクションとに基づくものを包含する。抗体バリアントは、ファージ、リボソーム

、及び酵母ディスプレイライブラリーから、並びに細菌コロニースクリーニングにより単離され得る（例えば、Ｈｏｏｇｅｎｂｏｏｍ，２００５，Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２３：１１０５－１６；Ｄｕｆｎｅｒ ｅｔ ａｌ．，２００６，Ｔｒｅｎｄｓ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２４：５２３－２９；Ｆｅｌｄｈａｕｓ ｅｔ ａｌ．，２００３，Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２１：１６３－７０；及びＳｃｈｌａｐｓｃｈｙ ｅｔ ａｌ．，２００４，Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇ．Ｄｅｓ．Ｓｅｌ．１７：８４７－６０を参照）。

【０８０８】

ＦＲライブラリーアプローチでは、残基バリアントのコレクションが、ＦＲ中の特定の位置に導入され、次にライブラリーのスクリーニングがされて、グラフティングされたＣＤＲを最も良好に支持するＦＲを選択する。置換されるべき残基は、ＣＤＲ構造に潜在的に寄与すると同定されている「Ｖｅｒｎｉｅｒ」残基の（例えば、Ｆｏｏｔｅ ａｎｄ Ｗｉｎｔｅｒ，１９９２，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２２４：４８７－９９を参照）又はＢａｃａ ｅｔ ａｌ．（１９９７，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７２：１０６７８－８４）により同定された標的残基のより限定されたセットからの、いくつか又は全てを包含し得る。

【０８０９】

ＦＲシャッフリングでは、選択された残基バリアントのコンビナトリアルライブラリーを作り出す代わりに、丸ごとのＦＲが非ヒトＣＤＲと組み合わせられる（例えば、Ｄａｌｌ’Ａｃｑｕａ ｅｔ ａｌ．，２００５，Ｍｅｔｈｏｄｓ ３６：４３－６０を参照）。ライブラリーは、２ステッププロセスによってスクリーニングされ得、最初にＶＬ、次にＶＨをヒト化する。代替的には、１ステップＦＲシャッフリングプロセスが用いられ得る。もたらされた抗体は、増強された発現、増大した親和性、及び熱安定性を包含する改善された生化学的及び物理化学的特性を見せたので、かかるプロセスは２ステップスクリーニングよりも効率的であることが示された（例えば、Ｄａｍｓｃｈｒｏｄｅｒ ｅｔ ａｌ．，２００７，Ｍｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．４４：３０４９－６０を参照）。

【０８１０】

「ヒューマニアリング」法は、必須の最小の特異性決定基（ＭＳＤ）の実験的同定に基づき、非ヒト断片からヒトＦＲライブラリーへの逐次的な置き換えと結合の評価とに基づく。これは、非ヒトＶＨ鎖及びＶＬ鎖のＣＤＲ３の領域から始まり、ＶＨ及びＶＬの両方のＣＤＲ１及びＣＤＲ２を包含する非ヒト抗体の他の領域をヒトＦＲへと漸進的に置き換える。この方法論は、典型的には、エピトープの保持、及び別個のヒトＶセグメントＣＤＲを有する複数のサブクラスからの抗体の同定をもたらす。ヒューマニアリングは、ヒト生殖系列遺伝子抗体と９１～９６％相同である抗体の単離を許す（例えば、Ａｌｆｅｎｉｔｏ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ Ｈｅａｌｔｈｔｅｃｈ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ’ｓ Ｔｈｉｒｄ Ａｎｎｕａｌ ＰＥＧＳ，Ｔｈｅ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ Ｓｕｍｍｉｔ，２００７を参照）。

【０８１１】

「ヒト操作」法には、それでもなお元の非ヒト抗体の所望の結合特性を保持するヒトにおける縮減された免疫原性を有する改変抗体を産生するように、抗体のアミノ酸配列に特定の変化を作ることによって、マウス又はキメラ抗体又は抗体断片などの非ヒト抗体又は抗体断片を変更することが関わる。一般的に、この技術には、非ヒト（例えばマウス）抗体のアミノ酸残基を、「低リスク」、「中等リスク」、又は「高リスク」残基として分類することが関わる。分類はグローバルリスク／リワード計算を用いて行われる。これは、置換がもたらされる抗体の折りたたみに影響するであろうリスクに対して、（例えば、ヒトにおける免疫原性について）特定の置換を作ることの予測される利益を評価する。非ヒト（例えばマウス）抗体配列の所与の位置（例えば、低リスク又は中等リスク）における置換されるべき特定のヒトアミノ酸残基は、非ヒト抗体の可変領域からのアミノ酸配列を、特定の又はコンセンサスのヒト抗体配列の対応する領域とアライメントすることにより選択され得る。非ヒト配列中の低リスク位置又は中等リスク位置のアミノ酸残基は、アライメントに従ってヒト抗体配列中の対応する残基に置換され得る。ヒトの操作されたタンパク質を作るための技術は、Ｓｔｕｄｎｉｃｋａ ｅｔ ａｌ．，１９９４，Ｐｒｏｔｅｉ

ｎ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ ７：８０５－１４；米国特許第５，７６６，８８６；５，７７０，１９６；５，８２１，１２３；及び５，８６９，６１９号明細書；並びに国際公開第９３／１１７９４号により詳細に記載されている。

【０８１２】

コンポジットヒト抗体は、例えば、Ｃｏｍｐｏｓｉｔｅ Ｈｕｍａｎ Ａｎｔｉｂｏｄｙ（商標）テクノロジー（Ａｎｔｉｏｐｅ Ｌｔｄ．、ケンブリッジ、英国）を用いて生成され得る。コンポジットヒト抗体を作出するためには、可変領域配列が、Ｔ細胞エピトープを回避する様式で複数のヒト抗体可変領域配列の断片から設計され、それによって、もたらされる抗体の免疫原性を最小化する。かかる抗体は、ヒト定常領域配列、例えばヒト軽鎖及び／又は重鎖定常領域を含み得る。

【０８１３】

脱免疫化抗体は、Ｔ細胞エピトープが除去された抗体である。脱免疫化抗体を作るための方法は記載されている。例えば、Ｊｏｎｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ．２００９；５２５：４０５－２３，ｘｉｖ及びＤｅ Ｇｒｏｏｔ ｅｔ ａｌ．，Ｃｅｌｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２４４：１４８－１５３（２００６）を参照）。脱免疫化抗体は、Ｔ細胞エピトープを取り除いた可変領域及びヒト定常領域を含む。簡潔には、抗体のＶＨ及びＶＬがクローニングされ、続いて、Ｔ細胞エピトープが、Ｔ細胞増殖アッセイにおいて抗体のＶＨ及びＶＬに由来するオーバーラップするペプチドを試験することにより同定される。Ｔ細胞エピトープは、ヒトＭＨＣクラスＩＩへのペプチド結合を同定するためのインシリコ法によって同定される。ヒトＭＨＣクラスＩＩへの結合を廃するために、変異がＶＨ及びＶＬに導入される。次に、変異したＶＨ及びＶＬを利用して、脱免疫化抗体を作出する。

【０８１４】

いくつかの特定の実施形態において、ヒト化抗体は下の実施例のセクションに例示される方法を用いて生成される。

【０８１５】

いくつかの実施形態において、ヒト化抗体は、表２６に列挙及び／又は上のセクション２．１に記載される１つ以上のＣＤＲを含む。

【０８１６】

より具体的には、いくつかの実施形態において、本明細書において提供されるヒト化抗体又はその抗原結合断片は：

（ａ）（ｉ）ＧＹＸ$_1$ＦＸ$_2$ＤＹＮＭＨ（配列番号１８４）のアミノ酸配列を含むＶＨ相補性決定領域１（ＣＤＲ Ｈ１）（ここで、Ｘ$_1$はＴ、Ｉ、又はＲであり、Ｘ$_2$はＴ又はＱである）；（ｉｉ）Ｘ$_3$ＩＮＰＸ$_4$ＮＸ$_5$Ｘ$_6$ＴＮＹＮＱＫＦＫＧ（配列番号１８５）のアミノ酸配列を含むＶＨ相補性決定領域２（ＣＤＲ Ｈ２）（ここで、Ｘ$_3$はＹ又はＳであり、Ｘ$_4$はＮ又はＲであり、Ｘ$_5$はＡ又はＧであり、Ｘ$_6$はＧ又はＷである）；並びに（ｉｉｉ）ＳＧＷＦＴＹ（配列番号１２１）のアミノ酸配列を含むＶＨ相補性決定領域３（ＣＤＲ Ｈ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）と、

（ｂ）（ｉ）ＫＳＳＱＳＬＬＮＳＡＧＫＴＹＬＮ（配列番号１２７）のアミノ酸配列を含むＶＬ相補性決定領域１（ＣＤＲ Ｌ１）；（ｉｉ）ＬＶＳＱＬＤＳ（配列番号１２８）のアミノ酸配列を含むＶＬ相補性決定領域２（ＣＤＲ Ｌ２）；（ｉｉｉ）ＷＱＧＴＸ$_7$Ｘ$_8$ＰＷＴ（配列番号１８６）のアミノ酸配列を含むＶＬ相補性決定領域３（ＣＤＲ Ｌ３）（ここで、Ｘ$_7$はＨ又はＦであり、Ｘ$_8$はＦ又はＹである）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）と、を含む。

【０８１７】

いくつかのより具体的な実施形態において、本明細書において提供されるヒト化抗体又はその抗原結合断片は：

（ａ）（ｉ）ＧＹＩＦＱＤＹＮＭＨ（配列番号１２２）のアミノ酸配列を含むＶＨ相補性決定領域１（ＣＤＲ Ｈ１）；（ｉｉ）Ｘ$_3$ＩＮＰＲＮＸ$_5$Ｘ$_6$ＴＮＹＮＱＫＦＫＧ（配列番号１８７）のアミノ酸配列を含むＶＨ相補性決定領域２（ＣＤＲ Ｈ２）（ここで、Ｘ$_3$

はＹ又はＳであり、X_5はＡ又はＧであり、X_6はＧ又はＷである）；及び（ｉｉｉ）ＳＧＷＦＴＹ（配列番号１２１）のアミノ酸配列を含むＶＨ相補性決定領域３（ＣＤＲ　Ｈ３）；を含む重鎖可変領域（ＶＨ）と、
（ｂ）（ｉ）ＫＳＳＱＳＬＬＮＳＡＧＫＴＹＬＮ（配列番号１２７）のアミノ酸配列を含むＶＬ相補性決定領域１（ＣＤＲ　Ｌ１）；（ｉｉ）ＬＶＳＱＬＤＳ（配列番号１２８）のアミノ酸配列を含むＶＬ相補性決定領域２（ＣＤＲ　Ｌ２）；及び（ｉｉｉ）ＷＱＧＴX_7ＹＰＷＴ（配列番号１８８）のアミノ酸配列を含むＶＬ相補性決定領域３（ＣＤＲ　Ｌ３）（ここで、X_7はＨ又はＦである）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）と、を含む。

【０８１８】

いくつかの実施形態において、抗体又はその抗原結合断片は：
（ａ）（ｉ）ＧＹＩＦＱＤＹＮＭＨ（配列番号１２２）のアミノ酸配列を含むＶＨ相補性決定領域１（ＣＤＲ　Ｈ１）；（ｉｉ）X_3ＩＮＰＲＮ$X_5$$X_6$ＴＮＹＮ$X_9$ＫＦ$X_{10}$Ｇ（配列番号２５９）のアミノ酸配列を含むＶＨ相補性決定領域２（ＣＤＲ　Ｈ２）（ここで、X_3はＹ又はＳであり、X_5はＡ又はＧであり、X_6はＧ又はＷであり、X_9はＱ又はＤであり、X_{10}はＫ、Ｇ、Ｈ、又はＤである）及び（ｉｉｉ）ＳＧＷＦＴＹ（配列番号１２１）のアミノ酸配列を含むＶＨ相補性決定領域３（ＣＤＲ　Ｈ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）と、
（ｂ）（ｉ）ＫＳＳＱＳＬＬＮＳＡＧＫＴＹＬＮ（配列番号１２７）のアミノ酸配列を含むＶＬ相補性決定領域１（ＣＤＲ　Ｌ１）；（ｉｉ）ＬＶ$X_{11}$$X_{12}$ＬＤ$X_{13}$（配列番号２５８）のアミノ酸配列を含むＶＬ相補性決定領域２（ＣＤＲ　Ｌ２）（ここで、X_{11}はＳ又はＡであり、X_{12}はＱ又はＥであり、X_{13}はＳ又はＤである）及び（ｉｉｉ）ＷＱＧＴX_7ＹＰＷＴ（配列番号１８８）のアミノ酸配列を含むＶＬ相補性決定領域３（ＣＤＲ　Ｌ３）（ここで、X_7はＨ又はＦである）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）と、を含む。

【０８１９】

他のより具体的な実施形態において、本明細書において提供されるヒト化抗体又はその抗原結合断片は、下の表３１からの１つ以上のＣＤＲを含む。

【０８２０】

【表７】

表31　例示的なヒト化抗体のＣＤＲ

	CDR1	CDR2	CDR3
VH	配列番号 122	配列番号 123 配列番号 124 配列番号 126 配列番号 247 配列番号 248 配列番号 249 配列番号 250	配列番号 121
VL	配列番号 127	配列番号 128 配列番号 254 配列番号 255 配列番号 256	配列番号 130 配列番号 131

【０８２１】

従って、いくつかのより具体的な実施形態において、本明細書において提供されるヒト化抗体又はその抗原結合断片は：
（ａ）（ｉ）配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＶＨ相補性決定領域１（ＣＤＲ　Ｈ１）；（ｉｉ）配列番号１２３、配列番号１２４、配列番号１２６、配列番号２４７、配列番号２４８、配列番号２４９、及び配列番号２５０からなる群から選択される１つのアミ

ノ酸配列を含むＶＨ相補性決定領域２（ＣＤＲ　Ｈ２）；並びに（ｉｉｉ）配列番号１２１のアミノ酸配列を含むＶＨ相補性決定領域３（ＣＤＲ　Ｈ３）；を含む重鎖可変領域（ＶＨ）と、
（ｂ）（ｉ）配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＶＬ相補性決定領域１（ＣＤＲ　Ｌ１）；（ｉｉ）配列番号１２８、配列番号２５４、配列番号２５５、及び配列番号２５６からなる群から選択される１つのアミノ酸配列を含むＶＬ相補性決定領域２（ＣＤＲ　Ｌ２）；並びに（ｉｉｉ）配列番号１３０及び配列番号１３１からなる群から選択される１つのアミノ酸配列を含むＶＬ相補性決定領域３（ＣＤＲ　Ｌ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）と、を含む。

【０８２２】

他のより具体的な実施形態において、本明細書において提供されるヒト化抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１７９、配列番号６６、配列番号６８、配列番号７０、配列番号７２、配列番号７４、配列番号７６、配列番号７８、配列番号８０、配列番号８２、配列番号８４、配列番号８６、配列番号８８、配列番号９０、配列番号１０６、配列番号１０８、配列番号１１０、配列番号２０３、配列番号２０５、配列番号２０７、配列番号２０９、配列番号２１１、配列番号２１３、配列番号２１５、配列番号２１７、配列番号２１９、配列番号２２１、配列番号２２３、配列番号２２５、及び配列番号２２７からなる群から選択される１つのＶＨに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を含むＣＤＲを含むＶＨと；配列番号９２、配列番号９４、配列番号９６、配列番号９８、配列番号１００、配列番号１０２、配列番号１０４、配列番号１１２、配列番号２２９、配列番号２３１、配列番号２３３、配列番号２３５、及び配列番号２３７からなる群から選択される１つのＶＬに含有されるＣＤＲのアミノ酸配列を含むＣＤＲを含むＶＬとを含む。

【０８２３】

これらのＣＤＲ領域のそれぞれからの残基は、本明細書において提供される配列表に記されている。いくつかの実施形態では、ＣＤＲはＫａｂａｔナンバリングに従う。いくつかの実施形態では、ＣＤＲはＡｂＭナンバリングに従う。他の実施形態では、ＣＤＲはＣｈｏｔｈｉａのナンバリングに従う。他の実施形態では、ＣＤＲはコンタクトナンバリングに従う。いくつかの実施形態では、ＣＤＲはＩＭＧＴナンバリングに従う。ある種の実施形態において、抗体のＣＤＲは、種々のナンバリングシステムの組み合わせ、例えばＣｈｏｔｈｉａとの組み合わせのＫａｂａｔに従って決定され得る。ある種の実施形態において、抗体の１つ以上のＣＤＲはＫａｂａｔナンバリングに従って決定され、抗体の他のＣＤＲはＣｈｏｔｈｉａナンバリングに従って決定される。

【０８２４】

いくつかの実施形態において、本明細書において提供されるヒト化抗体又は抗原結合断片は、さらに、下の実施例のセクションのものを包含する本明細書に記載されるヒト化抗体からの１つ以上のＦＲを含む。いくつかの実施形態において、本明細書において提供されるヒト化抗体又はその抗原結合断片は、下の表３２に列挙される１つ以上のＦＲ配列を含む。

【０８２５】

【表８】

表32　例示的なヒト化抗体のＦＲ

	FR1	FR2	FR3	FR4
VH	配列番号 133 配列番号 134 配列番号 135 配列番号 136 配列番号 137 配列番号 238 配列番号 239	配列番号 139 配列番号 140 配列番号 141 配列番号 142 配列番号 143 配列番号 144 配列番号 173 配列番号 240 配列番号 241 配列番号 242 配列番号 243 配列番号 244 配列番号 245 配列番号 246	配列番号 146 配列番号 147 配列番号 148 配列番号 150 配列番号 151 配列番号 152 配列番号 153 配列番号 154 配列番号 155 配列番号 156 配列番号 157 配列番号 174 配列番号 251	配列番号 159
VL	配列番号 161 配列番号 162	配列番号 163 配列番号 164 配列番号 165 配列番号 166 配列番号 167 配列番号 168 配列番号 252 配列番号 253	配列番号 170	配列番号 171 配列番号 172

【０８２６】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１３３、配列番号１３４、配列番号１３５、配列番号１３６、配列番号１３７、配列番号２３８、及び配列番号２３９からなる群から選択される１つのアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ１を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１３３のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ１を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１３４のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ１を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１３５のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ１を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１３６のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ１を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１３７のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ１を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２３８のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ１を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２３９のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ１を含む。

【０８２７】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１３９、配列番号１４０、配列番号１４１、配列番号１４２、及び配列番号１４３、配列番号１４４、配列番号１７３、配列番号２４０、配列番号２４１、配列番号２４２、配列番号２４３、配列番号２４４、配列番号２４５、及び配列番号２４６からなる群から選択される１つのアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ２を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１３９のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ２を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１４０のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ２を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１４１のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ２を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１４２のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ２を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、

配列番号１４３のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ２を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１４４のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ２を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１７３のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ２を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２４０のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ２を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２４１のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ２を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２４２のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ２を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２４３のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ２を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２４４のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ２を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２４５のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ２を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２４６のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ２を含む。

【０８２８】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１４６、配列番号１４７、配列番号１４８、配列番号１５０、配列番号１５１、配列番号１５２、配列番号１５３、配列番号１５４、配列番号１５５、配列番号１５６、配列番号１５７、配列番号１７４、及び配列番号２５１からなる群から選択される１つのアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１４６のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１４７のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１４８のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１５０のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１５１のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１５２のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１５３のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１５４のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１５５のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１５６のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１５７のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１７４のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ３を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２５１のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ３を含む。

【０８２９】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１５９のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ４を含む。

【０８３０】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１６１及び配列番号１６２からなる群から選択される１つのアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ１を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１６１のＦＲ　Ｌ１を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１６２のＦＲ　Ｌ１を含む。

【０８３１】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１６３、配列番号１６４、配列番号１６５、配列番号１６６、配列番号１６７、配列番号１６８、配列番号２５２、及び配列番号２５３からなる群から選択される１つのアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ２を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１６３のＦＲ　Ｌ２を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１６４のＦＲ　Ｌ２を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１６５のＦＲ　Ｌ２を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１６６のＦＲ　Ｌ２を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１６７のＦＲ　Ｌ２を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１６８のＦＲ　Ｌ２を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２５２のＦＲ　Ｌ２を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２５３のＦＲ　Ｌ２を含む。

【０８３２】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１７０のＦＲ　Ｌ３を含む。
【０８３３】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１７１及び配列番号１７２からなる群から選択される１つのアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ４を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１７１のＦＲ　Ｌ４を含む。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１７２のＦＲ　Ｌ４を含む。
【０８３４】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１３３のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ１、配列番号１３９のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ２、配列番号１４６のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ３、及び配列番号１５９のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ４を含む。
【０８３５】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１３３のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ１、配列番号１４２のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ２、配列番号１４６のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ３、及び配列番号１５９のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ４を含む。
【０８３６】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１３３のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ１、配列番号１４２のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ２、配列番号１４８のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ３、及び配列番号１５９のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ４を含む。
【０８３７】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１３３のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ１、配列番号１４２のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ２、配列番号１５５のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ３、及び配列番号１５９のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ４を含む。
【０８３８】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１３３のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ１、配列番号１４３のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ２、配列番号１５２のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ３、及び配列番号１５９のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ４を含む。
【０８３９】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１３３のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ１、配列番号１４４のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ２、配列番号１５４のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ３、及び配列番号１５９のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ４を含む。
【０８４０】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１３３のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ１、配列番号１７３のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ２、配列番号１７４のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ３、及び配列番号１５９のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ４を含む。
【０８４１】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１３４のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ１、配列番号１４０のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ２、配列番号１４７のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ３、及び配列番号１５９のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ４を含む。
【０８４２】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１３４のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ１、配列番号１４０のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ２、配列番号１５１のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ３、及び配列番号１５９のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ４を含む。
【０８４３】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１３４のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ１、配列番号１４１のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ２、配列番号１４７のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ３、及び配列番号１５９のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ４を含む。
【０８４４】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１３４のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ１、配列番号１４１のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ２、配列番号１５０のアミノ酸配列を

含むＦＲ　Ｈ３、及び配列番号１５９のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ４を含む。
【０８４５】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１３５のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ１、配列番号１３９のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ２、配列番号１５３のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ３、及び配列番号１５９のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ４を含む。
【０８４６】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１３６のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ１、配列番号１４１のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ２、配列番号１５６のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ３、及び配列番号１５９のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ４を含む。
【０８４７】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１３６のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ１、配列番号２４０のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ２、配列番号１５６のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ３、及び配列番号１５９のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ４を含む。
【０８４８】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１３６のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ１、配列番号２４１のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ２、配列番号１５６のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ３、及び配列番号１５９のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ４を含む。
【０８４９】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１３６のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ１、配列番号２４２のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ２、配列番号１５６のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ３、及び配列番号１５９のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ４を含む。
【０８５０】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１３６のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ１、配列番号２４３のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ２、配列番号１５６のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ３、及び配列番号１５９のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ４を含む。
【０８５１】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１３６のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ１、配列番号２４４のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ２、配列番号１５６のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ３、及び配列番号１５９のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ４を含む。
【０８５２】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１３７のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ１、配列番号１４４のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ２、配列番号１５７のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ３、及び配列番号１５９のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ４を含む。
【０８５３】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２３８のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ１、配列番号２４５のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ２、配列番号２５１のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ３、及び配列番号１５９のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ４を含む。
【０８５４】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２３８のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ１、配列番号２４６のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ２、配列番号２５１のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ３、及び配列番号１５９のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ４を含む。
【０８５５】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２３９のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ１、配列番号２４５のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ２、配列番号２５１のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ３、及び配列番号１５９のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｈ４を含む。
【０８５６】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１６１のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ１、配列番号２５２のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ２、配列番号１７０のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ３、及び配列番号１７１のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ４を含む。
【０８５７】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１６１のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ１、配列番号２５２のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ２、配列番号１７０のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ３、及び配列番号１７２のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ４を含む。

【０８５８】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１６１のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ１、配列番号２５３のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ２、配列番号１７０のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ３、及び配列番号１７１のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ４を含む。

【０８５９】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１６１のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ１、配列番号２５３のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ２、配列番号１７０のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ３、及び配列番号１７２のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ４を含む。

【０８６０】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１６２のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ１、配列番号２５２のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ２、配列番号１７０のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ３、及び配列番号１７１のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ４を含む。

【０８６１】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１６２のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ１、配列番号２５２のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ２、配列番号１７０のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ３、及び配列番号１７２のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ４を含む。

【０８６２】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１６２のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ１、配列番号２５３のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ２、配列番号１７０のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ３、及び配列番号１７１のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ４を含む。

【０８６３】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１６２のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ１、配列番号２５３のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ２、配列番号１７０のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ３、及び配列番号１７２のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ４を含む。

【０８６４】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１６１のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ１、配列番号１６３のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ２、配列番号１７０のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ３、及び配列番号１７１のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ４を含む。

【０８６５】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１６１のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ１、配列番号１６４のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ２、配列番号１７０のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ３、及び配列番号１７１のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ４を含む。

【０８６６】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１６１のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ１、配列番号１６５のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ２、配列番号１７０のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ３、及び配列番号１７１のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ４を含む。

【０８６７】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１６１のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ１、配列番号１６６のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ２、配列番号１７０のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ３、及び配列番号１７１のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ４を含む。

【０８６８】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１６１のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ１、配列番号１６７のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ２、配列番号１７０のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ３、及び配列番号１７１のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ４を含む。

【０８６９】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１６１のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ１、配列番号１６８のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ２、配列番号１７０のアミノ酸配列を

含むＦＲ　Ｌ３、及び配列番号１７１のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ４を含む。
【０８７０】
　いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１６１のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ１、配列番号１６３のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ２、配列番号１７０のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ３、及び配列番号１７２のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ４を含む。
【０８７１】
　いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１６１のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ１、配列番号１６４のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ２、配列番号１７０のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ３、及び配列番号１７２のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ４を含む。
【０８７２】
　いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１６１のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ１、配列番号１６５のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ２、配列番号１７０のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ３、及び配列番号１７２のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ４を含む。
【０８７３】
　いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１６１のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ１、配列番号１６６のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ２、配列番号１７０のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ３、及び配列番号１７２のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ４を含む。
【０８７４】
　いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１６１のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ１、配列番号１６７のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ２、配列番号１７０のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ３、及び配列番号１７２のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ４を含む。
【０８７５】
　いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１６１のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ１、配列番号１６８のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ２、配列番号１７０のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ３、及び配列番号１７２のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ４を含む。
【０８７６】
　いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１６２のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ１、配列番号１６３のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ２、配列番号１７０のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ３、及び配列番号１７１のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ４を含む。
【０８７７】
　いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１６２のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ１、配列番号１６４のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ２、配列番号１７０のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ３、及び配列番号１７１のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ４を含む。
【０８７８】
　いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１６２のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ１、配列番号１６５のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ２、配列番号１７０のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ３、及び配列番号１７１のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ４を含む。
【０８７９】
　いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１６２のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ１、配列番号１６６のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ２、配列番号１７０のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ３、及び配列番号１７１のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ４を含む。
【０８８０】
　いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１６２のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ１、配列番号１６７のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ２、配列番号１７０のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ３、及び配列番号１７１のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ４を含む。
【０８８１】
　いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１６２のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ１、配列番号１６８のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ２、配列番号１７０のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ３、及び配列番号１７１のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ４を含む。
【０８８２】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１６２のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ１、配列番号１６３のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ２、配列番号１７０のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ３、及び配列番号１７２のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ４を含む。

【０８８３】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１６２のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ１、配列番号１６４のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ２、配列番号１７０のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ３、及び配列番号１７２のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ４を含む。

【０８８４】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１６２のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ１、配列番号１６５のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ２、配列番号１７０のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ３、及び配列番号１７２のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ４を含む。

【０８８５】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１６２のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ１、配列番号１６６のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ２、配列番号１７０のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ３、及び配列番号１７２のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ４を含む。

【０８８６】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１６２のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ１、配列番号１６７のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ２、配列番号１７０のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ３、及び配列番号１７２のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ４を含む。

【０８８７】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１６２のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ１、配列番号１６８のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ２、配列番号１７０のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ３、及び配列番号１７２のアミノ酸配列を含むＦＲ　Ｌ４を含む。

【０８８８】

他のより具体的な実施形態において、本明細書において提供されるヒト化抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１７９、配列番号６６、配列番号６８、配列番号７０、配列番号７２、配列番号７４、配列番号７６、配列番号７８、配列番号８０、配列番号８２、配列番号８４、配列番号８６、配列番号８８、配列番号９０、配列番号１０６、配列番号１０８、配列番号１１０、配列番号２０３、配列番号２０５、配列番号２０７、配列番号２０９、配列番号２１１、配列番号２１３、配列番号２１５、配列番号２１７、配列番号２１９、配列番号２２１、配列番号２２３、配列番号２２５、及び配列番号２２７からなる群から選択される１つのＶＨに含有されるＦＲのアミノ酸配列を含むＦＲを含むＶＨと；配列番号９２、配列番号９４、配列番号９６、配列番号９８、配列番号１００、配列番号１０２、配列番号１０４、配列番号１１２、配列番号２２９、配列番号２３１、配列番号２３３、配列番号２３５、及び配列番号２３７からなる群から選択される１つのＶＬに含有されるＦＲのアミノ酸配列を含むＦＲを含むＶＬとを含む。

【０８８９】

上に記載されている通り、本明細書に記載されるフレームワーク領域は、ＣＤＲナンバリングシステムの境目に基づき決定される。換言すれば、ＣＤＲが例えばＫａｂａｔ、ＩＭＧＴ、若しくはＣｈｏｔｈｉａ、又はそれらのいずれかの組み合わせにより決定される場合には、フレームワーク領域は、Ｎ末端からＣ末端にフォーマット：ＦＲ１－ＣＤＲ１－ＦＲ２－ＣＤＲ２－ＦＲ３－ＣＤＲ３－ＦＲ４で可変領域のＣＤＲの周囲にあるアミノ酸残基である。例えば、ＦＲ１は、例えばＫａｂａｔナンバリングシステム、ＩＭＧＴナンバリングシステム、及び／又はＣｈｏｔｈｉａナンバリングシステムにより定められるＣＤＲ１アミノ酸残基に対してＮ末端のアミノ酸残基として定められ、ＦＲ２は、例えばＫａｂａｔナンバリングシステム、ＩＭＧＴナンバリングシステム、及び／又はＣｈｏｔｈｉａナンバリングシステムにより定められるＣＤＲ１及びＣＤＲ２アミノ酸残基の間のアミノ酸残基として定められ、ＦＲ３は、例えばＫａｂａｔナンバリングシステム、ＩＭＧＴナンバリングシステム、及び／又はＣｈｏｔｈｉａナンバリングシステムにより定められるＣＤＲ２及びＣＤＲ３アミノ酸残基の間のアミノ酸残基として定められ、ＦＲ４は

、例えばＫａｂａｔナンバリングシステム、ＩＭＧＴナンバリングシステム、及び／又はＣｈｏｔｈｉａナンバリングシステムにより定められるＣＤＲ３アミノ酸残基に対してＣ末端のアミノ酸残基として定められる。

【０８９０】

いくつかの実施形態において、本明細書において提供されるヒト化抗体又はその抗原結合断片は、下の表３３に列挙されるＶＨを含む。

【０８９１】

【表９】

表33 例示的なヒト化抗体のＶＨアミノ酸配列

重ベクターＩＤ	VH名称	可変配列
A700	hzR35B9-HV0	配列番号179
A454	hzR35B9-HV5a	配列番号66
A455	hzR35B9-HV5b	配列番号68
A456	hzR35B9-HV6a	配列番号70
A457	hzR35B9-HV6b	配列番号72
A458	hzR35B9-HV6c	配列番号74
A459	hzR35B9-HV7a	配列番号76
A460	hzR35B9-HV7b	配列番号78
A461	hzR35B9-HV7c	配列番号80
A462	hzR35B9-HV9a	配列番号82
A463	hzR35B9-HV9b	配列番号84
A464	hzR35B9-HV10	配列番号86
A465	hzR35B9-HV11	配列番号88
A466	hzR35B9-HV18	配列番号90
A512	hzR35B9(A56)-HV11	配列番号108
A515	hzR35B9(Y50A56G57)-HV7b	配列番号110
A553	hzR35B9(A56)-HV7c	配列番号106
A631	hzR35B9(A56)-HV12a	配列番号203
A632	hzR35B9(A56)-HV12b	配列番号205
A633	hzR35B9(A56)-HV13a	配列番号207
A634	hzR35B9(A56)-HV13b	配列番号209
A636	hzR35B9(A56)-HV13d	配列番号211
A638	hzR35B9(A56)-HV13f	配列番号213
A639	hzR35B9(A56)-HV13g	配列番号215
A641	hzR35B9(A56)-HV16	配列番号217
A642	hzR35B9(A56)-HV17a	配列番号219
A643	hzR35B9(A56)-HV17b	配列番号221
A645	hzR35B9(A56)-HV17d	配列番号223
A648	hzR35B9(A56)-HV17g	配列番号225
A650	hzR35B9(A56)-HV17i	配列番号227

【０８９２】

いくつかの実施形態において、ＶＨは、配列番号２０３のアミノ酸配列を含むｈｚＲ３

５Ｂ９（Ａ５６）－ＨＶ１２ａである。いくつかの実施形態において、ＶＨは、配列番号２０５のアミノ酸配列を含むｈｚＲ３５Ｂ９（Ａ５６）－ＨＶ１２ｂである。いくつかの実施形態において、ＶＨは、配列番号２０７のアミノ酸配列を含むｈｚＲ３５Ｂ９（Ａ５６）－ＨＶ１３ａである。いくつかの実施形態において、ＶＨは、配列番号２０９のアミノ酸配列を含むｈｚＲ３５Ｂ９（Ａ５６）－ＨＶ１３ｂである。いくつかの実施形態において、ＶＨは、配列番号２１１のアミノ酸配列を含むｈｚＲ３５Ｂ９（Ａ５６）－ＨＶ１３ｄである。いくつかの実施形態において、ＶＨは、配列番号２１３のアミノ酸配列を含むｈｚＲ３５Ｂ９（Ａ５６）－ＨＶ１３ｆである。いくつかの実施形態において、ＶＨは、配列番号２１５のアミノ酸配列を含むｈｚＲ３５Ｂ９（Ａ５６）－ＨＶ１３ｇである。いくつかの実施形態において、ＶＨは、配列番号２１７のアミノ酸配列を含むｈｚＲ３５Ｂ９（Ａ５６）－ＨＶ１６である。いくつかの実施形態において、ＶＨは、配列番号２１９のアミノ酸配列を含むｈｚＲ３５Ｂ９（Ａ５６）－ＨＶ１７ａである。いくつかの実施形態において、ＶＨは、配列番号２２１のアミノ酸配列を含むｈｚＲ３５Ｂ９（Ａ５６）－ＨＶ１７ｂである。いくつかの実施形態において、ＶＨは、配列番号２２３のアミノ酸配列を含むｈｚＲ３５Ｂ９（Ａ５６）－ＨＶ１７ｄである。いくつかの実施形態において、ＶＨは、配列番号２２５のアミノ酸配列を含むｈｚＲ３５Ｂ９（Ａ５６）－ＨＶ１７ｇである。いくつかの実施形態において、ＶＨは、配列番号２２７のアミノ酸配列を含むｈｚＲ３５Ｂ９（Ａ５６）－ＨＶ１７ｉである。

【０８９３】

いくつかの実施形態において、ＶＨは、配列番号１７９のアミノ酸配列を含むｈｚＲ３５Ｂ９－ＨＶ０である。いくつかの実施形態において、ＶＨは、配列番号６６のアミノ酸配列を含むｈｚＲ３５Ｂ９－ＨＶ５ａである。いくつかの実施形態において、ＶＨは、配列番号６８のアミノ酸配列を含むＡｈｚＲ３５Ｂ９－ＨＶ５ｂである。いくつかの実施形態において、ＶＨは、配列番号７０のアミノ酸配列を含むｈｚＲ３５Ｂ９－ＨＶ６ａである。いくつかの実施形態において、ＶＨは、配列番号７２のアミノ酸配列を含むｈｚＲ３５Ｂ９－ＨＶ６ｂである。いくつかの実施形態において、ＶＨは、配列番号７４のアミノ酸配列を含むｈｚＲ３５Ｂ９－ＨＶ６ｃである。いくつかの実施形態において、ＶＨは、配列番号７６のアミノ酸配列を含むｈｚＲ３５Ｂ９－ＨＶ７ａである。いくつかの実施形態において、ＶＨは、配列番号７８のアミノ酸配列を含むｈｚＲ３５Ｂ９－ＨＶ７ｂである。いくつかの実施形態において、ＶＨは、配列番号８０のアミノ酸配列を含むｈｚＲ３５Ｂ９－ＨＶ７ｃである。いくつかの実施形態において、ＶＨは、配列番号８２のアミノ酸配列を含むｈｚＲ３５Ｂ９－ＨＶ９ａである。いくつかの実施形態において、ＶＨは、配列番号８４のアミノ酸配列を含むｈｚＲ３５Ｂ９－ＨＶ９ｂである。いくつかの実施形態において、ＶＨは、配列番号８６のアミノ酸配列を含むｈｚＲ３５Ｂ９－ＨＶ１０である。いくつかの実施形態において、ＶＨは、配列番号８８のアミノ酸配列を含むｈｚＲ３５Ｂ９－ＨＶ１１である。いくつかの実施形態において、ＶＨは、配列番号９０のアミノ酸配列を含むｈｚＲ３５Ｂ９－ＨＶ１８である。いくつかの実施形態において、ＶＨは、配列番号１０８のアミノ酸配列を含むｈｚＲ３５Ｂ９（Ａ５６）－ＨＶ１１である。いくつかの実施形態において、ＶＨは、配列番号１１０のアミノ酸配列を含むｈｚＲ３５Ｂ９（Ｙ５０Ａ５６Ｇ５７）－ＨＶ７ｂである。いくつかの実施形態において、ＶＨは、配列番号１０６のアミノ酸配列を含むｈｚＲ３５Ｂ９（Ａ５６）－ＨＶ７ｃである。

【０８９４】

いくつかの実施形態において、本明細書において提供されるヒト化抗体又はその抗原結合断片は、下の表３４に列挙されるＶＬを含む。

【０８９５】

【表１０】

表34　例示的なヒト化抗体のＶＬアミノ酸配列

軽ベクターＩＤ	**VL 名称**	可変配列
A467	hzR35B9-LV0	配列番号 92
A468	hzR35B9-LV1a	配列番号 94
A469	hzR35B9-LV1b	配列番号 96
A470	hzR35B9-LV3a	配列番号 98
A471	hzR35B9-LV3b	配列番号 100
A472	hzR35B9-LV4	配列番号 102
A473	hzR35B9-LV5	配列番号 104
A518	hzR35B9(H98)-LV1a	配列番号 112
A651	hzR35B9(A56)-LV2a	配列番号 229
A652	hzR35B9(A56)-LV2b	配列番号 231
A653	hzR35B9(A56)-LV2c	配列番号 233
A654	hzR35B9(A56)-LV2d	配列番号 235
A656	hzR35B9(A56)-LV2f	配列番号 237

【０８９６】

いくつかの実施形態において、ＶＬは、配列番号９２のアミノ酸配列を含むｈｚＲ３５Ｂ９－ＬＶ０である。いくつかの実施形態において、ＶＬは、配列番号９４のアミノ酸配列を含むｈｚＲ３５Ｂ９－ＬＶ１ａである。いくつかの実施形態において、ＶＬは、配列番号９６のアミノ酸配列を含むｈｚＲ３５Ｂ９－ＬＶ１ｂである。いくつかの実施形態において、ＶＬは、配列番号９８のアミノ酸配列を含むｈｚＲ３５Ｂ９－ＬＶ３ａである。いくつかの実施形態において、ＶＬは、配列番号１００のアミノ酸配列を含むｈｚＲ３５Ｂ９－ＬＶ３ｂである。いくつかの実施形態において、ＶＬは、配列番号１０２のアミノ酸配列を含むｈｚＲ３５Ｂ９－ＬＶ４である。いくつかの実施形態において、ＶＬは、配列番号１０４のアミノ酸配列を含むｈｚＲ３５Ｂ９－ＬＶ５である。いくつかの実施形態において、ＶＬは、配列番号１１２のアミノ酸配列を含むｈｚＲ３５Ｂ９（Ｈ９８）－ＬＶ１ａである。

【０８９７】

いくつかの実施形態において、ＶＬは、配列番号２２９のアミノ酸配列を含むｈｚＲ３５Ｂ９（Ａ５６）－ＬＶ２ａである。いくつかの実施形態において、ＶＬは、配列番号２３１のアミノ酸配列を含むｈｚＲ３５Ｂ９（Ａ５６）－ＬＶ２ｂである。いくつかの実施形態において、ＶＬは、配列番号２３３のアミノ酸配列を含むｈｚＲ３５Ｂ９（Ａ５６）－ＬＶ２ｃである。いくつかの実施形態において、ＶＬは、配列番号２３５のアミノ酸配列を含むｈｚＲ３５Ｂ９（Ａ５６）－ＬＶ２ｄである。いくつかの実施形態において、ＶＬは、配列番号２３７のアミノ酸配列を含むｈｚＲ３５Ｂ９（Ａ５６）－ＬＶ２ｆである。

【０８９８】

ある種の実施形態において、本明細書において提供されるヒト化抗体又はその抗原結合断片は、表３５のＶＨ及び／又はＶＬを含む。

【０８９９】

【表１１】

表35-1　例示的なヒト化抗体のアミノ酸配列

抗体名称	VH	VL
A700/A467	配列番号 179	配列番号 92
A700/A468	配列番号 179	配列番号 94
A700/A469	配列番号 179	配列番号 96
A700/A470	配列番号 179	配列番号 98
A700/A471	配列番号 179	配列番号 100
A700/A472	配列番号 179	配列番号 102
A700/A473	配列番号 179	配列番号 104
A700/A518	配列番号 179	配列番号 112
A700/A651	配列番号 179	配列番号 229
A700/A652	配列番号 179	配列番号 231
A700/A653	配列番号 179	配列番号 233
A700/A654	配列番号 179	配列番号 235
A700/A656	配列番号 179	配列番号 237
A454/A467	配列番号 66	配列番号 92
A454/A468	配列番号 66	配列番号 94
A454/A469	配列番号 66	配列番号 96
A454/A470	配列番号 66	配列番号 98
A454/A471	配列番号 66	配列番号 100
A454/A472	配列番号 66	配列番号 102
A454/A473	配列番号 66	配列番号 104
A454/A518	配列番号 66	配列番号 112

【０９００】

【表１２】

表35-2

抗体名称	VH	VL
A454/A651	配列番号 66	配列番号 229
A454/A652	配列番号 66	配列番号 231
A454/A653	配列番号 66	配列番号 233
A454/A654	配列番号 66	配列番号 235
A454/A656	配列番号 66	配列番号 237
A455/A467	配列番号 68	配列番号 92
A455/A468	配列番号 68	配列番号 94
A455/A469	配列番号 68	配列番号 96
A455/A470	配列番号 68	配列番号 98
A455/A471	配列番号 68	配列番号 100
A455/A472	配列番号 68	配列番号 102
A455/A473	配列番号 68	配列番号 104
A455/A518	配列番号 68	配列番号 112
A455/A651	配列番号 68	配列番号 229
A455/A652	配列番号 68	配列番号 231
A455/A653	配列番号 68	配列番号 233
A455/A654	配列番号 68	配列番号 235
A455/A656	配列番号 68	配列番号 237
A456/A467	配列番号 70	配列番号 92
A456/A468	配列番号 70	配列番号 94
A456/A469	配列番号 70	配列番号 96
A456/A470	配列番号 70	配列番号 98

【０９０１】

【表１３】

表35-3

抗体名称	VH	VL
A456/A471	配列番号 70	配列番号 100
A456/A472	配列番号 70	配列番号 102
A456/A473	配列番号 70	配列番号 104
A456/A518	配列番号 70	配列番号 112
A456/A651	配列番号 70	配列番号 229
A456/A652	配列番号 70	配列番号 231
A456/A653	配列番号 70	配列番号 233
A456/A654	配列番号 70	配列番号 235
A456/A656	配列番号 70	配列番号 237
A457/A467	配列番号 72	配列番号 92
A457/A468	配列番号 72	配列番号 94
A457/A469	配列番号 72	配列番号 96
A457/A470	配列番号 72	配列番号 98
A457/A471	配列番号 72	配列番号 100
A457/A472	配列番号 72	配列番号 102
A457/A473	配列番号 72	配列番号 104
A457/A518	配列番号 72	配列番号 112
A457/A651	配列番号 72	配列番号 229
A457/A652	配列番号 72	配列番号 231
A457/A653	配列番号 72	配列番号 233
A457/A654	配列番号 72	配列番号 235
A457/A656	配列番号 72	配列番号 237

【０９０２】

【表１４】

表35-4

抗体名称	VH	VL
A458/A467	配列番号 74	配列番号 92
A458/A468	配列番号 74	配列番号 94
A458/A469	配列番号 74	配列番号 96
A458/A470	配列番号 74	配列番号 98
A458/A471	配列番号 74	配列番号 100
A458/A472	配列番号 74	配列番号 102
A458/A473	配列番号 74	配列番号 104
A458/A518	配列番号 74	配列番号 112
A458/A651	配列番号 74	配列番号 229
A458/A652	配列番号 74	配列番号 231
A458/A653	配列番号 74	配列番号 233
A458/A654	配列番号 74	配列番号 235
A458/A656	配列番号 74	配列番号 237
A459/A467	配列番号 76	配列番号 92
A459/A468	配列番号 76	配列番号 94
A459/A469	配列番号 76	配列番号 96
A459/A470	配列番号 76	配列番号 98
A459/A471	配列番号 76	配列番号 100
A459/A472	配列番号 76	配列番号 102
A459/A473	配列番号 76	配列番号 104
A459/A518	配列番号 76	配列番号 112
A459/A651	配列番号 76	配列番号 229

【０９０３】

【表１５】

表35-5

抗体名称	VH	VL
A459/A652	配列番号 76	配列番号 231
A459/A653	配列番号 76	配列番号 233
A459/A654	配列番号 76	配列番号 235
A459/A656	配列番号 76	配列番号 237
A460/A467	配列番号 78	配列番号 92
A460/A468	配列番号 78	配列番号 94
A460/A469	配列番号 78	配列番号 96
A460/A470	配列番号 78	配列番号 98
A460/A471	配列番号 78	配列番号 100
A460/A472	配列番号 78	配列番号 102
A460/A473	配列番号 78	配列番号 104
A460/A518	配列番号 78	配列番号 112
A460/A651	配列番号 78	配列番号 229
A460/A652	配列番号 78	配列番号 231
A460/A653	配列番号 78	配列番号 233
A460/A654	配列番号 78	配列番号 235
A460/A656	配列番号 78	配列番号 237
A461/A467	配列番号 80	配列番号 92
A461/A468	配列番号 80	配列番号 94
A461/A469	配列番号 80	配列番号 96
A461/A470	配列番号 80	配列番号 98
A461/A471	配列番号 80	配列番号 100

【０９０４】

【表１６】

表35-6

抗体名称	VH	VL
A461/A472	配列番号 80	配列番号 102
A461/A473	配列番号 80	配列番号 104
A461/A518	配列番号 80	配列番号 112
A461/A651	配列番号 80	配列番号 229
A461/A652	配列番号 80	配列番号 231
A461/A653	配列番号 80	配列番号 233
A461/A654	配列番号 80	配列番号 235
A461/A656	配列番号 80	配列番号 237
A462/A467	配列番号 82	配列番号 92
A462/A468	配列番号 82	配列番号 94
A462/A469	配列番号 82	配列番号 96
A462/A470	配列番号 82	配列番号 98
A462/A471	配列番号 82	配列番号 100
A462/A472	配列番号 82	配列番号 102
A462/A473	配列番号 82	配列番号 104
A462/A518	配列番号 82	配列番号 112
A462/A651	配列番号 82	配列番号 229
A462/A652	配列番号 82	配列番号 231
A462/A653	配列番号 82	配列番号 233
A462/A654	配列番号 82	配列番号 235
A462/A656	配列番号 82	配列番号 237
A463/A467	配列番号 84	配列番号 92

【０９０５】

【表１７】

表35-7

抗体名称	VH	VL
A463/A468	配列番号 84	配列番号 94
A463/A469	配列番号 84	配列番号 96
A463/A470	配列番号 84	配列番号 98
A463/A471	配列番号 84	配列番号 100
A463/A472	配列番号 84	配列番号 102
A463/A473	配列番号 84	配列番号 104
A463/A518	配列番号 84	配列番号 112
A463/A651	配列番号 84	配列番号 229
A463/A652	配列番号 84	配列番号 231
A463/A653	配列番号 84	配列番号 233
A463/A654	配列番号 84	配列番号 235
A463/A656	配列番号 84	配列番号 237
A464/A467	配列番号 86	配列番号 92
A464/A468	配列番号 86	配列番号 94
A464/A469	配列番号 86	配列番号 96
A464/A470	配列番号 86	配列番号 98
A464/A471	配列番号 86	配列番号 100
A464/A472	配列番号 86	配列番号 102
A464/A473	配列番号 86	配列番号 104
A464/A518	配列番号 86	配列番号 112
A464/A651	配列番号 86	配列番号 229
A464/A652	配列番号 86	配列番号 231

【０９０６】

【表１８】

表35-8

抗体名称	VH	VL
A464/A653	配列番号 86	配列番号 233
A464/A654	配列番号 86	配列番号 235
A464/A656	配列番号 86	配列番号 237
A465/A467	配列番号 88	配列番号 92
A465/A468	配列番号 88	配列番号 94
A465/A469	配列番号 88	配列番号 96
A465/A470	配列番号 88	配列番号 98
A465/A471	配列番号 88	配列番号 100
A465/A472	配列番号 88	配列番号 102
A465/A473	配列番号 88	配列番号 104
A465/A518	配列番号 88	配列番号 112
A465/A651	配列番号 88	配列番号 229
A465/A652	配列番号 88	配列番号 231
A465/A653	配列番号 88	配列番号 233
A465/A654	配列番号 88	配列番号 235
A465/A656	配列番号 88	配列番号 237
A466/A467	配列番号 90	配列番号 92
A466/A468	配列番号 90	配列番号 94
A466/A469	配列番号 90	配列番号 96
A466/A470	配列番号 90	配列番号 98
A466/A471	配列番号 90	配列番号 100
A466/A472	配列番号 90	配列番号 102

【０９０７】

【表１９】

表35-9

抗体名称	VH	VL
A466/A473	配列番号 90	配列番号 104
A466/A518	配列番号 90	配列番号 112
A466/A651	配列番号 90	配列番号 229
A466/A652	配列番号 90	配列番号 231
A466/A653	配列番号 90	配列番号 233
A466/A654	配列番号 90	配列番号 235
A466/A656	配列番号 90	配列番号 237
A512/A467	配列番号 108	配列番号 92
A512/A468	配列番号 108	配列番号 94
A512/A469	配列番号 108	配列番号 96
A512/A470	配列番号 108	配列番号 98
A512/A471	配列番号 108	配列番号 100
A512/A472	配列番号 108	配列番号 102
A512/A473	配列番号 108	配列番号 104
A512/A518	配列番号 108	配列番号 112
A512/A651	配列番号 108	配列番号 229
A512/A652	配列番号 108	配列番号 231
A512/A653	配列番号 108	配列番号 233
A512/A654	配列番号 108	配列番号 235
A512/A656	配列番号 108	配列番号 237
A515/A467	配列番号 110	配列番号 92
A515/A468	配列番号 110	配列番号 94

【０９０８】

【表２０】

表35-10

抗体名称	VH	VL
A515/A469	配列番号 110	配列番号 96
A515/A470	配列番号 110	配列番号 98
A515/A471	配列番号 110	配列番号 100
A515/A472	配列番号 110	配列番号 102
A515/A473	配列番号 110	配列番号 104
A515/A518	配列番号 110	配列番号 112
A515/A651	配列番号 110	配列番号 229
A515/A652	配列番号 110	配列番号 231
A515/A653	配列番号 110	配列番号 233
A515/A654	配列番号 110	配列番号 235
A515/A656	配列番号 110	配列番号 237
A553/A467	配列番号 106	配列番号 92
A553/A468	配列番号 106	配列番号 94
A553/A469	配列番号 106	配列番号 96
A553/A470	配列番号 106	配列番号 98
A553/A471	配列番号 106	配列番号 100
A553/A472	配列番号 106	配列番号 102
A553/A473	配列番号 106	配列番号 104
A553/A518	配列番号 106	配列番号 112
A553/A651	配列番号 106	配列番号 229
A553/A652	配列番号 106	配列番号 231
A553/A653	配列番号 106	配列番号 233

【０９０９】

【表２１】

表35-11

抗体名称	VH	VL
A553/A654	配列番号 106	配列番号 235
A553/A656	配列番号 106	配列番号 237
A631/A467	配列番号 203	配列番号 92
A631/A468	配列番号 203	配列番号 94
A631/A469	配列番号 203	配列番号 96
A631/A470	配列番号 203	配列番号 98
A631/A471	配列番号 203	配列番号 100
A631/A472	配列番号 203	配列番号 102
A631/A473	配列番号 203	配列番号 104
A631/A518	配列番号 203	配列番号 112
A631/A651	配列番号 203	配列番号 229
A631/A652	配列番号 203	配列番号 231
A631/A653	配列番号 203	配列番号 233
A631/A654	配列番号 203	配列番号 235
A631/A656	配列番号 203	配列番号 237
A632/A467	配列番号 205	配列番号 92
A632/A468	配列番号 205	配列番号 94
A632/A469	配列番号 205	配列番号 96
A632/A470	配列番号 205	配列番号 98
A632/A471	配列番号 205	配列番号 100
A632/A472	配列番号 205	配列番号 102
A632/A473	配列番号 205	配列番号 104

【０９１０】

【表２２】

表35-12

抗体名称	VH	VL
A632/A518	配列番号 205	配列番号 112
A632/A651	配列番号 205	配列番号 229
A632/A652	配列番号 205	配列番号 231
A632/A653	配列番号 205	配列番号 233
A632/A654	配列番号 205	配列番号 235
A632/A656	配列番号 205	配列番号 237
A633/A467	配列番号 207	配列番号 92
A633/A468	配列番号 207	配列番号 94
A633/A469	配列番号 207	配列番号 96
A633/A470	配列番号 207	配列番号 98
A633/A471	配列番号 207	配列番号 100
A633/A472	配列番号 207	配列番号 102
A633/A473	配列番号 207	配列番号 104
A633/A518	配列番号 207	配列番号 112
A633/A651	配列番号 207	配列番号 229
A633/A652	配列番号 207	配列番号 231
A633/A653	配列番号 207	配列番号 233
A633/A654	配列番号 207	配列番号 235
A633/A656	配列番号 207	配列番号 237
A634/A467	配列番号 209	配列番号 92
A634/A468	配列番号 209	配列番号 94
A634/A469	配列番号 209	配列番号 96

【０９１１】

【表２３】

表35-13

抗体名称	VH	VL
A634/A470	配列番号 209	配列番号 98
A634/A471	配列番号 209	配列番号 100
A634/A472	配列番号 209	配列番号 102
A634/A473	配列番号 209	配列番号 104
A634/A518	配列番号 209	配列番号 112
A634/A651	配列番号 209	配列番号 229
A634/A652	配列番号 209	配列番号 231
A634/A653	配列番号 209	配列番号 233
A634/A654	配列番号 209	配列番号 235
A634/A656	配列番号 209	配列番号 237
A636/A467	配列番号 211	配列番号 92
A636/A468	配列番号 211	配列番号 94
A636/A469	配列番号 211	配列番号 96
A636/A470	配列番号 211	配列番号 98
A636/A471	配列番号 211	配列番号 100
A636/A472	配列番号 211	配列番号 102
A636/A473	配列番号 211	配列番号 104
A636/A518	配列番号 211	配列番号 112
A636/A651	配列番号 211	配列番号 229
A636/A652	配列番号 211	配列番号 231
A636/A653	配列番号 211	配列番号 233
A636/A654	配列番号 211	配列番号 235

【０９１２】

【表２４】

表35-14

抗体名称	VH	VL
A636/A656	配列番号 211	配列番号 237
A638/A467	配列番号 213	配列番号 92
A638/A468	配列番号 213	配列番号 94
A638/A469	配列番号 213	配列番号 96
A638/A470	配列番号 213	配列番号 98
A638/A471	配列番号 213	配列番号 100
A638/A472	配列番号 213	配列番号 102
A638/A473	配列番号 213	配列番号 104
A638/A518	配列番号 213	配列番号 112
A638/A651	配列番号 213	配列番号 229
A638/A652	配列番号 213	配列番号 231
A638/A653	配列番号 213	配列番号 233
A638/A654	配列番号 213	配列番号 235
A638/A656	配列番号 213	配列番号 237
A639/A467	配列番号 215	配列番号 92
A639/A468	配列番号 215	配列番号 94
A639/A469	配列番号 215	配列番号 96
A639/A470	配列番号 215	配列番号 98
A639/A471	配列番号 215	配列番号 100
A639/A472	配列番号 215	配列番号 102
A639/A473	配列番号 215	配列番号 104
A639/A518	配列番号 215	配列番号 112

【０９１３】

【表２５】

表35-15

抗体名称	VH	VL
A639/A651	配列番号 215	配列番号 229
A639/A652	配列番号 215	配列番号 231
A639/A653	配列番号 215	配列番号 233
A639/A654	配列番号 215	配列番号 235
A639/A656	配列番号 215	配列番号 237
A641/A467	配列番号 217	配列番号 92
A641/A468	配列番号 217	配列番号 94
A641/A469	配列番号 217	配列番号 96
A641/A470	配列番号 217	配列番号 98
A641/A471	配列番号 217	配列番号 100
A641/A472	配列番号 217	配列番号 102
A641/A473	配列番号 217	配列番号 104
A641/A518	配列番号 217	配列番号 112
A641/A651	配列番号 217	配列番号 229
A641/A652	配列番号 217	配列番号 231
A641/A653	配列番号 217	配列番号 233
A641/A654	配列番号 217	配列番号 235
A641/A656	配列番号 217	配列番号 237
A642/A467	配列番号 219	配列番号 92
A642/A468	配列番号 219	配列番号 94
A642/A469	配列番号 219	配列番号 96
A642/A470	配列番号 219	配列番号 98

【０９１４】

【表２６】

表35-16

抗体名称	VH	VL
A642/A471	配列番号 219	配列番号 100
A642/A472	配列番号 219	配列番号 102
A642/A473	配列番号 219	配列番号 104
A642/A518	配列番号 219	配列番号 112
A642/A651	配列番号 219	配列番号 229
A642/A652	配列番号 219	配列番号 231
A642/A653	配列番号 219	配列番号 233
A642/A654	配列番号 219	配列番号 235
A642/A656	配列番号 219	配列番号 237
A643/A467	配列番号 221	配列番号 92
A643/A468	配列番号 221	配列番号 94
A643/A469	配列番号 221	配列番号 96
A643/A470	配列番号 221	配列番号 98
A643/A471	配列番号 221	配列番号 100
A643/A472	配列番号 221	配列番号 102
A643/A473	配列番号 221	配列番号 104
A643/A518	配列番号 221	配列番号 112
A643/A651	配列番号 221	配列番号 229
A643/A652	配列番号 221	配列番号 231
A643/A653	配列番号 221	配列番号 233
A643/A654	配列番号 221	配列番号 235
A643/A656	配列番号 221	配列番号 237

【０９１５】

【表２７】

表35-17

抗体名称	VH	VL
A645/A467	配列番号 223	配列番号 92
A645/A468	配列番号 223	配列番号 94
A645/A469	配列番号 223	配列番号 96
A645/A470	配列番号 223	配列番号 98
A645/A471	配列番号 223	配列番号 100
A645/A472	配列番号 223	配列番号 102
A645/A473	配列番号 223	配列番号 104
A645/A518	配列番号 223	配列番号 112
A645/A651	配列番号 223	配列番号 229
A645/A652	配列番号 223	配列番号 231
A645/A653	配列番号 223	配列番号 233
A645/A654	配列番号 223	配列番号 235
A645/A656	配列番号 223	配列番号 237
A648/A467	配列番号 225	配列番号 92
A648/A468	配列番号 225	配列番号 94
A648/A469	配列番号 225	配列番号 96
A648/A470	配列番号 225	配列番号 98
A648/A471	配列番号 225	配列番号 100
A648/A472	配列番号 225	配列番号 102
A648/A473	配列番号 225	配列番号 104
A648/A518	配列番号 225	配列番号 112
A648/A651	配列番号 225	配列番号 229

【０９１６】

【表２８】
表35-18

抗体名称	VH	VL
A648/A652	配列番号 225	配列番号 231
A648/A653	配列番号 225	配列番号 233
A648/A654	配列番号 225	配列番号 235
A648/A656	配列番号 225	配列番号 237
A650/A467	配列番号 227	配列番号 92
A650/A468	配列番号 227	配列番号 94
A650/A469	配列番号 227	配列番号 96
A650/A470	配列番号 227	配列番号 98
A650/A471	配列番号 227	配列番号 100
A650/A472	配列番号 227	配列番号 102
A650/A473	配列番号 227	配列番号 104
A650/A518	配列番号 227	配列番号 112
A650/A651	配列番号 227	配列番号 229
A650/A652	配列番号 227	配列番号 231
A650/A653	配列番号 227	配列番号 233
A650/A654	配列番号 227	配列番号 235
A650/A656	配列番号 227	配列番号 237

【０９１７】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２０３のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３１／Ａ４６７である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２０３のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９４のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３１／Ａ４６８である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２０３のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９６のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３１／Ａ４６９である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２０３のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９８のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３１／Ａ４７０である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２０３のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１００のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３１／Ａ４７１である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２０３のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１０２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３１／Ａ

４７２である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２０３のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１０４のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３１／Ａ４７３である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２０３のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１１２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３１／Ａ５１８である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２０３のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２２９のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３１／Ａ６５１である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２０３のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３１のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３１／Ａ６５２である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２０３のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３１／Ａ６５３である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２０３のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３１／Ａ６５４である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２０３のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３７のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３１／Ａ６５６である。

【０９１８】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２０５のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３２／Ａ４６７である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２０５のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９４のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３２／Ａ４６８である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２０５のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９６のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３２／Ａ４６９である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２０５のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９８のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３２／Ａ４７０である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２０５のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１００のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３２／Ａ４７１である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２０５のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１０２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３２／Ａ４７２である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２０５のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１０４のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３２／Ａ４７３である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２０５のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１１２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３２／Ａ５１８である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２０５のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２２９のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３２／Ａ６５１である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２０５のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３１のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３２／Ａ６５２である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２０５のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３２／Ａ６５３である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２０５のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３２／Ａ６５４である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２０５のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３７のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３２／Ａ６５６である。

【０９１９】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２０７のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３３／Ａ４６７である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２０７のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９４のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３３／Ａ４６８である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２０７のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９６のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３３／Ａ４６９である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２０７のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９８のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３３／Ａ４７０である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２０７のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１００のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ

６３３／Ａ４７１である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２０７のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１０２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３３／Ａ４７２である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２０７のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１０４のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３３／Ａ４７３である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２０７のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１１２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３３／Ａ５１８である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２０７のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２２９のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３３／Ａ６５１である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２０７のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３１のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３３／Ａ６５２である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２０７のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３３／Ａ６５３である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２０７のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３３／Ａ６５４である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２０７のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３７のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３３／Ａ６５６である。

【０９２０】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２０９のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３４／Ａ４６７である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２０９のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９４のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３４／Ａ４６８である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２０９のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９６のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３４／Ａ４６９である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２０９のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９８のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３４／Ａ４７０である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２０９のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１００のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３４／Ａ４７１である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２０９のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１０２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３４／Ａ４７２である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２０９のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１０４のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３４／Ａ４７３である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２０９のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１１２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３４／Ａ５１８である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２０９のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２２９のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３４／Ａ６５１である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２０９のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３１のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３４／Ａ６５２である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２０９のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３４／Ａ６５３である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２０９のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３４／Ａ６５４である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２０９のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３７のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３４／Ａ６５６である。

【０９２１】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１１のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３６／Ａ４６７である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１１のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９４のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３６／Ａ４６８である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１１のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９６のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３６／Ａ４６９である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１１のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９８のアミノ酸配列を含むＶ

Ｌを含むＡ６３６／Ａ４７０である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１１のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１００のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３６／Ａ４７１である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１１のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１０２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３６／Ａ４７２である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１１のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１０４のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３６／Ａ４７３である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１１のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１１２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３６／Ａ５１８である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１１のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２２９のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３６／Ａ６５１である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１１のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３１のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３６／Ａ６５２である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１１のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３６／Ａ６５３である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１１のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３６／Ａ６５４である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１１のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３７のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３６／Ａ６５６である。

【０９２２】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１３のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３８／Ａ４６７である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１３のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９４のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３８／Ａ４６８である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１３のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９６のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３８／Ａ４６９である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１３のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９８のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３８／Ａ４７０である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１３のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１００のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３８／Ａ４７１である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１３のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１０２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３８／Ａ４７２である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１３のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１０４のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３８／Ａ４７３である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１３のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１１２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３８／Ａ５１８である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１３のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２２９のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３８／Ａ６５１である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１３のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３１のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３８／Ａ６５２である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１３のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３８／Ａ６５３である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１３のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３８／Ａ６５４である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１３のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３７のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３８／Ａ６５６である。

【０９２３】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１５のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３９／Ａ４６７である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１５のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９４のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３９／Ａ４６８である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１５のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９６のアミノ酸

配列を含むＶＬを含むＡ６３９／Ａ４６９である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１５のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９８のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３９／Ａ４７０である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１５のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１００のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３９／Ａ４７１である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１５のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１０２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３９／Ａ４７２である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１５のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１０４のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３９／Ａ４７３である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１５のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１１２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３９／Ａ５１８である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１５のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２２９のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３９／Ａ６５１である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１５のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３１のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３９／Ａ６５２である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１５のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３９／Ａ６５３である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１５のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３９／Ａ６５４である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１５のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３７のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６３９／Ａ６５６である。

【０９２４】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１７のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４１／Ａ４６７である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１７のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９４のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４１／Ａ４６８である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１７のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９６のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４１／Ａ４６９である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１７のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９８のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４１／Ａ４７０である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１７のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１００のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４１／Ａ４７１である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１７のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１０２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４１／Ａ４７２である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１７のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１０４のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４１／Ａ４７３である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１７のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１１２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４１／Ａ５１８である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１７のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２２９のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４１／Ａ６５１である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１７のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３１のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４１／Ａ６５２である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１７のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４１／Ａ６５３である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１７のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４１／Ａ６５４である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１７のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３７のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４１／Ａ６５６である。

【０９２５】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１９のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４２／Ａ４６７である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１９のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９

４のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４２／Ａ４６８である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１９のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９６のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４２／Ａ４６９である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１９のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９８のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４２／Ａ４７０である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１９のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１００のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４２／Ａ４７１である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１９のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１０２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４２／Ａ４７２である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１９のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１０４のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４２／Ａ４７３である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１９のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１１２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４２／Ａ５１８である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１９のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２２９のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４２／Ａ６５１である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１９のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３１のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４２／Ａ６５２である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１９のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４２／Ａ６５３である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１９のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４２／Ａ６５４である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２１９のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３７のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４２／Ａ６５６である。

【０９２６】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２２１のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４３／Ａ４６７である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２２１のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９４のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４３／Ａ４６８である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２２１のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９６のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４３／Ａ４６９である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２２１のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９８のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４３／Ａ４７０である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２２１のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１００のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４３／Ａ４７１である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２２１のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１０２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４３／Ａ４７２である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２２１のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１０４のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４３／Ａ４７３である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２２１のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１１２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４３／Ａ５１８である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２２１のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２２９のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４３／Ａ６５１である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２２１のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３１のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４３／Ａ６５２である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２２１のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４３／Ａ６５３である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２２１のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４３／Ａ６５４である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２２１のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３７のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４３／Ａ６５６である。

【０９２７】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２２３のアミノ酸配列を含むＶＨ、及

び配列番号９２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４５／Ａ４６７である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２２３のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９４のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４５／Ａ４６８である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２２３のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９６のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４５／Ａ４６９である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２２３のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９８のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４５／Ａ４７０である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２２３のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１００のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４５／Ａ４７１である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２２３のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１０２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４５／Ａ４７２である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２２３のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１０４のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４５／Ａ４７３である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２２３のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１１２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４５／Ａ５１８である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２２３のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２２９のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４５／Ａ６５１である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２２３のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３１のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４５／Ａ６５２である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２２３のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４５／Ａ６５３である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２２３のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４５／Ａ６５４である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２２３のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３７のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４５／Ａ６５６である。

【０９２８】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２２５のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４８／Ａ４６７である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２２５のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９４のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４８／Ａ４６８である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２２５のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９６のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４８／Ａ４６９である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２２５のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９８のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４８／Ａ４７０である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２２５のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１００のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４８／Ａ４７１である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２２５のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１０２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４８／Ａ４７２である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２２５のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１０４のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４８／Ａ４７３である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２２５のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１１２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４８／Ａ５１８である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２２５のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２２９のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４８／Ａ６５１である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２２５のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３１のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４８／Ａ６５２である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２２５のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４８／Ａ６５３である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２２５のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４８／Ａ６５４である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２２５のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３７のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６４８／Ａ６５６である。

【０９２９】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２２７のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６５０／Ａ４６７である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２２７のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９４のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６５０／Ａ４６８である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２２７のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９６のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６５０／Ａ４６９である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２２７のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９８のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６５０／Ａ４７０である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２２７のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１００のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６５０／Ａ４７１である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２２７のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１０２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６５０／Ａ４７２である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２２７のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１０４のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６５０／Ａ４７３である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２２７のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１１２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６５０／Ａ５１８である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２２７のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２２９のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６５０／Ａ６５１である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２２７のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３１のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６５０／Ａ６５２である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２２７のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６５０／Ａ６５３である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２２７のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６５０／Ａ６５４である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号２２７のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３７のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ６５０／Ａ６５６である。

【０９３０】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１７９のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ７００／Ａ４６７である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１７９のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９４のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ７００／Ａ４６８である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１７９のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９６のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ７００／Ａ４６９である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１７９のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９８のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ７００／Ａ４７０である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１７９のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１００のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ７００／Ａ４７１である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１７９のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１０２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ７００／Ａ４７２である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１７９のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１０４のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ７００／Ａ４７３である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１７９のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１１２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ７００／Ａ５１８である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１７９のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２２９のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ７００／Ａ６５１である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１７９のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３１のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ７００／Ａ６５２である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１７９のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ７００／Ａ６５３である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１７９のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ７００／Ａ６５４である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１

７９のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３７のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ７００／Ａ６５６である。

【０９３１】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６６のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５４／Ａ４６７である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６６のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９４のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５４／Ａ４６８である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６６のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９６のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５４／Ａ４６９である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６６のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９８のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５４／Ａ４７０である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６６のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１００のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５４／Ａ４７１である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６６のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１０２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５４／Ａ４７２である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６６のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１０４のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５４／Ａ４７３である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６６のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１１２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５４／Ａ５１８である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６６のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２２９のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５４／Ａ６５１である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６６のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３１のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５４／Ａ６５２である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６６のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５４／Ａ６５３である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６６のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５４／Ａ６５４である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６６のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３７のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５４／Ａ６５６である。

【０９３２】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６８のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５５／Ａ４６７である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６８のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９４のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５５／Ａ４６８である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６８のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９６のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５５／Ａ４６９である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６８のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９８のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５５／Ａ４７０である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６８のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１００のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５５／Ａ４７１である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６８のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１０２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５５／Ａ４７２である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６８のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１０４のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５５／Ａ４７３である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６８のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１１２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５５／Ａ５１８である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６８のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２２９のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５５／Ａ６５１である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６８のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３１のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５５／Ａ６５２である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６８のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５５／Ａ６５３である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６８のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５５／Ａ６５

４である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６８のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３７のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５５／Ａ６５６である。

【０９３３】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７０のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５６／Ａ４６７である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７０のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９４のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５６／Ａ４６８である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７０のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９６のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５６／Ａ４６９である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７０のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９８のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５６／Ａ４７０である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７０のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１００のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５６／Ａ４７１である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７０のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１０２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５６／Ａ４７２である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７０のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１０４のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５６／Ａ４７３である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７０のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１１２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５６／Ａ５１８である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７０のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２２９のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５６／Ａ６５１である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７０のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３１のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５６／Ａ６５２である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７０のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５６／Ａ６５３である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７０のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５６／Ａ６５４である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７０のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３７のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５６／Ａ６５６である。

【０９３４】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７２のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５７／Ａ４６７である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７２のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９４のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５７／Ａ４６８である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７２のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９６のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５７／Ａ４６９である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７２のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９８のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５７／Ａ４７０である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７２のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１００のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５７／Ａ４７１である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７２のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１０２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５７／Ａ４７２である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７２のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１０４のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５７／Ａ４７３である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７２のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１１２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５７／Ａ５１８である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７２のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２２９のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５７／Ａ６５１である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７２のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３１のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５７／Ａ６５２である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７２のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５７／Ａ６５３である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７２のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５７／Ａ６５

４である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７２のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３７のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５７／Ａ６５６である。

【０９３５】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７４のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５８／Ａ４６７である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７４のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９４のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５８／Ａ４６８である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７４のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９６のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５８／Ａ４６９である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７４のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９８のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５８／Ａ４７０である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７４のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１００のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５８／Ａ４７１である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７４のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１０２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５８／Ａ４７２である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７４のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１０４のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５８／Ａ４７３である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７４のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１１２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５８／Ａ５１８である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７４のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２２９のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５８／Ａ６５１である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７４のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３１のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５８／Ａ６５２である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７４のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５８／Ａ６５３である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７４のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５８／Ａ６５４である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７４のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３７のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５８／Ａ６５６である。

【０９３６】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７６のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５９／Ａ４６７である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７６のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９４のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５９／Ａ４６８である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７６のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９６のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５９／Ａ４６９である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７６のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９８のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５９／Ａ４７０である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７６のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１００のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５９／Ａ４７１である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７６のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１０２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５９／Ａ４７２である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７６のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１０４のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５９／Ａ４７３である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７６のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１１２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５９／Ａ５１８である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７６のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２２９のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５９／Ａ６５１である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７６のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３１のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５９／Ａ６５２である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７６のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５９／Ａ６５３である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７６のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５９／Ａ６５

４である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７６のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３７のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４５９／Ａ６５６である。

【０９３７】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７８のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６０／Ａ４６７である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７８のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９４のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６０／Ａ４６８である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７８のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９６のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６０／Ａ４６９である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７８のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９８のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６０／Ａ４７０である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７８のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１００のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６０／Ａ４７１である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７８のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１０２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６０／Ａ４７２である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７８のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１０４のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６０／Ａ４７３である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７８のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１１２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６０／Ａ５１８である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７８のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２２９のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６０／Ａ６５１である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７８のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３１のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６０／Ａ６５２である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７８のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６０／Ａ６５３である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７８のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６０／Ａ６５４である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号７８のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３７のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６０／Ａ６５６である。

【０９３８】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８０のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６１／Ａ４６７である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８０のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９４のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６１／Ａ４６８である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８０のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９６のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６１／Ａ４６９である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８０のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９８のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６１／Ａ４７０である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８０のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１００のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６１／Ａ４７１である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８０のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１０２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６１／Ａ４７２である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８０のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１０４のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６１／Ａ４７３である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８０のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１１２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６１／Ａ５１８である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８０のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２２９のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６１／Ａ６５１である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８０のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３１のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６１／Ａ６５２である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８０のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６１／Ａ６５３である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８０のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６１／Ａ６５

４である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８０のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３７のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６１／Ａ６５６である。

【０９３９】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８２のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６２／Ａ４６７である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８２のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９４のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６２／Ａ４６８である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８２のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９６のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６２／Ａ４６９である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８２のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９８のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６２／Ａ４７０である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８２のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１００のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６２／Ａ４７１である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８２のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１０２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６２／Ａ４７２である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８２のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１０４のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６２／Ａ４７３である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８２のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１１２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６２／Ａ５１８である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８２のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２２９のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６２／Ａ６５１である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８２のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３１のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６２／Ａ６５２である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８２のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６２／Ａ６５３である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８２のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６２／Ａ６５４である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８２のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３７のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６２／Ａ６５６である。

【０９４０】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８４のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６３／Ａ４６７である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８４のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９４のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６３／Ａ４６８である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８４のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９６のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６３／Ａ４６９である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８４のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９８のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６３／Ａ４７０である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８４のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１００のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６３／Ａ４７１である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８４のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１０２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６３／Ａ４７２である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８４のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１０４のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６３／Ａ４７３である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８４のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１１２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６３／Ａ５１８である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８４のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２２９のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６３／Ａ６５１である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８４のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３１のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６３／Ａ６５２である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８４のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６３／Ａ６５３である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８４のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６３／Ａ６５

４である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８４のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３７のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６３／Ａ６５６である。

【０９４１】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８６のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６４／Ａ４６７である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８６のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９４のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６４／Ａ４６８である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８６のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９６のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６４／Ａ４６９である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８６のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９８のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６４／Ａ４７０である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８６のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１００のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６４／Ａ４７１である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８６のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１０２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６４／Ａ４７２である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８６のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１０４のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６４／Ａ４７３である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８６のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１１２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６４／Ａ５１８である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８６のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２２９のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６４／Ａ６５１である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８６のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３１のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６４／Ａ６５２である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８６のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６４／Ａ６５３である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８６のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６４／Ａ６５４である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８６のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３７のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６４／Ａ６５６である。

【０９４２】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８８のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６５／Ａ４６７である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８８のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９４のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６５／Ａ４６８である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８８のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９６のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６５／Ａ４６９である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８８のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９８のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６５／Ａ４７０である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８８のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１００のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６５／Ａ４７１である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８８のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１０２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６５／Ａ４７２である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８８のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１０４のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６５／Ａ４７３である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８８のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１１２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６５／Ａ５１８である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８８のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２２９のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６５／Ａ６５１である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８８のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３１のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６５／Ａ６５２である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８８のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６５／Ａ６５３である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８８のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６５／Ａ６５

４である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号８８のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３７のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６５／Ａ６５６である。

【０９４３】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号９０のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６６／Ａ４６７である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号９０のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９４のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６６／Ａ４６８である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号９０のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９６のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６６／Ａ４６９である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号９０のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９８のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６６／Ａ４７０である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号９０のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１００のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６６／Ａ４７１である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号９０のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１０２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６６／Ａ４７２である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号９０のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１０４のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６６／Ａ４７３である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号９０のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１１２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６６／Ａ５１８である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号９０のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２２９のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６６／Ａ６５１である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号９０のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３１のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６６／Ａ６５２である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号９０のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６６／Ａ６５３である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号９０のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６６／Ａ６５４である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号９０のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３７のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ４６６／Ａ６５６である。

【０９４４】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１０８のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ５１２／Ａ４６７である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１０８のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９４のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ５１２／Ａ４６８である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１０８のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９６のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ５１２／Ａ４６９である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１０８のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９８のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ５１２／Ａ４７０である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１０８のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１００のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ５１２／Ａ４７１である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１０８のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１０２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ５１２／Ａ４７２である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１０８のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１０４のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ５１２／Ａ４７３である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１０８のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１１２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ５１２／Ａ５１８である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１０８のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２２９のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ５１２／Ａ６５１である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１０８のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３１のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ５１２／Ａ６５２である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１０８のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ５１２／Ａ６５３である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１０８のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＶ

Ｌを含むＡ５１２／Ａ６５４である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１０８のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３７のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ５１２／Ａ６５６である。

【０９４５】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１０のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ５１５／Ａ４６７である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１０のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９４のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ５１５／Ａ４６８である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１０のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９６のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ５１５／Ａ４６９である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１０のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９８のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ５１５／Ａ４７０である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１０のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１００のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ５１５／Ａ４７１である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１０のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１０２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ５１５／Ａ４７２である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１０のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１０４のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ５１５／Ａ４７３である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１０のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１１２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ５１５／Ａ５１８である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１０のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２２９のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ５１５／Ａ６５１である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１０のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３１のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ５１５／Ａ６５２である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１０のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ５１５／Ａ６５３である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１０のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ５１５／Ａ６５４である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１１０のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３７のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ５１５／Ａ６５６である。

【０９４６】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１０６のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ５５３／Ａ４６７である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１０６のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９４のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ５５３／Ａ４６８である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１０６のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９６のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ５５３／Ａ４６９である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１０６のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号９８のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ５５３／Ａ４７０である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１０６のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１００のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ５５３／Ａ４７１である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１０６のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１０２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ５５３／Ａ４７２である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１０６のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１０４のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ５５３／Ａ４７３である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１０６のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号１１２のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ５５３／Ａ５１８である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１０６のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２２９のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ５５３／Ａ６５１である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１０６のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３１のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ５５３／Ａ６５２である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１０６のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３３のアミノ酸配

列を含むＶＬを含むＡ５５３／Ａ６５３である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１０６のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ５５３／Ａ６５４である。いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号１０６のアミノ酸配列を含むＶＨ、及び配列番号２３７のアミノ酸配列を含むＶＬを含むＡ５５３／Ａ６５６である。

【０９４７】

なお別の態様においては、上に記載されているヒト化抗体又はその抗原結合断片の１つと競合する抗体が本明細書において提供される。かかる抗体はまた、上述の抗体の１つと同じエピトープ、又はオーバーラップするエピトープに結合し得る。上述の抗体と競合又は同じエピトープと結合する抗体及び断片は、類似の機能特性を示すと予想される。

【０９４８】

ある種の実施形態において、本明細書に記載される抗体又はその抗原結合断片は、上に記載されているヒト化抗体に対して相対的にある種のパーセントの同一性を有するアミノ酸配列を含む。２つの配列間のパーセントの同一性は、ギャップを許すことあり又はなしに、上に記載されているものに類似の技術を用いて決定され得る。パーセントの同一性を計算する際に、典型的には、厳密なマッチのみがカウントされる。

【０９４９】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１７９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１７９に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１７９に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０９５０】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１７９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１７９に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番

号１７９に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０９５１】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１７９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１７９に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９６に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１７９に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９６に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０９５２】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１７９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１７９に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１７９に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０９５３】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１７９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／

或いは配列番号１００のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１７９に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１００に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１７９に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１００に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０９５４】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１７９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１７９に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１７９に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０９５５】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１７９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１７９に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配

列番号１７９に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０９５６】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１７９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号１１２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１７９に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１１２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１７９に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１１２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０９５７】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６６に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０９５８】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或

いは配列番号９４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６６に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６６に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０９５９】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６６に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９６に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６６に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９６に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０９６０】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６６に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６

６に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０９６１】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号１００のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６６に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１００に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１００に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０９６２】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６６に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０９６３】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或

いは配列番号１０４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６６に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６６に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０９６４】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号１１２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６６に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１１２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６６に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１１２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０９６５】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６

８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０９６６】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０９６７】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９６に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９６に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０９６８】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或

いは配列番号９８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０９６９】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号１００のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１００に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１００に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０９７０】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番

号６８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０９７１】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０９７２】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号１１２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１１２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号６８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１１２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０９７３】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或

いは配列番号９２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７０に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７０に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０９７４】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７０に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７０に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０９７５】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７０に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９６に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７

０に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９６に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０９７６】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７０に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７０に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０９７７】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号１００のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７０に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１００に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７０に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１００に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０９７８】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或

いは配列番号１０２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７０に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７０に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０９７９】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７０に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７０に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０９８０】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号１１２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７０に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１１２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番

号７０に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１１２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０９８１】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０９８２】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０９８３】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或

いは配列番号９６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９６に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９６に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０９８４】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０９８５】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号１００のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１００に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番

号７２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１００に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０９８６】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０９８７】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０９８８】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或

いは配列番号１１２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１１２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１１２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０９８９】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０９９０】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７

４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０９９１】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９６に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９６に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０９９２】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０９９３】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或

いは配列番号１００のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１００に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１００に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０９９４】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０９９５】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番

号７４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０９９６】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号１１２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１１２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１１２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０９９７】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７６に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７６に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０９９８】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或

いは配列番号９４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７６に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７６に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【０９９９】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７６に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９６に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７６に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９６に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０００】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７６に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７

６に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１００１】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号１００のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７６に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１００に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７６に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１００に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１００２】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７６に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７６に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１００３】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或

いは配列番号１０４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７６に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７６に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１００４】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号１１２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７６に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１１２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７６に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１１２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１００５】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７

８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１００６】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１００７】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９６に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９６に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１００８】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或

いは配列番号９８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１００９】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号１００のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１００に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１００に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０１０】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番

号７８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０１１】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０１２】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号１１２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１１２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号７８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１１２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０１３】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或

いは配列番号９２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８０に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８０に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０１４】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８０に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８０に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０１５】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８０に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９６に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８

０に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９６に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０１６】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８０に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８０に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０１７】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号１００のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８０に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１００に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８０に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１００に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０１８】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或

いは配列番号１０２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８０に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８０に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０１９】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８０に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８０に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０２０】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号１１２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８０に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１１２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番

号８０に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１１２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０２１】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０２２】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０２３】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或

いは配列番号９６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９６に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９６に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０２４】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０２５】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号１００のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１００に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番

号８２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１００に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０２６】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０２７】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０２８】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或

いは配列番号１１２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１１２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１１２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０２９】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０３０】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８

４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０３１】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９６に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９６に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０３２】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０３３】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或

いは配列番号１００のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１００に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１００に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０３４】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０３５】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番

号８４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０３６】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号１１２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１１２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１１２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０３７】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８６に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８６に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０３８】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或

いは配列番号９４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８６に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８６に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０３９】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８６に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９６に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８６に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９６に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０４０】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８６に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８

６に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０４１】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号１００のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８６に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１００に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１００に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０４２】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８６に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０４３】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或

いは配列番号１０４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８６に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８６に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０４４】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号１１２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８６に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１１２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８６に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１１２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０４５】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８

８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０４６】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０４７】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９６に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９６に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０４８】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或

いは配列番号９８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０４９】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号１００のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１００に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１００に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０５０】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番

号８８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０５１】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０５２】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号１１２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１１２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号８８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１１２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０５３】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号９０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或

いは配列番号９２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号９０に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号９０に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０５４】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号９０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号９０に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号９０に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０５５】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号９０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号９０に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９６に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号９

０に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９６に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０５６】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号９０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号９０に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号９０に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０５７】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号９０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号１００のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号９０に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１００に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号９０に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１００に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０５８】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号９０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或

いは配列番号１０２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号９０に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号９０に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０５９】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号９０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号９０に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号９０に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０６０】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号９０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号１１２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号９０に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１１２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番

号９０に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１１２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０６１】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１０８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１０８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１０８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０６２】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１０８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１０８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１０８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０６３】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１０８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／

或いは配列番号９６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１０８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９６に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１０８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９６に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０６４】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１０８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１０８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１０８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０６５】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１０８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号１００のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１０８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１００に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配

列番号１０８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１００に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０６６】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１０８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１０８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１０８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０６７】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１０８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１０８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１０８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０６８】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１０８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／

或いは配列番号１１２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１０８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１１２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１０８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１１２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０６９】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１１０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１１０に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１１０に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０７０】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１１０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１１０に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番

号１１０に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０７１】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１１０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１１０に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９６に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１１０に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９６に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０７２】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１１０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１１０に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１１０に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０７３】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１１０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／

或いは配列番号１００のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１１０に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１００に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１１０に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１００に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０７４】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１１０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１１０に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１１０のフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０２のフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０７５】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１１０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１１０に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配

列番号１１０に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０７６】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１１０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号１１２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１１０に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１１２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１１０に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１１２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０７７】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１１０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号２３１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１１０に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２３１に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１１０に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２３１に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０７８】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１０６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／

或いは配列番号９２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１０６に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１０６に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０７９】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１０６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１０６に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１０６に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０８０】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１０６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１０６に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９６に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番

号１０６に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９６に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０８１】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１０６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１０６に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１０６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０８２】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１０６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号１００のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１０６に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１００に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１０６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１００に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０８３】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１０６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／

或いは配列番号１０２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１０６に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１０６に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０８４】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１０６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１０６に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１０６に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０８５】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１０６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号１１２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１０６に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１１２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配

列番号１０６に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１１２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０８６】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１０６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号２３１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１０６に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２３１に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１０６に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２３１に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０８７】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１０８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号２３５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１０８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２３５に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１０８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２３５に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０８８】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２０３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／

或いは配列番号９４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２０３に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２０３に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０８９】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１０８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号２２９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１０８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２２９に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１０８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２２９に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０９０】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１０８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号２３１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１０８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２３１に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配

列番号１０８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２３１に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０９１】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２０９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２０９に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２０９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０９２】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２１１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２１１に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２１１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０９３】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／

或いは配列番号９４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２１に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２１に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０９４】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１０８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号２３３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１０８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２３３に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１０８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２３３に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０９５】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２０５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２０５に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番

号２０５に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０９６】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２３に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２３に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０９７】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２５に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２５に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０９８】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／

或いは配列番号９４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２５に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２５に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１０９９】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２５に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９６に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２５に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９６に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１１００】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２５に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番

号２２５に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１１０１】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号１００のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２５に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１００に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２５に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１００に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１１０２】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２５に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２５に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１１０３】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／

或いは配列番号１０４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２５に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２５に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１１０４】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号１１２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２５に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１１２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２５に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１１２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１１０５】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号２２９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２５に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２２９に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配

