

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7601635号  
(P7601635)

(45)発行日 令和6年12月17日(2024.12.17)

(24)登録日 令和6年12月9日(2024.12.9)

(51)国際特許分類	F I	
C 1 2 N 15/13 (2006.01)	C 1 2 N 15/13	
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	N
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
C 0 7 K 16/28 (2006.01)	C 0 7 K 16/28	Z N A
請求項の数 28 (全37頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号	特願2020-520425(P2020-520425)	(73)特許権者	517218697
(86)(22)出願日	平成30年6月22日(2018.6.22)		システミュン, インク.
(65)公表番号	特表2020-529862(P2020-529862 A)		SYSTEMMUNE, INC.
(43)公表日	令和2年10月15日(2020.10.15)		アメリカ合衆国 9 8 0 5 2 ワシントン
(86)国際出願番号	PCT/US2018/039147		レドモンド ノースイースト 9 5 番 ス
(87)国際公開番号	WO2019/005635	(73)特許権者	522263714
(87)国際公開日	平成31年1月3日(2019.1.3)		バイリ-パイオ(チェンドウ)ファーマ
審査請求日	令和3年6月22日(2021.6.22)		スーティカル シーオー.,エルティー
審査番号	不服2023-5493(P2023-5493/J1)		ディー.
審査請求日	令和5年4月5日(2023.4.5)		中華人民共和国 6 1 1 1 3 0 シーチュ
(31)優先権主張番号	62/524,553		アン チェンドウ ウェンジャン ディス
(32)優先日	平成29年6月25日(2017.6.25)		トリクト バイリロード 1 3 9
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		1 3 9 Baili Road, Wen
	最終頁に続く		jiang District, Che
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 抗PD-1抗体とその作製及び使用方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

ヒトPD-1に対する結合特異性を有する単離されたmAb又はその抗原結合断片であつて、

配列番号60に示されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域及び配列番号64に示されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、配列番号12に示されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域及び配列番号16に示されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、配列番号28に示されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域及び配列番号32に示されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、配列番号44に示されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域及び配列番号48に示されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、又は配列番号76に示されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域及び配列番号80に示されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、単離されたmAb又はその抗原結合断片。

【請求項2】

70nM以下のKdのヒトPD-1に対する結合親和性を有する、請求項1に記載の単離されたmAb又は抗原結合断片。

【請求項3】

ヒトPD-1への高親和性結合、ヒトPD-L1とPD-1の結合の阻害、T細胞活性化の増強、抗体反応の刺激、免疫抑制細胞の抑制機能の逆転、又はそれらの組み合わせから選択される1つ以上の機能特性を示す、請求項1に記載の単離されたmAb又は抗原結合断片。

## 【請求項 4】

前記 T 細胞活性化の増強が、T 細胞増殖、IFN- $\gamma$  及び/又は IL-2 分泌、又はそれらの組み合わせを含む、請求項 3 に記載の単離された mAb 又は抗原結合断片。

## 【請求項 5】

前記単離された mAb が、ヒト化抗体、キメラ抗体、又は組換え抗体を含む、請求項 1 に記載の単離された mAb 又はその抗原結合断片。

## 【請求項 6】

前記単離された抗体が IgG を含む、請求項 1 に記載の単離された mAb 又はその抗原結合断片。

## 【請求項 7】

前記抗原結合断片が、Fv、Fab、F(ab')<sub>2</sub>、scFv 又は scFv<sub>2</sub> 断片を含む、請求項 1 に記載の単離された mAb 又はその抗原結合断片。

## 【請求項 8】

前記単離された mAb が、二重特異性抗体、三重特異性抗体、又は多重特異性抗体を含む、請求項 1 に記載の単離された mAb 又はその抗原結合断片。

## 【請求項 9】

請求項 1 に記載の単離された mAb 又は抗原結合断片のための IgG 1 重鎖であって、  
配列番号 63、配列番号 15、配列番号 31、配列番号 47、又は配列番号 79 に示されるアミノ酸配列を含む、IgG 1 重鎖。