列番号２２５に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２２９に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１１０６】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号２３１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２５に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２３１に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２５に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２３１に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１１０７】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号２３３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２５に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２３３に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２５に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２３３に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１１０８】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／

或いは配列番号２３５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２５に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２３５に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２５に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２３５に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１１０９】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号２３７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２５に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２３７に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２５に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２３７に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１１１０】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２１５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２１５に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番

号２１５に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１１１１】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１０８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号２３７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１０８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２３７に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号１０８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２３７に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１１１２】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２０７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２０７に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２０７に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１１１３】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２１３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／

或いは配列番号９４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２１３に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２１３に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１１１４】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２１７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２１７に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２１７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１１１５】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２１７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２１７に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番

号２１７に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１１１６】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２１７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２１７に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９６に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２１７に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９６に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１１１７】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２１７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２１７に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２１７に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１１１８】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２１７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／

或いは配列番号１００のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２１７に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１００に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２１７に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１００に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１１１９】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２１７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２１７に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２１７に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１１２０】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２１７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２１７に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配

列番号２１７に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１１２１】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２１７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号１１２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２１７に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１１２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２１７に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１１２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１１２２】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２１７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号２２９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２１７に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２２９に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２１７に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２２９に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１１２３】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２１７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／

或いは配列番号２３１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２１７に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２３１に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２１７に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２３１に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１１２４】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２１７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号２３３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２１７に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２３３に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２１７に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２３３に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１１２５】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２１７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号２３５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２１７に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２３５に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配

列番号２１７に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２３５に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１１２６】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２１７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号２３７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２１７に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２３７に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２１７に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２３７に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１１２７】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２１９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２１９に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２１９に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１１２８】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／

或いは配列番号９２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２７に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２７に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１１２９】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２７に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１１３０】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２７に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９６に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番

号２２７に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９６に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１１３１】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号９８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２７に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９８に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２７に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号９８に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１１３２】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号１００のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２７に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１００に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２７に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１００に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１１３３】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／

或いは配列番号１０２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２７に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２７に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１１３４】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２７に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０４に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２７のフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１０４のフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１１３５】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号１１２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２７に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１１２に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配

列番号２２７に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号１１２に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１１３６】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号２２９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２７に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２２９に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２２９に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１１３７】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号２３１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２７に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２３１に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２７に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２３１に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１１３８】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／

或いは配列番号２３３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２７に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２３３に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２７に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２３３に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１１３９】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号２３５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２７に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２３５に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２７に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２３５に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１１４０】

ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨ領域、及び／或いは配列番号２３７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配列番号２２７に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２３７に含有されるＣＤＲのアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＣＤＲを含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。ある種の実施形態において、本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片は、配

列番号２２７に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＨフレームワーク領域を含むＶＨ領域、及び／或いは配列番号２３７に含有されるフレームワーク領域のアミノ酸配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９８％の配列同一性を有するＶＬフレームワーク領域を含むＶＬ領域を含み、ここで、抗体はＦｎ１４に免疫特異的に結合する。

【１１４１】

２．６　ヒト抗体

特定の実施形態において、抗体は完全ヒト抗ヒト抗体である。完全ヒト抗体は、当分野で公知のいずれかの方法により産生され得る。本明細書において提供されるヒト抗Ｆｎ１４抗体、例えばＦｎ１４に結合する二重アンタゴニスト抗体は、ヒト由来ファージディスプレイライブラリーから選択されるＦｖクローン可変ドメイン配列（単数又は複数）を、公知のヒト定常ドメイン配列（単数又は複数）と組み合わせることにより構築され得る。代替的には、本開示のヒトモノクローナル抗体はハイブリドーマ法により作られ得る。ヒトモノクローナル抗体の産生のためのヒト骨髄腫及びマウス－ヒトヘテロミエローマ細胞株は、例えば、Ｋｏｚｂｏｒ，１９８４，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１３３：３００１－０５；Ｂｒｏｄｅｕｒ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｐｒｏｄｕｃｔｉｏｎ Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ ５１－６３（１９８７）；及びＢｏｅｒｎｅｒ ｅｔ ａｌ．，１９９１，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１４７：８６－９５により記載されている。

【１１４２】

免疫化により、内因性の免疫グロブリン産生の非存在下でヒト抗体の完全なレパートリーを産生することができるトランスジェニック動物（例えば、マウス）を産生することもまた可能である。広い種々の潜在的な薬物標的に対する高親和性ヒト配列モノクローナル抗体を生成するために、ヒト抗体レパートリーを発現するトランスジェニックマウスが用いられている（例えば、Ｊａｋｏｂｏｖｉｔｓ，Ａ．，１９９５，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．６（５）：５６１－６６；Ｂｒｕｇｇｅｍａｎｎ ａｎｄ Ｔａｕｓｓｉｎｇ，１９９７，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｏｐｉｎ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．８（４）：４５５－５８；米国特許第６，０７５，１８１及び６，１５０，５８４号明細書；並びにＬｏｎｂｅｒｇ ｅｔ ａｌ．，２００５，Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２３：１１１７－２５を参照）。

【１１４３】

代替的には、ヒト抗体は、標的抗原を指向する抗体を産生するヒトＢリンパ球の不死化により調製され得る（例えば、かかるＢリンパ球は、個体から回収され得るか、又はインビトロで免疫化され得る）（例えば、Ｃｏｌｅ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ａｎｄ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒａｐｙ（１９８５）；Ｂｏｅｒｎｅｒ ｅｔ ａｌ．，１９９１，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１４７（１）：８６－９５；及び米国特許第５，７５０，３７３号明細書を参照）。

【１１４４】

非ヒト、例えば、げっ歯類抗体からヒト抗体を誘導するために、遺伝子シャッフリングもまた用いられ得、ここで、ヒト抗体は出発非ヒト抗体と類似の親和性及び特異性を有する。「エピトープインプリンティング」又は「ガイド型セレクション」ともまた呼ばれるこの方法に従うと、本明細書に記載される通りファージディスプレイ技術により得られる非ヒト抗体断片の重鎖又は軽鎖可変領域どちらかが、ヒトＶドメイン遺伝子のレパートリーによって置き換えられ、非ヒト鎖／ヒト鎖ｓｃＦｖ又はＦａｂキメラの集団を作り出す。抗原によるセレクションは、非ヒト鎖／ヒト鎖キメラｓｃＦｖ又はＦａｂの単離をもたらし、ここで、ヒト鎖は、一次ファージディスプレイクローン上の対応する非ヒト鎖の除去により壊された抗原結合部位を回復する（例えば、エピトープはヒト鎖パートナーの選び方をガイドする（インプリントする））。残りの非ヒト鎖を置き換えるためにプロセスが繰り返されるときには、ヒト抗体が得られる（例えば、国際公開第９３／０６２１３号

；及びＯｓｂｏｕｒｎ ｅｔ ａｌ．，２００５，Ｍｅｔｈｏｄｓ ３６：６１－６８を参照）。ＣＤＲグラフティングによる非ヒト抗体の従来のヒト化とは違って、この技術は、非ヒト起源のＦＲ又はＣＤＲ残基を有しない完全ヒト抗体を提供する。細胞表面抗原に対するマウス抗体をヒト化するためのガイド型セレクションの例は、卵巣癌細胞上に存在する葉酸結合タンパク質（例えば、Ｆｉｇｉｎｉ ｅｔ ａｌ．，１９９８，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．５８：９９１－９６を参照）及び肝細胞癌腫上に高発現されるＣＤ１４７（例えば、Ｂａｏ ｅｔ ａｌ．，２００５，Ｃａｎｃｅｒ Ｂｉｏｌ．Ｔｈｅｒ．４：１３７４－８０を参照）を包含する。

【１１４５】

ガイド型セレクションアプローチの潜在的な欠点は、他方の定常を維持しながらの１つの抗体鎖のシャッフリングが、エピトープドリフトをもたらし得ることである。非ヒト抗体により認識されるエピトープを維持するために、ＣＤＲ保持が適用され得る（例えば、Ｋｌｉｍｋａ ｅｔ ａｌ．，２０００，Ｂｒ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ．８３：２５２－６０；及びＢｅｉｂｏｅｒ ｅｔ ａｌ．，２０００，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２９６：８３３－４９を参照）。この方法では、非ヒトＶＨ ＣＤＲ３は一般的に保持される。なぜなら、このＣＤＲは、抗原結合部位の中心にあり得、抗原認識のための抗体の最も重要な領域であり得るからである。しかしながら、いくつかの場合には、非ヒト抗体のＶＨ ＣＤＲ３及びＶＬ ＣＤＲ３、並びにＶＨ ＣＤＲ２、ＶＬ ＣＤＲ２、及びＶＬ ＣＤＲ１が保持され得る。

【１１４６】

２．７ 多重特異性抗体

多重特異性抗体、例えば二重特異性抗体は、少なくとも２つの異なる抗原に対して結合特異性を有するモノクローナル抗体である。ある種の実施形態において、多重特異性抗体は、本明細書において提供される抗体の配列、例えば本明細書において提供される配列表に列挙されるＣＤＲ配列に基づき構築され得る。ある種の実施形態において、本明細書において提供される多重特異性抗体は、二重特異性抗体である。ある種の実施形態において、二重特異性抗体は、マウス、キメラ、ヒト、又はヒト化抗体である。ある種の実施形態において、結合特異性の１つはＦｎ１４に対してであり、他方はいずれかの他の抗原に対してである。いくつかの実施形態において、結合特異性の１つはＦｎ１４に対してであり、他方は別の抗原、例えばサイトカイン又はケモカインに対してである。ある種の実施形態において、二重特異性抗体は、Ｆｎ１４の２つの異なるエピトープに結合し得る。二重特異性抗体は、全長抗体又は抗体断片（例えば、Ｆ（ａｂ’）２二重特異性抗体）として調製され得る。

【１１４７】

多重特異性抗体を作るための方法は当分野で公知であり、例えば２つの免疫グロブリン重鎖－軽鎖ペアの共発現による。ここで、２つの重鎖は異なる特異性を有する（例えば、Ｍｉｌｓｔｅｉｎ ａｎｄ Ｃｕｅｌｌｏ，１９８３，Ｎａｔｕｒｅ ３０５：５３７－４０を参照）。多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）を生成することのさらなる詳細については、例えば、Ｂｉｓｐｅｃｉｆｉｃ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ（Ｋｏｎｔｅｒｍａｎｎ ｅｄ．，２０１１）を参照。

【１１４８】

２．８ 多価抗体

多価抗体は、抗体が結合する抗原を発現する細胞によって、２価抗体よりも速く内在化（及び／又は異化）され得る。本開示の抗体は、３つ以上の抗原結合部位を有する多価抗体（例えば４価抗体）であり得る（これらはＩｇＭクラス以外である）。これらは、抗体のポリペプチド鎖をコードする核酸の組み換え発現により難なく産生され得る。多価抗体は、二量体化ドメイン及び３つ以上の抗原結合部位を含み得る。ある種の実施形態において、二量体化ドメインはＦｃ領域又はヒンジ領域を含む（又はからなる）。このシナリオにおいて、抗体は、Ｆｃ領域、及びＦｃ領域に対してアミノ末端の３つ以上の抗原結合部位を含むであろう。ある種の実施形態において、多価抗体は、３から約８つの抗原結合部

位を含む（又はからなる）。１つのかかる実施形態において、多価抗体は、４つの抗原結合部位を含む（又はからなる）。多価抗体は少なくとも１つのポリペプチド鎖（例えば、２つのポリペプチド鎖）を含み、ここで、ポリペプチド鎖（単数又は複数）は２つ以上の可変ドメインを含む。例えば、ポリペプチド鎖（単数又は複数）はＶＤ１－（Ｘ１）ｎ－ＶＤ２－（Ｘ２）ｎ－Ｆｃを含み得、ここで、ＶＤ１は第１の可変ドメインであり、ＶＤ２は第２の可変ドメインであり、ＦｃはＦｃ領域の１つのポリペプチド鎖であり、Ｘ１及びＸ２はアミノ酸又はポリペプチドを表し、ｎは０又は１である。例えば、ポリペプチド鎖（単数又は複数）は：ＶＨ－ＣＨ１－フレキシブルリンカー－ＶＨ－ＣＨ１－Ｆｃ領域鎖；又はＶＨ－ＣＨ１－ＶＨ－ＣＨ１－Ｆｃ領域鎖を含み得る。本明細書の多価抗体は、さらに、少なくとも２つの（例えば４つの）軽鎖可変ドメインポリペプチドを含み得る。本明細書における多価抗体は、例えば、約２から約８つの軽鎖可変ドメインポリペプチドを含み得る。ここで企図される軽鎖可変ドメインポリペプチドは、軽鎖可変ドメインを含み、任意にさらにＣＬドメインを含む。

【１１４９】

２．９　Ｆｃの操作

Ｆｃの操作により本明細書で提供される抗体を改変することが望ましくあり得る。ある種の実施形態において、抗体のＦｃ領域への改変は、抗体のエフェクター機能の減少又は消去をもたらす。ある種の実施形態において、エフェクター機能は、ＡＤＣＣ、ＡＤＣＰ、及び／又はＣＤＣである。いくつかの実施形態では、エフェクター機能はＡＤＣＣである。他の実施形態において、エフェクター機能はＡＤＣＰである。他の実施形態において、エフェクター機能はＣＤＣである。１つの実施形態において、エフェクター機能は、ＡＤＣＣ及びＡＤＣＰである。１つの実施形態において、エフェクター機能は、ＡＤＣＣ及びＣＤＣである。１つの実施形態において、エフェクター機能は、ＡＤＣＰ及びＣＤＣである。１つの実施形態において、エフェクター機能は、ＡＤＣＣ、ＡＤＣＰ、及びＣＤＣである。これは、抗体のＦｃ領域に１つ以上のアミノ酸置換を導入することにより達成され得る。

【１１５０】

抗体の血清中半減期を増大させるために、例えば米国特許第５，７３９，２７７号明細書に記載される通り、サルベージ受容体結合エピトープを抗体（特に、抗体断片）に組み込み得る。用語「サルベージ受容体結合エピトープ」は、ＩｇＧ分子のインビボ血清中半減期を増大させることを担うＩｇＧ分子（例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、又はＩｇＧ４）のＦｃ領域のエピトープを言う。

【１１５１】

２．１０　代替的な結合薬剤

本開示は、本明細書に開示される抗体と同じエピトープに特異的に結合する非免疫グロブリン結合薬剤を包摂する。いくつかの実施形態では、非免疫グロブリン結合薬剤は、競合結合アッセイにおいて本開示の抗体を置換するか又はそれにより置換される薬剤として同定される。これらの代替的な結合薬剤は、例えば、当分野で公知の操作されたタンパク質骨格のいずれかを包含し得る。かかる骨格は、表２４に示される１つ以上のＣＤＲを含み得る。かかる骨格は、例えば、リガンド結合部位を形成する４つの超可変ループを支持する剛性のベータバレルにより特徴付けられるタンパク質構造のリポカリン骨格に基づくアンチカリンを包含する。新規の結合特異性は、機能的ディスプレイ及びガイド型セレクションとの組み合わせで、ループ領域における標的化されたランダム変異導入により操作され得る（例えば、Ｓｋｅｒｒａ，２００８，ＦＥＢＳ　Ｊ．２７５：２６７７－８３を参照）。他の適当な骨格は、例えば、ヒトフィブロネクチンＩＩＩの１０番目の細胞外ドメインに基づくアドネクチン又はモノボディ（例えば、Ｋｏｉｄｅ　ａｎｄ　Ｋｏｉｄｅ，２００７，Ｍｅｔｈｏｄｓ　Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．３５２：　９５－１０９を参照）、ブドウ球菌プロテインＡのＺドメインに基づくアフィボディ（例えば、Ｎｙｇｒｅｎ　ｅｔ　ａｌ．，２００８，ＦＥＢＳ　Ｊ．２７５：２６６８－７６を参照）；アンキリンリピートタンパク質に基づくＤＡＲＰｉｎ（例えば、Ｓｔｕｍｐｐ　ｅｔ　ａｌ．，２００８，Ｄｒｕ

ｇ．Ｄｉｓｃｏｖ．Ｔｏｄａｙ １３：６９５－７０１を参照）；ヒトＦｙｎプロテインキナーゼのＳＨ３ドメインに基づくファイノマー（例えば、Ｇｒａｂｕｌｏｖｓｋｉ ｅｔａｌ．，２００７，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２８２：３１９６－２０４を参照）、Ｓｕｌｆｏｌｏｂｕｓ ａｃｉｄｏｌａｒｉｕｓからのＳａｃ７ｄに基づくアフィチン（例えば、Ｋｒｅｈｅｎｂｒｉｎｋ ｅｔ ａｌ．，２００８，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．３８３：１０５８－６８を参照）；ヒトγ－Ｂ－クリスタリンに基づくアフィリン（例えば、Ｅｂｅｒｓｂａｃｈ ｅｔ ａｌ．，２００７，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．３７２：１７２－８５を参照）；膜受容体タンパク質のＡドメインに基づくアビマー（例えば、Ｓｉｌｖｅｒｍａｎ ｅｔ ａｌ．，２００５，Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２３：１５５６－６１を参照）；システインリッチなｋｎｏｔｔｉｎペプチド（例えば、Ｋｏｌｍａｒ，２００８，ＦＥＢＳ Ｊ．２７５：２６８４－９０を参照）；及び操作されたＫｕｎｉｔｚ型阻害剤（例えば、Ｎｉｘｏｎ ａｎｄ Ｗｏｏｄ，２００６，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｏｐｉｎ．Ｄｒｕｇ．Ｄｉｓｃｏｖ．Ｄｅｖ．９：２６１－６８を参照）を包含し得る。総説については、例えば、Ｇｅｂａｕｅｒ ａｎｄ Ｓｋｅｒｒａ，２００９，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｃｈｅｍ．Ｂｉｏｌ．１３：２４５－５５を参照。

【１１５２】

２．１１ 抗体バリアント

いくつかの実施形態において、本明細書において提供されるＦｎ１４に結合する抗体又は抗原結合断片のアミノ酸配列改変（単数又は複数）が企図される。例えば、特異性、熱安定性、発現レベル、エフェクター機能、グリコシル化、縮減された免疫原性、又は可溶性を包含するがこれらに限定されない、抗体の結合親和性及び／又は他の生物学的特性を改善することが望ましくあり得る。それゆえに、本明細書に記載される抗体に加えて、抗体バリアントが調製され得ることが企図される。例えば、抗体バリアントは、適当なヌクレオチド変化をコードＤＮＡに導入することにより、及び／又は所望の抗体若しくはポリペプチドの合成により調製され得る。当業者は、アミノ酸の変化が、抗体の翻訳後プロセスを変更し得、例えばグリコシル化部位の数若しくは位置を変化させるか又は膜係留特徴を変更することを了解するであろう。

【１１５３】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される抗体は、例えばいずれかの型の分子の抗体への共有結合的な取り付けにより化学修飾される。抗体誘導体は、例えばグリコシル化、アセチル化、ＰＥＧ化、リン酸化、アミド化、公知の保護／ブロック基による誘導体化、タンパク質加水分解的な切断、細胞リガンド又は他のタンパク質への連結などにより化学修飾された抗体を包含し得る。多数の化学修飾のいずれかが公知の技術により実行され得る。特異的な化学的切断、アセチル化、製剤、ツニカマイシンの代謝的合成などを包含するが、これらに限定されない。加えて、抗体は、１つ以上の非古典的アミノ酸を含有し得る。

【１１５４】

バリエーションは、ネイティブな配列の抗体又はポリペプチドと比較してアミノ酸配列の変化をもたらす、抗体又はポリペプチドをコードする１つ以上のコドンの置換、欠失、又は挿入であり得る。アミノ酸置換は、類似の構造的及び／又は化学的特性を有する別のアミノ酸によって１つのアミノ酸を置き換えること、例えばセリンによるロイシンの置き換え、例えば保存的なアミノ酸置き換えの結果であり得る。本明細書で提供される分子をコードするヌクレオチド配列に変異を導入するために、当業者に公知の標準的な技術が用いられ得、例えばアミノ酸置換をもたらす部位特異的変異導入及びＰＣＲにより媒介される変異導入を包含する。挿入又は欠失は、任意に、約１から５アミノ酸の範囲であり得る。ある種の実施形態において、置換、欠失、又は挿入は、元の分子に対して相対的に、２５個よりも少数のアミノ酸置換、２０個よりも少数のアミノ酸置換、１５個よりも少数のアミノ酸置換、１０個よりも少数のアミノ酸置換、５つよりも少数のアミノ酸置換、４つよりも少数のアミノ酸置換、３つよりも少数のアミノ酸置換、又は２つよりも少数のアミノ酸置換を包含する。特定の実施形態において、置換は、１つ以上の予測される非必須ア

ミノ酸残基になされる保存的アミノ酸置換である。許されるバリエーションは、配列中にアミノ酸の挿入、欠失、又は置換を系統的に作ることと、もたらされたバリアントを、全長の又は成熟したネイティブな配列が見せる活性について試験することとにより、決定され得る。

【１１５５】

アミノ酸配列の挿入は、長さが１残基から１００個以上の残基を含有するポリペプチドの範囲であるアミノ及び／又はカルボキシル末端融合物、並びに１若しくは複数アミノ酸残基の配列内挿入を包含する。末端挿入物の例は、Ｎ末端メチオニル残基を有する抗体を包含する。抗体分子の他の挿入バリアントは、酵素（例えば、抗体によって指向化される酵素プロドラッグ治療のための）又は抗体の血清中半減期を増大させるポリペプチドへの抗体のＮ又はＣ末端への融合を包含する。

【１１５６】

「保存的アミノ酸置換」は、アミノ酸残基が、類似の電荷を有する側鎖を有するアミノ酸残基によって置き換えられるものである。類似の電荷を有する側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは、当分野で定められている。これらのファミリーは、塩基性側鎖を有するアミノ酸（例えば、リジン、アルギニン、ヒスチジン）、酸性側鎖を有するアミノ酸（例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸）、非荷電極性側鎖を有するアミノ酸（例えば、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、スレオニン、チロシン、システイン）、非極性側鎖を有するアミノ酸（例えば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファン）、ベータ分岐側鎖を有するアミノ酸（例えば、スレオニン、バリン、イソロイシン）、及び芳香族側鎖を有するアミノ酸（例えばチロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン）を包含する。代替的には、変異がコード配列の全体又は一部に渡ってランダムに例えば飽和変異導入により導入され得、もたらされる変異体は、活性を保持する変異体を同定するために生物学的活性についてスクリーニングされ得る。変異導入後、コードされたタンパク質が発現され得、タンパク質の活性が決定され得る。

【１１５７】

抗体の生物学的特性の実質的な改変は、（ａ）例えばシート若しくはらせん立体配座としての、置換エリアにおけるポリペプチドバックボーンの構造、（ｂ）標的部位における分子の電荷若しくは疎水性、又は（ｃ）側鎖の嵩を維持することに対するそれらの効果が有意に異なる置換を選択することにより達成される。代替的には、特性を維持するか又は有意に変化させないように、保存的（例えば、類似の特性及び／又は側鎖を有するアミノ酸の群内における）置換がなされ得る。アミノ酸はそれらの側鎖の特性の類似性に従ってグループ分けされ得る（例えば、Ｌｅｈｎｉｎｇｅｒ，Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　７３－７５　（２ｄ．１９７５）を参照）：（１）非極性：Ａｌａ（Ａ）、Ｖａｌ（Ｖ）、Ｌｅｕ（Ｌ）、Ｉｌｅ（Ｉ）、Ｐｒｏ（Ｐ）、Ｐｈｅ（Ｆ）、Ｔｒｐ（Ｗ）、Ｍｅｔ（Ｍ）；（２）非荷電極性：Ｇｌｙ（Ｇ）、Ｓｅｒ（Ｓ）、Ｔｈｒ（Ｔ）、Ｃｙｓ（Ｃ）、Ｔｙｒ（Ｙ）、Ａｓｎ（Ｎ）、Ｇｌｎ（Ｑ）；（３）酸性：Ａｓｐ（Ｄ）、Ｇｌｕ（Ｅ）；及び（４）塩基性：Ｌｙｓ（Ｋ）、Ａｒｇ（Ｒ）、Ｈｉｓ（Ｈ）。

【１１５８】

代替的には、天然に存在する残基は、共通の側鎖特性に基づく群に分けられ得る：（１）疎水性：ノルロイシン、Ｍｅｔ、Ａｌａ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ；（２）中性親水性：Ｃｙｓ、Ｓｅｒ、Ｔｈｒ、Ａｓｎ、Ｇｌｎ；（３）酸性：Ａｓｐ、Ｇｌｕ；（４）塩基性：Ｈｉｓ、Ｌｙｓ、Ａｒｇ；（５）鎖配向性に影響する残基：Ｇｌｙ、Ｐｒｏ；及び（６）芳香族性：Ｔｒｐ、Ｔｙｒ、Ｐｈｅ。

【１１５９】

非保存的置換は、これらのクラスの１つのメンバーを別のクラスに交換することを必要とする。かかる置換される残基はまた、保存的置換部位に又は残りの（非保存的）部位に導入され得る。従って、１つの実施形態において、Ｆｎ１４エピトープに結合する抗体又はその抗原結合断片は、本明細書に記載される抗体、例えば下の実施例のセクションに記

載される抗体のアミノ酸配列と少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９９％同一であるアミノ酸配列を含む。

【１１６０】

１つの実施形態において、Ｆｎ１４エピトープに結合する抗体又はその抗原結合断片は、本明細書に記載される抗体のアミノ酸配列と少なくとも３５％同一であるアミノ酸配列を含む。１つの実施形態において、Ｆｎ１４エピトープに結合する抗体又はその抗原結合断片は、本明細書に記載される抗体のアミノ酸配列と少なくとも４０％同一であるアミノ酸配列を含む。１つの実施形態において、Ｆｎ１４エピトープに結合する抗体又はその抗原結合断片は、本明細書に記載される抗体のアミノ酸配列と少なくとも４５％同一であるアミノ酸配列を含む。１つの実施形態において、Ｆｎ１４エピトープに結合する抗体又はその抗原結合断片は、本明細書に記載される抗体のアミノ酸配列と少なくとも５０％同一であるアミノ酸配列を含む。１つの実施形態において、Ｆｎ１４エピトープに結合する抗体又はその抗原結合断片は、本明細書に記載される抗体のアミノ酸配列と少なくとも５５％同一であるアミノ酸配列を含む。１つの実施形態において、Ｆｎ１４エピトープに結合する抗体又はその抗原結合断片は、本明細書に記載される抗体のアミノ酸配列と少なくとも６０％同一であるアミノ酸配列を含む。１つの実施形態において、Ｆｎ１４エピトープに結合する抗体又はその抗原結合断片は、本明細書に記載される抗体のアミノ酸配列と少なくとも６５％同一であるアミノ酸配列を含む。１つの実施形態において、Ｆｎ１４エピトープに結合する抗体又はその抗原結合断片は、本明細書に記載される抗体のアミノ酸配列と少なくとも７０％同一であるアミノ酸配列を含む。１つの実施形態において、Ｆｎ１４エピトープに結合する抗体又はその抗原結合断片は、本明細書に記載される抗体のアミノ酸配列と少なくとも７５％同一であるアミノ酸配列を含む。１つの実施形態において、Ｆｎ１４エピトープに結合する抗体又はその抗原結合断片は、本明細書に記載される抗体のアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含む。１つの実施形態において、Ｆｎ１４エピトープに結合する抗体又はその抗原結合断片は、本明細書に記載される抗体のアミノ酸配列と少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含む。１つの実施形態において、Ｆｎ１４エピトープに結合する抗体又はその抗原結合断片は、本明細書に記載される抗体のアミノ酸配列と少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含む。１つの実施形態において、Ｆｎ１４に結合する抗体又はその抗原結合断片は、本明細書に記載される抗体のアミノ酸配列と少なくとも９９％同一であるアミノ酸配列を含む。

【１１６１】

いくつかの実施形態においては、抗体又はその抗原結合断片が本明細書において提供され、これは、Ｆｎ１４エピトープに結合し、本明細書において提供される配列表に図示されるアミノ酸配列と少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９９％同一であるアミノ酸配列を含むＶＨ領域、及び／或いは本明細書において提供される配列表に図示されるアミノ酸配列と少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９９％同一であるアミノ酸配列を含むＶＬ領域を含む。

【１１６２】

いくつかの実施形態において、Ｆｎ１４エピトープに結合し、本明細書において提供される配列表及び表２６～３５に図示されるアミノ酸配列と少なくとも３５％同一であるアミノ酸配列を含むＶＨ領域を含む、抗体又はその抗原結合断片が、本明細書において提供される。いくつかの実施形態において、Ｆｎ１４エピトープに結合し、本明細書において提供される配列表及び表２６～３５に図示されるアミノ酸配列と少なくとも４０％同一で

あるアミノ酸配列を含むＶＨ領域を含む、抗体又はその抗原結合断片が、本明細書において提供される。いくつかの実施形態において、Ｆｎ１４エピトープに結合し、本明細書において提供される配列表及び表２６～３５に図示されるアミノ酸配列と少なくとも４５％同一であるアミノ酸配列を含むＶＨ領域を含む、抗体又はその抗原結合断片が、本明細書において提供される。いくつかの実施形態において、Ｆｎ１４エピトープに結合し、本明細書において提供される配列表及び表２６～３５に図示されるアミノ酸配列と少なくとも５０％同一であるアミノ酸配列を含むＶＨ領域を含む、抗体又はその抗原結合断片が、本明細書において提供される。いくつかの実施形態において、Ｆｎ１４エピトープに結合し、本明細書において提供される配列表及び表２６～３５に図示されるアミノ酸配列と少なくとも５５％同一であるアミノ酸配列を含むＶＨ領域を含む、抗体又はその抗原結合断片が、本明細書において提供される。いくつかの実施形態において、Ｆｎ１４エピトープに結合し、本明細書において提供される配列表及び表２６～３５に図示されるアミノ酸配列と少なくとも６０％同一であるアミノ酸配列を含むＶＨ領域を含む、抗体又はその抗原結合断片が、本明細書において提供される。いくつかの実施形態において、Ｆｎ１４エピトープに結合し、本明細書において提供される配列表及び表２６～３５に図示されるアミノ酸配列と少なくとも６５％同一であるアミノ酸配列を含むＶＨ領域を含む、抗体又はその抗原結合断片が、本明細書において提供される。いくつかの実施形態において、Ｆｎ１４エピトープに結合し、本明細書において提供される配列表及び表２６～３５に図示されるアミノ酸配列と少なくとも７０％同一であるアミノ酸配列を含むＶＨ領域を含む、抗体又はその抗原結合断片が、本明細書において提供される。いくつかの実施形態において、Ｆｎ１４エピトープに結合し、本明細書において提供される配列表及び表２６～３５に図示されるアミノ酸配列と少なくとも７５％同一であるアミノ酸配列を含むＶＨ領域を含む、抗体又はその抗原結合断片が、本明細書において提供される。いくつかの実施形態において、Ｆｎ１４エピトープに結合し、本明細書において提供される配列表及び表２６～３５に図示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含むＶＨ領域を含む、抗体又はその抗原結合断片が、本明細書において提供される。いくつかの実施形態において、Ｆｎ１４エピトープに結合し、本明細書において提供される配列表及び表２６～３５に図示されるアミノ酸配列と少なくとも８５％同一であるアミノ酸配列を含むＶＨ領域を含む、抗体又はその抗原結合断片が、本明細書において提供される。いくつかの実施形態において、Ｆｎ１４エピトープに結合し、本明細書において提供される配列表及び表２６～３５に図示されるアミノ酸配列と少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含むＶＨ領域を含む、抗体又はその抗原結合断片が、本明細書において提供される。いくつかの実施形態において、Ｆｎ１４エピトープに結合し、本明細書において提供される配列表及び表２６～３５に図示されるアミノ酸配列と少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含むＶＨ領域を含む、抗体又はその抗原結合断片が、本明細書において提供される。いくつかの実施形態において、Ｆｎ１４エピトープに結合し、本明細書において提供される配列表及び表２６～３５に図示されるアミノ酸配列と少なくとも９９％同一であるアミノ酸配列を含むＶＨ領域を含む、抗体又はその抗原結合断片が、本明細書において提供される。

【１１６３】

いくつかの実施形態において、Ｆｎ１４エピトープに結合し、本明細書において提供される配列表及び表２６～３５に図示されるアミノ酸配列と少なくとも３５％同一であるアミノ酸配列を含むＶＬ領域を含む、抗体又はその抗原結合断片が、本明細書において提供される。いくつかの実施形態において、Ｆｎ１４エピトープに結合し、本明細書において提供される配列表及び表２６～３５に図示されるアミノ酸配列と少なくとも４０％同一であるアミノ酸配列を含むＶＬ領域を含む、抗体又はその抗原結合断片が、本明細書において提供される。いくつかの実施形態において、Ｆｎ１４エピトープに結合し、本明細書において提供される配列表及び表２６～３５に図示されるアミノ酸配列と少なくとも４５％同一であるアミノ酸配列を含むＶＬ領域を含む、抗体又はその抗原結合断片が、本明細書において提供される。いくつかの実施形態において、Ｆｎ１４エピトープに結合し、本明

細書において提供される配列表及び表２６～３５に図示されるアミノ酸配列と少なくとも５０％同一であるアミノ酸配列を含むＶＬ領域を含む、抗体又はその抗原結合断片が、本明細書において提供される。いくつかの実施形態において、Ｆｎ１４エピトープに結合し、本明細書において提供される配列表及び表２６～３５に図示されるアミノ酸配列と少なくとも５５％同一であるアミノ酸配列を含むＶＬ領域を含む、抗体又はその抗原結合断片が、本明細書において提供される。いくつかの実施形態において、Ｆｎ１４エピトープに結合し、本明細書において提供される配列表及び表２６～３５に図示されるアミノ酸配列と少なくとも６０％同一であるアミノ酸配列を含むＶＬ領域を含む、抗体又はその抗原結合断片が、本明細書において提供される。いくつかの実施形態において、Ｆｎ１４エピトープに結合し、本明細書において提供される配列表及び表２６～３５に図示されるアミノ酸配列と少なくとも６５％同一であるアミノ酸配列を含むＶＬ領域を含む、抗体又はその抗原結合断片が、本明細書において提供される。いくつかの実施形態において、Ｆｎ１４エピトープに結合し、本明細書において提供される配列表及び表２６～３５に図示されるアミノ酸配列と少なくとも７０％同一であるアミノ酸配列を含むＶＬ領域を含む、抗体又はその抗原結合断片が、本明細書において提供される。いくつかの実施形態において、Ｆｎ１４エピトープに結合し、本明細書において提供される配列表及び表２６～３５に図示されるアミノ酸配列と少なくとも７５％同一であるアミノ酸配列を含むＶＬ領域を含む、抗体又はその抗原結合断片が、本明細書において提供される。いくつかの実施形態において、Ｆｎ１４エピトープに結合し、本明細書において提供される配列表及び表２６～３５に図示されるアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるアミノ酸配列を含むＶＬ領域を含む、抗体又はその抗原結合断片が、本明細書において提供される。いくつかの実施形態において、Ｆｎ１４エピトープに結合し、本明細書において提供される配列表及び表２６～３５に図示されるアミノ酸配列と少なくとも８５％同一であるアミノ酸配列を含むＶＬ領域を含む、抗体又はその抗原結合断片が、本明細書において提供される。いくつかの実施形態において、Ｆｎ１４エピトープに結合し、本明細書において提供される配列表及び表２６～３５に図示されるアミノ酸配列と少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含むＶＬ領域を含む、抗体又はその抗原結合断片が、本明細書において提供される。いくつかの実施形態において、Ｆｎ１４エピトープに結合し、本明細書において提供される配列表及び表２６～３５に図示されるアミノ酸配列と少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含むＶＬ領域を含む、抗体又はその抗原結合断片が、本明細書において提供される。いくつかの実施形態において、Ｆｎ１４エピトープに結合し、本明細書において提供される配列表及び表２６～３５に図示されるアミノ酸配列と少なくとも９９％同一であるアミノ酸配列を含むＶＬ領域を含む、抗体又はその抗原結合断片が、本明細書において提供される。

【１１６４】

なお別の実施形態において、Ｆｎ１４エピトープに結合する抗体又はその抗原結合断片は、本明細書において提供される配列表及び表２６～３５に図示されるＶＨ　ＣＤＲアミノ酸配列及び／又はＶＬ　ＣＤＲアミノ酸配列と少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、又は少なくとも９９％同一であるＶＨ　ＣＤＲ及び／又はＶＬ　ＣＤＲアミノ酸配列を含む。

【１１６５】

なお別の実施形態において、Ｆｎ１４エピトープに結合する抗体又はその抗原結合断片は、本明細書において提供される配列表及び表２６～３５に図示されるＶＨ　ＣＤＲアミノ酸配列及び／又は図示されるＶＬ　ＣＤＲアミノ酸配列と少なくとも３５％同一であるＶＨ　ＣＤＲ及び／又はＶＬ　ＣＤＲアミノ酸配列を含む。なお別の実施形態において、Ｆｎ１４エピトープに結合する抗体又はその抗原結合断片は、本明細書において提供される配列表及び表２６～３５に図示されるＶＨ　ＣＤＲアミノ酸配列及び／又はＶＬ　ＣＤＲアミノ酸配列と少なくとも４０％同一であるＶＨ　ＣＤＲ及び／又はＶＬ　ＣＤＲアミノ酸配

列を含む。なお別の実施形態において、Ｆｎ１４エピトープに結合する抗体又はその抗原結合断片は、本明細書において提供される配列表及び表２６～３５に図示されるＶＨ　ＣＤＲアミノ酸配列及び／又はＶＬ　ＣＤＲアミノ酸配列と少なくとも４５％同一であるＶＨ　ＣＤＲ及び／又はＶＬ　ＣＤＲアミノ酸配列を含む。なお別の実施形態において、Ｆｎ１４エピトープに結合する抗体又はその抗原結合断片は、本明細書において提供される配列表及び表２６～３５に図示されるＶＨ　ＣＤＲアミノ酸配列及び／又はＶＬ　ＣＤＲアミノ酸配列と少なくとも５０％同一であるＶＨ　ＣＤＲ及び／又はＶＬ　ＣＤＲアミノ酸配列を含む。なお別の実施形態において、Ｆｎ１４エピトープに結合する抗体又はその抗原結合断片は、本明細書において提供される配列表及び表２６～３５に図示されるＶＨ　ＣＤＲアミノ酸配列及び／又はＶＬ　ＣＤＲアミノ酸配列と少なくとも５５％同一であるＶＨ　ＣＤＲ及び／又はＶＬ　ＣＤＲアミノ酸配列を含む。なお別の実施形態において、Ｆｎ１４エピトープに結合する抗体又はその抗原結合断片は、本明細書において提供される配列表及び表２６～３５に図示されるＶＨ　ＣＤＲアミノ酸配列及び／又はＶＬ　ＣＤＲアミノ酸配列と少なくとも６０％同一であるＶＨ　ＣＤＲ及び／又はＶＬ　ＣＤＲアミノ酸配列を含む。なお別の実施形態において、Ｆｎ１４エピトープに結合する抗体又はその抗原結合断片は、本明細書において提供される配列表及び表２６～３５に図示されるＶＨ　ＣＤＲアミノ酸配列及び／又はＶＬ　ＣＤＲアミノ酸配列と少なくとも６５％同一であるＶＨ　ＣＤＲ及び／又はＶＬ　ＣＤＲアミノ酸配列を含む。なお別の実施形態において、Ｆｎ１４エピトープに結合する抗体又はその抗原結合断片は、本明細書において提供される配列表及び表２６～３５に図示されるＶＨ　ＣＤＲアミノ酸配列及び／又はＶＬ　ＣＤＲアミノ酸配列と少なくとも７０％同一であるＶＨ　ＣＤＲ及び／又はＶＬ　ＣＤＲアミノ酸配列を含む。なお別の実施形態において、Ｆｎ１４エピトープに結合する抗体又はその抗原結合断片は、本明細書において提供される配列表及び表２６～３５に図示されるＶＨ　ＣＤＲアミノ酸配列及び／又はＶＬ　ＣＤＲアミノ酸配列と少なくとも７５％同一であるＶＨ　ＣＤＲ及び／又はＶＬ　ＣＤＲアミノ酸配列を含む。なお別の実施形態において、Ｆｎ１４エピトープに結合する抗体又はその抗原結合断片は、本明細書において提供される配列表及び表２６～３５に図示されるＶＨ　ＣＤＲアミノ酸配列及び／又はＶＬ　ＣＤＲアミノ酸配列と少なくとも８０％同一であるＶＨ　ＣＤＲ及び／又はＶＬ　ＣＤＲアミノ酸配列を含む。なお別の実施形態において、Ｆｎ１４エピトープに結合する抗体又はその抗原結合断片は、本明細書において提供される配列表及び表２６～３５に図示されるＶＨ　ＣＤＲアミノ酸配列及び／又はＶＬ　ＣＤＲアミノ酸配列と少なくとも８５％同一であるＶＨ　ＣＤＲ及び／又はＶＬ　ＣＤＲアミノ酸配列を含む。なお別の実施形態において、Ｆｎ１４エピトープに結合する抗体又はその抗原結合断片は、本明細書において提供される配列表及び表２６～３５に図示されるＶＨ　ＣＤＲアミノ酸配列及び／又はＶＬ　ＣＤＲアミノ酸配列と少なくとも９０％同一であるＶＨ　ＣＤＲ及び／又はＶＬ　ＣＤＲアミノ酸配列を含む。なお別の実施形態において、Ｆｎ１４エピトープに結合する抗体又はその抗原結合断片は、本明細書において提供される配列表及び表２６～３５に図示されるＶＨ　ＣＤＲアミノ酸配列及び／又はＶＬ　ＣＤＲアミノ酸配列と少なくとも９５％同一であるＶＨ　ＣＤＲ及び／又はＶＬ　ＣＤＲアミノ酸配列を含む。なお別の実施形態において、Ｆｎ１４エピトープに結合する抗体又はその抗原結合断片は、本明細書において提供される配列表及び表２６～３５に図示されるＶＨ　ＣＤＲアミノ酸配列及び／又はＶＬ　ＣＤＲアミノ酸配列と少なくとも９９％同一であるＶＨ　ＣＤＲ及び／又はＶＬ　ＣＤＲアミノ酸配列を含む。

【１１６６】

バリエーションは、当分野で公知の方法、例えばオリゴヌクレオチドにより媒介される（部位特異的）変異導入、アラニンスキャン、及びＰＣＲ変異導入を用いて作られ得る。部位特異的変異導入（例えば、Ｃａｒｔｅｒ，　１９８６，　Ｂｉｏｃｈｅｍ　Ｊ　２３７：１－７；及びＺｏｌｌｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，　１９８２，　Ｎｕｃｌ　Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ　１０：６４８７－５００を参照）、カセット変異導入（例えば、Ｗｅｌｌｓ　ｅｔ　ａｌ．，　１９８５，　Ｇｅｎｅ　３４：３１５－２３を参照）、又は他の公知の技術が、クローニングされたＤＮＡに対して行われて、抗Ｆｎ１４抗体バリアン

トＤＮＡを産生し得る。
【１１６７】
本明細書で提供される抗体の適切な立体配座を維持することに関わらないいずれかのシステイン残基もまた、例えば、分子の酸化安定性を改善するために及び異状の架橋を抑制するために、アラニン又はセリンなどの別のアミノ酸によって置換され得る。逆に、システイン結合（単数又は複数）が抗体に追加されて、その安定性を改善し得る（例えば、抗体がＦｖ断片などの抗体断片であるところにおいて）。
【１１６８】
いくつかの実施形態では、本開示の抗体分子は「脱免疫化された」抗体である。「脱免疫された」抗体は、ヒト化又はキメラ抗体に由来する抗体であり、これは、それぞれの元の脱免疫化されていない抗体と比較して抗体の免疫原性の縮減をもたらす１つ以上の変更をそのアミノ酸配列に有する。かかる抗体変異体を作出するための手続きの１つには、抗体分子のＴ細胞エピトープの同定及び除去が関わる。第１のステップにおいては、抗体分子の免疫原性は、当分野で公知の通り、いくつかの方法によって、例えばＴ細胞エピトープのインビトロ決定又はかかるエピトープのインシリコ予測によって決定され得る。ひとたびＴ細胞エピトープ機能にとってクリティカルな残基が同定されると、免疫原性を除去しかつ抗体活性を保持する変異が作られ得る。総説については、例えばＪｏｎｅｓ　ｅｔａｌ．，２００９，Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ　５２５：４０５－２３を参照。
【１１６９】
２．１２　インビトロ親和性成熟
いくつかの実施形態では、親の抗体と比較して改善された特性、例えば親和性、安定性、又は発現レベルを有する抗体バリアントが、インビトロ親和性成熟により調製され得る。天然のプロトタイプに似て、インビトロの親和性成熟は変異及びセレクションの原理に基づく。抗体のライブラリーが、生物（例えば、ファージ、細菌、酵母、若しくは哺乳類細胞）の表面上に、又はそれらのコードするｍＲＮＡ若しくはＤＮＡと（例えば、共有結合的に又は非共有結合的に）結びついて提示される。提示された抗体のアフィニティーセレクションは、抗体をコードする遺伝子情報を運ぶ生物又は複合体の単離を許す。ファージディスプレイなどの提示法を用いる２又は３ラウンドの変異及びセレクションは、通常、低いナノモル範囲の親和性を有する抗体断片をもたらす。親和性成熟した抗体は、標的抗原に対してナノモルの又はさらにはピコモルの親和性を有し得る。
【１１７０】
ファージディスプレイは、抗体の提示及びセレクションのための普及した方法である。抗体は、バクテリオファージコートタンパク質への融合物としてＦｄ又はＭ１３バクテリオファージの表面に提示される。セレクションには、ファージによって提示された抗体がそれらの標的に結合することを許すための抗原への曝露、「パニング」と言われるプロセスが関わる。抗原に結合したファージが回収され、細菌を感染させるために用いられて、セレクションのさらなるラウンドのためのファージを産生する。総説については、例えば、Ｈｏｏｇｅｎｂｏｏｍ，２００２，Ｍｅｔｈｏｄｓ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１７８：１－３７；及びＢｒａｄｂｕｒｙ　ａｎｄ　Ｍａｒｋｓ，２００４，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ　２９０：２９－４９を参照。
【１１７１】
酵母ディスプレイ系では（例えば、Ｂｏｄｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，１９９７，Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈ．１５：５５３－５７；及びＣｈａｏ　ｅｔ　ａｌ．，２００６，Ｎａｔ．Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ　１：７５５－６８を参照）、抗体は酵母アグルチニンタンパク質Ａｇａ２ｐの接着サブユニットに融合され得、これはＡｇａ１ｐへのジスルフィド結合を介して酵母細胞壁に取り付く。Ａｇａ２ｐを介したタンパク質の提示は、タンパク質を細胞表面から突出させ、酵母細胞壁上の他の分子との潜在的な相互作用を最小化する。ライブラリーをスクリーニングして改善された親和性又は安定性を有する抗体をセレクションするために、磁気分離及びフローサイトメトリーが用いられる。目当ての可溶性抗原への結合は

、ビオチン化抗原、及びフルオロフォアにコンジュゲートされたストレプトアビジンなどの二次試薬による酵母の標識によって決定される。抗体の表面発現のバリエーションは、ｓｃＦｖをフランキングするヘマグルチニン又はｃ－Ｍｙｃエピトープタグどちらかの免疫蛍光標識により測定され得る。発現は、提示されるタンパク質の安定性と相関することが示されており、それゆえに、抗体は改善された安定性及び親和性についてセレクションされ得る（例えば、Ｓｈｕｓｔａ　ｅｔ　ａｌ．，１９９９，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２９２：９４９－５６を参照）。酵母ディスプレイの追加の利点は、提示されるタンパク質が、小胞体のシャペロン及び品質管理機構を利して、真核酵母細胞の小胞体において折りたたまれることである。ひとたび成熟が完全になると、抗体の親和性は、好都合には、酵母の表面上に提示されながら「タイトレーション」され得、各クローンの発現及び精製の必要を消去する。酵母表面ディスプレイの理論上の限定は、他の提示方法のものよりも潜在的に小さい機能的なライブラリーサイズである；しかしながら、最近のアプローチは、酵母細胞の接合系を用いて、サイズが10^{14}であると見積もられるコンビナトリアル的な多様性を作り出す（例えば、米国公開特許２００３／０１８６３７４；及びＢｌａｉｓｅ　ｅｔ　ａｌ．，２００４，Ｇｅｎｅ　３４２：２１１－１８を参照）。

【１１７２】

リボソームディスプレイにおいては、抗体－リボソーム－ｍＲＮＡ（ＡＲＭ）複合体が、無細胞系におけるセレクションのために作出される。抗体の特定のライブラリーをコードするＤＮＡライブラリーは、終止コドンを欠くスペーサー配列に遺伝子融合される。このスペーサー配列は、翻訳されるときには依然としてペプチジルｔＲＮＡに取り付けられており、リボソームトンネルを占め、それゆえに、目当てのタンパク質がリボソームから突き出て折りたたまれることを許す。ｍＲＮＡ、リボソーム、及びタンパク質のもたらされる複合体は、表面結合リガンドに結合し得、リガンドによる親和性捕捉を介した抗体及びそのコードｍＲＮＡの同時単離を許す。それから、リボソームに結合したｍＲＮＡは再度ｃＤＮＡへと逆転写され、これはそれから変異導入を経て、次のラウンドのセレクションに用いられ得る（例えば、Ｆｕｋｕｄａ　ｅｔ　ａｌ．，２００６，Ｎｕｃｌｅｉｃ　Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ．３４：ｅ１２７を参照）。ｍＲＮＡディスプレイでは、抗体とｍＲＮＡとの間の共有結合が、アダプター分子としてピューロマイシンを用いて確立される（Ｗｉｌｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，２００１，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ９８：３７５０－５５）。

【１１７３】

これらの方法は全体がインビトロで行われるので、それらは他のセレクションテクノロジーと比べて２つの主な利点を提供する。第１に、ライブラリーの多様性は、細菌細胞のトランスフォーメーション効率ではなく、試験管中に存在するリボソーム及び異なるｍＲＮＡ分子の数によってのみ限定される。第２に、ランダムな変異が、各セレクションラウンドの後に例えば非プルーフリーディングポリメラーゼにより容易に導入され得る。なぜなら、ライブラリーがいずれかの多様化ステップ後にトランスフォーメーションされなくてよいからである。

【１１７４】

いくつかの実施形態では、哺乳類ディスプレイ系が用いられ得る。

【１１７５】

多様性はまた、標的化された様式で又はランダムな導入によって抗体ライブラリーのＣＤＲに導入され得る。前者のアプローチは、高レベル又は低レベルの変異誘発によって抗体の全てのＣＤＲを逐次的に標的化すること、或いは体細胞超変異の単離されたホットスポット（例えば、Ｈｏ　ｅｔ　ａｌ．，２００５，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２８０：６０７－１７を参照）又は実験的根拠若しくは構造的理由で親和性に影響することが疑われる残基を標的化することを包含する。多様性は、ＤＮＡシャッフリング又は類似の技術によって天然に多様である領域の置き換えによってもまた導入され得る（例えば、Ｌｕ　ｅｔ　ａｌ．，２００３，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７８：４３４９６－５０７；　米国特許第５，５６５，３３２及び６，９８９，２５０号明細書を参照）。代替的な技術は、フレ

ームワーク領域残基へと延在する超可変ループを標的化するか（例えば、Ｂｏｎｄ　ｅｔａｌ．，２００５，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．３４８：６９９－７０９を参照）、ＣＤＲのループ欠失及び挿入を使用するか、又はハイブリダイゼーションに基づく多様化を用いる（例えば、米国公開特許番号２００４／０００５７０９を参照）。ＣＤＲの多様性を生成する追加の方法は例えば米国特許第７，９８５，８４０号明細書に開示されている。抗体ライブラリー及び／又は抗体親和性成熟を生成するために用いられ得るさらなる方法は、例えば米国特許第８，６８５，８９７及び８，６０３，９３０号明細書、並びに米国特許出願公開第２０１４／０１７０７０５、２０１４／００９４３９２、２０１２／００２８３０１、２０１１／０１８３８５５、及び２００９／００７５３７８号明細書に開示されている。これらのそれぞれは参照により本明細書に組み込まれる。

【１１７６】

ライブラリーのスクリーニングは、当分野で公知の種々の技術により達成され得る。例えば、抗体は、固体支持体、カラム、ピン、又はセルロース／ポリ（フッ化ビニリデン）膜／他のフィルター上に固定化され得るか、吸着プレートに付着した宿主細胞上に発現され得るか、或いはセルソーティングに用いられ得るか、或いはストレプトアビジンコーティングビーズによる捕捉のためにビオチンにコンジュゲートされ得るか、或いはディスプレイライブラリーをパニングするためのいずれかの他の方法に用いられ得る。

【１１７７】

インビトロ親和性成熟法の総説は、例えばＨｏｏｇｅｎｂｏｏｍ，２００５，Ｎａｔｕｒｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　２３：１１０５－１６；Ｑｕｉｒｏｚ　ａｎｄ　Ｓｉｎｃｌａｉｒ，２０１０，Ｒｅｖｉｓｔａ　Ｉｎｇｅｎｅｒｉａ　Ｂｉｏｍｅｄｉａ　４：３９－５１；及びそれらの中の参照を参照。

【１１７８】

いくつかの特定の実施形態において、抗体親和性成熟は、下の実施例のセクションに例示される方法を用いて行われ得る。

【１１７９】

２．１３　抗体の修飾

本明細書において提供されるＦｎ１４に結合する抗体の共有結合修飾は、本開示の範囲内に包含される。共有結合的修飾は、抗体の標的化されたアミノ酸残基を、抗体の選択された側鎖又はＮ若しくはＣ末端残基と反応することができる有機誘導体化剤と反応させることを包含する。他の修飾は、グルタミニル及びアスパラギニル残基からそれぞれ対応するグルタミル及びアスパルチル残基への脱アミド化、プロリン及びリジンのヒドロキシル化、セリル又はスレオニル残基のヒドロキシル基のリン酸化、リジン、アルギニン、及びヒスチジン側鎖のα－アミノ基のメチル化（例えば、Ｃｒｅｉｇｈｔｏｎ，Ｐｒｏｔｅｉｎｓ：Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ　ａｎｄ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ　７９－８６　（１９８３）を参照）、Ｎ末端アミンのアセチル化、及びいずれかのＣ末端カルボキシル基のアミド化を包含する。

【１１８０】

本開示の範囲内に包含される本明細書で提供される抗体の他の型の共有結合修飾は、抗体又はポリペプチドのネイティブなグリコシル化パターンを変更することと（例えば、Ｂｅｃｋ　ｅｔ　ａｌ．，２００８，Ｃｕｒｒ．Ｐｈａｒｍ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．９：４８２－５０１；及びＷａｌｓｈ，２０１０，Ｄｒｕｇ　Ｄｉｓｃｏｖ．Ｔｏｄａｙ，１５：７７３－８０を参照）、抗体を、例えば米国特許第４，６４０，８３５；４，４９６，６８９；４，３０１，１４４；４，６７０，４１７；４，７９１，１９２；又は４，１７９，３３７号明細書に提出されている様式で、種々の非タンパク質性ポリマー、例えばポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、ポリプロピレングリコール、又はポリオキシアルキレンの１つに連結することとを包含する。

【１１８１】

本開示の抗体は、別の異種ポリペプチド又はアミノ酸配列、例えばエピトープタグ（例えば、Ｔｅｒｐｅ，２００３，Ａｐｐｌ．Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．

６０：５２３－３３を参照）又はＩｇＧ分子のＦｃ領域（例えば、Ａｒｕｆｆｏ，Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｆｕｓｉｏｎ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ２２１－４２（Ｃｈａｍｏｗ ａｎｄ Ａｓｈｋｅｎａｚｉ ｅｄｓ．，１９９９）を参照）に融合された抗体を含むキメラ分子を形成するようにもまた改変され得る。

【１１８２】

Ｆｎ１４に結合する本明細書で提供される抗体と異種ポリペプチドとを含む融合タンパク質もまた、本明細書で提供される。

【１１８３】

Ｆｎ１４抗原に結合する抗体のパネルもまた本明細書において提供される。特定の実施形態において、抗体のパネルは、異なる会合速度、異なる解離速度、異なる親和性をＦｎ１４抗原について及び／又は異なる特異性をＦｎ１４抗原について有する。いくつかの実施形態では、パネルは、約１０、約２５、約５０、約７５、約１００、約１２５、約１５０、約１７５、約２００、約２５０、約３００、約３５０、約４００、約４５０、約５００、約５５０、約６００、約６５０、約７００、約７５０、約８００、約８５０、約９００、約９５０、若しくは約１０００個の抗体、又はより多くを含むか又はそれらからなる。抗体のパネルは、ＥＬＩＳＡなどのアッセイのために、例えば９６ウェル又は３８４ウェルプレートで用いられ得る。

【１１８４】

２．１４ 免疫コンジュゲート

本開示はまた、合成リンカーにより１つ以上の非抗体薬剤に共有結合した、本開示の抗体のいずれか１つを含むコンジュゲートを提供する。

【１１８５】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される抗体は、例えば、治療薬剤（例えば細胞傷害薬剤）又は診断用の若しくは検出可能な分子にコンジュゲートされるか又は組み換え的に融合される。コンジュゲート又は組み換え的に融合された抗体は、例えば、Ｆｎ１４により媒介される疾患などの疾患又は障害を治療又は予防することに有用であり得る。コンジュゲート又は組み換え的に融合された抗体は、例えば、Ｆｎ１４により媒介される疾患の始まり、発生、進行、及び／又は重症度をモニタリング又は予後診断することに有用であり得る。

【１１８６】

かかる診断及び検出は、例えば検出可能な物質に抗体をカップリングすることにより達成され得る。西洋ワサビペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、ベータガラクトシダーゼ、又はアセチルコリンエステラーゼなどだがこれらに限定されない種々の酵素；ストレプトアビジン／ビオチン又はアビジン／ビオチンなどだがこれらに限定されない補欠分子族；ウンベリフェロン、フルオレセイン、イソチオシン酸フルオレセイン、ローダミン、ジクロロトリアジニルアミンフルオレセイン、塩化ダンシル、又はフィコエリトリンなどだがこれらに限定されない蛍光材料；ルシフェラーゼ、ルシフェリン、又はエクオリンなどだがこれらに限定されない生物発光材料；アクリジニウムに基づく化合物又はＨＡＬＯＴＡＧなどだがこれらに限定されない化学発光材料；ヨウ素（１３１Ｉ、１２５Ｉ、１２３Ｉ、及び１２１Ｉ）、炭素（１４Ｃ）、硫黄（３５Ｓ）、トリチウム（３Ｈ）、インジウム（１１５Ｉｎ、１１３Ｉｎ、１１２Ｉｎ、及び１１１Ｉｎ）、テクネチウム（９９Ｔｃ）、タリウム（２０１Ｔｉ）、ガリウム（６８Ｇａ及び６７Ｇａ）、パラジウム（１０３Ｐｄ）、モリブデン（９９Ｍｏ）、キセノン（１３３Ｘｅ）、フッ素（１８Ｆ）、１５３Ｓｍ、１７７Ｌｕ、１５９Ｇｄ、１４９Ｐｍ、１４０Ｌａ、１７５Ｙｂ、１６６Ｈｏ、９０Ｙ、４７Ｓｃ、１８６Ｒｅ、１８８Ｒｅ、１４２Ｐｒ、１０５Ｒｈ、９７Ｒｕ、６８Ｇｅ、５７Ｃｏ、６５Ｚｎ、８５Ｓｒ、３２Ｐ、１５３Ｇｄ、１６９Ｙｂ、５１Ｃｒ、５４Ｍｎ、７５Ｓｅ、１１３Ｓｎ、又は１１７Ｓｎなどだがこれらに限定されない放射性材料；種々の陽電子放出断層撮影を用いる陽電子放出金属；及び非放射性常磁性金属イオンを包含するが、これらに限定されない。

【１１８７】

融合タンパク質を作出するために異種タンパク質又はポリペプチド（又はその断片、例えば、約１０、約２０、約３０、約４０、約５０、約６０、約７０、約８０、約９０、又は約１００アミノ酸のポリペプチドまで）に組み換え的に融合されるか又は化学的にコンジュゲートされている（共有結合的な又は非共有結合的なコンジュゲートされている）抗体、及びその使用もまた本明細書において提供される。特に、本明細書で提供される抗体の抗原結合断片（例えば、ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及び／又はＣＤＲ３）と異種タンパク質、ポリペプチド、又はペプチドとを含む融合タンパク質が、本明細書において提供される。１つの実施形態において、抗体が融合される異種タンパク質、ポリペプチド、又はペプチドは、抗体を特定の細胞型に標的化するために有用である。

【１１８８】

その上、本明細書で提供される抗体は、精製を容易化するためのペプチドなどのマーカー又は「タグ」配列に融合され得る。特定の実施形態において、マーカー又はタグアミノ酸配列は、とりわけヘキサヒスチジンペプチド、例えばｐＱＥベクター（例えばＱＩＡＧＥＮ，Ｉｎｃ．を参照）によって提供されるタグであり、これらの多くは市販である。例えば、Ｇｅｎｔｚ ｅｔ ａｌ．，１９８９，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８６：８２１－２４に記載されている通り、ヘキサヒスチジンは、融合タンパク質の好都合な精製を提供する。精製に有用な他のペプチドタグは、インフルエンザヘマグルチニンタンパク質に由来するエピトープに対応するヘマグルチニン（「ＨＡ」）タグ（Ｗｉｌｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，１９８４，Ｃｅｌｌ ３７：７６７－７８）及び「ＦＬＡＧ」タグを包含するが、これらに限定されない。

【１１８９】

部分（ポリペプチドを包含する）を抗体に融合又はコンジュゲートするための方法は公知である（例えば、Ａｒｎｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ｆｏｒ Ｉｍｍｕｎｏｔａｒｇｅｔｉｎｇ ｏｆ Ｄｒｕｇｓ ｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒａｐｙ，ｉｎ Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ａｎｄ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒａｐｙ ２４３－５６（Ｒｅｉｓｆｅｌｄ ｅｔ ａｌ．ｅｄｓ．，１９８５）；Ｈｅｌｌｓｔｒｏｍ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ｆｏｒ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ，ｉｎ Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ６２３－５３（Ｒｏｂｉｎｓｏｎ ｅｔ ａｌ．ｅｄｓ．，２ｄ ｅｄ．１９８７）；Ｔｈｏｒｐｅ，Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｃａｒｒｉｅｒｓ ｏｆ Ｃｙｔｏｔｏｘｉｃ Ａｇｅｎｔｓ ｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒａｐｙ：Ａ Ｒｅｖｉｅｗ，ｉｎ Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ ａｎｄ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ ４７５－５０６（Ｐｉｎｃｈｅｒａ ｅｔ ａｌ．ｅｄｓ．，１９８５）；Ａｎａｌｙｓｉｓ，Ｒｅｓｕｌｔｓ，ａｎｄ Ｆｕｔｕｒｅ Ｐｒｏｓｐｅｃｔｉｖｅ ｏｆ ｔｈｅ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ Ｕｓｅ ｏｆ Ｒａｄｉｏｌａｂｅｌｅｄ Ａｎｔｉｂｏｄｙ ｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒａｐｙ，ｉｎ Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ｆｏｒ Ｃａｎｃｅｒ Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ ａｎｄ Ｔｈｅｒａｐｙ ３０３－１６（Ｂａｌｄｗｉｎ ｅｔ ａｌ．ｅｄｓ．，１９８５）；Ｔｈｏｒｐｅ ｅｔ ａｌ．，１９８２，Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｒｅｖ．６２：１１９－５８；米国特許第５，３３６，６０３；５，６２２，９２９；５，３５９，０４６；５，３４９，０５３；５，４４７，８５１；５，７２３，１２５；５，７８３，１８１；５，９０８，６２６；５，８４４，０９５；及び５，１１２，９４６号明細書；欧州特許第３０７，４３４号明細書；欧州特許第３６７，１６６号明細書；欧州特許第３９４，８２７号明細書；国際公開第９１／０６５７０号、国際公開第９６／０４３８８号、国際公開第９６／２２０２４号、国際公開第９７／３４６３１号、及び国際公開第９９／０４８１３号；Ａｓｈｋｅｎａｚｉ ｅｔ ａｌ．，１９９１，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８８：１０５３５－３９；Ｔｒａｕｎｅｃｋｅｒ ｅｔ ａｌ．，１９８８，Ｎａｔｕｒｅ，３３１：８４－８６；Ｚｈｅｎｇ ｅｔ ａｌ．，１９９５，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１５４：５５９０－６００；並びにＶｉｌ ｅｔ ａｌ．，１９９２，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８９：１１３３７－４１を参照）。

【１１９０】
融合タンパク質は、例えば遺伝子シャッフリング、モチーフシャッフリング、エキソンシャッフリング、及び／又はコドンシャッフリング（総括して「ＤＮＡシャッフリング」と言われる）の技術によって作出され得る。ＤＮＡシャッフリングが使用されて、本明細書で提供される抗体の活性を変更し得る。例えば、より高い親和性及びより低い解離速度を有する抗体を包含する（例えば、米国特許第５，６０５，７９３；５，８１１，２３８；５，８３０，７２１；５，８３４，２５２；及び５，８３７，４５８号明細書；Ｐａｔｔｅｎ ｅｔ ａｌ．，１９９７，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎｉｏｎ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．８：７２４－３３；Ｈａｒａｙａｍａ，１９９８，Ｔｒｅｎｄｓ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．１６（２）：７６－８２；Ｈａｎｓｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，１９９９，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２８７：２６５－７６；並びにＬｏｒｅｎｚｏ ａｎｄ Ｂｌａｓｃｏ，１９９８，Ｂｉｏｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ ２４（２）：３０８－１３を参照）。抗体又はコードされる抗体は、組み換え前に、エラープローンＰＣＲ、ランダムヌクレオチド挿入、又は他の方法によるランダム変異導入に付されることにより変更され得る。本明細書で提供される抗体をコードするポリヌクレオチドは、１つ以上の異種分子の１つ以上のコンポーネント、モチーフ、セクション、パーツ、ドメイン、断片などと組み換えられ得る。

【１１９１】
本明細書で提供される抗体は、例えば米国特許第４，６７６，９８０号明細書に記載される通り、抗体ヘテロコンジュゲートを形成するために第２の抗体にもまたコンジュゲートされ得る。

【１１９２】
本明細書で提供される抗体はまた、固体支持体に取り付けられ得、これは、標的抗原の免疫アッセイ又は精製に特に有用である。かかる固体支持体は、ガラス、セルロース、ポリアクリルアミド、ナイロン、ポリスチレン、ポリ塩化ビニル、又はポリプロピレンを包含するが、これらに限定されない。

【１１９３】
リンカーは、細胞におけるコンジュゲートされた薬剤の放出を容易化する「切断可能なリンカー」であり得るが、非切断可能なリンカーも本明細書において企図される。本開示のコンジュゲートへの使用のためのリンカーは、限定なしに、酸不安定性リンカー（例えば、ヒドラゾンリンカー）、ジスルフィド含有リンカー、ペプチダーゼ感受性リンカー（例えば、アミノ酸、例えばバリン及び／又はシトルリンを含むペプチドリンカー、例えばシトルリン－バリン又はフェニルアラニン－リジン）、光不安定性リンカー、ジメチルリンカー（例えば、Ｃｈａｒｉ ｅｔ ａｌ．，１９９２，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．５２：１２７－３１；及び米国特許第５，２０８，０２０号明細書を参照）、チオエーテルリンカー、又は多剤トランスポーターにより媒介される耐性を避けるよう設計された親水性リンカー（例えば、Ｋｏｖｔｕｎ ｅｔ ａｌ．，２０１０，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．７０：２５２８－３７を参照）を包含する。

【１１９４】
抗体と薬剤とのコンジュゲートは、種々の二官能性タンパク質カップリング剤、例えばＢＭＰＳ、ＥＭＰＳ、ＧＭＢＳ、ＨＢＶＳ、ＬＣ－ＳＭＣＣ、ＭＢＳ、ＭＰＢＨ、ＳＢＡＰ、ＳＩＡ、ＳＩＡＢ、ＳＭＣＣ、ＳＭＰＢ、ＳＭＰＨ、スルホＥＭＣＳ、スルホＧＭＢＳ、スルホＫＭＵＳ、スルホＭＢＳ、スルホＳＩＡＢ、スルホＳＭＣＣ、スルホＳＭＰＢ、及びＳＶＳＢ（スクシンイミジル－（４－ビニルスルホン）ベンゾエート）を用いて作られ得る。本開示は、さらに、抗体及び薬剤のコンジュゲートが、当分野で開示されているいずれかの好適な方法を用いて調製され得るということを企図する（例えば、Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇａｔｅ Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ（Ｈｅｒｍａｎｓｏｎ ｅｄ．，２ｄ ｅｄ．２００８）を参照）。

【１１９５】
抗体及び薬剤をコンジュゲートするための従来の戦略は、Ｌｙｓ残基のε－アミノ基又はＣｙｓ残基のチオール基が関わるランダムなコンジュゲート化化学に基づいており、こ

れは不均質なコンジュゲートをもたらす。最近開発された技術は、抗体への部位特異的なコンジュゲートを許し、均質なローディングをもたらし、変更された抗原結合又は薬物動態を有するコンジュゲートの亜集団を回避する。これらは、反応性チオール基を提供し、かつ免疫グロブリンの折りたたみ及びアセンブリを破壊しないか又は抗原結合を変更しない重鎖及び軽鎖上の位置におけるシステイン置換を含む「チオｍａｂ」の操作を包含する（例えば、Ｊｕｎｕｔｕｌａ　ｅｔ　ａｌ．，２００８，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈ．３３２：　４１－５２；及びＪｕｎｕｔｕｌａ　ｅｔ　ａｌ．，２００８，Ｎａｔｕｒｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２６：９２５－３２を参照）。別の方法においては、セレノシステインが、終止コドンＵＧＡを終結からセレノシステイン挿入へと再コード化することにより、抗体配列上に共翻訳的に挿入され、他の天然アミノ酸の存在下のセレノシステインの求核性セレノール基における部位特異的な共有結合的コンジュゲートを許す（例えば、Ｈｏｆｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，２００８，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　１０５：１２４５１－５６；及びＨｏｆｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，２００９，Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　４８（５０）：１２０４７－５７を参照）。

【１１９６】

３　ポリヌクレオチド

ある種の実施形態において、本開示は、本明細書に記載される抗体をコードするポリヌクレオチドを包摂する。用語「ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド」は、ポリペプチドのコード配列のみを包含するポリヌクレオチド、並びに追加のコード及び／又は非コード配列を包含するポリヌクレオチドを包摂する。本開示のポリヌクレオチドは、ＲＮＡの形態又はＤＮＡの形態であり得る。ＤＮＡは、ｃＤＮＡ、ゲノムＤＮＡ、及び合成ＤＮＡを包含し；２本鎖又は１本鎖であり得、１本鎖の場合にはコード鎖又は非コード（アンチセンス）鎖であり得る。

【１１９７】

ある種の実施形態において、ポリヌクレオチドは、例えば、宿主細胞からのポリペプチドの発現及び分泌を支援するポリヌクレオチド（例えば、ポリペプチドの輸送をコントロールするための分泌配列として機能するリーダー配列）に同じ読み枠で融合されたポリペプチドのコード配列を含む。ポリペプチドは、宿主細胞により切断されてポリペプチドの「成熟」形態を形成するリーダー配列を有し得る。

【１１９８】

ある種の実施形態において、ポリヌクレオチドは、同じ読み枠でマーカー又はタグ配列に融合したポリペプチドのコード配列を含む。例えば、いくつかの実施形態では、マーカー配列は、細菌宿主のケースではマーカーに融合したポリペプチドの効率的精製を許すベクターにより供給されるヘキサヒスチジンタグである。いくつかの実施形態では、マーカーは、他の親和性タグと併せて用いられる。

【１１９９】

ある種の実施形態において、本明細書で提供されるポリヌクレオチドは、本明細書で提供される配列表に列挙されるポリヌクレオチド、又はそれらのいずれかの組み合わせから選択される。ある種の実施形態において、本明細書において提供されるポリヌクレオチドは、下の表３６に列挙されるポリヌクレオチドから選択される。

【１２００】

【表２９】

表36-1　例示的なマウス抗体のポリヌクレオチド配列

抗体名称	VH	VL
A291/A290	配列番号 34	配列番号 39
A291/A403	配列番号 34	配列番号 51
A291/A439	配列番号 34	配列番号 57
A291/A440	配列番号 34	配列番号 199
A402/A290	配列番号 49	配列番号 39
A402/A403	配列番号 49	配列番号 51
A402/A439	配列番号 49	配列番号 57
A402/A440	配列番号 49	配列番号 199
A448/A290	配列番号 53	配列番号 39
A448/A403	配列番号 53	配列番号 51
A448/A439	配列番号 53	配列番号 57
A448/A440	配列番号 53	配列番号 199
A490/A290	配列番号 55	配列番号 39
A490/A403	配列番号 55	配列番号 51
A490/A439	配列番号 55	配列番号 57
A490/A440	配列番号 55	配列番号 199
A486/A290	配列番号 59	配列番号 39
A486/A403	配列番号 59	配列番号 51
A486/A439	配列番号 59	配列番号 57
A486/A440	配列番号 59	配列番号 199
A437/A290	配列番号 180	配列番号 39

【１２０１】

【表３０】

表36-2

抗体名称	VH	VL
A437/A403	配列番号 180	配列番号 51
A437/A439	配列番号 180	配列番号 57
A437/A440	配列番号 180	配列番号 199
A428/A290	配列番号 189	配列番号 39
A428/A403	配列番号 189	配列番号 51
A428/A439	配列番号 189	配列番号 57
A428/A440	配列番号 189	配列番号 199
A435/A290	配列番号 191	配列番号 39
A435/A403	配列番号 191	配列番号 51
A435/A439	配列番号 191	配列番号 57
A435/A440	配列番号 191	配列番号 199
A436/A290	配列番号 193	配列番号 39
A436/A403	配列番号 193	配列番号 51
A436/A439	配列番号 193	配列番号 57
A436/A440	配列番号 193	配列番号 199
A438/A290	配列番号 195	配列番号 39
A438/A403	配列番号 195	配列番号 51
A438/A439	配列番号 195	配列番号 57
A438/A440	配列番号 195	配列番号 199
A450/A290	配列番号 197	配列番号 39
A450/A403	配列番号 197	配列番号 51
A450/A439	配列番号 197	配列番号 57
A450/A440	配列番号 197	配列番号 199

【１２０２】

いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号３４のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号３９のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号３４のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号５１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号３４のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号５７のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号３４のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１９９のＶＬヌクレオチド配列を含む。

【１２０３】

いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号４９のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号３９のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号４９のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号５１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号４９のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号５７のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号４９のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１９９のＶＬヌクレオチド配列を含む。

【１２０４】

いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号５３のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号３９のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号５３のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号５１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号５３のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号５７のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号５３のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１９９のＶＬヌクレオチド配列を含む。

【１２０５】

いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号５５のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号３９のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号５５のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号５１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号５５のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号５７のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号５５のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１９９のＶＬヌクレオチド配列を含む。

【１２０６】

いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号５９のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号３９のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号５９のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号５１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号５９のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号５７のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号５９のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１９９のＶＬヌクレオチド配列を含む。

【１２０７】

いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号１８０のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号３９のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号１８０のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号５１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号１８０のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号５７のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号１８０のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１９９のＶＬヌクレオチド配列を含む。

【１２０８】

いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号１８９のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号３９のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号１８９のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号５１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号１８９のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号５７のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号１８９のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１９９のＶＬヌクレオチド配列を含む。

【１２０９】

いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号１９１のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号３９のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態に

おいて、ポリヌクレオチドは、配列番号１９１のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号５１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号１９１のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号５７のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号１９１のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１９９のＶＬヌクレオチド配列を含む。

【１２１０】

いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号１９３のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号３９のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号１９３のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号５１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号１９３のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号５７のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号１９３のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１９９のＶＬヌクレオチド配列を含む。

【１２１１】

いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号１９５のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号３９のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号１９５のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号５１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号１９５のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号５７のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号１９５のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１９９のＶＬヌクレオチド配列を含む。

【１２１２】

いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号１９７のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号３９のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号１９７のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号５１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号１９７のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号５７のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号１９７のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１９９のＶＬヌクレオチド配列を含む。

【１２１３】

いくつかの実施形態において、本明細書において提供されるポリヌクレオチドは下の表３７から選択される。

【１２１４】

【表３１】

表37-1　ヒト化抗体のポリヌクレオチド配列

抗体名称	VH	VL
A454/A467	配列番号 65	配列番号 91
A454/A468	配列番号 65	配列番号 93
A454/A469	配列番号 65	配列番号 95
A454/A470	配列番号 65	配列番号 97
A454/A471	配列番号 65	配列番号 99
A454/A472	配列番号 65	配列番号 101
A454/A473	配列番号 65	配列番号 103
A454/A518	配列番号 65	配列番号 111
A454/A651	配列番号 65	配列番号 228
A454/A652	配列番号 65	配列番号 230
A454/A653	配列番号 65	配列番号 232
A454/A654	配列番号 65	配列番号 234
A454/A656	配列番号 65	配列番号 236
A455/A467	配列番号 67	配列番号 91
A455/A468	配列番号 67	配列番号 93
A455/A469	配列番号 67	配列番号 95
A455/A470	配列番号 67	配列番号 97
A455/A471	配列番号 67	配列番号 99
A455/A472	配列番号 67	配列番号 101
A455/A473	配列番号 67	配列番号 103
A455/A518	配列番号 67	配列番号 111

【１２１５】

【表３２】

表37-2

抗体名称	VH	VL
A455/A651	配列番号 67	配列番号 228
A455/A652	配列番号 67	配列番号 230
A455/A653	配列番号 67	配列番号 232
A455/A654	配列番号 67	配列番号 234
A455/A656	配列番号 67	配列番号 236
A456/A467	配列番号 69	配列番号 91
A456/A468	配列番号 69	配列番号 93
A456/A469	配列番号 69	配列番号 95
A456/A470	配列番号 69	配列番号 97
A456/A471	配列番号 69	配列番号 99
A456/A472	配列番号 69	配列番号 101
A456/A473	配列番号 69	配列番号 103
A456/A518	配列番号 69	配列番号 111
A456/A651	配列番号 69	配列番号 228
A456/A652	配列番号 69	配列番号 230
A456/A653	配列番号 69	配列番号 232
A456/A654	配列番号 69	配列番号 234
A456/A656	配列番号 69	配列番号 236
A457/A467	配列番号 71	配列番号 91
A457/A468	配列番号 71	配列番号 93
A457/A469	配列番号 71	配列番号 95
A457/A470	配列番号 71	配列番号 97

【１２１６】

【表３３】

表37-3

抗体名称	VH	VL
A457/A471	配列番号 71	配列番号 99
A457/A472	配列番号 71	配列番号 101
A457/A473	配列番号 71	配列番号 103
A457/A518	配列番号 71	配列番号 111
A457/A651	配列番号 71	配列番号 228
A457/A652	配列番号 71	配列番号 230
A457/A653	配列番号 71	配列番号 232
A457/A654	配列番号 71	配列番号 234
A457/A656	配列番号 71	配列番号 236
A458/A467	配列番号 73	配列番号 91
A458/A468	配列番号 73	配列番号 93
A458/A469	配列番号 73	配列番号 95
A458/A470	配列番号 73	配列番号 97
A458/A471	配列番号 73	配列番号 99
A458/A472	配列番号 73	配列番号 101
A458/A473	配列番号 73	配列番号 103
A458/A518	配列番号 73	配列番号 111
A458/A651	配列番号 73	配列番号 228
A458/A652	配列番号 73	配列番号 230
A458/A653	配列番号 73	配列番号 232
A458/A654	配列番号 73	配列番号 234
A458/A656	配列番号 73	配列番号 236

【１２１７】

【表３４】

表37-4

抗体名称	VH	VL
A459/A467	配列番号 75	配列番号 91
A459/A468	配列番号 75	配列番号 93
A459/A469	配列番号 75	配列番号 95
A459/A470	配列番号 75	配列番号 97
A459/A471	配列番号 75	配列番号 99
A459/A472	配列番号 75	配列番号 101
A459/A473	配列番号 75	配列番号 103
A459/A518	配列番号 75	配列番号 111
A459/A651	配列番号 75	配列番号 228
A459/A652	配列番号 75	配列番号 230
A459/A653	配列番号 75	配列番号 232
A459/A654	配列番号 75	配列番号 234
A459/A656	配列番号 75	配列番号 236
A460/A467	配列番号 77	配列番号 91
A460/A468	配列番号 77	配列番号 93
A460/A469	配列番号 77	配列番号 95
A460/A470	配列番号 77	配列番号 97
A460/A471	配列番号 77	配列番号 99
A460/A472	配列番号 77	配列番号 101
A460/A473	配列番号 77	配列番号 103
A460/A518	配列番号 77	配列番号 111
A460/A651	配列番号 77	配列番号 228

【１２１８】

【表３５】

表37-5

抗体名称	VH	VL
A460/A652	配列番号 77	配列番号 230
A460/A653	配列番号 77	配列番号 232
A460/A654	配列番号 77	配列番号 234
A460/A656	配列番号 77	配列番号 236
A461/A467	配列番号 79	配列番号 91
A461/A468	配列番号 79	配列番号 93
A461/A469	配列番号 79	配列番号 95
A461/A470	配列番号 79	配列番号 97
A461/A471	配列番号 79	配列番号 99
A461/A472	配列番号 79	配列番号 101
A461/A473	配列番号 79	配列番号 103
A461/A518	配列番号 79	配列番号 111
A461/A651	配列番号 79	配列番号 228
A461/A652	配列番号 79	配列番号 230
A461/A653	配列番号 79	配列番号 232
A461/A654	配列番号 79	配列番号 234
A461/A656	配列番号 79	配列番号 236
A462/A467	配列番号 81	配列番号 91
A462/A468	配列番号 81	配列番号 93
A462/A469	配列番号 81	配列番号 95
A462/A470	配列番号 81	配列番号 97
A462/A471	配列番号 81	配列番号 99

【１２１９】

【表３６】

表37-6

抗体名称	VH	VL
A462/A472	配列番号 81	配列番号 101
A462/A473	配列番号 81	配列番号 103
A462/A518	配列番号 81	配列番号 111
A462/A651	配列番号 81	配列番号 228
A462/A652	配列番号 81	配列番号 230
A462/A653	配列番号 81	配列番号 232
A462/A654	配列番号 81	配列番号 234
A462/A656	配列番号 81	配列番号 236
A463/A467	配列番号 83	配列番号 91
A463/A468	配列番号 83	配列番号 93
A463/A469	配列番号 83	配列番号 95
A463/A470	配列番号 83	配列番号 97
A463/A471	配列番号 83	配列番号 99
A463/A472	配列番号 83	配列番号 101
A463/A473	配列番号 83	配列番号 103
A463/A518	配列番号 83	配列番号 111
A463/A651	配列番号 83	配列番号 228
A463/A652	配列番号 83	配列番号 230
A463/A653	配列番号 83	配列番号 232
A463/A654	配列番号 83	配列番号 234
A463/A656	配列番号 83	配列番号 236
A464/A467	配列番号 85	配列番号 91

【１２２０】

【表３７】

表37-7

抗体名称	VH	VL
A464/A468	配列番号 85	配列番号 93
A464/A469	配列番号 85	配列番号 95
A464/A470	配列番号 85	配列番号 97
A464/A471	配列番号 85	配列番号 99
A464/A472	配列番号 85	配列番号 101
A464/A473	配列番号 85	配列番号 103
A464/A518	配列番号 85	配列番号 111
A464/A651	配列番号 85	配列番号 228
A464/A652	配列番号 85	配列番号 230
A464/A653	配列番号 85	配列番号 232
A464/A654	配列番号 85	配列番号 234
A464/A656	配列番号 85	配列番号 236
A465/A467	配列番号 87	配列番号 91
A465/A468	配列番号 87	配列番号 93
A465/A469	配列番号 87	配列番号 95
A465/A470	配列番号 87	配列番号 97
A465/A471	配列番号 87	配列番号 99
A465/A472	配列番号 87	配列番号 101
A465/A473	配列番号 87	配列番号 103
A465/A518	配列番号 87	配列番号 111
A465/A651	配列番号 87	配列番号 228
A465/A652	配列番号 87	配列番号 230

【１２２１】

【表３８】

表37-8

抗体名称	VH	VL
A465/A653	配列番号 87	配列番号 232
A465/A654	配列番号 87	配列番号 234
A465/A656	配列番号 87	配列番号 236
A466/A467	配列番号 89	配列番号 91
A466/A468	配列番号 89	配列番号 93
A466/A469	配列番号 89	配列番号 95
A466/A470	配列番号 89	配列番号 97
A466/A471	配列番号 89	配列番号 99
A466/A472	配列番号 89	配列番号 101
A466/A473	配列番号 89	配列番号 103
A466/A518	配列番号 89	配列番号 111
A466/A651	配列番号 89	配列番号 228
A466/A652	配列番号 89	配列番号 230
A466/A653	配列番号 89	配列番号 232
A466/A654	配列番号 89	配列番号 234
A466/A656	配列番号 89	配列番号 236
A512/A467	配列番号 107	配列番号 91
A512/A468	配列番号 107	配列番号 93
A512/A469	配列番号 107	配列番号 95
A512/A470	配列番号 107	配列番号 97
A512/A471	配列番号 107	配列番号 99
A512/A472	配列番号 107	配列番号 101

【１２２２】

【表３９】

表37-9

抗体名称	VH	VL
A512/A473	配列番号 107	配列番号 103
A512/A518	配列番号 107	配列番号 111
A512/A651	配列番号 107	配列番号 228
A512/A652	配列番号 107	配列番号 230
A512/A653	配列番号 107	配列番号 232
A512/A654	配列番号 107	配列番号 234
A512/A656	配列番号 107	配列番号 236
A515/A467	配列番号 109	配列番号 91
A515/A468	配列番号 109	配列番号 93
A515/A469	配列番号 109	配列番号 95
A515/A470	配列番号 109	配列番号 97
A515/A471	配列番号 109	配列番号 99
A515/A472	配列番号 109	配列番号 101
A515/A473	配列番号 109	配列番号 103
A515/A518	配列番号 109	配列番号 111
A515/A651	配列番号 109	配列番号 228
A515/A652	配列番号 109	配列番号 230
A515/A653	配列番号 109	配列番号 232
A515/A654	配列番号 109	配列番号 234
A515/A656	配列番号 109	配列番号 236
A553/A467	配列番号 105	配列番号 91
A553/A468	配列番号 105	配列番号 93

【１２２３】

【表４０】

表37-10

抗体名称	VH	VL
A553/A469	配列番号 105	配列番号 95
A553/A470	配列番号 105	配列番号 97
A553/A471	配列番号 105	配列番号 99
A553/A472	配列番号 105	配列番号 101
A553/A473	配列番号 105	配列番号 103
A553/A518	配列番号 105	配列番号 111
A553/A651	配列番号 105	配列番号 228
A553/A652	配列番号 105	配列番号 230
A553/A653	配列番号 105	配列番号 232
A553/A654	配列番号 105	配列番号 234
A553/A656	配列番号 105	配列番号 236
A631/A467	配列番号 202	配列番号 91
A631/A468	配列番号 202	配列番号 93
A631/A469	配列番号 202	配列番号 95
A631/A470	配列番号 202	配列番号 97
A631/A471	配列番号 202	配列番号 99
A631/A472	配列番号 202	配列番号 101
A631/A473	配列番号 202	配列番号 103
A631/A518	配列番号 202	配列番号 111
A631/A651	配列番号 202	配列番号 228
A631/A652	配列番号 202	配列番号 230
A631/A653	配列番号 202	配列番号 232

【１２２４】

【表４１】

表37-11

抗体名称	VH	VL
A631/A654	配列番号 202	配列番号 234
A631/A656	配列番号 202	配列番号 236
A632/A467	配列番号 204	配列番号 91
A632/A468	配列番号 204	配列番号 93
A632/A469	配列番号 204	配列番号 95
A632/A470	配列番号 204	配列番号 97
A632/A471	配列番号 204	配列番号 99
A632/A472	配列番号 204	配列番号 101
A632/A473	配列番号 204	配列番号 103
A632/A518	配列番号 204	配列番号 111
A632/A651	配列番号 204	配列番号 228
A632/A652	配列番号 204	配列番号 230
A632/A653	配列番号 204	配列番号 232
A632/A654	配列番号 204	配列番号 234
A632/A656	配列番号 204	配列番号 236
A633/A467	配列番号 206	配列番号 91
A633/A468	配列番号 206	配列番号 93
A633/A469	配列番号 206	配列番号 95
A633/A470	配列番号 206	配列番号 97
A633/A471	配列番号 206	配列番号 99
A633/A472	配列番号 206	配列番号 101
A633/A473	配列番号 206	配列番号 103

【１２２５】

【表４２】

表37-12

抗体名称	VH	VL
A633/A518	配列番号 206	配列番号 111
A633/A651	配列番号 206	配列番号 228
A633/A652	配列番号 206	配列番号 230
A633/A653	配列番号 206	配列番号 232
A633/A654	配列番号 206	配列番号 234
A633/A656	配列番号 206	配列番号 236
A634/A467	配列番号 208	配列番号 91
A634/A468	配列番号 208	配列番号 93
A634/A469	配列番号 208	配列番号 95
A634/A470	配列番号 208	配列番号 97
A634/A471	配列番号 208	配列番号 99
A634/A472	配列番号 208	配列番号 101
A634/A473	配列番号 208	配列番号 103
A634/A518	配列番号 208	配列番号 111
A634/A651	配列番号 208	配列番号 228
A634/A652	配列番号 208	配列番号 230
A634/A653	配列番号 208	配列番号 232
A634/A654	配列番号 208	配列番号 234
A634/A656	配列番号 208	配列番号 236
A636/A467	配列番号 210	配列番号 91
A636/A468	配列番号 210	配列番号 93
A636/A469	配列番号 210	配列番号 95

【１２２６】

【表４３】

表37-13

抗体名称	VH	VL
A636/A470	配列番号 210	配列番号 97
A636/A471	配列番号 210	配列番号 99
A636/A472	配列番号 210	配列番号 101
A636/A473	配列番号 210	配列番号 103
A636/A518	配列番号 210	配列番号 111
A636/A651	配列番号 210	配列番号 228
A636/A652	配列番号 210	配列番号 230
A636/A653	配列番号 210	配列番号 232
A636/A654	配列番号 210	配列番号 234
A636/A656	配列番号 210	配列番号 236
A638/A467	配列番号 212	配列番号 91
A638/A468	配列番号 212	配列番号 93
A638/A469	配列番号 212	配列番号 95
A638/A470	配列番号 212	配列番号 97
A638/A471	配列番号 212	配列番号 99
A638/A472	配列番号 212	配列番号 101
A638/A473	配列番号 212	配列番号 103
A638/A518	配列番号 212	配列番号 111
A638/A651	配列番号 212	配列番号 228
A638/A652	配列番号 212	配列番号 230
A638/A653	配列番号 212	配列番号 232
A638/A654	配列番号 212	配列番号 234

【１２２７】

【表４４】

表37-14

抗体名称	VH	VL
A638/A656	配列番号 212	配列番号 236
A639/A467	配列番号 214	配列番号 91
A639/A468	配列番号 214	配列番号 93
A639/A469	配列番号 214	配列番号 95
A639/A470	配列番号 214	配列番号 97
A639/A471	配列番号 214	配列番号 99
A639/A472	配列番号 214	配列番号 101
A639/A473	配列番号 214	配列番号 103
A639/A518	配列番号 214	配列番号 111
A639/A651	配列番号 214	配列番号 228
A639/A652	配列番号 214	配列番号 230
A639/A653	配列番号 214	配列番号 232
A639/A654	配列番号 214	配列番号 234
A639/A656	配列番号 214	配列番号 236
A641/A467	配列番号 216	配列番号 91
A641/A468	配列番号 216	配列番号 93
A641/A469	配列番号 216	配列番号 95
A641/A470	配列番号 216	配列番号 97
A641/A471	配列番号 216	配列番号 99
A641/A472	配列番号 216	配列番号 101
A641/A473	配列番号 216	配列番号 103
A641/A518	配列番号 216	配列番号 111

【１２２８】

【表４５】

表37-15

抗体名称	VH	VL
A641/A651	配列番号 216	配列番号 228
A641/A652	配列番号 216	配列番号 230
A641/A653	配列番号 216	配列番号 232
A641/A654	配列番号 216	配列番号 234
A641/A656	配列番号 216	配列番号 236
A642/A467	配列番号 218	配列番号 91
A642/A468	配列番号 218	配列番号 93
A642/A469	配列番号 218	配列番号 95
A642/A470	配列番号 218	配列番号 97
A642/A471	配列番号 218	配列番号 99
A642/A472	配列番号 218	配列番号 101
A642/A473	配列番号 218	配列番号 103
A642/A518	配列番号 218	配列番号 111
A642/A651	配列番号 218	配列番号 228
A642/A652	配列番号 218	配列番号 230
A642/A653	配列番号 218	配列番号 232
A642/A654	配列番号 218	配列番号 234
A642/A656	配列番号 218	配列番号 236
A643/A467	配列番号 220	配列番号 91
A643/A468	配列番号 220	配列番号 93
A643/A469	配列番号 220	配列番号 95
A643/A470	配列番号 220	配列番号 97

【１２２９】

【表４６】

表37-16

抗体名称	VH	VL
A643/A471	配列番号 220	配列番号 99
A643/A472	配列番号 220	配列番号 101
A643/A473	配列番号 220	配列番号 103
A643/A518	配列番号 220	配列番号 111
A643/A651	配列番号 220	配列番号 228
A643/A652	配列番号 220	配列番号 230
A643/A653	配列番号 220	配列番号 232
A643/A654	配列番号 220	配列番号 234
A643/A656	配列番号 220	配列番号 236
A645/A467	配列番号 222	配列番号 91
A645/A468	配列番号 222	配列番号 93
A645/A469	配列番号 222	配列番号 95
A645/A470	配列番号 222	配列番号 97
A645/A471	配列番号 222	配列番号 99
A645/A472	配列番号 222	配列番号 101
A645/A473	配列番号 222	配列番号 103
A645/A518	配列番号 222	配列番号 111
A645/A651	配列番号 222	配列番号 228
A645/A652	配列番号 222	配列番号 230
A645/A653	配列番号 222	配列番号 232
A645/A654	配列番号 222	配列番号 234
A645/A656	配列番号 222	配列番号 236

【１２３０】

【表４７】

表37-17

抗体名称	VH	VL
A648/A467	配列番号 224	配列番号 91
A648/A468	配列番号 224	配列番号 93
A648/A469	配列番号 224	配列番号 95
A648/A470	配列番号 224	配列番号 97
A648/A471	配列番号 224	配列番号 99
A648/A472	配列番号 224	配列番号 101
A648/A473	配列番号 224	配列番号 103
A648/A518	配列番号 224	配列番号 111
A648/A651	配列番号 224	配列番号 228
A648/A652	配列番号 224	配列番号 230
A648/A653	配列番号 224	配列番号 232
A648/A654	配列番号 224	配列番号 234
A648/A656	配列番号 224	配列番号 236
A650/A467	配列番号 226	配列番号 91
A650/A468	配列番号 226	配列番号 93
A650/A469	配列番号 226	配列番号 95
A650/A470	配列番号 226	配列番号 97
A650/A471	配列番号 226	配列番号 99
A650/A472	配列番号 226	配列番号 101
A650/A473	配列番号 226	配列番号 103
A650/A518	配列番号 226	配列番号 111
A650/A651	配列番号 226	配列番号 228

【１２３１】

【表４８】
表37-18

抗体名称	VH	VL
A650/A652	配列番号 226	配列番号 230
A650/A653	配列番号 226	配列番号 232
A650/A654	配列番号 226	配列番号 234
A650/A656	配列番号 226	配列番号 236

【１２３２】
いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２０２のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２０２のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９３のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２０２のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９５のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２０２のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９７のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２０２のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９９のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２０２のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１０１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２０２のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１０３のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２０２のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１１１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２０２のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２２８のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２０２のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３０のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２０２のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３２のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２０２のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３４のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２０２のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３６のＶＬヌクレオチド配列を含む。
【１２３３】
いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２０４のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２０４のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９３のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２０４のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９５のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２０４のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９７のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２０４のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９９のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２０４のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１０１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２０４のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１０３のＶＬヌクレオチド

配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２０４のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１１１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２０４のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２２８のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２０４のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３０のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２０４のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３２のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２０４のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３４のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２０４のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３６のＶＬヌクレオチド配列を含む。

【１２３４】

いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２０６のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２０６のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９３のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２０６のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９５のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２０６のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９７のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２０６のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９９のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２０６のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１０１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２０６のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１０３のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２０６のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１１１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２０６のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２２８のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２０６のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３０のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２０６のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３２のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２０６のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３４のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２０６のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３６のＶＬヌクレオチド配列を含む。

【１２３５】

いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２０８のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２０８のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９３のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２０８のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９５のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２０８のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９７のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２０８のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９９のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２０８のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１０１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２０８のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１０３のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２０８のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１１１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつか

の実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２０８のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２２８のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２０８のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３０のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２０８のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３２のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２０８のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３４のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２０８のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３６のＶＬヌクレオチド配列を含む。

【１２３６】

いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２１０のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２１０のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９３のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２１０のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９５のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２１０のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９７のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２１０のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９９のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２１０のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１０１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２１０のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１０３のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２１０のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１１１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２１０のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２２８のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２１０のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３０のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２１０のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３２のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２１０のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３４のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２１０のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３６のＶＬヌクレオチド配列を含む。

【１２３７】

いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２１２のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２１２のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９３のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２１２のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９５のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２１２のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９７のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２１２のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９９のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２１２のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１０１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２１２のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１０３のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２１２のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１１１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２１２のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２２８のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、

ポリヌクレオチドは、配列番号２１２のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３０のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２１２のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３２のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２１２のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３４のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２１２のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３６のＶＬヌクレオチド配列を含む。

【１２３８】

いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２１４のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２１４のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９３のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２１４のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９５のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２１４のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９７のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２１４のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９９のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２１４のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１０１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２１４のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１０３のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２１４のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１１１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２１４のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２２８のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２１４のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３０のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２１４のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３２のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２１４のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３４のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２１４のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３６のＶＬヌクレオチド配列を含む。

【１２３９】

いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２１６のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２１６のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９３のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２１６のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９５のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２１６のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９７のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２１６のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９９のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２１６のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１０１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２１６のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１０３のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２１６のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１１１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２１６のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２２８のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２１６のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３０のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、

配列番号２１６のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３２のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２１６のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３４のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２１６のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３６のＶＬヌクレオチド配列を含む。

【１２４０】

いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２１８のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２１８のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９３のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２１８のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９５のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２１８のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９７のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２１８のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９９のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２１８のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１０１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２１８のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１０３のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２１８のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１１１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２１８のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２２８のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２１８のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３０のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２１８のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３２のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２１８のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３４のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２１８のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３６のＶＬヌクレオチド配列を含む。

【１２４１】

いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２２０のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２２０のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９３のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２２０のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９５のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２２０のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９７のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２２０のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９９のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２２０のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１０１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２２０のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１０３のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２２０のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１１１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２２０のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２２８のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２２０のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３０のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２２０のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３２のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２２０のＶＨ

ヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３４のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２２０のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３６のＶＬヌクレオチド配列を含む。

【１２４２】

いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２２２のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２２２のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９３のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２２２のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９５のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２２２のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９７のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２２２のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９９のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２２２のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１０１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２２２のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１０３のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２２２のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１１１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２２２のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２２８のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２２２のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３０のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２２２のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３２のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２２２のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３４のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２２２のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３６のＶＬヌクレオチド配列を含む。

【１２４３】

いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２２４のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２２４のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９３のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２２４のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９５のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２２４のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９７のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２２４のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９９のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２２４のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１０１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２２４のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１０３のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２２４のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１１１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２２４のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２２８のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２２４のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３０のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２２４のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３２のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２２４のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３４のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２２４のＶＨヌクレオチド配列、及

び／又は配列番号２３６のＶＬヌクレオチド配列を含む。

【１２４４】

いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２２６のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２２６のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９３のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２２６のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９５のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２２６のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９７のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２２６のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９９のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２２６のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１０１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２２６のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１０３のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２２６のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１１１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２２６のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２２８のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２２６のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３０のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２２６のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３２のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２２６のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３４のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号２２６のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３６のＶＬヌクレオチド配列を含む。

【１２４５】

いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号６５のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号６５のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９３のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号６５のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９５のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号６５のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９７のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号６５のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９９のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号６５のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１０１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号６５のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１０３のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号６５のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１１１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号６５のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２２８のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号６５のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３０のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号６５のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３２のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号６５のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３４のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号６５のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３６のＶＬヌクレオチド配列を含む。

【１２４６】

いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号６７のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号６７のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９３のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号６７のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９５のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号６７のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９７のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号６７のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９９のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号６７のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１０１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号６７のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１０３のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号６７のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１１１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号６７のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２２８のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号６７のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３０のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号６７のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３２のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号６７のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３４のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号６７のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３６のＶＬヌクレオチド配列を含む。

【１２４７】

いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号６９のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号６９のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９３のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号６９のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９５のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号６９のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９７のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号６９のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９９のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号６９のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１０１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号６９のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１０３のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号６９のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１１１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号６９のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２２８のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号６９のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３０のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号６９のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３２のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号６９のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３４のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号６９のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３６のＶＬヌクレオチド配列を含む。

【１２４８】

いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号７１のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態にお

いて、ポリヌクレオチドは、配列番号７１のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９３のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号７１のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９５のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号７１のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９７のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号７１のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９９のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号７１のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１０１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号７１のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１０３のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号７１のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１１１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号７１のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２２８のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号７１のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３０のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号７１のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３２のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号７１のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３４のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号７１のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３６のＶＬヌクレオチド配列を含む。

【１２４９】

いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号７３のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号７３のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９３のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号７３のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９５のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号７３のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９７のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号７３のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９９のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号７３のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１０１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号７３のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１０３のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号７３のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１１１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号７３のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２２８のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号７３のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３０のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号７３のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３２のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号７３のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３４のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号７３のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３６のＶＬヌクレオチド配列を含む。

【１２５０】

いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号７５のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号７５のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９３のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは

、配列番号７５のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９５のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号７５のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９７のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号７５のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９９のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号７５のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１０１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号７５のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１０３のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号７５のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１１１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号７５のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２２８のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号７５のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３０のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号７５のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３２のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号７５のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３４のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号７５のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３６のＶＬヌクレオチド配列を含む。

【１２５１】

いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号７７のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号７７のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９３のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号７７のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９５のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号７７のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９７のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号７７のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９９のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号７７のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１０１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号７７のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１０３のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号７７のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１１１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号７７のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２２８のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号７７のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３０のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号７７のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３２のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号７７のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３４のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号７７のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３６のＶＬヌクレオチド配列を含む。

【１２５２】

いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号７９のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号７９のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９３のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号７９のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９５のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号７９のＶＨヌク

レオチド配列、及び／又は配列番号９７のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号７９のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９９のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号７９のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１０１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号７９のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１０３のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号７９のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１１１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号７９のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２２８のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号７９のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３０のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号７９のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３２のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号７９のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３４のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号７９のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３６のＶＬヌクレオチド配列を含む。

【１２５３】

いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８１のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８１のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９３のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８１のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９５のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８１のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９７のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８１のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９９のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８１のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１０１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８１のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１０３のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８１のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１１１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８１のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２２８のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８１のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３０のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８１のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３２のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８１のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３４のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８１のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３６のＶＬヌクレオチド配列を含む。

【１２５４】

いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８３のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８３のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９３のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８３のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９５のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８３のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９７のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８３のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は

配列番号９９のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８３のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１０１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８３のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１０３のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８３のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１１１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８３のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２２８のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８３のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３０のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８３のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３２のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８３のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３４のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８３のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３６のＶＬヌクレオチド配列を含む。

【１２５５】

いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８５のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８５のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９３のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８５のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９５のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８５のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９７のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８５のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９９のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８５のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１０１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８５のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１０３のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８５のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１１１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８５のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２２８のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８５のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３０のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８５のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３２のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８５のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３４のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８５のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３６のＶＬヌクレオチド配列を含む。

【１２５６】

いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８７のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８７のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９３のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８７のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９５のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８７のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９７のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８７のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９９のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８７のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１０１のＶＬヌク

レオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８７のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１０３のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８７のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１１１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８７のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２２８のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８７のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３０のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８７のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３２のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８７のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３４のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８７のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３６のＶＬヌクレオチド配列を含む。

【１２５７】

いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８９のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８９のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９３のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８９のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９５のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８９のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９７のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８９のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９９のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８９のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１０１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８９のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１０３のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８９のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１１１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８９のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２２８のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８９のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３０のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８９のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３２のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８９のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３４のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号８９のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３６のＶＬヌクレオチド配列を含む。

【１２５８】

いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号１０７のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号１０７のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９３のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号１０７のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９５のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号１０７のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９７のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号１０７のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９９のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号１０７のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１０１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号１０７のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１０３のＶＬヌクレオチド

配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号１０７のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１１１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号１０７のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２２８のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号１０７のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３０のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号１０７のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３２のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号１０７のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３４のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号１０７のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３６のＶＬヌクレオチド配列を含む。

【１２５９】

いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号１０９のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号１０９のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９３のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号１０９のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９５のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号１０９のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９７のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号１０９のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９９のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号１０９のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１０１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号１０９のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１０３のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号１０９のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１１１のＶＬヌクレオチド配列を含む。

【１２６０】

いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号１０９のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２２８のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号１０９のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３０のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号１０９のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３２のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号１０９のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３４のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号１０９のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３６のＶＬヌクレオチド配列を含む。

【１２６１】

いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号１０５のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号１０５のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９３のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号１０５のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９５のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号１０５のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９７のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号１０５のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号９９のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号１０５のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１０１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号１０５のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１０３のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号１０５のＶＨ

ヌクレオチド配列、及び／又は配列番号１１１のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号１０５のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２２８のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号１０５のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３０のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号１０５のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３２のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号１０５のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３４のＶＬヌクレオチド配列を含む。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドは、配列番号１０５のＶＨヌクレオチド配列、及び／又は配列番号２３６のＶＬヌクレオチド配列を含む。

【１２６２】

本開示はさらに本明細書に記載されるポリヌクレオチドのバリアントに関し、ここで、バリアントは例えばポリペプチドの断片、アナログ、及び／又は誘導体をコードする。ある種の実施形態において、本開示は、本明細書に記載される抗体又はその抗原結合断片を含むポリペプチドをコードするポリヌクレオチドと少なくとも約８０％同一、少なくとも約８５％同一、少なくとも約９０％同一、少なくとも約９５％同一、及びいくつかの実施形態では少なくとも約９６％、９７％、９８％、又は９９％同一のヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチドを含むポリヌクレオチドを提供する。

【１２６３】

本明細書において用いられるフレーズ「参照ヌクレオチド配列と少なくとも例えば９５％「同一」のヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチド」は、ポリヌクレオチド配列が参照ヌクレオチド配列の各１００ヌクレオチド当たり最高で５つの点変異を包含し得ることを除いて、ポリヌクレオチドのヌクレオチド配列が参照配列と同一であることを意味することが意図される。換言すれば、参照ヌクレオチド配列と少なくとも９５％同一のヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチドを得るために、参照配列中のヌクレオチドの最高で５％が欠失され得るか若しくは別のヌクレオチドによって置換され得るか、又は参照配列中のトータルのヌクレオチドの最高で５％の数のヌクレオチドが参照配列中に挿入され得る。参照配列のこれらの変異は、参照ヌクレオチド配列の５’若しくは３’末端位置において又はそれらの末端位置間のどこかにおいて、参照配列のヌクレオチド間に個々に若しくは参照配列内の１つ以上の連続している群としてどちらかで散在して、起こり得る。

【１２６４】

ポリヌクレオチドバリアントは、コード領域、非コード領域、又は両方に変更を含有し得る。いくつかの実施形態において、ポリヌクレオチドバリアントは、サイレントな置換、追加、又は欠失を生ずるが、コードされるポリペプチドの特性又は活性を変更しない変更を含有する。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドバリアントは、（遺伝子コードの縮重を原因として）ポリペプチドのアミノ酸配列に変化をもたらさないサイレントな置換を含む。ポリヌクレオチドバリアントは、種々の理由で、例えば特定の宿主にとってコドン発現を最適化する（すなわち、ヒトｍＲＮＡのコドンをＥ．ｃｏｌｉなどの細菌宿主によって好まれるものに変える）ために、産生され得る。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドバリアントは、配列の非コード領域又はコード領域に少なくとも１つのサイレント変異を含む。

【１２６５】

いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドバリアントは、コードされるポリペプチドの発現（又は発現レベル）を調節又は変更するように産生される。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドバリアントは、コードされるポリペプチドの発現を増大させるように産生される。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドバリアントは、コードされるポリペプチドの発現を減少させるように産生される。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドバリアントは、親のポリヌクレオチド配列と比較して、コードされるポリペプチドの増大した発現を有する。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドバリアントは、親のポリヌクレオチド配列と比較して、コードされるポリペプチドの減少した発現を有す

る。
【１２６６】
ある種の実施形態において、本開示は、本明細書において提供される配列表に列挙されているポリヌクレオチドと少なくとも約８０％同一、少なくとも約８５％同一、少なくとも約９０％同一、少なくとも約９５％同一、及びいくつかの実施形態においては少なくとも約９６％、９７％、９８％、又は９９％同一のヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドを提供する。
【１２６７】
ある種の実施形態において、本開示は、上の表３６及び表３７に列挙されるポリヌクレオチドから選択されるポリヌクレオチドと少なくとも約８０％同一、少なくとも約８５％同一、少なくとも約９０％同一、少なくとも約９５％同一、及びいくつかの実施形態においては少なくとも約９６％、９７％、９８％、又は９９％同一のヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドを提供する。
【１２６８】
ある種の実施形態において、本明細書において提供されるポリヌクレオチドは、さらに、上の表３６及び表３７に列挙されているＶＨ及び／又はＶＬ配列の前に１つ以上のシグナル配列を含む。
【１２６９】
ある種の実施形態においては、ポリヌクレオチドが単離される。ある種の実施形態において、ポリヌクレオチドは実質的に純粋である。
【１２７０】
本明細書に記載されるポリヌクレオチドを含むベクター及び細胞もまた提供される。いくつかの実施形態では、発現ベクターは、ポリヌクレオチド分子を含む。いくつかの実施形態では、宿主細胞は、ポリヌクレオチド分子を含む発現ベクターを含む。いくつかの実施形態では、宿主細胞は、ポリヌクレオチド分子を含む１つ以上の発現ベクターを含む。いくつかの実施形態では、宿主細胞は、ポリヌクレオチド分子を含む。いくつかの実施形態では、宿主細胞は、１つ以上のポリヌクレオチド分子を含む。本明細書において提供されるベクターの構築は、下の実施例のセクションにおいて例証される。
【１２７１】
４　抗体の作製方法
なお別の態様において、本明細書において提供される種々の抗体又は抗原結合断片を作るための方法が、本明細書において提供される。
【１２７２】
Ｆｎ１４抗原（例えばＦｎ１４）に免疫特異的に結合する本明細書で提供される抗体（例えば、本明細書で提供される全長抗体、抗体の重鎖及び／若しくは軽鎖、又は１本鎖抗体）の組み換え発現は、抗体をコードするポリヌクレオチドを含有する発現ベクターの構築を要求する。ひとたび本明細書で提供される抗体分子、抗体の重若しくは軽鎖、又はその断片（例えば、必ずしもではないが、重及び／又は軽鎖可変ドメインを含有する）をコードするポリヌクレオチドが得られると、抗体分子の産生のためのベクターは、当分野で周知の技術を用いた組み換えＤＮＡテクノロジーにより産生され得る。それゆえに、抗体をコードするヌクレオチド配列を含有するポリヌクレオチドを発現することによりタンパク質を調製するための方法が、本明細書に記載される。抗体コード配列と適当な転写及び翻訳コントロールシグナルとを含有する発現ベクターを構築するためには、当業者に周知である方法が用いられ得る。これらの方法は、例えば、インビトロ組み換えＤＮＡ技術、合成技術、及びインビボ遺伝子組み換えを包含する。プロモーターに作動可能に連結された本明細書で提供される抗体分子、抗体の重若しくは軽鎖、抗体の重若しくは軽鎖可変ドメイン、又はその断片、又は重若しくは軽鎖ＣＤＲをコードするヌクレオチド配列を含む複製可能なベクターもまた提供される。かかるベクターは、抗体分子の定常領域をコードするヌクレオチド配列を包含し得（例えば、国際公開第８６／０５８０７号及び国際公開第８９／０１０３６号；並びに米国特許第５，１２２，４６４号明細書を参照）、抗体の

可変ドメインは、重鎖全体、軽鎖全体、又は重鎖及び軽鎖両方の全体の発現のためにかかるベクター上にクローニングされ得る。

【１２７３】

発現ベクターは従来の技術により宿主細胞に移入され、それから、トランスフェクションされた細胞は従来の技術により培養されて、本明細書で提供される抗体を産生する。それゆえに、異種プロモーターに作動可能に連結された本明細書で提供される抗体、又はその断片、又はその重鎖若しくは軽鎖、又はその断片、又は本明細書で提供される一本鎖抗体をコードするポリヌクレオチドを含有する宿主細胞もまた、本明細書で提供される。二本鎖抗体の発現のためのある種の実施形態では、重及び軽鎖両方をコードするベクターが、下に詳述される通り、免疫グロブリン分子全体の発現のために宿主細胞によって共発現され得る。

【１２７４】

種々の宿主－発現ベクター系が、本明細書で提供される抗体分子を発現するために利用され得る（例えば米国特許第５，８０７，７１５号明細書を参照）。かかる宿主－発現系は、目当てのコード配列が産生及び続いて精製され得るビークルに相当するが、適当なヌクレオチドコード配列によってトランスフォーメーション又はトランスフェクションされたときに本明細書で提供される抗体分子をインサイチュで発現し得る細胞にもまた相当する。これらは、微生物、例えば、抗体コード配列を含有する組み換えバクテリオファージＤＮＡ、プラスミドＤＮＡ、又はコスミドＤＮＡ発現ベクターによってトランスフォーメーションされた細菌（例えばＥ．ｃｏｌｉ及びＢ．ｓｕｂｔｉｌｉｓ）；抗体コード配列を含有する組み換え酵母発現ベクターによってトランスフォーメーションされた酵母（例えば、Ｓａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｓ　Ｐｉｃｈｉａ）；抗体コード配列を含有する組み換えウイルス発現ベクター（例えば、バキュロウイルス）に感染した昆虫細胞系；抗体コード配列を含有する組み換えウイルス発現ベクター（例えば、カリフラワーモザイクウイルスＣａＭＶ、タバコモザイクウイルスＴＭＶ）に感染したか又は組み換えプラスミド発現ベクター（例えば、Ｔｉプラスミド）によってトランスフォーメーションされた植物細胞系；或いは哺乳類細胞のゲノム（例えば、メタロチオネインプロモーター）又は哺乳類ウイルス（例えば、アデノウイルス後期プロモーター；ワクシニアウイルス７．５Ｋプロモーター）に由来するプロモーターを含有する組み換え発現構築物を容れた哺乳類細胞系（例えば、ＣＯＳ、ＣＨＯ、ＢＨＫ、２９３、ＮＳ０、及び３Ｔ３細胞）を包含するが、これらに限定されない。Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ　ｃｏｌｉなどの細菌細胞又は特に丸ごとの組み換え抗体分子の発現のためには真核細胞が、組み換え抗体分子の発現のために用いられ得る。例えば、チャイニーズハムスター卵巣細胞（ＣＨＯ）などの哺乳類細胞は、ヒトサイトメガロウイルスからの主要最初期遺伝子プロモーターエレメントなどのベクターと併せて、抗体の有効な発現系である（Ｆｏｅｃｋｉｎｇ　ｅｔ　ａｌ．，１９８６，Ｇｅｎｅ　４５：１０１；及びＣｏｃｋｅｔｔ　ｅｔ　ａｌ．，１９９０，Ｂｉｏ／Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　８：２）。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される抗体は、ＣＨＯ細胞において産生される。特定の実施形態において、Ｆｎ１４抗原に免疫特異的に結合する本明細書で提供される抗体をコードするヌクレオチド配列の発現は、恒常的プロモーター、誘導性プロモーター、又は組織特異的プロモーターにより制御される。

【１２７５】

細菌系においては、多数の発現ベクターが、発現される抗体分子について意図される使用に依存して有利に選択され得る。例えば、大きい数量のかかる抗体が産生されるべきときには、抗体分子の医薬組成物の作出のために、難なく精製される高レベルの融合タンパク質産物の発現を導くベクターが望ましくあり得る。かかるベクターは、融合タンパク質が産生されるように、抗体コード配列が個々にｌａｃＺコード領域とインフレームでベクターにライゲーションされ得るＥ．ｃｏｌｉ発現ベクターｐＵＲ２７８（Ｒｕｔｈｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，１９８３，ＥＭＢＯ　１２：１７９１）；ｐＩＮベクター（Ｉｎｏｕｙｅ　＆　Ｉｎｏｕｙｅ，１９８５，Ｎｕｃｌｅｉｃ　Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ．１３：３１０１－３１０９；Ｖａｎ　Ｈｅｅｋｅ　＆　Ｓｃｈｕｓｔｅｒ，１９８９，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ

．２４：５５０３－５５０９）；及び同類を包含するが、これらに限定されない。ｐＧＥＸベクターもまた、グルタチオン５－トランスフェラーゼ（ＧＳＴ）との融合タンパク質として外来ポリペプチドを発現するために用いられ得る。一般的に、かかる融合タンパク質は可溶性であり、マトリックスグルタチオンアガロースビーズへの吸着及び結合、次に遊離グルタチオンの存在下での溶出により、リシスした細胞から容易に精製され得る。ｐＧＥＸベクターは、クローニングされた標的遺伝子産物がＧＳＴ部分から放出され得るように、トロンビン又は第Ｘａ因子プロテアーゼ切断部位を包含するように設計されている。

【１２７６】

昆虫系では、Ａｕｔｏｇｒａｐｈａ ｃａｌｉｆｏｒｎｉｃａ核多角体病ウイルス（ＡｃＮＰＶ）が、外来遺伝子を発現するためのベクターとして用いられる。ウイルスはＳｐｏｄｏｐｔｅｒａ ｆｒｕｇｉｐｅｒｄａ細胞内で成長する。抗体コード配列は、ウイルスの非必須領域（例えば、ポリヘドリン遺伝子）に個々にクローニングされ、ＡｃＮＰＶプロモーター（例えば、ポリヘドリンプロモーター）のコントロール下に置かれ得る。

【１２７７】

哺乳類宿主細胞では、多数のウイルスに基づく発現系が利用され得る。アデノウイルスが発現ベクターとして用いられるケースでは、目当ての抗体コード配列は、アデノウイルス転写／翻訳コントロール複合体、例えば後期プロモーター及び三分節型リーダー配列にライゲーションされ得る。それから、このキメラ遺伝子はインビトロ又はインビボ組み換えによりアデノウイルスゲノム上に挿入され得る。ウイルスゲノムの非必須領域（例えば、領域Ｅ１又はＥ３）上への挿入は、生存可能であり、かつ感染宿主において抗体分子を発現することができる組み換えウイルスをもたらすであろう（例えば、Ｌｏｇａｎ ＆ Ｓｈｅｎｋ，１９８４，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８１：３５５－３５９を参照）。挿入された抗体コード配列の効率的な翻訳のための特異的開始シグナルもまた要求され得る。これらのシグナルは、ＡＴＧ開始コドン及び隣接配列を包含する。その上、開始コドンは、挿入物全体の翻訳を保証するために、所望のコード配列の読み枠と一致していなければならない。これらの外因性の翻訳コントロールシグナル及び開始コドンは、天然及び合成の両方の種々の起源であり得る。発現の効率は、適当な転写エンハンサーエレメント、転写ターミネーターなどの包含により増強され得る（例えば、Ｂｉｔｔｎｅｒ ｅｔ ａｌ．，１９８７，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌ．１５３：５１－５４４を参照）。

【１２７８】

加えて、挿入された配列の発現を調節するか、又は所望の特異的な様式で遺伝子産物を修飾及びプロセシングする宿主細胞株が選ばれ得る。タンパク質産物のかかる修飾（例えば、グリコシル化）及びプロセシング（例えば、切断）は、タンパク質の機能にとって重要であり得る。異なる宿主細胞は、タンパク質及び遺伝子産物の翻訳後プロセシング及び修飾のための特徴的で特異的なメカニズムを有する。発現される外来タンパク質の正しい修飾及びプロセシングを保証するように、適当な細胞株又は宿主系が選ばれ得る。この目的のためには、遺伝子産物の一次転写物の適切なプロセシング、グリコシル化、及びリン酸化のための細胞機構を所有する真核生物宿主細胞が用いられ得る。かかる哺乳類宿主細胞は、ＣＨＯ、ＶＥＲＹ、ＢＨＫ、Ｈｅｌａ、ＣＯＳ、ＭＤＣＫ、２９３、３Ｔ３、Ｗ１３８、ＢＴ４８３、Ｈｓ５７８Ｔ、ＨＴＢ２、ＢＴ２０、及びＴ４７Ｄ、ＮＳ０（いずれかの免疫グロブリン鎖を内因的に産生しないマウス骨髄腫細胞株）、ＣＲＬ７０３０、及びＨｓＳ７８Ｂｓｔ 細胞を包含するが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、本明細書において提供される完全ヒトモノクローナル抗体は、ＣＨＯ細胞などの哺乳類細胞によって産生される。

【１２７９】

組み換えタンパク質の長期の高収率の産生のために、安定な発現が利用され得る。例えば、抗体分子を安定に発現する細胞株が操作され得る。ウイルス複製起点を含有する発現ベクターを用いるよりもむしろ、宿主細胞は、適当な発現コントロールエレメント（例えば、プロモーター、エンハンサー、配列、転写ターミネーター、ポリアデニル化部位など

）及び選択可能なマーカーによりコントロールされるＤＮＡによってトランスフォーメーションされ得る。外来ＤＮＡの導入後に、操作された細胞は、富栄養培地によって１～２日間成長することを許され得、それから、選択培地に切り替えられる。組み換えプラスミド上の選択可能なマーカーは、セレクションに対する耐性を付与し、細胞がプラスミドをそれらの染色体上に安定にインテグレーションしかつ成長してフォーカスを形成することを許す。これは翻ってクローニングされ得、細胞株へと拡大培養され得る。この方法は抗体分子を発現する細胞株を操作するために有利に用いられ得る。かかる操作された細胞株は、抗体分子と直接的又は間接的に相互作用する組成物のスクリーニング及び評価において特に有用であり得る。

【１２８０】

多数の選択系が用いられ得、単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ（Ｗｉｇｌｅｒ ｅｔ ａｌ．，１９７７，Ｃｅｌｌ １１：２２３）、ヒポキサンチネグアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ（Ｓｚｙｂａｌｓｋａ ＆ Ｓｚｙｂａｌｓｋｉ，１９９２，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ４８：２０２）、及びアデニンホスホリボシルトランスフェラーゼ（Ｌｏｗｙ ｅｔ ａｌ．，１９８０，Ｃｅｌｌ ２２：８－１７）遺伝子を包含するが、これらに限定されない。それぞれ、ｔｋ－、ｈｇｐｒｔ－、又はａｐｒｔ－細胞に使用され得る。代謝拮抗薬耐性もまた次の遺伝子についてのセレクションの基礎として用いられ得る：メトトレキサートに対する耐性を付与するｄｈｆｒ（Ｗｉｇｌｅｒ ｅｔ ａｌ．，１９８０，Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ７７：３５７；Ｏ’Ｈａｒｅ ｅｔ ａｌ．，１９８１，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ７８：１５２７）；ミコフェノール酸に対する耐性を付与するｇｐｔ（Ｍｕｌｌｉｇａｎ ＆ Ｂｅｒｇ，１９８１，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ７８：２０７２）；アミノグリコシドＧ－４１８に対する耐性を付与するｎｅｏ（Ｗｕ ａｎｄ Ｗｕ，１９９１，Ｂｉｏｔｈｅｒａｐｙ ３：８７－９５；Ｔｏｌｓｔｏｓｈｅｖ，１９９３，Ａｎｎ．Ｒｅｖ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｔｏｘｉｃｏｌ．３２：５７３－５９６；Ｍｕｌｌｉｇａｎ，１９９３，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２６０：９２６－９３２；及びＭｏｒｇａｎ ａｎｄ Ａｎｄｅｒｓｏｎ，１９９３，Ａｎｎ．Ｒｅｖ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．６２：１９１－２１７； １９９３、ＴＩＢ ＴＥＣＨ １１（５）：ｌ５５－２ １５）；及びハイグロマイシンに対する耐性を付与するｈｙｇｒｏ（Ｓａｎｔｅｒｒｅ ｅｔ ａｌ．，１９８４，Ｇｅｎｅ ３０：１４７）。組み換えＤＮＡテクノロジーの分野で普通に公知の方法が、所望の組み換えクローンを選択するために慣例的に適用され得、かかる方法は、例えば、Ａｕｓｕｂｅｌ ｅｔ ａｌ．（ｅｄｓ．），Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，ＮＹ （１９９３）；Ｋｒｉｅｇｌｅｒ，Ｇｅｎｅ Ｔｒａｎｓｆｅｒ ａｎｄ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ，Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｓｔｏｃｋｔｏｎ Ｐｒｅｓｓ，ＮＹ （１９９０）に；並びにＤｒａｃｏｐｏｌｉ ｅｔ ａｌ．（ｅｄｓ．），Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｈｕｍａｎ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆ Ｓｏｎｓ，ＮＹ （１９９４） の１２及び１３章；Ｃｏｌｂｅｒｒｅ－Ｇａｒａｐｉｎ ｅｔ ａｌ．，１９８１，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１５０：１に記載されている。これらはそれらの全体が参照によって本明細書に組み込まれる。

【１２８１】

抗体分子の発現レベルは、ベクター増幅により増大させられ得る（総説は、Ｂｅｂｂｉｎｇｔｏｎ ａｎｄ Ｈｅｎｔｓｃｈｅｌ，Ｔｈｅ ｕｓｅ ｏｆ ｖｅｃｔｏｒｓ ｂａｓｅｄ ｏｎ ｇｅｎｅ ａｍｐｌｉｆｉｃａｔｉｏｎ ｆｏｒ ｔｈｅ ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ ｏｆ ｃｌｏｎｅｄ ｇｅｎｅｓ ｉｎ ｍａｍｍａｌｉａｎ ｃｅｌｌｓ ｉｎ ＤＮＡ ｃｌｏｎｉｎｇ，Ｖｏｌ．３（Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９８７）を参照）。抗体を発現するベクター系におけるマーカーが増幅可能であるときには、宿主細胞の培養物中に存在する阻害剤のレベルの増大は、マーカー遺伝子のコピー数を増大させるであろう。増幅される領域は抗体遺伝子に結びつけられているので、抗体の産生もまた増大するであろう（Ｃｒｏｕｓｅ ｅｔ ａｌ．，１９８３，Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ

．Ｂｉｏｌ．３：２５７）。
【１２８２】
宿主細胞は、本明細書で提供される２つの発現ベクターによってコトランスフェクションされ得る。第１のベクターは重鎖由来ポリペプチドをコードし、第２のベクターは軽鎖由来ポリペプチドをコードする。２つのベクターは、重鎖及び軽鎖ポリペプチドの等しい発現を可能化する同一の選択可能なマーカーを含有し得る。代替的には、重鎖及び軽鎖ポリペプチド両方をコードしかつ発現することができる単一のベクターが用いられ得る。かかる状況において、軽鎖は、有毒な遊離重鎖の過剰を避けるために重鎖の前に置かれるべきである（Ｐｒｏｕｄｆｏｏｔ，１９８６，Ｎａｔｕｒｅ ３２２：５２；及びＫｏｈｌｅｒ，１９８０，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ７７：２１９７－２１９９）。重鎖及び軽鎖のコード配列は、ｃＤＮＡ又はゲノムＤＮＡを含み得る。
【１２８３】
ひとたび本明細書で提供される抗体分子が組み換え発現により産生されると、それは免疫グロブリン分子の精製のための当分野で公知のいずれかの方法によって精製され得る。例えば、クロマトグラフィー（例えば、イオン交換、アフィニティー。特に、プロテインＡ及びサイジングカラムクロマトグラフィー後の特異的抗原に対する親和性による）、遠心分離、差次的な可溶性によるか、又はタンパク質の精製のためのいずれかの他の標準的な技術による。さらに、本明細書で提供される抗体は、精製を容易化するための本明細書に記載されるか又は当分野で別様に公知の異種ポリペプチド配列に融合され得る。本明細書において提供される抗体又はその断片を作るある種の方法は、下の実施例のセクションに記載されている。
【１２８４】
５　医薬組成物
１つの態様において、本開示はさらに、本開示の少なくとも１つの抗体又はその抗原結合断片を含む医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、治療上有効量の本明細書で提供される抗体又はその抗原結合断片及び薬学的に許容される賦形剤を含む。
【１２８５】
抗体又はその抗原結合断片を含む医薬組成物は、所望の純度を有する融合タンパク質を任意の生理的に許容される賦形剤（例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ，Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ （１８ｔｈ ｅｄ．１９８０）を参照）と水溶液の形態又は凍結乾燥若しくは他の乾燥形態で混合することにより、保存のために調製される。
【１２８６】
本開示の抗体又はその抗原結合断片は、標的細胞／組織への送達に好適ないずれかの形態で、例えば、マイクロカプセル又はマクロエマルジョンとして（Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ，上記；Ｐａｒｋ ｅｔ ａｌ．，２００５，Ｍｏｌｅｃｕｌｅｓ １０：１４６－６１；Ｍａｌｉｋ ｅｔ ａｌ．，２００７，Ｃｕｒｒ．Ｄｒｕｇ．Ｄｉｓｃｏｖ．Ｄｅｖ．９：２６１－６８を参照）を包含し得る。Ｄｅｌｉｖ．４：１４１－５１）、持続放出製剤として（Ｐｕｔｎｅｙ ａｎｄ Ｂｕｒｋｅ，１９９８，Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．１６：１５３－５７）、又はリポソームとして（Ｍａｃｌｅａｎ ｅｔ ａｌ．，１９９７，Ｉｎｔ．Ｊ．Ｏｎｃｏｌ．１１：３２５－３２；Ｋｏｎｔｅｒｍａｎｎ，２００６，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｍｏｌ．Ｔｈｅｒ．８：３９－４５）製剤され得る。
【１２８７】
本明細書で提供される抗体又はその抗原結合断片はまた、例えばコアセルベーション技術により又は界面重合により調製されたマイクロカプセル、例えばそれぞれヒドロキシメチルセルロース又はゼラチンマイクロカプセル及びポリ（メチルメタクリレート）マイクロカプセルにより、コロイド系薬物送達システム（例えば、リポソーム、アルブミンマイクロスフェア、マイクロエマルション、ナノ粒子、及びナノカプセル）中に又はマクロエマルション中にトラップされ得る。かかる技術は例えばＲｅｍｉｎｇｔｏｎ，上記に開示

されている。

【１２８８】

種々の組成物及び送達システムが公知であり、本明細書に記載される抗体又はその抗原結合断片に用いられ得る。リポソーム、微粒子、マイクロカプセルとしてのカプセル化、抗体又はその抗原結合断片を発現することができる組換え細胞、受容体媒介型エンドサイトーシス（例えばＷｕ ａｎｄ Ｗｕ，１９８７，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２６２：４４２９－３２を参照）、レトロウイルス又は他のベクターの一部としての核酸の構築などを包含するが、これらに限定されない。別の実施形態では、組成物は、コントロールされた放出又は持続的な放出系として提供され得る。１つの実施形態においては、コントロールされた又は持続的な放出を達成するためにポンプが用いられ得る（例えば、Ｌａｎｇｅｒ，上記；Ｓｅｆｔｏｎ，１９８７，Ｃｒｉｔ．Ｒｅｆ．Ｂｉｏｍｅｄ．Ｅｎｇ．１４：２０１－４０；Ｂｕｃｈｗａｌｄ ｅｔ ａｌ．，１９８０，Ｓｕｒｇｅｒｙ ８８：５０７－１６；及びＳａｕｄｅｋ ｅｔ ａｌ．，１９８９，Ｎ．Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３２１：５６９－７４を参照）。別の実施形態においては、ポリマー材料が用いられて、本明細書において提供される予防又は治療薬剤（例えば、本明細書に記載される抗体又はその抗原結合断片）又は組成物のコントロールされた又は持続的な放出を達成し得る（例えば、Ｍｅｄｉｃａｌ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ ｏｆ Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ Ｒｅｌｅａｓｅ（Ｌａｎｇｅｒ ａｎｄ Ｗｉｓｅ ｅｄｓ．，１９７４）；Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ Ｄｒｕｇ Ｂｉｏａｖａｉｌａｂｉｌｉｔｙ，Ｄｒｕｇ Ｐｒｏｄｕｃｔ Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ Ｐｅｒｆｏｒｍａｎｃｅ（Ｓｍｏｌｅｎ ａｎｄ Ｂａｌｌ ｅｄｓ．，１９８４）；Ｒａｎｇｅｒ ａｎｄ Ｐｅｐｐａｓ，１９８３，Ｊ．Ｍａｃｒｏｍｏｌ．Ｓｃｉ．Ｒｅｖ．Ｍａｃｒｏｍｏｌ．Ｃｈｅｍ．２３：６１－１２６；Ｌｅｖｙ ｅｔ ａｌ．，１９８５，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２２８：１９０－９２；Ｄｕｒｉｎｇ ｅｔ ａｌ．，１９８９，Ａｎｎ．Ｎｅｕｒｏｌ．２５：３５１－５６；Ｈｏｗａｒｄ ｅｔ ａｌ．，１９８９，Ｊ．Ｎｅｕｒｏｓｕｒｇ．７１：１０５－１２；米国特許第５，６７９，３７７；５，９１６，５９７；５，９１２，０１５；５，９８９，４６３；及び５，１２８，３２６号明細書；国際公開第９９／１５１５４号及び国際公開第９９／２０２５３号を参照）。持続放出製剤に用いられるポリマーの例は、ポリ（２－ヒドロキシエチルメタクリレート）、ポリ（メチルメタクリレート）、ポリ（アクリル酸）、ポリ（エチレン－ｃｏ－酢酸ビニル）、ポリ（メタクリル酸）、ポリグリコリド（ＰＬＧ）、ポリ無水物、ポリ（Ｎ－ビニルピロリドン）、ポリ（ビニルアルコール）、ポリアクリルアミド、ポリ（エチレングリコール）、ポリラクチド（ＰＬＡ）、ポリ（ラクチド－ｃｏ－グリコリド）（ＰＬＧＡ）、及びポリオルトエステルを包含するが、これらに限定されない。１つの実施形態において、持続放出製剤に用いられるポリマーは、不活性、浸出性不純物を不含、保存上安定、無菌、及び生分解性である。

【１２８９】

なお別の実施形態において、コントロールされた又は持続的な放出系は、特定の標的組織、例えば鼻腔又は肺に近接して置かれ得、それゆえに全身ドーズの一部分のみを要求する（例えば、Ｇｏｏｄｓｏｎ，Ｍｅｄｉｃａｌ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ ｏｆ Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ Ｒｅｌｅａｓｅ Ｖｏｌ．２，１１５－３８（１９８４）を参照）。コントロールされた放出系は、例えば、Ｌａｎｇｅｒ，１９９０，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４９：１５２７－３３により考察される。当業者に公知のいずれかの技術が用いられて、本明細書に記載される１つ以上の抗体又はその抗原結合断片を含む徐放製剤を産生し得る（例えば、米国特許第４，５２６，９３８号明細書、国際公開第９１／０５５４８号及び国際公開第９６／２０６９８号、Ｎｉｎｇ ｅｔ ａｌ．，１９９６，Ｒａｄｉｏｔｈｅｒａｐｙ ＆ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ ３９：１７９－８９；Ｓｏｎｇ ｅｔ ａｌ．，１９９５，ＰＤＡ Ｊ．ｏｆ Ｐｈａｒｍａ．Ｓｃｉ．＆ Ｔｅｃｈ．５０：３７２－９７；Ｃｌｅｅｋ ｅｔ ａｌ．，１９９７，Ｐｒｏ．Ｉｎｔ’ｌ．Ｓｙｍｐ．Ｃｏｎｔｒｏｌ．Ｒｅｌ．Ｂｉｏａｃｔ．Ｍａｔｅｒ．２４：８５３－５４；及びＬａｍ ｅｔ ａｌ．，１９９７，Ｐｒｏｃ．Ｉｎｔ’ｌ．Ｓｙｍｐ．Ｃｏｎｔｒｏｌ Ｒｅｌ．Ｂｉｏａｃｔ．Ｍａｔｅｒ．２４：７５

９－６０を参照）。

【１２９０】

６　抗体及び医薬組成物を用いる方法

１つの態様においては、細胞に対するＦｎ１４の活性を減弱させる方法が本明細書において提供され、有効量の本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片に細胞を曝露することを含む。

【１２９１】

いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４活性を少なくとも約１０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４活性を少なくとも約２０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４活性を少なくとも約３０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４活性を少なくとも約４０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４活性を少なくとも約５０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４活性を少なくとも約６０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４活性を少なくとも約７０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４活性を少なくとも約８０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４活性を少なくとも約９０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４活性を少なくとも約９５％減弱させる。ある種の実施形態において、本明細書に記載される抗体は、Ｆｎ１４活性を少なくとも約１５％から約６５％減弱（例えば、部分的に減弱）させ得る。ある種の実施形態において、本明細書に記載される抗体は、Ｆｎ１４活性を少なくとも約２０％から約６５％減弱（例えば、部分的に減弱）させ得る。ある種の実施形態において、本明細書に記載される抗体は、Ｆｎ１４活性を少なくとも約３０％から約６５％減弱（例えば、部分的に減弱）させ得る。

【１２９２】

Ｆｎ１４活性の非限定的な例は、Ｆｎ１４により媒介されるシグナル伝達である。それゆえに、ある種の実施形態においては、細胞のＦｎ１４により媒介されるシグナル伝達を減弱させる（例えば、部分的に減弱させる）方法が本明細書において提供され、有効量の本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片に細胞を曝露することを含む。

【１２９３】

いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４により媒介されるシグナル伝達を少なくとも約１０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４により媒介されるシグナル伝達を少なくとも約２０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４により媒介されるシグナル伝達を少なくとも約３０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４により媒介されるシグナル伝達を少なくとも約４０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４により媒介されるシグナル伝達を少なくとも約５０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４により媒介されるシグナル伝達を少なくとも約６０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４により媒介されるシグナル伝達を少なくとも約７０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４により媒介されるシグナル伝達を少なくとも約８０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４により媒介されるシグナル伝達を少なくとも約９０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４により媒介されるシグナル伝達を少なくとも約９５％減弱させる。ある種の実施形態において、本明細書に記載される抗体は、Ｆｎ１４により媒介されるシグナル伝達を少なくとも約１５％から約６５％減弱（例えば、部

分的に減弱）させ得る。ある種の実施形態において、本明細書に記載される抗体は、Ｆｎ１４により媒介されるシグナル伝達を少なくとも約２０％から約６５％減弱（例えば、部分的に減弱）させ得る。ある種の実施形態において、本明細書に記載される抗体は、Ｆｎ１４により媒介されるシグナル伝達を少なくとも約３０％から約６５％減弱（例えば、部分的に減弱）させ得る。

【１２９４】

Ｆｎ１４活性の別の非限定的な例は、ＴＷＥＡＫへの結合である。それゆえに、ある種の実施形態においては、Ｆｎ１４のＴＷＥＡＫへの結合を減弱させる（例えば、部分的に減弱させる）方法が本明細書において提供され、有効量の本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片に細胞を曝露することを含む。

【１２９５】

いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４のＴＷＥＡＫへの結合を少なくとも約１０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４のＴＷＥＡＫへの結合を少なくとも約２０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４のＴＷＥＡＫへの結合を少なくとも約３０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４のＴＷＥＡＫへの結合を少なくとも約４０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４のＴＷＥＡＫへの結合を少なくとも約５０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４のＴＷＥＡＫへの結合を少なくとも約６０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４のＴＷＥＡＫへの結合を少なくとも約７０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４のＴＷＥＡＫへの結合を少なくとも約８０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４のＴＷＥＡＫへの結合を少なくとも約９０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｆｎ１４のＴＷＥＡＫへの結合を少なくとも約９５％減弱させる。ある種の実施形態において、本明細書に記載される抗体は、Ｆｎ１４のＴＷＥＡＫへの結合を少なくとも約１５％から約６５％減弱（例えば、部分的に減弱）させ得る。ある種の実施形態において、本明細書に記載される抗体は、Ｆｎ１４のＴＷＥＡＫへの結合を少なくとも約２０％から約６５％減弱（例えば、部分的に減弱）させ得る。ある種の実施形態において、本明細書に記載される抗体は、Ｆｎ１４のＴＷＥＡＫへの結合を少なくとも約３０％から約６５％減弱（例えば、部分的に減弱）させ得る。

【１２９６】

Ｆｎ１４活性のなお別の非限定的な例は、ＴＷＥＡＫにより媒介されるシグナル伝達である。それゆえに、ある種の実施形態においては、細胞におけるＴＷＥＡＫにより媒介されるシグナル伝達を減弱させる（例えば、部分的に減弱させる）方法が本明細書において提供され、有効量の本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片に細胞を曝露することを含む。

【１２９７】

いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＴＷＥＡＫにより媒介されるシグナル伝達を少なくとも約１０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＴＷＥＡＫにより媒介されるシグナル伝達を少なくとも約２０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＴＷＥＡＫにより媒介されるシグナル伝達を少なくとも約３０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＴＷＥＡＫにより媒介されるシグナル伝達を少なくとも約４０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＴＷＥＡＫにより媒介されるシグナル伝達を少なくとも約５０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＴＷＥＡＫにより媒介されるシグナル伝達を少なくとも約６０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＴＷＥＡＫにより媒介され

るシグナル伝達を少なくとも約７０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＴＷＥＡＫにより媒介されるシグナル伝達を少なくとも約８０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＴＷＥＡＫにより媒介されるシグナル伝達を少なくとも約９０％減弱させる。いくつかの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＴＷＥＡＫにより媒介されるシグナル伝達を少なくとも約９５％減弱させる。ある種の実施形態において、本明細書に記載される抗体は、ＴＷＥＡＫにより媒介されるシグナル伝達を少なくとも約１５％から約６５％減弱（例えば、部分的に減弱）させ得る。ある種の実施形態において、本明細書に記載される抗体は、ＴＷＥＡＫにより媒介されるシグナル伝達を少なくとも約２０％から約６５％減弱（例えば、部分的に減弱）させ得る。ある種の実施形態において、本明細書に記載される抗体は、ＴＷＥＡＫにより媒介されるシグナル伝達を少なくとも約３０％から約６５％減弱（例えば、部分的に減弱）させ得る。

【１２９８】

Ｆｎ１４活性のなお別の非限定的な例は、ＴＷＥＡＫにより（例えば、ＴＷＥＡＫのＦｎ１４への結合を介して）誘導されるサイトカイン及び／又はケモカインのレベルに関係する。いくつかの実施形態において、１つ以上のサイトカイン及び／又はケモカインは、ＩＬ－８、ＣＣＬ２、ＩＬ－１β、ＴＧＦβ、ＣＣＬ２１、ＴＮＦα、ＩＬ－６、ＣＸＣＬ１、ＣＣＬ３、ＣＣＬ４、ＣＸＣＬ１２、ＣＣＬ５、ＣＸＣＬ１０、及びＣＸＣＬ１６からなる群から選択される。

【１２９９】

１つの実施形態において、Ｆｎ１４活性はＩＬ－８分泌に関係する。それゆえに、ある種の実施形態において、細胞のＩＬ－８分泌を阻害する方法が本明細書において提供され、細胞を有効量の本明細書で提供される抗体又はその抗原結合断片に曝露することを含む。

【１３００】

１つの実施形態において、本明細書で提供される抗体は、ＩＬ－８分泌を少なくとも約５％阻害する。１つの実施形態において、本明細書で提供される抗体は、ＩＬ－８分泌を少なくとも約１０％阻害する。１つの実施形態において、本明細書で提供される抗体は、ＩＬ－８分泌を少なくとも約１５％阻害する。１つの実施形態において、本明細書で提供される抗体は、ＩＬ－８分泌を少なくとも約２０％阻害する。１つの実施形態において、本明細書で提供される抗体は、ＩＬ－８分泌を少なくとも約２５％阻害する。１つの実施形態において、本明細書で提供される抗体は、ＩＬ－８分泌を少なくとも約３０％阻害する。１つの実施形態において、本明細書で提供される抗体は、ＩＬ－８分泌を少なくとも約３５％阻害する。１つの実施形態において、本明細書で提供される抗体は、ＩＬ－８分泌を少なくとも約４０％阻害する。１つの実施形態において、本明細書で提供される抗体は、ＩＬ－８分泌を少なくとも約４５％阻害する。１つの実施形態において、本明細書で提供される抗体は、ＩＬ－８分泌を少なくとも約５０％阻害する。１つの実施形態において、本明細書で提供される抗体は、ＩＬ－８分泌を少なくとも約５５％阻害する。１つの実施形態において、本明細書で提供される抗体は、ＩＬ－８分泌を少なくとも約６０％阻害する。１つの実施形態において、本明細書で提供される抗体は、ＩＬ－８分泌を少なくとも約６５％阻害する。１つの実施形態において、本明細書で提供される抗体は、ＩＬ－８分泌を少なくとも約７０％阻害する。１つの実施形態において、本明細書で提供される抗体は、ＩＬ－８分泌を少なくとも約７５％阻害する。１つの実施形態において、本明細書で提供される抗体は、ＩＬ－８分泌を少なくとも約８０％阻害する。１つの実施形態において、本明細書で提供される抗体は、ＩＬ－８分泌を少なくとも約８５％阻害する。１つの実施形態において、本明細書で提供される抗体は、ＩＬ－８分泌を少なくとも約９０％阻害する。１つの実施形態において、本明細書で提供される抗体は、ＩＬ－８分泌を少なくとも約９５％阻害する。１つの実施形態において、本明細書で提供される抗体は、ＩＬ－８分泌を少なくとも約９６％阻害する。１つの実施形態において、本明細書で提供される抗体は、ＩＬ－８分泌を少なくとも約９７％阻害する。１つの実施形態において、本明細書で提供される抗体は、ＩＬ－８分泌を少なくとも約９８％阻害する。１つの実施形

態において、本明細書で提供される抗体は、ＩＬ－８分泌を少なくとも約９９％阻害する。
【１３０１】
別の実施形態において、Ｆｎ１４活性は、ＩＣＡＭ－１発現に関係する。それゆえに、ある種の実施形態においては、細胞のＩＣＡＭ－１発現を阻害する方法が本明細書において提供され、有効量の本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片に細胞を曝露することを含む。
【１３０２】
１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＩＣＡＭ－１発現を少なくとも約５％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＩＣＡＭ－１発現を少なくとも約１０％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＩＣＡＭ－１発現を少なくとも約１５％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＩＣＡＭ－１発現を少なくとも約２０％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＩＣＡＭ－１発現を少なくとも約２５％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＩＣＡＭ－１発現を少なくとも約３０％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＩＣＡＭ－１発現を少なくとも約３５％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＩＣＡＭ－１発現を少なくとも約４０％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＩＣＡＭ－１発現を少なくとも約４５％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＩＣＡＭ－１発現を少なくとも約５０％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＩＣＡＭ－１発現を少なくとも約５５％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＩＣＡＭ－１発現を少なくとも約６０％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＩＣＡＭ－１発現を少なくとも約６５％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＩＣＡＭ－１発現を少なくとも約７０％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＩＣＡＭ－１発現を少なくとも約７５％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＩＣＡＭ－１発現を少なくとも約８０％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＩＣＡＭ－１発現を少なくとも約８５％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＩＣＡＭ－１発現を少なくとも約９０％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＩＣＡＭ－１発現を少なくとも約９５％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＩＣＡＭ－１発現を少なくとも約９６％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＩＣＡＭ－１発現を少なくとも約９７％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＩＣＡＭ－１発現を少なくとも約９８％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＩＣＡＭ－１発現を少なくとも約９９％阻害する。
【１３０３】
別の実施形態において、Ｆｎ１４活性は、ＣＣＬ２発現に関係する。それゆえに、ある種の実施形態においては、細胞のＣＣＬ２発現を阻害する方法が本明細書において提供され、有効量の本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片に細胞を曝露することを含む。
【１３０４】
１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＣＣＬ２発現を少なくとも約５％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＣＣＬ２発現を少なくとも約１０％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＣＣＬ２発現を少なくとも約１５％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＣＣＬ２発現を少なくとも約２０％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＣＣＬ２発現を少なくとも約２５％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、Ｃ

ＣＬ２発現を少なくとも約３０％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＣＣＬ２発現を少なくとも約３５％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＣＣＬ２発現を少なくとも約４０％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＣＣＬ２発現を少なくとも約４５％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＣＣＬ２発現を少なくとも約５０％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＣＣＬ２発現を少なくとも約５５％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＣＣＬ２発現を少なくとも約６０％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＣＣＬ２発現を少なくとも約６５％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＣＣＬ２発現を少なくとも約７０％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＣＣＬ２発現を少なくとも約７５％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＣＣＬ２発現を少なくとも約８０％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＣＣＬ２発現を少なくとも約８５％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＣＣＬ２発現を少なくとも約９０％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＣＣＬ２発現を少なくとも約９５％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＣＣＬ２発現を少なくとも約９６％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＣＣＬ２発現を少なくとも約９７％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＣＣＬ２発現を少なくとも約９８％阻害する。１つの実施形態において、本明細書において提供される抗体は、ＣＣＬ２発現を少なくとも約９９％阻害する。

【１３０５】

別の態様においては、対象の疾患又は障害を治療する方法が本明細書において提供され、有効量の本明細書で提供される抗体又はその抗原結合断片を対象に投与することを含む。１つの実施形態において、疾患又は障害は、Ｆｎ１４により媒介される疾患又は障害である。１つの実施形態において、疾患又は障害は、ＴＷＥＡＫにより媒介される疾患又は障害である。いくつかの実施形態において、疾患又は障害は、関節、皮膚、腎臓、肝臓、腸、心臓、肺、又は筋肉に影響する自己免疫疾患及び／又は炎症性疾患からなる群から選択され、任意に、疾患又は障害は、関節リウマチ、水疱性類天疱瘡、円盤状皮膚ループス、蕁麻疹様血管炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、ＩｇＡ腎症、アトピー性皮膚炎（アトピー性湿疹）、乾癬（尋常性乾癬）、脂漏性湿疹、喘息、タンパク質尿性腎臓病、肝臓病、ループス腎炎、多発性筋炎、皮膚筋炎、カルシニューリン阻害剤誘発性腎毒性、筋強直性ジストロフィー、心機能異常及び心不全、アルポート症候群、潰瘍性大腸炎、クローン病、皮膚血管炎、悪液質、及び炎症性腸疾患からなる群から選択され、任意に、疾患又は障害は線維症に関係し、任意に、組織線維症、特発性肺線維症、間質性肺疾患、強皮症（全身性硬化症）、癌、癌関連悪液質、筋肉消耗、ケロイド、封入体筋炎、及び組織リモデリングからなる群から選択される（例えば、ｖａｎ ｋｕｉｊｋ Ａ．Ｗ．Ｒ．，ｅｔ ａｌ．，Ａｎｎ．Ｒｈｅｕｍ．Ｄｉｓ．２０１０，６９： ３０１； Ｄｈａｒｍａｐａｔｎｉ Ａ．ＡＳＳＫ，ｅｔ ａｌ．，Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ Ｒｅｓ．＆ Ｔｈｅｒ．２０１１，１３： Ｒ５１； Ｌｉｕ Ｙ．，ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｎｖｅｓｔ．Ｄｅｒｍａｔｏｌ．２０１７，１３７： １５１２； Ｌｉｕ Ｙ．，ｅｔ ａｌ．，Ｆｒｏｎｔｉｅｒｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌ．２０１７，８： ６５１； Ｌｉ Ｍ．，ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｄｅｒｍａｔｏｌ．２０１３，４０： ８９１； Ｃｈｅｎ Ｔ．，ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ．ａｎｄ Ｅｘｐ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２０１１，１６６： ６４； Ｓａｓａｋｉ Ｙ．，ｅｔ ａｌ．，ＢＭＣ Ｎｅｐｈｒｏｌ．２０１５，１６： ２７； Ｓｉｄｌｅｒ Ｄ．，ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｃｏｍｍｕｎｉｃａｔｉｏｎｓ ２０１７，８： １５３９５； Ｚｉｍｍｅｒｍａｎｎ Ｍ．，ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ａｌｌｅｒｇｙ Ｃｌｉｎ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２０１１，１２７： ２００； Ｃｈｅｎ Ｙ．，ｅｔ ａｌ．，ＰＬｏＳ ＯＮＥ ２０１１，６： ｅ２２２０２； Ｃｈｅｎｇ Ｈ．，ｅｔ ａｌ．，Ｅｘｐ．Ｄ

ｅｒｍａｔｏｌ．２０１６，２５：３２；Ｂｉｌｇｉｃ Ｏ．，ｅｔ ａｌ．，Ｃｙｔｏｋｉｎｅ ２０１６，７７：１０；Ｓａｎｃｈｅｚ－Ｎｉｎｏ Ｍ．Ｄ．，ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｉｍｉｃａ ｅｔ Ｂｉｏｐｈｙｓｉｃａ Ａｃｔａ ２０１３，１８３２：２２３２；Ｗｉｌｈｅｌｍ Ａ．，ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｐａｔｈｏｌ．２０１６，２３９：１０９；Ｍｉｃｈａｅｌｓｏｎ Ｊ．Ｓ．，ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ａｕｔｏｉｍｍｕｎ．２０１２，３９：１３０；Ｐｅｎｇ Ｑ．，ｅｔ ａｌ．，Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ Ｒｅｓ．＆Ｔｈｅｒ．２０１４，１６：Ｒ２６；Ｃｌａｕｓ Ｍ．，ｅｔ ａｌ．，Ａｍ．Ｊ．Ｔｒａｎｓｐｌａｎｔ．２０１８，１８：１６３６；Ｙａｄａｖａ Ｒ．Ｓ．，ｅｔ ａｌ．，Ｈｕｍａｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ ２０１５，２４：２０３５；Ｊａｉｎ Ｍ．，ｅｔ ａｌ．，Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ ２００９，１１９：２０５８；Ｏｒｔｉｚ Ａ．，ｅｔ ａｌ．，Ｅｕｒ Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．２０１５，７５９：２０５；Ｋａｗａｓｈｉｍａ Ｒ．，ｅｔ ａｌ．，Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌ．２０１１，１４１：２１１９；Ｋａｐｌａｎ Ｍ．，ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｆｌａｍｍ Ｂｏｗｅｌ Ｄｉｓ．２０１６，２２：６１５；Ｋａｐｌａｎ Ｍ．，ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｆｌａｍｍ Ｂｏｗｅｌ Ｄｉｓ．２０１６，２２：６１５；Ｃｈｅｎ Ｔ．，ｅｔ ａｌ．，ＰＬｏＳ ＯＮＥ ２０１３，８：ｅ５６８３０；Ｊｏｈｎｓｔｏｎ，Ａ．Ｊ．，ｅｔ ａｌ．，２０１５，Ｃｅｌｌ １６２（６）：１３６５－７８；Ｄｏｈｉ，Ｔ．，ｅｔ ａｌ．，２００９，Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌｏｇｙ １３６（３）：９１２－２３を参照）。

【１３０６】

対象が本明細書で提供される抗体又はその抗原結合断片と組み合わせて１つ以上の治療薬剤を投与される疾患又は障害の治療の方法もまた本明細書において提供される。投与の方法及び投与量は下のセクション７により詳細に記載される。

【１３０７】

別の態様において、対象の疾患又は障害を治療するための医薬の製造における、本明細書で提供される抗体又はその抗原結合断片の使用が、本明細書において提供される。

【１３０８】

別の態様において、対象の疾患又は障害を治療するための医薬の製造における、本明細書において提供される医薬組成物の使用が、本明細書において提供される。

【１３０９】

別の態様においては、医薬の製造における本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片の使用が本明細書において提供され、ここで、医薬は、生物学的サンプル中のＦｎ１４の存在を検出するための方法における使用のためであり、方法は、抗体のＦｎ１４タンパク質への結合を許す条件下で生物学的サンプルを抗体と接触させること、及び複合体が抗体とＦｎ１４タンパク質との間で形成されるかどうかを検出することを含む。

【１３１０】

他の態様において、本開示の抗体及びその断片は、生物学的サンプル中のＦｎ１４の存在を検出することに有用である。本明細書で用いられる用語「検出すること」は、定量的又は定性的検出を包摂する。ある種の実施形態において、生物学的試料は、体液、細胞、又は組織を含む。診断アッセイ及び方法は下のセクション９により詳細に記載される。

【１３１１】

７　投与の方法及び投与量

特定の実施形態において、疾患又は状態の予防及び／又は治療への使用のための組成物が本明細書において提供され、本明細書で提供される抗体又はその抗原結合断片を含む。１つの実施形態において、疾患又は状態の予防への使用のための組成物が本明細書において提供され、ここで、組成物は、本明細書で提供される抗体又はその抗原結合断片を含む。１つの実施形態において、疾患又は状態の治療への使用のための組成物が本明細書において提供され、ここで、組成物は、本明細書で提供される抗体又はその抗原結合断片を含む。いくつかの実施形態において、疾患又は状態は、Ｆｎ１４により媒介される疾患である。いくつかの実施形態において、疾患又は状態は、ＴＷＥＡＫにより媒介される疾患で

ある。いくつかの実施形態において、疾患又は障害は、関節、皮膚、腎臓、肝臓、腸、心臓、肺、又は筋肉に影響する自己免疫疾患及び／又は炎症性疾患からなる群から選択され、任意に、疾患又は障害は、関節リウマチ、水疱性類天疱瘡、円盤状皮膚ループス、蕁麻疹様血管炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、ＩｇＡ腎症、アトピー性皮膚炎（アトピー性湿疹）、乾癬（尋常性乾癬）、脂漏性湿疹、喘息、タンパク質尿性腎臓病、肝臓病、ループス腎炎、多発性筋炎、皮膚筋炎、カルシニューリン阻害剤誘発性腎毒性、筋強直性ジストロフィー、心機能異常及び心不全、アルポート症候群、潰瘍性大腸炎、クローン病、皮膚血管炎、悪液質、及び炎症性腸疾患からなる群から選択され、任意に、疾患又は障害は線維症に関係し、任意に、組織線維症、特発性肺線維症、間質性肺疾患、強皮症（全身性硬化症）、癌、癌関連悪液質、筋肉消耗、ケロイド、封入体筋炎、及び組織リモデリングからなる群から選択される。

【１３１２】

ある種の実施形態において、対象は、それを必要とする対象である。いくつかの実施形態では、対象は、疾患又は状態を有する。他の実施形態において、対象は、疾患又は状態を有するリスクがある。いくつかの実施形態では、投与は、疾患又は状態の予防、管理、治療、又は改善をもたらす。

【１３１３】

１つの実施形態において、疾患又は状態の症状の予防及び／又は治療への使用のための組成物が本明細書において提供され、ここで、組成物は、本明細書で提供される抗体又はその抗原結合断片を含む。１つの実施形態において、疾患又は状態の症状の予防への使用のための組成物が本明細書において提供され、ここで、組成物は、本明細書で提供される抗体又はその抗原結合断片を含む。１つの実施形態において、疾患又は状態の症状の治療への使用のための組成物が本明細書において提供され、ここで、組成物は、本明細書で提供される抗体又はその抗原結合断片を含む。いくつかの実施形態において、疾患又は状態は、Ｆｎ１４により媒介及び／又はＴＷＥＡＫにより媒介される疾患である。いくつかの実施形態において、疾患又は障害は、関節、皮膚、腎臓、肝臓、腸、心臓、肺、又は筋肉に影響する自己免疫疾患及び／又は炎症性疾患からなる群から選択され、任意に、疾患又は障害は、関節リウマチ、水疱性類天疱瘡、円盤状皮膚ループス、蕁麻疹様血管炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、ＩｇＡ腎症、アトピー性皮膚炎（アトピー性湿疹）、乾癬（尋常性乾癬）、脂漏性湿疹、喘息、タンパク質尿性腎臓病、肝臓病、ループス腎炎、多発性筋炎、皮膚筋炎、カルシニューリン阻害剤誘発性腎毒性、筋強直性ジストロフィー、心機能異常及び心不全、アルポート症候群、潰瘍性大腸炎、クローン病、皮膚血管炎、悪液質、及び炎症性腸疾患からなる群から選択され、任意に、疾患又は障害は線維症に関係し、任意に、組織線維症、特発性肺線維症、間質性肺疾患、強皮症（全身性硬化症）、癌、癌関連悪液質、筋肉消耗、ケロイド、封入体筋炎、及び組織リモデリングからなる群から選択される。

【１３１４】

ある種の実施形態において、対象は、それを必要とする対象である。いくつかの実施形態では、対象は、疾患又は状態を有する。他の実施形態において、対象は、疾患又は状態を有するリスクがある。いくつかの実施形態では、投与は、疾患又は状態の症状の予防又は治療をもたらす。

【１３１５】

別の実施形態において、対象の疾患又は状態を予防及び／又は治療する方法が本明細書において提供され、有効量の本明細書で提供される抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む。１つの実施形態において、対象の疾患又は状態を予防する方法が本明細書において提供され、有効量の本明細書で提供される抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む。１つの実施形態において、対象の疾患又は状態を治療する方法が本明細書において提供され、有効量の本明細書で提供される抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む。いくつかの実施形態において、疾患又は状態は、Ｆｎ１４により媒介及び／又はＴＷＥＡＫにより媒介される疾患である。いくつかの実施形態において、疾患又は障害は

、関節、皮膚、腎臓、肝臓、腸、心臓、肺、又は筋肉に影響する自己免疫疾患及び／又は炎症性疾患からなる群から選択され、任意に、疾患又は障害は、関節リウマチ、水疱性類天疱瘡、円盤状皮膚ループス、蕁麻疹様血管炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、ＩｇＡ腎症、アトピー性皮膚炎（アトピー性湿疹）、乾癬（尋常性乾癬）、脂漏性湿疹、喘息、タンパク質尿性腎臓病、肝臓病、ループス腎炎、多発性筋炎、皮膚筋炎、カルシニューリン阻害剤誘発性腎毒性、筋強直性ジストロフィー、心機能異常及び心不全、アルポート症候群、潰瘍性大腸炎、クローン病、皮膚血管炎、悪液質、及び炎症性腸疾患からなる群から選択され、任意に、疾患又は障害は線維症に関係し、任意に、組織線維症、特発性肺線維症、間質性肺疾患、強皮症（全身性硬化症）、癌、癌関連悪液質、筋肉消耗、ケロイド、封入体筋炎、及び組織リモデリングからなる群から選択される。

【１３１６】

ある種の実施形態において、対象は、それを必要とする対象である。いくつかの実施形態では、対象は、疾患又は状態を有する。他の実施形態において、対象は、疾患又は状態を有するリスクがある。いくつかの実施形態では、投与は、疾患又は状態の予防又は治療をもたらす。

【１３１７】

別の実施形態において、本明細書においては、対象における疾患又は状態の症状を予防及び／又は治療する方法が提供され、有効量の本明細書で提供される抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む。１つの実施形態において、本明細書においては、対象における疾患又は状態の症状を予防する方法が提供され、有効量の本明細書で提供される抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む。１つの実施形態において、本明細書においては、対象における疾患又は状態の症状の治療方法が提供され、有効量の本明細書で提供される抗体又はその抗原結合断片を投与することを含む。いくつかの実施形態において、疾患又は状態は、Ｆｎ１４により媒介及び／又はＴＷＥＡＫにより媒介される疾患である。いくつかの実施形態において、疾患又は障害は、関節、皮膚、腎臓、肝臓、腸、心臓、肺、又は筋肉に影響する自己免疫疾患及び／又は炎症性疾患からなる群から選択され、任意に、疾患又は障害は、関節リウマチ、水疱性類天疱瘡、円盤状皮膚ループス、蕁麻疹様血管炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、ＩｇＡ腎症、アトピー性皮膚炎（アトピー性湿疹）、乾癬（尋常性乾癬）、脂漏性湿疹、喘息、タンパク質尿性腎臓病、肝臓病、ループス腎炎、多発性筋炎、皮膚筋炎、カルシニューリン阻害剤誘発性腎毒性、筋強直性ジストロフィー、心機能異常及び心不全、アルポート症候群、潰瘍性大腸炎、クローン病、皮膚血管炎、悪液質、及び炎症性腸疾患からなる群から選択され、任意に、疾患又は障害は線維症に関係し、任意に、組織線維症、特発性肺線維症、間質性肺疾患、強皮症（全身性硬化症）、癌、癌関連悪液質、筋肉消耗、ケロイド、封入体筋炎、及び組織リモデリングからなる群から選択される。

【１３１８】

ある種の実施形態において、対象は、それを必要とする対象である。いくつかの実施形態では、対象は、疾患又は状態を有する。他の実施形態において、対象は、疾患又は状態を有するリスクがある。いくつかの実施形態では、投与は、疾患又は状態の症状の予防又は治療をもたらす。

【１３１９】

有効量の本明細書で提供される抗体若しくはその抗原結合断片又は本明細書で提供される抗体若しくはその抗原結合断片を含む医薬組成物を対象に投与することにより、疾患又は状態を予防及び／又は治療する方法もまた、本明細書において提供される。１つの態様において、抗体又はその抗原結合断片は、実質的に精製されている（すなわち、その効果を限定するか又は望まれない副作用を生ずる物質を実質的に不含である）。治療を投与される対象は、哺乳類、例えば非霊長類（例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ネコ、イヌ、ラットなど）又は霊長類（例えばサル、例えばカニクイザル、又はヒト）であり得る。１つの実施形態において、対象はヒトである。別の実施形態において、対象は、疾患又は状態を有するヒトである。

【１３２０】
種々の送達システムが公知であり、予防又は治療薬剤（例えば、本明細書で提供される抗体又はその抗原結合断片）を投与するために用いられ得る。リポソーム、微粒子、マイクロカプセルとしてのカプセル化、抗体又はその抗原結合断片を発現することができる組換え細胞、受容体媒介型エンドサイトーシス（例えば、Ｗｕ ａｎｄ Ｗｕ， Ｊ Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２６２：４４２９－４４３２ （１９８７）を参照）、レトロウイルス又は他のベクターの一部としての核酸の構築などを包含するが、これらに限定されない。予防又は治療薬剤（例えば、本明細書で提供される抗体又はその抗原結合断片）又は医薬組成物を投与する方法は、非経口投与（例えば、皮内、筋肉内、腹腔内、静脈内、及び皮下）、硬膜外、及び粘膜（例えば、鼻腔内及び経口経路）を包含するが、これらに限定されない。特定の実施形態において、予防又は治療薬剤（例えば、本明細書で提供される抗体又はその抗原結合断片）又は医薬組成物は、鼻腔内、筋肉内、静脈内、又は皮下投与される。予防又は治療薬剤又は組成物は、いずれかの好都合な経路によって、例えば、点滴又はボーラス注射によって、上皮又は皮膚粘膜被覆（例えば、口腔粘膜、鼻腔内粘膜、直腸及び腸粘膜など）からの吸収によって投与され得、他の生物学的に活性な薬剤と一緒に投与され得る。投与は、全身又は局所であり得る。加えて、肺投与もまた、例えば吸入器又はネブライザー及びエアロゾル化剤による製剤の使用により使用され得る。例えば、米国特許第６，０１９，９６８、５，９８５，３２０、５，９８５，３０９、５，９３４，２７２、５，８７４，０６４、５，８５５，９１３、５，２９０，５４０、及び４，８８０，０７８；並びに国際公開第９２／１９２４４号、国際公開第９７／３２５７２号、国際公開第９７／４４０１３号、国際公開第９８／３１３４６号、及び国際公開第９９／６６９０３号を参照。これらのそれぞれはそれらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【１３２１】
特定の実施形態において、本明細書で提供される予防又は治療薬剤又は医薬組成物を、治療を必要とするエリアに局所的に投与することが望ましくあり得る。これは、例えば、限定としてではなく、局所注入によって、外用投与によって（例えば、鼻腔内スプレーによって）、注射によって、又はインプラントの手段によって達成され得、前記インプラントは多孔性、非多孔性、又はゼラチン性材料であり、サイラスティック膜などの膜又はファイバーを包含する。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される抗体又はその抗原結合断片を投与するときには、抗体又はその抗原結合断片が吸着しない材料を用いるように注意されなければならない。

【１３２２】
別の実施形態において、本明細書において提供される予防又は治療薬剤又は組成物は、ベシクル、特にリポソームによって送達され得る（Ｌａｎｇｅｒ，１９９０，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４９：１５２７－１５３３；Ｔｒｅａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｌｉｐｏｓｏｍｅｓ ｉｎ ｔｈｅ Ｔｈｅｒａｐｙ ｏｆ Ｉｎｆｅｃｔｉｏｕｓ Ｄｉｓｅａｓｅ ａｎｄ Ｃａｎｃｅｒ，Ｌｏｐｅｚ－Ｂｅｒｅｓｔｅｉｎ ａｎｄ Ｆｉｄｌｅｒ（ｅｄｓ．），Ｌｉｓｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ｐｐ．３５３－ ３６５（１９８９）；Ｌｏｐｅｚ－Ｂｅｒｅｓｔｅｉｎ，ｉｂｉｄ．，ｐｐ．３１７－３２７を参照；一般的にはｉｂｉｄ．を参照）。

【１３２３】
別の実施形態において、本明細書で提供される予防又は治療薬剤又は組成物は、コントロールされた放出又は持続的な放出系によって送達され得る。１つの実施形態において、コントロールされた又は持続的な放出を達成するためにポンプが用いられ得る（Ｌａｎｇｅｒ，前出；Ｓｅｆｔｏｎ，１９８７，ＣＲＣ Ｃｒｉｔ．Ｒｅｆ．Ｂｉｏｍｅｄ．Ｅｎｇ．１４：２０；Ｂｕｃｈｗａｌｄ ｅｔ ａｌ．，１９８０，Ｓｕｒｇｅｒｙ ８８：５０７；Ｓａｕｄｅｋ ｅｔ ａｌ．，１９８９，Ｎ．Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３２１：５７４を参照）。別の実施形態においては、ポリマー材料が用いられて、本明細書で提供される予防又は治療薬剤（例えば、本明細書で提供される抗体）又は組成物のコントロールされた又は持続的な放出を達成し得る（例えば、Ｍｅｄｉｃａｌ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ

ｏｆ Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ Ｒｅｌｅａｓｅ，Ｌａｎｇｅｒ ａｎｄ Ｗｉｓｅ（ｅｄｓ．），ＣＲＣ Ｐｒｅｓ．，Ｂｏｃａ Ｒａｔｏｎ，Ｆｌｏｒｉｄａ（１９７４）；Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ Ｄｒｕｇ Ｂｉｏａｖａｉｌａｂｉｌｉｔｙ，Ｄｒｕｇ Ｐｒｏｄｕｃｔ Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ Ｐｅｒｆｏｒｍａｎｃｅ，Ｓｍｏｌｅｎ ａｎｄ Ｂａｌｌ（ｅｄｓ．），Ｗｉｌｅｙ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ（１９８４）；Ｒａｎｇｅｒ ａｎｄ Ｐｅｐｐａｓ，１９８３，Ｊ．，Ｍａｃｒｏｍｏｌ．Ｓｃｉ．Ｒｅｖ．Ｍａｃｒｏｍｏｌ．Ｃｈｅｍ．２３：６１を参照；Ｌｅｖｙ ｅｔ ａｌ．，１９８５，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２２８：１９０；Ｄｕｒｉｎｇ ｅｔ ａｌ．，１９８９，Ａｎｎ．Ｎｅｕｒｏｌ．２５：３５１；Ｈｏｗａｒｄ ｅｔ ａｌ．，１９８９，Ｊ．Ｎｅｕｒｏｓｕｒｇ．７ １：１０５）；米国特許第５，６７９，３７７号明細書；米国特許第５，９１６，５９７号明細書；米国特許第５，９１２，０１５号明細書；米国特許第５，９８９，４６３号明細書；米国特許第５，１２８，３２６号明細書；国際公開第９９／１５１５４号；及び国際公開第９９／２０２５３号も参照。持続放出製剤に用いられるポリマーの例は、ポリ（２－ヒドロキシエチルメタクリレート）、ポリ（メチルメタクリレート）、ポリ（アクリル酸）、ポリ（エチレン－ｃｏ－酢酸ビニル）、ポリ（メタクリル酸）、ポリグリコリド（ＰＬＧ）、ポリ無水物、ポリ（Ｎ－ビニルピロリドン）、ポリ（ビニルアルコール）、ポリアクリルアミド、ポリ（エチレングリコール）、ポリラクチド（ＰＬＡ）、ポリ（ラクチド－ｃｏ－グリコリド）（ＰＬＧＡ）、及びポリオルトエステルを包含するが、これらに限定されない。ある実施形態において、持続放出製剤に用いられるポリマーは、不活性、浸出性不純物を不含、保存上安定、無菌、及び生分解性である。なお別の実施形態においては、コントロールされた又は持続的な放出系が、治療標的、すなわち鼻腔又は肺に近接して置かれ得、それゆえに、全身ドーズの一部分のみを要求する（例えば、Ｇｏｏｄｓｏｎ，Ｍｅｄｉｃａｌ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ ｏｆ Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ Ｒｅｌｅａｓｅ，上記，ｖｏｌ．２，ｐｐ．１１５－１３８（１９８４）を参照）。コントロールされた放出系は、Ｌａｎｇｅｒ（１９９０，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４９：１５２７－１５３３）による総説において議論されている。本明細書で提供される１つ以上の抗体又はその抗原結合断片を含む持続放出製剤を産生するために、当業者に公知のいずれかの技術が用いられ得る。例えば、米国特許第４，５２６，９３８号明細書、国際公開第９１／０５５４８号、国際公開第９６／２０６９８号、Ｎｉｎｇ ｅｔ ａｌ．，１９９６，“Ｉｎｔｒａｔｕｍｏｒａｌ Ｒａｄｉｏｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒａｐｙ ｏｆ ａ Ｈｕｍａｎ Ｃｏｌｏｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｘｅｎｏｇｒａｆｔ Ｕｓｉｎｇ ａ Ｓｕｓｔａｉｎｅｄ－Ｒｅｌｅａｓｅ Ｇｅｌ，”Ｒａｄｉｏｔｈｅｒａｐｙ ＆ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ ３９：１７９－ １８９、Ｓｏｎｇ ｅｔ ａｌ．，１９９５，“Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｍｅｄｉａｔｅｄ Ｌｕｎｇ Ｔａｒｇｅｔｉｎｇ ｏｆ Ｌｏｎｇ－Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｎｇ Ｅｍｕｌｓｉｏｎｓ，” ＰＤＡ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅ ＆ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ５０：３７２－３９７、Ｃｌｅｅｋ ｅｔ ａｌ．，１９９７，“Ｂｉｏｄｅｇｒａｄａｂｌｅ Ｐｏｌｙｍｅｒｉｃ Ｃａｒｒｉｅｒｓ ｆｏｒ ａ ｂＦＧＦ Ａｎｔｉｂｏｄｙ ｆｏｒ Ｃａｒｄｉｏｖａｓｃｕｌａｒ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎ，” Ｐｒｏ．Ｉｎｔ’ｌ．Ｓｙｍｐ．Ｃｏｎｔｒｏｌ．Ｒｅｌ．Ｂｉｏａｃｔ．Ｍａｔｅｒ．２４：８５３－８５４、及びＬａｍ ｅｔ ａｌ．，１９９７，“Ｍｉｃｒｏｅｎｃａｐｓｕｌａｔｉｏｎ ｏｆ Ｒｅｃｏｍｂｉｎａｎｔ Ｈｕｍａｎｉｚｅｄ Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｙ ｆｏｒ Ｌｏｃａｌ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ，” Ｐｒｏｃ．Ｉｎｔ’ｌ．Ｓｙｍｐ．Ｃｏｎｔｒｏｌ．Ｒｅｌ．Ｂｉｏａｃｔ．Ｍａｔｅｒ．２４：７５９－７６０を参照、これら各々は、全体として本明細書中に参考として援用される。

【１３２４】

本明細書において提供される組成物が予防又は治療薬剤（例えば、本明細書で提供される抗体又はその抗原結合断片）をコードする核酸である特定の実施形態において、核酸は、それを適当な核酸発現ベクターの一部として構築すること及びそれが細胞内になるようにそれを投与することによって、例えばレトロウイルスベクターの使用によって（米国特許第４，９８０，２８６号明細書を参照）、或いは直接的なインジェクションによって、