## 【請求項 10】

請求項 1 に記載の単離された mAb 又は抗原結合断片のための kappa 軽鎖であって、  
配列番号 59、配列番号 11、配列番号 27、配列番号 43、又は配列番号 75 に示されるアミノ酸配列を含む、kappa 軽鎖。

## 【請求項 11】

請求項 1 に記載の単離された mAb または抗原結合断片のための可変軽鎖であって、  
配列番号 60、配列番号 12、配列番号 28、配列番号 44、又は配列番号 76 に示されるアミノ酸配列を含む、可変軽鎖。

## 【請求項 12】

請求項 1 に記載の単離された mAb 又は抗原結合断片のための可変重鎖であって、  
配列番号 64、配列番号 16、配列番号 32、配列番号 48、又は配列番号 80 に示されるアミノ酸配列を含む、可変重鎖。

## 【請求項 13】

請求項 1 に記載の単離された mAb 又は抗原結合断片、請求項 9 に記載の IgG 1 重鎖、請求項 10 に記載の kappa 軽鎖、請求項 11 に記載の可変軽鎖、又は請求項 12 に記載の可変重鎖をコードする単離された核酸。

## 【請求項 14】

請求項 13 に記載の単離された核酸を含む発現ベクター。

## 【請求項 15】

請求項 13 に記載の核酸を含む宿主細胞であって、前記宿主細胞が原核細胞又は真核細胞である、宿主細胞。

## 【請求項 16】

抗体が生産されるように請求項 15 に記載の宿主細胞を培養する工程を含む、抗体の生産方法。

## 【請求項 17】

請求項 1 に記載の単離された mAb 又はその抗原結合断片及び薬物単位を含む免疫複合体であって、

共有結合が、エーテル結合、アミン結合、アミド結合、ジスルフィド結合、イミド結合、スルホン結合、リン酸結合、又はそれらの組み合わせから選択される、

免疫複合体。

## 【請求項 18】

10

20

30

40

50

前記薬物単位が、細胞毒性剤、免疫調節剤、それらの組み合わせから選択される、請求項 1.7 に記載の免疫複合体。

【請求項 19】

前記細胞毒性剤が、チューブリン結合剤、DNA インターカレーター、DNA アルキレーター、酵素阻害剤、免疫調節因子、代謝拮抗剤、放射性同位体、又はそれらの組み合わせの一群から選ばれる、増殖阻害剤又は化学療法剤から選択される、請求項 1.8 に記載の免疫複合体。

【請求項 20】

細胞毒性剤がカリケアマイシン、オゾガマイシン、モノメチルオーリスタチン E、エムタンシン、それらの誘導体又は組み合わせから選択される、請求項 1.8 に記載の免疫複合体。

10

【請求項 21】

免疫調節剤が、免疫細胞、T細胞、NK細胞、B細胞、マクロファージ、又は樹状細胞を活性化又は抑制する、請求項 1.8 に記載の免疫複合体。

【請求項 22】

請求項 1 に記載の単離された mAb 又はその抗原結合断片又は請求項 1.7 に記載の免疫複合体、及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項 23】

カリケアマイシン、抗有糸分裂剤、放射性同位体、毒素、治療薬、又はそれらの組み合わせの一群から選ばれる、化学療法剤、増殖阻害剤、薬物単位をさらに含む、請求項 2.2 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 24】

がんを有する対象の治療用の医薬組成物であって、  
請求項 1 に記載の単離された mAb 又はその抗原結合断片の有効量を含み、  
前記がんが PD-1 を発現する細胞を含む、  
薬組成物。

【請求項 25】

前記がんが、乳がん、大腸がん、膵臓がん、頭頸部がん、メラノーマ、卵巣がん、前立腺がん、非小細胞肺癌ん、神経膠腫、食道がん、鼻咽頭がん、肛門がん、直腸がん、胃がん、膀胱がん、子宮頸がん、又は脳がんを含む、請求項 2.4 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 26】