或いは微粒子ボンバードメント（例えば、遺伝子銃；バイオリスティック、Ｄｕｐｏｎｔ）又は脂質若しくは細胞表面受容体若しくはトランスフェクション剤によるコーティングの使用によって、或いは核に入ることが公知であるホメオボックス様ペプチドに連結してそれを投与することによってなどで、そのコードされる予防又は治療薬剤の発現を促進するようにインビボで投与され得る（例えば、Ｊｏｌｉｏｔ ｅｔ ａｌ．，１９９１，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８８：１８６４－１８６８を参照）。代替的には、核酸は、細胞内に導入され、相同組み換えによって発現のために宿主細胞ＤＮＡ内に組み込まれ得る。

【１３２５】

特定の実施形態において、本明細書で提供される組成物は、本明細書で提供される１つ、２つ、又はより多くの抗体又はその抗原結合断片を含む。別の実施形態において、本明細書において提供される組成物は、本明細書で提供される１つ、２つ、又はより多くの抗体又はその抗原結合断片と、本明細書で提供される抗体又はその抗原結合断片以外の予防又は治療薬剤とを含む。１つの実施形態において、薬剤は、疾患又は状態の予防、管理、治療、及び／又は改善に、有用であることが公知であるか、又は用いられたか若しくは現在用いられている。予防薬剤又は治療薬剤に加えて、本明細書で提供される組成物はまた、賦形剤を含み得る。

【１３２６】

本明細書で提供される組成物は、ユニット剤形の調製に用いられ得る医薬組成物（例えば、対象又は患者への投与にとって好適である組成物）の製造に有用な原薬組成物を包含する。１つの実施形態において、本明細書において提供される組成物は、医薬組成物である。かかる組成物は、予防上又は治療上有効量の１つ以上の予防又は治療薬剤（例えば、本明細書で提供される抗体若しくはその抗原結合断片、又は他の予防若しくは治療薬剤）と薬学的に許容される賦形剤とを含む。医薬組成物は、対象への投与経路にとって好適であるように製剤され得る。

【１３２７】

特定の実施形態において、用語「賦形剤」は、希釈剤、アジュバント（例えば、フロイントアジュバント（完全又は不完全）又は基剤をもまた言い得る。医薬賦形剤は、無菌液体、例えば水及び油であり得、石油、動物、野菜、又は合成起源のもの、例えばピーナッツ油、大豆油、鉱油、ゴマ油などを包含する。水は、医薬組成物が静脈内投与されるときの例示的な賦形剤である。生理食塩水溶液並びにデキストロース及びグリセロール水溶液もまた液体賦形剤として特に注射用溶液に使用され得る。好適な医薬賦形剤は、デンプン、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、米、小麦粉、チョーク、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、タルク、塩化ナトリウム、乾燥脱脂乳、グリセロール、プロピレン、グリコール、水、エタノールなどを包含する。組成物は、所望の場合には、少量の濡れ剤若しくは乳化剤又はｐＨ緩衝剤をもまた含有し得る。これらの組成物は、溶液、懸濁液、エマルション、錠剤、丸剤、カプセル、粉末、持続放出製剤などの形態を取り得る。経口製剤は、標準的な賦形剤、例えば医薬グレードのマンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、セルロース、炭酸マグネシウムなどを包含し得る。好適な医薬賦形剤の例は、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ（１９９０）Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．，イーストン，ＰＡに記載されている。かかる組成物は、患者への適切な投与のための形態を提供するような好適な量の賦形剤と一緒に、予防上又は治療上有効量の本明細書で提供される抗体又はその抗原結合断片を例えば精製形態で含有するであろう。製剤は投与のモードに適するべきである。

【１３２８】

１つの実施形態において、組成物は、人間への静脈内投与に適応した医薬組成物として、慣例的な手続きに従い製剤される。典型的には、静脈内投与のための組成物は、無菌の等張の緩衝水溶液中の溶液である。必要なところでは、組成物は、注射部位の痛みを和らげるために、可溶化剤及びリグノカイン（ｌｉｇｎｏｃａｍｎｅ）などの局所麻酔をもま

た包含し得る。しかしながら、かかる組成物は、静脈内以外の経路により投与され得る。

【１３２９】

一般的に、本明細書で提供される組成物の成分は、別途に、又は一緒に混合されてユニット剤形でどちらかで、例えば、活性な薬剤の数量を指示するアンプル又はサシェットなどの気密容器中の凍結乾燥粉末又は水不含濃縮物として、供給される。組成物が注入により投与されるべきところでは、それは、無菌の医薬グレードの水又は食塩水を含有する点滴ボトルによって分注され得る。組成物が注射により投与されるところでは、成分が投与前に混合され得るように、注射用滅菌水又は食塩水のアンプルが提供され得る。

【１３３０】

本明細書で提供される抗体又はその抗原結合断片は、抗体の数量を指示するアンプル又はサシェットなどの気密容器中にパッケージングされ得る。１つの実施形態において、抗体又はその抗原結合断片は、気密容器中の乾燥した滅菌凍結乾燥粉末又は水不含濃縮物として供給され、例えば水又は食塩水によって、対象への投与に適当な濃度に水戻しされ得る。凍結乾燥された抗体又はその抗原結合断片は、その元の容器中で２及び８℃の間で保存され得、抗体又はその抗原結合断片は、水戻しされた後に１２時間以内に、例えば、６時間以内に、５時間以内に、３時間以内に、又は１時間以内に投与され得る。代替的な実施形態において、本明細書で提供される抗体又はその抗原結合断片は、抗体の数量及び濃度を指示する気密容器中の液体形態で供給される。

【１３３１】

本明細書で提供される組成物は、中性形態又は塩形態として製剤され得る。薬学的に許容される塩は、塩酸、リン酸、酢酸、シュウ酸、酒石酸などに由来するものなどのアニオンによって形成されるもの、及びナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、水酸化第二鉄、イソプロピルアミン、トリエチルアミン、２－エチルアミノエタノール、ヒスチジン、プロカインなどに由来するものなどのカチオンによって形成されるものを包含する。

【１３３２】

疾患又は状態の予防及び／又は治療に有効であろう本明細書で提供される予防又は治療薬剤（例えば、本明細書で提供される抗体若しくはその抗原結合断片）又は組成物の量は、標準的な臨床技術により決定され得る。加えて、任意に、最適な投薬量範囲を同定することを助けるためにインビトロアッセイが使用され得る。製剤に使用されるべき正確なドーズは、投与経路、及び疾患又は状態の深刻さにもまた依存するであろう。医師の判断及び各患者の状況に従って決定されるはずである。

【１３３３】

有効なドーズは、インビトロ又は動物モデル試験系に由来する用量応答曲線から推定され得る。

【１３３４】

ある種の実施形態において、患者への本明細書において提供される抗体又はその抗原結合断片のドーズの投与経路は、鼻腔内、筋肉内、静脈内、皮下、又はその組み合わせであるが、本明細書に記載される他の経路もまた許容される。各ドーズは、同一の投与経路により投与され得るか又はされずにあり得る。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される抗体又はその抗原結合断片は、本明細書で提供される同じか又は異なる抗体又はその抗原結合断片の他のドーズに続いて、又は同時に、複数の投与経路から投与され得る。

【１３３５】

ある種の実施形態において、本明細書で提供される抗体又はその抗原結合断片は、対象に予防的又は治療的に投与される。本明細書で提供される抗体又はその抗原結合断片は、疾患又はその症状を予防、縮小、又は改善するために、対象に予防的又は治療的に投与され得る。

【１３３６】

８　遺伝子治療

特定の実施形態においては、例えば、遺伝子治療によってＦｎ１４により媒介される疾

患、障害、又は状態を予防、管理、治療、及び／又は改善するための本明細書で提供される方法への使用のために、抗体又はその機能的誘導体をコードする配列を含む核酸が対象に投与される。かかる治療は、発現されるか又は発現可能な核酸の対象への投与により行われるものを包摂する。１つの実施形態において、核酸はそれらのコードされる抗体を産生し、抗体は予防又は治療効果を媒介する。

【１３３７】

当分野で利用可能な組み換え遺伝子発現（又は遺伝子治療）のための方法のいずれかが用いられ得る。

【１３３８】

遺伝子治療の方法の一般的な総説については、Ｇｏｌｄｓｐｉｅｌ ｅｔ ａｌ．，１９９３，Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｐｈａｒｍａｃｙ １２：４８８－５０５；Ｗｕ ａｎｄ Ｗｕ，１９９１，Ｂｉｏｔｈｅｒａｐｙ ３：８７－９５；Ｔｏｌｓｔｏｓｈｅｖ，１９９３，Ａｎｎ．Ｒｅｖ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｔｏｘｉｃｏｌ．３２：５７３－５９６；Ｍｕｌｌｉｇａｎ，１９９３，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２６０：９２６－９３２；及びＭｏｒｇａｎ ａｎｄ Ａｎｄｅｒｓｏｎ，１９９３，Ａｎｎ．Ｒｅｖ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．６２：１９１－２１７； Ｍａｙ，１９９３，ＴＩＢＴＥＣＨ １１（５）：１５５－２１５を参照。用いられ得る組み換えＤＮＡテクノロジーの分野で普通に公知の方法は、Ａｕｓｕｂｅｌ ｅｔ ａｌ．（ｅｄｓ．），Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，ＮＹ（１９９３）；及びＫｒｉｅｇｌｅｒ，Ｇｅｎｅ Ｔｒａｎｓｆｅｒ ａｎｄ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ，Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｓｔｏｃｋｔｏｎ Ｐｒｅｓｓ，ＮＹ（１９９０）に記載されている。

【１３３９】

特定の実施形態において、組成物は、本明細書で提供される抗体をコードする核酸を含み、核酸は、好適な宿主において抗体又はキメラタンパク質又はその重若しくは軽鎖を発現する発現ベクターの一部である。特に、かかる核酸は、抗体コード領域に作動可能に連結した異種プロモーターなどのプロモーターを有し、プロモーターは、誘導性又は恒常的であり、任意に組織特異的である。別の特定の実施形態においては、抗体コード配列及びいずれかの他の所望の配列がゲノム上の所望の部位における相同組み換えを促進する領域によりフランキングされている核酸分子が用いられ、それゆえに、抗体をコードする核酸の染色体上発現を提供する（Ｋｏｌｌｅｒ ａｎｄ Ｓｍｉｔｈｉｅｓ，１９８９，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８６：８９３２－８９３５；Ｚｉｊｌｓｔｒａ ｅｔ ａｌ．，１９８９，Ｎａｔｕｒｅ ３４２：４３５－４３８）。いくつかの実施形態では、発現される抗体分子は一本鎖抗体である：代替的には、核酸配列は、抗体の重及び軽鎖の両方又はその断片をコードする配列を包含する。

【１３４０】

対象への核酸の送達は、直接的（このケースでは、対象は核酸若しくは核酸を運ぶベクターに直接曝露される）又は間接的（このケースでは、細胞が最初にインビトロで核酸によってトランスフォーメーションされ、それから対象に移植される）どちらかであり得る。これらの２つのアプローチはそれぞれインビボ又はエクスビボの遺伝子治療として公知である。

【１３４１】

特定の実施形態において、核酸配列はインビボで直接投与され、そこで配列が発現されて、コードされる産物を産生する。これは当分野で公知の多数の方法のいずれかによって達成され得る。例えば、適切な核酸発現ベクターの一部としてそれらを構築することと配列が細胞内になるようにベクターを投与することとによって、例えば、欠陥のある又は弱毒化されたレトロウイルス又は他のウイルスベクターを用いる感染によって（米国特許第４，９８０，２８６号明細書を参照）、又は裸のＤＮＡの直接注入によって、又は微粒子ボンバードメント（例えば遺伝子銃；バイオリスティック、Ｄｕｐｏｎｔなど）又は脂質若しくは細胞表面受容体若しくはトランスフェクション剤によるコーティングの使用、リ

ポソーム、微粒子、又はマイクロカプセルとしてのカプセル化によって、或いは核に入ることが公知であるペプチドに連結してそれらを投与することによって、受容体媒介型エンドサイトーシスを受けるリガンドに連結してそれを投与することによって（例えば、Ｗｕ ａｎｄ Ｗｕ，１９８７，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２６２：４４２９－４４３２を参照）（これは、受容体を特異的に発現する細胞型を標的化するために用いられ得る）などである。別の実施形態において、核酸－リガンド複合体が形成され得、ここで、リガンドは、エンドソームを破壊するための膜融合性ウイルスペプチドを含み、核酸がリソソーム分解を回避することを許す。なお別の実施形態において、核酸は、特異的受容体を標的化することにより、細胞特異的な取り込み及び発現のためにインビボで標的化され得る（例えば、国際公開第９２／０６１８０号；国際公開第９２／２２６３５号；国際公開第９２／２０３１６号；国際公開第９３／１４１８８号、国際公開第９３／２０２２１号を参照）。代替的には、核酸は細胞内に導入され、相同組み換えによって、発現のために宿主細胞ＤＮＡ上に組み込まれ得る（Ｋｏｌｌｅｒ ａｎｄ Ｓｍｉｔｈｉｅｓ，１９８９，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８６：８９３２－８９３５；及びＺｉｊｌｓｔｒａ ｅｔ ａｌ．，１９８９，Ｎａｔｕｒｅ ３４２：４３５－４３８）。

【１３４２】

特定の実施形態において、抗体をコードする核酸配列を含有するウイルスベクターが用いられる。例えば、レトロウイルスベクターが用いられ得る（Ｍｉｌｌｅｒ ｅｔ ａｌ．，１９９３，Ｍｅｔｈ．Ｅｎｚｙｍｏｌ．２１７：５８１－５９９を参照）。これらのレトロウイルスベクターは、ウイルスゲノムの正しいパッケージング及び宿主細胞ＤＮＡ中へのインテグレーションに必要なコンポーネントを含有する。遺伝子治療において用いられるべき抗体をコードする核酸配列は、１つ以上のベクターにクローニングされ得、これは対象への遺伝子の送達を容易化する。レトロウイルスベクターについてのより詳細は、Ｂｏｅｓｅｎ ｅｔ ａｌ．，１９９４，Ｂｉｏｔｈｅｒａｐｙ ６：２９１－３０２に見いだされ得る。これは、幹細胞を化学療法に対してより耐性にするためにＭＤＲ１遺伝子を造血幹細胞に送達するためのレトロウイルスベクターの使用を記載する。遺伝子治療におけるレトロウイルスベクターの使用を例証する他の参照は：Ｃｌｏｗｅｓ ｅｔ ａｌ．，１９９４，Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．９３：６４４－６５１；Ｋｌｅｉｎ ｅｔ ａｌ．，１９９４，Ｂｌｏｏｄ ８３：１４６７－１４７３；Ｓａｌｍｏｎｓ ａｎｄ Ｇｕｎｚｂｅｒｇ，１９９３，Ｈｕｍａｎ Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒａｐｙ ４：１２９－１４１；及びＧｒｏｓｓｍａｎ ａｎｄ Ｗｉｌｓｏｎ，１９９３，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．ｉｎ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ ａｎｄ Ｄｅｖｅｌ．３：１１０－１１４である。

【１３４３】

アデノウイルスは、抗体の組み換え産生において用いられ得る他のウイルスベクターである。アデノウイルスは、特に、遺伝子を呼吸器上皮に送達するための魅力的な基剤である。アデノウイルスは、天然では、呼吸器上皮に感染し、そこで軽症の疾患を引き起こす。アデノウイルスに基づく送達システムの他の標的は、肝臓、中枢神経系、内皮細胞、及び筋肉である。アデノウイルスは、非分裂細胞に感染することができるという利点を有する。Ｋｏｚａｒｓｋｙ ａｎｄ Ｗｉｌｓｏｎ，１９９３，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｏｐｉｎｉｏｎ ｉｎ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ ａｎｄ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ ３：４９９－５０３は、アデノウイルスに基づく遺伝子治療の総説を提示している。Ｂｏｕｔ ｅｔ ａｌ．，１９９４，Ｈｕｍａｎ Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒａｐｙ ５：３－１０は、アカゲザルの呼吸器上皮に遺伝子を移入するためのアデノウイルスベクターの使用を実証した。遺伝子治療におけるアデノウイルスの使用の他の場合は、Ｒｏｓｅｎｆｅｌｄ ｅｔ ａｌ．，１９９１，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２５２：４３１－４３４；Ｒｏｓｅｎｆｅｌｄ ｅｔ ａｌ．，１９９２，Ｃｅｌｌ ６８：１４３－１５５；Ｍａｓｔｒａｎｇｅｌｉ ｅｔ ａｌ．，１９９３，Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．９１：２２５－２３４；ＰＣＴ公開Ｗ０９４／１２６４９；及びＷａｎｇ ｅｔ ａｌ．，１９９５，Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒａｐｙ ２：７７５－７８３に見いだされ得る。特定の実施形態において、アデノウイルスベクターが用いられる。

【１３４４】

アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）もまた利用され得る（Ｗａｌｓｈ　ｅｔ　ａｌ．，１９９３，Ｐｒｏｃ．Ｓｏｃ．Ｅｘｐ．Ｂｉｏｌ．Ｍｅｄ．２０４：２８９－３００；及び米国特許第５，４３６，１４６号明細書）。特定の実施形態においては、ＡＡＶベクターが、本明細書において提供される抗Ｆｎ１４抗体を発現するために用いられる。ある種の実施形態において、ＡＡＶは、ＶＨドメインをコードする核酸を含む。他の実施形態において、ＡＡＶは、ＶＬドメインをコードする核酸を含む。ある種の実施形態において、ＡＡＶは、ＶＨドメイン及びＶＬドメインをコードする核酸を含む。本明細書において提供される方法のいくつかの実施形態では、対象は、ＶＨドメインをコードする核酸を含むＡＡＶ及びＶＬドメインをコードする核酸を含むＡＡＶを投与される。他の実施形態において、対象は、ＶＨドメイン及びＶＬドメインをコードする核酸を含むＡＡＶを投与される。ある種の実施形態において、ＶＨ及びＶＬドメインは過剰発現される。

【１３４５】

遺伝子治療への別のアプローチには、エレクトロポレーション、リポフェクション、リン酸カルシウムにより媒介されるトランスフェクション、又はウイルス感染などの方法により、組織培養中の細胞に遺伝子を移入することが関わる。通常、移入方法は、選択可能なマーカーの細胞への移入を包含する。それから、細胞はセレクション下に置かれて、移入された遺伝子を取り込み発現している細胞を単離する。それから、これらの細胞が対象に送達される。

【１３４６】

この実施形態において、核酸は、もたらされる組み換え細胞のインビボ投与前に細胞に導入される。かかる導入は、トランスフェクション、エレクトロポレーション、マイクロインジェクション、核酸配列を含有するウイルス又はバクテリオファージベクターでの感染、細胞融合、染色体により媒介される遺伝子移入、マイクロセルにより媒介される遺伝子移入、スフェロプラスト融合などを包含するがこれらに限定されない、当分野で公知のいずれかの方法により実行され得る。細胞への外来遺伝子の導入のための多数の技術が当分野で公知であり（例えば、Ｌｏｅｆｆｌｅｒ　ａｎｄ　Ｂｅｈｒ，１９９３，Ｍｅｔｈ．Ｅｎｚｙｍｏｌ．２１７：５９９－６１８；Ｃｏｈｅｎ　ｅｔ　ａｌ．，１９９３，Ｍｅｔｈ．Ｅｎｚｙｍｏｌ．２１７：６１８－６４４；Ｃｌｉｎ．Ｐｈａｒｍａ．Ｔｈｅｒ．２９：６９－９２（１９８５）を参照）、レシピエント細胞の必要な発生及び生理機能が破壊されないのであれば、本明細書において提供される方法に従って用いられ得る。技術は、核酸が細胞により発現可能、例えばその細胞子孫により遺伝可能かつ発現可能であるような、核酸の細胞への安定な移入を可能にするべきである。

【１３４７】

もたらされた組み換え細胞は、当分野で公知の種々の方法により対象に送達され得る。組み換え血液細胞（例えば、造血幹細胞又は前駆細胞）は、静脈内投与され得る。使用を想定される細胞の量は、所望の効果、患者の状態などに依存し、当業者により決定され得る。

【１３４８】

核酸が遺伝子治療の目的で導入され得る細胞は、いずれかの所望の利用可能な細胞型を包摂し、上皮細胞、内皮細胞、ケラチノサイト、線維芽細胞、筋肉細胞、肝細胞；血液細胞、例えばＴリンパ球、Ｂリンパ球、単球、マクロファージ、好中球、好酸球、巨核球、顆粒球；種々の幹細胞又は前駆細胞、特に、例えば骨髄、臍帯血、末梢血、胎児肝臓などから得られる造血幹細胞又は前駆細胞を包含するが、これらに限定されない。

【１３４９】

特定の実施形態において、遺伝子治療に用いられる細胞は、対象にとって自家である。

【１３５０】

組み換え細胞が遺伝子治療に用いられる実施形態においては、抗体をコードする核酸配列が、それらが細胞又はそれらの子孫により発現可能であるように細胞に導入され、それから、組み換え細胞は治療効果のためにインビボ投与される。特定の実施形態において、幹細胞又は前駆細胞が用いられる。インビトロで単離及び維持され得るいずれかの幹細胞

及び／又は前駆細胞は、本明細書において提供される方法のこの実施形態に従って潜在的に用いられ得る（例えば、国際公開第９４／０８５９８号；Ｓｔｅｍｐｌｅ ａｎｄ Ａｎｄｅｒｓｏｎ，１９９２，Ｃｅｌｌ ７ １：９７３－９８５；Ｒｈｅｉｎｗａｌｄ，１９８０，Ｍｅｔｈ．Ｃｅｌｌ Ｂｉｏ．２１Ａ：２２９；及びＰｉｔｔｅｌｋｏｗ ａｎｄ Ｓｃｏｔｔ，１９８６，Ｍａｙｏ Ｃｌｉｎｉｃ Ｐｒｏｃ．６１：７７１を参照）。

【１３５１】

特定の実施形態においては、核酸の発現が転写の適当な誘導因子の存在又は不在をコントロールすることによりコントロール可能であるように、遺伝子治療の目的のために導入されるべき核酸は、コード領域に作動可能に連結した誘導性プロモーターを含む。

【１３５２】

９ 診断アッセイ及び方法

Ｆｎ１４抗原に免疫特異的に結合する標識抗体並びにその誘導体及びアナログは、Ｆｎ１４により媒介される疾患を検出、診断、又はモニタリングするための診断目的で用いられ得る。それゆえに、Ｆｎ１４により媒介される疾患の検出のための方法が本明細書において提供され、（ａ）Ｆｎ１４抗原に免疫特異的に結合する本明細書において提供される１つ以上の抗体を用いて、対象の細胞又は組織サンプル中のＦｎ１４抗原の発現をアッセイすることと、（ｂ）Ｆｎ１４抗原のレベルを対照レベル、例えば正常組織サンプル中のレベル（例えば、Ｆｎ１４により媒介される疾患を有さない患者から、又は疾患の始まり前の同じ患者から）と比較することとを含み、これにより、Ｆｎ１４抗原の対照レベルと比較したＦｎ１４抗原のアッセイされたレベルの増加は、Ｆｎ１４により媒介される疾患を指示する。

【１３５３】

Ｆｎ１４により媒介される疾患を診断するための診断アッセイもまた本明細書において提供され、（ａ）Ｆｎ１４抗原に免疫特異的に結合する本明細書において提供される１つ以上の抗体を用いて、個体の細胞又は組織サンプル中のＦｎ１４抗原のレベルについてアッセイすることと；（ｂ）Ｆｎ１４抗原のレベルを対照レベル、例えば正常組織サンプル中のレベルと比較することとを含み、これにより、Ｆｎ１４抗原の対照レベルと比較したアッセイされたＦｎ１４抗原レベルの増大は、Ｆｎ１４により媒介される疾患を指示する。ある種の実施形態においては、対象のＦｎ１４により媒介される疾患を治療する方法が本明細書において提供され、（ａ）Ｆｎ１４抗原に免疫特異的に結合する本明細書において提供される１つ以上の抗体を用いて、対象の細胞又は組織サンプル中のＦｎ１４抗原のレベルについてアッセイすることと；（ｂ）Ｆｎ１４抗原のレベルを対照レベル、例えば正常組織サンプル中のレベルと比較することとを含み、これにより、Ｆｎ１４抗原の対照レベルと比較したアッセイされたＦｎ１４抗原レベルの増大は、Ｆｎ１４により媒介される疾患を指示する。いくつかの実施形態において、方法は、さらに、（ｃ）Ｆｎ１４によって媒介される疾患を有すると同定された対象に、有効量の本明細書で提供される抗体を投与することを含む。Ｆｎ１４により媒介される疾患のより確定的な診断は、保健専門家がより早く予防的措置又は積極的治療を使用することを許し得、これにより、Ｆｎ１４により媒介される疾患の発生又はさらなる進行を予防する。

【１３５４】

本明細書において提供される抗体は、本明細書に記載されるか又は当業者に公知の古典的免疫組織学的方法を用いて生物学的サンプル中のＦｎ１４抗原レベルをアッセイするために用いられ得る（例えば、Ｊａｌｋａｎｅｎ ｅｔ ａｌ．，１９８５，Ｊ．Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ．１０１：９７６－９８５；及びＪａｌｋａｎｅｎ ｅｔ ａｌ．，１９８７，Ｊ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．１０５：３０８７－３０９６を参照）。タンパク質遺伝子発現を検出するために有用な他の抗体に基づく方法は、免疫アッセイ、例えば酵素連結免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）及びラジオイムノアッセイ（ＲＩＡ）を包含する。好適な抗体アッセイ標識は当分野で公知であり、酵素標識、例えばグルコースオキシダーゼ；放射性同位体、例えばヨウ素（１２５Ｉ、１２１Ｉ）、炭素（１４Ｃ）、硫黄（３５Ｓ）、トリチウム（３Ｈ）、インジウム（１２１Ｉｎ）、及びテクネチウム（９９Ｔｃ）；発光標識、

例えばルミノール；及び蛍光標識、例えばフルオレセイン及びローダミン、並びにビオチンを包含する。

【１３５５】

本明細書において提供される１つの態様は、ヒトにおけるＦｎ１４により媒介される疾患の検出及び診断である。１つの実施形態において、診断は：ａ）Ｆｎ１４抗原に免疫特異的に結合する有効量の標識された抗体を対象に（例えば、非経口、皮下、又は腹腔内）投与することと；ｂ）投与後に、標識された抗体がＦｎ１４抗原を発現される対象の部位に濃縮すること（及び未結合の標識された分子がバックグラウンドレベルまでクリアランスされること）を可能にするためのタイムインターバルに渡って待つことと；ｃ）バックグラウンドレベルを決定することと；ｄ）対象中の標識された抗体を検出することとを含み、その結果、バックグラウンドレベルより上の標識された抗体の検出は、対象がＦｎ１４により媒介される疾患を有するということを指示する。バックグラウンドレベルは、特定の系について前もって決定された標準値と検出された標識された分子の量を比較することを包含する種々の方法により決定され得る。

【１３５６】

対象のサイズ及び用いられるイメージングシステムが、診断画像を生ずるために必要とされるイメージング部分の数量を決定するであろうということは、当分野で理解されるであろう。放射性同位体部分のケースでは、ヒト対象について、注射される放射能の数量は、通常、９９Ｔｃの約５から２０ミリキュリーの範囲にある。それから、標識された抗体は、特異的なタンパク質を含有する細胞の所在に蓄積する。インビボ腫瘍イメージングは、Ｓ．Ｗ．Ｂｕｒｃｈｉｅｌ ｅｔ ａｌ．，“Ｉｍｍｕｎｏｐｈａｒｍａｃｏｋｉｎｅｔｉｃｓ ｏｆ Ｒａｄｉｏｌａｂｅｌｅｄ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ａｎｄ Ｔｈｅｉｒ Ｆｒａｇｍｅｎｔｓ．”に記載されている（Ｔｕｍｏｒ Ｉｍａｇｉｎｇ：Ｔｈｅ Ｒａｄｉｏｃｈｅｍｉｃａｌ Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ ｏｆ Ｃａｎｃｅｒ，Ｓ．Ｗ．Ｂｕｒｃｈｉｅｌ ａｎｄ Ｂ．Ａ．Ｒｈｏｄｅｓ，ｅｄｓ．，Ｍａｓｓｏｎ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｉｎｃ．（１９８２）の１３章。

【１３５７】

用いられる標識の型及び投与モードを包含するいくつかの変数に依存して、標識された抗体が対象の部位に濃縮することを許すための及び未結合の標識された抗体がバックグラウンドレベルまでクリアランスされるための投与後のタイムインターバルは、６から４８時間、又は６から２４時間、又は６から１２時間である。別の実施形態において、投与後のタイムインターバルは５から２０日又は５から１０日である。

【１３５８】

１つの実施形態において、Ｆｎ１４によって媒介される疾患のモニタリングは、例えば初回診断の１ヶ月後、初回診断の６ヶ月後、初回診断の１年後などに、Ｆｎ１４によって媒介される疾患を診断するための方法を繰り返すことにより実行される。

【１３５９】

標識された分子の存在は、インビボスキャンのための当分野で公知の方法を用いて対象中に検出され得る。これらの方法は、用いられる標識の型に依存する。当業者は、特定の標識を検出するための適当な方法を決定することができるであろう。本明細書で提供される診断方法に用いられ得る方法及びデバイスは、コンピュータ断層撮影（ＣＴ）、全身スキャン、例えば陽電子（ｐｏｓｉｔｉｏｎ）放出断層撮影（ＰＥＴ）、磁気共鳴イメージング（ＭＲＩ）、及びソノグラフィーを包含するが、これらに限定されない。

【１３６０】

特定の実施形態において、分子は放射性同位体によって標識され、放射線応答性の外科機器を用いて患者中に検出される（Ｔｈｕｒｓｔｏｎ ｅｔ ａｌ．，米国特許第５，４４１，０５０号明細書）。別の実施形態において、分子は蛍光化合物で標識され、蛍光応答性の走査機器を用いて患者中に検出される。別の実施形態において、分子は、陽電子放出金属で標識され、陽電子放出断層撮影を用いて患者中に検出される。なお別の実施形態において、分子は、常磁性標識で標識され、磁気共鳴イメージング（ＭＲＩ）を用いて患者

中に検出される。
【１３６１】
１０　キット
好適なパッケージング材料によってパッケージングされた本明細書で提供される抗体（例えば、抗Ｆｎ１４抗体）又はその組成物（例えば、医薬組成物）を含むキットもまた、本明細書において提供される。キットは任意にラベル又は添付文書を包含し、その中のコンポーネントの記載、或いはコンポーネントのインビトロ、インビボ、又はエクスビボでの使用のための説明書を包含する。
【１３６２】
用語「パッケージング材料」は、キットのコンポーネントを収容する物理的構造を言う。パッケージング材料はコンポーネントを無菌的に維持し得、かかる目的のために普通に用いられる材料（例えば、紙、段ボール、ガラス、プラスチック、箔、アンプル、バイアル、チューブなど）から作られ得る。
【１３６３】
本明細書で提供されるキットは、ラベル又は挿入物を包含し得る。ラベル又は文書は「印刷物」、例えば紙或いは厚紙を包含し、コンポーネント、キット若しくはパッケージング材料（例えば、箱）に貼り付けられているか又は別途であるか、或いは例えばキットコンポーネントを含有するアンプル、チューブ、又はバイアルに取り付けられる。ラベル又は文書は、加えて、コンピュータ可読媒体、例えばディスク（例えば、ハードディスク、カード、メモリーディスク）、光ディスク、例えばＣＤ若しくはＤＶＤ－ＲＯＭ／ＲＡＭ、ＤＶＤ、ＭＰ３、磁気テープ、又は電気記録媒体、例えばＲＡＭ及びＲＯＭ、或いはこれらのハイブリッド、例えば磁気／光記録媒体、ＦＬＡＳＨ（登録商標）メディア、又はメモリー型カードを包含し得る。ラベル又は挿入物は、製造者情報、ロット番号、製造者の所在、及び日付を同定する情報を包含し得る。
【１３６４】
本明細書で提供されるキットは、加えて、他のコンポーネントを包含し得る。キットの各コンポーネントは個々の容器内に封入され得、種々の容器の全てが単一のパッケージ内にあり得る。キットはまた、冷蔵用に設計され得る。キットはさらに、本明細書で提供される抗体、又は本明細書で提供される抗体をコードする核酸を含有する細胞を含有するように設計され得る。キット中の細胞は、すぐに使用できるまで、適当な保存条件下で維持され得る。
【１３６５】
Ｆｎ１４抗原に免疫特異的に結合する抗体のパネルもまた本明細書において提供される。特定の実施形態においては、Ｆｎ１４抗原についての異なる会合速度定数、異なる解離速度定数、異なる親和性、及び／又はＦｎ１４抗原についての異なる特異性を有する抗体のパネルが本明細書において提供される。ある種の実施形態において、約１０、好ましくは約２５、約５０、約７５、約１００、約１２５、約１５０、約１７５、約２００、約２５０、約３００、約３５０、約４００、約４５０、約５００、約５５０、約６００、約６５０、約７００、約７５０、約８００、約８５０、約９００、約９５０、若しくは約１０００、又はより多くの抗体のパネルが、本明細書において提供される。抗体のパネルは、例えば９６ウェル又は３８４ウェルプレートで、例えばＥＬＩＳＡなどのアッセイに用いられ得る。
【１３６６】
別様に定められない限り、本明細書で用いられる全ての技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野の業者により普通に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書に記載されるものと類似又は同等の方法及び材料が、本発明の実施又は試験に用いられ得るが、好適な方法及び材料が本明細書に記載される。
【１３６７】
本明細書で用いられる数値は、多くの場合に、本文書全体を通して範囲フォーマットで提示される。範囲フォーマットの使用は、単に便利及び簡潔さのためであり、文脈が明瞭

に別様に指示しない限り、本発明の範囲に対する硬直的な限定として解釈されるべきではない。従って、文脈が明瞭に別様に指示しない限り、明示的に、範囲の使用は、全ての可能な部分範囲、その範囲内の全ての個々の数値、並びにかかる範囲内の整数を包含する全ての数値又は数的範囲、及び範囲内の値又は整数の一部分を包含する。この構成は、範囲の幅広さにかかわらず、本特許文書の全ての文脈において適用される。それゆえに、例えば、９０～１００％の範囲の参照は、９１～９９％、９２～９８％、９３～９５％、９１～９８％、９１～９７％、９１～９６％、９１～９５％、９１～９４％、９１～９３％などを包含する。９０～１００％の範囲の参照はまた、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９７％など、及び９１．１％、９１．２％、９１．３％、９１．４％、９１．５％など、９２．１％、９２．２％、９２．３％、９２．４％、９２．５％など、などを包含する。

【１３６８】

加えて、１～３、３～５、５～１０、１０～２０、２０～３０、３０～４０、４０～５０、５０～６０、６０～７０、７０～８０、８０～９０、９０～１００、１００～１１０、１１０～１２０、１２０～１３０、１３０～１４０、１４０～１５０、１５０～１６０、１６０～１７０、１７０～１８０、１８０～１９０、１９０～２００、２００～２２５、２２５～２５０の範囲の参照は、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０などを包含する。さらなる例において、２５～２５０、２５０～５００、５００～１，０００、１，０００～２，５００、２，５００～５，０００、５，０００～２５，０００、２５，０００～５０，０００の範囲の参照は、かかる値の内の又はそれらを包摂するいずれかの数値又は範囲、例えば２５、２６、２７、２８、２９．．．２５０、２５１、２５２、２５３、２５４．．．５００、５０１、５０２、５０３、５０４．．．などを包含する。

【１３６９】

本明細書で用いられる一連の範囲もまた、本文書を通して開示される。一連の範囲の使用は、別の範囲を提供するための上側の範囲と下側の範囲との組み合わせを包含する。この構成は、範囲の幅広さにかかわらず、本特許文書の全ての文脈において適用される。それゆえに、例えば、５～１０、１０～２０、２０～３０、３０～４０、４０～５０、５０～７５、７５～１００、１００～１５０などの一連の範囲の参照は、例えば５～２０、５～３０、５～４０、５～５０、５～７５、５～１００、５～１５０、及び１０～３０、１０～４０、１０～５０、１０～７５、１０～１００、１０～１５０、及び２０～４０、２０～５０、２０～７５、２０～１００、２０～１５０などの範囲を包含する。

【１３７０】

簡明のために、ある種の略語が本明細書で用いられる。１つの例は、アミノ酸残基を表すための１文字略語である。アミノ酸及びそれらの対応する３文字及び１文字略語は次の通りである：

アラニン　Ａｌａ（Ａ）
アルギニン　Ａｒｇ（Ｒ）
アスパラギン　Ａｓｎ（Ｎ）
アスパラギン酸　Ａｓｐ（Ｄ）
システイン　Ｃｙｓ（Ｃ）
グルタミン酸　Ｇｌｕ（Ｅ）
グルタミン　Ｇｌｎ（Ｑ）
グリシン　Ｇｌｙ（Ｇ）
ヒスチジン　Ｈｉｓ（Ｈ）
イソロイシン　Ｉｌｅ（Ｉ）
ロイシン　Ｌｅｕ（Ｌ）
リジン　Ｌｙｓ（Ｋ）
メチオニン　Ｍｅｔ（Ｍ）
フェニルアラニンＰｈｅ（Ｆ）

プロリン　Ｐｒｏ（Ｐ）
セリン　Ｓｅｒ（Ｓ）
スレオニン　Ｔｈｒ（Ｔ）
トリプトファン　Ｔｒｐ（Ｗ）
チロシン　Ｔｙｒ（Ｙ）
バリン　Ｖａｌ（Ｖ）
【１３７１】
本発明は、一般的に、多数の実施形態を記載するために積極的な文言を用いて本明細書で開示されている。本発明はまた、具体的には、物質又は材料、方法のステップ及び条件、プロトコール、手続き、アッセイ、又は分析などの、特定の主題が完全に又は部分的に除外される実施形態を包含する。それゆえに、本発明は、一般的に、本明細書においては本発明が包含しないものの観点からは明示されていないが、それでもなお、本発明に明示的に包含されない態様は本明細書で開示される。
【１３７２】
本発明の多数の実施形態が記載された。それでもなお、本発明の趣旨及び範囲から逸脱することなしに、種々の改変がなされ得ることが理解されるであろう。従って、次の例は、特許請求の範囲に記載される発明の範囲を限定することではなく、例証することを意図される。
【実施例】
【１３７３】
次は、研究において用いられる種々の方法及び材料の記載であり、当業者に、本発明をどのように作り用いるかの完全な開示及び記載を提供するために提出されており、発明者がそれらの発明と見なすものの範囲を限定することは意図されず、それらは、下の実験が行われたこと又はそれらが行われ得る実験の全てであることを表すことも意図されていない。現在時制で書かれた例示的な記載は必ずしも行われていないこと、むしろ、記載は本発明の教示に関連するデータなどを生成するために行われ得ることは理解されるはずである。用いられる数（例えば、量、パーセンテージなど）についての正確度を保証するための努力はなされたが、いくらかの実験誤差及び偏差が考慮に入れられるべきである。
【１３７４】
例１－マウス、ラット、及びカニクイザルＦＮ１４に対する交差反応性を有するマウス抗ヒトＦＮ１４アンタゴニスト・非アゴニスト抗体の生成
この例は、本明細書において提供される例示的なマウス抗ヒトＦｎ１４アンタゴニスト抗体を生成するための方法を例解する。この例において記載される例示的なＦｎ１４抗体は、本発明の全範囲を表すことを意図されていないということは理解されるべきである。
【１３７５】
抗原調製
組み換え全長ヒト、マウス、及びカニクイザル（すなわち、Ｍａｃａｃａ　ｆａｓｃｉｃｕｌａｒｉｓ）Ｆｎ１４タンパク質を産生するための哺乳類発現ベクターを調製した。具体的には、ヒト、マウス、及びカニクイザルＦｎ１４をコードするＤＮＡ配列を、Ｆａｓｍａｃ（神奈川、日本）においてＤＮＡ　Ｃｒａｆｔ人工遺伝子合成により合成した。それぞれポリヌクレオチド配列配列番号１、５、及び９で示される。ヒトＦｎ１４をコードするＤＮＡは配列番号１のポリヌクレオチド配列を有し、コードされるヒトＦｎ１４は配列番号２のアミノ酸配列を有する（アクセッションｎｏ．ＮＰ＿０５７７２３）。マウスＦｎ１４をコードするＤＮＡは配列番号５のポリヌクレオチド配列を有し、コードされるマウスＦｎ１４は配列番号６のアミノ酸配列を有する（アクセションｎｏ．ＮＰ＿０３８７７７．２）。ラットＦｎ１４をコードするＤＮＡは配列番号７のポリヌクレオチド配列を有し、コードされるラットＦｎ１４は配列番号８のアミノ酸配列を有する（アクセションｎｏ．ＮＰ＿８５１６００）。カニクイザルＦｎ１４をコードするＤＮＡは配列番号９のポリヌクレオチド配列を有し、コードされるカニクイザルＦｎ１４は配列番号１０のアミノ酸配列を有する（アクセションｎｏ．ＸＰ＿００５５９１０８１．１）。種々の供

給源からのＦｎ１４タンパク質のヌクレオチド及びアミノ酸配列が、下の表１３に列挙されている。

【１３７６】

【表４９】

表13-1　Ｆｎ１４タンパク質のヌクレオチド及びアミノ酸配列

説明	配列（配列番号）
ヒトＦｎ１４（全長）ヌクレオチド配列	ATGGCTCGGGGCTCGCTGCGCCGGTTGCTGCGGCTCCTCGTGCTGGGGCTCTGGCTGGCGTTGCTGCGCTCCGTGGCCGGGGAGCAAGCGCCAGGCACCGCCCCCTGCTCCCGCGGCAGCTCCTGGAGCGCGGACCTGGACAAGTGCATGGACTGCGCGTCTTGCAGGGCGCGACCGCACAGCGACTTCTGCCTGGGCTGCGCTGCAGCACCTCCTGCCCCCTTCCGGCTGCTTTGGCCCATCCTTGGGGGCGCTCTGAGCCTGACCTTCGTGCTGGGGCTGCTTTCTGGCTTTTTGGTCTGGAGACGATGCCGCAGGAGAGAGAAGTTCACCACCCCCATAGAGGAGACCGGCGGAGAGGGCTGCCCAGCTGTGGCGCTGATCCAG（配列番号１）
ヒトＦｎ１４（全長）アミノ酸配列	MARGSLRRLLRLLVLGLWLALLRSVAGEQAPGTAPCSRGSSWSADLDKCMDCASCRARPHSDFCLGCAAAPPAPFRLLWPILGGALSLTFVLGLLSGFLVWRRCRRREKFTTPIEETGGEGCPAVALIQ（配列番号２）
ヒトＦｎ１４成熟細胞外ドメイン（ａａ２８－７５）（ヌクレオチド配列）	GAGCAAGCGCCAGGCACCGCCCCCTGCTCCCGCGGCAGCTCCTGGAGCGCGGACCTGGACAAGTGCATGGACTGCGCGTCTTGCAGGGCGCGACCGCACAGCGACTTCTGCCTGGGCTGCGCTGCAGCACCTCCTGCCCCCTTC（配列番号３）
ヒトＦｎ１４成熟細胞外ドメイン（ａａ２８－７５）（アミノ酸配列）	EQAPGTAPCSRGSSWSADLDKCMDCASCRARPHSDFCLGCAAAPPAPF（配列番号４）
マウスＦｎ１４（全長）ヌクレオチド配列	ATGGCTTCGGCTTGGCCGCGGTCTCTGCCGCAGATCCTCGTGTTGGGATTCGGCTTGGTGTTGATGCGCGCCGCGGCCGGGGAGCAAGCACCAGGCACCTCCCCATGCTCTAGCGGCAGCTCCTGGAGCGCGGACCTCGACAAGTGCATGGACTGCGCTTCTTGTCCAGCGCGACCACACAGCGACTTCTGCCTGGGATGCGCCGCAGCACCTCCTGCCCACTTCAGGCTACTGTGGCCCATTCTGGGGGGCGCTCTTAGTCTGGTCCTGGTTTTGGCGCTGGTTTCTAGTTTCCTGGTCTGGAGAAGATGCCGCCGGAGAGAAAAGTTTACTACCCCCATAGAGGAGACTGGTGGAGAGGGCTGCCCAGGTGTGGCACTGATCCAG（配列番号５）

【１３７７】

【表５０】

表13-2

説明	配列（配列番号）
マウスＦｎ１４（全長）アミノ酸配列	MASAWPRSLPQILVLGFGLVLMRAAAGEQAPGTSPCSSGSSWSADLDKCM DCASCPARPHSDFCLGCAAAPPAHFRLLWPILGGALSLVLVLALVSSFLVW RRCRRREKFTTPIEETGGEGCPGVALIQ（配列番号６）
ラットＦｎ１４（全長）ヌクレオチド配列	ATGGCTCCGGGTTGGCCGCGGCCTCTGCCGCAGCTCCTCGTGTTGGGATT CGGGTTGGTGTTGATACGCGCCACGGCCGGGGAGCAAGCACCAGGCAAC GCCCCATGCTCAAGCGGCAGCTCCTGGAGCGCGGACCTCGACAAGTGCA TGGACTGCGCTTCTTGTCCAGCGCGACCACACAGCGACTTCTGCCTGGGA TGCGCAGCAGCACCTCCTGCCCACTTCAGGATGCTATGGCCCATTCTGGG AGGCGCTCTTAGTCTGGCCCTGGTTTTGGCGCTGGTTTCTGGTTTCCTGG TCTGGAGACGATGCCGCCGGAGAGAAAAGTTTACTACCCCCATAGAGGA GACTGGTGGAGAAGGCTGCCCAGGTGTGGCACTGATCCAG（配列番号７）
ラットＦｎ１４（全長）アミノ酸配列	MAPGWPRPLPQLLVLGFGLVLIRATAGEQAPGNAPCSSGSSWSADLDKCM DCASCPARPHSDFCLGCAAAPPAHFRMLWPILGGALSLALVLALVSGFLVW RRCRRREKFTTPIEETGGEGCPGVALIQ（配列番号８）
カニクイザル（Ｍａｃａｃａ　ｆａｓｃｉｃｕｌａｒｉｓ）Ｆｎ１４（全長）ヌクレオチド配列	ATGGCTCGGGGTTCGCTGCGCCGGTTGCTGCGGCTCCTCGTGCTGGGGCT CTGGCTGGCGTTGCTGCGCTCCGTGGCTGGGGAGCAAGCGCCAGGCACC GCCCCCTGCTCCCACGGCAGTTCCTGGAGCGCGGACCTGGACAAGTGCA TGGACTGCGCGTCTTGCAGGGCGCGACCGCACAGCGACTTCTGCCTGGG CTGCTCTGCGGCACCTCCTGCCCCCTTCCGGCTGCTTTGGCCCATCCTTG GGGGCGCTCTGAGTCTGACCTTCGTGCTGGGGCTGCTTTCTGGCTTTCTG GTCTGGAGACGATGCCGCAGGAGAGAGAAGTTCACCACCCCCATAGAGG AGACCGGCGGAGAGGGCTGCCCAGCTGTGGCGCTGATCCAGTGA（配列番号９）
カニクイザル（Ｍａｃａｃａ　ｆａｓｃｉｃｕｌａｒｉｓ）Ｆｎ１４（全長）アミノ酸配列	MARGSLRRLLRLLVLGLWLALLRSVAGEQAPGTAPCSHGSSWSADLDKCM DCASCRARPHSDFCLGCSAAPPAPFRLLWPILGGALSLTFVLGLLSGFLVWR RCRRREKFTTPIEETGGEGCPAVALIQ（配列番号１０）

【１３７８】

遺伝子合成後に、各それぞれの種の全長Ｆｎ１４をコードするＤＮＡを、哺乳類発現ベクターｐＣＩ又はｐＳＩ（Ｐｒｏｍｅｇａ、マディソン、ウィスコンシン）上への挿入のための適当な５’及び３’フランキングＤＮＡを追加するプライマーを用いたＰＣＲにより、合成されたＤＮＡから増幅した。挿入物及びベクターをリガーゼ非依存的なクローニング（Ｓｅａｍｌｅｓｓ　Ｃｌｏｎｉｎｇ　ａｎｄ　Ａｓｓｅｍｂｌｙ　Ｅｎｚｙｍｅ　Ｍｉｘ、ｃａｔ＃Ａ１４６０６、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ／ＧｅｎｅＡｒｔ、カールスバッド、カリフォルニア）により繋げた後に、もたらされたプラスミドをＳａｎｇｅｒシーケンシングにより検証した。

【１３７９】
抗体結合アッセイのための抗原を生成するために、ヒト、カニクイザル、又はマウスＦｎ１４のｐＣ１又はｐＳ１発現ベクター（上に記載）を、ＦｒｅｅＳｔｙｌｅ　２９３発現システム（ｃａｔ＃Ｋ９００００１、Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ／Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、カールスバッド、カリフォルニア）を用いて２９３Ｆ細胞に一過的にトランスフェクションした。細胞を、トランスフェクションの２日後にフローサイトメトリー実験に用いた。
【１３８０】
免疫化のために用いられたヒトＦｎ１４のヌクレオチド及びアミノ酸配列は、それぞれ配列番号１及び配列番号２である（表１３を参照）。免疫化のための抗原を生成するためには、製造者の説明書に従ってＣｅｌｌ　Ｌｉｎｅ　Ｎｕｃｌｅｏｆｅｃｔｏｒ（商標）キットＶ（カタログ＃ＶＣＡ－１００３、Ｌｏｎｚａ、バーゼル、スイス）を用いるＣＨＯ－Ｋ１細胞（Ｅｕｒｏｐｅａｎ　Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ　ｏｆ　Ａｕｔｈｅｎｔｉｃａｔｅｄ　Ｃｅｌｌ　Ｃｕｌｔｕｒｅｓ（ＥＣＡＣＣ）、ｃａｔ＃８５０５１００５、ポートダウン、英国）へのプラスミドｐＫＴＡＢＥＸ－ＴＣ２６－ｈＦｎ１４（協和発酵キリン。国際公開第２０１３／００５６４９号に記載）のエレクトロポレーション、次に、プラスミドによって発現される抗生物質耐性を含有する細胞のセレクションによって、表面ヒトＦｎ１４を安定に発現するＣＨＯ－Ｋ１細胞プールを生成した。数週間の抗生物質セレクション後に、生残細胞は、フローサイトメトリーにおける抗体結合により表面ヒトＦｎ１４を発現することが確認された。
【１３８１】
Ｈｉｓ－ＳＵＭＯ－Ｆｎ１４のクローニング
アミノ末端でタンデム６ｘヒスチジン及び変異体ＳＵＭＯタグ（Ｈｉｓ－ＳＵＭＯ）に融合された配列番号４によって示されるヒトＦｎ１４タンパク質の細胞外ドメインのアミノ酸２８～７５からなる可溶性タンパク質の哺乳類発現のための哺乳類発現ベクターを生成して、可溶性Ｈｉｓ－ＳＵＭＯ－ｈｕＦｎ１４タンパク質を産生した。成熟タンパク質ヌクレオチド及びアミノ酸配列は、それぞれ下に示されている通り配列番号１１及び配列番号１２である。
Ｈｉｓ－ＳＵＭＯ－ｈＦｎ１４ヌクレオチド配列：
ＣＡＴＣＡＴＣＡＣＣＡＣＣＡＴＣＡＣＧＧＧＴＣＣＣＴＧＣＡＧＧＡＣＴＣＡＧＡＡＧ
ＴＣＡＡＴＣＡＡＧＡＡＧＣＴＡＡＧＣＣＡＧＡＧＧＴＣＡＡＧＣＣＡＧＡＡＧＴＣＡＡ
ＧＣＣＴＧＡＧＡＣＴＣＡＣＡＴＣＡＡＴＴＴＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＧＡＴＧＧＡＴＣＴ
ＴＣＡＧＡＧＡＴＣＴＴＣＴＴＣＡＡＧＡＴＣＡＡＡＡＡＧＡＣＣＡＣＴＣＣＴＴＴＡＡ
ＧＡＡＧＧＣＴＧＡＴＧＧＡＡＧＣＧＴＴＣＧＣＴＡＡＡＡＧＡＣＡＧＧＧＴＡＡＧＧＡ
ＡＡＴＧＧＡＣＴＣＣＴＴＡＡＣＧＴＴＣＴＴＧＴＡＣＧＡＣＧＧＴＡＴＴＧＡＡＡＴＴ
ＣＡＡＧＣＴＧＡＴＣＡＧＡＣＣＣＣＴＧＡＡＧＡＴＴＴＧＧＡＣＡＴＧＧＡＧＧＡＴＡ
ＡＣＧＡＴＡＴＴＡＴＴＧＡＧＧＣＴＣＡＣＣＧＣＧＡＡＣＡＧＡＴＴＧＧＡＧＧＴＧＡ
ＧＣＡＡＧＣＧＣＣＡＧＧＣＡＣＣＧＣＣＣＣＣＴＧＣＴＣＣＣＧＣＧＧＣＡＧＣＴＣＣ
ＴＧＧＡＧＣＧＣＧＧＡＣＣＴＧＧＡＣＡＡＧＴＧＣＡＴＧＧＡＣＴＧＣＧＣＧＴＣＴＴ
ＧＣＡＧＧＧＣＧＣＧＡＣＣＧＣＡＣＡＧＣＧＡＣＴＴＣＴＧＣＣＴＧＧＧＣＴＧＣＧＣ
ＴＧＣＡＧＣＡＣＣＴＣＣＴＧＣＣＣＣＣＴＴＣＴＡＡ（配列番号１１）
Ｈｉｓ－ＳＵＭＯ－ｈＦｎ１４アミノ酸配列：
ＨＨＨＨＨＨＧＳＬＱＤＳＥＶＮＱＥＡＫＰＥＶＫＰＥＶＫＰＥＴＨＩＮＬＫＶＳＤＧＳ
ＳＥＩＦＦＫＩＫＫＴＴＰＬＲＲＬＭＥＡＦＡＫＲＱＧＫＥＭＤＳＬＴＦＬＹＤＧＩＥＩ
ＱＡＤＱＴＰＥＤＬＤＭＥＤＮＤＩＩＥＡＨＲＥＱＩＧＧＥＱＡＰＧＴＡＰＣＳＲＧＳＳ
ＷＳＡＤＬＤＫＣＭＤＣＡＳＣＲＡＲＰＨＳＤＦＣＬＧＣＡＡＡＰＰＡＰＦ（配列番号１２）
【１３８２】
タンパク質のアミノ末端に取り付けられたときには、ＳＵＭＯタグはＳＵＭＯプロテアーゼにより完全に除去され得、ＳＵＭＯをプロセシングされた目当てのタンパク質のアミ

ノ末端にタグ由来のアミノ酸を残さない。このＳＵＭＯタグ変異体（Ｌｕｃｉｇｅｎ、ミドルトン、ウィスコンシン）は、それが天然の真核生物ＳＵＭＯプロテアーゼによる脱ＳＵＭＯ化に対して耐性であるが、ＳＵＭＯ Ｅｘｐｒｅｓｓｏプロテアーゼと呼ばれる操作された変異体ＳＵＭＯプロテアーゼ（ｃａｔ＃３０８０１－２、Ｌｕｃｉｇｅｎ、ミドルトン、ウィスコンシン）によって切断され得るようなアミノ酸置換により操作されている。

【１３８３】

発現ベクタークローニングは当業者に公知の方法を用いて行った。簡潔には、オーバーラップＰＣＲを用いて、アミノ末端Ｈｉｓ－ＳＵＭＯタグ（ヌクレオチド配列番号２１、アミノ酸配列番号２２）をコードするｃＤＮＡを、ヒトＦｎ１４の細胞外ドメイン（アミノ酸２８～７５）（ヌクレオチド配列番号３、アミノ酸配列番号４）をコードするｃＤＮＡとインフレームで融合しながら、同時に、真核生物シグナルペプチド配列を６×Ｈｉｓタグの５’に直接追加した。１つのＰＣＲ反応によって、Ｈｉｓ－ＳＵＭＯタグをコードするＤＮＡを、Ｅｘｐｒｅｓｓｏ Ｔ７ ＳＵＭＯクローニング・発現システムキット（ｃａｔ＃４９００３、Ｌｕｃｉｇｅｎ、ミドルトン、ウィスコンシン）に見いだされるＬｕｃｉｇｅｎ原核生物発現ベクターコンポーネントから増幅した。哺乳類ＩｇＧシグナルペプチドをコードする５’ＤＮＡと成熟ヒトＦｎ１４のアミノ末端をコードするインフレームＤＮＡに相同な３’ＤＮＡ配列とを追加するＤＮＡプライマーを用いた（全てのＰＣＲ反応はＫＯＤ Ｈｏｔ Ｓｔａｒｔ ＤＮＡポリメラーゼ、ｃａｔ＃７１０８６、Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ Ｓｉｇｍａ、バーリントン、マサチューセッツを用いて行った）。同時に、第２のＰＣＲ反応は、追加のヌクレオチドなしのフォワードプライマーとＦｎ１４アミノ酸７５のコドンの後に３’終止コドンを追加するリバースプライマーとを用いて、成熟ヒトＦｎ１４の細胞外ドメイン（アミノ酸２８～７５）をコードするＤＮＡを増幅した。これらの２つのＰＣＲ反応のＤＮＡ産物を、アガロースゲル電気泳動及びゲル抽出（ＱＩＡｑｕｉｃｋゲル抽出キット、ｃａｔ＃２８７０４、ＱＩＡＧＥＮ、ヒルデン、ドイツ）により精製し、それから、続いてのＰＣＲの鋳型として組み合わせた。これにおいては、オーバーラップする２つのＤＮＡ鋳型が互いにアニーリングし、ＮｈｅＩ及びＥｃｏＲＩ（ＮＥＢ、イプスウィッチ、マサチューセッツ）によって消化されたｐｃＤＮＡ３．４（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、ｃａｔ＃Ａ１４６９７、カールスバッド、カリフォルニア）上へのリガーゼ非依存的クローニングのための５’及び３’オーバーハングを追加する５’及び３’フランキングプライマーによって単一のｃＤＮＡストランドへと伸長させられた。製造者の製品マニュアル（Ｓｅａｍｌｅｓｓ Ｃｌｏｎｉｎｇ ａｎｄ Ａｓｓｅｍｂｌｙ Ｅｎｚｙｍｅ Ｍｉｘ、ｃａｔ＃Ａ１４６０６、Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ／Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ／ＧｅｎｅＡｒｔ、カールスバッド、カリフォルニア）に従って、リガーゼ非依存的クローニングを用いた。もたらされたプラスミドはＳａｎｇｅｒシーケンシングにより検証した。

【１３８４】

Ｈｉｓ－ＳＵＭＯタンパク質タグのポリヌクレオチド及びアミノ酸配列は次の通りである：

Ｈｉｓ－ＳＵＭＯヌクレオチド配列：

ＣＡＴＣＡＴＣＡＣＣＡＣＣＡＴＣＡＣＧＧＧＴＣＣＣＴＧＣＡＧＧＡＣＴＣＡＧＡＡＧ
ＴＣＡＡＴＣＡＡＧＡＡＧＣＴＡＡＧＣＣＡＧＡＧＧＴＣＡＡＧＣＣＡＧＡＡＧＴＣＡＡ
ＧＣＣＴＧＡＧＡＣＴＣＡＣＡＴＣＡＡＴＴＴＡＡＡＧＧＴＧＴＣＣＧＡＴＧＧＡＴＣＴ
ＴＣＡＧＡＧＡＴＣＴＴＣＴＴＣＡＡＧＡＴＣＡＡＡＡＡＡＧＡＣＣＡＣＴＣＣＴＴＴＡＡ
ＧＡＡＧＧＣＴＧＡＴＧＧＡＡＧＣＧＴＴＣＧＣＴＡＡＡＡＧＡＣＡＧＧＧＴＡＡＧＧＡ
ＡＡＴＧＧＡＣＴＣＣＴＴＡＡＣＧＴＴＣＴＴＧＴＡＣＧＡＣＧＧＴＡＴＴＧＡＡＡＴＴ
ＣＡＡＧＣＴＧＡＴＣＡＧＡＣＣＣＣＴＧＡＡＧＡＴＴＴＧＧＡＣＡＴＧＧＡＧＧＡＴＡ
ＡＣＧＡＴＡＴＴＡＴＴＧＡＧＧＣＴＣＡＣＣＧＣＧＡＡＣＡＧＡＴＴＧＧＡＧＧＴ （配列番号２１）

Ｈｉｓ－Ｈｉｓ－ＳＵＭＯアミノ酸配列：

ＨＨＨＨＨＨＧＳＬＱＤＳＥＶＮＱＥＡＫＰＥＶＫＰＥＶＫＰＥＴＨＩＮＬＫＶＳＤＧＳＳＥＩＦＦＫＩＫＫＴＴＰＬＲＲＬＭＥＡＦＡＫＲＱＧＫＥＭＤＳＬＴＦＬＹＤＧＩＥＩＱＡＤＱＴＰＥＤＬＤＭＥＤＮＤＩＩＥＡＨＲＥＱＩＧＧ　（配列番号２２）

【１３８５】

可溶性ヒト、マウス、及びカニクイザルＦｎ１４－ＧＳＴをクローニングする

リンカーペプチドを介してグルタチオンＳ－トランスフェラーゼ（ＧＳＴ）のアミノ末端に融合されたヒト、マウス、又はカニクイザル（Ｍａｃａｃａ　ｆａｓｃｉｃｕｌａｒｉｓ）Ｆｎ１４どちらかの細胞外ドメイン（ａａ２８～７５）の産生のための哺乳類発現ベクターを生成した（リンカーアミノ酸配列はＧＴＬＥＶＬＦＱＧＰであり、ＧＳＴヌクレオチド及びアミノ酸配列はそれぞれ配列番号１９及び配列番号２０によって示される）。最初に、ＡｐａＩ及びＢａｍＨＩによって消化された哺乳類発現ベクターＩＮＰＥＰ４（Ｂｉｏｇｅｎ／ＩＤＥＣ）にＧＳＴをコードするＤＮＡをライゲーションすることによって、ベクターを構築した。ＧＳＴをコードするＤＮＡを、Ｆａｓｍａｃ（神奈川、日本）により合成された配列から、ベクターへのライゲーションに好適な５’及び３’ＤＮＡを追加するプライマーでＰＣＲ増幅した。完成したベクターのＩＮＰＥＰ４－ＧＳＴをＳａｎｇｅｒシーケンシングにより確認した。続いて、Ｆｎ１４アミノ酸１～７５（内因性シグナルペプチドアミノ酸配列１～２７を包含する）をコードするＤＮＡをＰＣＲにより増幅した。上に記載されている消化されたＩＮＰＥＰ４－ＧＳＴベクターのＢｇｌＩＩ及びＫｐｎＩ部位へのライゲーションに好適な５’及び３’フランキングＤＮＡを追加するプライマーを用いた。ライゲーション後に、上で列挙されている各Ｆｎ１４種の単一のＦｎ１４－ＧＳＴベクタークローンを、Ｓａｎｇｅｒシーケンシングにより確認した。続いて、これらのＦｎ１４－ＧＳＴ　ＤＮＡ配列を、フランキングＢｇｌＩＩ及びＢａｍＨＩ制限部位を用いるカットアンドペースト消化及びライゲーションにより、哺乳類発現ベクターｐＴＣ２７（協和発酵キリン）上にもまたサブクローニングした。これらのベクターもまたＳａｎｇｅｒシーケンシングにより確認した。ヒト、マウス、及びカニクイザルＦｎ１４－ＧＳＴの全ヌクレオチド配列がそれぞれ配列番号１３、１７、及び１５によって示され、それぞれのアミノ酸翻訳が配列番号１４、１８、及び１６によって示される（表１４を参照）。

【１３８６】

【表５１】

表14-1　Ｆｎ１４－ＧＳＴのヌクレオチド及びアミノ酸配列

説明	配列（配列番号）
ヒトＦｎ１４－ＧＳＴヌクレオチド配列	ATGGCTCGGGGCTCGCTGCGCCGGTTGCTGCGGCTCCTCGTGCTG GGGCTCTGGCTGGCGTTGCTGCGCTCCGTGGCCGGGGAGCAAGCG CCAGGCACCGCCCCCTGCTCCCGCGGCAGCTCCTGGAGCGCGGAC CTGGACAAGTGCATGGACTGCGCGTCTTGCAGGGCGCGACCGCAC AGCGACTTCTGCCTGGGCTGCGCTGCAGCACCTCCTGCCCCCTTCG GTACCCTGGAAGTTCTGTTCCAGGGGCCCATGTCCCCTATACTAGG TTATTGGAAAATTAAGGGCCTTGTGCAACCCACTCGACTTCTTTTG GAATATCTTGAAGAAAAATATGAAGAGCATTTGTATGAGCGCGAT GAAGGTGATAAATGGCGAAACAAAAAGTTTGAATTGGGTTTGGAG TTTCCCAATCTTCCTTATTATATTGATGGTGATGTTAAATTAACAC AGTCTATGGCCATCATACGTTATATAGCTGACAAGCACAACATGT TGGGTGGTTGTCCAAAAGAGCGTGCAGAGATTTCAATGCTTGAAG GAGCGGTTTTGGATATTAGATACGGTGTTTCGAGAATTGCATATA GTAAAGACTTTGAAACTCTCAAAGTTGATTTTCTTAGCAAGCTACC TGAAATGCTGAAAATGTTCGAAGATCGTTTATGTCATAAAACATA TTTAAATGGTGATCATGTAACCCATCCTGACTTCATGTTGTATGAC GCTCTTGATGTTGTTTTATACATGGACCCAATGTGCCTGGATGCGT TCCCAAAATTAGTTTGTTTTAAAAAACGTATTGAAGCTATCCCACA AATTGATAAGTACTTGAAATCCAGCAAGTATATAGCATGGCCTTT GCAGGGCTGGCAAGCCACGTTTGGTGGTGGCGACCATCCTCCAAA ATCGGATTGA （配列番号１３）
ヒトＦｎ１４－ＧＳＴアミノ酸配列	MARGSLRRLLRLLVLGLWLALLRSVAGEQAPGTAPCSRGSSWSADL DKCMDCASCRARPHSDFCLGCAAAPPAPFGTLEVLFQGPMSPILGY WKIKGLVQPTRLLLEYLEEKYEEHLYERDEGDKWRNKKFELGLEFP NLPYYIDGDVKLTQSMAIIRYIADKHNMLGGCPKERAEISMLEGAVL DIRYGVSRIAYSKDFETLKVDFLSKLPEMLKMFEDRLCHKTYLNGDH VTHPDFMLYDALDVVLYMDPMCLDAFPKLVCFKKRIEAIPQIDKYL KSSKYIAWPLQGWQATFGGGDHPPKSD （配列番号１４）
カニクイＦｎ１４－ＧＳＴ（Ｍａｃａｃａ　ｆａｓｃｉｃｕｌａｒｉｓ）ヌクレオチド配列	ATGGCTCGGGGCTCGCTGCGCCGGTTGCTGCGGCTCCTCGTGCTG GGGCTCTGGCTGGCGTTGCTGCGCTCCGTGGCCGGGGAGCAAGCG CCAGGCACCGCCCCCTGCTCCCACGGCAGCTCCTGGAGCGCGGAC CTGGACAAGTGCATGGACTGCGCGTCTTGCAGGGCGCGACCGCAC AGCGACTTCTGCCTGGGCTGCTCCGCAGCACCTCCTGCCCCCTTCG GTACCCTGGAAGTTCTGTTCCAGGGGCCCATGTCCCCTATACTAGG TTATTGGAAAATTAAGGGCCTTGTGCAACCCACTCGACTTCTTTTG GAATATCTTGAAGAAAAATATGAAGAGCATTTGTATGAGCGCGAT GAAGGTGATAAATGGCGAAACAAAAAGTTTGAATTGGGTTTGGAG TTTCCCAATCTTCCTTATTATATTGATGGTGATGTTAAATTAACAC AGTCTATGGCCATCATACGTTATATAGCTGACAAGCACAACATGT TGGGTGGTTGTCCAAAAGAGCGTGCAGAGATTTCAATGCTTGAAG GAGCGGTTTTGGATATTAGATACGGTGTTTCGAGAATTGCATATA GTAAAGACTTTGAAACTCTCAAAGTTGATTTTCTTAGCAAGCTACC

【１３８７】

【表５２】

表14-2

説明	配列（配列番号）
	TGAAATGCTGAAAATGTTCGAAGATCGTTTATGTCATAAAACATA TTTAAATGGTGATCATGTAACCCATCCTGACTTCATGTTGTATGAC GCTCTTGATGTTGTTTTATACATGGACCCAATGTGCCTGGATGCGT TCCCAAAATTAGTTTGTTTTAAAAAACGTATTGAAGCTATCCCACA AATTGATAAGTACTTGAAATCCAGCAAGTATATAGCATGGCCTTT GCAGGGCTGGCAAGCCACGTTTGGTGGTGGCGACCATCCTCCAAA ATCGGAT （配列番号１５）
カニクイＦｎ１４－ＧＳＴ（Ｍａｃａｃａ　ｆａｓｃｉｃｕｌａｒｉｓ） アミノ酸配列	MARGSLRRLLRLLVLGLWLALLRSVAGEQAPGTAPCSHGSSWSADL DKCMDCASCRARPHSDFCLGCSAAPPAPFGTLEVLFQGPMSPILGYW KIKGLVQPTRLLLEYLEEKYEEHLYERDEGDKWRNKKFELGLEFPNL PYYIDGDVKLTQSMAIIRYIADKHNMLGGCPKERAEISMLEGAVLDI RYGVSRIAYSKDFETLKVDFLSKLPEMLKMFEDRLCHKTYLNGDHV THPDFMLYDALDVVLYMDPMCLDAFPKLVCFKKRIEAIPQIDKYLKS SKYIAWPLQGWQATFGGGDHPPKSD （配列番号１６）
マウスＦｎ１４－ＧＳＴ ヌクレオチド配列	ATGGCTTCGGCTTGGCCGCGGTCTCTGCCGCAGATCCTCGTGTTGG GATTCGGCTTGGTGTTGATGCGCGCCGCGGCCGGGGAGCAAGCAC CAGGCACCTCCCCATGCTCTAGCGGCAGCTCCTGGAGCGCGGACC TCGACAAGTGCATGGACTGCGCTTCTTGTCCAGCGCGACCACACA GCGACTTCTGCCTGGGATGCGCCGCAGCACCTCCTGCCCACTTCG GTACCCTGGAAGTTCTGTTCCAGGGGCCCATGTCCCCTATACTAGG TTATTGGAAAATTAAGGGCCTTGTGCAACCCACTCGACTTCTTTTG GAATATCTTGAAGAAAAATATGAAGAGCATTTGTATGAGCGCGAT GAAGGTGATAAATGGCGAAACAAAAAGTTTGAATTGGGTTTGGAG TTTCCCAATCTTCCTTATTATATTGATGGTGATGTTAAATTAACAC AGTCTATGGCCATCATACGTTATATAGCTGACAAGCACAACATGT TGGGTGGTTGTCCAAAAGAGCGTGCAGAGATTTCAATGCTTGAAG GAGCGGTTTTGGATATTAGATACGGTGTTTCGAGAATTGCATATA GTAAAGACTTTGAAACTCTCAAAGTTGATTTTCTTAGCAAGCTACC TGAAATGCTGAAAATGTTCGAAGATCGTTTATGTCATAAAACATA TTTAAATGGTGATCATGTAACCCATCCTGACTTCATGTTGTATGAC GCTCTTGATGTTGTTTTATACATGGACCCAATGTGCCTGGATGCGT TCCCAAAATTAGTTTGTTTTAAAAAACGTATTGAAGCTATCCCACA AATTGATAAGTACTTGAAATCCAGCAAGTATATAGCATGGCCTTT GCAGGGCTGGCAAGCCACGTTTGGTGGTGGCGACCATCCTCCAAA ATCGGATTGA （配列番号１７）
マウスＦｎ１４－ＧＳＴアミノ酸配列	MASAWPRSLPQILVLGFGLVLMRAAAGEQAPGTSPCSSGSSWSADL DKCMDCASCPARPHSDFCLGCAAAPPAHFGTLEVLFQGPMSPILGY WKIKGLVQPTRLLLEYLEEKYEEHLYERDEGDKWRNKKFELGLEFP NLPYYIDGDVKLTQSMAIIRYIADKHNMLGGCPKERAEISMLEGAVL DIRYGVSRIAYSKDFETLKVDFLSKLPEMLKMFEDRLCHKTYLNGDH VTHPDFMLYDALDVVLYMDPMCLDAFPKLVCFKKRIEAIPQIDKYL KSSKYIAWPLQGWQATFGGGDHPPKSD （配列番号１８）

【１３８８】

【表５３】
表14-3

説明	配列（配列番号）
ＧＳＴ ヌクレオチド配列	ATGTCCCCTATACTAGGTTATTGGAAAATTAAGGGCCTTGTGCAA CCCACTCGACTTCTTTTGGAATATCTTGAAGAAAAATATGAAGAG CATTTGTATGAGCGCGATGAAGGTGATAAATGGCGAAACAAAAAG TTTGAATTGGGTTTGGAGTTTCCCAATCTTCCTTATTATATTGATG GTGATGTTAAATTAACACAGTCTATGGCCATCATACGTTATATAGC TGACAAGCACAACATGTTGGGTGGTTGTCCAAAAGAGCGTGCAGA GATTTCAATGCTTGAAGGAGCGGTTTTGGATATTAGATACGGTGTT TCGAGAATTGCATATAGTAAAGACTTTGAAACTCTCAAAGTTGAT TTTCTTAGCAAGCTACCTGAAATGCTGAAAATGTTCGAAGATCGTT TATGTCATAAAACATATTTAAATGGTGATCATGTAACCCATCCTGA CTTCATGTTGTATGACGCTCTTGATGTTGTTTTATACATGGACCCA ATGTGCCTGGATGCGTTCCCAAAATTAGTTTGTTTTAAAAAACGTA TTGAAGCTATCCCACAAATTGATAAGTACTTGAAATCCAGCAAGT ATATAGCATGGCCTTTGCAGGGCTGGCAAGCCACGTTTGGTGGTG GCGACCATCCTCCAAAATCGGAT （配列番号１９）
ＧＳＴアミノ酸配列	MSPILGYWKIKGLVQPTRLLLEYLEEKYEEHLYERDEGDKWRNKKF ELGLEFPNLPYYIDGDVKLTQSMAIIRYIADKHNMLGGCPKERAEIS MLEGAVLDIRYGVSRIAYSKDFETLKVDFLSKLPEMLKMFEDRLCHK TYLNGDHVTHPDFMLYDALDVVLYMDPMCLDAFPKLVCFKKRIEAI PQIDKYLKSSKYIAWPLQGWQATFGGGDHPPKSD （配列番号２０）

【１３８９】
免疫化
ＢＡＬＢ／ｃマウス及びＦｎ１４ノックアウト（ＫＯ）マウスを免疫化に用いた。ＢＡＬＢ／ｃマウスはＣｈａｒｌｅｓ Ｒｉｖｅｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ Ｊａｐａｎ Ｉｎｃ．から購入した。Ｆｎ１４ＫＯマウスは国際公開第２０１４／００７１９８号の例に記載されている方法を用いて調製した。ｈＦｎ１４発現ベクターを安定発現するｈＦｎ１４／ＣＨＯ－Ｋ１細胞を免疫原として用いた。ｈＦｎ１４／ＣＨＯ－Ｋ１細胞を収集し、２００μＬのＳｉｇｍａアジュバントシステム（ｃａｔ＃Ｓ６３２２、ＭｉｌｌｐｏｒｅＳｉｇｍａ、バーリントン、マサチューセッツ）又は食塩水に再懸濁し、それから腹腔内投与した（動物当たり２．５×１０^{6}細胞）。プラスミドｈＦｎ１４発現ベクターＤＮＡを、インビボｊｅｔＰＥＩキット（ｃａｔ＃２０１－１０Ｇ、ＰｏｌｙＰｌｕｓ－ｔｒａｎｓｆｅｃｔｉｏｎ、ストラスブール、フランス）によって調製した。ＤＮＡ：ｊｅｔＰＥＩを１０：１の比で混合した。動物当たり、５０μｇのＤＮＡを腹腔内又は静脈内投与した。
【１３９０】
Ｂａｌｂ／ｃ又はＦｎ１４ノックアウト（ＫＯ）マウスを、記載されている通りＳｉｇｍａアジュバントシステムにおいて、ヒトＦｎ１４（ｈＦｎ１４）トランスフェクションＣＨＯ－Ｋ１細胞によって腹腔内で（ｉ．ｐ．）免疫化した。マウスは、最初の免疫化の５日後にＦｎ１４トランスフェクション細胞のブースト注射、次に、１０日後に５０μｇのＦｎ１４　ＤＮＡ／５μＬ　ｊｅｔ－ＰＥＩからなる最終ブーストを受けた。全ての注射は腹腔内投与した。最終ブーストの３日後に、マウスを　　殺し、脾臓を取り出し、ハイブリドーマ生成のために処理した。
【１３９１】
ハイブリドーマ生成
記載されている通りＳｉｇｍａアジュバントシステムにおいてヒトＦｎ１４（ｈＦｎ１

４）トランスフェクションＣＨＯ－Ｋ１細胞によって免疫化されたＢａｌｂ／ｃ又はＦｎ１４ノックアウト（ＫＯ）マウスから単離された脾臓細胞から、ハイブリドーマを生成した。免疫化されたマウスからの脾臓の取り出し後に、脾臓を細断し、ＰＢＳ中で単細胞懸濁液へと穏やかにホモジナイズした。

【１３９２】

ハイブリドーマを生成するために、単細胞懸濁液からの脾臓細胞を、マウス骨髄腫細胞Ｓｐ２／０（Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｔｙｐｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ（ＡＴＣＣ）：ＣＲＬ１５８１）と融合させた。脾臓細胞懸濁液を遠心分離（１５００ｒｐｍ、３分）によりペレット化し、赤血球リシス緩衝液（Ｓｉｇｍａ）を氷上の細胞ペレットに追加した。次に、細胞をＤＭＥＭ（Ｇｉｂｃｏ）で２回洗浄し、細胞融合に付した。

【１３９３】

１０％ＦＢＳを有するＤＭＥＭ中で培養したマウス骨髄腫細胞Ｓｐ２／０を、細胞融合に用いた。Ｓｐ２／０及びマウス脾臓細胞を、５：１（Ｓｐ２／０：脾臓細胞）の比で混合し、次に遠心分離（１５００ｒｐｍ、３分）をした。穏やかに振とうしながら１ｍＬのポリエチレングリコール－１５００（Ｒｏｃｈｅ Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃｓ）、次に穏やかに振とうしながら５ｍＬのＤＭＥＭを、細胞ペレットにゆっくり追加し、それから最終１０ｍＬのＤＭＥＭを追加した。細胞溶液を５分間、３７℃でインキュベーションし、それから遠心分離した（１５００ｒｐｍ、３分間）。もたらされた細胞ペレットを、完全培地（１０％ＦＢＳ、５０μｍｏｌ／Ｌ ２－メルカプトエタノール、５０μｇ／ｍＬインスリン、１０ｎｇ／ｍＬ ＩＬ－６を含有するＤＭＥＭ）に、1×10^{6}細胞／ｍＬの細胞密度で再懸濁した。細胞懸濁液の１００μＬを９６ウェルプレートのウェル当たり播種した。プレートを５％CO_2で３７℃においてインキュベーションした。

【１３９４】

１６時間後に、首尾良く融合したハイブリドーマ細胞を、ＨＡＴ含有培地（ｃａｔ＃Ｈ０２６２、Ｓｉｇｍａ、セントルイス、ミズーリ）中での培養によるセレクションに付した。１００μＬの２×ＨＡＴ含有培地（２×ＨＡＴ培地サプリメント（Ｓｉｇｍａ）を有する上に記載されている培地）を、９６ウェルプレート上の細胞懸濁液の各ウェルに追加し、プレートを３７℃において５％CO_2でインキュベーションした。細胞がスクリーニングにとって好適な密度に達するまで、培地をＨＡＴ含有培地と週当たり３ｘ交換した。スクリーニングを、ハイブリドーマ培養上清又は精製抗体を用いて行った。

【１３９５】

７つのハイブリドーマクローンを、抗原結合についてのスクリーニングに基づき選択した。試験したＢａｌｂ／ｃ由来モノクローナル抗体は１７Ａ３、２４Ａ８、６Ａ５、及び３５Ａ２であり、Ｆｎ１４ ＫＯマウス由来モノクローナル抗体はＫＯ４１ｃ、ＫＯ４２ｄ、及びＫＯ４３ｂであった。

【１３９６】

Ｆｎ１４特異的ハイブリドーマ抗原結合スクリーニングアッセイ

７つの選択されたハイブリドーマクローンからの細胞培養上清を、異なる細胞株上に発現されたＦｎ１４を指向する抗体の結合について評価した。試験したＢａｌｂ／ｃ由来モノクローナル抗体は１７Ａ３、２４Ａ８、６Ａ５、及び３５Ａ２であり、Ｆｎ１４ ＫＯマウス由来モノクローナル抗体はＫＯ４１ｃ、ＫＯ４２ｄ、及びＫＯ４３ｂであった。

【１３９７】

具体的には、ハイブリドーマ培養上清又は精製抗体のＦｎ１４発現細胞への結合活性をフローサイトメトリー（ＦＣＭ）により評価した。ＦＣＭにより評価した細胞株は、Ｆｎ１４トランスフェクションヒト胚性腎臓２９３Ｆ細胞（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ、ｃａｔ＃Ｒ７９００７）、並びにＦｎ１４を内因的に発現する２つの細胞株、ヒト腎臓由来ＨＫ２細胞（ＡＴＣＣ、ｃａｔ＃ＣＲＬ－２１９０）及びラット腎臓由来ＮＲＫ－５２Ｅ細胞（日本研究バイオリソースコレクション細胞バンク（ＪＣＲＢ）、ｃａｔ＃ＩＦ０５０４８０）であった。ＦＣＭ分析のためには、Ｆｎ１４発現細胞を、０．２５％トリプシン－ＥＤＴＡ（ナカライテスク）を用いて採取し、ＰＢＳで洗浄し、ＳＭ（染色媒体：２％

ＦＢＳ、１ｍＭ　ＥＤＴＡ、０．０５％アジ化ナトリウムを含有するＰＢＳ）に再懸濁した。それから、細胞をウェル当たり１×１０^{5}細胞で９６ウェルプレートに播種した。ハイブリドーマ上清又は精製抗体（１μｇ／ｍＬ最終濃度）を追加し、細胞を４℃で６０分間インキュベーションした。それから、細胞をＳＭで洗浄し、ヤギＦ（ａｂ’）２抗マウスＩｇＧ－ＰＥ（Ｓｏｕｔｈｅｒｎ　Ｂｉｏｔｅｃｈ　Ｉｎｃ．）に再懸濁し、ＳＭによって１：５００希釈し、４℃で６０分間インキュベーションした。細胞をＳＭで洗浄し、最終的に５０μＬのＳＭに再懸濁した。蛍光強度をＦＣＭ（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ、ＦＡＣＳ　Ｃａｎｔｏ　ＩＩ）により測定し、データをＦｌｏｗＪｏソフトウェア（Ｔｏｍｙ　Ｄｉｇｉｔａｌ　Ｂｉｏｌｏｇｙ　Ｃｏ．，Ｌｔｄ．）を用いて分析した。

【１３９８】

より具体的には、マウス及びヒトＦｎ１４両方を発現する細胞は、空ベクターによってトランスフェクションされた負の対照細胞と比較されたときに、ＫＯ４１ｃ、ＫＯ４２ｄ、及びＫＯ４３ｂ上清とのインキュベーション後に蛍光強度のシフトを見せた（図１を参照）。この結果は、Ｆｎ１４　ＫＯマウス由来モノクローナル抗体がマウス及びヒトＦｎ１４両方に結合したということを指示している。

【１３９９】

次の抗Ｆｎ１４抗体をこれらのアッセイによって評価した：市販のモノクローナル抗体ＩＴＥＭ－１、ＩＴＥＭ－４（Ｎａｋａｙａｍａ　Ｍ．ｅｔ　ａｌ．，２００３，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１７０：３４１－３４８を参照）、Ｆｎ１４　ＫＯマウス由来モノクローナル抗体ＫＯ４１ｃ、ＫＯ４２ｄ、及びＫＯ４３ｂ、並びにＢａｌｂ／ｃ由来モノクローナル抗体１７Ａ３、２４Ａ８、６Ａ５、及び３５Ａ２。Ｆｎ１４　ＫＯマウス由来の抗体（ＫＯ４１ｃ、ＫＯ４２ｄ、及びＫＯ４３ｂ）は、ヒト及びマウスＦｎ１４並びにラットＦｎ１４に結合した（ＫＯ４３ｂは試験されなかった）（図１並びに図２Ａ及び２Ｂを参照）。ＢＡＬＢ／ｃマウスに由来する抗体はヒトＦｎ１４に結合することができたが、ラットＦｎ１４にはできなかった（図２Ａ及び２Ｂを参照）。

【１４００】

Ｆｎ１４特異的ハイブリドーマＴＷＥＡＫ中和スクリーニングアッセイ

精製Ｆｎ１４抗体の生物学的活性を、アポトーシスのＴＮＦ様の弱い誘導因子（ＴＷＥＡＫ）によるＣＣＬ２発現のＦｎ１４により媒介される誘導を中和するそれらの能力をスクリーニングすることにより評価した。ＨＫ２細胞及びＮＲＫ－５２Ｅ細胞におけるＴＷＥＡＫにより誘導されるＣＣＬ２遺伝子発現を減弱させるＦｎ１４抗体の能力を、リアルタイムＰＣＲにより測定した。ＨＫ２細胞又はＮＲＫ－５２Ｅ細胞を採取し、２４ウェル細胞培養マイクロプレートにウェル当たり２×１０^{5}細胞で播種し、それから、３０ｎｇ／ｍＬヒトＴＷＥＡＫ（ｈＴＷＥＡＫ）（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ、ｃａｔ＃１０９０－ＴＷ－０２５）及び１０μｇ／ｍＬの候補精製マウス抗体と５％CO_2で３７℃においてインキュベーションした。６時間のインキュベーション後に、培地を除去し、トータルＲＮＡをＲＮｅａｓｙ　Ｍｉｎｉキット及びＱＩＡシュレッダー（ＱＩＡＧＥＮ）を用いて抽出した。次に、ＲＮＡを、ＰｒｉｍｅＳｃｒｉｐ　ＲＴマスターミックス（タカラバイオ）を用いて逆転写した。ＣＣＬ２発現を定量するために、調製されたｃＤＮＡとヒト及びラットＣＣＬ２遺伝子の特異的プライマーとを用いて、リアルタイムＰＣＲを行った。プライマーセット（ヒトＣＣＬ２、ラットＣＣＬ２、ヒトＧＡＰＤＨ、及びラットＧＡＰＤＨ）はタカラバイオのＰｅｒｆｅｃｔ　Ｒｅａｌ　Ｔｉｍｅプライマーサポートシステムから購入した。実験は、ＳＹＢＲ　Ｐｒｅｍｉｘ　Ｅｘ　Ｔａｑ　ＩＩ（タカラバイオ）及び７９００ＨＴ　Ｆａｓｔ　Ｒｅａｌ　Ｔｉｍｅ　ＰＣＲシステム（Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ）を用いて行った。ＣＣＬ２発現データをＧＡＰＤＨ発現に対して相対的に正規化した。

【１４０１】

ヒト腎臓ＨＫ２細胞において、候補Ｆｎ１４抗体１７Ａ３、２０Ｂ２、２４Ａ８、ＫＯ４１ｃ、及びＫＯ４２ｄは、ＣＣＬ２のｈＴＷＥＡＫにより誘導される発現を縮減することによってヒトＦｎ１４に対するアンタゴニスト活性を示した（図３Ａ）。他方で、ＫＯ

４１ｃ及びＫＯ４２ｄのみが、ラット腎臓ＮＲＫ－５２Ｅ細胞においてラットＦｎ１４に対するアンタゴニスト活性を見せた（図３Ｂ）。この結果は、ＢＡＬＢ／ｃ由来ｍＡｂがラットＦｎ１４に結合することができなかったということを示すデータと一致している（図２Ａ及び２Ｂを参照）。ＫＯ４３ｂはＨＫ２細胞ではアンタゴニスト活性を実証せず、６Ａ５及び３５Ａ２抗体の活性はＨＫ２細胞によるアッセイでは試験されなかった（市販のＦｎ１４抗体（ＩＴＥＭ４）を正の対照として用いた）。

【１４０２】

ＮＲＫ－５２Ｅ細胞におけるＮＦ－κＢルシフェラーゼレポータースクリーニングアッセイ

ＮＦ－κＢルシフェラーゼレポータースクリーニングアッセイを利用して、候補Ｆｎ１４モノクローナル抗体のアンタゴニスト活性をさらに評価した。ＮＲＫ５２Ｅ－Ａ１５／Ｌｕｃ細胞を調製した。これにおいて、ラット腎臓由来細胞株ＮＲＫ－５２ＥはＦｎ１４を内因的に発現する。ｈＴＷＥＡＫによるこれらの細胞の刺激は、ＣＣＬ２（ケモカインＣ－Ｃモチーフリガンド２）及びＩＣＡＭ１（細胞間接着分子１。ＣＤ５４、分化クラスター５４としてもまた公知）などの下流遺伝子の上方制御をもたらす。ＮＲＫ－５２Ｅ細胞がＴＷＥＡＫ／Ｆｎ１４係合に応答し、速やかに増殖し、安定なトランスフェクタントの生成にとって好まれるということから、それらを選んで、ＮＦ－κＢ／ルシフェラーゼレポーター細胞株を生成した。ｐＧＬ４．３２［ｌｕｃ２Ｐ／ＮＦκＢ－ＲＥ／Ｈｙｇｒｏ］ベクター（Ｐｒｏｍｅｇａ）を、ＦｕＧＥＮＥ　ＨＤトランスフェクション試薬（Ｒｏｃｈｅ）を用いてＮＲＫ－５２Ｅ細胞に導入した。３日後に、細胞を培養培地（５％ＦＢＳを含有するＤＭＥＭ）中で９６ウェルプレートに限界希釈でプレーティングし、０．３ｍｇ／ｍＬハイグロマイシンＢ（和光）を培地に追加して単一クローン株を得た。ｈＴＷＥＡＫ又はｈＴＮＦαでの刺激後にルシフェラーゼを産生する能力を有する安定な株（Ａ１５）が得られた。ルシフェラーゼ活性はＳｔｅａｄｙ－Ｇｌｏルシフェラーゼアッセイシステム（Ｐｒｏｍｅｇａ）を用いて測定した。簡潔には、１００μＬの基質溶液を各ウェルに追加し、混合し、それから、ルシフェラーゼ活性をＶｅｒｉｔａｓマイクロプレートルミノメーター（Ｐｒｏｍｅｇａ）を用いて測定した。リガンド（ｈＴＷＥＡＫ又はｈＴＮＦα、Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ）を、０．１、０．５、１、５、１０、５０、及び１００ｎｇ／ｍＬの濃度でＮＲＫ５２Ｅ－Ａ１５細胞に追加し、ルシフェラーゼ活性を６時間後に測定した。５ｎｇ／ｍＬのＴＷＥＡＫ刺激は、５よりも多大なＳ／Ｂ比でルシフェラーゼ活性を誘導するために十分であった。

【１４０３】

ｈＴＷＥＡＫによって刺激されたＮＦ－κＢ－ルシフェラーゼ活性を中和するＦｎ１４候補抗体の能力を、ＮＲＫ５２Ｅ－Ａ１５／Ｌｕｃ細胞によって試験した。ＮＦκＢ－ルシフェラーゼレポーターを容れたＮＲＫ５２Ｅ－Ａ１５／Ｌｕｃ細胞を、ＮＦ－κＢを活性化することが公知の刺激のｈＴＷＥＡＫ又はヒト腫瘍壊死因子アルファ（ｈＴＮＦα）によって、指示されている濃度（０～１００ｎｇ／ｍＬ）で刺激した。ＮＦ－κＢ－ルシフェラーゼ活性は、ルミノメーターで測定された秒当たりのカウント（Ｌｕｃ［ｃｐｓ］）として報告された。結果は、ＴＮＦαに類似に、ｈＴＷＥＡＫが用量依存的な様式でＮＦκＢ活性化を誘導したということを指示している（図４Ａを参照）。

【１４０４】

細胞を、指示されている濃度の精製された抗Ｆｎ１４　ｍＡｂのＫＯ４１ｃ及びＫＯ４２ｄ又は対照マウスＩｇＧ１抗体（０～５０μｇ／ｍＬ）の存在下において、ｈＴＷＥＡＫ（５ｎｇ／ｍＬ）によって刺激した（図４Ｂを参照）。抗Ｆｎ１４　モノクローナル抗体ＫＯ４１ｃ及びＫＯ４２ｄは、ｍＩｇＧ１アイソタイプ対照抗体（負）と比較して、用量依存的な様式でｈＴＷＥＡＫのＮＦ－κＢ活性化を中和した（図４Ｂを参照）。

【１４０５】

例２－マウス抗体調製及び配列分析

ハイブリドーマ細胞からの抗Ｆｎ１４抗体のＶＨ及びＶＬをコードする遺伝子のクローニング

抗体可変領域のヌクレオチド配列は、クローンハイブリドーマ細胞から抽出したＲＮＡ

からの５’　ＲＡＣＥ－ＰＣＲ増幅により単離したＶＨ及びＶＬ遺伝子をシーケンシングすることにより決定した。トータルＲＮＡを、ＲＮｅａｓｙ　Ｍｉｎｉキット（ｃａｔ＃７４１０４、ＱＩＡＧＥＮ、ヒルデン、ドイツ）及びＱＩＡシュレッダー（ｃａｔ＃７９６５４、ＱＩＡＧＥＮ、ヒルデン、ドイツ）を用いて、ＫＯ４１ｃ及びＫＯ４２ｄ抗体を産生する1×10^{6}ハイブリドーマ細胞から調製した。ＳＭＡＲＴｅｒ　ＲＡＣＥ　ｃＤＮＡ増幅キット（ｃａｔ＃６３４８５９、Ｃｌｏｎｔｅｃｈ、マウンテンビュー、カリフォルニア）を用いて、各ハイブリドーマについて１μｇのトータルＲＮＡを用いて、第１ストランドｃＤＮＡを合成した。第１ストランドｃＤＮＡを鋳型として用いて、各固有のＶＨ及びＶＬのｃＤＮＡ配列を得た。マウスＩｇＧ２ａ、マウスＩｇＧ２ｂ、及びユニバーサルプライマーＡ（ＳＭＡＲＴｅｒ（登録商標）ＲＡＣＥ　ｃＤＮＡ増幅キットによって提供される）に特異的なプライマーの組み合わせを用いて、ＰＣＲを行って、各抗体のＶＨｃＤＮＡ断片を増幅した。加えて、各抗体のＶＬ　ｃＤＮＡ断片を増幅するために、マウスＩｇ（κ）に特異的なプライマー及びユニバーサルプライマーＡを用いて、ＰＣＲを行った。続いて、各ＰＣＲ反応をゲル電気泳動に付し、増幅された断片を、ＱＩＡｑｕｉｃｋゲル抽出キット（ｃａｔ＃２８７０４、ＱＩＡＧＥＮ、ヒルデン、ドイツ）を用いて精製した。得られた遺伝子断片のそれぞれを、シーケンシングのためのＺｅｒｏ　Ｂｌｕｎｔ　ＴＯＰＯ　ＰＣＲクローニングキット（ｃａｔ＃Ｋ２８００２０、Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、カールスバッド、カリフォルニア）を用いて、ｐＣＲ４ベクター上に挿入した。

【１４０６】

増幅された可変遺伝子ヌクレオチド配列を含有するもたらされたプラスミドを、増幅のためにＥ．ｃｏｌｉ　ＤＨ５αに導入し、ＬＢ寒天プレート上で適当な抗生物質を用いてセレクションした。続いて、ＤＮＡプラスミドを、抗生物質選択下における液体ＬＢ培養によって個々の細菌クローンを成長させることにより増幅し、それから、プラスミドを、自動プラスミド分離装置（クラボウ）を用いて抽出した。

【１４０７】

各抗体クローンのＶＨ及びＶＬの完全配列は、Ｍ１３Ｆ／Ｒプライマーを用いた各クローンの複数のプラスミドからのＰＣＲ由来の挿入物のＳａｎｇｅｒシーケンシングにより決定した。それぞれのコンセンサスヌクレオチド配列を、全長ＶＨ又はＶＬ　ｃＤＮＡ（５’末端の推定ＡＴＧ開始コドンを包含する）であると決定した。それぞれのＶＨ及びＶＬアミノ酸配列を、これらから推定した。

【１４０８】

可変領域配列の分析

抗体ＫＯ４１ｃ及びＫＯ４２ｄの全ＶＨヌクレオチド配列は、それぞれ配列番号３１及び４１により表される。これらのヌクレオチド配列から推定されるシグナル配列を包含する全アミノ酸配列は、それぞれ配列番号３２及び４２により表される。抗体ＫＯ４１ｃ及びＫＯ４２ｄの全ＶＬヌクレオチド配列は、それぞれ配列番号３６及び４５により表される。これらのヌクレオチド配列から推定されるシグナル配列を包含する全アミノ酸配列は、以下の配列番号により表される。これらのヌクレオチド配列から推測されるシグナル配列を包含する全アミノ酸配列は、それぞれ配列番号３７及び４６により表される。シグナル配列を除くＫＯ４１ｃ及びＫＯ４２ｄのＶＨアミノ酸配列は、それぞれ配列番号３５及び４４により表される。シグナルを除くＫＯ４１ｃ及びＫＯ４２ｄのＶＬアミノ酸配列は、それぞれ配列番号番４０及び４８により表される（表１５を参照）。

【１４０９】

【表５４】

表15-1 抗体ＫＯ４１ｃ及びＫＯ４２ｄのＶＨ及びＶＬヌクレオチド及びアミノ酸配列

説明	配列（配列番号）
４１Ｃ－ＶＨ（シグナルペプチドあり）（コドン最適化されていない）	ATGGGATGGAGCTGGATCTTTCTCTTTCTCCTGTCAGAAAC TGCAGGTGTCCTCTCTGAGGTCCAGCTGCAACAGTCTGGAC CTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGATGTCCTGC AAGGCTTCTGGATACACATTCACTGACTACAACATGCACTG GGTGAAGCAGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAATGGATTGGA TATATTAACCCTAACAATGGTGGTACTAACTACAACCAGAA GTTCAAGGGCAAGGCCACATTGACTGTAAACAAGTCCTCC AGGTCAGCCTACATGGAGTTCCGCAGCCTGACATCGGAGG ATTCTGCAGTCTATTACTGTGCCTCGTCGGGATGGTTTACT TACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA（配列番号３１）
４１Ｃ－ＶＨ（シグナルペプチドあり）	MGWSWIFLFLLSETAGVLSEVQLQQSGPELVKPGASVKMSC KASGYTFTDYNMHWVKQSHGKSLEWIGYINPNNGGTNYNQ KFKGKATLTVNKSSRSAYMEFRSLTSEDSAVYYCASSGWFT YWGQGTLVTVSA（配列番号３２）
４１Ｃ－ＶＨ（シグナルペプチドなし）（コドン最適化されていない）	GAGGTCCAGCTGCTCCAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGC CTGTGGCTTCAGTGAAGATGTCCTGCAAGGCTTCTGGATAC ACATTCACTGACTACAACATTCACTGGGTGAAGCAGAGCC ATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGATATATTAACCCTAA CAATGGTGTTACTGGCTACAACCAGAAGTTCAGGGGCAAG GCCACATTGACTGTTAACAGGTCCTCCAACACAGCCTACAT GGACCTCCGCAGCCTGACATCGGAGGATTCTGCAGTCTATT ACTGTACAAGACGCTATGGTGACTACGTCCATGCTATGGAC TGCTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA（配列番号３３）
４１Ｃ－ＶＨ（シグナルペプチドなし）（コドン最適化されている）	GAAGTGCAGCTGCAGCAGTCTGGCCCCGAGCTCGTGAAAC CTGGCGCCTCCGTGAAGATGTCCTGCAAGGCCTCCGGCTAC ACCTTCACCGACTACAACATGCACTGGGTCAAGCAGTCCCA CGGCAAGTCCCTGGAATGGATCGGCTACATCAACCCCAAC AACGGCGGCACCAACTACAACCAGAAGTTCAAGGGCAAGG CTACCCTGACCGTGAACAAGTCCTCCAGATCCGCCTACATG GAATTTCGGTCCCTGACCTCCGAGGACTCCGCCGTGTACTA CTGCGCCTCCTCTGGCTGGTTCACCTACTGGGGCCAGGGCA CCCTCGTGACCGTGTCTGCT（配列番号３４）
４１Ｃ－ＶＨ（シグナルペプチドなし）	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYNMHWVKQS HGKSLEWIGYINPNNGGTNYNQKFKGKATLTVNKSSRSAYM EFRSLTSEDSAVYYCASSGWFTYWGQGTLVTVSA（配列番号３５）

【１４１０】

【表５５】

表15-2

説明	配列（配列番号）
４１Ｃ－ＶＬ（シグナルペプチドあり）（コドン最適化されていない）	ATGATGAGTCCTGCCCAGTTCCTGTTTCTGTTAGTGCTCTG GATTCGGGAAACCAACGGTGATGTTGTGATGACCCAGACT CCACTCACTTTGTCGGTTGCCATTGGACAACCAGCCTCCAT CTCTTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTCTTAAATAGTGCTGGAA AGACATATTTGAATTGGTTGTTACAGAGGCCAGGCCAGTCT CCAAAGCGCCTAATTTATCTGGTGTCTCAACTGGACTCTGG AGTCCCTGACAGGTTCACTGGCAGTGGATCAGGGACAGAT TTCACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATTTGG GAGTTTATTATTGCTGGCAAGGTACACATTTTCCGTGGACG TTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA （配列番号３６）
４１Ｃ－ＶＬ（シグナルペプチドあり）	MMSPAQFLFLLVLWIRETNGDVVMTQTPLTLSVAIGQPASIS CKSSQSLLNSAGKTYLNWLLQRPGQSPKRLIYLVSQLDSGVP DRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCWQGTHFPWTFGG GTKLEIK （配列番号３７）
４１Ｃ－ＶＬ（シグナルペプチドなし）（コドン最適化されていない）	GATGTTGTGATGACCCAGACTCCACTCACTTTGTCGGTTGC CATTGGACAACCAGCCTCCATCTCTTGCAAGTCAAGTCAGA GCCTCTTAAATAGTGCTGGAAAGACATATTTGAATTGGTTG TTACAGAGGCCAGGCCAGTCTCCAAAGCGCCTAATTTATCT GGTGTCTCAACTGGACTCTGGAGTCCCTGACAGGTTCACTG GCAGTGGATCAGGGACAGATTTCACACTGAAAATCAGCAG AGTGGAGGCTGAGGATTTGGGAGTTTATTATTGCTGGCAAG GTACACATTTTCCGTGGACGTTCGGTGGAGGCACCAAGCTG GAAATCAAA （配列番号３８）
４１Ｃ－ＶＬ（シグナルペプチドなし）（コドン最適化されている）	GACGTCGTGATGACCCAGACCCCCCTGACACTGTCTGTGGC CATCGGCCAGCCTGCCTCCATCTCCTGCAAGTCCTCCCAGT CCCTGCTGAACTCCGCCGGCAAGACCTACCTGAACTGGCTG CTGCAGCGGCCTGGCCAGTCCCCCAAGAGACTGATCTACCT GGTGTCCCAGCTGGACTCCGGCGTGCCCGATAGATTCACCG GCTCTGGCTCTGGCACCGACTTCACCCTGAAGATCAGCCGG GTGGAAGCCGAGGACCTGGGCGTGTACTACTGCTGGCAGG GCACCCACTTCCCTTGGACCTTTGGCGGAGGCACCAAGCTG GAAATCAAG （配列番号３９）
４１Ｃ－ＶＬ（シグナルペプチドなし）	DVVMTQTPLTLSVAIGQPASISCKSSQSLLNSAGKTYLNWLL QRPGQSPKRLIYLVSQLDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEA EDLGVYYCWQGTHFPWTFGGGTKLEIK （配列番号４０）
４２ｄ－ＶＨ（シグナルペプチドあり）	ATGGGATGGAGCTGGATCTTTCTCTTTCTCCTGTCAGAAAC TGCAGGTGTCCTCTCTGAGGTCCAGCTGCTCCAGTCTGGAC CTGAGCTGGTGAAGCCTGTGGCTTCAGTGAAGATGTCCTGC AAGGCTTCTGGATACACATTCACTGACTACAACATTCACTG GGTGAAGCAGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGA TATATTAACCCTAACAATGGTGTTACTGGCTACAACCAGAA GTTCAGGGGCAAGGCCACATTGACTGTTAACAGGTCCTCCA

【１４１１】

【表５６】

表15-3

説明	配列（配列番号）
	ACACAGCCTACATGGACCTCCGCAGCCTGACATCGGAGGA TTCTGCAGTCTATTACTGTACAAGACGCTATGGTGACTACG TCCATGCTATGGACTGCTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACC GTCTCCTCA（配列番号４１）
４２ｄ－ＶＨ （シグナルペプチドあり）	MGWSWIFLFLLSETAGVLSEVQLLQSGPELVKPVASVKMSCK ASGYTFTDYNIHWVKQSHGKSLEWIGYINPNNGVTGYNQKF RGKATLTVNRSSNTAYMDLRSLTSEDSAVYYCTRRYGDYVH AMDCWGQGTSVTVSS（配列番号４２）
４２ｄ－ＶＨ （シグナルペプチドなし）	GAGGTCCAGCTGCTCCAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGC CTGTGGCTTCAGTGAAGATGTCCTGCAAGGCTTCTGGATAC ACATTCACTGACTACAACATTCACTGGGTGAAGCAGAGCC ATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGATATATTAACCCTAA CAATGGTGTTACTGGCTACAACCAGAAGTTCAGGGGCAAG GCCACATTGACTGTTAACAGGTCCTCCAACACAGCCTACAT GGACCTCCGCAGCCTGACATCGGAGGATTCTGCAGTCTATT ACTGTACAAGACGCTATGGTGACTACGTCCATGCTATGGAC TGCTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA（配列 番号４３）
４２ｄ－ＶＨ （シグナルペプチドなし）	EVQLLQSGPELVKPVASVKMSCKASGYTFTDYNIHWVKQSH GKSLEWIGYINPNNGVTGYNQKFRGKATLTVNRSSNTAYMD LRSLTSEDSAVYYCTRRYGDYVHAMDCWGQGTSVTVSS（配 列番号４４）
４２ｄ－ＶＬ （シグナルペプチドあり）	ATGGACATGAGGGCTCCTGCACAGATTTTTGGCTTCTTGTT GCTCTTGTTTCCAGGTACCAGATGTGACATCCAGATGACCC AGTCTCCATCCTCCTTATCTGCCTCTCTGGGAGAAAGAGTC AGTCTCACTTGTCGGGCAAGTCAGGACATTGGTAGTAGGTT AAACTGGCTTCAGCAGGAACCAGATGGAACTATTAAACGC CTGATCTACGCCACATCCAGTTTAGATTCTGGTGTCCCCAA AAGGTTCAGTGGCAGTAGGTCTGGGTCAGATTATTCTCTCA CCATCAGCAGCCTTGAGTCTGAAGATTTTGTAGACTATTAC TGTCTACAATATGCTAGTTCTCCGTACACATTCGGAGGGGG GACCAAGCTGGAAATAAAA （配列番号４５）
４２ｄ－ＶＬ （シグナルペプチドあり）	MDMRAPAQIFGFLLLLFPGTRCDIQMTQSPSSLSASLGERVSL TCRASQDIGSRLNWLQQEPDGTIKRLIYATSSLDSGVPKRFSG SRSGSDYSLTISSLESEDFVDYYCLQYASSPYTFGGGTKLEIK （配列番号４６）
４２ｄ－ＶＬ （シグナルペプチドなし）	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCTTATCTGCCTC TCTGGGAGAAAGAGTCAGTCTCACTTGTCGGGCAAGTCAG GACATTGGTAGTAGGTTAAACTGGCTTCAGCAGGAACCAG ATGGAACTATTAAACGCCTGATCTACGCCACATCCAGTTTA GATTCTGGTGTCCCCAAAAGGTTCAGTGGCAGTAGGTCTGG GTCAGATTATTCTCTCACCATCAGCAGCCTTGAGTCTGAAG ATTTTGTAGACTATTACTGTCTACAATATGCTAGTTCTCCG TACACATTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA （配列番号４７）

【１４１２】

【表５７】

表15-4

説明	配列（配列番号）
４２ｄ－ＶＬ（シグナルペプチドなし）	DIQMTQSPSSLSASLGERVSLTCRASQDIGSRLNWLQQEPDG TIKRLIYATSSLDSGVPKRFSGSRSGSDYSLTISSLESEDFVDY YCLQYASSPYTFGGGTKLEIK （配列番号４８）

【１４１３】

マウス抗体の公知配列データ（Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，ＵＳ Ｄｅｐｔ．Ｈｅａｌｔｈ ａｎｄ Ｈｕｍａｎ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ （１９９１）を参照）と比較して、単離されたｃＤＮＡは、分泌シグナル配列を包含する全長ｃＤＮＡであることが見いだされる。これらはそれぞれＫＯ４１ｃ抗体及びＫＯ４２ｄ抗体をコードする。各モノクローナル抗体のＶＨ及びＶＬのＣＤＲは公知の抗体アミノ酸配列との比較によって同定された。代わりにＣｈｏ（Ｃｈｏｔｈｉａ ａｎｄ Ｌｅｓｋ，１９８７，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６：９０１－１７）及びＫａｂａｔの定義を用いたＶＨ ＣＤＲ１（ＨＣＤＲ１又はＣＤＲ Ｈ１ともまた呼ばれる）を除いて、相補性決定領域（ＣＤＲ）はＫａｂａｔの定義（Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．（１９９１） Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，Ｆｉｆｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｕ．Ｓ．Ｄｅｐａｒｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ ａｎｄ Ｈｕｍａｎ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，ＮＩＨ Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ 番号９１－３２４２を参照）を用いて定められた。具体的には、ＨＣＤＲ１のアミノ末端はＣｈｏｔｈｉａを用いて定められ、カルボキシ末端はＫａｂａｔにより定められ、それらの境界間にある全てのアミノ酸が包含される。

【１４１４】

ＫＯ４１ｃ ＶＨからのＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、及びＨＣＤＲ３のアミノ酸配列は、それぞれ配列番号１１９、１２０、及び１２１により表される。ＫＯ４１ｃ ＶＬからのＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３のアミノ酸配列は、それぞれ配列番号１２７、１２８、及び１２９により表される。ＫＯ４２ｄ ＶＨからのＶＨのＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３のアミノ酸配列は、それぞれ配列番号１１３、１１４、及び１１５により表される。ＫＯ４２ｄ ＶＬからのＣＤＲ１、ＣＤＲ２、及びＣＤＲ３のアミノ酸配列は、それぞれ配列番号１１６、１１７、及び１１８により表される。４１ｃ及び４１ｄ抗体のＶＨ、ＶＬ、及びＣＤＲアミノ酸配列は下の表１６にまとめられている。

【１４１５】

【表５８】

表16　ＫＯ４１ｃ及びＫＯ４２ｄのＶＨ、ＶＬ、及びＣＤＲのアミノ酸配列

	KO41c (41c)	KO42d (42d)
VH	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGY TFTDYNMHWVKQSHGKSLEWIGYINPN NGGTNYNQKFKGKATLTVNKSSRSAY MEFRSLTSEDSAVYYCASSGWFTYWGQ GTLVTVSA（配列番号３５）	EVQLLQSGPELVKPVASVKMSCKASGY TFTDYNIHWVKQSHGKSLEWIGYINPN NGVTGYNQKFRGKATLTVNRSSNTAY MDLRSLTSEDSAVYYCTRRYGDYVHA MDCWGQGTSVTVSS（配列番号４４）
HCDR1	GYTFTDYNMH （配列番号１１９）	GYTFTDYNIH （配列番号１１３）
HCDR2	YINPNNGGTNYNQKFKG （配列番号１２０）	YINPNNGVTGYNQKFRG （配列番号１１４）
HCDR3	SGWFTY （配列番号１２１）	RYGDYVHAMDC （配列番号１１５）
VL	DVVMTQTPLTLSVAIGQPASISCKSSQSL LNSAGKTYLNWLLQRPGQSPKRLIYLVS QLDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEA EDLGVYYCWQGTHFPWTFGGGTKLEIK （配列番号４０）	DIQMTQSPSSLSASLGERVSLTCRASQD IGSRLNWLQQEPDGTIKRLIYATSSLDS GVPKRFSGSRSGSDYSLTISSLESEDFV DYYCLQYASSPYTFGGGTKLEIK （配列番号４８）
LCDR1	KSSQSLLNSAGKTYLN （配列番号１２７）	RASQDIGSRLN （配列番号１１６）
LCDR2	LVSQLDS （配列番号１２８）	ATSSLDS （配列番号１１７）
LCDR3	WQGTHFPWT （配列番号１２９）	LQYASSPYT （配列番号１１８）

【１４１６】

抗体発現ベクターのクローニング

抗体クローンＫＯ４１ｃ（４１ｃ）を組み換えマウスＩｇＧ１（Ｄ２６５Ａ）カッパ抗体へと再フォーマットした。クローン４１ｃのシグナルペプチド及びＶＨ領域をコードするＤＮＡ（ヌクレオチド配列番号３１によって示される）をＰＣＲにより増幅した。マウスＩｇＧ１鎖定常領域（ＦｃγＲへのＩｇＧ　Ｆｃ結合を縮減することが公知のＤ２６５Ａ変異を持つ）をコードするＤＮＡとインフレームの、哺乳類発現ベクター上への挿入に好適な５’及び３’フランキングＤＮＡを追加するプライマーを用いた（Ｂａｕｄｉｎｏ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ　Ｉｍｍｕｎｏｌ，２００８，１８１（９）：６６６４）。シグナルペプチド及び４１ｃ　ＶＬをコードするＤＮＡ（ヌクレオチド配列番号３６によって示される）を、類似に、マウスカッパ定常配列をコードするＤＮＡ（ヌクレオチド配列番号２３によって示される）とインフレームで、哺乳類発現ベクター上に挿入した。シグナルペプチドを有する４１ｃ　ＶＨのアミノ酸配列は配列番号３２によって示され、シグナル配列なしの４１ｃ　ＶＨアミノ酸配列は配列番号３５によって示される。シグナルペプチドを有する４１ｃ　ＶＬのアミノ酸配列は配列番号３７によって示され、シグナル配列なしの４１ｃ　ＶＬアミノ酸配列は配列番号４０によって示される。全成熟４１ｃ　ｍＩｇＧ１（Ｄ２６５Ａ）カッパ抗体重鎖及び軽鎖のアミノ酸配列は、それぞれ、ＩｇＧ定常配列番号２６とのＶＨ配列番号３５及びカッパ定常配列番号２４とのＶＬ配列番号４０の連結により表される。

【１４１７】

種々の組み換えマウスＩｇＧ１（Ｄ２６５Ａ）カッパ抗体の産生のための追加の抗体発現ベクターを、当業者に公知の類似の標準的な方法を用いて生成したが、それぞれ、重鎖又は軽鎖発現のための一般的なマウスＩｇＧ又はカッパシグナル配列を用いた。例えば、

外因性シグナルペプチドを有する４１ｃのマウスＩｇＧ１（Ｄ２６５Ａ）重鎖の発現ベクターは、制限エンドヌクレアーゼＳｆｏＩ及びＮｒｕＩ（Ｎｅｗ Ｅｎｇｌａｎｄ Ｂｉｏｌａｂｓ、イプスウィッチ、マサチューセッツ）によって消化された哺乳類発現ベクターｐＴＣ２６－ｓｐｍＩｇＧ１（Ｄ２６５Ａ）（協和発酵キリン）又はｐｃＤＮＡ３．４－ｓｐｍＩｇＧ１（Ｄ２６５Ａ）（ｐｃＤＮＡ３．４，Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ／Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、カールスバッド、カリフォルニアから改変）上へのリガーゼ非依存的クローニングのための５’及び３’オーバーラップ配列を追加するプライマーを用いて、４１ｃ可変重鎖（ＶＨ）をコードするｃＤＮＡを増幅することによって生成した。製造者の説明書に従ってＳｅａｍｌｅｓｓ Ｃｌｏｎｉｎｇ ａｎｄ Ａｓｓｅｍｂｌｙ酵素ミックス（ｃａｔ＃Ａ１４６０６、Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ／Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ／ＧｅｎｅＡｒｔ、カールスバッド、カリフォルニア）を用いて、消化されたベクター上に挿入されるときに、ＶＨ ｃＤＮＡは、マウスＩｇＧシグナルペプチドをコードする５’配列とマウスＩｇＧ１（Ｄ２６５Ａ）定常ドメイン（ヌクレオチド配列番号２５及びアミノ酸配列番号２６によって示される）をコードする３’配列との間においてインフレームである。

【１４１８】

類似に、制限エンドヌクレアーゼＳｆｏＩ及びＮｒｕＩ（Ｎｅｗ Ｅｎｇｌａｎｄ Ｂｉｏｌａｂｓ）によって消化された哺乳類発現ベクターｐＴＣ２６－ｓｐｍＫ（協和発酵キリン）又はｐｃＤＮＡ３．４－ｓｐｍＫ（ｐｃＤＮＡ３．４、Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ／Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、カールスバッド、カリフォルニアから改変）上へのリガーゼ非依存的クローニングのための５’及び３’オーバーラップ配列を追加するプライマーを用いて、４１ｃ軽鎖（ＶＬ）をコードするｃＤＮＡを増幅することによって、４１ｃのマウスカッパ軽鎖の発現ベクターを生成した。製造者の説明書に従ってＳｅａｍｌｅｓｓ Ｃｌｏｎｉｎｇ ａｎｄ Ａｓｓｅｍｂｌｙ酵素ミックス（ｃａｔ＃Ａ１４６０６、Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ／Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ／ＧｅｎｅＡｒｔ、カールスバッド、カリフォルニア）を用いて、消化されたベクター上に挿入されるときに、ＶＬ ｃＤＮＡは、マウスカッパシグナルペプチドをコードする５’配列とマウスカッパ定常ドメイン（アミノ酸配列番号２４をコードするヌクレオチド配列番号２３）をコードする３’配列との間においてインフレームである。

【１４１９】

このプロセスは、マウスＩｇＧ１（Ｄ２６５Ａ）カッパとして発現された他の全ての抗体クローンについて同じやり方で行った。このやり方で、抗Ｆｎ１４抗体クローンＣＲＣＢＴ－０６－００２（ＣＲＣＢＴ）の発現ベクターを、ＣＲＣＢＴ－０６－００２のＶＨ及びＶＬ配列をコードする合成ｃＤＮＡ（ＵＳ２０１３／０２７３０３６Ａ１に記載されている）から生成した（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ／ＧｅｎｅＡｒｔ、レーゲンスブルク、ドイツにより行われた）。それから、これらをＰＣＲの鋳型として用い、上に記載されている同じ様式でマウスＩｇＧ１（Ｄ２６５Ａ）カッパ発現ベクター上にサブクローニングした。全てのプラスミド配列はＳａｎｇｅｒシーケンシングにより検証した。

【１４２０】

上述のある種の定常ドメイン配列が下に列挙されている：

マウスＩｇＧ１（Ｄ２６５Ａ）定常ドメインヌクレオチド配列：

ＧＣＣＡＡＡＡＣＧＡＣＡＣＣＣＣＣＧＴＣＴＧＴＣＴＡＴＣＣＡＣＴＧＧＣＣＣＣＴＧ
ＧＡＴＣＴＧＣＴＧＣＣＣＡＡＡＣＴＡＡＣＴＣＣＡＴＧＧＴＧＡＣＣＣＴＧＧＧＡＴＧ
ＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧＧＧＣＴＡＴＴＴＣＣＣＴＧＡＧＣＣＡＧＴＧＡＣＡＧＴＧＡＣＣ
ＴＧＧＡＡＣＴＣＴＧＧＣＴＣＣＣＴＧＴＣＣＡＧＣＧＧＴＧＴＧＣＡＣＡＣＣＴＴＣＣ
ＣＡＧＣＴＧＴＣＣＴＧＧＡＧＴＣＴＧＡＣＣＴＣＴＡＣＡＣＴＣＴＧＡＧＣＡＧＣＴＣ
ＡＧＴＧＡＣＴＧＴＣＣＣＣＴＣＣＡＧＣＣＣＴＣＧＧＣＣＣＡＧＣＧＡＧＡＣＣＧＴＣ
ＡＣＣＴＧＣＡＡＣＧＴＴＧＣＣＣＡＣＣＣＧＧＣＣＡＧＣＡＧＣＡＣＣＡＡＧＧＴＧＧ
ＡＣＡＡＧＡＡＡＡＴＴＧＴＧＣＣＣＡＧＧＧＡＴＴＧＴＧＧＴＴＧＴＡＡＧＣＣＴＴＧ
ＣＡＴＡＴＧＴＡＣＡＧＴＣＣＣＡＧＡＡＧＴＡＴＣＡＴＣＴＧＴＣＴＴＣＡＴＣＴＴＣ

ＣＣＣＣＣＡＡＡＧＣＣＣＡＡＧＧＡＴＧＴＧＣＴＣＡＣＣＡＴＴＡＣＴＣＴＧＡＣＴＣ
ＣＴＡＡＧＧＴＣＡＣＧＴＧＴＧＴＴＧＴＧＧＴＡＧｃＣＡＴＣＡＧＣＡＡＧＧＡＴＧＡ
ＴＣＣＣＧＡＧＧＴＣＣＡＧＴＴＣＡＧＣＴＧＧＴＴＴＧＴＡＧＡＴＧＡＴＧＴＧＧＡＧ
ＧＴＧＣＡＣＡＣＡＧＣＴＣＡＧＡＣＧＣＡＡＣＣＣＣＧＧＧＡＧＧＡＧＣＡＧＴＴＣＡ
ＡＣＡＧＣＡＣＴＴＴＣＣＧＣＴＣＡＧＴＣＡＧＴＧＡＡＣＴＴＣＣＣＡＴＣＡＴＧＣＡ
ＣＣＡＧＧＡＣＴＧＧＣＴＣＡＡＴＧＧＣＡＡＧＧＡＧＴＴＣＡＡＡＴＧＣＡＧＧＧＴＣ
ＡＡＣＡＧＴＧＣＡＧＣＴＴＴＣＣＣＴＧＣＣＣＣＣＡＴＣＧＡＧＡＡＡＡＣＣＡＴＣＴ
ＣＣＡＡＡＡＣＣＡＡＡＧＧＣＡＧＡＣＣＧＡＡＧＧＣＴＣＣＡＣＡＧＧＴＧＴＡＣＡＣ
ＣＡＴＴＣＣＡＣＣＴＣＣＣＡＡＧＧＡＧＣＡＧＡＴＧＧＣＣＡＡＧＧＡＴＡＡＡＧＴＣ
ＡＧＴＣＴＧＡＣＣＴＧＣＡＴＧＡＴＡＡＣＡＧＡＣＴＴＣＴＴＣＣＣＴＧＡＡＧＡＣＡ
ＴＴＡＣＴＧＴＧＧＡＧＴＧＧＣＡＧＴＧＧＡＡＴＧＧＧＣＡＧＣＣＡＧＣＧＧＡＧＡＡ
ＣＴＡＣＡＡＧＡＡＣＡＣＴＣＡＧＣＣＣＡＴＣＡＴＧＡＡＣＡＣＧＡＡＴＧＧＣＴＣＴ
ＴＡＣＴＴＣＧＴＣＴＡＣＡＧＣＡＡＧＣＴＣＡＡＴＧＴＧＣＡＧＡＡＧＡＧＣＡＡＣＴ
ＧＧＧＡＧＧＣＡＧＧＡＡＡＴＡＣＴＴＴＣＡＣＣＴＧＣＴＣＴＧＴＧＴＴＡＣＡＴＧＡ
ＧＧＧＣＣＴＧＣＡＣＡＡＣＣＡＣＣＡＴＡＣＴＧＡＧＡＡＧＡＧＣＣＴＣＴＣＣＣＡＣ
ＴＣＴＣＣＴＧＧＴＡＡＡ（配列番号２５）
マウスＩｇＧ１（Ｄ２６５Ａ）定常ドメインアミノ酸配列
ＡＫＴＴＰＰＳＶＹＰＬＡＰＧＳＡＡＱＴＮＳＭＶＴＬＧＣＬＶＫＧＹＦＰＥＰＶＴＶＴ
ＷＮＳＧＳＬＳＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＥＳＤＬＹＴＬＳＳＳＶＴＶＰＳＳＰＲＰＳＥＴＶ
ＴＣＮＶＡＨＰＡＳＳＴＫＶＤＫＫＩＶＰＲＤＣＧＣＫＰＣＩＣＴＶＰＥＶＳＳＶＦＩＦ
ＰＰＫＰＫ$_{D}$ＶＬＴＩＴＬＴＰＫＶＴＣＶＶＶＡＩＳＫ$_{D}$ＤＰＥＶＱＦＳＷＦＶＤＤＶＥ
ＶＨＴＡＱＴＱＰＲＥＥＱＦＮＳＴＦＲＳＶＳＥＬＰＩＭＨＱＤＷＬＮＧＫＥＦＫＣＲＶ
ＮＳＡＡＦＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＴＫＧＲＰＫＡＰＱＶＹＴＩＰＰＰＫＥＱＭＡＫ$_{D}$ＫＶ
ＳＬＴＣＭＩＴＤＦＦＰＥＤＩＴＶＥＷＱＷＮＧＱＰＡＥＮＹＫＮＴＱＰＩＭＮＴＮＧＳ
ＹＦＶＹＳＫＬＮＶＱＫＳＮＷＥＡＧＮＴＦＴＣＳＶＬＨＥＧＬＨＮＨＨＴＥＫＳＬＳＨ
ＳＰＧＫ（配列番号２６）
マウスカッパ定常ドメインヌクレオチド配列：
ＣＧＡＧＣＴＧＡＴＧＣＴＧＣＡＣＣＡＡＣＴＧＴＡＴＣＣＡＴＣＴＴＣＣＣＡＣＣＡＴ
ＣＣＡＧＴＧＡＧＣＡＧＴＴＡＡＣＡＴＣＴＧＧＡＧＧＴＧＣＣＴＣＡＧＴＣＧＴＧＴＧ
ＣＴＴＣＴＴＧＡＡＣＡＡＣＴＴＣＴＡＣＣＣＣＡＡＡＧＡＣＡＴＣＡＡＴＧＴＣＡＡＧ
ＴＧＧＡＡＧＡＴＴＧＡＴＧＧＣＡＧＴＧＡＡＣＧＡＣＡＡＡＡＴＧＧＣＧＴＣＣＴＧＡ
ＡＣＡＧＴＴＧＧＡＣＴＧＡＴＣＡＧＧＡＣＡＧＣＡＡＡＧＡＣＡＧＣＡＣＣＴＡＣＡＧ
ＣＡＴＧＡＧＣＡＧＣＡＣＣＣＴＣＡＣＧＴＴＧＡＣＣＡＡＧＧＡＣＧＡＧＴＡＴＧＡＡ
ＣＧＡＣＡＴＡＡＣＡＧＣＴＡＴＡＣＣＴＧＴＧＡＧＧＣＣＡＣＴＣＡＣＡＡＧＡＣＡＴ
ＣＡＡＣＴＴＣＡＣＣＣＡＴＣＧＴＣＡＡＧＡＧＣＴＴＣＡＡＣＡＧＧＡＡＴＧＡＧＴＧ
Ｔ（配列番号２３）
マウスカッパ定常ドメインアミノ酸配列：
ＲＡＤＡＡＰＴＶＳＩＦＰＰＳＳＥＱＬＴＳＧＧＡＳＶＶＣＦＬＮＮＦＹＰＫ$_{D}$ＩＮＶＫ
ＷＫＩＤＧＳＥＲＱＮＧＶＬＮＳＷＴＤＱＤＳＫ$_{D}$ＳＴＹＳＭＳＳＴＬＴＬＴＫ$_{D}$ＥＹＥ
ＲＨＮＳＹＴＣＥＡＴＨＫＴＳＴＳＰＩＶＫＳＦＮＲＮＥＣ（配列番号２４）
【１４２１】
例３－哺乳類細胞からの組み換え抗体及びタンパク質の産生及び精製
　Ｆｒｅｅｓｔｙｌｅ２９３、Ｅｘｐｉ２９３、又はＥｘｐｉＣＨＯ一過性発現系（それぞれｃａｔ＃Ｋ９００００１、Ａ１４６３５、及びＡ２９１３３、Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ／Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、カールスバッド、カリフォルニア）どちらかを用いて、哺乳類細胞からの組み換え抗体の産生をした。重鎖及び軽鎖の別途の哺乳類発現ベクターを、それぞれ１対１又は１対３の比で組み合わせ、製造者のマニュアルに記載されている方法を用いてトランスフェクションした。トランスフェクションの５から１０日後に、培養培地を収集し、遠心分離、次に０．２２ミクロン濾過（例えば、ｃａｔ＃Ｓ２ＧＰＵ０５ＲＥ、Ｓｔｅｒｉｃｕｐ（登録商標）フィルターユニット、ＥＭＤ　Ｍｉｌｌ

ｉｐｏｒｅ、ベッドフォード、マサチューセッツ）によって清澄化した。
【１４２２】
製造者のマニュアルに記載されている方法を踏襲してＦｒｅｅｓｔｙｌｅ２９３又はＥｘｐｉ２９３一過性発現システムどちらかを用いて（それぞれｃａｔ＃Ｋ９０００００１及びＡ１４６３５、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、カールスバッド、カリフォルニア）、全てのＦｎ１４－ＧＳＴ及びＨｉｓ－ＳＵＭＯ－Ｆｎ１４組み換えタンパク質の産生をした。これの後に、タンパク質含有馴化培地を精製又はアッセイへの直接的使用前に上の通り清澄化した。
【１４２３】
組み換え抗体精製
組み換えマウスモノクローナル抗体を、組み換えＭａｂＳｅｌｅｃｔ　ＳｕＲｅプロテインＡアフィニティー樹脂（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ　Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、ピッツバーグ、ＰＡ）を用いて培養培地から精製した。馴化培地を、０．２２μｍ真空フィルターユニット（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ、ベッドフォード、ＭＡ）で濾過し、培地中の抗体の量にマッチするように適当な容積のＨｉＴｒａｐ　ＭａｂＳｅｌｅｃｔ　ＳｕＲｅカラム（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ　Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、ピッツバーグ、ＰＡ）にローディングした。カラムを、６カラム体積のＰＢＳ　ｐＨ　７．４（Ｓｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈ、粉末パウチ）で入念に洗浄し、抗体を、０．１Ｍ　Ｇｌｙ－ＨＣｌ、０．１５ＭＮａＣｌ　ｐＨ３．６で溶出し、１Ｍ　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ、ｐＨ８．０で中和した。画分をＳＤＳ－ＰＡＧＥにより分析し、陽性画分をプールし、ＰＢＳ　ｐＨ　７．４に対して透析した（Ｓｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈ、粉末パウチ）。透析後に、抗体サンプルを遠心分離フィルター濃縮器（Ｖｉｖａｓｐｉｎ、３０，０００ＭＷＣＯ：Ｓａｒｔｏｒｉｕｓ、ゲッティンゲン、ドイツ）によって濃縮した。最終的に、抗体を、０．２２μｍ孔径のシリンジフィルターを用いて濾過滅菌し、抗体濃度をＬｏｗｒｙ法により決定した。パイロジェン含量を、ＦＤＡ認可されたＥｎｄｏｓａｆｅ－ＰＴＳリムルス・アメボサイト・ライセート（ＬＡＬ）アッセイ（Ｃｈａｒｌｅｓ　Ｒｉｖｅｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ）を用いて決定した。このアッセイの検出限界は、１～０．０１　ＥＵ／ｍＬのエンドトキシンである。試験が陰性である場合には、試料をエンドトキシン不含と見なした。
【１４２４】
ヒスチジンタグ付き（Ｈｉｓタグ）タンパク質精製
Ｈｉｓタグタンパク質を、特定のタンパク質に依存していくつかの異なる方法を用いて精製した。例えば、Ｈｉｓタグ付きＳＵＭＯ－Ｆｎ１４組み換えタンパク質は、固定化金属イオンアフィニティークロマトグラフィー（ＩＭＡＣ）（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ、ｃａｔ＃１７５２４７０１）を用いて精製した。他のＨｉｓタグ付き組み換えヒトタンパク質は、ＨｉｓＴｒａｐ　ＨＰアフィニティーカラム（ニッケルイオン（Ｎｉ２＋）をプレチャージしたＮｉセファロース高性能媒体）（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ　Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、ピッツバーグ、ＰＡ）を用いて培養培地から精製した。馴化培地（培養上清）を２０ｍＭ　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ　ｐＨ８．０、０．５Ｍ　ＮａＣｌ緩衝液で希釈し、０．２２μｍ真空フィルターユニット（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ、ベッドフォード、ＭＡ）で濾過した。２０ｍＭイミダゾール及び１ｍＭ　ＤＴＴ（最終濃度）を、精製の直前に追加した。サンプルを、２０ｍＭ　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ　ｐＨ８．０、０．５Ｍ　ＮａＣｌ、２０ｍＭイミダゾールで平衡化した５ｍＬのＨｉｓＴｒａｐ　ＨＰカラム（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ　Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、ピッツバーグ、ＰＡ）にローディングした。サンプルローディング後に、カラムを、６カラム体積の２０ｍＭ　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ　ｐＨ８．０、０．５Ｍ　ＮａＣｌ、２０ｍＭイミダゾールで入念に洗浄した。タンパク質を２５カラム体積の２０ｍＭ～６００ｍＭイミダゾール勾配によって溶出し、５ｍＭ　ＥＤＴＡ及び５ｍＭ　ＤＴＴ（最終濃度）で中和した。画分をＳＤＳ－ＰＡＧＥにより分析し、陽性画分をプールし、ＰＢＳ　ｐＨ　７．４に対して透析した（Ｓｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈ、粉末パウチ）。透析後に、タンパク質サンプルを遠心分離フィルター濃縮器（Ｖｉｖａｓｐｉｎ　３０，０００ＭＷＣＯ：Ｓａｒｔｏｒｉｕｓ、ゲッティンゲン、ドイツ）によ

って濃縮した。最終的に、タンパク質を０．２２μｍの孔径を有するシリンジフィルターを用いて濾過滅菌し、タンパク質濃度をＬｏｗｒｙ法を用いて決定した。パイロジェン含量を、ＦＤＡ認可されたＥｎｄｏｓａｆｅ－ＰＴＳリムルス・アメボサイト・ライセート（ＬＡＬ）アッセイ（Ｃｈａｒｌｅｓ　Ｒｉｖｅｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ）を用いて決定した。このアッセイの検出限界は、１～０．０１　ＥＵ／ｍＬのエンドトキシンである。試験が陰性である場合には、試料をエンドトキシン不含と見なした。

【１４２５】

例４－４１Ｃの親和性成熟

４１ｃクローンを、４１ｃ　Ｆａｂの変異ランダム化ライブラリーのファージディスプレイ（Ｓｍｉｔｈ，Ｇ．Ｐ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，１９８５，２２８（４７０５）：１３１５－７）及びパニングにより親和性成熟した。この研究はＡｂｗｉｚ　Ｂｉｏ（サンディエゴ、カリフォルニア）により行われた。この目的のために、４１ｃ　Ｆａｂの４つの別途のファージミドライブラリーを作り出した。それぞれ、標的ＣＤＲ内の選ばれたアミノ酸位置の変異によりランダム化された単一の相補性決定領域（ＣＤＲ）：重鎖ＣＤＲ１（ＨＣＤＲ１）、重鎖ＣＤＲ２（ＨＣＤＲ２）、重鎖ＣＤＲ３（ＨＣＤＲ３）、又は軽鎖ＣＤＲ３（ＬＣＤＲ３）を有した。これらのライブラリーから生成したファージを、固相媒体に結合した組み換えＨｉｓ－ＳＵＭＯ－Ｆｎ１４タンパク質によるパニングによりスクリーニングした。高親和性４１ｃバリアントを濃縮し、増強された抗原結合を有するクローンを選択した。

【１４２６】

具体的には、それぞれマウスＩｇＧ１定常重１（ＣＨ１）及びカッパ定常ドメインのＤＮＡとインフレームの、Ａｂｗｉｚの専売ファージミド上への４１ｃ　ＶＨ及びＶＬをコードする合成ＤＮＡ断片の逐次的挿入により、４１ｃ　Ｆａｂのファージ表面発現のためのファージミドを作り出した。変異ライブラリー構築前に、それぞれ、そのライブラリーにおいて変異により標的化されるべきＣＤＲに従って、４つの標的ＣＤＲの１つ（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、又はＬＣＤＲ３）にインフレーム終止コドンを挿入することにより、別途のライブラリー鋳型のための４つの別途のファージミドを作り出した。これは、変異のプロセスが非効率的であるので、変異していないファージミドがライブラリー中に優位になることを消去するために実装された。変異誘発のＫｕｎｋｅｌ法（Ｋｕｎｋｅｌ，Ｔ．Ａ．，Ｐｒｏｃ　Ｎａｔｌ　Ａｃａｄ　Ｓｃｉ　Ｕ　Ｓ　Ａ，１９８５，８２（２）：４８８－９２）を用いて、４つのランダム化されたＣＤＲライブラリーのそれぞれを生成した。終止コドンを改変された（デオキシウラシル含有１本鎖ＤＮＡ）ｄＵ－ｓｓＤＮＡファージミド鋳型と、各ライブラリーのそれぞれの標的ＣＤＲ内の選択されたアミノ酸位置においてランダム化されたオリゴヌクレオチドとを用いた。総体的な理論上の多様性を限定するために、かつあらゆるクローンがセレクション中のファージプール中に存在するであろうということを保証するために、標的アミノ酸位置の数はＣＤＲ当たり５つに制限された。ランダム化のために標的化すべきアミノ酸位置の選択は、生殖系列に対する４１ｃ配列類似性の分析、類似の配列を有する抗体とのバイオインフォマティクスに基づく比較に基づいた。ランダム化ＣＤＲライブラリーの多様性を最大化するために、ＮＮＫコドンを各変異したＣＤＲ位置に用いた。ＮＮＫコドン（ここで、各文字はデオキシヌクレオシド三リン酸の混合物を表す。Ｎ＝アデノシン（Ａ）／シチジン（Ｃ）／グアノシン（Ｇ）／チミジン（Ｔ）、及びＫ＝Ｇ／Ｔ）は、２０個の標準アミノ酸のいずれかをコードする３２個のコドンのランダム化された混合物である。Ｋｕｎｋｅｌ変異誘発の第１ステップのために、ＣＤＲ上に終止コドンを含有する４つの４１ｃファージミドを、別途にＥ．ｃｏｌｉ株ＣＪ２３６にトランスフォーメーションした。各ライブラリー鋳型について、ファージをＣＪ２３６細胞から産生し、ｄＵ－ｓｓＤＮＡをファージから精製した。上の原理に基づいて設計されたランダム化されたオリゴヌクレオチドプールを、ライブラリーのそれぞれのｄＵ－ｓｓＤＮＡ鋳型とアニーリングし、次に、相補鎖のＤＮＡポリメラーゼ合成及びライゲーションをして、共有結合的に閉じた環状ＤＮＡライブラリー（ＣＣＣ－ＤＮＡ）を作り出した。ライブラリーをトランスフォーメーションされたＥ．

ｃｏｌｉからの２４個のユニークなコロニーをシーケンシングすることにより、ライブラリー品質を評価した。各ライブラリーは、７２及び８５％の間の親のものでない組み換えオープンリーディングフレームを含有した。それから、ライブラリーのそれぞれのＦａｂ発現ファージを、トランスフォーメーションされたＥ．ｃｏｌｉ　ＥＲ２７３８細胞から産生した。各ライブラリーの多様性は５．３Ｅ＋０８及び１．４Ｅ＋０９の間であり、これは理論上のライブラリー多様性の１６～４２倍であると計算された。

【１４２７】

それから、ファージライブラリーのそれぞれを、Ｈｉｓ－ＳＵＭＯ－Ｆｎ１４タンパク質コーティングプレートへの結合について「パニング」した。Ｆｎ１４コーティングプレートに結合したままのファージを酸で溶出し、Ｅ．ｃｏｌｉに感染させることにより増やした。これは、翻って、続いてのパニングラウンドのためのより多くのファージを産生した。より高親和性の４１ｃバリアントを発現するファージを選択するために、このプロセスを、減少して行く量のＨｉｓ－ＳＵＭＯ－Ｆｎ１４タンパク質によってコーティングされたプレート上で、増大して行く洗浄回数によって３回繰り返した。各ラウンドからのファージを、Ｈｉｓ－ＳＵＭＯ－Ｆｎ１４への結合の特異性についてＥＬＩＳＡによりスクリーニングし、Ｈｉｓ－ＳＵＭＯタンパク質単独又はウシ血清アルブミン（ＢＳＡ）への非特異的結合についてカウンタースクリーニングした。各ラウンドは、Ｈｉｓ－ＳＵＭＯ－Ｆｎ１４特異的結合については増大したＥＬＩＳＡシグナルを有するが、非Ｆｎ１４タンパク質についてはＥＬＩＳＡシグナルを有さないか又はほとんど有さないファージプールを産生した。

【１４２８】

パニングのラウンド４からのファージを用いてＥ．ｃｏｌｉを感染させ、個々のコロニーからの抗体可変領域をシーケンシングした。親和性成熟の最初の試みから、ラウンド４ファージからのシーケンシングデータの分析は、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３ライブラリーがそれらのそれぞれの変異ＣＤＲ内に無数の多様な配列を含有し、ＨＣＤＲ３ライブラリーは親のもの又はほぼ親のものである配列を含有するということを示した。

【１４２９】

シーケンシングされたファージミドに感染した細菌上清中のＦａｂの定量後に、抗原への各Ｆａｂの相対的結合親和性を測定した。上清中に放出されたＦａｂタンパク質の量をＥＬＩＳＡにより定量し、抗原への各Ｆａｂの相対的結合親和性を、Ｈｉｓ－ＳＵＭＯ－Ｆｎ１４コーティングプレート上でのタイトレーションによるＥＬＩＳＡによって測定した。ＦａｂクローンのＦｎ１４への結合を、同じＥＬＩＳＡプレート上での並行的なアッセイによって親の４１ｃ　Ｆａｂの結合と比較した。多数のクローンは、Ｈｉｓ－ＳＵＭＯ－Ｆｎ１４に対して、親の４１ｃ　Ｆａｂと同等に近い結合を示したが、クローンのいずれも親の４１ｃに対して相対的に増強された結合を実証しなかった。

【１４３０】

ランダム化されたライブラリーからより高親和性の４１ｃ　Ｆａｂを見いだす第２の試みは、先にスクリーニングされた４つのライブラリーから単一のより高い多様性のライブラリーを作り出すことにより着手された。この新たなハイブリッドライブラリーは、オーバーラップＰＣＲを用いて、先にパニングされた３つの個々のＶＨライブラリーＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、及びＨＣＤＲ３（ラウンド３又はラウンド４パニングから）のそれぞれのランダム化されたＣＤＲ部分を、オーバーラップＰＣＲ　ＶＨライブラリーを用いて単一のハイブリッドへと組み合わせることによって作り出された。３つのパニングされたＶＨライブラリーのそれぞれからのランダム化されたＣＤＲを、いくらかのフランキングするフレームワークと併せて、ＰＣＲにより個々に増幅した。それから、全ての３つからの精製されたＰＣＲ産物を単一のオーバーラップＰＣＲ反応へと組み合わせた。これは、全てのランダム化されたＣＤＲを、全ての３つのＣＤＲをランダム化された単一ＶＨライブラリーへと融合させた。このハイブリッドＶＨライブラリーＤＮＡを、ラウンド３パニングからのＬＣＤＲ３軽鎖ライブラリーにサブクローニングした。４つのＣＤＲ（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、及びＬＣＤＲ３）をランダム化されたもたらされたライブ

ラリーを用いて新たなファージを産生し、続いて、複数の高ストリンジェンシー洗浄条件を並行的に用いて、これらをＦｎ１４結合についてパニングした。ライブラリーファージを、高（１００ｐＭ）又は低（１０ｐＭ）濃度のＨｉｓ－ＳＵＭＯ－Ｆｎ１４でコーティングされたプレートに３７℃で１．５時間曝露し、これの後に、プレートを１０回洗浄した。それから、プレートを、０．５μＭ可溶性Ｈｉｓ－ＳＵＭＯ－Ｆｎ１４タンパク質の追加あり又はなしで、洗浄緩衝液中で３７℃において４時間又は１８時間どちらかでインキュベーションした。最終洗浄後に、プレートに結合したファージを溶出し、前の通り増やした。得られたパニングされたライブラリーファージを、同じパニング方法にもう２回曝露した。

【１４３１】

最終パニング後に残ったファージを限界希釈によりクローニングし、拡大培養した。この第２の試みから、ラウンド２又はラウンド３パニングファージどちらかに感染した多数のＥ．ｃｏｌｉクローンを単離した。

【１４３２】

これらのライブラリーから生成したファージを、固相媒体に結合した組み換えＨｉｓ－ＳＵＭＯ－Ｆｎ１４タンパク質によるパニングによりスクリーニングした。高親和性４１ｃバリアントを濃縮し、増強された抗原結合を有するクローンを選択した。

【１４３３】

親和性成熟Ｆａｂクローンの選択

親和性成熟Ｆａｂクローンを、親の４１ｃよりも高いＦｎ１４に対する親和性についてスクリーニングした。個々のクローンから分泌されたＦａｂを、ＥＬＩＳＡによりＦｎ１４コーティングプレートへの結合タイトレーションについてアッセイした。クローンを比較するために、Ｆａｂタンパク質を各クローンについて定量し、２つのレプリケートの抗原結合ＥＬＩＳＡタイトレーションを先に記載されている通り行った。しかしながら、１つのプレートは標準的な洗浄条件を用いて洗浄し、レプリケートプレートは３７℃におけるよりストリンジェントな１．５時間の洗浄ステップインキュベーションによって洗浄した。Ｆａｂクローンを、およそ１ｎＭのＦａｂで測定されたこれらの抗原結合ＥＬＩＳＡのそれぞれにおける相対的シグナルを比較することによりランク付けした。親の組み換え４１ｃ　Ｆａｂのそれに類似か又はより多大な結合を有する１０個のＦａｂクローンを、さらなる分析のために選択した。

【１４３４】

組み換えＦａｂタンパク質をファージに感染したＥ．ｃｏｌｉから抽出し、対応するＶＨ及びＶＬをＳａｎｇｅｒシーケンシングにより決定した（データは示さない）。これらの１０個のクローンからのＦａｂを含有するクルードな細菌上清を、シグナルプラスモン共鳴（ＳＰＲ）によって、相対的なオフレート（Ｋｄ）について、Ｈｉｓ－ＳＵＭＯ－Ｆｎ１４コーティングチップ上で分析した（データは示さない）。上位７つを、完全マウスＩｇＧ１（Ｄ２６５Ａ）カッパ抗体へと再フォーマットし、哺乳類細胞から発現し、精製した。

【１４３５】

親和性成熟クローンＲ３５Ｂ９のセレクション

選択された抗体を、生物物理学的特性、Ｂｉａｃｏｒｅにおける結合親和性、並びにインビトロのアンタゴニスト及びアゴニスト機能アッセイにおける活性について分析した。下の例１３においてより詳細に論じられる通り、生物物理学的特性、ｈＦｎ１４に対する増大した親和性（表８及び９並びに図５及び６を参照）、及びインビトロの細胞に基づくアッセイにおける性能（図１０並びに図１１Ａ、１１Ｂ、及び１１Ｃを参照）に基づいて、クローンＲ３５Ｂ９を４１ｃのリード親和性成熟バージョンとして選択し、ＶＨ及びＶＬバリアントの生成に用いた。

【１４３６】

クローンＲ３５Ｂ９のＶＨ及びＶＬアミノ酸配列はそれぞれ配列番号５０及び５２によって示される（下の表１８を参照）。インビトロの細胞に基づくアッセイにおけるＦｎ１

４に対するその親和性及びその性能を評価することによって、丸ごとのマウスＩｇＧ１（Ｄ２６５Ａ）カッパＲ３５Ｂ９抗体を親のクローン４１ｃ及び抗Ｆｎ１４抗体ＣＲＣＢＴ－０６－００２と比較した。

【１４３７】

クローンＲ３５Ｂ９の抗体産生及び配列分析を、上の例２及び３に記載されている通り行った。

【１４３８】

Ｒ３５Ｂ９のＶＨ、ＶＬ、及びＣＤＲのアミノ酸配列が下の表１８にまとめられている。

【１４３９】

【表５９】

表18　　Ｒ３５Ｂ９のＶＨ、ＶＬ、及びＣＤＲのアミノ酸配列

VH	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKAS GYIFQDYNMHWVKQSHGKSLEWIG SINPRNGWTNYNQKFKGKATLTVN KSSRSAYMEFRSLTSEDSAVYYCAS SGWFTYWGQGTLVTVSA（配列番号５０）	VL	DVVMTQTPLTLSVAIGQPASISCKSS QSLLNSAGKTYLNWLLQRPGQSPKR LIYLVSQLDSGVPDRFTGSGSGTDFT LKISRVEAEDLGVYYCWQGTFYPWT FGGGTKLEIK（配列番号５２）
HCDR1	GYIFQDYNMH（配列番号１２２）	LCDR1	KSSQSLLNSAGKTYLN（配列番号１２７）
HCDR2	SINPRNGWTNYNQKFKG（配列番号１２３）	LCDR2	LVSQLDS（配列番号１２８）
HCDR3	SGWFTY（配列番号１２１）	LCDR3	WQGTFYPWT（配列番号１３０）

【１４４０】

親の４１ｃ抗体及び親和性成熟クローンＲ３５Ｂ９を下の表１９で比較している。示されている通り、親和性成熟は、２つのクローン間で異なる５つのＶＨアミノ酸：Ｔ２８Ｉ、Ｔ３０Ｑ、Ｙ５０Ｓ、Ｎ５４Ｒ、Ｇ５７Ｗ（ＨＣＤＲ１及びＨＣＤＲ２）、並びに２つのＶＬアミノ酸変化Ｈ９８Ｆ及びＦ９９Ｙ（ＬＣＤＲ３）をもたらした。

【１４４１】

【表６０】

表19　　４１ｃ及びＲ３５Ｂ９の比較

名称	目的	重ベクターＩＤ	軽ベクターＩＤ	HCDR1	HCDR2	LCDR3
４１ｃ（マウス）	親	A291	A290	--T-T-----	Y---N--G---------	----HF---
Ｒ３５Ｂ９（マウス）	親和性成熟	A402	A403	--I-Q-----	S---R--W---------	----FY---

【１４４２】

例５－Ｒ３５Ｂ９バリアントの生成

当業者に公知のオーバーラップＰＣＲ法を用いて特定のコドンにおいてｃＤＮＡを変異させることによって、Ｒ３５Ｂ９のＶＨ及びＶＬのアミノ酸配列バリアントを作り出した。簡潔には、可変領域ｃＤＮＡを、所望のコドン置換を含有するプライマーを用いたオーバーラップＰＣＲにより増幅した。変異した可変配列を、先に記載されている通り所望のアイソタイプの抗体発現ベクター上にクローニングした。これらのバリアントは、２つのクローン間で異なる７つの（７）アミノ酸位置のそれぞれにおいて、４１ｃに見いだされるものとＲ３５Ｂ９において見いだされるものとの間で、アミノ酸アイデンティティを個々に又は組み合わせで切り替えることによって設計された。Ｒ３５Ｂ９に特異的なアミノ酸は、ＶＨアミノ酸の位置２８のイソロイシン（Ｉｓｏ２８）、位置３０のグルタミン（Ｇｌｎ３０）、位置５０のセリン（Ｓｅｒ５０）、位置５４のアルギニン（Ａｒｇ５４）、及び位置５７のトリプトファン（Ｔｒｐ５７）、並びにＶＬアミノ酸の位置９８のフェニルアラニン（Ｐｈｅ９８）及び位置９９のチロシン（Ｔｙｒ９９）からなる。

【１４４３】

Ｒ３５Ｂ９及びそのバリアントのＶＨ及びＶＬヌクレオチド及びアミノ酸配列が下の表２０に示されている。

【１４４４】

【表６１】

表20-1　Ｒ３５Ｂ９　ＶＨ及びＶＬ並びにバリアントのヌクレオチド及びアミノ酸配列

説明	配列（配列番号）
R35B9-VH	GAGGTGCAGCTGCAGCAAAGCGGCCCGGAGCTGGTGAAACCG GGTGCGAGCGTTAAAATGAGCTGCAAGGCGAGCGGTTACATTT TTCAGGATTATAATATGCATTGGGTTAAACAGAGCCACGGTAA AAGCCTGGAGTGGATCGGCTCTATTAATCCGCGTAATGGTTGG ACCAACTATAACCAAAAGTTCAAAGGCAAGGCGACCCTGACC GTGAACAAGAGCAGCCGTAGCGCGTACATGGAGTTTCGTAGCC TGACCAGCGAAGATAGCGCGGTTTACTATTGCGCGTCTTCGGG GTGGTTCACGTATTGGGGTCAAGGCACCCTGGTGACCGTTAGC GCG （配列番号４９）
R35B9-VH	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYIFQDYNMHWVKQSHGK SLEWIGSINPRNGWTNYNQKFKGKATLTVNKSSRSAYMEFRSLT SEDSAVYYCASSGWFTYWGQGTLVTVSA（配列番号５０）
R35B9-VL	GACGTGGTTATGACCCAAACCCCGCTGACCCTGAGCGTGGCGA TTGGTCAGCCGGCGAGCATTAGCTGCAAGAGCAGCCAAAGCCT GCTGAACAGCGCGGGTAAAACCTACCTGAACTGGCTGCTGCAG CGTCCGGGTCAAAGCCCGAAGCGTCTGATCTATCTGGTGAGCC AGCTGGACAGCGGTGTGCCGGACCGTTTCACCGGTAGCGGTAG CGGCACCGACTTTACCCTGAAAATTAGCCGTGTGGAGGCGGAA GATCTGGGTGTTTACTATTGCTGGCAAGGTACTTTTTATCCGTG GACCTTTGGTGGCGGTACCAAGCTGGAGATCAAA（配列番号５１）
R35B9-VL	DVVMTQTPLTLSVAIGQPASISCKSSQSLLNSAGKTYLNWLLQRP GQSPKRLIYLVSQLDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGV YYCWQGTFYPWTFGGGTKLEIK（配列番号５２）
R35B9(Y50G57)-VH	GAGGTGCAGCTGCAGCAAAGCGGCCCGGAGCTGGTGAAACCG GGTGCGAGCGTTAAAATGAGCTGCAAGGCGAGCGGTTACATTT TTCAGGATTATAATATGCATTGGGTTAAACAGAGCCACGGTAA AAGCCTGGAGTGGATCGGCTaTATTAATCCGCGTAATGGTgGG ACCAACTATAACCAAAAGTTCAAAGGCAAGGCGACCCTGACC GTGAACAAGAGCAGCCGTAGCGCGTACATGGAGTTTCGTAGCC TGACCAGCGAAGATAGCGCGGTTTACTATTGCGCGTCTTCGGG GTGGTTCACGTATTGGGGTCAAGGCACCCTGGTGACCGTTAGC GCG （配列番号５３）
R35B9(Y50G57)-VH	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYIFQDYNMHWVKQSHGK SLEWIGYINPRNGGTNYNQKFKGKATLTVNKSSRSAYMEFRSLT SEDSAVYYCASSGWFTYWGQGTLVTVSA（配列番号５４）
R35B9(Y50A56G57)-VH	GAGGTGCAGCTGCAGCAAAGCGGCCCGGAGCTGGTGAAACCG GGTGCGAGCGTTAAAATGAGCTGCAAGGCGAGCGGTTACATTT TTCAGGATTATAATATGCATTGGGTTAAACAGAGCCACGGTAA AAGCCTGGAGTGGATCGGCTaTATTAATCCGCGTAATgccGGGA CCAACTATAACCAAAAGTTCAAAGGCAAGGCGACCCTGACCG TGAACAAGAGCAGCCGTAGCGCGTACATGGAGTTTCGTAGCCT GACCAGCGAAGATAGCGCGGTTTACTATTGCGCGTCTTCGGGG

【１４４５】

【表６２】

表20-2

説明	配列（配列番号）
	TGGTTCACGTATTGGGGTCAAGGCACCCTGGTGACCGTTAGCG CG（配列番号５５）
R35B9(Y50A56G57)-VH	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYIFQDYNMHWVKQSHGK SLEWIGYINPRNAGTNYNQKFKGKATLTVNKSSRSAYMEFRSLT SEDSAVYYCASSGWFTYWGQGTLVTVSA（配列番号５６）
R35B9(H98)-VL	GACGTGGTTATGACCCAAACCCCGCTGACCCTGAGCGTGGCGA TTGGTCAGCCGGCGAGCATTAGCTGCAAGAGCAGCCAAAGCCT GCTGAACAGCGCGGGTAAAACCTACCTGAACTGGCTGCTGCAG CGTCCGGGTCAAAGCCCGAAGCGTCTGATCTATCTGGTGAGCC AGCTGGACAGCGGTGTGCCGGACCGTTTCACCGGTAGCGGTAG CGGCACCGACTTTACCCTGAAAATTAGCCGTGTGGAGGCGGAA GATCTGGGTGTTTACTATTGCTGGCAAGGTACTcaTTATCCGTG GACCTTTGGTGGCGGTACCAAGCTGGAGATCAAA（配列番号５７）
R35B9(H98)-VL	DVVMTQTPLTLSVAIGQPASISCKSSQSLLNSAGKTYLNWLLQRP GQSPKRLIYLVSQLDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGV YYCWQGTHYPWTFGGGTKLEIK（配列番号５８）
R35B9(A56)-VH	GAGGTGCAGCTGCAGCAAAGCGGCCCGGAGCTGGTGAAACCG GGTGCGAGCGTTAAAATGAGCTGCAAGGCGAGCGGTTACATTT TTCAGGATTATAATATGCATTGGGTTAAACAGAGCCACGGTAA AAGCCTGGAGTGGATCGGCTCTATTAATCCGCGTAATGcTTGG ACCAACTATAACCAAAAGTTCAAAGGCAAGGCGACCCTGACC GTGAACAAGAGCAGCCGTAGCGCGTACATGGAGTTTCGTAGCC TGACCAGCGAAGATAGCGCGGTTTACTATTGCGCGTCTTCGGG GTGGTTCACGTATTGGGGTCAAGGCACCCTGGTGACCGTTAGC GCG（配列番号５９）
R35B9(A56)-VH	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYIFQDYNMHWVKQSHGK SLEWIGSINPRNAWTNYNQKFKGKATLTVNKSSRSAYMEFRSLT SEDSAVYYCASSGWFTYWGQGTLVTVSA（配列番号６０）
R35B9(Y50)-VH	GAGGTGCAGCTGCAGCAAAGCGGCCCGGAGCTGGTGAAACCG GGTGCGAGCGTTAAAATGAGCTGCAAGGCGAGCGGTTACATTT TTCAGGATTATAATATGCATTGGGTTAAACAGAGCCACGGTAA AAGCCTGGAGTGGATCGGCTaTATTAATCCGCGTAATGGTTGG ACCAACTATAACCAAAAGTTCAAAGGCAAGGCGACCCTGACC GTGAACAAGAGCAGCCGTAGCGCGTACATGGAGTTTCGTAGCC TGACCAGCGAAGATAGCGCGGTTTACTATTGCGCGTCTTCGGG GTGGTTCACGTATTGGGGTCAAGGCACCCTGGTGACCGTTAGC GCG（配列番号１８０）
R35B9(Y50)-VH	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYIFQDYNMHWVKQSHGK SLEWIGYINPRNGWTNYNQKFKGKATLTVNKSSRSAYMEFRSLT SEDSAVYYCASSGWFTYWGQGTLVTVSA（配列番号１８１）
R35B9(F99)-VL	GACGTGGTTATGACCCAAACCCCGCTGACCCTGAGCGTGGCGATTGGT CAGCCGGCGAGCATTAGCTGCAAGAGCAGCCAAAGCCTGCTGAACAG

【１４４６】

【表６３】

表20-3

説明	配列（配列番号）
	CGCGGGTAAAACCTACCTGAACTGGCTGCTGCAGCGTCCGGGTCAAA GCCCGAAGCGTCTGATCTATCTGGTGAGCCAGCTGGACAGCGGTGTGC CGGACCGTTTCACCGGTAGCGGTAGCGGCACCGACTTTACCCTGAAAA TTAGCCGTGTGGAGGCGGAAGATCTGGGTGTTTACTATTGCTGGCAAG GTACTTTTTtTCCGTGGACCTTTGGTGGCGGTACCAAGCTGGAGATCAA A（配列番号１９９）
R35B9(F99)-VL	DVVMTQTPLTLSVAIGQPASISCKSSQSLLNSAGKTYLNWLLQRP GQSPKRLIYLVSQLDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGV YYCWQGTFFPWTFGGGTKLEIK（配列番号２００）

【１４４７】

ＲＳ３５Ｂ９及びそのバリアントのＶＨ、ＶＬ、及びＣＤＲアミノ酸配列は、下の表１、表２、及び表３にもまたまとめられている（図２０、図２１、及び図２２も参照）。全ＲＳ３５Ｂ９　ＶＨ配列は表１に示され（配列番号５０）、置換を含有するＨＣＤＲ１及びＨＣＤＲ２のアミノ酸配列は表３に示されている（それぞれ配列番号１２２及び１２３）。全ＲＳ３５Ｂ９　ＶＬ配列は表１に示され（配列番号５２）、置換を含有するＬＣＤＲ３のアミノ酸配列は表２に示されている（配列番号１３０）。これら７つのアミノ酸のそれぞれを、個々に又は組み合わせで、親の４１ｃのアイデンティティへと、具体的には、４１ｃ特異的ＶＨアミノ酸の位置２８のスレオニン（Ｔｈｒ２８）、位置３０のスレオニン（Ｔｈｒ３０）、位置５０のチロシン（Ｔｙｒ５０）、位置５４のアスパラギン（Ａｓｎ５４）、若しくは位置５７のグリシン（Ｇｌｙ５７）、又は４１ｃ特異的ＶＬアミノ酸の位置９８のヒスチジン（Ｈｉｓ９８）若しくは位置９９のフェニルアラニン（Ｐｈｅ９９）へと復帰させた。完全長４１ｃのＶＨ及びＶＬアミノ酸配列は表１に示され（それぞれ配列番号３５及び４０）、４１ｃのＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３配列は表３（配列番号１１９及び１２０）及び表２（配列番号１２９）に示されている。

【１４４８】

【表６４】

表1-1 Ｆｎ１４アンタゴニストモノクローナル抗体のマウスＶＨ及びＶＬアミノ酸配列

ＶＨ　名称 （重ベクターＩＤ）	可変配列 （配列番号）
41c (A291)	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYNMHWVKQSHGK SLEWIGYINPNNGGTNYNQKFKGKATLTVNKSSRSAYMEFRSLTS EDSAVYYCASSGWFTYWGQGTLVTVSA（配列番号３５）
42d	EVQLLQSGPELVKPVASVKMSCKASGYTFTDYNIHWVKQSHGKS LEWIGYINPNNGVTGYNQKFRGKATLTVNRSSNTAYMDLRSLTSE DSAVYYCTRRYGDYVHAMDCWGQGTSVTVSS（配列番号４４）
R35B9 (A402, A451)	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYIFQDYNMHWVKQSHGKS LEWIGSINPRNGWTNYNQKFKGKATLTVNKSSRSAYMEFRSLTSE DSAVYYCASSGWFTYWGQGTLVTVSA（配列番号５０）
R35B9(Y50G57) (A448, A474)	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYIFQDYNMHWVKQSHGKS LEWIGYINPRNGGTNYNQKFKGKATLTVNKSSRSAYMEFRSLTSE DSAVYYCASSGWFTYWGQGTLVTVSA（配列番号５４）
R35B9(A56) (A486)	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYIFQDYNMHWVKQSHGKS LEWIGSINPRNAWTNYNQKFKGKATLTVNKSSRSAYMEFRSLTSE DSAVYYCASSGWFTYWGQGTLVTVSA（配列番号６０）
R35B9(Y50A56G57) (A490)	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYIFQDYNMHWVKQSHGKS LEWIGYINPRNAGTNYNQKFKGKATLTVNKSSRSAYMEFRSLTSE DSAVYYCASSGWFTYWGQGTLVTVSA（配列番号５６）
R35B9(Y50) (A437)	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYIFQDYNMHWVKQSHGKS LEWIGYINPRNGWTNYNQKFKGKATLTVNKSSRSAYMEFRSLTSE DSAVYYCASSGWFTYWGQGTLVTVSA（配列番号１８１）

【１４４９】

【表６５】

表1-2

ＶＨ　名称 （軽ベクターＩＤ）	可変配列 （配列番号）
41c (A290)	DVVMTQTPLTLSVAIGQPASISCKSSQSLLNSAGKTYLNWLLQRP GQSPKRLIYLVSQLDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVY YCWQGTHFPWTFGGGTKLEIK（配列番号４０）
42d	DIQMTQSPSSLSASLGERVSLTCRASQDIGSRLNWLQQEPDGTIKR LIYATSSLDSGVPKRFSGSRSGSDYSLTISSLESEDFVDYYCLQYA SSPYTFGGGTKLEIK（配列番号４８）
R35B9 (A403, A452)	DVVMTQTPLTLSVAIGQPASISCKSSQSLLNSAGKTYLNWLLQRP GQSPKRLIYLVSQLDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVY YCWQGTFYPWTFGGGTKLEIK（配列番号５２）
R35B9(H98) (A439)	DVVMTQTPLTLSVAIGQPASISCKSSQSLLNSAGKTYLNWLLQRP GQSPKRLIYLVSQLDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVY YCWQGTHYPWTFGGGTKLEIK（配列番号５８）

【１４５０】

【表６６】

表2-1　対応する配列番号を有するフレームワーク及びＣＤＲ配列へと分解されたＶＬアミノ酸配列

名称 （軽ベクターＩＤ）	Ｌ－ＦＲ１	ＬＣＤＲ１（Ｋａｂａｔ）	Ｌ－ＦＲ２	ＬＣＤＲ２（Ｋａｂａｔ）	Ｌ－ＦＲ３	ＬＣＤＲ３（Ｋａｂａｔ）	Ｌ－ＦＲ４
４１ｃ　ＶＬ（Ａ２９０，Ａ３７０）マウス	ＤＶＶＭＴＱＴＰＬＴＬＳＶＡＩＧＱＰＡＳＩＳＣ（配列番号１６０）	ＫＳＳＱＳＬＬＮＳＡＧＫＴＹＬＮ（配列番号１２７）	ＷＬＬＱＲＰＧＱＳＰＫＲＬＩＹ（配列番号１６３）	ＬＶＳＱＬＤＳ（配列番号１２８）	ＧＶＰＤＲＦＴＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＫＩＳＲＶＥＡＥＤＬＧＶＹＹＣ（配列番号１６９）	ＷＱＧＴＨＦＰＷＴ（配列番号１２９）	ＦＧＧＧＴＫＬＥＩＫ（配列番号１７１）
Ｒ３５Ｂ９　ＶＬ（Ａ４０３，Ａ４５２）マウス	ＤＶＶＭＴＱＴＰＬＴＬＳＶＡＩＧＱＰＡＳＩＳＣ（配列番号１６０）	ＫＳＳＱＳＬＬＮＳＡＧＫＴＹＬＮ（配列番号１２７）	ＷＬＬＱＲＰＧＱＳＰＫＲＬＩＹ（配列番号１６３）	ＬＶＳＱＬＤＳ（配列番号１２８）	ＧＶＰＤＲＦＴＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＫＩＳＲＶＥＡＥＤＬＧＶＹＹＣ（配列番号１６９）	ＷＱＧＴＦＹＰＷＴ（配列番号１３０）	ＦＧＧＧＴＫＬＥＩＫ（配列番号１７１）
ＡＡＱ０２７００．１（Ｎ／Ａ）ヒト	ＤＶＶＭＴＱＳＰＬＳＬＰＶＴＬＧＱＰＡＳＩＳＣ（配列番号１６１）	－－－－－－－	ＷＦＱＱＲＰＧＱＳＰＲＲＬＩＹ（配列番号１６４）	－－－－－－－	ＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＫＩＳＲＶＥＡＥＤＶＧＶＹＹＣ（配列番号１７０）	－－－－－－－	ＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ（配列番号１７２）
ｈｚＲ３５Ｂ９－ＬＶ０（Ａ４６７）ヒト化	ＤＶＶＭＴＱＳＰＬＳＬＰＶＴＬＧＱＰＡＳＩＳＣ（配列番号１６１）	ＫＳＳＱＳＬＬＮＳＡＧＫＴＹＬＮ（配列番号１２７）	ＷＦＱＱＲＰＧＱＳＰＲＲＬＩＹ（配列番号１６４）	ＬＶＳＱＬＤＳ（配列番号１２８）	ＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＫＩＳＲＶＥＡＥＤＶＧＶＹＹＣ（配列番号１７０）	ＷＱＧＴＦＹＰＷＴ（配列番号１３０）	ＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ（配列番号１７２）
ｈｚＲ３５Ｂ９－ＬＶ１ａ（Ａ４６８）ヒト化	ＤＶＶＭＴＱＳＰＬＳＬＰＶＴＬＧＱＰＡＳＩＳＣ（配列番号１６１）	ＫＳＳＱＳＬＬＮＳＡＧＫＴＹＬＮ（配列番号１２７）	ＷＬＱＱＲＰＧＱＳＰＲＲＬＩＹ（配列番号１６５）	ＬＶＳＱＬＤＳ（配列番号１２８）	ＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＫＩＳＲＶＥＡＦＤＶＧＶＹＹＣ（配列番号１７０）	ＷＱＧＴＦＹＰＷＴ（配列番号１３０）	ＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ（配列番号１７２）
ｈｚＲ３５Ｂ９－ＬＶ１ｂ（Ａ４６９）ヒト化	ＤＶＶＭＴＱＳＰＬＳＬＰＶＴＬＧＱＰＡＳＩＳＣ（配列番号１６１）	ＫＳＳＱＳＬＬＮＳＡＧＫＴＹＬＮ（配列番号１２７）	ＷＦＬＱＲＰＧＱＳＰＲＲＬＩＹ（配列番号１６６）	ＬＶＳＱＬＤＳ（配列番号１２８）	ＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＫＩＳＲＶＥＡＥＤＶＧＶＹＹＣ（配列番号１７０）	ＷＱＧＴＦＹＰＷＴ（配列番号１３０）	ＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ（配列番号１７２）
ｈｚＲ３５Ｂ９－ＬＶ３ａ（Ａ４７０）ヒト化	ＤＶＶＭＴＱＳＰＬＳＬＰＶＴＩＧＱＰＡＳＩＳＣ（配列番号１６２）	ＫＳＳＱＳＬＬＮＳＡＧＫＴＹＬＮ（配列番号１２７）	ＷＦＬＱＲＰＧＱＳＰＫＲＬＩＹ（配列番号１６７）	ＬＶＳＱＬＤＳ（配列番号１２８）	ＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＫＩＳＲＶＥＡＥＤＶＧＶＹＹＣ（配列番号１７０）	ＷＱＧＴＦＹＰＷＴ（配列番号１３０）	ＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ（配列番号１７２）

【１４５１】

【表６７】

表2-2

ｈｚＲ３５Ｂ９－ＬＶ３ｂ（Ａ４７１）ヒト化	ＤＶＶＭＴＱＳＰＬＳＬＰＶＴＩＧＱＰＡＳＩＳＣ（配列番号１６２）	ＫＳＳＱＳＬＬＮＳＡＧＫＴＹＬＮ（配列番号１２７）	ＷＬＬＱＲＰＧＱＳＰＲＲＬＩＹ（配列番号１６８）	ＬＶＳＱＬＤＳ（配列番号１２８）	ＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＫＩＳＲＶＥＡＥＤＶＧＶＹＹＣ（配列番号１７０）	ＷＱＧＴＦＹＰＷＴ（配列番号１３０）	ＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ（配列番号１７２）
ｈｚＲ３５Ｂ９－ＬＶ４（Ａ４７２）ヒト化	ＤＶＶＭＴＱＳＰＬＳＬＰＶＴＩＧＱＰＡＳＩＳＣ（配列番号１６２）	ＫＳＳＱＳＬＬＮＳＡＧＫＴＹＬＮ（配列番号１２７）	ＷＬＬＱＲＰＧＱＳＰＫＲＬＩＹ（配列番号１６３）	ＬＶＳＱＬＤＳ（配列番号１２８）	ＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＫＩＳＲＶＥＡＥＤＶＧＶＹＹＣ（配列番号１７０）	ＷＱＧＴＦＹＰＷＴ（配列番号１３０）	ＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ（配列番号１７２）
ｈｚＲ３５Ｂ９－ＬＶ５（Ａ４７３）ヒト化	ＤＶＶＭＴＱＳＰＬＳＬＰＶＴＩＧＱＰＡＳＩＳＣ（配列番号１６２）	ＫＳＳＱＳＬＬＮＳＡＧＫＴＹＬＮ（配列番号１２７）	ＷＬＬＱＲＰＧＱＳＰＫＲＬＩＹ（配列番号１６３）	ＬＶＳＱＬＤＳ（配列番号１２８）	ＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＫＩＳＲＶＥＡＥＤＶＧＶＹＹＣ（配列番号１７０）	ＷＱＧＴＦＹＰＷＴ（配列番号１３０）	ＦＧＧＧＴＫＬＥＩＫ（配列番号１７１）
ｈｚＲ３５Ｂ９（Ｈ９８）－ＬＶ１ａ（Ａ５１８）ヒト化	ＤＶＶＭＴＱＳＰＬＳＬＰＶＴＬＧＱＰＡＳＩＳＣ（配列番号１６１）	ＫＳＳＱＳＬＬＮＳＡＧＫＴＹＬＮ（配列番号１２７）	ＷＬＱＱＲＰＧＱＳＰＲＲＬＩＹ（配列番号１６５）	ＬＶＳＱＬＤＳ（配列番号１２８）	ＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＫＩＳＲＶＥＡＥＤＶＧＶＹＹＣ（配列番号１７０）	ＷＱＧＴＨＹＰＷＴ（配列番号１３１）	ＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ（配列番号１７２）
ｈｚＲ３５Ｂ９（Ａ５６）－ＬＶ２ａ（Ａ６５１）ヒト化	ＤＶＶＭＴＱＳＰＬＳＬＰＶＴＬＧＱＰＡＳＩＳＣ（配列番号１６１）	ＫＳＳＱＳＬＬＮＳＡＧＫＴＹＬＮ（配列番号１２７）	ＷＬＱＱＲＰＧＱＳＰＲＲＧＩＹ（配列番号２５２）	ＬＶＳＱＬＤＳ（配列番号１２８）	ＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＫＩＳＲＶＥＡＥＤＶＧＶＹＹＣ（配列番号１７０）	ＷＱＧＴＦＹＰＷＴ（配列番号１３０）	ＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ（配列番号１７２）
ｈｚＲ３５Ｂ９（Ａ５６）－ＬＶ２ｂ（Ａ６５２）ヒト化	ＤＶＶＭＴＱＳＰＬＳＬＰＶＴＬＧＱＰＡＳＩＳＣ（配列番号１６１）	ＫＳＳＱＳＬＬＮＳＡＧＫＴＹＬＮ（配列番号１２７）	ＷＬＱＱＲＰＧＱＳＰＲＲＬＡＹ（配列番号２５３）	ＬＶＳＱＬＤＳ（配列番号１２８）	ＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＫＩＳＲＶＥＡＥＤＶＧＶＹＹＣ（配列番号１７０）	ＷＱＧＴＦＹＰＷＴ（配列番号１３０）	ＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ（配列番号１７２）
ｈｚＲ３５Ｂ９（Ａ５６）－ＬＶ２ｃ（Ａ６５３）ヒト化	ＤＶＶＭＴＱＳＰＬＳＬＰＶＴＬＧＱＰＡＳＩＳＣ（配列番号１６１）	ＫＳＳＱＳＬＬＮＳＡＧＫＴＹＬＮ（配列番号１２７）	ＷＬＱＱＲＰＧＱＳＰＲＲＬＩＹ（配列番号１６５）	ＬＶＳＥＬＤＳ（配列番号２５５）	ＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＫＩＳＲＶＥＡＥＤＶＧＶＹＹＣ（配列番号１７０）	ＷＱＧＴＦＹＰＷＴ（配列番号１３０）	ＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ（配列番号１７２）
ｈｚＲ３５Ｂ９（Ａ５６）－ＬＶ２ｄ（Ａ６５４）ヒト化	ＤＶＶＭＴＱＳＰＬＳＬＰＶＴＬＧＱＰＡＳＩＳＣ（配列番号１６１）	ＫＳＳＱＳＬＬＮＳＡＧＫＴＹＬＮ（配列番号１２７）	ＷＬＱＱＲＰＧＱＳＰＲＲＬＩＹ（配列番号１６５）	ＬＶＳＱＬＤＤ（配列番号２５４）	ＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＫＩＳＲＶＥＡＥＤＶＧＶＹＹＣ（配列番号１７０）	ＷＱＧＴＦＹＰＷＴ（配列番号１３０）	ＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ（配列番号１７２）
ｈｚＲ３５Ｂ９（Ａ５６）－ＬＶ２ｆ（Ａ６５６）ヒト化	ＤＶＶＭＴＱＳＰＬＳＬＰＶＴＬＧＱＰＡＳＩＳＣ（配列番号１６１）	ＫＳＳＱＳＬＬＮＳＡＧＫＴＹＬＮ（配列番号１２７）	ＷＬＱＱＲＰＧＱＳＰＲＲＬＩＹ（配列番号１６５）	ＬＶＡＱＬＤＳ（配列番号２５６）	ＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＫＩＳＲＶＥＡＥＤＶＧＶＹＹＣ（配列番号１７０）	ＷＱＧＴＦＹＰＷＴ（配列番号１３０）	ＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ（配列番号１７２）

【１４５２】

【表６８】

表3-1 対応する配列番号を有するフレームワーク及びCDR配列へと分離されたVHアミノ酸配列

名称（重ペクター[D]欄	H-FR1	H-CDR1（Chothia）	H-FR2	H-CDR2（Kabat）	H-FR3	H-CDR3（Kabat）	H-FR4
41c VH（A291, A369）マウス	EVQLLQQSGPELVKPGASVKMSCK AS（配列番号132）	GYTFTDYNMH（配列番号119）	WVKQSHGKSLEWIG（配列番号138）	YINPNNGGTNYNQKFKG（配列番号120）	KATLTVNKSSRSAYMEFRSLTSEDS AVYYCAS（配列番号145）	SGWFTY（配列番号121）	WGQGTLVTVSA（配列番号158）
R35B9 VH（A402, マウス	EVQLLQQSGPELVKPGASVKMSCK AS（配列番号132）	GYIFQDYNMH（配列番号122）	WVKQSHGKSLEWIG（配列番号138）	SINPRNGWTNYNQKFKG（配列番号123）	KATLTVNKSSRSAYMEFRSLTSEDS AVYYCAS（配列番号145）	SGWFTY（配列番号121）	WGQGTLVTVSA（配列番号158）
R35B9（Y50）VH（A437）マウス	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCK AS（配列番号132）	GYIFQDYNMH（配列番号122）	WVKQSHGKSLEWIG（配列番号138）	YINPRNGWTNYNQKFKG（配列番号149）	KATLTVNKSSRSAYMEFRSLTSEDS AVYYCAS（配列番号145）	SGWFTY（配列番号121）	WGQGTLVTVSA（配列番号158）
R35B9（Y50G57）VH（A448, A474）マウス	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCK AS（配列番号132）	GYIFQDYNMH（配列番号122）	WVKQSHGKSLEWIG（配列番号138）	YINPRNGGTNYNQKFKG（配列番号125）	KATLTVNKSSRSAYMEFRSLTSEDS AVYYCAS（配列番号145）	SGWFTY（配列番号121）	WGQGTLVTVSA（配列番号158）
hSGH1（1）（N／A）ヒト抗型	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK AS（配列番号133）	------	WVRQAPGQGLEWMG（配列番号173）	------	RVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDT AVYYCAR（配列番号174）	------	WGQGTLVTVSS（配列番号159）
hzR35B9-HV0（A700）ヒト化	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK AS（配列番号133）	GYIFQDYNMH（配列番号122）	WVRQAPGQGLEWMG（配列番号173）	SINPRNGWTNYNQKFKG（配列番号123）	RVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDT AVYYCAR（配列番号174）	SGWFTY（配列番号121）	WGQGTLVTVSS（配列番号159）
hzR35B9-HV5a（A454）ヒト化	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK AS（配列番号133）	GYIFQDYNMH（配列番号122）	WVRQAPGQGLEWIG（配列番号139）	SINPRNGWTNYNQKFKG（配列番号123）	RATITADTSTSTAYMELSSLRSEDT AVYYCAS（配列番号146）	SGWFTY（配列番号121）	WGQGTLVTVSS（配列番号159）
hzR35B9-HV5b（A455）ヒト化	QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCK AS（配列番号134）	GYIFQDYNMH（配列番号122）	WVRQAHGQGLEWMG（配列番号140）	SINPRNGWTNYNQKFKG（配列番号123）	RVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDT AVYYCAS（配列番号147）	SGWFTY（配列番号121）	WGQGTLVTVSS（配列番号159）
hzR35B9-HV6a（A456）ヒト化	QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCK AS（配列番号134）	GYIFQDYNMH（配列番号122）	WVRQAHGQSLEWMG（配列番号141）	SINPRNGWTNYNQKFKG（配列番号123）	RVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDT AVYYCAS（配列番号147）	SGWFTY（配列番号121）	WGQGTLVTVSS（配列番号159）
hzR35B9-HV6b（A457）ヒト化	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK AS（配列番号133）	GYIFQDYNMH（配列番号122）	WVRQAHGQGLEWIG（配列番号142）	SINPRNGWTNYNQKFKG（配列番号123）	RATITADKSTSTAYMELSSLRSEDT AVYYCAR（配列番号148）	SGWFTY（配列番号121）	WGQGTLVTVSS（配列番号159）
hzR35B9-HV6c（A458）ヒト化	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK AS（配列番号133）	GYIFQDYNMH（配列番号122）	WVRQAHGQGLEWIG（配列番号142）	SINPRNGWTNYNQKFKG（配列番号123）	RATITADTSTSTAYMELSSLRSEDT AVYYCAS（配列番号146）	SGWFTY（配列番号121）	WGQGTLVTVSS（配列番号159）

【１４５３】

【表６９】

表3-2

hzR3589-HV7a (A459)ヒト化	QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCK (配列番号134)	GYIFQDYNMH (配列番号122)	WVRQAHGQSLEWMG (配列番号141)	SINPRNGWTNYNQKFKG (配列番号123)	RVTITADTSTRTAYMELSSLRSEDT (配列番号150)	SGWFTY (配列番号121)	WGQGTLVTVSS (配列番号159)
hzR3589-HV7b (A460)ヒト化	QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCK (配列番号134)	GYIFQDYNMH (配列番号122)	WVRQAHGQGLEWMG (配列番号140)	SINPRNGWTNYNQKFKG (配列番号123)	RVTITADKSTRTAYMELSSLRSEDT (配列番号151)	SGWFTY (配列番号121)	WGQGTLVTVSS (配列番号159)
hzR3589-HV7c (A461)ヒト化	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK (配列番号133)	GYIFQDYNMH (配列番号122)	WVKQAPGQGLEWIG (配列番号143)	SINPRNGWTNYNQKFKG (配列番号123)	KATITADTSTSTAYMELSSLRSEDT (配列番号152)	SGWFTY (配列番号121)	WGQGTLVTVSS (配列番号159)
hzR3589-HV9a (A462)ヒト化	QVQLVQSGAEVKKPGASVKMSCK (配列番号135)	GYIFQDYNMH (配列番号122)	WVRQAPGQGLEWIG (配列番号139)	SINPRNGWTNYNQKFKG (配列番号123)	RATLTVDTSTSTAYMEFSSLRSEDT (配列番号153)	SGWFTY (配列番号121)	WGQGTLVTVSS (配列番号159)
hzR3589-HV9b (A463)ヒト化	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK (配列番号139)	GYIFQDYNMH (配列番号122)	WVKQAHGQSLEWIG (配列番号144)	SINPRNGWTNYNQKFKG (配列番号123)	RATITADTSTSTAYMEFSSLRSEDT (配列番号154)	SGWFTY (配列番号121)	WGQGTLVTVSS (配列番号159)
hzR3589-HV10 (A464)ヒト化	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK (配列番号139)	GYIFQDYNMH (配列番号122)	WVRQAHGQGLEWIG (配列番号142)	SINPRNGWTNYNQKFKG (配列番号123)	KATITADKSTRTAYMEPSSLRSEDT (配列番号155)	SGWFTY (配列番号121)	WGQGTLVTVSS (配列番号159)
hzR3589-HV11 (A465)ヒト化	QVQLVQSGPEVVKPGASVKVSCK (配列番号136)	GYIFQDYNMH (配列番号122)	WVRQAHGQSLEWMG (配列番号141)	SINPRNGWTNYNQKFKG (配列番号123)	RATITVDKSTRTAYMELSSLRSEDT (配列番号156)	SGWFTY (配列番号121)	WGQGTLVTVSS (配列番号159)
hzR3589-HV18 (A466)ヒト化	EVQLVQSGPEVVKPGASVKMSCK (配列番号137)	GYIFQDYNMH (配列番号122)	WVKQAHGQSLEWIG (配列番号144)	SINPRNGWTNYNQKFKG (配列番号123)	KATLTVDKSTRTAYMEFSSLRSEDT (配列番号157)	SGWFTY (配列番号121)	WGQGTLVTVSS (配列番号159)
hzR3589(A56)-HV11 (A512)ヒト化	QVQLVQSGPEVVKPGASVKVSCK (配列番号136)	GYIFQDYNMH (配列番号122)	WVRQAHGQSLEWMG (配列番号141)	SINPRNAWTNYNQKFKG (配列番号124)	RATITVDKSTRTAYMELSSLRSEDT (配列番号156)	SGWFTY (配列番号121)	WGQGTLVTVSS (配列番号159)
hzR3589(Y50A5 6S,H76(A5 13))ヒト化	QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCK (配列番号134)	GYIFQDYNMH (配列番号122)	WVRQAHGQGLEWMG (配列番号140)	YINPRNAGTNYNQKFKG (配列番号126)	RVTITADKSTRTAYMELSSLRSEDT (配列番号151)	SGWFTY (配列番号121)	WGQGTLVTVSS (配列番号159)
hzR3589(A56)-HV7c (A553)ヒト化	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK (配列番号133)	GYIFQDYNMH (配列番号122)	WVKQAPGQGLEWIG (配列番号143)	SINPRNAWTNYNQKFKG (配列番号124)	KATITADTSTSTAYMELSSLRSEDT (配列番号152)	SGWFTY (配列番号121)	WGQGTLVTVSS (配列番号159)
hzR3589(A56)-HV12a (A631)ヒト化	QVQLVQSGPEVVKPGASVKVSCK (配列番号136)	GYIFQDYNMH (配列番号122)	WVRQADGQSLEWMG (配列番号240)	SINPRNAWTNYNQKFKG (配列番号124)	RATITVDKSTRTAYMELSSLRSEDT (配列番号156)	SGWFTY (配列番号121)	WGQGTLVTVSS (配列番号159)

【１４５４】

【表７０】

表3-3

hzR35B9(A56)-HV12b(A632)	QVQLVQSGPEVVKPGASVKVSC KAS(配列番号136)	GYIFQDYNMH(配列番号122)	WVRQAPGQSLEWMG(配列番号241)	SINPRNAWTNYNQKFKG(配列番号124)	RATITVDKSTRTAYMELSSLRSED TAVYYCAS(配列番号156)	SGWFTY(配列番号121)	WGQGTLVTVSS(配列番号159)
hzR35B9(A56)-HV13a(A633)	QVQLVQSGPEVVKPGASVKVSC KAS(配列番号136)	GYIFQDYNMH(配列番号122)	WVREAHGQSLEWMG(配列番号242)	SINPRNAWTNYNQKFKG(配列番号124)	RATITVDKSTRTAYMELSSLRSED TAVYYCAS(配列番号156)	SGWFTY(配列番号121)	WGQGTLVTVSS(配列番号159)
hzR35B9(A56)-HV13b(A634)	QVQLVQSGPEVVKPGASVKVSC KAS(配列番号136)	GYIFQDYNMH(配列番号122)	WVRQAHGQSLEWMG(配列番号141)	SINPRNAWTNYNQKFGG(配列番号247)	RATITVDKSTRTAYMELSSLRSED TAVYYCAS(配列番号156)	SGWFTY(配列番号121)	WGQGTLVTVSS(配列番号159)
hzR35B9(A56)-HV13d(A635)	QVQLVQSGPEVVKPGASVKVSC KAS(配列番号136)	GYIFQDYNMH(配列番号122)	WGRQAHGQSLEWMG(配列番号243)	SINPRNAWTNYNQKFKG(配列番号124)	RATITVDKSTRTAYMELSSLRSED TAVYYCAS(配列番号156)	SGWFTY(配列番号121)	WGQGTLVTVSS(配列番号159)
hzR35B9(A56)-HV13f(A638)	QVQLVQSGPEVVKPGASVKVSC KAS(配列番号136)	GYIFQDYNMH(配列番号122)	WVKQAHGQSLEWMG(配列番号141)	SINPRNAWTNYNDKFKG(配列番号249)	RATITVDKSTRTAYMELSSLRSED TAVYYCAS(配列番号156)	SGWFTY(配列番号121)	WGQGTLVTVSS(配列番号159)
hzR35B9(A56)-HV13g(A639)	QVQLVQSGPEVVKPGASVKVSC KAS(配列番号136)	GYIFQDYNMH(配列番号122)	WVRQAHGDSLEWMG(配列番号244)	SINPRNAWTNYNQKFKG(配列番号124)	RATITVDKSTRTAYMELSSLRSED TAVYYCAS(配列番号156)	SGWFTY(配列番号121)	WGQGTLVTVSS(配列番号159)
hzR35B9(A56)-HV16(A641)ヒト化	QVQLQQSGPEVVKPGASVKVSC KAS(配列番号238)	GYIFQDYNMH(配列番号122)	WVKQAHGQSLEWMG(配列番号245)	SINPRNAWTNYNQKFKG(配列番号124)	KATLTVDKSTRTAYMELSSLRSED TAVYYCAS(配列番号251)	SGWFTY(配列番号121)	WGQGTLVTVSS(配列番号159)
hzR35B9(A56)-HV17a(A642)ヒト化	QVQLQQSGPEVVKPGASVKVSC KAS(配列番号238)	GYIFQDYNMH(配列番号122)	WVKQGHGQSLEWMG(配列番号246)	SINPRNAWTNYNQKFKG(配列番号124)	KATLTVDKSTRTAYMELSSLRSED TAVYYCAS(配列番号251)	SGWFTY(配列番号121)	WGQGTLVTVSS(配列番号159)
hzR35B9(A56)-HV17b(A643)ヒト化	QVQLQQSGPEVVKPGASVKVSC KAS(配列番号238)	GYIFQDYNMH(配列番号122)	WVKQAHGQSLEWMG(配列番号245)	SINPRNAWTNYNQKFHG(配列番号250)	KATLTVDKSTRTAYMELSSLRSED TAVYYCAS(配列番号251)	SGWFTY(配列番号121)	WGQGTLVTVSS(配列番号159)
hzR35B9(A56)-HV17d(A645)ヒト化	QVQLQQSGPEVVKPGASVKVSC KAS(配列番号238)	GYIFQDYNMH(配列番号122)	WVKQAHGQSLEWMG(配列番号245)	SINPRNAWTNYNQKFDG(配列番号248)	KATLTVDKSTRTAYMELSSLRSED TAVYYCAS(配列番号251)	SGWFTY(配列番号121)	WGQGTLVTVSS(配列番号159)
hzR35B9(A56)-HV17g(A648)ヒト化	QVQLQQSGPEVVKPGASVKVSC KAS(配列番号238)	GYIFQDYNMH(配列番号122)	WVKQAHGQSLEWMG(配列番号245)	SINPRNAWTNYNDKFKG(配列番号249)	KATLTVDKSTRTAYMELSSLRSED TAVYYCAS(配列番号251)	SGWFTY(配列番号121)	WGQGTLVTVSS(配列番号159)
hzR35B9(A56)-HV17i(A650)ヒト化	QVQLQQSGPEVAKPGASVKVSC KAS(配列番号239)	GYIFQDYNMH(配列番号122)	WVKQAHGQSLEWMG(配列番号245)	SINPRNAWTNYNQKFKG(配列番号124)	KATLTVDKSTRTAYMELSSLRSED TAVYYCAS(配列番号251)	SGWFTY(配列番号121)	WGQGTLVTVSS(配列番号159)

【１４５５】

上に記載されている方法を用いて、種々の４１ｃ及びＲ３５Ｂ９由来のＶＨ及びＶＬアミノ酸同一性を含有する重鎖及び軽鎖の種々の組み合わせによって、丸ごとの抗体を産生した。例示的な抗体は下の表２１に列挙される。これらの抗体バリアントを結合親和性及び／又はインビトロ機能活性について試験した。

【１４５６】

【表７１】

表21　　Ｒ３５Ｂ３９バリアント

名称	目的	重ベクターＩＤ	軽ベクターＩＤ	CDR-H	CDR-L
４１ｃ（マウス）	親	A291	A290	41c	41c
Ｒ３５Ｂ９（マウス）	親和性成熟	A402	A403	R35B9	R35B9
A448/A403	バリアント（ｍｏ）	A448	A403	R35B9(Y50G57)	R35B9
A428/A403	バリアント（ｍｏ）	A428	A403	R35B9(G57)	R35B9
A437/A403	バリアント（ｍｏ）	A437	A403	R35B9(Y50)	R35B9
A402/A440	バリアント（ｍｏ）	A402	A440	R35B9	R35B9(F99)
A402/A439	バリアント（ｍｏ）	A402	A439	R35B9	R35B9(H98)
A402/A290	バリアント（ｍｏ）	A402	A290	R35B9	41c
A448/A439	バリアント（ｍｏ）	A448	A439	R35B9(Y50G57)	R35B9(H98)
A437/A290	バリアント（ｍｏ）	A437	A290	R35B9(Y50)	41c
A448/A290	バリアント（ｍｏ）	A448	A290	R35B9(Y50G57)	41c
A428/A290	バリアント（ｍｏ）	A428	A290	R35B9(G57)	41c
A291/A403	バリアント（ｍｏ）	A291	A403	41c	R35B9
A436/A403	バリアント（ｍｏ）	A436	A403	R35B9(T30)	R35B9
A438/A403	バリアント（ｍｏ）	A438	A403	R35B9(N54)	R35B9
A291/A449	バリアント（ｍｏ）	A291	A449	41c	41C(R101)
A435/A403	バリアント（ｍｏ）	A435	A403	R35B9(T28)	R35B9
A450/A290	バリアント（ｍｏ）	A450	A290	41C(R28Q30R54)	41c

【１４５７】

結果として、３つのＣＤＲ置換バリアントが選択された：　ＨＣＤＲ２内のＲ３５Ｂ９ＶＨアミノ酸位置５０及び５７がそれぞれ４１ｃチロシン（Ｔｙｒ）及びグリシン（Ｇｌｙ）に復帰した、Ｒ３５Ｂ９（Ｙ５０Ｇ５７）　ＶＨ（ＶＨアミノ酸配列は表１に示されている。配列番号５４）；ＨＣＤＲ２内のＲ３５Ｂ９　ＶＨアミノ酸位置５０が４１ｃアミノ酸チロシン（Ｔｙｒ）に復帰した、Ｒ３５Ｂ９（Ｙ５０）　ＶＨ（アミノ酸配列は表１に示されている。配列番号１８１）；及びＲ３５Ｂ９　ＶＬ　ＬＣＤＲ３アミノ酸位置９８が４１ｃアミノ酸ヒスチジン（Ｈｉｓ）に復帰した、Ｒ３５Ｂ９（Ｈ９８）ＶＬ（アミノ酸配列は表１に示されている。配列番号５８）。

【１４５８】

３つの丸ごとのマウスＩｇＧ１（Ｄ２６５Ａ）カッパ抗体クローンを、これらのバリアント重鎖又は軽鎖可変配列を用いて産生した（表２１の太字体の抗体Ａ４４８／Ａ４３９、Ａ４３７／Ａ２９０、及びＡ４４８／Ａ２９０を参照）。具体的には、抗体Ａ４４８／Ａ２９０及びＡ４４８／Ａ４３９は、それぞれ４１ｃ　ＶＬ（Ａ２９０）（配列番号４０）を含有する軽鎖又はＲ３５Ｂ９（Ｈ９８）　ＶＬ（Ａ４３９）（配列番号５８）を含有する軽鎖の軽鎖と組み合わせられたＲ３５Ｂ９（Ｙ５０Ｇ５７）　ＶＨ（Ａ４４８）（配列番号５４）を含有する重鎖を発現することにより産生された。抗体Ａ４３７／Ａ２９０は、４１ｃ　ＶＬ（Ａ２９０）（配列番号４０）を含有する軽鎖の軽鎖と組み合わせられたＲ３５Ｂ９（Ｙ５０）　ＶＨ（Ａ４３７）（配列番号１８１）を含有する重鎖を発現することにより産生された。もたらされた精製抗体を、インビトロアッセイにおいて結合及び機能活性について試験した。

【１４５９】

例６－Ｒ３５Ｂ９バリアントの機能評価

抗Ｆｎ１４　ｍＡｂ　Ｒ３５Ｂ９最適化クローンは、ＴＷＥＡＫにより誘導されるＩＬ－８発現に拮抗する

最適化クローンを、ＨＲＭＣにおいてＴＷＥＡＫにより誘導されるＩＬ－８放出を阻害するそれらの能力についてアッセイした。ＨＲＭＣを、０．８３２５ｎＭの抗Ｆｎ１４又はアイソタイプ対照ｍＡｂと３０分間インキュベーションし、それから、ｒｈＴＷＥＡＫ

を２５０ｎｇ／ｍＬでウェルに２４ｈ追加した。上清を採取し、ＩＬ－８　ＥＬＩＳＡキットを用いてＩＬ－８について試験した。試験された全ての最適化クローン（Ａ４３７／Ａ２９０、Ａ４４８／Ａ２９０、及びＡ４４８／Ａ４３９）は、０．１２５μｇ／ｍＬ（０．８３３ｎＭ）の抗体濃度においては、Ｒ３５Ｂ９と類似のレベルでかつＣＲＣＢＴ－０６－００２及びＩＴＥＭ－４と比較して優れたレベルで、ＴＷＥＡＫにより誘導されるＩＬ－８を阻害する能力を保持した（図１２を参照）。

【１４６０】

抗Ｆｎ１４　ｍＡｂ　Ｒ３５Ｂ９最適化クローンは、ＴＷＥＡＫにより誘導されるＩＬ－８発現を作動させない

最適化Ｒ３５Ｂ９クローン（すなわち、Ａ４３７／Ａ２９０、Ａ４４８／Ａ２９０、及びＡ４４８／Ａ４３９）を、ＨＲＭＣにおけるアゴニスト活性についてもまた試験した。全ての３つの最適化クローンは、試験された最も高い濃度である４０μｇ／ｍＬ（２６６ｎＭ）もの高いｍＡｂ濃度において、検出可能なアゴニスト活性（ＩＬ－８放出）を示さなかった（図１６Ａ及び図１６Ｂを参照）。先に観察された通り、ＩＴＥＭ－４は、より高いｍＡｂ濃度において用量依存的なアゴニスト活性を実証する（図１６Ａを参照）。

【１４６１】

抗Ｆｎ１４　ｍＡｂ　Ｒ３５Ｂ９最適化クローンは、ＴＷＥＡＫにより誘導されるＩＣＡＭ－１発現に拮抗する

線維化メディエータを阻害する最適化クローンの能力を決定するために、それらを、ＨＲＭＣ上のＴＷＥＡＫにより誘導されるＩＣＡＭ－１上方制御を阻害するそれらの能力について試験した。ＩＣＡＭ－１発現アッセイを、最適化クローンの３つＡ４３７／Ａ２９０、Ａ４４８／Ａ２９０、及びＡ４４８／Ａ４３９の追加によって繰り返した。簡潔には、ＨＲＭＣを、培地単独と又は様々な濃度の抗Ｆｎ１４若しくはアイソタイプ対照ｍＡｂと３０分間インキュベーションし、それから、ｒｈＴＷＥＡＫ（２５０ｎｇ／ｍＬ）あり又はなしの培地を細胞に２４時間追加した。細胞をトリプシンで解離させ、表面ＩＣＡＭ－１発現について染色した。表面のＩＣＡＭ－１発現の強度は、生細胞でゲーティングした、フローサイトメーター（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ　Ｆｏｒｔｅｓｓａ）を用いて測定した。

【１４６２】

結果は、最適化クローンが、Ｒ３５Ｂ９と類似の程度に表面ＩＣＡＭ－１のＴＷＥＡＫにより誘導される上方制御を阻害することができるということと、これらのクローンの３つ全てが、ＣＲＣＢＴ－０６－００２及びＩＴＥＭ－４よりも良好にこの上方制御を阻害することができるということとを実証している（図１９及び表１２）。

【１４６３】

【表７２】

表12

抗Ｆｎ１４　Ｒ３５Ｂ９最適化クローンは、ＨＲＭＣ上のＴＷＥＡＫにより誘導されるＩＣＡＭ－１発現に拮抗する

	mAb (0.1 μg/mL)	ICAM-1 MFI*
250 ng/mL rhTWEAK	41c	13,107
	R35B9	5,828
	A437/A290	5,112
	A448/A290	6,429
	A448/A439	5,484
	ITEM-4	9,620
	CRCBT	11,785
	mIgG1	33,254
	mIgG2b	34,696

（ＭＦＩ＊＝平均蛍光強度）

【１４６４】

例７－Ｒ３５Ｂ９　ＶＨ内の不都合な配列の除去

上に記載されているクローンＡ４４８／Ａ２９０及びＡ４４８／Ａ４３９、並びにＲ３５Ｂ９を選んで、重鎖ＣＤＲ２に位置する潜在的脱アミド化部位の消去及びヒト化に進んだ。特に、グリシン残基がアスパラギンのカルボキシ側に結合している例えばＡｓｎ－Ｇｌｙ（ＮＧ）のときには、抗体ＣＤＲ内のアスパラギン残基は脱アミド化又は異性化事象を受けやすいことが公知である（Ｃｈｅｌｉｕｓ，Ｄ．，ｅｔ　ａｌ．，Ａｎａｌ　Ｃｈｅｍ，２００５，７７（１８）：６００４－１１；Ｓｙｄｏｗ，Ｊ．Ｆ．，ｅｔ　ａｌ．，ＰＬｏＳ　Ｏｎｅ，２０１４，９（６）：１００７３６）。かかるＮＧ配列は、４１ｃ及びＲ３５Ｂ９のＨＣＤＲ２では位置５５～５６に存在する。抗原結合を保持しながら、アスパラギン又はグリシン位置どちらかにおける他のアミノ酸による置換が可能であるかどうかを決定するために、３つのバリアントを生成した。Ｒ３５Ｂ９重鎖内において、それぞれＱ５５又はＤ５５により表される位置５５のグルタミン若しくはアスパラギン酸どちらかを置換するか、又は位置５６のアラニン（Ａ５６）を置換し、それから、１アミノ酸置換のそれぞれを含有するそれぞれのマウス抗体を産生した。

【１４６５】

Ｂｉａｃｏｒｅ分析に基づいて、抗体Ａ４８６／Ａ４５２に含有されるＲ３５Ｂ９（Ａ５６）ＶＨの単一の置換（ＶＨ及びＶＬアミノ酸配列はそれぞれ配列番号６０及び５２によって示される。表１）は、最も良好な結合親和性を保持するということが決定された（下の表４を参照）。それゆえに、このＡ５６置換を、Ｒ３５Ｂ９（Ｙ５０Ｇ５７）ＶＨ（Ａ４４８）（ヌクレオチド配列番号５３及びアミノ酸配列番号５４によって示される）を包含するいくつかのＲ３５Ｂ９抗体バリアントに導入し、Ｒ３５Ｂ９（Ｙ５０Ａ５６Ｇ５７）ＶＨ（Ａ４９０）を作り出した（ヌクレオチド配列番号５５、アミノ酸配列番号５６によって示される。表１）。これを用いて、Ｒ３５Ｂ９（Ｙ５０Ａ５６Ｇ５７）ＶＨ（Ａ４９０）重鎖をＲ３５Ｂ９　ＶＬ軽鎖（Ａ４５２）と共に含有するキメラマウス－ヒトＩｇＧ４ヌルカッパ抗体Ａ４９０／Ａ４５２をもまた産生した（表１に示されている。配列番号５２）。

【１４６６】

【表７３】

表4　脱アミド化固定Ｒ３５Ｂ９（Ａ５６）　ｍＡｂのヒトＦｎ１４への結合動態

	Ｈｉｓ－Ｓｕｍｏ－ｈｕＦｎ１４濃度範囲０．１１１ｎＭ～９ｎＭ			
抗Ｆｎ１４	kd (1/s)	ka (1/Ms)	(KD)	Rmax
R35B9 (A451/A452)	9.938E-04	7525000	0.1321nM	31.85
R35B9 (A56) (A486/A452)	3.541E-04	4961000	71.38pM	61.16

【１４６７】

例８－Ｒ３５Ｂ９のヒト化

ヒト抗体フレームワーク領域（ＦＲ）の選択

まとめてｈｚＲ３５Ｂ９抗体と言われるヒト化Ｒ３５Ｂ９バリアント抗体を、配列相同性及び免疫原性リスク評価に基づき、種々のＶＬ及びＶＨアミノ酸配列を用いて設計した。

【１４６８】

最初に、Ｒ３５Ｂ９抗体ＣＤＲのアミノ酸配列のグラフティングに好適な公知ヒト抗体フレームワーク領域（ＦＲ）のアミノ酸を選択するために、ＢＬＡＳＴＰデータベース（Ｔｈｅ　Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｃｅｎｔｅｒ　ｆｏｒ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ）を用いて、Ｒ３５Ｂ９抗体のＶＬ及びＶＨ　ＦＲのアミノ酸配列に対する高い相同性を有するヒト抗体ＦＲのアミノ酸配列を検索した。ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＡＡＱ０２７００．１（免疫グロブリンκ軽鎖可変領域、部分的）及びＰＩＲアクセッション番号ＰＮ０４４４（Ｉｇ重鎖Ｖ領域前駆体、ヒト（断片））によって示されるＦＲのアミノ酸配列は、Ｒ３５Ｂ９抗体のＶＬ及びＶＨのＦＲのアミノ酸配列に対して最も高い相同性を有した。

【１４６９】

免疫原性リスク予測を、Ｅｐｉｂａｓｅ　Ｉｎ　Ｓｉｌｉｃｏ　Ｓｅｒｖｉｃｅｓ　ｆｏｒ　Ｂｉｏｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ（Ｌｏｎｚａ、バーゼル、スイス）を用いて実行した。ＣＤＲを上のＶＨのＦＲ配列にグラフティングすることにより得られる配列の予測される免疫原性リスクは、有意な減少を有さなかった。よって、Ｋａｂａｔ　ｅｔ　ａｌ．Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ　ｏｆ　Ｐｒｏｔｅｉｎｓ　ｏｆ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，ＵＳ　Ｄｅｐｔ．Ｈｅａｌｔｈ　ａｎｄ　Ｈｕｍａｎ　Ｓｅｒｖｉｃｅｓ（１９９１）により報告されたヒトＦＲコンセンサス配列との相同性を比較した。ｈＳＧＨＩはＲ３５Ｂ９抗体のＶＨ内のＦＲに対して最も高い相同性を有した。そこで、我々はそれからＣＤＲをｈＳＧＨＩ上に移植することを調べた。コンセンサス配列を用いたときに、ｈＳＧＨＩを用いた予測される免疫原性リスクは、ＰＮ０４４４を用いるよりも好ましかった。

【１４７０】

ヒト化ｈｚＲ３５Ｂ９　ＨＶ０及びｈｚＲ３５Ｂ９　ＬＶ０の生成

従って、それぞれ配列番号１２７、１２８、及び１３０によって示されるＲ３５Ｂ９のＶＬのＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、及びＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（Ｋａｂａｔにより定められる）を、ＡＡＱ０２７００．１　ＦＲのアミノ酸配列上の適当な位置にグラフティングして、表２及び６に示される通りｈｚＲ３５Ｂ９　ＬＶ０（配列番号９２）を設計した。

【１４７１】

それぞれ配列番号１２２，１２３、及び１２１によって示されるＲ３５Ｂ９のＶＨのＨＣＤＲ１（Ｃｈｏｔｈｉａ及びＫａｂａｔの定義の組み合わせにより包摂される配列からなる）（Ａｌ－Ｌａｚｉｋａｎｉ，Ｂ．，Ｊ　Ｍｏｌ　Ｂｉｏｌ，１９９７，２７３（４）：９２７－４８）、ＨＣＤＲ２、及びＨＣＤＲ３（Ｋａｂａｔにより定められる）のアミノ酸配列を、表３及び６に示されている通りｈｚＲ３５Ｂ９　ＨＶ０（配列番号１７９）を設計するためにｈＳＧＨＩ　ＦＲのアミノ酸配列の適当な位置にグラフティングした。

Ｆｎ１４に対する増大した親和性に要求されるＲ３５Ｂ９　ＶＨ上のアミノ酸置換の２つ、イソロイシン２８（Ｉｓｏ２８）及びグルタミン３０（Ｇｌｎ３０）は、Ｋａｂａｔにより定められるＨＣＤＲ１の外側に見いだされるが、Ｃｈｏｔｈｉａにより定められるＨＣＤＲ１に包含されるので、ＶＨ内のＣＤＲ定義のこの混合物をヒト化の際に用いた。この理由から、我々がＨＣＤＲ１と見なすアミノ酸配列全体を包摂するように、我々はＣｈｏｔｈｉａ及びＫａｂａｔのＨＣＤＲ１定義の組み合わせを用いる。

【１４７２】

ヒト化ｈｚＲ３５Ｂ９　ＨＶ０及びｈｚＲ３５Ｂ９　ＬＶ０のバリアントの生成

げっ歯類由来抗体のＣＤＲのアミノ酸配列をヒト抗体のＦＲのアミノ酸配列に単にグラフティングすることにより得られるヒト化抗体は、多くの場合に、縮減された結合活性を見せる。直接的なＣＤＲグラフティングのかかる限定を克服するためには、マウスとヒトとの間で異なり、かつ抗体の結合活性に影響すると見なされるＦＲアミノ酸残基が、ヒトからげっ歯類配列へと改変され得る。抗体の結合活性に影響すると見なされるＦＲアミノ酸残基を、下に記載されている通り同定し、改変した。設計されたｈｚＲ３５Ｂ９　ＬＶ０及びｈｚＲ３５Ｂ９　ＨＶ０をそれぞれＶＬ及びＶＨに有する抗体は、ｈｚＲ３５Ｂ９ＬＶ０ＨＶ０抗体又は単純にｈｚＲ３５Ｂ９　ＬＶ０ＨＶ０と言われる。他のｈｚＲ３５Ｂ９抗体は同じやり方で名付けられる。

【１４７３】

コンピューターモデリングを用いて、ｈｚＲ３５Ｂ９　ＬＶ０ＨＶ０及びＲ３５Ｂ９抗体の可変領域の３次元構造を構築した（Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ　Ｓｔｕｄｉｏ、Ａｃｃｅｌｒｙｓ）。ｈｚＲ３５Ｂ９　ＬＶ０ＨＶ０のＶＬ及びＶＨ　ＦＲのアミノ酸配列において、Ｒ３５Ｂ９と異なるアミノ酸残基をＲ３５Ｂ９抗体のカウンターパートアミノ酸残基によって置換して、新たなハイブリッド配列を生成した。ｍＡｂの結合活性に影響すると予測されるアミノ酸残基を同定するために、調製されたＲ３５Ｂ９、ｈｚＲ３５Ｂ９　ＬＶ０ＨＶ０、及び続いての改変形態間において、３次元構造を生成及び比較した。この分析に基づくと、ｈｚＲ３５Ｂ９　ＬＶ０ＨＶ０可変領域の次のアミノ酸ＦＲ残基が、抗原結合部位の３次元構造を変化させ、ｍＡｂ結合活性に影響すると予測された：配列番号９２におけるＬｅｕ（１５）、Ｐｈｅ（４１）、Ｇｌｎ（４２）、Ａｒｇ（５０）、及びＶａｌ（１０９）；並びに配列番号１７９におけるＧｌｎ（１）、Ａｌａ（９）、Ｌｙｓ（１２）、Ｖａｌ（２０）、Ａｒｇ（３８）、Ｐｒｏ（４１）、Ｇｌｙ（４４）、Ｍｅｔ（４８）、Ａｒｇ（６７）、Ｖａｌ（６８）、Ｉｌｅ（７０）、Ａｌａ（７２）、Ｔｈｒ（７４）、Ｓｅｒ（７７）、Ｌｅｕ（８３）、及びＡｒｇ（９８）。

【１４７４】

これらの選択されたアミノ酸残基の少なくとも１つ以上を、Ｒ３５Ｂ９のカウンターパートアミノ酸残基によって置換して、種々の改変を有するヒト化抗体のＶＬ及びＶＨを設計した。具体的には、配列番号９２において、Ｌｅｕ（１５）をＩｌｅで、Ｐｈｅ（４１）をＬｅｕで、Ｇｌｎ（４２）をＬｅｕで、Ａｒｇ（５０）をＬｙｓで、及びＶａｌ（１０９）をＬｅｕで置換する少なくとも１つのアミノ酸改変をＶＬに導入した。このやり方で、ｈｚＲ３５Ｂ９　ＬＶ０（配列番号９２）、ＬＶ１ａ（配列番号９４）、ＬＶ１ｂ（配列番号９６）、ＬＶ３ａ（配列番号９８）、ＬＶ３ｂ（配列番号１００）、ＬＶ４（配列番号１０２）、及びＬＶ５（配列番号１０４）をｈｚＲ３５Ｂ９抗体のＶＬとして設計した。それらのそれぞれのアミノ酸配列は表６に示されている（図２４も参照）。

【１４７５】

配列番号１７９において、Ｇｌｎ（１）をＧｌｕで、Ａｌａ（９）をＰｒｏで、Ｌｙｓ（１２）をＶａｌで、Ｖａｌ（２０）をＭｅｔで、Ａｒｇ（３８）をＬｙｓで、Ｐｒｏ（４１）をＨｉｓで、Ｇｌｙ（４４）をＳｅｒで、Ｍｅｔ（４８）をＩｌｅで、Ａｒｇ（６７）をＬｙｓで、Ｖａｌ（６８）をＡｌａで、Ｉｌｅ（７０）をＬｅｕで、Ａｌａ（７２）をＶａｌで、Ｔｈｒ（７４）をＬｙｓで、Ｓｅｒ　（７７）をＡｒｇで、Ｌｅｕ（８３）をＰｈｅで、及びＡｒｇ（９８）をＳｅｒで置換する少なくとも１つのアミノ酸改変をＶＨに導入した。このやり方で、ｈｚＲ３５Ｂ９　ＨＶ０（配列番号１７９）、ＨＶ５ａ

（配列番号６６）、ＨＶ５ｂ（配列番号６８）、ＨＶ６ａ（配列番号７０）、ＨＶ６ｂ（配列番号７２）、ＨＶ６ｃ（配列番号７４）、ＨＶ７ａ（配列番号７６）、ＨＶ７ｂ（配列番号７８）、ＨＶ７ｃ（配列番号８０）、ＨＶ９ａ（配列番号８２）、ＨＶ９ｂ（配列番号８４）、ＨＶ１０（配列番号８６）、ＨＶ１１（配列番号８８）、及びＨＶ１８（配列番号９０）をｈｚＲ３５Ｂ９抗体のＶＨとして設計した。それらのそれぞれのアミノ酸配列は表６に示され、対応するヌクレオチド配列は表２２に示されている。例示的なヒト化抗体ＶＨ及びＶＬ領域のＣＤＲ及びＦＲ配列は上の表２～３に示されている。

【１４７６】

【表７４】

表6-1 対応する配列番号を有するヒト化ＶＨ及びＶＬアミノ酸配列

重ベクターＩＤ	ＶＨ　名称	ヒト化フレームワーク	可変配列
A700	hzR35B9-HV0	HV0	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFQDYNMHWVRQAPGQGLEWMGSINPRNGWTNYNQKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSGWFTYWGQGTLVTVSS（配列番号１７９）
A454	hzR35B9-HV5a	HV5a	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFQDYNMHWVRQAPGQGLEWIGSINPRNGWTNYNQKFKGRATITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASSGWFTYWGQGTLVTVSS（配列番号６６）
A455	hzR35B9-HV5b	HV5b	QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCKASGYIFQDYNMHWVRQAHGQGLEWMGSINPRNGWTNYNQKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASSGWFTYWGQGTLVTVSS（配列番号６８）
A456	hzR35B9-HV6a	HV6a	QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCKASGYIFQDYNMHWVRQAHGQSLEWMGSINPRNGWTNYNQKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASSGWFTYWGQGTLVTVSS（配列番号７０）
A457	hzR35B9-HV6b	HV6b	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFQDYNMHWVRQAHGQGLEWIGSINPRNGWTNYNQKFKGRATITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSGWFTYWGQGTLVTVSS（配列番号７２）
A458	hzR35B9-HV6c	HV6c	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFQDYNMHWVRQAHGQGLEWIGSINPRNGWTNYNQKFKGRATITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASSGWFTYWGQGTLVTVSS（配列番号７４）
A459	hzR35B9-HV7a	HV7a	QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCKASGYIFQDYNMHWVRQAHGQSLEWMGSINPRNGWTNYNQKFKGRVTITADTSTRTAYMELSSLRSEDTAVYYCASSGWFTYWGQGTLVTVSS（配列番号７６）
A460	hzR35B9-HV7b	HV7b	QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCKASGYIFQDYNMHWVRQAHGQGLEWMGSINPRNGWTNYNQKFKGRVTITADKSTRTAYMELSSLRSEDTAVYYCASSGWFTYWGQGTLVTVSS（配列番号７８）
A461	hzR35B9-HV7c	HV7c	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFQDYNMHWVKQAPGQGLEWIGSINPRNGWTNYNQKFKGKATITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASSGWFTYWGQGTLVTVSS（配列番号８０）
A462	hzR35B9-HV9a	HV9a	QVQLVQSGAEVKKPGASVKMSCKASGYIFQDYNMHWVRQAPGQGLEWIGSINPRNGWTNYNQKFKGRATLTVDTSTSTAYMEFSSLRSEDTAVYYCASSGWFTYWGQGTLVTVSS（配列番号８２）
A463	hzR35B9-HV9b	HV9b	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFQDYNMHWVKQAHGQSLEWIGSINPRNGWTNYNQKFKGRATITADTSTSTAYMEFSSLRSEDTAVYYCASSGWFTYWGQGTLVTVSS（配列番号８４）
A464	hzR35B9-HV10	HV10	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFQDYNMHWVRQAHGQGLEWIGSINPRNGWTNYNQKFKGKATITADKSTRTAYMEFSSLRSEDTAVYYCASSGWFTYWGQGTLVTVSS（配列番号８６）
A465	hzR35B9-HV11	HV11	QVQLVQSGPEVVKPGASVKVSCKASGYIFQDYNMHWVRQAHGQSLEWMGSINPRNGWTNYNQKFKGRATITVDKSTRTAYMELSSLRSEDTAVYYCASSGWFTYWGQGTLVTVSS（配列番号８８）
A466	hzR35B9-HV18	HV18	EVQLVQSGPEVVKPGASVKMSCKASGYIFQDYNMHWVKQAHGQSLEWIGSINPRNGWTNYNQKFKGKATLTVDKSTRTAYMEFSSLRSEDTAVYYCASSGWFTYWGQGTLVTVSS（配列番号９０）
A512	hzR35B9(A56)-HV11	HV11	QVQLVQSGPEVVKPGASVKVSCKASGYIFQDYNMHWVRQAHGQSLEWMGSINPR NAWTNYNQKFKGRATITVDKSTRTAYMELSSLRSEDTAVYYCASSGWFTYWGQGTLVTVSS（配列番号１０８）
A515	hzR35B9(Y50A56G57)-HV7b	HV7b	QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCKASGYIFQDYNMHWVRQAHGQGLEWMGYINPRNAGTNYNQKFKGRVTITADKSTRTAYMELSSLRSEDTAVYYCASSGWFTYWGQGTLVTVSS（配列番号１１０）
A553	hzR35B9(A56)-HV7c	HV7c	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFQDYNMHWVKQAPGQGLEWIGSINPRNAWTNYNQKFKGKATITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASSGWFTYWGQGTLVTVSS（+B1:E19配列番号１０６）

【１４７７】

【表７５】

表6-2

軽ベクターＩＤ	ＶＬ　名称	ヒト化 フレームワーク	可変配列
A467	hzR35B9-LV0	LV0	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLNSAGKTYLNWFQQRPGQSPRRLIYLVSQLDSGVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGTFYPWTFGGGTKVEIK （配列番号９２）
A468	hzR35B9-LV1a	LV1a	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLNSAGKTYLNWLQQRPGQSPRRLIYLVSQLDSGVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGTFYPWTFGGGTKVEIK （配列番号９４）
A469	hzR35B9-LV1b	LV1b	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLNSAGKTYLNWFLQRPGQSPRRLIYLVSQLDSGVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGTFYPWTFGGGTKVEIK （配列番号９６）
A470	hzR35B9-LV3a	LV3a	DVVMTQSPLSLPVTIGQPASISCKSSQSLLNSAGKTYLNWFLQRPGQSPKRLIYLVSQLDSGVPDRFSG SGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGTFYPWTFGGGTKVEIK （配列番号９８）
A471	hzR35B9-LV3b	LV3b	DVVMTQSPLSLPVTIGQPASISCKSSQSLLNSAGKTYLNWLLQRPGQSPRRLIYLVSQLDSGVPDRFSG SGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGTFYPWTFGGGTKVEIK（配列番号１００）
A472	hzR35B9-LV4	LV4	DVVMTQSPLSLPVTIGQPASISCKSSQSLLNSAGKTYLNWLLQRPGQSPKRLIYLVSQLDSGVPDRFSG SGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGTFYPWTFGGGTKVEIK（配列番号１０２）
A473	hzR35B9-LV5	LV5	DVVMTQSPLSLPVTIGQPASISCKSSQSLLNSAGKTYLNWLLQRPGQSPKRLIYLVSQLDSGVPDRFSG SGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGTFYPWTFGGGTKLEIK（配列番号１０４）
A518	hzR35B9(H98)- LV1a	LV1a	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLNSAGKTYLNWLQQRPGQSPRRLIYLVSQLDSGVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGTHYPWTFGGGTKVEIK（配列番号１１２）

【１４７８】

【表７６】

表22-1　対応する配列番号を有するヒト化ＶＨ及びＶＬヌクレオチド配列

ＶＬ名称	配列（配列番号）
hzR35B9-VH_HV5a	CAAGTGCAACTGGTGCAAAGCGGAGCTGAAGTAAAGAAGCCTGGAGCATCCGTCAAGGTAAGTTG CAAGGCTAGTGGCTATATCTTCCAGGACTATAATATGCATTGGGTACGCCAGGCTCCCGGACAAGG GCTGGAGTGGATAGGGAGCATCAATCCACGCAACGGATGGACCAACTACAATCAGAAGTTCAAAG GACGAGCAACTATCACTGCAGATACATCAACCTCCACTGCTTACATGGAATTGAGTTCCCTGCGTT CCGAAGACACCGCAGTGTACTATTGTGCCAGTTCAGGGTGGTTTACTTACTGGGGACAAGGCACAC TGGTGACCGTTTCTAGC（配列番号６５）
hzR35B9-VH_HV5b	CAAGTTCAGCTTGTCCAGAGCGGTGCTGAAGTGGTCAAACCAGGCGCAAGTGTTAAAGTTTCTTGC AAGGCATCTGGATATATTTTTCAGGACTACAACATGCACTGGGTACGACAAGCCCACGGTCAGGG ATTGGAATGGATGGGATCCATCAACCCAAGAAACGGTTGGACAAATTACAATCAAAAGTTCAAAG GCAGGGTAACAATCACCGCAGACACAAGCACCAGTACCGCTTACATGGAGCTGAGCTCTTTGAGA TCAGAGGACACTGCTGTGTACTATTGCGCATCTAGCGGGTGGTTCACTTACTGGGGACAGGGCACT CTTGTGACTGTGAGCTCT（配列番号６７）
hzR35B9-VH_HV6a	CAAGTTCAACTTGTTCAATCAGGCGCAGAAGTAGTGAAACCTGGTGCTTCTGTGAAGGTGTCATGT AAGGCCAGCGGTTATATCTTTCAGGACTACAATATGCATTGGGTTCGCCAAGCACATGGGCAGTCC CTGGAGTGGATGGGGTCTATCAATCCTCGCAATGGCTGGACCAACTATAACCAAAAGTTCAAGGG TAGGGTCACTATCACTGCTGACACATCCACCTCTACCGCCTACATGGAATTGTCATCTTTGCGCTCT GAGGACACTGCTGTGTACTATTGCGCTTCATCAGGCTGGTTCACCTATTGGGGACAGGGCACATTG GTGACTGTGTCTTCC（配列番号６９）
hzR35B9-VH_HV6b	CAAGTCCAACTGGTGCAAAGCGGAGCTGAAGTGAAGAAGCCAGGTGCCAGTGTCAAGGTATCCTG CAAGGCAAGTGGTTATATTTTCCAGGACTATAATATGCATTGGGTTAGGCAGGCACATGGACAGGG GCTCGAATGGATCGGGAGTATTAACCCACGTAATGGGTGGACTAATTACAACCAGAAGTTCAAAG GAAGGGCCACCATTACAGCCGACAAATCAACCTCAACTGCTTATATGGAGCTTAGCAGCCTGCGTT CTGAGGACACTGCTGTATACTATTGTGCCCGTTCAGGTTGGTTCACCTACTGGGGACAGGGCACTC TTGTTACAGTCAGTTCT（配列番号７１）
hzR35B9-VH_HV6c	CAGGTACAGCTCGTTCAAAGCGGTGCCGAGGTAAAAAAGCCTGGGGCCTCTGTTAAAGTTTCATGC AAGGCCTCAGGATATATCTTTCAAGACTACAACATGCATTGGGTGCGTCAGGCACATGGCCAGGG CCTCGAATGGATCGGCAGCATAAATCCACGGAACGGTTGGACCAACTACAACCAGAAATTCAAAG GAAGGGCCACTATAACCGCCGACACATCTACTTCTACCGCATACATGGAACTCTCCAGTCTCAGGT CAGAAGATACAGCCGTCTACTATTGCGCCAGTAGCGGTTGGTTTACATACTGGGGGCAAGGAACTC TCGTTACCGTGTCCAGC（配列番号７３）
hzR35B9-VH_HV7a	CAGGTACAACTGGTACAGTCTGGAGCTGAGGTGGTTAAGCCAGGGGCCAGCGTCAAAGTATCCTG TAAGGCTTCCGGCTATATCTTCCAGGACTACAATATGCACTGGGTTCGGCAAGCCCACGGACAATC TCTGGAGTGGATGGGCTCCATCAATCCCAGGAATGGATGGACCAATTACAATCAGAAGTTCAAGG GGCGAGTCACAATCACAGCTGATACAAGTACTAGAACCGCTTACATGGAGCTTTCTTCATTGAGGT CCGAGGATACAGCTGTCTACTACTGCGCTTCCTCAGGATGGTTTACTTATTGGGGTCAAGGAACTC TGGTGACAGTTAGCAGC（配列番号７５）
hzR35B9-VH_HV7b	CAAGTGCAGCTCGTTCAGTCTGGAGCCGAGGTAGTCAAGCCCGGCGCATCTGTTAAAGTCAGTTGC AAAGCTTCCGGCTATATCTTCCAGGATTACAACATGCACTGGGTCAGACAGGCTCACGGTCAAGGG CTCGAATGGATGGGAAGTATTAACCCTCGTAATGGATGGACTAACTATAACCAAAAGTTTAAGGG GAGGGTGACTATTACAGCAGATAAGTCTACTCGCACTGCCTATATGGAGCTTAGCTCACTCCGCTC CGAAGACACCGCTGTGTATTACTGTGCTAGTTCCGGGTGGTTCACCTATTGGGGGCAAGGAACTCT TGTAACAGTTTCCTCT（配列番号７７）
hzR35B9-VH_HV7c	CAAGTTCAACTGGTGCAGTCTGGCGCTGAGGTAAAAAAACCCGGCGCCTCTGTTAAAGTAAGTTGT AAAGCATCTGGGTATATCTTTCAAGATTACAACATGCACTGGGTTAAGCAGGCTCCCGGACAGGGT CTTGAGTGGATAGGGTCCATAAATCCCCGCAATGGCTGGACTAATTATAACCAAAAGTTCAAAGG AAAAGCCACCATCACAGCAGACACCAGTACATCTACCGCCTACATGGAATTGAGTTCTCTGCGGA GCGAGGATACCGCAGTCTATTACTGCGCCTCATCTGGATGGTTTACTTACTGGGGTCAGGGCACTC TGGTGACTGTTTCAAGT（配列番号７９）
hzR35B9-VH_HV9a	CAAGTTCAGCTCGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTAAAGAAACCCGGCGCATCAGTGAAGATGAGTTG TAAGGCTAGTGGTTATATATTCCAGGATTATAATATGCACTGGGTACGACAGGCTCCAGGCCAAGG GCTTGAATGGATAGGCAGCATTAACCCCCGAAACGGCTGGACTAATTACAACCAGAAATTCAAGG GACGCGCAACCCTCACTGTGGATACTTCCACATCTACTGCTTACATGGAGTTTTCATCACTCAGGT CAGAAGACACAGCAGTGTACTACTGTGCCTCCTCTGGGTGGTTCACATATTGGGGACAAGGCACAT TGGTGACAGTCTCCTCT（配列番号８１）
hzR35B9-VH_HV9b	CAGGTCCAACTGGTACAGTCCGGCGCTGAAGTAAAAAAACCAGGCGCTAGTGTCAAGGTATCATG CAAAGCAAGTGGGTATATCTTTCAGGATTATAATATGCACTGGGTAAAACAGGCTCACGGCCAATC CCTGGAGTGGATCGGTTCCATCAATCCACGGAACGGCTGGACCAACTACAACCAGAAGTTTAAGG GCCGTGCTACCATTACAGCCGACACTAGCACTAGCACAGCTTACATGGAATTCTCCTCCCTGCGAA GCGAAGACACCGCAGTGTATTACTGCGCTAGTTCCGGTTGGTTCACTTACTGGGGCCAGGGCACAC TCGTCACTGTCTCAAGC（配列番号８３）
hzR35B9-VH_HV10	CAGGTGCAACTGGTGCAATCTGGGGCAGAAGTTAAAAAACCAGGCGCTAGCGTAAAAGTTTCTTG CAAAGCAAGTGGGTACATATTCCAAGATTACAATATGCATTGGGTCAGGCAGGCCCACGGTCAGG GATTGGAGTGGATCGGCTCTATCAACCCTAGAAATGGTTGGACTAACTACAACCAGAAGTTCAAA GGAAAAGCCACCATTACCGCCGATAAATCCACCAGGACAGCCTATATGGAGTTTTCTAGCCTTCGT AGCGAAGACACCGCTGTGTATTATTGCGCTTCTAGTGGATGGTTCACTTATTGGGGTCAGGGGACC TTGGTCACTGTTAGTTCT（配列番号８５）
hzR35B9-VH_HV11	CAAGTTCAACTTGTCCAATCCGGTCCAGAAGTCGTAAAACCAGGTGCTAGTGTGAAAGTCTCATGC AAGGCTTCAGGCTACATATTTCAAGACTATAATATGCATTGGGTTAGACAGGCACACGGTCAGTCA CTGGAATGGATGGGGTCAATCAACCCTCGCAACGGATGGACAAATTACAACCAAAAGTTCAAAGG GAGAGCTACTATCACTGTCGATAAATCTACCAGAACAGCTTACATGGAGCTGAGTAGTCTGAGATC AGAGGACACCGCCGTCTACTATTGTGCTTCTTCTGGGTGGTTTACATACTGGGGGCAGGGGACACT GGTGACTGTGAGTTCT（配列番号８７）
hzR35B9-VH_HV18	GAGGTCCAACTGGTTCAAAGTGGACCAGAGGTGGTGAAACCAGGAGCTAGCGTAAAAATGAGCTG TAAGGCTTCAGGTTATATCTTTCAGGATTACAACATGCACTGGGTAAAACAAGCCCACGGCCAGTC TCTCGAATGGATTGGGTCAATCAATCCCCGAAACGGTTGGACAAACTATAATCAGAAATTCAAAG GTAAAGCAACATTGACTGTTGACAAATCAACCAGGACCGCATACATGGAGTTTTCATCCCTGCGTA GTGAAGACACTGCTGTTTACTACTGTGCTAGTTCTGGGTGGTTCACTTACTGGGGGCAGGGAACTC TTGTCACTGTTTCTTCA（配列番号８９）

【１４７９】

【表７７】

表22-2

ＶＬ名称	配列（配列番号）
hzR35B9-VL_LV0	GACGTAGTGATGACTCAGAGCCCTCTGTCACTCCCCGTCACACTGGGACAACCAGCTTCCATCTCC TGCAAGTCATCTCAATCTTTGTTGAATAGCGCAGGAAAGACATACCTGAACTGGTTCCAACAACGC CCTGGTCAAAGCCCACGCAGGCTGATCTATTTGGTAAGTCAACTGGATAGCGGAGTACCTGACCGT TTCTCTGGAAGTGGAAGTGGTACTGACTTCACCTTGAAAATCTCCAGGGTTGAAGCCGAGGACGTG GGGGTGTATTACTGTTGGCAAGGTACTTTCTACCCTTGGACTTTCGGCGGCGGTACCAAGGTAGAG ATTAAA（配列番号９１）
hzR35B9-VL_LV1a	GATGTAGTAATGACCCAGTCCCCACTTAGCTTGCCCGTTACACTCGGCCAACCCGCAAGCATATCT TGCAAATCCAGTCAGAGCCTCCTGAACTCTGCTGGAAAGACCTATCTGAATTGGCTTCAACAACGT CCCGGTCAATCCCCCAGACGACTTATCTACTTGGTAAGTCAGCTTGACTCCGGGGTTCCAGACAGG TTTTCCGGATCTGGAAGTGGAACTGATTTTACACTCAAAATTAGTCGAGTCGAGGCCGAAGACGTG GGTGTCTATTATTGCTGGCAAGGCACCTTTTATCCATGGACTTTTGGTGGGGGCACCAAGGTTGAA ATTAAG（配列番号９３）
hzR35B9-VL_LV1b	GATGTTGTGATGACACAAAGTCCTCTGAGCCTTCCAGTCACATTGGGTCAGCCTGCATCTATTAGT TGTAAGAGCAGTCAATCACTGCTGAATAGTGCCGGAAAAACATACTTGAATTGGTTCCTTCAGCGC CCAGGCCAGTCTCCTCGGCGGTTGATTTATCTTGTGTCTCAACTGGATTCTGGTGTCCCCGATAGAT TTTCAGGTTCAGGGTCAGGGACCGATTTTACACTGAAGATTTCTCGCGTCGAGGCAGAGGACGTTG GGGTTTATTACTGTTGGCAGGGAACATTTTATCCATGGACATTCGGGGGAGGAACCAAGGTAGAGA TTAAA（配列番号９５）
hzR35B9-VL_LV3a	GACGTAGTTATGACTCAGTCTCCACTCTCTCTCCCCGTGACCATTGGACAGCCTGCATCAATATCCT GCAAAAGTAGCCAGTCCTTGCTCAACTCAGCCGGTAAAACCTACCTCAACTGGTTCCTTCAGCGCC CCGGTCAGTCTCCAAAGCGTTTGATATACCTGGTGAGTCAACTCGACTCAGGTGTCCCCGATCGCT TCTCTGGGAGCGGTTCAGGCACAGATTTTACTCTCAAAATATCCAGAGTTGAAGCTGAAGACGTTG GGGTTTACTATTGCTGGCAGGGAACATTCTATCCTTGGACTTTTGGAGGAGGCACAAAGGTTGAGA TCAAG（配列番号９７）
hzR35B9-VL_LV3b	GACGTTGTAATGACCCAAAGTCCACTGTCACTTCCCGTAACCATAGGGCAACCCGCCAGCATCTCC TGCAAATCATCCCAAAGTCTTCTTAACAGTGCCGGAAAAACATACTTGAACTGGCTCTTGCAGAGG CCAGGGCAATCTCCTCGACGACTGATATACCTTGTATCCCAGTTGGATTCTGGCGTGCCCGACAGA TTCAGTGGAAGCGGATCTGGCACAGACTTTACCCTTAAAATCAGCCGCGTGGAGGCCGAGGATGTT GGAGTGTACTACTGTTGGCAAGGAACATTTTACCCTTGGACCTTTGGCGGGGGGACCAAAGTCGAG ATAAAG（配列番号９９）
hzR35B9-VL_LV4	GATGTCGTGATGACACAAAGTCCCCTGAGCTTGCCCGTAACTATTGGGCAACCAGCCTCTATCTCT TGTAAATCATCACAATCTTTGCTCAATTCTGCTGGCAAGACATACCTTAACTGGCTTTTGCAACGCC CTGGTCAAAGCCCTAAGAGATTGATTTATCTCGTCAGCCAGCTGGACTCTGGGGTCCCAGATCGCT TTAGTGGGTCAGGCTCTGGAACCGACTTCACACTGAAGATCTCCAGGGTTGAAGCCGAGGATGTAG GGGTTTATTACTGTTGGCAAGGCACCTTTTATCCCTGGACTTTTGGGGGCGGCACCAAGGTCGAAA TAAAG（配列番号１０１）
hzR35B9-VL_LV5	GATGTTGTCATGACTCAATCACCATTGAGCCTCCCCGTGACAATAGGCCAGCCTGCTTCCATTTCCT GTAAGTCAAGCCAGAGTCTGCTTAATAGTGCCGGGAAGACCTATCTGAACTGGCTCTTGCAGAGAC CAGGACAATCTCCAAAACGGTTGATCTACCTGGTCAGCCAGTTGGACAGCGGCGTTCCAGATCGAT TCAGTGGCAGTGGATCTGGAACTGATTTTACCTTGAAGATTAGTAGAGTAGAGGCAGAGGACGTG GGAGTATATTACTGCTGGCAGGGAACCTTCTACCCCTGGACCTTTGGCGGCGGCACCAAGCTCGAG ATCAAA（配列番号１０３）
hzR35B9(A56）-VH_HV7c	CAAGTTCAACTGGTGCAGTCTGGCGCTGAGGTAAAAAAACCCGGCGCCTCTGTTAAAGTAAGTTGT AAAGCATCTGGGTATATCTTTCAAGATTACAACATGCACTGGGTTAAGCAGGCTCCCGGACAGGGT CTTGAGTGGATAGGGTCCATAAATCCCCGCAATGcCTGGACTAATTATAACCAAAAGTTCAAAGGA AAAGCCACCATCACAGCAGACACCAGTACATCTACCGCCTACATGGAATTGAGTTCTCTGCGGAGC GAGGATACCGCAGTCTATTACTGCGCCTCATCTGGATGGTTTACTTACTGGGGTCAGGGCACTCTG GTGACTGTTTCAAGT（配列番号１０５）
hzR35B9(A56）-VH_HV11	CAAGTTCAACTTGTCCAATCCGGTCCAGAAGTCGTAAAACCAGGTGCTAGTGTGAAAGTCTCATGC AAGGCTTCAGGCTACATATTTCAAGACTATAATATGCATTGGGTTAGACAGGCACACGGTCAGTCA CTGGAATGGATGGGGTCAATCAACCCTCGCAACGCCTGGACAAATTACAACCAAAAGTTCAAAGG GAGAGCTACTATCACTGTCGATAAATCTACCAGAACAGCTTACATGGAGCTGAGTAGTCTGAGATC AGAGGACACCGCCGTCTACTATTGTGCTTCTTCTGGGTGGTTTACATACTGGGGGCAGGGGACACT GGTGACTGTGAGTTCT（配列番号１０７）
hzR35B9(Y50A56G57）-VH	CAAGTGCAGCTCGTTCAGTCTGGAGCCGAGGTAGTCAAGCCCGGCGCATCTGTTAAAGTCAGTTGC AAAGCTTCCGGCTATATCTTCCAGGATTACAACATGCACTGGGTCAGACAGGCTCACGGTCAAGGG CTCGAATGGATGGGAtaTATTAACCCTCGTAATGCCGGGACTAACTATAACCAAAAGTTTAAGGGG AGGGTGACTATTACAGCAGATAAGTCTACTCGCACTGCCTATATGGAGCTTAGCTCACTCCGCTCC GAAGACACCGCTGTGTATTACTGTGCTAGTTCCGGGTGGTTCACCTATTGGGGGCAAGGAACTCTT GTAACAGTTTCCTCT（配列番号１０９）
hzR35B9(H98）-VL_LV1a	GATGTAGTAATGACCCAGTCCCCACTTAGCTTGCCCGTTACACTCGGCCAACCCGCAAGCATATCT TGCAAATCCAGTCAGAGCCTCCTGAACTCTGCTGGAAAGACCTATCTGAATTGGCTTCAACAACGT CCCGGTCAATCCCCCAGACGACTTATCTACTTGGTAAGTCAGCTTGACTCCGGGGTTCCAGACAGG TTTTCCGGATCTGGAAGTGGAACTGATTTTACACTCAAAATTAGTCGAGTCGAGGCCGAAGACGTG GGTGTCTATTATTGCTGGCAAGGCACCcaTTATCCATGGACTTTTGGTGGGGGCACCAAGGTTGAAA TTAAG（配列番号１１１）

【１４８０】

例９－ヒト化抗体にＣＤＲバリエーションを導入する

Ｒ３５Ｂ９　ＶＨ及びＶＬのいくつかのヒト化フレームワークを、好まれる活性に基づいて選び、選択されたＣＤＲアミノ酸置換を導入した（表６を参照）。

【１４８１】

ｈｚＲ３５Ｂ９（Ｙ５０Ａ５６Ｇ５７）＿ＨＶ７ｂ　ＶＨ（Ａ５１５）可変領域（ヌクレオチド配列番号１０９及びアミノ酸配列番号１１０によって示される）を有する重鎖を作り出すために、３つの置換をｈｚＲ３５Ｂ９　ＨＶ７ｂ　ＶＨに導入した（位置５０のチロシン（Ｔｙｒ５０）、位置５６のアラニン（Ａｌａ５６）、及び位置５７のグリシン（

Ｇｌｙ５７）。１つの置換をｈｚＲ３５Ｂ９　ＨＶ７ｃ　ＶＨに導入して（位置５６のアラニン（Ａ５６））、ｈｚＲ３５Ｂ９（Ａ５６）＿ＨＶ７ｃ　ＶＨ（Ａ５５３）可変領域を有する重鎖を作り出した（ヌクレオチド配列番号１０５及びアミノ酸配列番号１０６によって示される）。１つの置換をｈｚＲ３５Ｂ９　ＨＶ１１　ＶＨに導入して（位置５６のアラニン（Ａ５６））、ｈｚＲ３５Ｂ９（Ａ５６）＿ＨＶ１１　ＶＨ（Ａ５１２）可変領域を有する重鎖を作り出した（ヌクレオチド配列番号１０７及びアミノ酸配列番号１０８によって示される）。

【１４８２】

１つの置換をｈｚＲ３５Ｂ９＿ＬＶ１ａ　ＶＬに導入して（位置９８のヒスチジン（Ｈ９８））、ｈｚＲ３５Ｂ９（Ｈ９８）＿ＬＶ１ａ　ＶＬ（Ａ５１８）可変領域を有する軽鎖を作り出した（ヌクレオチド配列番号１１１及びアミノ酸配列番号１１２によって示される）。

【１４８３】

これらの重鎖及び軽鎖を用いて、いくつかのヒト化抗体を産生した（表５及び６を参照）：ｈｚＲ３５Ｂ９（Ａ５６）＿ＨＶ１１　ＶＨ（Ａ５１２）（アミノ酸配列番号１０８）を含有する重鎖及びｈｚＲ３５Ｂ９＿ＬＶ１ａ　ＶＬ（Ａ４６８）（アミノ酸配列番号９４）を含有する軽鎖からなる抗体Ａ５１２／Ａ４６８；ｈｚＲ３５Ｂ９（Ｙ５０Ａ５６Ｇ５７）＿ＨＶ７ｂ　ＶＨ（Ａ５１５）可変領域（アミノ酸配列番号１１０）を含有する重鎖及びｈｚＲ３５Ｂ９（Ｈ９８）＿ＬＶ１ａ　ＶＬ（Ａ５１８）可変領域（アミノ酸配列番号１１２）を含有する軽鎖からなる抗体Ａ５１５／Ａ５１８；並びにｈｚＲ３５Ｂ９（Ａ５６）＿ＨＶ７ｃ　ＶＨ（Ａ５５３）（配列番号１０６）を含有する重鎖及びｈｚＲ３５Ｂ９＿ＬＶ４　ＶＬ（Ａ４７２）可変領域（アミノ酸配列番号１０２）を含有する軽鎖からなる抗体Ａ５５３／Ａ４７２。

【１４８４】

例１０－さらに操作されたヒト化抗体

ヒト化抗体クローンＡ５１２／Ａ４６８（それぞれ配列番号１０８及び９４のＶＨ及びＶＬアミノ酸配列を含有する重鎖及び軽鎖を発現する）をさらに操作した。Ａ５１２　ＶＨ及びＡ４６８　ＶＬ配列に基づいて、バリアントＶＨ配列を有する１３個の重鎖及びバリアントＶＬ配列を有する５つの軽鎖を、先に記載されている方法を用いて生成した。

【１４８５】

バリアントＶＨ配列は、Ｖａｌ（５）をＧｌｎで、Ｖａｌ（１２）をＡｌａで、Ｖａｌ（３７）をＧｌｙで、Ａｒｇ（３８）をＬｙｓで、Ｇｌｎ（３９）をＧｌｕで、Ａｌａ（４０）をＧｌｙで、Ｈｉｓ（４１）をＡｓｐ若しくはＰｒｏで、Ｇｌｕ（４３）をＡｓｐで、Ｇｌｎ（６２）をＡｓｐで、Ｌｙｓ（６５）をＧｌｙ若しくはＡｓｐ若しくはＨｉｓで、Ａｒｇ（６７）をＬｙｓで、又はＩｌｅ（７０）をＬｅｕで置換する少なくとも1つのアミノ酸改変を包含する。このやり方で、ＨＶ１２ａ（配列番号２０３）、ＨＶ１２ｂ（配列番号２０５）、ＨＶ１３ａ（配列番号２０７）、ＨＶ１３ｂ（配列番号２０９）、ＨＶ１３ｄ（配列番号２１１）、ＨＶ１３ｆ（配列番号２１３）、ＨＶ１３ｇ（配列番号２１５）、ＨＶ１６（配列番号２１７）、ＨＶ１７ａ（配列番号２１９）、ＨＶ１７ｂ（配列番号２２１）、ＨＶ１７ｄ（配列番号２２３）、ＨＶ１７ｇ（配列番号２２５）、及びＨＶ１７ｉ（配列番号２２７）をｈｚＲ３５Ｂ９抗体クローンＡ５１２のＶＨバリアントとして設計した。Ａ５１２に基づくこれらのバリアントＶＨ配列のヌクレオチド及びアミノ酸配列は下の表５に示されている（図２２から図２４も参照）。

【１４８６】

【表７８】

表5-1　Ａ５１２に基づくバリアントＶＨ配列のヌクレオチド及びアミノ酸配列

ＶＨ　名称	配列（配列番号）
hzR35B9(A56)-HV12a (A631)	CAAGTTCAACTTGTCCAATCCGGTCCAGAAGTCGTAAAACCAGGTGCTAGTGTGAAAGTCTCATGCAA GGCTTCAGGCTACATATTTCAAGACTATAATATGCATTGGGTTAGACAGGCAGACGGTCAGTCACTGG AATGGATGGGGTCAATCAACCCTCGCAACGCCTGGACAAATTACAACCAAAAGTTCAAAGGGAGAGC TACTATCACTGTCGATAAATCTACCAGAACAGCTTACATGGAGCTGAGTAGTCTGAGATCAGAGGACA CCGCCGTCTACTATTGTGCTTCTTCTGGGTGGTTTACATACTGGGGGCAGGGGACACTGGTGACTGTG AGTTCT（配列番号２０２）
hzR35B9(A56)-HV12a (A631)	QVQLVQSGPEVVKPGASVKVSCKASGYIFQDYNMHWVRQADGQSLEWMGSINPRNAWTNYNQKFKGR ATITVDKSTRTAYMELSSLRSEDTAVYYCASSGWFTYWGQGTLVTVSS（配列番号２０３）
hzR35B9(A56)-HV12b (A632)	CAAGTTCAACTTGTCCAATCCGGTCCAGAAGTCGTAAAACCAGGTGCTAGTGTGAAAGTCTCATGCAA GGCTTCAGGCTACATATTTCAAGACTATAATATGCATTGGGTTAGACAGGCACCCGGTCAGTCACTGG AATGGATGGGGTCAATCAACCCTCGCAACGCCTGGACAAATTACAACCAAAAGTTCAAAGGGAGAGC TACTATCACTGTCGATAAATCTACCAGAACAGCTTACATGGAGCTGAGTAGTCTGAGATCAGAGGACA CCGCCGTCTACTATTGTGCTTCTTCTGGGTGGTTTACATACTGGGGGCAGGGGACACTGGTGACTGTG AGTTCT（配列番号２０４）
hzR35B9(A56)-HV12b (A632)	QVQLVQSGPEVVKPGASVKVSCKASGYIFQDYNMHWVRQAPGQSLEWMGSINPRNAWTNYNQKFKGRA TITVDKSTRTAYMELSSLRSEDTAVYYCASSGWFTYWGQGTLVTVSS（配列番号２０５）
hzR35B9(A56)-HV13a (A633)	CAAGTTCAACTTGTCCAATCCGGTCCAGAAGTCGTAAAACCAGGTGCTAGTGTGAAAGTCTCATGCAA GGCTTCAGGCTACATATTTCAAGACTATAATATGCATTGGGTTAGAGAAGCACACGGTCAGTCACTGG AATGGATGGGGTCAATCAACCCTCGCAACGCCTGGACAAATTACAACCAAAAGTTCAAAGGGAGAGC TACTATCACTGTCGATAAATCTACCAGAACAGCTTACATGGAGCTGAGTAGTCTGAGATCAGAGGACA CCGCCGTCTACTATTGTGCTTCTTCTGGGTGGTTTACATACTGGGGGCAGGGGACACTGGTGACTGTG AGTTCT（配列番号２０６）
hzR35B9(A56)-HV13a (A633)	QVQLVQSGPEVVKPGASVKVSCKASGYIFQDYNMHWVREAHGQSLEWMGSINPRNAWTNYNQKFKGR ATITVDKSTRTAYMELSSLRSEDTAVYYCASSGWFTYWGQGTLVTVSS（配列番号２０７）
hzR35B9(A56)-HV13b (A634)	CAAGTTCAACTTGTCCAATCCGGTCCAGAAGTCGTAAAACCAGGTGCTAGTGTGAAAGTCTCATGCAA GGCTTCAGGCTACATATTTCAAGACTATAATATGCATTGGGTTAGACAGGCACACGGTCAGTCACTGG AATGGATGGGGTCAATCAACCCTCGCAACGCCTGGACAAATTACAACCAAAAGTTCGGAGGGAGAGC TACTATCACTGTCGATAAATCTACCAGAACAGCTTACATGGAGCTGAGTAGTCTGAGATCAGAGGACA CCGCCGTCTACTATTGTGCTTCTTCTGGGTGGTTTACATACTGGGGGCAGGGGACACTGGTGACTGTG AGTTCT（配列番号２０８）
hzR35B9(A56)-HV13b (A634)	QVQLVQSGPEVVKPGASVKVSCKASGYIFQDYNMHWVRQAHGQSLEWMGSINPRNAWTNYNQKFGGR ATITVDKSTRTAYMELSSLRSEDTAVYYCASSGWFTYWGQGTLVTVSS（配列番号２０９）
hzR35B9(A56)-HV13d (A636)	CAAGTTCAACTTGTCCAATCCGGTCCAGAAGTCGTAAAACCAGGTGCTAGTGTGAAAGTCTCATGCAA GGCTTCAGGCTACATATTTCAAGACTATAATATGCATTGGGGCAGACAGGCACACGGTCAGTCACTGG AATGGATGGGGTCAATCAACCCTCGCAACGCCTGGACAAATTACAACCAAAAGTTCAAAGGGAGAGC TACTATCACTGTCGATAAATCTACCAGAACAGCTTACATGGAGCTGAGTAGTCTGAGATCAGAGGACA CCGCCGTCTACTATTGTGCTTCTTCTGGGTGGTTTACATACTGGGGGCAGGGGACACTGGTGACTGTG AGTTCT（配列番号２１０）
hzR35B9(A56)-HV13d (A636)	QVQLVQSGPEVVKPGASVKVSCKASGYIFQDYNMHWGRQAHGQSLEWMGSINPRNAWTNYNQKFKGR ATITVDKSTRTAYMELSSLRSEDTAVYYCASSGWFTYWGQGTLVTVSS（配列番号２１１）
hzR35B9(A56)-HV13f (A638)	CAAGTTCAACTTGTCCAATCCGGTCCAGAAGTCGTAAAACCAGGTGCTAGTGTGAAAGTCTCATGCAA GGCTTCAGGCTACATATTTCAAGACTATAATATGCATTGGGTTAGACAGGCACACGGTCAGTCACTGG AATGGATGGGGTCAATCAACCCTCGCAACGCCTGGACAAATTACAACGATAAGTTCAAAGGGAGAGC TACTATCACTGTCGATAAATCTACCAGAACAGCTTACATGGAGCTGAGTAGTCTGAGATCAGAGGACA CCGCCGTCTACTATTGTGCTTCTTCTGGGTGGTTTACATACTGGGGGCAGGGGACACTGGTGACTGTG AGTTCT（配列番号２１２）
hzR35B9(A56)-HV13f (A638)	QVQLVQSGPEVVKPGASVKVSCKASGYIFQDYNMHWVRQAHGQSLEWMGSINPRNAWTNYNDKFKGR ATITVDKSTRTAYMELSSLRSEDTAVYYCASSGWFTYWGQGTLVTVSS（配列番号２１３）
hzR35B9(A56)-HV13g (A639)	CAAGTTCAACTTGTCCAATCCGGTCCAGAAGTCGTAAAACCAGGTGCTAGTGTGAAAGTCTCATGCAA GGCTTCAGGCTACATATTTCAAGACTATAATATGCATTGGGTTAGACAGGCACACGGTGACTCACTGG AATGGATGGGGTCAATCAACCCTCGCAACGCCTGGACAAATTACAACCAAAAGTTCAAAGGGAGAGC TACTATCACTGTCGATAAATCTACCAGAACAGCTTACATGGAGCTGAGTAGTCTGAGATCAGAGGACA CCGCCGTCTACTATTGTGCTTCTTCTGGGTGGTTTACATACTGGGGGCAGGGGACACTGGTGACTGTG AGTTCT（配列番号２１４）

【１４８７】

【表７９】

表5-2

hzR35B9(A56)-HV13g (A639)	QVQLVQSGPEVVKPGASVKVSCKASGYIFQDYNMHWVRQAHGDSLEWMGSINPRNAWTNYNQKFKGR ATITVDKSTRTAYMELSSLRSEDTAVYYCASSGWFTYWGQGTLVTVSS（配列番号２１５）
hzR35B9(A56)-HV16 (A641)	CAAGTTCAACTTCAGCAATCCGGTCCAGAAGTCGTAAAACCAGGTGCTAGTGTGAAAGTCTCATGCA AGGCTTCAGGCTACATATTTCAAGACTATAATATGCATTGGGTTAAACAGGCACACGGTCAGTCACTG GAATGGATGGGGTCAATCAACCCTCGCAACGCCTGGACAAATTACAACCAAAAGTTCAAAGGGAAAG CTACTCTGACTGTCGATAAATCTACCAGAACAGCTTACATGGAGCTGAGTAGTCTGAGATCAGAGGAC ACCGCCGTCTACTATTGTGCTTCTTCTGGGTGGTTTACATACTGGGGGCAGGGGACACTGGTGACTGT GAGTTCT（配列番号２１６）
hzR35B9(A56)-HV16 (A641)	QVQLQQSGPEVVKPGASVKVSCKASGYIFQDYNMHWVKQAHGQSLEWMGSINPRNAWTNYNQKFKGK ATLTVDKSTRTAYMELSSLRSEDTAVYYCASSGWFTYWGQGTLVTVSS （配列番号２１７）
hzR35B9(A56)-HV17a (A642)	CAAGTTCAACTTCAGCAATCCGGTCCAGAAGTCGTAAAACCAGGTGCTAGTGTGAAAGTCTCATGCA AGGCTTCAGGCTACATATTTCAAGACTATAATATGCATTGGGTTAAACAGGGACACGGTCAGTCACTG GAATGGATGGGGTCAATCAACCCTCGCAACGCCTGGACAAATTACAACCAAAAGTTCAAAGGGAAAG CTACTCTGACTGTCGATAAATCTACCAGAACAGCTTACATGGAGCTGAGTAGTCTGAGATCAGAGGAC ACCGCCGTCTACTATTGTGCTTCTTCTGGGTGGTTTACATACTGGGGGCAGGGGACACTGGTGACTGT GAGTTCT（配列番号２１８）
hzR35B9(A56)-HV17a (A642)	QVQLQQSGPEVVKPGASVKVSCKASGYIFQDYNMHWVKQGHGQSLEWMGSINPRNAWTNYNQKFKGK ATLTVDKSTRTAYMELSSLRSEDTAVYYCASSGWFTYWGQGTLVTVSS （配列番号２１９）
hzR35B9(A56)-HV17b (A643)	CAAGTTCAACTTCAGCAATCCGGTCCAGAAGTCGTAAAACCAGGTGCTAGTGTGAAAGTCTCATGCA AGGCTTCAGGCTACATATTTCAAGACTATAATATGCATTGGGTTAAACAGGCACACGGTCAGTCACTG GAATGGATGGGGTCAATCAACCCTCGCAACGCCTGGACAAATTACAACCAAAAGTTCCACGGGAAAG CTACTCTGACTGTCGATAAATCTACCAGAACAGCTTACATGGAGCTGAGTAGTCTGAGATCAGAGGAC ACCGCCGTCTACTATTGTGCTTCTTCTGGGTGGTTTACATACTGGGGGCAGGGGACACTGGTGACTGT GAGTTCT（配列番号２２０）
hzR35B9(A56)-HV17b (A643)	QVQLQQSGPEVVKPGASVKVSCKASGYIFQDYNMHWVKQAHGQSLEWMGSINPRNAWTNYNQKFHGK ATLTVDKSTRTAYMELSSLRSEDTAVYYCASSGWFTYWGQGTLVTVSS （配列番号２２１）
hzR35B9(A56)-HV17d (A645)	CAAGTTCAACTTCAGCAATCCGGTCCAGAAGTCGTAAAACCAGGTGCTAGTGTGAAAGTCTCATGCA AGGCTTCAGGCTACATATTTCAAGACTATAATATGCATTGGGTTAAACAGGCACACGGTCAGTCACTG GAATGGATGGGGTCAATCAACCCTCGCAACGCCTGGACAAATTACAACCAAAAGTTCGACGGGAAAG CTACTCTGACTGTCGATAAATCTACCAGAACAGCTTACATGGAGCTGAGTAGTCTGAGATCAGAGGAC ACCGCCGTCTACTATTGTGCTTCTTCTGGGTGGTTTACATACTGGGGGCAGGGGACACTGGTGACTGT GAGTTCT （配列番号２２２）
hzR35B9(A56)-HV17d (A645)	QVQLQQSGPEVVKPGASVKVSCKASGYIFQDYNMHWVKQAHGQSLEWMGSINPRNAWTNYNQKFDGK ATLTVDKSTRTAYMELSSLRSEDTAVYYCASSGWFTYWGQGTLVTVSS （配列番号２２３）
hzR35B9(A56)-HV17g (A648)	CAAGTTCAACTTCAGCAATCCGGTCCAGAAGTCGTAAAACCAGGTGCTAGTGTGAAAGTCTCATGCA AGGCTTCAGGCTACATATTTCAAGACTATAATATGCATTGGGTTAAACAGGCACACGGTCAGTCACTG GAATGGATGGGGTCAATCAACCCTCGCAACGCCTGGACAAATTACAACGACAAGTTCAAAGGGAAAG CTACTCTGACTGTCGATAAATCTACCAGAACAGCTTACATGGAGCTGAGTAGTCTGAGATCAGAGGAC ACCGCCGTCTACTATTGTGCTTCTTCTGGGTGGTTTACATACTGGGGGCAGGGGACACTGGTGACTGT GAGTTCT （配列番号２２４）
hzR35B9(A56)-HV17g (A648)	QVQLQQSGPEVVKPGASVKVSCKASGYIFQDYNMHWVKQAHGQSLEWMGSINPRNAWTNYNDKFKGK ATLTVDKSTRTAYMELSSLRSEDTAVYYCASSGWFTYWGQGTLVTVSS （配列番号２２５）
hzR35B9(A56)-HV17i (A650)	CAAGTTCAACTTCAGCAATCCGGTCCAGAAGTCGCCAAACCAGGTGCTAGTGTGAAAGTCTCATGCA AGGCTTCAGGCTACATATTTCAAGACTATAATATGCATTGGGTTAAACAGGCACACGGTCAGTCACTG GAATGGATGGGGTCAATCAACCCTCGCAACGCCTGGACAAATTACAACCAAAAGTTCAAAGGGAAAG CTACTCTGACTGTCGATAAATCTACCAGAACAGCTTACATGGAGCTGAGTAGTCTGAGATCAGAGGAC ACCGCCGTCTACTATTGTGCTTCTTCTGGGTGGTTTACATACTGGGGGCAGGGGACACTGGTGACTGT GAGTTCT （配列番号２２６）
hzR35B9(A56)-HV17i (A650)	QVQLQQSGPEVAKPGASVKVSCKASGYIFQDYNMHWVKQAHGQSLEWMGSINPRNAWTNYNQKFKGK ATLTVDKSTRTAYMELSSLRSEDTAVYYCASSGWFTYWGQGTLVTVSS （配列番号２２７）

【１４８８】

バリアントＶＬ配列は、Ｌｅｕ（５２）をＧｌｙで、Ｉｌｅ（５３）をＡｌａで、Ｓｅｒ（５７）をＡｌａで、Ｇｌｎ（５８）をＧｌｕで、又はＳｅｒ（６１）をＡｓｐで置換する少なくとも１つのアミノ酸改変を包含する。このやり方で、ＬＶ２ａ（配列番号２２９）、ＬＶ２ｂ（配列番号２３１）、ＬＶ２ｃ（配列番号２３３）、ＬＶ２ｄ（配列番号２３５）、及びＬＶ２ｆ（配列番号２３７）を、ｈｚＲ３５Ｂ９抗体クローンＡ４６８のＶＬバリアントとして設計した。Ａ４６８に基づくバリアントＶＬ配列のヌクレオチド及びアミノ酸配列が表１７に示されている（図２１、図２３、及び図２４も参照）。

【１４８９】

【表８０】

表17　４６８に基づくバリアントＶＬ配列のヌクレオチド及びアミノ酸配列

hzR35B9(A56)-LV2a (A651)	GATGTAGTAATGACCCAGTCCCCACTTAGCTTGCCCGTTACACTCGGCCAACCCGCAAGCAT ATCTTGCAAATCCAGTCAGAGCCTCCTGAACTCTGCTGGAAAGACCTATCTGAATTGGCTTC AACAACGTCCCGGTCAATCCCCCAGACGAGGTATCTACTTGGTAAGTCAGCTTGACTCCGGG GTTCCAGACAGGTTTTCCGGATCTGGAAGTGGAACTGATTTTACACTCAAAATTAGTCGAGT CGAGGCCGAAGACGTGGGTGTCTATTATTGCTGGCAAGGCACCTTTTATCCATGGACTTTTG GTGGGGGCACCAAGGTTGAAATTAAG （配列番号２２８）
hzR35B9(A56)-LV2a (A651)	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLNSAGKTYLNWLQQRPGQSPRRGIYLVSQLDSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGTFYPWTFGGGTKVEIK （配列番号２２９）
hzR35B9(A56)-LV2b (A652)	GATGTAGTAATGACCCAGTCCCCACTTAGCTTGCCCGTTACACTCGGCCAACCCGCAAGCAT ATCTTGCAAATCCAGTCAGAGCCTCCTGAACTCTGCTGGAAAGACCTATCTGAATTGGCTTC AACAACGTCCCGGTCAATCCCCCAGACGACTTGCCTACTTGGTAAGTCAGCTTGACTCCGGG GTTCCAGACAGGTTTTCCGGATCTGGAAGTGGAACTGATTTTACACTCAAAATTAGTCGAGT CGAGGCCGAAGACGTGGGTGTCTATTATTGCTGGCAAGGCACCTTTTATCCATGGACTTTTG GTGGGGGCACCAAGGTTGAAATTAAG （配列番号２３０）
hzR35B9(A56)-LV2b (A652)	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLNSAGKTYLNWLQQRPGQSPRRLAYLVSQLDSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGTFYPWTFGGGTKVEIK （配列番号２３１）
hzR35B9(A56)-LV2c (A653)	GATGTAGTAATGACCCAGTCCCCACTTAGCTTGCCCGTTACACTCGGCCAACCCGCAAGCAT ATCTTGCAAATCCAGTCAGAGCCTCCTGAACTCTGCTGGAAAGACCTATCTGAATTGGCTTC AACAACGTCCCGGTCAATCCCCCAGACGACTTATCTACTTGGTAAGTGAGCTTGACTCCGGG GTTCCAGACAGGTTTTCCGGATCTGGAAGTGGAACTGATTTTACACTCAAAATTAGTCGAGT CGAGGCCGAAGACGTGGGTGTCTATTATTGCTGGCAAGGCACCTTTTATCCATGGACTTTTG GTGGGGGCACCAAGGTTGAAATTAAG （配列番号２３２）
hzR35B9(A56)-LV2c (A653)	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLNSAGKTYLNWLQQRPGQSPRRLIYLVSELDSGVPDR FSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGTFYPWTFGGGTKVEIK （配列番号２３３）
hzR35B9(A56)-LV2d (A654)	GATGTAGTAATGACCCAGTCCCCACTTAGCTTGCCCGTTACACTCGGCCAACCCGCAAGCAT ATCTTGCAAATCCAGTCAGAGCCTCCTGAACTCTGCTGGAAAGACCTATCTGAATTGGCTTC AACAACGTCCCGGTCAATCCCCCAGACGACTTATCTACTTGGTAAGTCAGCTTGACGACGGG GTTCCAGACAGGTTTTCCGGATCTGGAAGTGGAACTGATTTTACACTCAAAATTAGTCGAGT CGAGGCCGAAGACGTGGGTGTCTATTATTGCTGGCAAGGCACCTTTTATCCATGGACTTTTG GTGGGGGCACCAAGGTTGAAATTAAG （配列番号２３４）
hzR35B9(A56)-LV2d (A654)	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLNSAGKTYLNWLQQRPGQSPRRLIYLVSQLDDGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGTFYPWTFGGGTKVEIK （配列番号２３５）
hzR35B9(A56)-LV2f (A656)	GATGTAGTAATGACCCAGTCCCCACTTAGCTTGCCCGTTACACTCGGCCAACCCGCAAGCAT ATCTTGCAAATCCAGTCAGAGCCTCCTGAACTCTGCTGGAAAGACCTATCTGAATTGGCTTC AACAACGTCCCGGTCAATCCCCCAGACGACTTATCTACTTGGTAGCCCAGCTTGACTCCGGG GTTCCAGACAGGTTTTCCGGATCTGGAAGTGGAACTGATTTTACACTCAAAATTAGTCGAGT CGAGGCCGAAGACGTGGGTGTCTATTATTGCTGGCAAGGCACCTTTTATCCATGGACTTTTG GTGGGGGCACCAAGGTTGAAATTAAG （配列番号２３６）
hzR35B9(A56)-LV2f (A656)	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLNSAGKTYLNWLQQRPGQSPRRLIYLVAQLDSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGTFYPWTFGGGTKVEIK （配列番号２３７）

【１４９０】

先に記載された方法を用いて、これらのさらに操作されたＶＨ及びＶＬを発現ベクター上にクローニングし、もたらされた重鎖及び軽鎖を先に記載された種々の重鎖又は軽鎖と共発現させて、追加の抗体を生成した。このやり方で、とりわけ、抗体Ａ５１２／Ａ６５４（それぞれＶＨ及びＶＬアミノ酸配列番号１０８及び２３５を含有）、Ａ６３１／Ａ４６８（それぞれＶＨ及びＶＬアミノ酸配列番号２０３及び９４を含有）、Ａ５１２／Ａ６５１（それぞれＶＨ及びＶＬアミノ酸配列番号１０８及び２２９を含有）、Ａ５１２／Ａ６５２（それぞれＶＨ及びＶＬアミノ酸配列番号１０８及び２３１を含有）、Ａ６３４／Ａ４６８（それぞれＶＨ及びＶＬアミノ酸配列番号２０９及び９４を含有）、Ａ６３６／Ａ４６８（それぞれＶＨ及びＶＬアミノ酸配列番号２１１及び９４を含有）、Ａ６４３／

Ａ４６８（それぞれＶＨ及びＶＬアミノ酸配列番号２２１及び９４を含有）、Ａ５１２／Ａ６５３（それぞれＶＨ及びＶＬアミノ酸配列番号１０８及び２３３を含有）、Ａ６３２／Ａ４６８（それぞれＶＨ及びＶＬアミノ酸配列番号２０５及び９４を含有）、Ａ６４５／Ａ４６８（それぞれＶＨ及びＶＬアミノ酸配列番号２２３及び９４を含有）、Ａ６４８／Ａ４６８（それぞれＶＨ及びＶＬアミノ酸配列番号２２５及び９４を含有）、Ａ６５０／Ａ４６８（それぞれＶＨ及びＶＬアミノ酸配列番号２２７及び９４を含有）、Ａ６３９／Ａ４６８（それぞれＶＨ及びＶＬアミノ酸配列番号２１５及び９４を含有）、Ａ５１２／Ａ６５６（それぞれＶＨ及びＶＬアミノ酸配列番号１０８及び２３７を含有）、Ａ６３３／Ａ４６８（それぞれＶＨ及びＶＬアミノ酸配列番号２０７及び９４を含有）、Ａ６３８／Ａ４６８（それぞれＶＨ及びＶＬアミノ酸配列番号２１３及び９４を含有）、Ａ６４１／Ａ４６８（それぞれＶＨ及びＶＬアミノ酸配列番号２１７及び９４を含有）、Ａ６４２／Ａ４６８（それぞれＶＨ及びＶＬアミノ酸配列番号２１９及び９４を含有）を、図２３に示される通り産生した。

【１４９１】

例１１－ヒト化抗体の機能分析

これらのヒト化抗体を、上に記載されている方法を用いて、ｒｈＴＷＥＡＫによって刺激されたＨＲＭＣにおけるアンタゴニスト活性について試験した。簡潔には、ＨＲＭＣを、０．８３３ｎＭヒト化抗Ｆｎ１４抗体、マウス／ヒトキメラＣＲＣＢＴ－０６－００２（ｍｕ／ｈｕＣＲＣＢＴ）、ＩＴＥＭ－４、又はアイソタイプ対照ｍＡｂと、３７℃で３０分間インキュベーションし、それから、ｒｈＴＷＥＡＫを２５０ｎｇ／ｍＬで２４時間ウェルに追加した。上清を採取し、ＩＬ－８　ＥＬＩＳＡキットを用いてＩＬ－８について試験した。ヒト化抗Ｆｎ１４クローンのそれぞれは、ｍｕ／ｈｕＣＲＣＢＴ－０６－００２及びＩＴＥＭ－４よりもＴＷＥＡＫにより誘導されるＩＬ－８分泌を有意に良好に阻害することができた。データは対応のないｔ検定を用いて分析し、ＩＬ－８縮減を比較した。

【１４９２】

Ａ５１２／Ａ４６８、Ａ５５３／Ａ４７２、及びＡ５１５／Ａ５１８は、０．１２５μｇ／ｍＬ（０．８３３ｎＭ）の抗体濃度において、マウス／ヒトキメラＣＲＣＢＴ－０６－００２及びＩＴＥＭ－４と比較して優れた活性を示した（図１３を参照）。

【１４９３】

ヒト化クローンＡ５１２／Ａ４６８、Ａ５１５／Ａ５１８、及びＡ５５３／Ａ４７２を、ＨＲＭＣにおけるアゴニスト活性についてもまた試験した。簡潔には、ＨＲＭＣを、２５０ｎｇ／ｍＬのｒｈＴＷＥＡＫ（正の対照）又は培地単独（負の対照）及びヒト化抗Ｆｎ１４、マウス／ヒトキメラＣＲＣＢＴ－０６－００２（ｍｕ／ｈｕＣＲＣＢＴ）、ＩＴＥＭ－４、又はアイソタイプ対照ｍＡｂと２４ｈインキュベーションした。上清を採取し、ＩＬ－８　ＥＬＩＳＡキットを用いてＩＬ－８について試験した。試験された抗Ｆｎ１４ｍＡｂクローンのそれぞれは、アイソタイプ対照ｈＩｇＧ４ヌルボディｍＡｂ又は上清単独で観察されたものと類似に、最小限の量のＩＬ－８放出を誘導した（図１７を参照）。これらのデータは、ヒト化抗Ｆｎ１４　ｍＡｂクローンのパネル（Ａ５１２／Ａ４６８、Ａ５１５／Ａ５１８、及びＡ５５３／Ａ４７２）がヒト細胞からの炎症性ケモカインを誘導せず、インビトロでまさしくアゴニスト活性を示す先に記載された抗Ｆｎ１４　ｍＡｂと比べて利点を実証するということを示している。

【１４９４】

例１２－ヒト化抗体の産生

全長のヒト化重鎖又は軽鎖の発現のための哺乳類発現ベクターを、上に記載されているＶＨ及びＶＬ設計の全ての発現のために作製した。

【１４９５】

設計された可変配列のそれぞれをコードする合成ＤＮＡ断片（カスタムＤＮＡ合成、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ／ＧｅｎｅＡｒｔ、レーゲンスブルク、ドイツ）を、各可変領域がＮ末端シグナルペプチド及びＣ末端ヒト定常領域とインフレームで繋げられるように、適当

に消化された哺乳類発現ベクターに融合した。ＶＨ及びＶＬ　ｃＤＮＡのＰＣＲ増幅のためのプライマーが、ＮｒｕＩ及びＮｈｅＩで消化された哺乳類重鎖発現ベクターｐＫＴＡＢＥＸ－ＴＣ２６－ｓｐｕＧ４ｎｕｌｌ（協和発酵キリン）又はｐｃＤＮＡ３．４－ｓｐｈｕＧ４ｎｕｌｌ並びにＳｆｏＩ及びＢｓｉＷＩで消化された軽鎖発現ベクターｐＫＴＡＢＥＸ－ＴＣ２６－ｓｐｈｕＫ（ＫＨＫ）又はｐｃＤＮＡ３．４－ｓｐｈｕＫ上へのリガーゼ非依存的クローニングのための適当な５’及び３’配列を追加したということを除いて、キメラマウス－ヒト又はヒト化ＩｇＧ４ヌルボディカッパ抗体の産生のための発現ベクターを、マウスＩｇＧ１（Ｄ２６５Ａ）カッパ重鎖及び軽鎖抗体発現ベクターの構築について上に記載されているものと同じ方法を用いて生成した。全ての構築したプラスミド配列はＳａｎｇｅｒシーケンシングにより検証した。ヒトＩｇＧ４ヌルボディ（登録商標）定常ドメイン（アミノ酸配列番号３０をコードするヌクレオチド配列番号２９）は、３つのアミノ酸置換を含有する：位置２２８におけるセリンを置換したプロリン（Ｓ２２８Ｐ）（Ｅｕナンバリング）、重鎖の分子間解離を縮減して半抗体を形成するための位置４０９におけるアルギニンのリジン置換（Ｒ４０９Ｋ）（Ｅｕナンバリング）（ＵＳ８９１１７２６Ｂ２を参照）（Ａｎｇａｌ，Ｓ．，ｅｔ　ａｌ．，Ｍｏｌ　Ｉｍｍｕｎｏｌ，１９９３，３０（１）：１０５）、及び　ＦｃγＲ相互作用を縮減するための位置２３５におけるロイシンのグルタミン酸置換（Ｌ２３５Ｅ）（Ｅｕナンバリング）（Ａｌｅｇｒｅ，Ｍ．Ｌ．ｅｔ　ａｌ．，Ｊ　Ｉｍｍｕｎｏｌ，１９９２，１４８（１１）：３４６１）である。用いられたヒトカッパ定常ヌクレオチド配列は配列番号２７であり、配列番号２８がアミノ酸配列をコードしている。このやり方で、抗体４１ｃ、Ｒ３５Ｂ９、Ｒ３５Ｂ９のバリアント、ヒト化Ｒ３５Ｂ９、ヒト化Ｒ３５Ｂ９のバリアント、及びキメラＣＲＣＢＴ－０６－００２の発現ベクターを作製した。上述のヒト定常ドメイン配列もまた下に列挙されている。

ヒトカッパ定常ドメインヌクレオチド配列：

ＣＧＴＡＣＧＧＴＧＧＣＴＧＣＡＣＣＡＴＣＴＧＴＣＴＴＣＡＴＣＴＴＣＣＣＧＣＣＡＴ
ＣＴＧＡＴＧＡＧＣＡＧＴＴＧＡＡＡＴＣＴＧＧＡＡＣＴＧＣＣＴＣＴＧＴＴＧＴＧＴＧ
ＣＣＴＧＣＴＧＡＡＴＡＡＣＴＴＣＴＡＴＣＣＣＡＧＡＧＡＧＧＣＣＡＡＡＧＴＡＣＡＧ
ＴＧＧＡＡＧＧＴＧＧＡＴＡＡＣＧＣＣＣＴＣＣＡＡＴＣＧＧＧＴＡＡＣＴＣＣＣＡＧＧ
ＡＧＡＧＴＧＴＣＡＣＡＧＡＧＣＡＧＧＡＣＡＧＣＡＡＧＧＡＣＡＧＣＡＣＣＴＡＣＡＧ
ＣＣＴＣＡＧＣＡＧＣＡＣＣＣＴＧＡＣＧＣＴＧＡＧＣＡＡＡＧＣＡＧＡＣＴＡＣＧＡＧ
ＡＡＡＣＡＣＡＡＡＧＴＣＴＡＣＧＣＣＴＧＣＧＡＡＧＴＣＡＣＣＣＡＴＣＡＧＧＧＣＣ
ＴＧＡＧＣＴＣＧＣＣＣＧＴＣＡＣＡＡＡＧＡＧＣＴＴＣＡＡＣＡＧＧＧＧＡＧＡＧＴＧ
Ｔ（配列番号２７）

ヒトカッパ定常ドメインアミノ酸配列：

ＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱ
ＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫ$_{D}$ＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥ
ＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号２８）

ヒトＩｇＧ４ヌル定常ドメインヌクレオチド配列：

ＧＣＴＡＧＣＡＣＣＡＡＧＧＧＧＣＣＡＴＣＣＧＴＣＴＴＣＣＣＣＣＴＧＧＣＧＣＣＣＴ
ＧＣＴＣＣＡＧＧＡＧＣＡＣＣＴＣＣＧＡＧＡＧＣＡＣＡＧＣＣＧＣＣＣＴＧＧＧＣＴＧ
ＣＣＴＧＧＴＣＡＡＧＧＡＣＴＡＣＴＴＣＣＣＣＧＡＡＣＣＧＧＴＧＡＣＧＧＴＧＴＣＧ
ＴＧＧＡＡＣＴＣＡＧＧＣＧＣＣＣＴＧＡＣＣＡＧＣＧＧＣＧＴＧＣＡＣＡＣＣＴＴＣＣ
ＣＧＧＣＴＧＴＣＣＴＡＣＡＧＴＣＣＴＣＡＧＧＡＣＴＣＴＡＣＴＣＣＣＴＣＡＧＣＡＧ
ＣＧＴＧＧＴＧＡＣＣＧＴＧＣＣＣＴＣＣＡＧＣＡＧＣＴＴＧＧＧＣＡＣＧＡＡＧＡＣＣ
ＴＡＣＡＣＣＴＧＣＡＡＣＧＴＡＧＡＴＣＡＣＡＡＧＣＣＣＡＧＣＡＡＣＡＣＣＡＡＧＧ
ＴＧＧＡＣＡＡＧＡＧＡＧＴＴＧＡＧＴＣＣＡＡＡＴＡＴＧＧＴＣＣＣＣＣＡＴＧＣＣＣ
ＡＣＣＡＴＧＣＣＣＡＧＣＡＣＣＴＧＡＧＴＴＣＧＡＧＧＧＧＧＧＡＣＣＡＴＣＡＧＴＣ
ＴＴＣＣＴＧＴＴＣＣＣＣＣＣＣＡＡＡＡＣＣＣＡＡＧＧＡＣＡＣＴＣＴＣＡＴＧＡＴＣＴ
ＣＣＣＧＧＡＣＣＣＣＴＧＡＧＧＴＣＡＣＧＴＧＣＧＴＧＧＴＧＧＴＧＧＡＣＧＴＧＡＧ
ＣＣＡＧＧＡＡＧＡＣＣＣＣＧＡＧＧＴＣＣＡＧＴＴＣＡＡＣＴＧＧＴＡＣＧＴＧＧＡＴ

ＧＧＣＧＴＧＧＡＧＧＴＧＣＡＴＡＡＴＧＣＣＡＡＧＡＣＡＡＡＧＣＣＧＣＧＧＧＡＧＧ
ＡＧＣＡＧＴＴＣＡＡＣＡＧＣＡＣＧＴＡＣＣＧＴＧＴＧＧＴＣＡＧＣＧＴＣＣＴＣＡＣ
ＣＧＴＣＣＴＧＣＡＣＣＡＧＧＡＣＴＧＧＣＴＧＡＡＣＧＧＣＡＡＧＧＡＧＴＡＣＡＡＧ
ＴＧＣＡＡＧＧＴＣＴＣＣＡＡＣＡＡＡＧＧＣＣＴＣＣＣＧＴＣＣＴＣＣＡＴＣＧＡＧＡ
ＡＡＡＣＣＡＴＣＴＣＣＡＡＡＧＣＣＡＡＡＧＧＧＣＡＧＣＣＣＣＧＡＧＡＧＣＣＡＣＡ
ＧＧＴＧＴＡＣＡＣＣＣＴＧＣＣＣＣＣＡＴＣＣＣＡＧＧＡＧＧＡＧＡＴＧＡＣＣＡＡＧ
ＡＡＣＣＡＧＧＴＣＡＧＣＣＴＧＡＣＣＴＧＣＣＴＧＧＴＣＡＡＡＧＧＣＴＴＣＴＡＣＣ
ＣＣＡＧＣＧＡＣＡＴＣＧＣＣＧＴＧＧＡＧＴＧＧＧＡＧＡＧＣＡＡＴＧＧＧＣＡＧＣＣ
ＧＧＡＧＡＡＣＡＡＣＴＡＣＡＡＧＡＣＣＡＣＧＣＣＴＣＣＣＧＴＧＣＴＧＧＡＣＴＣＣ
ＧＡＣＧＧＣＴＣＣＴＴＣＴＴＣＣＴＣＴＡＣＡＧＣＡＡＧＣＴＡＡＣＣＧＴＧＧＡＣＡ
ＡＧＡＧＣＡＧＧＴＧＧＣＡＧＧＡＧＧＧＧＡＡＴＧＴＣＴＴＣＴＣＡＴＧＣＴＣＣＧＴ
ＧＡＴＧＣＡＴＧＡＧＧＣＴＣＴＧＣＡＣＡＡＣＣＡＣＴＡＣＡＣＡＣＡＧＡＡＧＡＧＣ
ＣＴＣＴＣＣＣＴＧＴＣＴＣＴＧＧＧＴＡＡＡ（配列番号２９）

ヒトＩｇＧ４ヌル定常ドメインアミノ酸配列：

ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＣＳＲＳＴＳＥＳＴＡＡＬＧＣＬＶＫ$_{D}$ＹＦＰＥＰＶＴＶＳ
ＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＫＴ
ＹＴＣＮＶＤＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＳＫＹＧＰＰＣＰＰＣＰＡＰＥＦＥＧＧＰＳＶ
ＦＬＦＰＰＫＰＫ$_{D}$ＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＱＥＤＰＥＶＱＦＮＷＹＶＤ
ＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＦＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫ
ＣＫＶＳＮＫＧＬＰＳＳＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＱＥＥＭＴＫ
ＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳ
ＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＥＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳ
ＬＳＬＳＬＧＫ（配列番号３０）

【１４９６】

これらのベクターを用いて、ヒト化Ｒ３５Ｂ９　ＶＨ及びＶＬフレームワークの種々の組み合わせを用いて、先に記載されている通りＥｘｐｉ２９３細胞からの一過性発現により丸ごとの抗体を産生し、精製した。例示的なヒト化抗体が図２３に示されている。もたらされた抗体を結合及び機能的活性について試験した。

【１４９７】

例１３－ＦＮ１４に結合する抗ＦＮ１４抗体のＢＩＡＣＯＲＥ分析

抗体Ｆａｂ生成

ヒト及びカニクイザルＧＳＴ－Ｆｎ１４に対する４つの組み換え抗Ｆｎ１４　ｍＡｂ（４１ｃ、Ｒ３５Ｂ９、ＣＲＣＢＴ－０６－００２、ＩＴＥＭ－４）の親和性を、Ｂｉａｃｏｒｅアッセイを用いて測定した。キットによって提供される製造者の説明書を踏襲してマウスＩｇＧ１　Ｆａｂ及びＦ（ａｂ’）２調製キット（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、＃４４９８０）を用いて、次のｍＡｂ、４１ｃ、Ｒ３５Ｂ９、ＣＲＣＢＴ－０６－００２、ＩＴＥＭ－４のＦａｂ抗体断片を得た。酵素消化後に、サンプルをＳＤＳ－ＰＡＧＥにより分析してＦａｂ断片生成を確認し、続いてＰＢＳ　ｐＨ７．４（Ｓｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈ、粉末パウチ）に対して透析した。透析後に、タンパク質サンプルを遠心分離フィルター濃縮器（Ｖｉｖａｓｐｉｎ、３，５００ＭＷＣＯ：Ｓａｒｔｏｒｉｕｓ、ゲッティンゲン、ドイツ）によって濃縮した。タンパク質をサイズ排除クロマトグラフィーによりさらに精製して、いずれかのコンタミナント又は分解産物を除去した。画分をＳＤＳ－ＰＡＧＥにより分析し、陽性画分をプールし、ＰＢＳ　ｐＨ７．４（Ｓｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈ、粉末パウチ）に対して透析した。

【１４９８】

抗Ｆｎ１４　ｍＡｂ種交差反応性（ヒト、カニクイザル、及びマウスＦｎ１４）並びにヒト及びカニクイザルＦｎ１４に対する親和性の決定

抗Ｆｎ１４マウス抗体４１ｃ、Ｒ３５Ｂ９、及びＣＲＣＢＴ－０６－００２の組み換えヒト及びカニクイザルＦｎ１４タンパク質への結合活性を動態学的に分析するために、結合活性を表面プラスモン共鳴法（ＳＰＲ）により測定した。抗体は本明細書に記載されて

いる通り生成した。次の手続きの全てはＢｉａｃｏｒｅ　Ｔ２００（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ　Ｂｉｏ－Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）を用いて実行した。ヒトＦｎ１４に対する抗体親和性を決定するために、組み換えヒトＨｉｓ－ＳＵＭＯ－Ｆｎ１４を、アミンカップリング化学によりＣＭ５センサーチップ（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ　Ｂｉｏ－Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）上に固定化した。具体的には、動態アッセイは、低いタンパク質固定化レベルを達成するために、およそ２０～３０ＲＵの組み換えタンパク質をチップ上に固定化することにより実行した。カニクイザルＦｎ１４に対する抗体親和性を決定するために、ポリクローナル抗ＧＳＴ抗体をアミンカップリング化学によりＣＭ５センサーチップ（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ　Ｂｉｏ－Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）上に固定化した。具体的には、およそ１５００ＲＵの抗ＧＳＴ捕捉抗体をチップ上に固定化した後に、培養上清中のカニクイザルＧＳＴ－Ｆｎ１４が、およそ２０ＲＵの低い捕捉濃度を達成するために３０μＬ／ｍｉｎの流量で５分間流れることを許した。その後、高濃度から連続希釈された抗体Ｆａｂ断片が、３０μＬ／ｍｉｎの流量で３００秒間チップ上に流れることを許した。解離時間は１８００秒であり、結合曲線を２５℃で測定した。再生を、１０ｍＭグリシンｐＨ１．５で３０秒間行った。生データは、固定化リガンドなしの参照フローセル及び緩衝液ブランクからのシグナルの差し引きにより二重参照した。

【１４９９】

各濃度に対応するセンサーグラムが得られた（図５を参照）。分析を、１：１ラングミュアフィットモデルを用いて、装置に付属の分析ソフトウェアＢｉａｃｏｒｅ　Ｔ２００評価ソフトウェア（Ｂｉａｃｏｒｅ）を用いて実行し、それによって、組み換えＦｎ１４タンパク質についての会合速度定数ｋａ［Ｍ－１ｓ－１］及び解離速度定数ｋｄ［ｓ－１］を計算した。これらのデータを用いて、個々の抗体の平衡解離定数ＫＤ（ｋｄ／ｋａ）を得た。組み換えマウスＧＳＴ－Ｆｎ１４タンパク質に対する抗Ｆｎ１４マウス抗体の交差反応性を、上に記載されている通り測定した。具体的には、２０ｎＭ及び１０ｎＭの濃度のＦａｂ抗体断片が、３０μＬ／ｍｉｎの流量で３００秒間チップ上に流れることを許した。解離時間は１８００秒であり、結合曲線を２５℃で測定した。

【１５００】

分析に従うと、抗Ｆｎ１４モノクローナル抗体Ｒ３５Ｂ９は、試験された抗体の残りよりもヒトＦｎ１４タンパク質に対して有意に高い親和性を有し、ピコモル範囲の見掛け上のK_D値を有した（下の表８を参照）。ｈＦｎ１４へのＲ３５Ｂ９結合のK_Dは０．２０８ｎＭと測定され、試験された他の抗Ｆｎ１４抗体のK_Dは次の通りであった：０．７６５ｎＭ（ＣＲＣＢＴ－０６－００２）、１．６２０ｎＭ（ＩＴＥＭ－４）、及び１．９７８ｎＭ（４１ｃ）（表８を参照）。カニクイザルＦｎ１４に対する親和性をもまた試験し、類似のK_D結果を生んだ。ｍＡｂはヒトＦｎ１４で観察されたものと同じ順位を維持した（下の表９を参照）。試験した全ての抗体がマウスＦｎ１４タンパク質に結合するということもまた実証された（図６Ａを参照）。

【１５０１】

【表８１】

表8　　Ｆｎ１４　ＦａｂのヒトＦｎ１４への結合動態

アナライト	アミンカップリング	当てはめモデル	ka(1/Ms)	kd(1/s)	KD (nM)	KD（nM）平均（標準偏差）
R35B9 Fab LM042817	His-Sumo-huFn14	1:1 結合	3067000	6.302E-04	0.2055	0.208 (+/0.00347)
		1:1 結合	2030000	4.271E-04	0.2104	
CRCBT-06-002 Fab LM111816	His-Sumo-huFn14	1:1 結合	887600	4.930E-04	0.8589	0.7654 (+/- 0.1322)
		1:1 結合	806500	5.418E-04	0.6719	
41C Fab LM101416	His-Sumo-huFn14	1:1 結合	1128000	2.423E-03	2.148	1.978 (+/-0.2404)
		1:1 結合	1472000	2.661E-03	1.808	
Item 4 Fab LM021617	His-Sumo-huFn14	1:1 結合	1682000	3.037E-03	1.805	1.6195 (+/-0.2623)
		1:1 結合	1942000	2.785E-03	1.434	

【１５０２】

【表８２】

表9　Ｆｎ１４　ＦａｂのカニクイザルＦｎ１４への結合動態

アナライト	抗ＧＳＴにより捕捉	当てはめモデル	ka(1/Ms)	kd(1/s)	KD (nM)	KD（nM）平均（標準偏差）
R35B9 Fab LM042817	CynoFn14	1:1 結合	1457000	3.424E-04	0.235	0.2285 (+/- 0.00926)
		1:1 結合	1714000	3.804E-04	0.2219	
CRCBT-06-002 Fab LM111816	CynoFn14	1:1 結合	486200	4.017E-04	0.8262	0.76205 (+/- 0.0907
		1:1 結合	554500	3.869E-04	0.6979	
41C Fab LM101416	CynoFn14	1:1 結合	441200	1.534E-03	3.476	3.38 (+/-0.1386)
		1:1 結合	678400	2.226E-03	3.280	
Item 4 Fab LM021617	CynoFn14	1:1 結合	1308000	1.1819E-03	1.390	1.298 (+/-0.1308)
		1:1 結合	1680000	2.024E-03	1.205	

【１５０３】

代替的には、Ｈｉｓ－Ｓｕｍｏ－Ｆｎ１４は、「シングルサイクルキネティクス」と言われる方法を用いて、１サイクルで増大して行く濃度でもって注入され、表面は注入間に再生されなかった。具体的には、抗ヒトＦｃ特異的抗体を、アミンカップリング化学によりＣＭ５センサーチップ（ｃａｔ＃ＢＲ１０００１２，ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ　Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、ピッツバーグ、ペンシルベニア）上に固定化した。その後、ヒト化抗Ｆｎ１４抗体をおよそ２００ＲＵで捕捉し、次に、増大して行く濃度の組み換えヒトＨｉｓ－Ｓｕｍｏ－Ｆｎ１４タンパク質の注入をした。会合時間は１２０秒であり、最終解離時間は９００秒であった。アナライト注入の終わりに、表面を３Ｍ　ＭｇＣｌ２で３０ｓに渡って再生した。生データは、固定化リガンドなしの参照フローセル及び緩衝液

ブランクからのシグナルの差し引きにより二重参照した。各濃度に対応するセンサーグラムが得られた（図６Ｂを参照）。分析を、１：１ラングミュアフィットモデルを用いて、装置に付属の分析ソフトウェアＢｉａｃｏｒｅ　Ｔ２００評価ソフトウェアを用いて実行し、それによって、組み換えＦｎ１４タンパク質についての会合速度定数ｋａ［Ｍ－１ｓ－１］及び解離速度定数ｋｄ［ｓ－１］を計算した（表２４を参照。抗Ｆｎ１４抗体のヒト化は、表２４に示される通り、ヒトＦｎ１４に対する親和性に影響しなかった。

【１５０４】

【表８３】

表24　　Ｆｎ１４　ｍＡｂのヒトＦｎ１４への結合動態

リガンド	当てはめモデル	ka(1/Ms)	kd(1/s)	KD (nM)	KD（nM）平均（標準偏差）
A512/A468	1:1結合	3.00E+06	6.79E-04	2.26E-10	2.06E-10 -1.77E-11
	1:1結合	3.43E+06	6.64E-04	1.94E-10	
	1:1結合	3.31E+06	6.52E-04	1.97E-10	
A515/A518	1:1結合	3.11E+06	1.44E-03	4.61E-10	4.70E-10 -8.33E-12
	1:1結合	3.25E+06	1.54E-03	4.73E-10	
	1:1結合	3.15E+06	1.50E-03	4.77E-10	
A553/A472	1:1結合	2.15E+06	8.04E-04	3.74E-10	3.58E-10 -1.40E-11
	1:1結合	2.34E+06	8.12E-04	3.47E-10	
	1:1結合	2.26E+06	7.99E-04	3.54E-10	
A641/A468	1:1結合	2.89E+06	7.56E-04	2.62E-10	2.56E-10 -6.56E-12
	1:1結合	3.11E+06	7.73E-04	2.49E-10	
	1:1結合	2.97E+06	7.64E-04	2.57E-10	
A648/A468	1:1結合	2.78E+06	5.31E-04	1.91E-10	2.22E-10 -2.66E-11
	1:1結合	3.19E+06	7.56E-04	2.37E-10	
	1:1結合	3.13E+06	7.42E-04	2.37E-10	
A650/A468	1:1結合	3.30E+06	8.71E-04	2.64E-10	2.78E-10 -1.21E-11
	1:1結合	2.94E+06	8.43E-04	2.87E-10	
	1:1結合	2.92E+06	8.25E-04	2.82E-10	

【１５０５】

例１４－ＦＮ１４ペプチドに結合する抗ＦＮ１４抗体のエピトープマッピング

　Ｏｃｔｅｔに基づくアッセイを使用して、ｈＦｎ１４の細胞外ドメインの２つのサブドメインへの抗Ｆｎ１４　ｍＡｂの結合についてエピトープマッピングを行った。サブドメイン１はＡＡ３０～５０からなり、サブドメイン２はＡＡ５１～７０からなった。

【１５０６】

　ＦｏｒｔｅＢｉｏ　Ｏｃｔｅｔ　Ｑｋｅ機器（ＦｏｒｔｅＢｉｏ）を用いて、Ｆｎ１４ペプチドに結合する精製抗体の能力を測定した。アッセイは、３０℃において９６ウェルハーフエリアプレート（Ｇｒｅｎｉｅｒ、ｃａｔ＃６７５０７６）上で、１０００ｒｐｍに設定された振盪をしながら、動態緩衝液（アッセイキットによって提供される）中において行って、非特異的相互作用を最小化した。バイオセンサーのチップを使用前に６００ｓに渡って動態緩衝液中で平衡化した。可溶性ビオチン化ペプチド（２０μｇ／ｍｌ、サブドメイン１（ＡＡ３０－５０）：ＡＰＧＴＡＰＣＳＲＧＳＳＷＳＡＤＬＤＫＣＭ－［Ｋ－Ａｈｘ－ｂｉｏｔｉｎ］－ａｍｉｄｅ　（配列番号１８２）　ａｎｄ　Ｓｕｂｄｏｍａｉｎ

２（ＡＡ５１－７０）：２１ｓｔ Ｃｅｎｔｕｒｙ Ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌｓにより動態バッファー中で合成したＤＣＲＡＳＣＲＡＳＤＣＳＤＰＨＦＣＬＧＣＡＡＡ－［Ｋ－Ａｈｘ－ビオチン］－アミド（配列番号１８３）を、ストレプトアビジン被覆バイオセンサー（ＦｏｒｔｅＢｉｏ，ｃａｔ＃１８－５０２０）上に３００秒間固定した。一列の８つのチップ間における典型的な捕捉のばらつきは、０．１ｎｍを超えなかった。精製抗体（２０μｇ／ｍｌ）が固定化ペプチドに結合することを許した。会合を、高感度動態設定を用いて、３００秒間測定した。抗体候補の結合特性をキャラクタリゼーションするために、会合ステップの出発からｔ＝１２０秒での応答（ｎｍ）を記録した。全ての値を対照サンプル（アイソタイプ抗体）と比較した。

【１５０７】

結果は、４１ｃ及びＲ３５Ｂ９がＦｎ１４のサブドメイン１に結合し、ＣＲＣＢＴ－０６－００２及びＩＴＥＭ－４はタンパク質のサブドメイン２に結合するということを示した（図７を参照）。これは、４１ｃ及び親和性成熟Ｒ３５Ｂ９抗体が、先に記載された抗Ｆｎ１４ ｍＡｂのＣＲＣＢＴ－０６－００２及びＩＴＥＭ－４により認識されるエピトープ（単数又は複数）とは別個であるＦｎ１４のエピトープに結合するということを実証している。

【１５０８】

例１５－結晶分析のための組み換えタンパク質の産生

結晶化研究のためのＨｉｓタグ付き４１ｃ Ｆａｂのクローニング

結晶化の目的のために、Ｃ末端６×ヒスチジン重鎖タグを有する４１ｃの組み換えＦａｂ断片を、細菌から産生した。これを達成するためには、全長４１ｃマウスカッパ軽鎖及び４１ｃマウスＩｇＧ１重鎖断片（アレルＩＧＨＧ１＊０２）から定常ドメインアミノ酸＃２２０（Ｅｕナンバリング）、次に７アミノ酸リンカー（ＴＳＧＱＡＧＱ、１アミノ酸コード）及びＣ末端６×Ｈｉｓｔｉｄｉｎｅタグからなる４１ｃのＦａｂ断片が発現されるようにして、４１ｃ ＶＬ及びＶＨ ＤＮＡ配列を細菌発現ベクター上にサブクローニングした。各ｃＤＮＡを、取り付けられたタンパク質を原核生物ペリプラズム空間へと導く５’ ｐｅｌＢ原核生物シグナルペプチドとインフレームでベクター上に挿入した。ｐｅｌＢ ｃＤＮＡとＶＨ又はＶＬ配列との接合部におけるベクター挿入に用いられる制限エンドヌクレアーゼ部位は、２つの追加のアミノ酸をコードした。これらは、タンパク質合成中のｐｅｌＢシグナルペプチドの切断中に除去されず、それぞれ、４１ｃ重鎖及び軽鎖のアミノ末端に２つの非免疫グロブリンアミノ酸Ｌｅｕ－Ｇｌｕ又はＳｅｒ－Ａｒｇを残した。Ｃ末端Ｈｉｓタグを有する成熟マウス４１ｃ－Ｈｉｓ Ｆａｂ軽鎖及び重鎖のアミノ酸配列は、それぞれ配列番号１７６、配列番号１７５である。

【１５０９】

４１ｃ－Ｈｉｓ Ｆａｂの細菌産生

エシェリキア・コリ（Ｅ．ｃｏｌｉ）細菌株ＥＲ２７３８を用いて、当業者に公知の方法を用いて４１ｃ－Ｈｉｓ Ｆａｂタンパク質を産生した。簡潔には、プラスミドをトランスフォーメーションされた細菌のシングルコロニーをＬＢ培地に接種し、６００ｎｍ波長において測定される培養物の光学密度（ＯＤ６００）が０．６及び１の間であるまで３７℃で振盪しながら培養した。この時に、１ｍＭの最終濃度における培養物へのイソプロピルβ－Ｄ－１－チオガラクトピラノシド（ＩＰＴＧ）の追加によって、細菌を誘導してタンパク質を産生させた。誘導の４から６時間後に、ペリプラズム空間から漏出したＦａｂタンパク質を含有する培養上清を、遠心分離により清澄化し、濃縮し、３００ｍＭ ＮａＣｌ及び１０ｍＭイミダゾールを含有する５０ｍＭリン酸緩衝液（ｐＨ８．０）によって緩衝液交換した。それから、硫酸アンモニウムを追加して６０％溶液（重量／体積）を作ることにより、タンパク質をサンプルから沈殿させた。それから、沈殿タンパク質画分を０．３Ｍ ＮａＣｌを含有する５０ｍＭリン酸緩衝液、ｐＨ８．０に対して透析した。濃縮及び緩衝液交換されたサンプルを上に記載されている通り精製した。精製後に、もたらされた４１ｃ－Ｈｉｓ ＦａｂはＳＤＳ－ＰＡＧＥによって＞９５％純粋であると推定され、ＥＬＩＳＡ及びＢｉａｃｏｒｅによってＦｎ１４に結合することが確認された。

結晶化研究のためのＨｉｓタグ付きＲ３５Ｂ９　Ｆａｂのクローニング及び産生
【１５１０】
　Ｒ３５Ｂ９のマウスＩｇＧ１カッパＦａｂの原核生物発現のためのベクターを生成した。ＰＣＲ反応＃１によって、Ｒ３５Ｂ９マウスカッパ軽鎖全体のＤＮＡをＰＣＲにより哺乳類発現ベクターから増幅した。５’　ｐｅｌＢシグナル配列のＤＮＡ及び制限消化された原核生物発現ベクターｐＦＬＡＧ－ＣＴＳ（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）の適当な領域とオーバーラップする１５ヌクレオチド５’延長部を追加する３つのフォワードオーバーラッププライマーと、６×ヒスチジンタグ及びＰＣＲ反応＃２において増幅されるＤＮＡへの融合のために用いられるべき３’フランキングＤＮＡを追加する１つのリバースプライマーとを用いた。ＰＣＲ反応＃２によって、ＴａｃプロモータープラスｐｅｌＢシグナルペプチドをコードするＤＮＡを、ベクターｐＦＬＡＧ－ＣＴＳ（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）からＰＣＲにより増幅した。ＰＣＲ反応＃１の３’末端とオーバーラップする５’フランキングＤＮＡ配列を追加するフォワードプライマーと、ｐｅｌＢシグナルペプチドの３’末端にアニーリング及び増幅し、かつＰＣＲ反応＃３の産物からの５’ＤＮＡ配列とオーバーラップするリバースプライマーとを用いた。ＰＣＲ反応＃３によって、Ｒ３５Ｂ９重鎖断片のＦａｂ部分（マウスＩｇＧ１（ＶＨ全体からアレルＩＧＨＧ１＊０１）定常ヒンジ領域（Ｅｕナンバリング）のアミノ酸＃２２１を包含する）をコードするＤＮＡを、先に構築した哺乳類発現ベクターから増幅した。ＰＣＲ反応＃２の３’ＤＮＡ配列ともまたオーバーラップするｐｅｌＢシグナル配列をコードする５’ＤＮＡを追加するフォワードプライマーと、３’　６×ヒスチジンタグを追加するリバースプライマーとを用いた。鋳型として３つの先のＰＣＲ反応からの組み合わせられた精製ＤＮＡ断片を用いて、第４のＰＣＲ反応を行った。これは、全ての３つのオーバーラップするＤＮＡ断片を、Ｔａｃプロモーターの下流におけるＮｄｅＩ及びＳａｌＩで消化されたｐＦＬＡＧ－ＣＴＳへのライゲーションのための５’及び３’　ＤＮＡ延長部を有する単一のｐｅｌＢ－軽鎖－プロモーター－ｐｅｌＢ重鎖－Ｈｉｓ断片へと融合した。
【１５１１】
　増幅したＤＮＡをゲル精製し、製造者の説明書に従ってＧｅｎｅＡｒｔ　Ｓｅａｍｌｅｓｓ　Ｃｌｏｎｉｎｇキット（ｃａｔ＃Ａ１４６０６、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ／ＧｅｎｅＡｒｔ、カールスバッド、カリフォルニア）を用いて、制限消化された原核生物発現ベクターにライゲーションした。ベクター配列はＳａｎｇｅｒシーケンシングにより検証した。Ｃ末端Ｈｉｓタグを有する成熟マウスＲ３５Ｂ９－Ｈｉｓ　Ｆａｂ軽鎖及び重鎖のアミノ酸配列はそれぞれ配列番号１７８、配列番号１７７であり、下の表２３に示される通りである。
【１５１２】

【表８４】

表23　結晶化のためのタンパク質のアミノ酸配列

結晶の 41C mIgG1 重鎖	LEEVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYNMHWVKQSHGKSLEWI GYINPNNGGTNYNQKFKGKATLTVNKSSRSAYMEFRSLTSEDSAVYYCASSG WFTYWGQGTLVTVSAAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEP VTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPA SSTKVDKKIVPRDCTSGQAGQHHHHHH（配列番号１７５）
結晶の 41C mK 軽鎖	SRDVVMTQTPLTLSVAIGQPASISCKSSQSLLNSAGKTYLNWLLQRPGQSPKR LIYLVSQLDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCWQGTHFPWTF GGGTKLEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKID GSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTS PIVKSFNRNEC （配列番号１７６）
結晶の R35B9 mIgG1 重鎖 fab 断片	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYIFQDYNMHWVKQSHGKSLEWIGSI NPRNGWTNYNQKFKGKATLTVNKSSRSAYMEFRSLTSEDSAVYYCASSGWF TYWGQGTLVTVSAAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVT VTWNSGSLSSGVHTFPAVLESDLYTLSSSVTVPSSPRPSETVTCNVAHPASST KVDKKIVPRDCGHHHHHH （配列番号１７７）
結晶の R35B9 mK 軽鎖	DVVMTQTPLTLSVAIGQPASISCKSSQSLLNSAGKTYLNWLLQRPGQSPKRLI YLVSQLDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCWQGTFYPWTFGG GTKLEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGS ERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPI VKSFNRNEC（配列番号１７８）

【１５１３】

Ｒ３５Ｂ９－Ｈｉｓ－Ｆａｂの細菌産生

Ｒ３５Ｂ９　Ｆａｂ－Ｈｉｓ発現ベクターを細菌株Ｗ３１１０にトランスフォーメーションし、単一のアンピシリン耐性クローンを、液体ＬＢブロス＋アンピシリンによって２２５ｒｐｍで３７℃において振盪しながら６～８時間成長させた。１００μＬの培養物を１００ｍＬのＬＢブロス＋アンピシリンに播種し、２２５ｒｐｍで３７℃において一晩振盪しながらインキュベーションした。翌日、吸光度ＯＤ６００測定をし、大量のＬＢブロス＋アンピシリンを～０．０５～０．１のＯＤ６００で播種した。この培養物を、ＯＤ６００が０．６～１．０の間に達するまで前の通りインキュベーションした。この時点で、細胞を穏やかにペレット化し、上清を捨てた。細菌ペレットを、元の培養体積に等しい体積の予温した３７℃　Ｍ９ブロス（０．４％グルコース、２ｍＭ　ＭｇＳＯ４、及び０．１ｍＭ　ＣａＣｌ２を補った１×Ｍ９最小塩（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ、ｃａｔ＃Ｍ６０３０））に再懸濁し、前の通り１時間インキュベーションし、それから２２５ｒｐｍで振盪する２２℃インキュベーターに移動した。

【１５１４】

ＩＰＴＧを０．５ｍＭに追加し、一晩インキュベーションすることにより、発現を誘導した。細胞を遠心分離によりペレット化し、上清を捨てた。細胞ペレットをＴＳ緩衝液（２００ｍＭ　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ、ｐＨ８．０、５００ｍＭスクロース）中に再懸濁するこ

と及び氷上で３０～６０分間インキュベーションすることによって、Ｆａｂタンパク質を細菌ペリプラズムから放出した。細菌を再び遠心分離によりペレット化し、放出されたＦａｂを含有するＴＳ緩衝液を、０．２２μm真空フィルターユニット（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ、ベッドフォード、ＭＡ）を通して滅菌濾過し、それから、Ｎｉ－ＮＴＡクロマトグラフィーによるＦａｂ濃縮のためにさらに処理した。

【１５１５】

結晶化研究のための組み換えＦｎ１４の産生

結晶化研究のための切断されたタグ付けされていないヒトＦｎ１４を、製造者のプロトコールに従うＳＵＭＯ ＥｘｐｒｅｓｓプロテアーゼによるＨｉｓ－ＳＵＭＯ－Ｆｎ１４の酵素処理によって得た（Ｌｕｃｉｇｅｎ、ｃａｔ＃３０８０１－２）。Ｈｉｓ－ＳＵＭＯ－Ｆｎ１４を、上の例１に示されている通り調製した。

【１５１６】

切断後に、混合物をＩＭＡＣカラム（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ、ｃａｔ＃１７５２４７０１）にかけ、遊離の標的タンパク質をフロースルー中に回収し、ＳＵＭＯタグ及びＳＵＭＯ ＥｘｐｒｅｓｓプロテアーゼはＩＭＡＣマトリックスに結合したままであった。Ｆｎ１４タンパク質をサイズ排除クロマトグラフィーによりさらに精製して、いずれかのコンタミナント又は未切断の材料を除去した。画分をＳＤＳ－ＰＡＧＥにより分析し、陽性画分をプールし、ＰＢＳ ｐＨ７．４（Ｓｉｇｍａ Ａｌｄｒｉｃｈ、粉末パウチ）に対して透析した。

【１５１７】

組み換え４１ｃ－Ｈｉｓ及びＲ３５Ｂ９－Ｈｉｓ Ｆａｂ精製

組み換えＨｉｓタグ付きＦａｂを、ＨｉｓＴｒａｐ ＨＰアフィニティーカラム（ニッケルイオン（Ni^{2+}）をプレチャージしたＮｉセファロース高性能媒体）（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ Ｌｉｆｅ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、ｃａｔ＃１７５２４７０１）を用いて、培養培地から精製した。馴化培地（培養上清）を５０ｍＭリン酸ナトリウムｐＨ８．０、０．３Ｍ ＮａＣｌ緩衝液で希釈し、０．２２μm真空フィルターユニット（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ、ベッドフォード、ＭＡ）で濾過した。精製の直前に、イミダゾールを２０ｍＭの最終濃度で追加した。サンプルを、５０ｍＭリン酸ナトリウム、ｐＨ８．０、０．３Ｍ ＮａＣｌ緩衝液、２０ｍＭイミダゾールで平衡化した５ｍＬ ＨｉｓＴｒａｐ ＨＰカラム（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ Ｌｉｆｅ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、ｃａｔ＃１７５２４８０１）にローディングした。サンプルローディング後に、カラムを、６カラム体積の５０ｍＭリン酸ナトリウムｐＨ８．０、０．３Ｍ ＮａＣｌ緩衝液、２０ｍＭイミダゾールで入念に洗浄した。タンパク質を２５カラム体積の２０ｍＭ～６００ｍＭイミダゾール勾配によって溶出し、５ｍＭ ＥＤＴＡ（最終濃度）で中和した。画分をＳＤＳ－ＰＡＧＥにより分析し、陽性画分をプールし、ＰＢＳ ｐＨ７．４（Ｓｉｇｍａ Ａｌｄｒｉｃｈ、粉末パウチ）に対して透析した。透析後に、タンパク質サンプルを遠心分離フィルター濃縮器（Ｖｉｖａｓｐｉｎ、３，５００ＭＷＣＯ：Ｓａｒｔｏｒｉｕｓ、ゲッティンゲン、ドイツ）によって濃縮した。タンパク質をサイズ排除クロマトグラフィーによりさらに精製して、いずれかのコンタミナント又は分解産物を除去した。画分をＳＤＳ－ＰＡＧＥにより分析し、陽性画分をプールし、ＰＢＳ ｐＨ７．４（Ｓｉｇｍａ Ａｌｄｒｉｃｈ、粉末パウチ）に対して透析した。

【１５１８】

例１６－４１Ｃ－ＨＩＳ ＦＡＢ又はＲ３５Ｂ９－ＨＩＳ ＦＡＢ－Ｆｎ１４複合体の結晶構造

結晶化方法

精製されたＦｎ１４及びＨｉｓタグ付き４１ｃ Ｆａｂ又はＲ３５Ｂ９ Ｆａｂタンパク質を、１：１の化学量論比で混合し、１ｍｇ／ｍＬに濃縮し、それから結晶化に付した。初期の結晶化トライアルを９６ウェルフォーマットで行った。０．１５μＬタンパク質を異なる市販の結晶化スクリーン（ＪＣＳＧコア＋及びＪＣＳＧコア１スクリーン）からの０．１５μＬ沈殿剤と混合しながら、ナノリットル分注液体ハンドリングロボット（Ｐｈ

ｏｅｎｉｘ、Ａｒｔ　Ｒｏｂｂｉｎｓ　Ｌｔｄ．）を用いた。２００超の結晶化条件を、シッティングドロップ蒸気拡散法を用いて試験し、結晶化トライアルを４℃及び２２℃両方で実行した。全ての結晶化条件の最適化を、ハンギングドロップ法及びシッティングドロップ法の両方によって手動で行った。結晶は共通の沈殿剤としてＰＥＧ３３５０又はＰＥＧ６０００を含有する種々の条件で得られ、３日かけて成長させられた。

【１５１９】

Ｘ線回折実験に用いたＦｎ１４－４１ｃ－Ｈｉｓ　Ｆａｂ複合体の結晶は、１ｍＬのリザーバー溶液に対して、１μＬのタンパク質複合体（ｐＨ７．０で１×ＰＢＳ緩衝液中の１ｍｇ／ｍＬのＦｎ１４－４１ｃ－Ｈｉｓ　Ｆａｂ複合体）と２０％（ｗ／ｖ）ＰＥＧ３３５０及び０．２Ｍ酒石酸Ｋ／Ｎａを含有する１μＬのリザーバー溶液とを含有する混合物を平衡化することにより、シッティングドロップ蒸気拡散法により成長させた。

【１５２０】

類似に、Ｆｎ１４－Ｒ３５Ｂ９－Ｈｉｓ　Ｆａｂ複合体の結晶を、０．１Ｍクエン酸ｐＨ５．０、２０％Ｗ／Ｖ　ＰＥＧ６０００を含有する結晶化溶液中におけるハンギングドロップ蒸気拡散法により得た。全ての結晶を、続いてのデータ収集のための２０％グリセロールを含有するそれらの結晶化緩衝液中において、液体窒素でフラッシュ冷却した。

【１５２１】

データ収集と精密化

異なる結晶のネイティブな回折データを、Ｓｔａｎｆｏｒｄ　Ｓｙｎｃｈｒｏｔｒｏｎ　Ｒａｄｉａｔｉｏｎ　Ｌｉｇｈｔ　Ｓｏｕｒｃｅ（ＳＳＲＬ）ビームライン９－２で、ＰＩＬＡＴＵＳ　６Ｍ　ＰＡＤ検出器を用いて、０．９７Åの波長及び１００Ｋの温度で遠隔収集した。各画像は０．１５度の揺動及び１．２５秒の曝露時間で収集した。収集した画像は、ＨＫＬ２０００（Ｏｔｗｉｎｏｗｓｋｉ，Ｚ．ａｎｄ　Ｗ．Ｍｉｎｏｒ，Ｍｅｔｈｏｄｓ　Ｅｎｚｙｍｏｌ．，１９９７，２７６：３０７－３２６）を用いて、Ｆｎ１４－４１ｃ－Ｈｉｓ　Ｆａｂ複合体では１．７６Å及びＦｎ１４－Ｒ３５Ｂ９－Ｈｉｓ　Ｆａｂ複合体では２．２５　Åの総体的解像度で処理及びスケーリングした。Ｆｎ１４－４１ｃ　Ｆａｂ複合体の結晶は空間群$P2_122_1$（ｓｇ　１８）に属し、単位胞寸法：ａ＝６８．４６Å、ｂ＝７５．９６Å、ｃ＝１０２．６４Å、α＝β＝γ＝９０°を有する。Ｆｎ１４－Ｒ３５Ｂ９　Ｆａｂ複合体の結晶は空間群Ｐ１に属し、単位胞寸法：ａ＝８９．８１Å、ｂ＝１０２．３８Å、ｃ＝１２０．９５Å、α＝８９．４°、β＝　８２．９°、γ＝８５．８°を有する。

【１５２２】

非対称単位中の４１ｃ－Ｈｉｓ　Ｆａｂの位置を、分子置換法ＰＨＡＳＥＲ－ＭＲ（ＭｃＣｏｙ，Ａ．Ｊ．，ｅｔ　ａｌ．，Ａｃｔａ　Ｃｒｙｓｔａｌｌｏｇｒ．，２００５，Ｄ６１（４）：４５８－４６４）によって決定した。マウスＩｇＧ１　Ｆａｂ　Ｆ１２４（抗Ｂ型肝炎表面抗原ｍＡｂ、ＰＤＢ　ＩＤ　１Ｆ１１）のＬ鎖及びＨ鎖を別途に出発検索モデルとして用いた。ＭＲにより得られた初期位相から出発して、最初に、４１ｃ－Ｈｉｓ　Ｆａｂモデルを、反復的モデル組み立てのサイクルにより徐々に組み立て、続いて、Ｆｎ１４を、ＣＯＯＴを用いてＦｏ－Ｆｃ電子密度マップに人手で組み入れた（Ｅｍｓｌｅｙ，Ｐ．，ｅｔ　ａｌ．，Ａｃｔａ　Ｃｒｙｓｔａｌｌｏｇｒ　Ｄ　Ｂｉｏｌ　Ｃｒｙｓｔａｌｌｏｇｒ，２００４，６０（１２）：２１２６－３２；Ｅｍｓｌｅｙ，Ｐ．，ｅｔ　ａｌ．，Ａｃｔａ　Ｃｒｙｓｔａｌｌｏｇｒ　Ｄ　Ｂｉｏｌ　Ｃｒｙｓｔａｌｌｏｇｒ．，２０１０．６６（４）：４８６－５０１）。精密化の最終段階において、ＡＲＰ／ｗＡＲＰ機能を有するＲｅｆｍａｃプログラムを用いて、水分子を自動的に追加した。

【１５２３】

最終モデルを、ＰＨＥＮＩＸ／ＲＥＦＭＡＣ（Ｍｕｒｓｈｕｄｏｖ，Ｇ．Ｎ．，ｅｔ　ａｌ．，Ａｃｔａ　Ｃｒｙｓｔａｌｌｏｇｒ．，１９９７，Ｄ５３：２４０－２５５）によって、残差因子Ｒ／Ｒｆｒｅｅ＝１６．４／１９．４でもって１．７６Å解像度で精密化した。構造は良好なジオメトリーを有し、外れ値としての４つの残基（０．８９％）、及び９７．６％の残基をラマチャンドランプロットの好まれる領域に有した。対応して、

Ｆｎ１４－Ｒ３５Ｂ９－Ｈｉｓ　Ｆａｂ複合体の構造を、Ｆｎ１４－４１ｃ－Ｈｉｓ　Ｆａｂ複合体から得られた位相情報を用いた分子置換により決定し、構造を残差因子Ｒ／Ｒｆｒｅｅ＝２０．９／２３．３で２．３Åまで精密化した。データ収集及び精密化統計は表７にまとめられている。

【１５２４】

【表８５】

表7　Ｆｎ１４－４１ｃ－Ｈｉｓ　Ｆａｂ及びＦｎ１４－Ｒ３５Ｂ９－Ｈｉｓ　Ｆａｂ複合体についてのデータ収集及び精密化統計

データ収集統計	Fn14-41c-His Fab複合体	Fn14-R35B9-His Fab複合体
PDB ID		
空間群	$P2_122_1$	P1
セル寸法		
a, b, c, (Å)	68.5, 76.0, 102.6	89.8, 102.4, 121.0
a, b, g(°)	90.00 90.00 90.00	89.40, 82.91, 85.86
解像度範囲（Å）	40 – 1.76 (1.8 – 1.76)	50 – 2.25 (2.33 – 2.25)
[外殻]		
ユニーク反射数	53620	193245
R_{meas}(%)	10.2 (58.2)	13.5 (65.2)
R_{pim}(%)	4.4 (26.9)	6.3 (34.8)
多重度	4.9 (4.2)	4.2 (3.0)
平均I/σI	15.4 (1.96)	21.4 (1.6)
完全性(%)	99.4 (99.0)	95.8 (85.7)
精密化統計		
原子数	4049	29279
Protein	3623	28238
リガンド	34	30
水	392	1011
ラマチャンドランプロット(%)		
Favored	97.56	97.99
Allowed	1.56	1.53
外れ値	0.89	0.47
R.m.s.偏差		
結合(Å)	0.015	0.015
角(°)	1.72	1.73
B因子($Å^2$)		
Protein	19.21	53.23
リガンド	80.63	73.3
水	29.6	54.5
R因子(%)	16.4	18.9
R_{free}(%)	19.4	22.3

【１５２５】

４１ｃ－Ｈｉｓ　Ｆａｂ－Ｆｎ１４複合体の結晶構造

４１ｃ－Ｈｉｓ　ＦａｂとＦｎ１４との間に形成された複合体は、４１ｃ－Ｈｉｓ　Ｆａｂの１分子とＦｎ１４の１分子とを非対称単位中に含有することが見いだされた。最終モ

デルは、各モノマー中の４１ｃ－Ｈｉｓ Ｆａｂ軽鎖残基１～２１８及び重鎖残基１～２１６からなる。配列番号２のＦｎ１４残基３２～６８については適切な電子密度が観察されたが、複合体形成に用いられた構築物は残基２８～７５を含有する。結晶構造において、Ｆｎ１４安定化は、４１ｃ－Ｈｉｓ Ｆａｂの重鎖及び軽鎖両方と相互作用することにより起こる。Ｆｎ１４は、重鎖及び軽鎖両方からの相補性決定領域（ＣＤＲ）ループにより形成される深い割れ目に結合する（図８のパートＡ）。重鎖及びＦｎ１４のインターフェースの面積は４４２Å２であり、Ｆｎ１４からの１４残基及び４１ｃ－Ｈｉｓ Ｆａｂの重鎖領域からの１１残基が関わる。類似に、Ｆｎ１４と４１ｃ－Ｈｉｓ Ｆａｂの軽鎖との間のインターフェースは、それぞれ５つ及び７つの関わる残基を有し、１７４Å２のトータルのインターフェース面積を有する。４１ｃ－Ｈｉｓ Ｆａｂ分子の軽鎖ループＬ１及びＬ２と接触しているＦｎ１４からの残基を実証する電子密度マップを、図８のパートＢに示す。ゆえに、重鎖は軽鎖と比較してＦｎ１４接触へのより多大な寄与をなす。

【１５２６】

Ｆｎ１４は重鎖（Ｈ１、Ｈ２、及びＨ３）の全ての３つのＣＤＲループとの複数の極性接触を形成し、主鎖及び側鎖の相互作用両方が関わる。水素結合相互作用は次の通り形成される：それぞれ４１ｃ－Ｈｉｓ Ｆａｂ上のＨ１ループのＴｙｒ ３２及びＡｓｐ ３１とのＦｎ１４残基Ｌｙｓ ４８及びＣｙｓ ４９；Ｆｎ１４残基Ｇｌｙ ３２、Ｔｈｒ ３３、及びＰｒｏ ３５並びに４１ｃ－Ｈｉｓ Ｆａｂの重鎖ＣＤＲ２ループ；Ｆｎ１４残基Ａｓｐ ４５及びＡｓｐ ４７並びに４１ｃ－Ｈｉｓ ＦａｂのＨ３ループ（図８のパートＣ）。加えて、Ｆｎ１４のＡｌａ ４４と４１ｃ－Ｈｉｓ Ｆａｂ Ｈ３のＴｒｐ １０１との間のファンデルワールス相互作用が観察される。

【１５２７】

イオン性の相互作用がＦｎ１４と４１ｃ－Ｈｉｓ ＦａｂのＬ１との間で観察されるが、Ｌ２及びＬ３ではかかる相互作用は形成されない。Ｆｎ１４は、Ｌ１ループ（４１ｃ－Ｈｉｓ Ｆａｂ）のＬｙｓ ３５及びＴｙｒ ３７との極性接触を作り、ここで、Ｆｎ１４のＡｓｐ ４５はＬｙｓ ３５との塩橋を形成する（図８のパートＤ）。加えて、Ｆｎ１４のＬｅｕ４６は、４１ｃ－Ｈｉｓ Ｆａｂ上のＬ２のＬｅｕ ５５との疎水性相互作用を形成する。Ｌ３は、Ｆｎ１４残基と相互作用しない唯一のＣＤＲである。トータルで、Ｆｎ１４は、２つの塩架橋を包含するＦａｂとの１４個の極性接触を作り、加えて、３つのファンデルワールス相互作用が観察される（表１０を参照）。

【１５２８】

Ｒ３５Ｂ９－Ｈｉｓ Ｆａｂ－Ｆｎ１４複合体の結晶構造

Ｆｎ１４－Ｒ３５Ｂ９－Ｈｉｓ Ｆａｂの結晶はトータルで８つの個々の複合体を非対称単位中に含有し、全ての８つのコピーは互いに完璧に重ね合わさる。構造は、Ｆａｂの可変重鎖及び軽鎖領域のＦｎ１４相互作用残基が、４１ｃ及びＲ３５Ｂ９バリアント間で保存されているということを示した。Ｆａｂの４１ｃ及びＲ３５Ｂ９バリアントは、Ｈ１及びＨ２ループ領域において並びに重鎖の３つのＣＤＲ領域間においてアミノ酸の組成が異なり、両方のＦａｂ分子のＨ２及びＨ３ループは絶対的に重ね合わさるが、Ｈ１領域は大きなバリエーション度を示した（図９のパートＡ）。Ｈ１ループにおいて、Ｔｈｒ ２８からＩｌｅ ２８への置き換えは、鍵となる立体配座変化を丸ごとのＨ１ループ領域に引き起こす（図９のパートＢ）。これを原因として、Ｔｙｒ ２７の芳香族環はＩｌｅ ２８の側鎖と衝突し、ゆえに、ここで、Ｔｙｒ ２７はＲ３５Ｂ９－Ｈｉｓ Ｆａｂでは完全に異なる配向性を採る。これは、芳香族Ｔｙｒ ２７のＯＨ基がＦｎ１４のＬｙｓ ４８との水素結合接触を形成することを許す（表１１、図９のパートＣ）。同じＨ１ループ上で、Ｇｌｎ ３０によるＴｈｒ ３０の置き換えは、Ｆｎ１４との相互作用における寄与にいずれかの役割を演じなかった。類似に、Ｈ２ループ上で、Ｔｙｒ ５０からＳｅｒ ５０、Ａｓｎ ５４からＡｒｇ ５４、及びＧｌｙ ５７からＴｒｐ ５７への置き換えは、Ｆａｂ分子のいずれかの立体配座変化を生まなかった。実際、ここで、Ｔｙｒ ５０はＴｒｐ ５７と疎水的に接触し、これにより、重鎖の可変領域において互いを安定化する。Ａｓｎ ５４が長鎖アミノ酸Ａｒｇ ５４によって置き換えられても、Ｆｎ１４のＮ末端領域にお

ける荷電残基の欠如を原因として、Ａｒｇ　５４はＦｎ１４のＰｒｏ　３５の主鎖カルボニル基とのみ相互作用し、Ｆｎ１４のＣｙｓ　４９のスルフヒドリル基との水素結合接触をもまた形成し得る（図９のパートＣ）。４１ｃ　Ｆａｂと比較して、Ｒ３５Ｂ９の軽鎖ＣＤＲ１ループは、Ｆｎ１４に向かって～３Å前方に移動することにより小さい立体配座調整を示し、ゆえに、Ｒ３５Ｂ９　ＦａｂのＬ１領域のＴｙｒ　３７は、Ｆｎ１４のＡｌａ４４の主鎖原子との水素結合接触を形成し得た（図９のパートＤ）。

【１５２９】

【表８６】

表10 Ｆｎ１４と４１ｃ－Ｈｉｓ　Ｆａｂの重鎖／軽鎖領域との間の相互作用

Ｆｎ１４の４１ｃ　Ｆａｂの重鎖領域との極性相互作用		
抗原残基（Ｆｎ１４）	抗体残基（４１ｃ　Ｆａｂ）	水素結合 距離（Å）
CYS 49 [N]	ASP31 [O]	2.82
LYS 48 [NZ]	TYR32 [OH]	3.00
GLY 32 [N]	ASN54 [O]	3.67
PRO 35 [O]	ASN52 [ND2]	2.88
PRO35 [O]	ASN54 [ND2]	2.80
THR33 [O]	ASN55 [ND2]	2.72
ASP47 [OD2]	GLY100 [N]	3.07
ASP47 [O]	GLY100 [N]	2.75
ASP47 [OD2]	TRP101 [N]	2.91
ASP45 [O]	TRP101 [NE1]	2.86
ASP47 [O]	SER99 [OH]	2.80
Ｆｎ１４の４１ｃ　Ｆａｂの軽鎖領域との極性相互作用		
ASP45 [OD1]	TYR37 [OH]	2.63
ASP45 [OD2]	LYS35 [NZ]	2.69
		塩橋距離（Å）
ASP45 [OD1]	LYS35 [NZ]	3.08
ASP45 [OD2]	LYS35 [NZ]	2.69
Ｆｎ１４と４１ｃ　Ｆａｂとの間のファンデルワールス接触		
TRP 42	ASN 33 (HC)	4.21
ALA 44	TRP 101 (HC)	3.34
LEU 46	LEU 55 (LC)	4.40

【１５３０】

【表８７】

表11　Ｆｎ１４とＲ３５Ｂ９－Ｈｉｓ　Ｆａｂの重鎖／軽鎖領域との間の相互作用

Ｆｎ１４のＲ３５Ｂ９　Ｆａｂの重鎖領域との極性相互作用		
抗原残基（Ｆｎ１４）	抗体残基（Ｒ３５Ｂ９　Ｆａｂ）	水素結合距離（Å）
CYS 49 [N]	ASP31 [O]	2.95
LYS 48 [NZ]	TYR32 [OH]	3.30
LYS 48 [NZ]	TYR27 [OH]	3.56
PRO 35 [O]	ASN52 [ND2]	3.58
PRO35 [O]	ARG54 [NH2]	2.85
CYS 49 [SG]	ARG54 [NH2]	3.00
THR33 [O]	ASN55 [ND2]	3.33
ALA34 [O]	ASN55 [ND2]	3.78
ASP47 [OD2]	GLY100 [N]	2.96
ASP47 [OD2]	TRP101 [N]	2.99
ASP47 [O]	GLY100 [N]	2.71
ASP45 [O]	TRP101 [NE1]	2.97
ASP47 [O]	SER99 [OG]	2.80
Ｆｎ１４のＲ３５Ｂ９　Ｆａｂの軽鎖領域との極性相互作用		
ASP45 [OD1]	TYR37 [OH]	2.55
ASP45 [OD1]	LYS35 [NZ]	3.45
ASP45 [OD2]	LYS35 [NZ]	3.14
Ala 44 (O)	TYR37 [OH]	3.58
Ala 44 (N)	TYR37 [OH]	3.42
		塩橋距離（Å）
ASP45 [OD1]	LYS35 [NZ]	3.45
ASP45 [OD2]	LYS35 [NZ]	3.14

【１５３１】

例１７．インビトロにおける抗ＦＮ１４モノクローナル抗体のアンタゴニスト活性の評価

初代ヒト腎メサンギウム細胞を用いたＥＬＩＳＡ

ヒト腎臓メサンギウム（ｍｅｓａｎｇｉｎａｌ）細胞（ＨＲＭＣ）を、ＳｃｉｅｎＣｅｌｌ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ（ｃａｔ＃４２００）から購入し、製造者の説明書に従って培養した。９６ウェル平底細胞培養プレート（Ｃｏｓｔａｒ、ｃａｔ＃３５９６）を、３０分間、３７℃で、脱イオン水中のポリＬ－リジン溶液（ＳｃｉｅｎＣｅｌｌ、ｃａｔ＃０４１３）によって１７．５μｇ／ｍＬでコーティングした。３０分後に、ポリＬ－リジン溶液を除去し、ウェルを無菌脱イオン水で洗浄した。ＨＲＭＣを

、１００μＬのメサンギウム細胞培地（ＳｃｉｅｎＣｅｌｌ、ｃａｔ＃４２０１）中に２５，０００細胞／ウェルで、ポリＬ－リジンコーティングプレートにプレーティングした。細胞が５％CO_2で３７℃において１～２時間ウェルに接着することを許した。次に、試験抗体をメサンギウム細胞培地によって４×最終濃度に希釈し、５０μＬの希釈抗体又は培地を適当なウェルに追加した。抗体及び細胞を３７℃ ５％CO_2インキュベーター内に３０分間置いた。組み換えヒトＴＷＥＡＫ（Ｒ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ、ｃａｔ＃１０９０－ＴＷ）を、メサンギウム細胞培地によって４×（１０００ｎｇ／ｍＬ）に希釈し、５０μＬのｒｈＴＷＥＡＫ（アンタゴニストアッセイ）又は培地（アゴニストアッセイ及びｒｈＴＷＥＡＫなし対照）を各ウェルに追加した。プレートを３７℃ ５％CO_2インキュベーター内に一晩置いた。２４時間後、プレートをインキュベーターから取り出し、３１４×ｇで３分間室温で遠心分離した。上清を収集し、９６ウェル丸底ポリプロピレンプレート（Ｃｏｓｔａｒ、ｃａｔ＃３８７９）上に置き、プレートをシールし、さらなる分析がされ得るまで－２０℃に置いた。上清中のＩＬ－８レベルをＥＬＩＳＡ（Ｒ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ，ｃａｔ＃ＤＹ２０８）によりアッセイした。

【１５３２】

ＴＷＥＡＫにより誘導されるＩＬ－８放出を阻害する抗Ｆｎ１４ ｍＡｂの能力をアッセイするために、ＨＲＭＣをプレーティングし、抗Ｆｎ１４抗体を、ｒｈＴＷＥＡＫの追加前に０．１５６μｇ／ｍＬ（１．０４ｎＭ）で細胞に追加した。２４時間後に、上清を収集し、ＩＬ－８放出についてアッセイした。このアッセイでは、Ｒ３５Ｂ９は、４１ｃ（ｐ≦０．０００１、対Ｒ３５Ｂ９）、ＣＲＣＢＴ－０６－００２（ｐ≦０．０００１、対Ｒ３５Ｂ９）、及びＩＴＥＭ－４（ｐ≦０．０００１、対Ｒ３５Ｂ９）よりも、ＨＲＭＣによるＩＬ－８放出のＴＷＥＡＫにより媒介される誘導を有意に良好に阻害することができた。結果は、ＴＷＥＡＫ－Ｆｎ１４経路により誘導される炎症応答を阻害する能力において、先に記載されている抗体と比べたＲ３５Ｂ９の優越を実証している（図１０を参照）。

【１５３３】

Ａ３７５細胞におけるアンタゴニスト及びアゴニストアッセイ

Ａ３７５ヒト黒色腫細胞においてＴＷＥＡＫにより誘導されるＩＬ－８を阻害するこれらの同じ抗Ｆｎ１４ ｍＡｂの能力をもまたアッセイした。Ａ３７５細胞（ヒト黒色腫）をＡｍｅｒｉｃａｎ Ｔｙｐｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ（ＡＴＣＣ、ｃａｔ＃ＣＲＬ－１６１９）から購入し、製造者の説明書に従って培養した。Ａ３７５を、１００μＬの培養培地中に２００，０００細胞／ウェルで９６ウェル平底細胞培養プレート（Ｃｏｓｔａｒ、ｃａｔ＃３５９６）上にプレーティングした。細胞が５％ CO_2で３７℃において２時間ウェルに接着することを許した。次に、試験抗体を培養培地によって４×最終濃度に希釈し、５０μＬの希釈抗体又は培地を適当なウェルに追加した。抗体及び細胞を３７℃ ５％CO_2インキュベーター内に３０分間置いた。組み換えヒトＴＷＥＡＫ（Ｒ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ、ｃａｔ＃１０９０－ＴＷ）を、培養培地によって４×（１２００ｎｇ／ｍＬ）に希釈し、５０μＬのｒｈＴＷＥＡＫ（アンタゴニストアッセイ）又は培地（アゴニストアッセイ及びｒｈＴＷＥＡＫなし対照）を各ウェルに追加した。プレートを３７℃ ５％CO_2インキュベーター内に一晩置いた。２４時間後に、プレートをインキュベーターから取り出し、３１４×ｇで１０分間、室温で遠心分離した。上清を収集し、９６ウェル丸底ポリプロピレンプレート（Ｃｏｓｔａｒ、ｃａｔ＃３８７９）上に置き、プレートをシールし、さらなる分析がされ得るまで－２０℃に置いた。上清中のＩＬ－８レベルをＥＬＩＳＡ（Ｒ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ，ｃａｔ＃ＤＹ２０８）によりアッセイした。

【１５３４】

Ｒ３５Ｂ９は、２．５μｇ／ｍＬ（１６．７ｎＭ）では４１ｃ（ｐ≦０．０００１、対Ｒ３５Ｂ９）、ＣＲＣＢＴ－０６－００２（ｐ≦０．０００１、対Ｒ３５Ｂ９）、及びＩＴＥＭ－４（ｐ≦０．０００１、対Ｒ３５Ｂ９）よも優れており（図１１Ａ）、１０μｇ／ｍＬ（６６．７ｎＭ）では４１ｃ（ｐ≦０．０００１、対Ｒ３５Ｂ９）及びＩＴＥＭ－

４（ｐ≦０．０１、対Ｒ３５Ｂ９）よりも良好であった（図１１Ｂ）。Ｒ３５Ｂ９は、より高い抗体濃度（２６６．７ｎＭ）においてＣＲＣＢＴ－０６－００２及びＩＴＥＭ－４と比較して類似の阻害効果を見せた（図１１Ｃを参照）。これらのデータは、種々のＴＷＥＡＫ応答性細胞からのＴＷＥＡＫにより誘導されるＩＬ－８放出を中和するＲ３５Ｂ９の効力の証拠を提供する。

【１５３５】

抗Ｆｎ１４　ｍＡｂがｒｈＴＷＥＡＫの非存在下でＩＬ－８放出を誘導するか否かを決定するために（アゴニスト活性）、細胞（ＨＲＭＣ又はＡ３７５）を、０．５ｎｇ／ｍＬ（０．００４ｎＭ）までの２倍連続希釈による４０μｇ／ｍｌ（２６７ｎＭ）から出発する用量タイトレーション系列の抗Ｆｎ１４　ｍＡｂに曝露した。ＨＲＭＣを用いて試験したときに、アゴニスト活性はＩＴＥＭ－４では一貫して観察され、ＣＲＣＢＴ－０６－００２では抗体のより高濃度において時々観察された。重要なことに、４１ｃもＲ３５Ｂ９も試験されたいずれかの濃度においてアゴニスト活性を実証しなかった（図１４）。

【１５３６】

類似の結果が、Ａ３７５細胞において類似のアゴニストアッセイを用いて得られた（図１５）。Ａ３７５細胞を、３００ｎｇ／ｍＬのｒｈＴＷＥＡＫ、抗Ｆｎ１４、又はアイソタイプ対照ｍＡｂと２４時間インキュベーションした。上清を採取し、ＩＬ－８　ＥＬＩＳＡキットを用いてＩＬ－８について試験した。阻害する治療用抗体を開発するケースでは、アゴニスト活性は望ましくない。よって、このアッセイは、アゴニスト活性の欠如に基づく４１ｃ及びＲ３５Ｂ９の利点を指示した。

【１５３７】

生物物理学的特性、ｈＦｎ１４に対する増大した親和性（表８及び９並びに図５及び６）、及びインビトロの細胞に基づくアッセイにおける性能（図１０及び１１）に基づいて、クローンＲ３５Ｂ９を４１ｃのリード親和性成熟バージョンとして選択し、上でさらに詳細に記載されている通りＶＨ及びＶＬバリアントの生成に用いた。

【１５３８】

線維化関連タンパク質の発現を調節するための抗Ｆｎ１４　ｍＡｂの評価

線維化メディエータを阻害する抗Ｆｎ１４抗体の能力を決定するために、それらを、ＨＲＭＣ上のＴＷＥＡＫにより誘導されるＩＣＡＭ－１上方制御を阻害するそれらの能力について試験した。初代ＨＲＭＣをＳｃｉｅｎＣｅｌｌ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓから購入し（ｃａｔ＃４２００）、製造者の説明書に従って培養した。６ウェル平底細胞培養プレート（Ｃｏｓｔａｒ、ｃａｔ＃３５１６）を、３０分間、３７℃で、脱イオン水中のポリＬ－リジン溶液（ＳｃｉｅｎＣｅｌｌ、ｃａｔ＃０４１３）によって１７．５μｇ／ｍＬでコーティングした。３０分後に、ポリＬ－リジン溶液を除去し、ウェルを無菌脱イオン水で洗浄した。ＨＲＭＣを、２ｍＬのメサンギウム細胞培地（ＳｃｉｅｎＣｅｌｌ、ｃａｔ＃４２０１）中において７００，０００細胞／ウェルでポリＬ－リジンコーティングプレート上にプレーティングした。細胞が５％　CO_2で３７℃において１～２時間ウェルに接着することを許した。次に、試験抗体をメサンギウム細胞培地によって４×最終濃度に希釈し、１ｍＬの希釈抗体又は培地を細胞の各ウェルに追加した。抗体及び細胞を３７℃　５％CO_2インキュベーター内に３０分間置いた。組み換えヒトＴＷＥＡＫ（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ、ｃａｔ＃１０９０－ＴＷ）をメサンギウム細胞培地によって４×（１０００ｎｇ／ｍＬ）に希釈し、１ｍＬのｒｈＴＷＥＡＫ（アンタゴニストアッセイ）又は培地（アゴニストアッセイ及びｒｈＴＷＥＡＫなし対照）を適当なウェルに追加した。プレートを３７℃　５％CO_2インキュベーター内に一晩置いた。２４時間後に、プレートをインキュベーターから取り出し、上清を除去した。細胞のウェルを１ｍＬのＰＢＳ（Ｇｉｂｃｏ、ｃａｔ＃１００１０－０２３）によってリンスし、次に、０．１２５％の最終トリプシン濃度にＰＢＳで１：１希釈された０．２５％トリプシン（Ｇｉｂｃｏ、ｃａｔ＃２５２００－０７２）への曝露をした。各ウェルを、１ｍＬの０．１２５％トリプシンと３７℃で１～２分間インキュベーションし、次に１ｍＬの完全メサンギウム細胞培地の追加をした。次に、解離した細胞を１５ｍＬコニカルチューブ（Ｆａ

ｌｃｏｎ、ｃａｔ＃３５２０９７）に採取し、３５０×ｇで６分間遠心分離した。上清を各チューブから取り出し、細胞を１００μＬのＦＡＣＳ緩衝液（ＰＢＳ、１％ＦＢＳ）に再懸濁し、９６ウェル丸底ポリプロピレンプレート（Ｃｏｓｔａｒ、ｃａｔ＃３８７９）に移した。プレートを３５０×ｇで３分間、室温で遠心分離した。上清を除去し、細胞ペレットを軽くボルテックスした。細胞を、１００μＬ／ウェルのＦｃブロック（ＦＡＣＳ緩衝液中の１０μｇ／ｍＬヒトＩｇＧ（Ｊａｃｋｓｏｎ Ｉｍｍｕｎｏｒｅｓｅａｒｃｈ、ｃａｔ＃００９－００－００３））に再懸濁し、氷上で１０分間インキュベーションした。次に、１００μｌのＦＡＣＳ緩衝液を各ウェルに追加し、プレートを上に記載されている通り遠心分離した。それから、細胞を次の通りもう２回洗浄した：上清を除去し、プレートを穏やかにボルテックスし、細胞を２００μＬのＦＡＣＳ緩衝液で洗浄し、３５０×ｇ、室温で３分間遠心分離した。１００μＬの固定可能な生／死染色剤Ｚｏｍｂｉｅ Ａｑｕａ（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ、ｃａｔ＃４２３１０１）を各ウェルに追加し、細胞を１５分間室温でインキュベーションした。それから、細胞を先に記載されている通り洗浄した。次に、ＦＡＣＳ緩衝液で希釈されたＰＥ標識抗ＩＣＡＭ－１ ｍＡｂ（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ、ｃａｔ＃３２２７０８、クローンＨＣＤ５４、５μＬ／試験）又はＰＥ標識アイソタイプ対照（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ、ｃａｔ＃４００１１４、クローンＭＯＰＣ－２１、５μＬ／試験）を各ウェルに１００μＬ追加し、プレートを氷上で３０分間インキュベーションした。インキュベーションの終わりに、細胞を先に記載されている通り洗浄し、１００μＬ／ウェル固定緩衝液（ＰＢＳ中の１％パラホルムアルデヒド）を追加すること及び氷上で５分間インキュベーションすることにより固定した。それから、細胞を上に記載されている通りＦＡＣＳ緩衝液で洗浄し、３０，０００イベントをＦｏｒｔｅｓｓａ（ＢＤ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）を用いて収集した。データ分析はＦｌｏｗＪｏ及びＧｒａｐｈＰａｄ Ｐｒｉｓｍを用いて行った。

【１５３９】

Ｆｎ１４ ｍＡｂ Ｒ３５Ｂ９は、ＴＷＥＡＫにより誘導されるＩＣＡＭ－１発現に拮抗する

抗Ｆｎ１４ ｍＡｂは、ＩＣＡＭ－１のＴＷＥＡＫにより誘導される上方制御を阻害することが示され、Ｒ３５Ｂ９は、４１ｃ、ＣＲＣＢＴ－０６－００２、及びＩＴＥＭ－４と比較して優れた阻害能力を有した（Ｒ３５Ｂ９対４１ｃ ｐ≦０．０００１、Ｒ３５Ｂ９対ＣＲＣＢＴ－０６－００２ ｐ≦０．０００１、Ｒ３５Ｂ９対ＩＴＥＭ－４ ｐ≦０．０００１、１元配置ＡＮＯＶＡ。両方のｍＡｂ濃度を試験した）（図１８）。これは、Ｒ３５Ｂ９が、線維化メディエータ、例えばＴＷＥＡＫにより誘導されるＩＣＡＭ－１発現の上方制御を阻害することにおいてより有効であり得るということを指示している。

【１５４０】

細胞上に発現されたＦｎ１４へのＴＷＥＡＫ結合を阻害するための抗Ｆｎ１４ ｍＡｂの評価

ＨＲＭＣ細胞を、個々の抗体と種々の濃度（０．０１５６２５～１μｇ／ｍＬ）で３０分間室温でインキュベーションした。それから、組み換えヒトＴＷＥＡＫ（Ｒ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ、Ｃａｔ＃１０９０－ＴＷ／ＣＦ）を細胞に追加し、室温で４５分間インキュベーションした。ＴＷＥＡＫのＨＲＭＣ細胞への結合を、ビオチン化ヤギ抗ヒトＴＷＥＡＫ（Ｒ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ、Ｃａｔ＃ＢＡＦ１０９０）、次にストレプトアビジン－ＰＥ（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ、Ｃａｔ＃４０５２０４）によって検出した。染色した細胞をＦｏｒｔｅｓｓａで取得した。％ＴＷＥＡＫブロックを次の式を用いて計算した：１００－（サンプルの幾何平均蛍光強度－ＴＷＥＡＫなしの細胞の幾何平均蛍光強度）／（抗体なしのＴＷＥＡＫ単独の幾何平均蛍光強度－ＴＷＥＡＫなしの細胞の幾何平均蛍光強度）＊１００。

【１５４１】

組み換えヒトＴＷＥＡＫを細胞に追加する前に、抗Ｆｎ１４ ｍＡｂを種々の濃度でＨＲＭＣとインキュベーションした。抗体Ａ５１２／Ａ４６８、Ａ５１５／Ａ５１８、Ａ５５３／Ａ４７２は、用量依存的な様式でＨＲＭＣ細胞上で発現されたＦｎ１４へのＴＷＥＡＫ結合を阻害することが示された（図２５を参照）。結果は、ヒト化抗Ｆｎ１４ｍＡｂ

が細胞上に発現されたＦｎ１４へのＴＷＥＡＫ結合を阻害するということを実証している。

【１５４２】

例１８－さらに操作されたヒト化抗ＦＮ１４抗体の活性の評価

追加の研究を行って、上の例１０において生成されたさらに操作されたヒト化抗体を次の通り分析した。

【１５４３】

ＨａＣａＴ細胞及びヒト表皮ケラチノサイトを用いた機能アッセイ

ＲＡＮＴＥＳアッセイ：ＨａＣａＴ細胞をＡｄｄｅｘＢｉｏ（ｃａｔ＃Ｔ００２０００１）から購入し、製造者の説明書に従って培養した。ヒト初代成人ケラチノサイトをＣｅｌｌ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ Ｉｎｃ．（ｃａｔ＃１０２－０５ａ）から購入し、製造者の説明書に従って培養した。細胞を、１００μＬのＨａＣａＴ細胞のためのＤＭＥＭ完全培地（１０％ウシ胎児血清（ＦＢＳ）、１％ペニシリン－ストレプトマイシン、１％Ｌ－グルタミン、及び１％ピルビン酸Ｎａを有するＤＭＥＭ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ ｃａｔ＃１０３１３－０２１））、完全ＤＭＥＭ、又は成人ケラチノサイトのためのＥｐｉｖｉｔａ血清不含完全培地（Ｃｅｌｌ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ Ｉｎｃ．ｃａｔ＃１４１－５００ａ）中にウェル当たり２０，０００ 細胞で、９６ウェル平底プレートにプレーティングした。細胞が３７℃において５％ CO_2で２～３時間ウェルに接着することを許した。次に、培地を除去し、２×最終濃度に希釈された試験抗体又は培地を適当なウェルに追加した。抗体及び細胞を３７℃ ５％CO_2インキュベーター内に３０分間置いた。２×最終濃度（２００ｎｇ／ｍＬ）に希釈された組み換えヒトＴＷＥＡＫ（Ｒ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ、ｃａｔ＃１０９０－ＴＷ）又は培地を適当なウェルに追加した。プレートを３７℃ ５％CO_2インキュベーター内に４８時間置いた。上清を収集し、上清中のＲＡＮＴＥＳレベルをＥＬＩＳＡ（Ｒ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ、ｃａｔ＃ＤＹ２７８－０５）によりアッセイした。

【１５４４】

アポトーシスアッセイ：ヒト初代新生児ケラチノサイトをＣｅｌｌ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ Ｉｎｃ．から購入し（ｃａｔ＃１０２－０５ｎ）、製造者の説明書に従って培養した。細胞を２ｍＬの培地（新生児ケラチノサイトのためのＥｐｉｖｉｔａ血清不含完全培地、Ｃｅｌｌ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ Ｉｎｃ．ｃａｔ＃１４１－５００）中にウェル当たり１６０，０００細胞で６ウェルプレートにプレーティングした。細胞が３７℃において５％ CO_2で２から３時間ウェルに接着することを許した。次に、培地を除去し、細胞を、１．５μｇ／ｍＬの試験抗体、並びに１００ｎｇ／ｍＬの組み換えヒトＴＷＥＡＫ（Ｒ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ、ｃａｔ＃１０９０－ＴＷ）、１０ｎｇ／ｍＬのＴＮＦα（Ｐｅｐｒｏｔｅｃｈ、ｃａｔ＃３００－０１ａ－５０μｇ）、ＴＷＥＡＫ及びＴＮＦαの組み合わせ、又は培地によって処理した。プレートを３７℃ ５％CO_2インキュベーター内に７２時間置いた。細胞をＴｒｙｐＬＥ Ｅｘｐｒｅｓｓ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ、ｃａｔ＃１２６０４０１３）を用いて採取し、アネキシンＶ及び７－ＡＡＤ（ＦＩＴＣアネキシンＶアポトーシス検出キット、Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ、ｃａｔ＃６４０９２２）で染色し、ＬＳＲ Ｆｏｒｔｅｓｓａ（ＢＤ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）によって取得した。データ分析はＦｌｏｗＪｏを用いて行った。

【１５４５】

ＩＣＡＭ－１分析：ＨａＣａＴ細胞を製造者の説明書に従って培養した。ＨａＣａＴ細胞を、１ｍＬのＤＭＥＭ完全培地中にウェル当たり３００，０００細胞で１２ウェルプレートにプレーティングした。細胞が５％ CO_2で３７℃において２時間ウェルに接着することを許した。次に、試験抗体をＤＭＥＭ完全培地によって４×最終濃度に希釈し、５００μＬの希釈抗体又は培地を細胞の各ウェルに追加した。抗体及び細胞を３７℃ ５％CO_2インキュベーター内に３０分間置いた。組み換えヒトＴＷＥＡＫをＤＭＥＭ完全培地によって４×最終濃度（４００ｎｇ／ｍＬ）に希釈し、５００μＬのＴＷＥＡＫ又は培地を適当なウェルに追加した。プレートを３７℃ ５％ CO_2インキュベーター内に４８時間置いた。それから、細胞をＡｃｃｕｔａｓｅ緩衝液（Ｉｎｎｏｖａｔｉｖｅ Ｃｅｌｌ

Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、ｃａｔ＃ＡＴ－１０４）を用いて採取し、Ｚｏｍｂｉｅ ａｑｕａ（ＢｉｏＬｅｇｅｎｄ、ｃａｔ＃４２３１０２）、ＡＰＣ－抗ヒトＩＣＡＭ－１（ＢｉｏＬｅｇｅｎｄ、ｃａｔ＃３５３１１２）、又はアイソタイプ対照抗体（ＢｉｏＬｅｇｅｎｄ、ｃａｔ＃４００１２２）によって染色した。それから、細胞をＦＡＣＳ緩衝液で洗浄し、ＬＳＲ Ｆｏｒｔｅｓｓａ（ＢＤ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）を用いて３０，０００イベントを収集した。データ分析はＦｌｏｗＪｏを用いて行った。

【１５４６】

ヒト初代新生児ケラチノサイトを、製造者の説明書に従って培養した。ケラチノサイトを、１ｍＬの培地中においてウェル当たり１５０，０００細胞で１２ウェルプレートにプレーティングした（新生児ケラチノサイトのためのＥｐｉｖｉｔａ血清不含完全培地。細胞が５％ CO_2で３７℃において２時間ウェルに接着することを許した。次に、試験抗体をＥｐｉｖｉｔａ培地によって４×最終濃度に希釈し、５００μＬの希釈抗体又は培地を細胞の各ウェルに追加した。抗体及び細胞を３７℃ ５％CO_2インキュベーター内に３０分間置いた。組み換えヒトＴＷＥＡＫを、Ｅｐｉｖｉｔａ培地によって４×最終濃度（４００ｎｇ／ｍＬ）に希釈し、５００μＬのＴＷＥＡＫ又は培地を適当なウェルに追加した。プレートを３７℃ ５％ CO_2インキュベーター内に４８時間置いた。それから、細胞をＡｃｃｕｔａｓｅ緩衝液（Ｉｎｎｏｖａｔｉｖｅ Ｃｅｌｌ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、ｃａｔ＃ＡＴ－１０４）を用いて採取し、Ｚｏｍｂｉｅ ａｑｕａ（ＢｉｏＬｅｇｅｎｄ、ｃａｔ＃４２３１０２）、ＡＰＣ－抗ヒトＩＣＡＭ－１（ＢｉｏＬｅｇｅｎｄ、ｃａｔ＃３５３１１２）によって染色した。それから、細胞をＦＡＣＳ緩衝液で洗浄し、ＬＳＲ Ｆｏｒｔｅｓｓａ（ＢＤ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）を用いて３０，０００イベントを収集した。データ分析はＦｌｏｗＪｏを用いて行った。

【１５４７】

ヒト真皮線維芽細胞を用いた機能アッセイ

ヒト初代真皮線維芽細胞をＣｅｌｌ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ Ｉｎｃ．から購入し（ｃａｔ＃１０６－０５ｎ）、製造者の説明書に従って培養した。細胞を、１００μＬの培地（ヒト真皮線維芽細胞成長培地、ゼノフリー、Ｃｅｌｌ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ Ｉｎｃ．ｃａｔ＃１１６ＸＦ－５００）中においてウェル当たり２０，０００細胞で９６ウェル平底プレート上にプレーティングした。細胞が３７℃において５％ CO_2で２から３時間ウェルに接着することを許した。次に、培地を除去し、２×最終濃度に希釈された試験抗体又は培地を適当なウェルに追加した。プレートを３７℃ ５％ CO_2インキュベーター内に３０分間置いた。２×最終濃度（２００ｎｇ／ｍＬ）に希釈した組み換えヒトＴＷＥＡＫ又は培地を適当なウェルに追加した。プレートを３７℃ ５％CO_2インキュベーター内に４８時間置いた。上清を収集し、上清中のＩＬ－６レベルをＥＬＩＳＡ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ、ｃａｔ＃８８－７０６６－８６）によりアッセイした。

【１５４８】

結果

上に記載されている通り、ヒト化抗体Ａ５１２／Ａ４６８をさらに操作して、配列の不都合性を縮減した。２０個のさらに操作された抗Ｆｎ１４ ｍＡｂを、ＨＲＭＣからのＴＷＥＡＫにより誘導されるＩＬ－８産生を阻害するそれらの能力について試験した。ＨＲＭＣをプレーティングし、抗Ｆｎ１４抗体を、ＴＷＥＡＫの追加前に種々の濃度で細胞に追加した。２４時間後に、上清を収集し、ＩＬ－８放出についてアッセイした。このアッセイにおいて、全ての２０個の追加クローンＡ６３１／Ａ４６８、Ａ６３４／Ａ４６８、Ａ６３５／Ａ４６８、Ａ６３６／Ａ４６８、Ａ５１２／Ａ６５２、Ａ６４８／Ａ４６８、Ａ６５０／Ａ４６８（図２６Ａを参照）、Ａ５１２／Ａ６５３、Ａ６３３／Ａ４６８、Ａ６３８／Ａ４６８、Ａ６４１／Ａ４６８、Ａ６４２／Ａ４６８、Ａ６４７／Ａ４６８、Ａ５１２／Ａ６５６（図２６Ｂを参照）、Ａ６３２／Ａ４６８、Ａ６３９／Ａ４６８、Ａ６４３／Ａ４６８、Ａ６４５／Ａ４６８、Ａ５１２／Ａ６５１、及びＡ５１２／Ａ６５４（図２６Ｃを参照）は、ＩＬ－８産生の用量依存的阻害を示した。

【１５４９】

さらに、いくつかのクローンは、元のクローンＡ５１２／Ａ４６８と比較して類似の又はより良好な阻害活性を見せた。加えて、Ａ６３１／Ａ４６８、Ａ５１２／Ａ６５２、Ａ６４８／Ａ４６８、Ａ６５０／Ａ４６８、Ａ６４１／Ａ４６８、Ａ６４２／Ａ４６８、Ａ６３９／Ａ４６８、Ａ６４３／Ａ４６８、及びＡ５１２／Ａ６５４は、ＨＲＭＣからのＴＷＥＡＫにより媒介されるＩＬ－８の放出を、ＣＲＣＢＴ－０６－００２抗Ｆｎ１４ｍＡｂよりも有意に阻害することができ（図２７Ａを参照）、より低いＩＣ５０をもたらした（図２７Ｂを参照）。

【１５５０】

これらのさらに操作された抗Ｆｎ１４　ｍＡｂがいずれかのアゴニスト活性を有するかどうか、すなわちＴＷＥＡＫの非存在下でＩＬ－８放出を誘導するかどうかを決定するために、ＨＲＭＣを、０．５ｎｇ／ｍＬ（０．２６ｎＭ）までの４倍連続希釈による４０μｇ／ｍｌ（２６６．６７ｎＭ）から出発する用量タイトレーション系列の抗Ｆｎ１４　ｍＡｂに曝露した。アゴニスト活性はＩＴＥＭ－４では特に抗体のより高い濃度において一貫して観察され、よって、ＩＴＥＭ－４は、アッセイにおいて正の対照としての用をなした。図２８Ａ～２８Ｃに示されている通り、クローンの大多数は、ＩＴＥＭ－４と類似に、ＴＷＥＡＫの非存在下でＩＬ－８産生を誘導した２つのクローンＡ６３５／Ａ４６８（図２８Ａを参照）及びＡ６４７／Ａ４６８（図２８Ｂを参照）を除いて、アゴニスト活性を示さなかった。

【１５５１】

抗Ｆｎ１４抗体がケラチノサイトによるケモカイン産生を阻害するかどうかを決定するために、ヒト化抗Ｆｎ１４抗体を、ＨａＣａＴ細胞及びヒト初代上皮ケラチノサイトによるＴＷＥＡＫにより誘導されるＲＡＮＴＥＳ産生を阻害するそれらの能力について試験した。最初に、ＨａＣａＴ細胞又はヒト成人初代上皮ケラチノサイトを、種々の濃度でＦｎ１４モノクローナル抗体とインキュベーションした。次に、細胞を１００ｎｇ／ｍＬのＴＷＥＡＫで４８時間刺激した。それから、細胞上清を採取し、ＲＡＮＴＥＳ産生について試験した。ヒト化抗Ｆｎ１４ｍＡｂのＡ５１２／Ａ４６８、Ａ５１５／Ａ５１８、及びＡ５５３／Ａ４７２は、ＨａＣａＴ（図２９Ａを参照）及びヒト成人初代ケラチノサイト（図２９Ｂを参照）からのＲＡＮＴＥＳ放出を用量依存的な様式で顕著に阻害した。さらにその上、抗体は、用量依存的な様式でＲＡＮＴＥＳ産生を完全に抑制することができた。これは、これらのヒト化抗Ｆｎ１４モノクローナル抗体Ａ５１２／Ａ４６８、Ａ５１５／Ａ５１８、及びＡ５５３／Ａ４７２が、ケラチノサイトによるケモカイン産生を阻害することにおいて有効であるということを実証している。

【１５５２】

抗Ｆｎ１４モノクローナル抗体がＴＷＥＡＫにより誘導されるアポトーシスを阻害するかどうかを決定するために、ヒト化抗Ｆｎ１４抗体Ａ５１２／Ａ４６８、Ａ５１５／Ａ５１８、及びＡ５５３／Ａ４７２を、ＴＷＥＡＫ（１００ｎｇ／ｍＬ）、ＴＮＦα（１０ｎｇ／ｍＬ）、又はＴＷＥＡＫ及びＴＮＦαの組合せの存在下において、ヒト新生児初代上皮ケラチノサイトと１．５μｇ／ｍＬで７２時間インキュベーションした。それから、細胞を収集し、アネキシンＶ及び７－ＡＡＤで染色し、ＬＳＲ　Ｆｏｒｔｅｓｓａで分析した。ＴＷＥＡＫは、新生児表皮ケラチノサイトにおいて、ＴＮＦαよりも多くのアネキシンＶ、７－ＡＡＤ二重陽性後期アポトーシス細胞を誘導し、ＴＷＥＡＫ及びＴＮＦαの組み合わせは、最も高いパーセンテージの後期アポトーシス細胞を誘導した。ヒト化抗Ｆｎ１４抗体Ａ５１２／Ａ４６８、Ａ５１５／Ａ５１８、及びＡ５５３／Ａ４７２は、ＴＷＥＡＫにより誘導されるアポトーシス細胞のパーセンテージを縮減した（図３０を参照）。これらの同じＦｎ１４　ｍＡｂは、ＴＷＥＡＫ及びＴＮＦαの組み合わせによって処理されたケラチノサイトにおけるアポトーシス細胞のパーセンテージをもまた、ＴＮＦα単独により誘導されるレベルまで縮減した（図３０を参照）。

【１５５３】

抗Ｆｎ１４モノクローナル抗体Ａ５１２／Ａ４６８、Ａ５１５／Ａ５１８、及びＡ５５３／Ａ４７２が、白血球遊走を導く接着分子及び線維化メディエータを阻害するかどうか

を決定するために、それらを、ＨａＣａＴ細胞及びヒト新生児上皮ケラチノサイト上のＴＷＥＡＫにより誘導されるＩＣＡＭ－１上方制御を阻害するそれらの能力について試験した。最初に、抗Ｆｎ１４又はアイソタイプ対照ｍＡｂを、種々の濃度でＨａＣａＴ細胞に又は１μｇ／ｍＬで新生児表皮ケラチノサイトに追加した。次に、細胞を１００ｎｇ／ｍＬのＴＷＥＡＫで４８時間刺激した。それから、細胞を採取し、ＩＣＡＭ－１の表面発現について染色した。ＴＷＥＡＫは、ＨａＣａＴ細胞（図３１Ａを参照）及び新生児表皮ケラチノサイト（図３１Ｂを参照）上のＩＣＡＭ－１発現の上方制御を誘導した。ヒト化抗Ｆｎ１４モノクローナル抗体Ａ５１２／Ａ４６８、Ａ５１５／Ａ５１８、及びＡ５５３／Ａ４７２は、用量依存的な様式でＨａＣａＴ細胞上のＩＣＡＭ－１上方制御を阻害し、増大して行くｍＡｂ濃度によってＩＣＡＭ－１上方制御を完全に抑制することができた（図３１Ａを参照）。類似に、１μｇ／ｍＬでは、Ａ５１２／Ａ４６８は、初代ケラチノサイト上のＩＣＡＭ－１の上方制御を実質的に阻害したが、アイソタイプ対照抗体はいずれかの効果を有さなかった（図３１Ｂを参照）。

【１５５４】

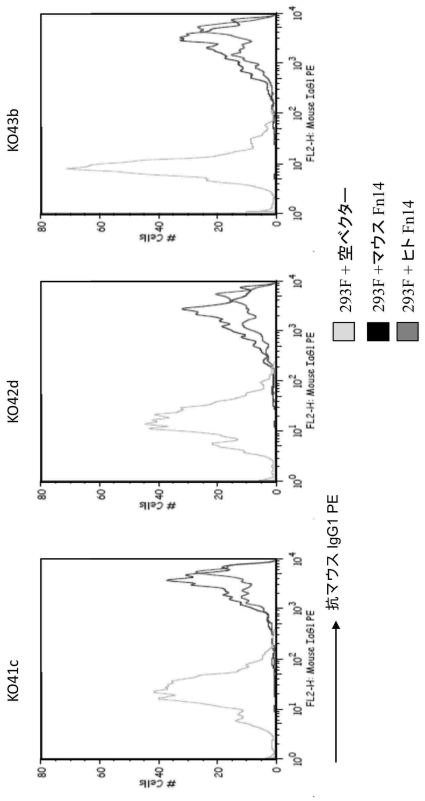
抗Ｆｎ１４モノクローナル抗体Ａ５１２／Ａ４６８、Ａ５１５／Ａ５１８、及びＡ５５３／Ａ４７２が真皮線維芽細胞によるサイトカイン産生を阻害するかどうかを決定するために、それらを、真皮線維芽細胞によるＴＷＥＡＫにより誘導されるＩＬ－６産生を阻害するそれらの能力について試験した。最初に、抗Ｆｎ１４又はアイソタイプ対照ｍＡｂを種々の濃度で真皮線維芽細胞とインキュベーションし、次にＴＷＥＡＫ（１００ｎｇ／ｍＬ）刺激を４８時間した。上清を収集し、ＩＬ－６を定量した。ＴＷＥＡＫは真皮線維芽細胞によるＩＬ－６産生を誘導し（図３２を参照）、ヒト化抗Ｆｎ１４モノクローナル抗体Ａ５１２／Ａ４６８、Ａ５１５／Ａ５１８、及びＡ５５３／Ａ４７２は用量依存的な様式でＩＬ－６放出を完全に抑制し、Ａ５１２／Ａ４６８が最も効力があった（図３２を参照）。

【１５５５】

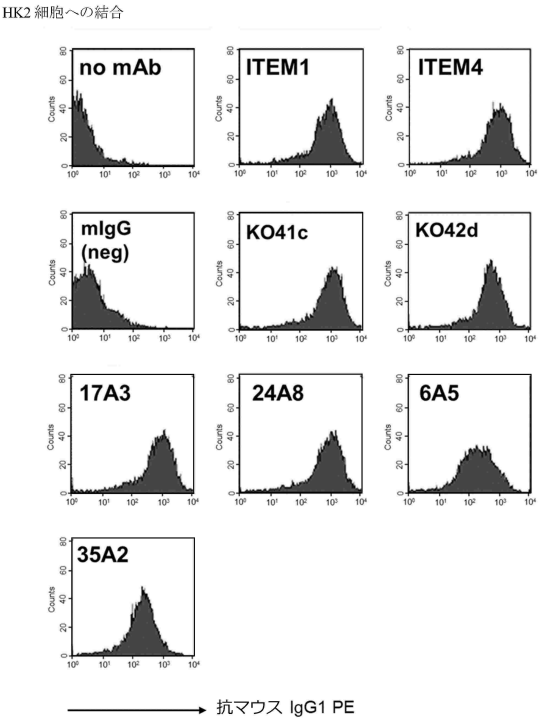
上述から、例証の目的のために特定の実施形態が本明細書に記載されたが、本明細書で提供されるものの趣旨及び範囲から逸脱することなく、種々の改変がなされ得ることは了解されるであろう。上で参照された参照の全ては、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【図面】

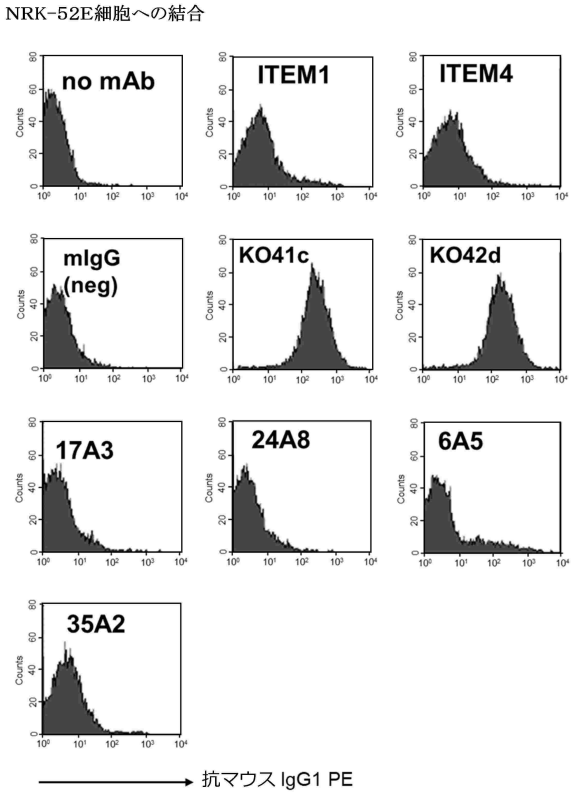
【図１】



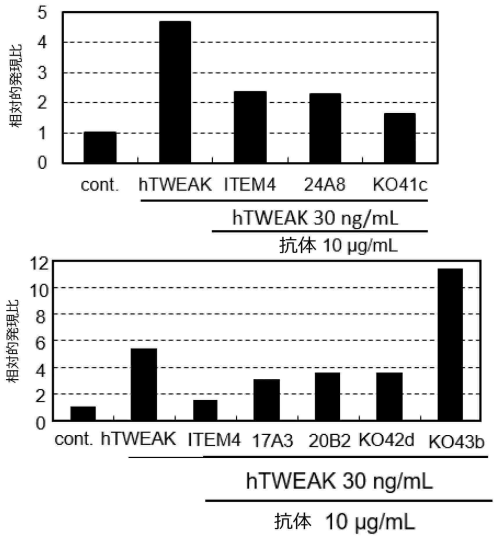
【図２Ａ】



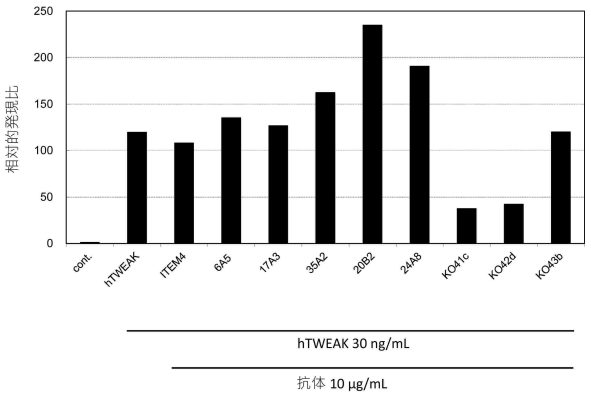
【図２Ｂ】



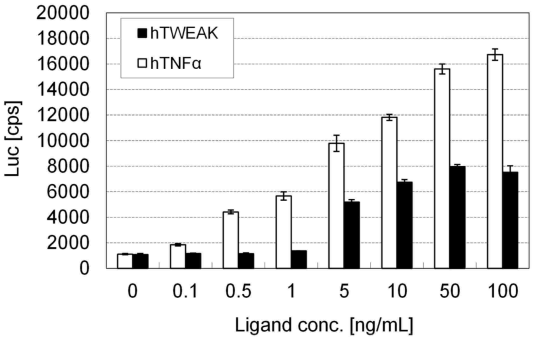
【図３Ａ】



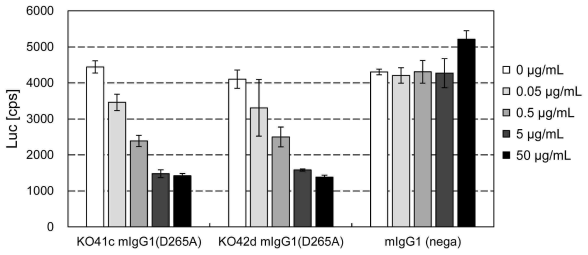
【図３Ｂ】



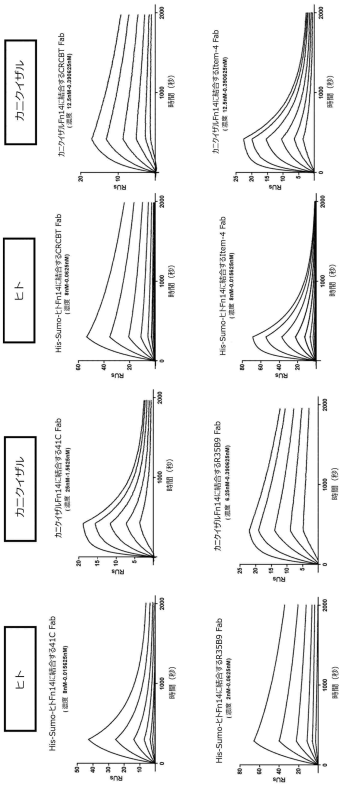
【図４Ａ】



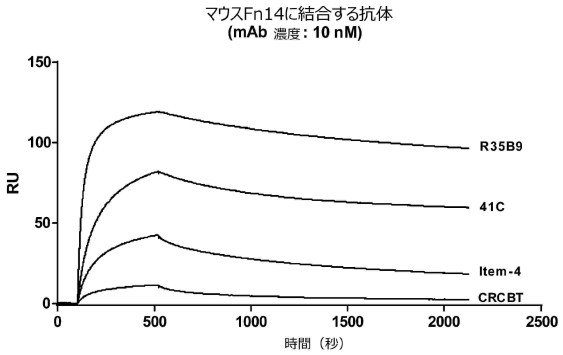
【図４Ｂ】



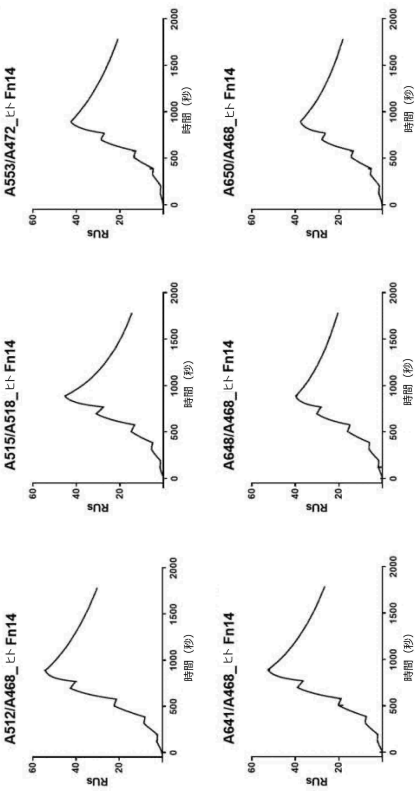
【図５】



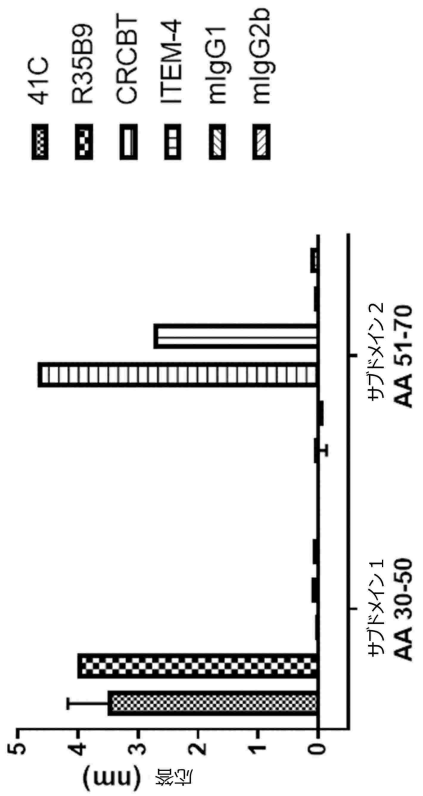
【図６Ａ】


マウスFn14に結合する抗体
(mAb 濃度: 10 nM)
RU
時間（秒）
R35B9
41C
Item-4
CRCBT

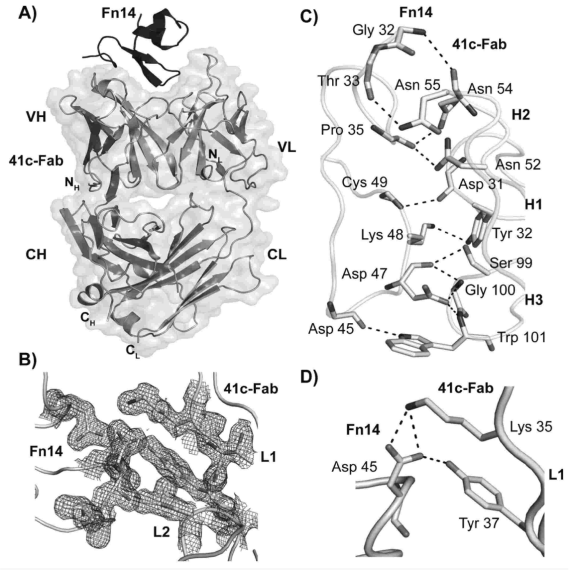
【図６Ｂ】


A553/A472_ヒトFn14
A650/A468_ヒトFn14
A515/A518_ヒトFn14
A648/A468_ヒトFn14
A512/A468_ヒトFn14
A641/A468_ヒトFn14
RUs
時間（秒）

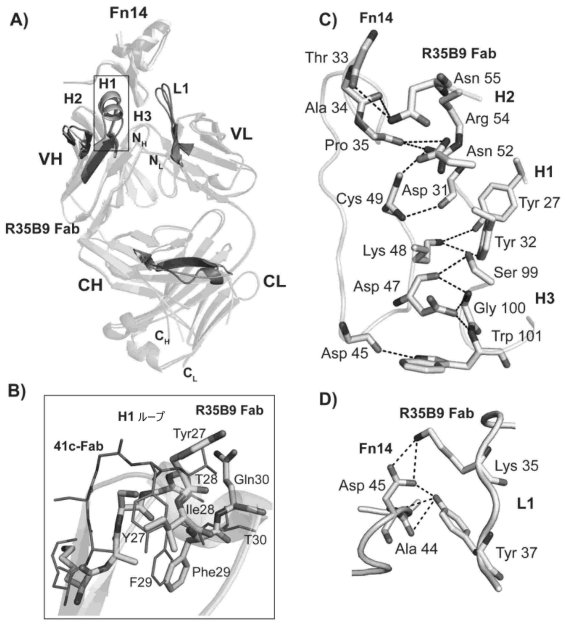
【図７】


41C
R35B9
CRCBT
ITEM-4
mIgG1
mIgG2b
応答 (nm)
サブドメイン２
AA 51-70
サブドメイン１
AA 30-50

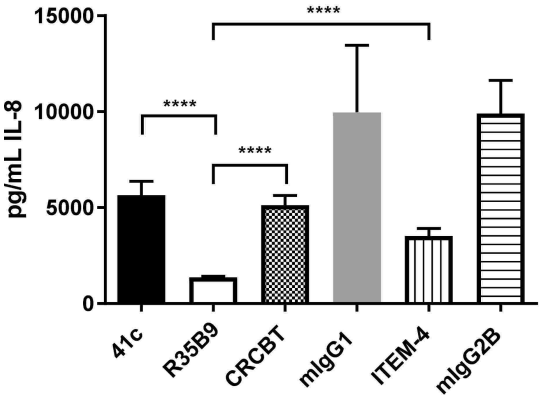
【図８】


A)
Fn14
VH
41c-Fab
VL
CH
CL
B)
41c-Fab
Fn14
L1
L2
C)
Fn14
Gly 32
41c-Fab
Thr 33
Asn 55
Asn 54
H2
Pro 35
Asn 52
Cys 49
Asp 31
H1
Lys 48
Tyr 32
Asp 47
Ser 99
Gly 100
H3
Asp 45
Trp 101
D)
41c-Fab
Fn14
Lys 35
Asp 45
L1
Tyr 37

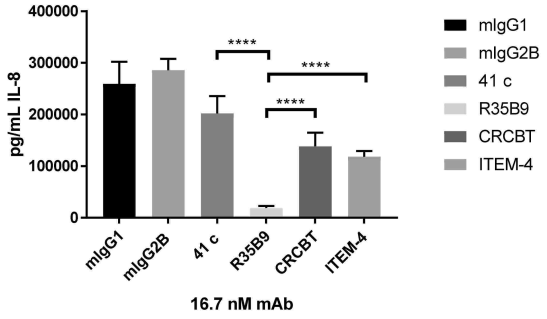
【図９】



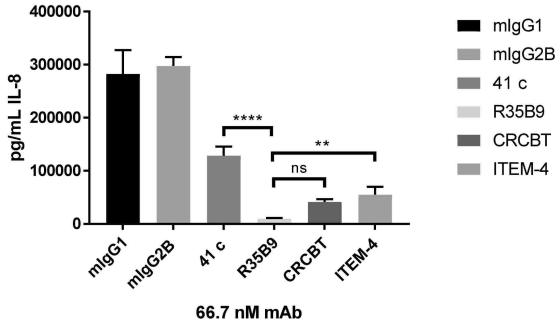
【図１０】



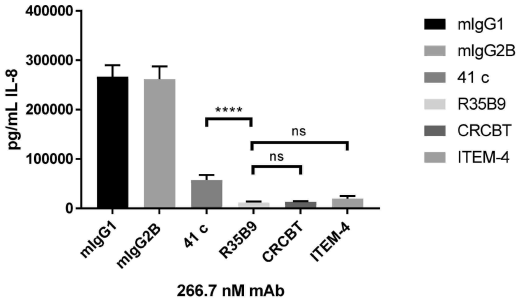
【図１１Ａ】



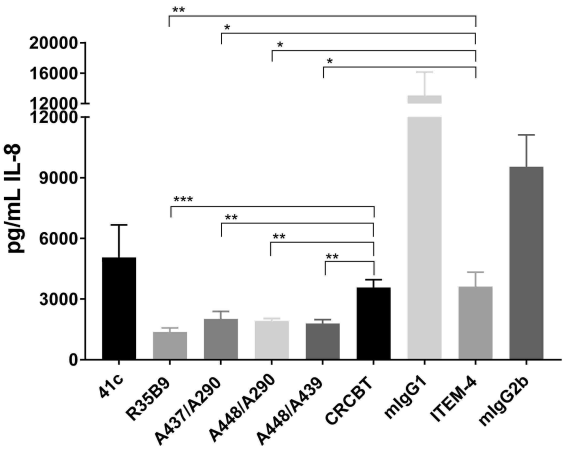
【図１１Ｂ】



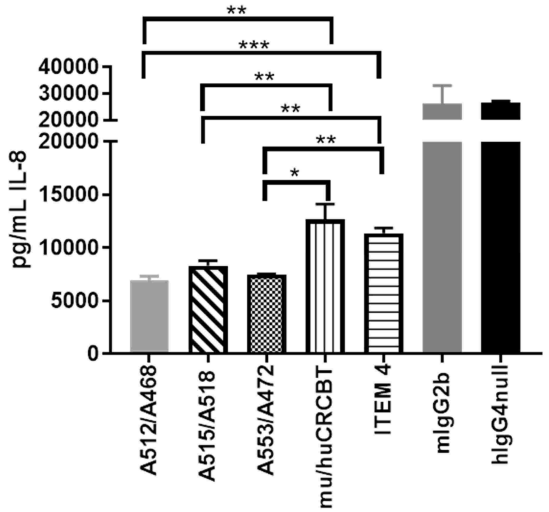
【図１１Ｃ】



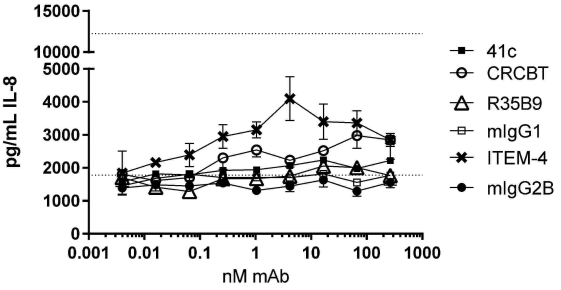
【図１２】



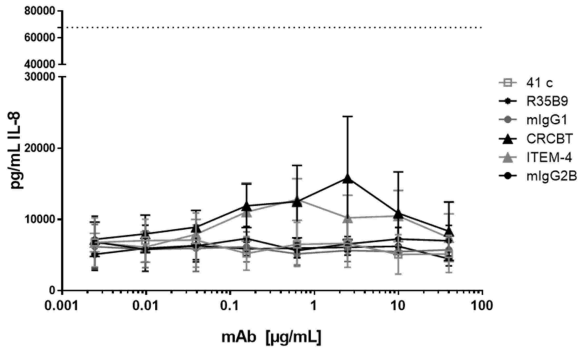
【図１３】



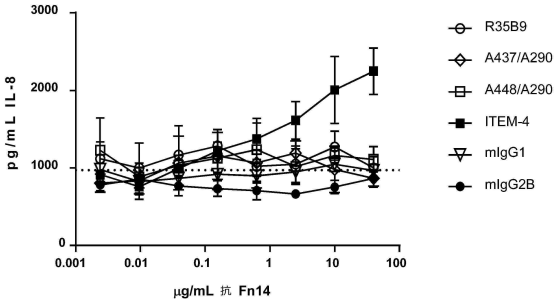
【図１４】



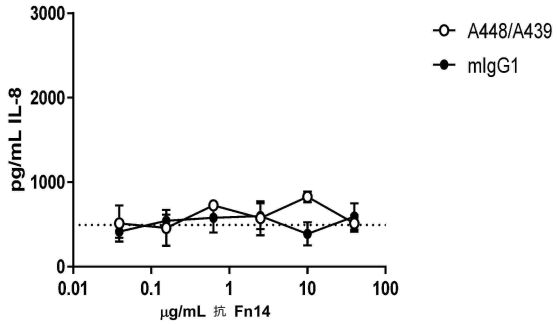
【図１５】



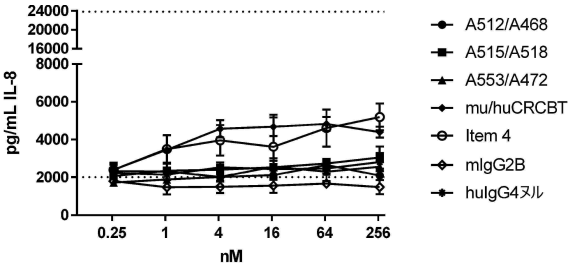
【図１６Ａ】



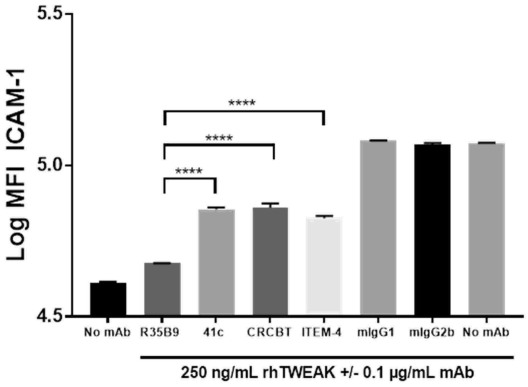
【図１６Ｂ】



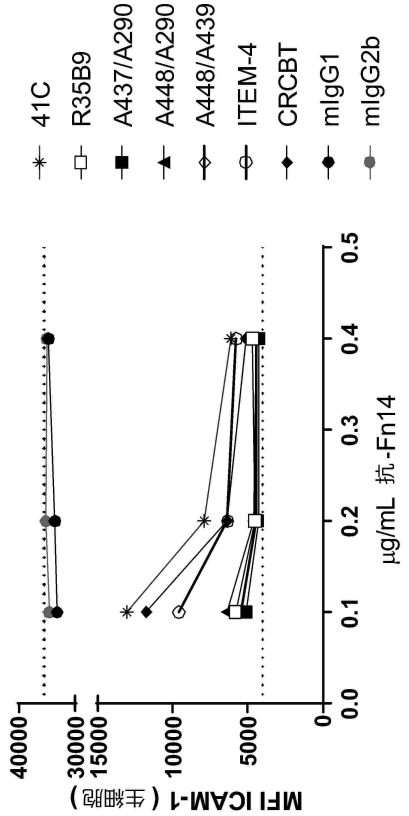
【図１７】



【図１８】



【図１９】



【図２０】

対応する配列番号を有する例示的なマウスFn14アンタゴニストモノクローナル抗体のVH及びVLアミノ酸配列

TABLE JL-01

マウスVH配列

親ベクターID	VH 名称	可変配列	配列番号
A291,A369	41c	EVQLQQSGPELVKPGASVYMSCKASGYTFTDYNMHWVKQSHGKSLEWIGYINPNNGGTNYNQKFKGKATLTVNKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCASSGWFTWFGQGTLVTVSA	35
	42d	EVQLLQSGPELVKPFASVYMSCKASGYTFTDYNIHWVKQSHGKSLEWIGYINPNNGVPSYNQKFRGKATLTVDKSSNTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRSGDYYHGMDCWGQGTSVTVSS	44
A402,A451	R35B9	EVQLQQSGPELVKPGASVYMSCKASGYTFTDYNMHWVKQSHGKSLEWIGYINPNNGGPNYNQKFKGKATLTVNKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCASSGWFTWFGQGTLVTVSA	50
A448,A474	R35B9(Y00G57)	EVQLQQSGPELVKPGASVYMSCKASGYTFTDYNMHWVKQSHGKSLEWIGYINPNNGGPNYNQKFKGKATLTVNKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCASSGWFTWFGQGTLVTVSA	54
A486	R35B9(A56)	EVQLQQSGPELVKPGASVYMSCKASGYTFTDYNMHWVKQSHGKSLEWIGYINPNNAYNYNQKFKGKATLTVNKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCASSGWFTWFGQGTLVTVSA	60
A490	R35B9(Y50A56G57)	EVQLQQSGPELVKPGASVYMSCKASGYTFTDYNMHWVKQSHGKSLEWIGYINPNSGGTNYNQKFKGKATLTVNKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCASSGWFTWFGQGTLVTVSA	56
A437	R35B9(Y50)	EVQLQQSGPELVKPGASVYMSCKASGYTFTDYNMHWVKQSHGKSLEWIGYINPSNGYTNYNQKFKGKATLTVNKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCASSGWFTWFGQGTLVTVSA	181

マウスVL配列

親ベクターID	VL 名称	可変配列	配列番号
A293,A370	41c	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCWQGTHFPWTFGGGTKLEIK	40
	42d	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCWQGTHFPWTFGGGTKLEIK	48
A403,A452	R35B9	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCWQGTHFPWTFGGGTKLEIK	52
A439	R35B9(H98)	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPRLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCWQGTHFPWTFGGGTKLEIK	58

【図２１－１】

対応する配列番号を有するフレームワーク及びCDR配列へと分解されたVLアミノ酸配列

VL CDR及びフレームワーク配列

種	親ベクターID	名称	L-FR1	配列番号	LCDR1 (Kabat)	配列番号	L-FR2	配列番号
マウス	A290, A370	41c	DVVMTQTPLSLSVAIGQPASISC	160	KSSQSLLNSAGKTYLN	127	WLLQRPGQSPRRLIY	163
	A403, A452	R35B9	DVVMTQTPLTLSVAIGQPASISC	160	KSSQSLLNSAGKTYLN	127	WLLQRPGQSPRRLIY	163
ヒト/マウス	N/A	AAQ02700.1	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISC	----	----------	----	WFQQRPGQSPRRLIY	----
ヒト化	A467	hzR35B9-LV0	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISC	161	KSSQSLLNSAGKTYLN	127	WFQQRPGQSPRRLIY	164
	A468	hzR35B9-LV1a	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISC	161	KSSQSLLNSAGKTYLN	127	WLQQRPGQSPRRLIY	165
	A469	hzR35B9-LV1b	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISC	161	KSSQSLLNSAGKTYLN	127	WFLQRPGQSPRRLIY	166
	A470	hzR35B9-LV3a	DVVMTQSPLSLPVTIGQPASISC	162	KSSQSLLNSAGKTYLN	127	WFLQRPGQSPRRLIY	167
	A471	hzR35B9-LV3b	DVVMTQSPLSLPVTIGQPASISC	162	KSSQSLLNSAGKTYLN	127	WLLQRPGQSPRRLIY	168
	A472	hzR35B9-LV4	DVVMTQSPLSLPVTIGQPASISC	162	KSSQSLLNSAGKTYLN	127	WLLQRPGQSPRRLIY	163
	A473	hzR35B9-LV5	DVVMTQSPLSLPVTIGQPASISC	162	KSSQSLLNSAGKTYLN	127	WLLQRPGQSPRRLIY	163
	A518	hzR35B9(H98)-LV1a	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISC	161	KSSQSLLNSAGKTYLN	127	WLQQRPGQSPRRLIY	165
	A651	hzR35B9(A56)-LV2a	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISC	161	KSSQSLLNSAGKTYLN	127	WLQQRPGQSPRRGIY	252
	A652	hzR35B9(A56)-LV2b	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISC	161	KSSQSLLNSAGKTYLN	127	WLQQRPGQSPRRLAY	253
	A653	hzR35B9(A56)-LV2c	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISC	161	KSSQSLLNSAGKTYLN	127	WLQQRPGQSPRRLIY	165
	A654	hzR35B9(A56)-LV2d	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISC	161	KSSQSLLNSAGKTYLN	127	WLQQRPGQSPRRLIY	165
	A656	hzR35B9(A56)-LV2f	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISC	161	KSSQSLLNSAGKTYLN	127	WLQQRPGQSPRRLIY	165

【図２１－２】

LCDR2 (Kabat)	配列番号	L-FR3	配列番号	LCDR3 (Kabat)	配列番号	L-FR4	配列番号	全可変配列番号
LYSQLDS	128	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYC	169	WQGTHFPWT	129	FGGGTKLEIK	171	40
LYSQLDS	128	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYC	169	WQGTFYFWT	130	FGGGTKLEIK	171	52
----------	----	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	----	---------	----	FGGGTKVEIK	----	---
LYSQLDS	128	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	170	WQGTFYFWT	130	FGGGTKVEIK	172	92
LYSQLDS	128	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	170	WQGTFYFWT	130	FGGGTKVEIK	172	94
LYSQLDS	128	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	170	WQGTFYFWT	130	FGGGTKVEIK	172	96
LYSQLDS	128	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	170	WQGTFYFWT	130	FGGGTKVEIK	172	98
LYSQLDS	128	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	170	WQGTFYFWT	130	FGGGTKVEIK	172	100
LYSQLDS	128	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	170	WQGTFYFWT	130	FGGGTKVEIK	172	102
LYSQLDS	128	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	170	WQGTFYFWT	130	FGGGTKLEIK	171	104
LYSQLDS	128	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	170	WQGTHYFWT	131	FGGGTKVEIK	172	112
LYSQLDS	128	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	170	WQGTFYFWT	130	FGGGTKVEIK	172	229
LYSQLDS	128	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	170	WQGTFYFWT	130	FGGGTKVEIK	172	231
LYSELDS	255	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	170	WQGTFYFWT	130	FGGGTKVEIK	172	233
LYSQLDD	254	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	170	WQGTFYFWT	130	FGGGTKVEIK	172	235
LYAQLDS	256	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	170	WQGTFYFWT	130	FGGGTKVEIK	172	237

【図２２－１】

対応する配列番号を有するフレームワーク及びCDR配列へと分解されたVHアミノ酸配列

種	重ベクターID	名称	H-FR1	配列番号	HCDR1 (Chothia)	配列番号	H-FR2	配列番号
マウス	A291, A369	41c	EVQLQQSGPELVRPGASVTMSCKASG	132	GYTFTDYIMDE	119	WVRQSHGKSLEWIGG	138
	A402, A451	R35B9	EVQLQQSGPELVRPGASVTMSCKASG	132	GYTFQDYIMDE	122	WVRQSHGKSLEWIGG	138
	A437	R35B9(M50I)	EVQLQQSGPELVRPGASVTMSCKASG	132	GYTFQDYIMDE	122	WVRQSHGKSLEWIGG	138
	A448, A474	R35B9(Y50G5T)	EVQLQQSGPELVRPGASVTMSCKASG	132	GYTFQDYIMDE	122	WVRQSHGKSLEWIGG	138
ヒト様型	N/A	hSGH(T)	QVQLVQSGAEVKKPGASVTVSCKAS	---	----------	---	WVRQAPGQGLEWMGG	---
ヒト化	A700	hzR35B9-HV0	QVQLVQSGAEVKKPGASVTVSCKAS	133	GYTFQDYIMDE	122	WVRQAPGQGLEWMGG	173
	A454	hzR35B9-HV5a	QVQLVQSGAEVKKPGASVTVSCKAS	133	GYTFQDYIMDE	122	WVRQAPGQGLEPIGG	139
	A455	hzR35B9-HV5b	QVQLVQSGAEVKKPGASVTVSCKAS	134	GYTFQDYIMDE	122	WVRQAPGQGLEPMGG	140
	A456	hzR35B9-HV6a	QVQLVQSGAEVKKPGASVTVSCKAS	134	GYTFQDYIMDE	122	WVRQAPGQGLEPMGG	141
	A457	hzR35B9-HV6b	QVQLVQSGAEVKKPGASVTVSCKAS	133	GYTFQDYIMDE	122	WVRQAPGQGLEPMGG	142
	A458	hzR35B9-HV6c	QVQLVQSGAEVKKPGASVTVSCKAS	133	GYTFQDYIMDE	122	WVRQAPGQGLEPMGG	142
	A459	hzR35B9-HV7a	QVQLVQSGAEVKKPGASVTVSCKAS	134	GYTFQDYIMDE	122	WVRQAPGQGLEPMGG	141
	A460	hzR35B9-HV7b	QVQLVQSGAEVKKPGASVTVSCKAS	134	GYTFQDYIMDE	122	WVRQAPGQGLEPMGG	140
	A461	hzR35B9-HV7C	QVQLVQSGAEVKKPGASVTVSCKAS	133	GYTFQDYIMDE	122	WVRQAPGQGLEPIG	143
	A462	hzR35B9-HV9a	QVQLVQSGAEVKKPGASVTVSCKAS	135	GYTFQDYIMDE	122	WVRQAPGQGLEPIG	139
	A463	hzR35B9-HV9b	QVQLVQSGAEVKKPGASVTVSCKAS	133	GYTFQDYIMDE	122	WVRQAPGQGLEPIG	144
	A464	hzR35B9-HV10	QVQLVQSGAEVKKPGASVTVSCKAS	133	GYTFQDYIMDE	122	WVRQAPGQGLEPIG	142
	A465	hzR35B9-HV11	QVQLVQSGPEVVKPGASVTVSCKAS	136	GYTFQDYIMDE	122	WVRQAPGQGLEWMG	141
	A466	hzR35B9(A54L)HV11	EVQLVQSGPEVVKPGASVTVSCKAS	137	GYTFQDYIMDE	122	WVRQAPGQGLEPMG	144
	A515	hzR35B9(Y50A5G5T)-HV0	QVQLVQSGAEVKKPGASVTVSCKAS	136	GYTFQDYIMDE	122	WVRQAPGQGLEPMGG	141
	A553	hzR35B9(A54L)-HV7c	QVQLVQSGAEVKKPGASVTVSCKAS	133	GYTFQDYIMDE	122	WVRQAPGQGLEPIG	143
	A631	hzR35B9(A54L)HV2a	QVQLVQSGFEVVKPGASVTVSCKAS	136	GYTFQDYIMDE	122	WVRQAPGQGLEPMGG	240
	A632	hzR35B9(A54L)HV2b	QVQLVQSGFEVVKPGASVTVSCKAS	136	GYTFQDYIMDE	122	WVRQAPGQGLEPMGG	241
	A633	hzR35B9(A54L)HV3a	QVQLVQSGFEVVKPGASVTVSCKAS	136	GYTFQDYIMDE	122	WVREAPGQGLEPMGG	242
	A634	hzR35B9(A54L)HV3b	QVQLVQSGFEVVKPGASVTVSCKAS	136	GYTFQDYIMDE	122	WVRQAPGQGLEPMGG	241
	A635	hzR35B9(A54L)HV11a	QVQLVQSGPEVVKPGASVTVSCKAS	136	GYTFQDYIMDE	122	WVRQAPGQGLEWMG	243
	A638	hzR35B9(A54L)HV13f	QVQLVQSGFEVVKPGASVTVSCKAS	136	GYTFQDYIMDE	122	WVRQAPGQGLEPMGG	241
	A639	hzR35B9(A54L)HV13g	QVQLVQSGFEVVKPGASVTVSCKAS	136	GYTFQDYIMDE	122	WVRQAPGQGLEPMGG	244
	A641	hzR35B9(A54L)-HV6	QVQLVQSGFEVVKPGASVTVSCKAS	238	GYTFQDYIMDE	122	WVRQAPGQGLEPMGG	245
	A642	hzR35B9(A54L)HV7a	QVQLVQSGFEVVKPGASVTVSCKAS	238	GYTFQDYIMDE	122	WVRQAPGQGLEPMGG	246
	A643	hzR35B9(A54L)HV7b	QVQLVQSGFEVVKPGASVTVSCKAS	238	GYTFQDYIMDE	122	WVRQAPGQGLEPMGG	245
	A645	hzR35B9(A54L)HV7d	QVQLVQSGFEVVKPGASVTVSCKAS	238	GYTFQDYIMDE	122	WVRQAPGQGLEPMGG	245
	A646	hzR35B9(A54L)HV7e	QVQLVQSGFEVVKPGASVTVSCKAS	238	GYTFQDYIMDE	122	WVRQAPGQGLEPMGG	245
	A650	hzR35B9(A54L)HV7i	QVQLVQSGFEVVKPGASVTVSCKAS	239	GYTFQDYIMDE	122	WVRQAPGQGLEPMGG	245

【図２２－２】

HCDR2 (Kabat)	配列番号	H-FR3	配列番号	HCDR3 (Kabat)	配列番号	H-FR4	配列番号	完全可変配列番号
YISNRGGSTIYYADTVKG	120	RATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCAS	145	SGNFFY	121	WGQGTLVTVSA	158	35
SISPRGNTYYADTVKG	123	RATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCAS	145	SGNFFY	121	WGQGTLVTVSA	158	50
YISNRGNTYYADTVKG	149	RATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCAS	145	SGNFFY	121	WGQGTLVTVSA	158	181
YISNRGSSGTNYADTVKG	125	RATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCAS	145	SGNFFY	121	WGQGTLVTVSA	158	54
----------	----	RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR	----	-------	----	WGQGTLVTVSS	----	---
SISPRGNTYYADTVKG	123	RVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR	174	SGNFFY	121	WGQGTLVTVSS	159	179
SISPRGNTYYADTVKG	123	RATLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAS	146	SGNFFY	121	WGQGTLVTVSS	159	66
SISPRGNTYYADTVKG	123	RVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAS	147	SGNFFY	121	WGQGTLVTVSS	159	68
SISPRGNTYYADTVKG	123	RATLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR	148	SGNFFY	121	WGQGTLVTVSS	159	70
SISPRGNTYYADTVKG	123	RATLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAS	146	SGNFFY	121	WGQGTLVTVSS	159	72
SISPRGNTYYADTVKG	123	RVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAS	147	SGNFFY	121	WGQGTLVTVSS	159	74
SISPRGNTYYADTVKG	123	RATLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAS	150	SGNFFY	121	WGQGTLVTVSS	159	76
SISPRGNTYYADTVKG	123	RVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAS	151	SGNFFY	121	WGQGTLVTVSS	159	78
SISPRGNTYYADTVKG	123	RATLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAS	152	SGNFFY	121	WGQGTLVTVSS	159	80
SISPRGNTYYADTVKG	123	RATLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAS	153	SGNFFY	121	WGQGTLVTVSS	159	82
SISPRGNTYYADTVKG	123	RATLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAS	154	SGNFFY	121	WGQGTLVTVSS	159	84
SISPRGNTYYADTVKG	123	RATLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAS	155	SGNFFY	121	WGQGTLVTVSS	159	86
SISPRGNTYYADTVKG	123	RATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAS	156	SGNFFY	121	WGQGTLVTVSS	159	88
SISPRGNTYYADTVKG	123	RATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAS	157	SGNFFY	121	WGQGTLVTVSS	159	90
SISPRGNTYYADTVKG	124	RATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAS	156	SGNFFY	121	WGQGTLVTVSS	159	108
SISPRGNTYYADTVKG	124	RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAS	158	SGNFFY	121	WGQGTLVTVSS	159	110
SISPRGNTYYADTVKG	124	RATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAS	156	SGNFFY	121	WGQGTLVTVSS	159	203
SISPRGNTYYADTVKG	124	RATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAS	156	SGNFFY	121	WGQGTLVTVSS	159	205
SISPRGNTYYADTVKG	124	RATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAS	156	SGNFFY	121	WGQGTLVTVSS	159	207
SISPRGNTYYADTVKG	247	RATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAS	156	SGNFFY	121	WGQGTLVTVSS	159	209
SISPRGNTYYADTVKG	124	RATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAS	156	SGNFFY	121	WGQGTLVTVSS	159	211
SISPRGNTYYADTVKG	248	RATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAS	156	SGNFFY	121	WGQGTLVTVSS	159	213
SISPRGNTYYADTVKG	124	RATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAS	156	SGNFFY	121	WGQGTLVTVSS	159	215
SISPRGNTYYADTVKG	124	RATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAS	251	SGNFFY	121	WGQGTLVTVSS	159	217
SISPRGNTYYADTVKG	124	RATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAS	251	SGNFFY	121	WGQGTLVTVSS	159	219
SISPRGNTYYADTVKG	248	RATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAS	251	SGNFFY	121	WGQGTLVTVSS	159	221
SISPRGNTYYADTVKG	249	RATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAS	251	SGNFFY	121	WGQGTLVTVSS	159	223
SISPRGNTYYADTVKG	249	RATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAS	251	SGNFFY	121	WGQGTLVTVSS	159	225
SISPRGNTYYADTVKG	124	RATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAS	251	SGNFFY	121	WGQGTLVTVSS	159	227

【図２３－１】

ヒト化抗体

産生された例示的なヒト化R35B9抗体及び抗体バリアントのリスト

抗体名称	重ベクターID	軽ベクターID	VH名称	VL名称	ヒト化フレームワークVH	ヒト化フレームワークVL	HCDR1
41c (マウス)	A291	A290	41c	41c	0	0	G1TFTDYIMH
A466 / A467	A466	A467	hzR35B9-HV0	hzR35B9-LV0	HV0	LV0	--I-Q-----
A466 / A468	A466	A468	hzR35B9-HV0	hzR35B9-LV1a	HV0	LV1a	--I-Q-----
A466 / A469	A466	A469	hzR35B9-HV0	hzR35B9-LV1b	HV0	LV1b	--I-Q-----
A466 / A470	A466	A470	hzR35B9-HV0	hzR35B9-LV3a	HV0	LV3a	--I-Q-----
A466 / A471	A466	A471	hzR35B9-HV0	hzR35B9-LV3b	HV0	LV3b	--I-Q-----
A466 / A472	A466	A472	hzR35B9-HV0	hzR35B9-LV4	HV0	LV4	--I-Q-----
A466 / A473	A466	A473	hzR35B9-HV0	hzR35B9-LV5	HV0	LV5	--I-Q-----
A454 / A468	A454	A468	hzR35B9-HV5a	hzR35B9-LV1a	HV5a	LV1a	--I-Q-----
A455 / A468	A455	A468	hzR35B9-HV5b	hzR35B9-LV1a	HV5b	LV1a	--I-Q-----
A456 / A468	A456	A468	hzR35B9-HV6a	hzR35B9-LV1a	HV6a	LV1a	--I-Q-----
A457 / A468	A457	A468	hzR35B9-HV6b	hzR35B9-LV1a	HV6b	LV1a	--I-Q-----
A458 / A468	A458	A468	hzR35B9-HV6c	hzR35B9-LV1a	HV6c	LV1a	--I-Q-----
A459 / A468	A459	A468	hzR35B9-HV7a	hzR35B9-LV1a	HV7a	LV1a	--I-Q-----
A460 / A468	A460	A468	hzR35B9-HV7b	hzR35B9-LV1a	HV7b	LV1a	--I-Q-----
A461 / A468	A461	A468	hzR35B9-HV7C	hzR35B9-LV1a	HV7C	LV1a	--I-Q-----
A462 / A468	A462	A468	hzR35B9-HV9a	hzR35B9-LV1a	HV9a	LV1a	--I-Q-----
A463 / A468	A463	A468	hzR35B9-HV9b	hzR35B9-LV1a	HV9b	LV1a	--I-Q-----
A464 / A468	A464	A468	hzR35B9-HV10	hzR35B9-LV1a	HV10	LV1a	--I-Q-----
A465 / A468	A465	A468	hzR35B9-HV11	hzR35B9-LV1a	HV11	LV1a	--I-Q-----
A454 / A471	A454	A471	hzR35B9-HV5a	hzR35B9-LV3b	HV5a	LV3b	--I-Q-----
A455 / A471	A455	A471	hzR35B9-HV5b	hzR35B9-LV3b	HV5b	LV3b	--I-Q-----
A456 / A471	A456	A471	hzR35B9-HV6a	hzR35B9-LV3b	HV6a	LV3b	--I-Q-----
A457 / A471	A457	A471	hzR35B9-HV6b	hzR35B9-LV3b	HV6b	LV3b	--I-Q-----
A458 / A471	A458	A471	hzR35B9-HV6c	hzR35B9-LV3b	HV6c	LV3b	--I-Q-----
A459 / A471	A459	A471	hzR35B9-HV7a	hzR35B9-LV3b	HV7a	LV3b	--I-Q-----
A460 / A471	A460	A471	hzR35B9-HV7b	hzR35B9-LV3b	HV7b	LV3b	--I-Q-----
A461 / A471	A461	A471	hzR35B9-HV7C	hzR35B9-LV3b	HV7C	LV3b	--I-Q-----
A462 / A471	A462	A471	hzR35B9-HV9a	hzR35B9-LV3b	HV9a	LV3b	--I-Q-----
A463 / A471	A463	A471	hzR35B9-HV9b	hzR35B9-LV3b	HV9b	LV3b	--I-Q-----
A464 / A471	A464	A471	hzR35B9-HV10	hzR35B9-LV3b	HV10	LV3b	--I-Q-----
A465 / A471	A465	A471	hzR35B9-HV11	hzR35B9-LV3b	HV11	LV3b	--I-Q-----
A464 / A467	A464	A467	hzR35B9-HV10	hzR35B9-LV0	HV10	LV0	--I-Q-----
A461 / A472	A461	A472	hzR35B9-HV7C	hzR35B9-LV4	HV7C	LV4	--I-Q-----

【図２３－２】

ヒト化抗体

抗体名称	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3	脱アミド化変異	HCアイソタイプ
41c（マウス）	YINPRNGGTNYNQKFKG	SGWFTY	KSSQSLLNSAGKTYLN	LVSQLDS	WQGTHFPWT	N/A	N/A
A466 / A467	S---R-W--------	------	----------------	-------	----------	----FY---	
A466 / A468	S---R-W--------	------	----------------	-------	----------	----FY---	
A466 / A469	S---R-W--------	------	----------------	-------	----------	----FY---	
A466 / A470	S---R-W--------	------	----------------	-------	----------	----FY---	
A466 / A471	S---R-W--------	------	----------------	-------	----------	----FY---	
A466 / A472	S---R-W--------	------	----------------	-------	----------	----FY---	
A466 / A473	S---R-W--------	------	----------------	-------	----------	----FY---	
A454 / A468	S---R-W--------	------	----------------	-------	----------	----FY---	
A455 / A468	S---R-W--------	------	----------------	-------	----------	----FY---	
A456 / A468	S---R-W--------	------	----------------	-------	----------	----FY---	
A457 / A468	S---R-W--------	------	----------------	-------	----------	----FY---	
A458 / A468	S---R-W--------	------	----------------	-------	----------	----FY---	
A459 / A468	S---R-W--------	------	----------------	-------	----------	----FY---	
A460 / A468	S---R-W--------	------	----------------	-------	----------	----FY---	
A461 / A468	S---R-W--------	------	----------------	-------	----------	----FY---	
A462 / A468	S---R-W--------	------	----------------	-------	----------	----FY---	
A463 / A468	S---R-W--------	------	----------------	-------	----------	----FY---	
A464 / A468	S---R-W--------	------	----------------	-------	----------	----FY---	
A465 / A468	S---R-W--------	------	----------------	-------	----------	----FY---	
A454 / A471	S---R-W--------	------	----------------	-------	----------	----FY---	
A455 / A471	S---R-W--------	------	----------------	-------	----------	----FY---	
A456 / A471	S---R-W--------	------	----------------	-------	----------	----FY---	
A457 / A471	S---R-W--------	------	----------------	-------	----------	----FY---	
A458 / A471	S---R-W--------	------	----------------	-------	----------	----FY---	
A459 / A471	S---R-W--------	------	----------------	-------	----------	----FY---	
A460 / A471	S---R-W--------	------	----------------	-------	----------	----FY---	
A461 / A471	S---R-W--------	------	----------------	-------	----------	----FY---	
A462 / A471	S---R-W--------	------	----------------	-------	----------	----FY---	
A463 / A471	S---R-W--------	------	----------------	-------	----------	----FY---	
A464 / A471	S---R-W--------	------	----------------	-------	----------	----FY---	
A465 / A471	S---R-W--------	------	----------------	-------	----------	----FY---	
A464 / A467	S---R-W--------	------	----------------	-------	----------	----FY---	
A461 / A472	S---R-W--------	------	----------------	-------	----------	----FY---	

IgG4 ヌル

【図２３－３】

ヒト化抗体

抗体名称	重ベクター ID	軽ベクター ID	VH名称	VL名称	ヒト化フレームワーク VH	ヒト化フレームワーク VL	HCDR1
41c（マウス）	A291	A290	41c	41c	0	0	GYTFTDINWH
A512 / A468	A512	A468	hzR35B9(A56)-HV11	hzR35B9-LV1a	HV11	LV1a	--I-Q-----
A515 / A518	A515	A518	hzR35B9(Y50A56G57)-HV7b	hzR35B9(H98)-LV1a	HV7b	LV1a	--I-Q-----
A553 / A472	A553	A472	hzR35B9(A56)_HV7c	hzR35B9-LV4	HV7c	LV4	--I-Q-----
A512 / A654	A512	A654	hzR35B9(A56)-HV11	hzR35B9(A56)-LV2d	HV11	LV2d	--I-Q-----
A631 / A468	A631	A468	hzR35B9(A56)-HV12a	hzR35B9-LV1a	HV12a	LV1a	--I-Q-----
A512 / A651	A512	A651	hzR35B9(A56)-HV11	hzR35B9(A56)-LV2a	HV11	LV2a	--I-Q-----
A512 / A652	A512	A652	hzR35B9(A56)-HV13b	hzR35B9(A56)-LV2b	HV11	LV2b	--I-Q-----
A634 / A468	A634	A468	hzR35B9(A56)-HV13b	hzR35B9-LV1a	HV13b	LV1a	--I-Q-----
A636 / A468	A636	A468	hzR35B9(A56)-HV13d	hzR35B9-LV1a	HV13d	LV1a	--I-Q-----
A643 / A468	A643	A468	hzR35B9(A56)-HV17b	hzR35B9-LV1a	HV17b	LV1a	--I-Q-----
A512 / A653	A512	A653	hzR35B9(A56)-HV11	hzR35B9(A56)-LV2c	HV11	LV2c	--I-Q-----
A632 / A468	A632	A468	hzR35B9(A56)-HV12b	hzR35B9-LV1a	HV12b	LV1a	--I-Q-----
A645 / A468	A645	A468	hzR35B9(A56)-HV17d	hzR35B9-LV1a	HV17d	LV1a	--I-Q-----
A648 / A468	A648	A468	hzR35B9(A56)-HV17g	hzR35B9-LV1a	HV17g	LV1a	--I-Q-----
A650 / A468	A650	A468	hzR35B9(A56)-HV17i	hzR35B9-LV1a	HV17i	LV1a	--I-Q-----
A639 / A468	A639	A468	hzR35B9(A56)-HV13g	hzR35B9-LV1a	HV13g	LV1a	--I-Q-----
A512 / A656	A512	A656	hzR35B9(A56)-HV11	hzR35B9(A56)-LV2f	HV11	LV2f	--I-Q-----
A633 / A468	A633	A468	hzR35B9(A56)-HV13a	hzR35B9-LV1a	HV13a	LV1a	--I-Q-----
A638 / A468	A638	A468	hzR35B9(A56)-HV13f	hzR35B9-LV1a	HV13f	LV1a	--I-Q-----
A641 / A468	A641	A468	hzR35B9(A56)-HV16	hzR35B9-LV1a	HV16	LV1a	--I-Q-----
A642 / A468	A642	A468	hzR35B9(A56)-HV17a	hzR35B9-LV1a	HV17a	LV1a	--I-Q-----

【図２３－４】

Humanized antibodies

Antibody Name	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3	Deamidation mutation	HC isotype
41c (mouse)	YINPRNGGTNYNQKFKG	SGWFTY	KSSQSLLNSAGKTYLN	LVSQLDS	WQGTHFPWT	N/A	N/A
A512 / A468	S---R-W--------	------	----------------	-------	----FY----	A56	IgG4null
A515 / A518	Y---R-N--------	------	----------------	-------	----HY----	A56	
A553 / A472	S---R-W--------	------	----------------	-------	----FY----	A56	
A512 / A654	S---R-W--------	------	----------------	-------	----FY---Q	A56	
A631 / A468	S---R-W--------	------	----------------	-------	----FY----	A56	
A512 / A651	S---R-W--------	------	----------------	-------	----FY----	A56	
A634 / A468	S---R-W-------Q-	------	----------------	-------	----FY----	A55	
A636 / A468	S---R-W-------N-	------	----------------	-------	----FY----	A56	
A643 / A468	S---R-W-------H-	------	----------------	-------	----FY----	A56	
A512 / A653	S---R-W--------	------	----------------	---Q---	----FY----	A55	
A632 / A468	S---R-W--------	------	----------------	-------	----FY----	A56	
A645 / A468	S---R-W-------Q-	------	----------------	-------	----FY----	A56	
A648 / A468	S---R-W-------D-	------	----------------	-------	----FY----	A56	
A650 / A468	S---R-W-------D-	------	----------------	-------	----FY----	A56	
A639 / A468	S---R-W--------	------	----------------	-------	----FY----	A56	
A633 / A468	S---R-W--------	------	----------------	-A-----	----FY----	A56	
A638 / A468	S---R-W--------	------	----------------	-------	----FY----	A55	
A638 / A468	S---R-W-------D-	------	----------------	-------	----FY----	A55	
A641 / A468	S---R-W--------	------	----------------	-------	----FY----	A55	
A642 / A468	S---R-W--------	------	----------------	-------	----FY----	A56	

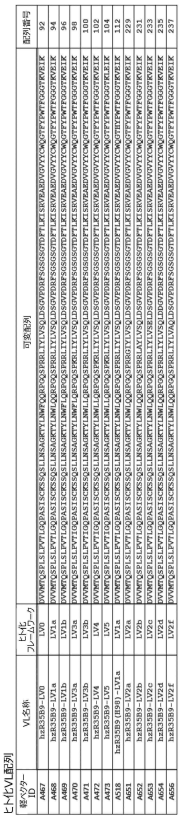
FIG. 23 (cont.)

【図２４－１】

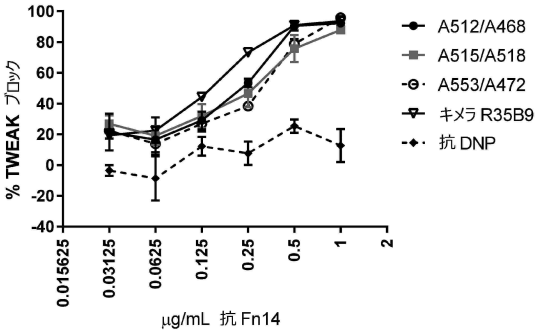
対応する配列番号を有する例示的なヒト化 VH 及び VL アミノ酸配列

重ベクター ID	VH名称	ヒト化フレームワーク	可変配列	配列番号
A290	ha35b9-H0	HV0	EVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCKASGYTFTDINWHWVRQAPGQGLEWMGSISPRNGWTNYNQKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASGWFTYWGQGTLVTVSS	179
A454	ha35b9-HV1a	HV1a	EVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCKASGYTFTDINWHWVRQAPGQGLEWMGSISPRNGWTNYNQKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASGWFTYWGQGTLVTVSS	66
A455	ha35b9-HV5b	HV5b	EVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCKASGYTFTDINMHWVRQAPGKGLEWMGSISPRNGWTNYNQKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASGWFTYWGQGTLVTVSS	68
A456	ha35b9-HV6a	HV6a	EVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCKASGYTFTDINWHWVRQAPGQRLEWMGSISPRNGWTNYNQKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASGWFTYWGQGTLVTVSS	70
A457	ha35b9-HV6b	HV6b	EVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCKASGYTFTDINMHWVRQAPGKGLEWMGSISPRNGWTNYNQKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASGWFTYWGQGTLVTVSS	72
A458	ha35b9-HV6c	HV6c	EVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCKASGYTFTDINWHWVRQAPGQGLEWIGSISPRNGWTNYNQKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASGWFTYWGQGTLVTVSS	74
A459	ha35b9-HV7b	HV7b	EVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCKASGYTFTDINWHWVRQAPGQGLEWMGSISPRNGWTNYNQKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASGWFTYWGQGTLVTVSS	76
A460	ha35b9-HV7c	HV7c	EVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCKASGYTFTDINWHWVRQAPGQGLEWMGSISPRNGWTNYNQKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASGWFTYWGQGTLVTVSS	78
A461	ha35b9-HV7c	HV7c	EVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCKASGYTFTDINWHWVRQAPGQGLEWMGSISPRNGWTNYNQKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASGWFTYWGQGTLVTVSS	80
A462	ha35b9-HV9a	HV9a	EVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCKASGYTFTDINWHWVRQAPGQGLEWIGSISPRNGWTNYNQKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASGWFTYWGQGTLVTVSS	82
A463	ha35b9-HV9b	HV9b	EVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCKASGYTFTDINWHWVRQAPGQGLEWIGSISPRNGWTNYNQKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASGWFTYWGQGTLVTVSS	84
A464	ha35b9-HV10	HV10	EVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCKASGYTFTDINWHWVRQAPGQGLEWIGSISPRNGWTNYNQKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASGWFTYWGQGTLVTVSS	86
A465	ha35b9-HV11	HV11	EVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCKASGYTFTDINWHWVRQAPGQGLEWIGSISPRNGWTNYNQKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASGWFTYWGQGTLVTVSS	88
A466	ha35b9-HV18	HV18	EVQLVQSGSEFVVKPGASVKVSCKASGYTFTDINWHWVRQAPGQGLEWIGSISPRNGWTNYNQKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASGWFTYWGQGTLVTVSS	90
A512	ha35b9(A56)-HV11	HV11	EVQLVQSGSEFVVKPGASVKVSCKASGYTFTDINWHWVRQAPGQGLEWIGSISPRNGWTNYNQKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASGWFTYWGQGTLVTVSS	108
A515	ha35b9(Y50A56G57)-HV7b	HV7b	EVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCKASGYTFTDINWHWVRQAPGQGLEWMGSISPRNGWTNYNQKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASGWFTYWGQGTLVTVSS	110
A553	ha35b9 (A56)_HV7c	HV7c	EVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCKASGYTFTDINWHWVRQAPGQGLEWMGSISPRNGWTNYNQKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASGWFTYWGQGTLVTVSS	106
A631	ha35b9 (A56)-HV12a	HV12a	EVQLVQSGSEFVVKPGASVKVSCKASGYTFTDINWHWVRQAPGQGLEWMGSISPRNGWTNYNQKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASGWFTYWGQGTLVTVSS	203
A632	ha35b9 (A56)-HV12b	HV12b	EVQLVQSGSEFVVKPGASVKVSCKASGYTFTDINWHWVRQAPGQGLEWMGSISPRNGWTNYNQKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASGWFTYWGQGTLVTVSS	205
A633	ha35b9 (A56)-HV13a	HV13a	EVQLVQSGSEFVVKPGASVKVSCKASGYTFTDINWHWVRQAPGQGLEWMGSISPRNGWTNYNQKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASGWFTYWGQGTLVTVSS	207
A634	ha35b9 (A56) -HV13b	HV13b	EVQLVQSGSEFVVKPGASVKVSCKASGYTFTDINWHWVRQAPGQGLEWMGSISPRNGWTNYNQKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASGWFTYWGQGTLVTVSS	209
A636	ha35b9 (A56)-HV13d	HV13d	EVQLVQSGSEFVVKPGASVKVSCKASGYTFTDINWHWVRQAPGQGLEWMGSISPRNGWTNYNQKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASGWFTYWGQGTLVTVSS	211
A638	ha35b9 (A56) -HV13f	HV13f	EVQLVQSGSEFVVKPGASVKVSCKASGYTFTDINWHWVRQAPGQGLEWMGSISPRNGWTNYNQKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASGWFTYWGQGTLVTVSS	213
A639	ha35b9 (A56)-HV13g	HV13g	EVQLVQSGSEFVVKPGASVKVSCKASGYTFTDINWHWVRQAPGQGLEWMGSISPRNGWTNYNQKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASGWFTYWGQGTLVTVSS	215
A641	ha35b9 (A56) -HV16	HV16	EVQLVQSGSEFVVKPGASVKVSCKASGYTFTDINWHWVRQAPGQGLEWMGSISPRNGWTNYNQKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASGWFTYWGQGTLVTVSS	217
A642	ha35b9 (A56) -HV17a	HV17a	EVQLVQSGSEFVVKPGASVKVSCKASGYTFTDINWHWVRQAPGQGLEWMGSISPRNGWTNYNQKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASGWFTYWGQGTLVTVSS	219
A643	ha35b9 (A56) -HV17b	HV17b	EVQLQQSGSEFVVKPGASVKVSCKASGYTFTDINWHWVRQAPGQGLEWMGSISPRNGWTNYNQKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASGWFTYWGQGTLVTVSS	221
A645	ha35b9 (A56) -HV17d	HV17d	EVQLQQSGSEFVVKPGASVKVSCKASGYTFTDINWHWVRQAPGQGLEWMGSISPRNGWTNYNQKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASGWFTYWGQGTLVTVSS	223
A648	ha35b9 (A56) -HV17g	HV17g	EVQLQQSGSEFVVKPGASVKVSCKASGYTFTDINWHWVRQAPGQGLEWMGSISPRNGWTNYNQKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASGWFTYWGQGTLVTVSS	225
A650	ha35b9 (A56) -HV17i	HV17i	EVQLQQSGSEFVVKPGASVKVSCKASGYTFTDINWHWVRQAPGQGLEWMGSISPRNGWTNYNQKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASGWFTYWGQGTLVTVSS	227

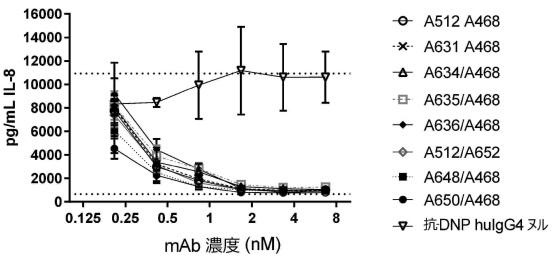
【図２４－２】



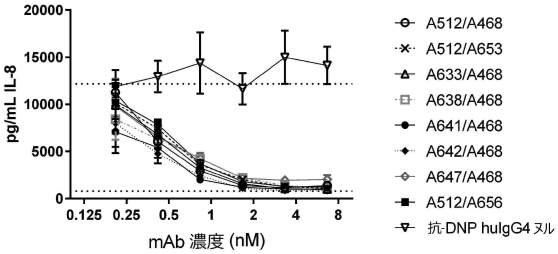
【図２５】



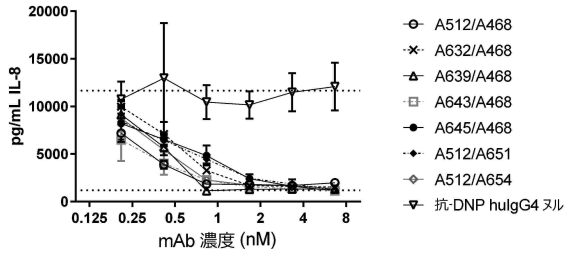
【図２６Ａ】



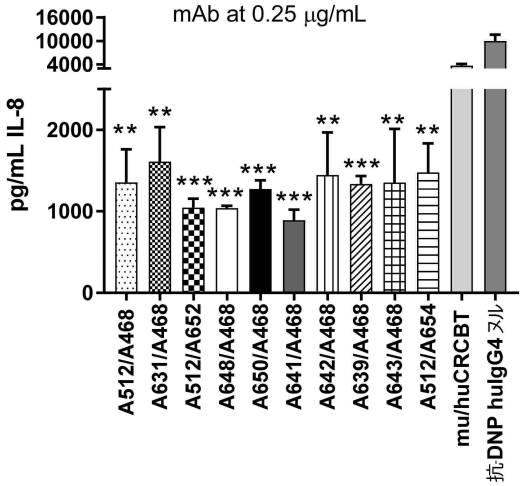
【図２６Ｂ】



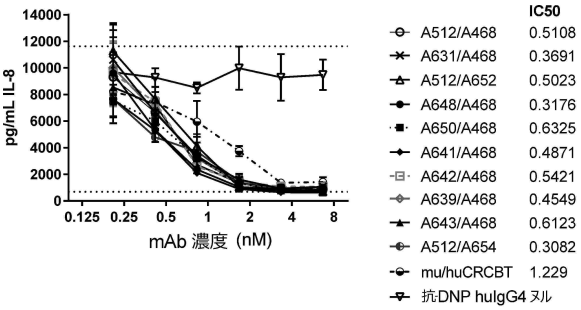
【図２６Ｃ】



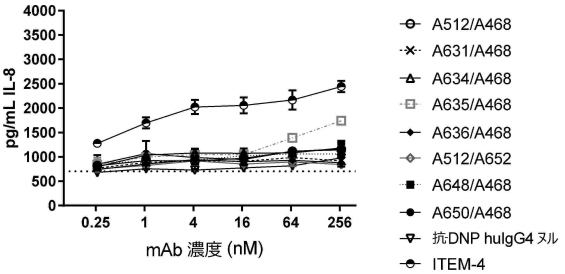
【図２７Ａ】



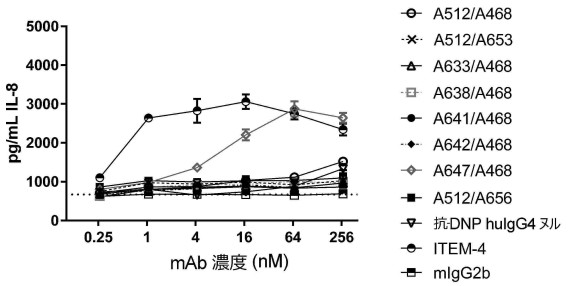
【図２７Ｂ】



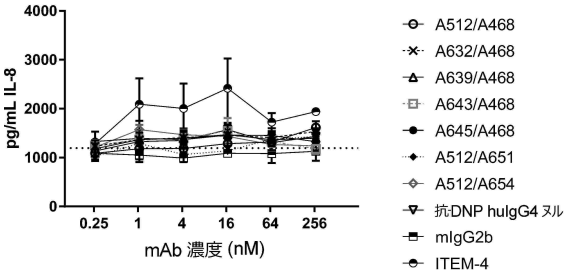
【図２８Ａ】



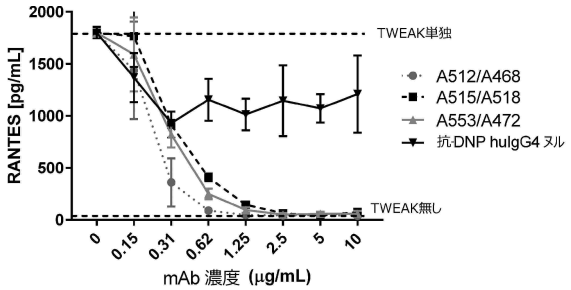
【図２８Ｂ】



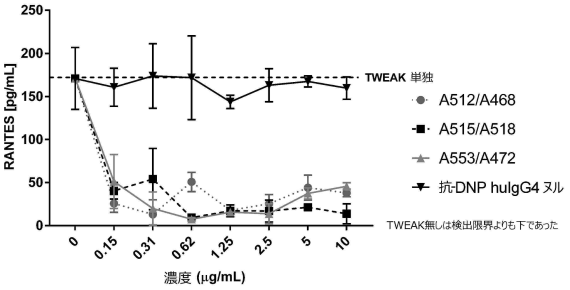
【図２８Ｃ】



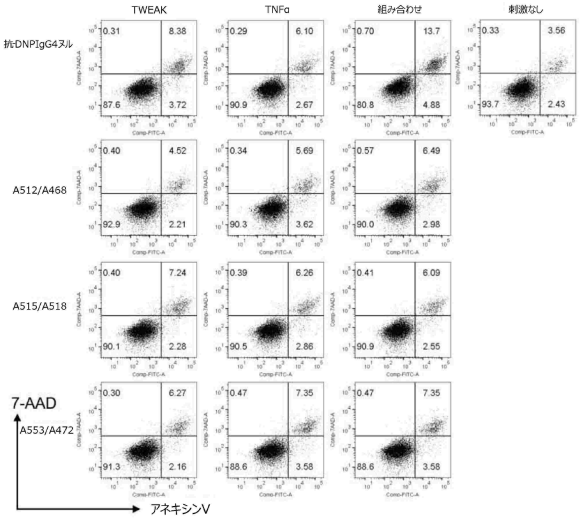
【図２９Ａ】



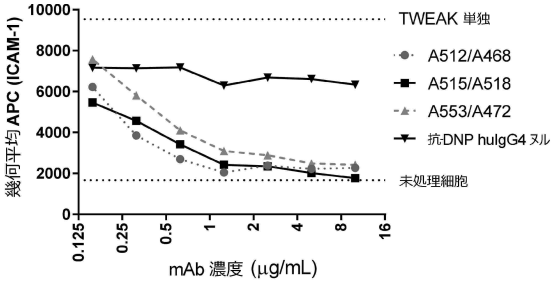
【図２９Ｂ】



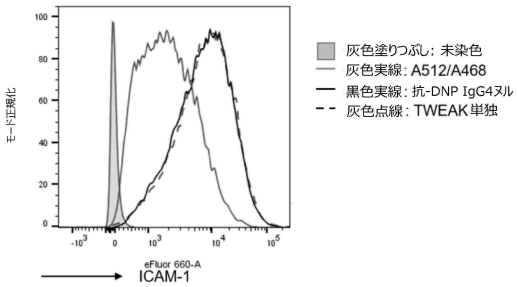
【図３０】



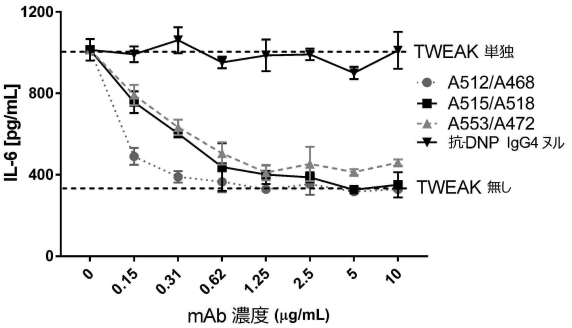
【図３１Ａ】



【図３１Ｂ】



【図３２】



【配列表】

0007548907000001.app

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		
C12N 1/19 (2006.01)		C12N	1/19	
C12N 1/21 (2006.01)		C12N	1/21	
C12N 5/10 (2006.01)		C12N	5/10	
C12P 21/08 (2006.01)		C12P	21/08	
A61K 39/395 (2006.01)		A61K	39/395	N
A61P 29/00 (2006.01)		A61P	29/00	
A61P 37/02 (2006.01)		A61P	37/02	
A61P 19/02 (2006.01)		A61P	19/02	
A61P 17/06 (2006.01)		A61P	17/06	
A61P 17/00 (2006.01)		A61P	17/00	
A61P 13/12 (2006.01)		A61P	13/12	
A61P 21/00 (2006.01)		A61P	21/00	
A61P 9/04 (2006.01)		A61P	9/04	
A61P 1/00 (2006.01)		A61P	1/00	

２１１７，サンディエゴ，５３０１ ロディ ストリート
(72)発明者 ローデンスラガー，ジョン ロルカ
アメリカ合衆国，カリフォルニア州 ９１９４１，ラ メーサ，１００６０ フエルテ ドライブ
(72)発明者 デスティト，ジュゼッペ
アメリカ合衆国，カリフォルニア州 ９２０２４，エンシニタス，１７０３ ケニントン ロード
(72)発明者 ブベック，サラ サンライズ
アメリカ合衆国，カリフォルニア州 ７７３９９，テキサス，＃９４１８ リビングストン，１９４ レインボー ドライブ
(72)発明者 小川 進也
東京都千代田区大手町一丁目９番２号 協和キリン株式会社 本社内
(72)発明者 山崎 雄司
東京都千代田区大手町一丁目９番２号 協和キリン株式会社 本社内
(72)発明者 ミルズ，デビッド
アメリカ合衆国，ワシントン州 ９８１９９，＃１１ シアトル，２４０４ ソーンダイク プレイス ウェスト
(72)発明者 ビトラ，アルナ
アメリカ合衆国，カリフォルニア州 ９２０３７，９４２０ アテナ サークル ラ ホーヤ
(72)発明者 ザジョンシー，ダーク マイケル
アメリカ合衆国，カリフォルニア州 ９２０３７，９４２０ アテナ サークル ラ ホーヤ
審査官 市島 洋介

(56)参考文献 特表２０１４－５２９５９７（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ１２Ｎ １５／００－１５／９０
Ｃ０７Ｋ １／００－１９／００
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）