前記治療は、有効量の治療薬を同時投与する工程を含み、前記治療薬が抗体、化学療法剤、酵素、抗エストロゲン剤、受容体チロシンキナーゼ阻害剤、キナーゼ阻害剤、細胞周期阻害剤、DNA、RNA、又はタンパク質合成阻害剤、RAS 阻害剤、又はそれらの組み合わせを含む、請求項 2.4 に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

前記治療薬がカペシタビン、シスプラチン、シクロホスファミド、メトトレキサート、5-フルオロウラシル、ドキシソルピシン、シクロホスファミド、ムスチン、ビンクリスチン、プロカルバジン、プレドニゾロン、プレオマイシン、ピンブラスチン、ダカルバジン、エトポシド、エピルピシン、ペメトレキセド、フォリン酸、ゲミシタビン、オキサリプラチン、イリノテカン、トポテカン、カンプトテシン、ドセタキセル、パクリタキセル、フルベストラント、タモキシフェン、レトロゾール、エキセメスタン、アナストロゾール、アミノグルテチミド、テストラクトン、ボロゾール、フォルメスタン、ファドロゾール、エルロチニブ、ラファチニブ、ダサチニブ、ゲフィチニブ、オシメルチニブ、ヴァンダータニブ、アフアチニブ、イマチニブ、パゾピニブ、ラパチニブ、スニチニブ、ニロチニブ、ソラフェニブ、ナブ-パリタキセル、エベロリムス、テムシロリムス、ダブラフェニブ、ベムラフェニブ、トラメチニブ、ピントフォリド、アパチニブ、クリゾチニブ、ペリフォルシン、オラパリブ、ボルテゾミブ、トファシチニブ、トラスツズマブ、又はそれらの誘導体もしくは組み合わせを含む、請求項 2.6 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 28】

50

前記対象がヒトである、請求項 2.4 記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【関連出願への相互参照】

【0001】

この出願は、2017年8月15日出願の米国仮特許出願第62545603号、2017年6月25日出願の米国仮特許出願第62524553号、2017年6月25日出願の米国仮特許出願第62524554号、2017年6月25日出願の米国仮特許出願第62524557号、及び2017年6月25日出願の米国仮特許出願第62524558号の利益を主張し、その全体が参照により本明細書に明確に組み込まれる。

【技術分野】

【0002】

本明細書の開示は、典型的には、抗体の技術分野に関し、より具体的には、抗PD-1抗体の作製及び使用に関する。

【背景技術】

【0003】

がんは、世界中の主要な健康問題である。米国だけでも、2016年には1,685,210の新たながんの診断がされ、595,690の死亡が推定されている(<http://www.cancer.gov>)。従って、がんによる重症度又は死亡率を低下させることができる医薬品が望ましい。

【0004】

がん性腫瘍は、宿主免疫系による検出及び/又は破壊を回避するためにさまざまなメカニズムを採用し得る。さまざまな腫瘍で利用されている1つの方法は、腫瘍細胞の表面でPD-1を発現させることにより免疫T細胞応答を抑制することである。PD-1がT細胞の表面にある受容体PD-1と結合すると、負の共刺激シグナルがT細胞に送られ、T細胞が抑制される。このようにして、腫瘍細胞は宿主免疫系のT細胞媒介反応を回避し得る。

【0005】

PD-1に結合し、負の共刺激シグナルがT細胞応答を抑制することをブロックできる医薬品は、がん性腫瘍に対する宿主の免疫応答を高め、がん患者に有益な応答をもたらすことが示されている (Iwai et al. *J. Biomed. Sci.* 24:26 (2017)参照)。

【0006】

免疫系において、休止T細胞は、抗原提示細胞 (APC) により提示される外来抗原ペプチドによりT細胞受容体 (TCR) を介して伝達される一次シグナルを通じて抗原に应答するように活性化され得る。この一次シグナルに加えて、T細胞の应答にさらに影響を与える二次的な正及び負の共刺激シグナルがある。T細胞を完全に活性化するには、二次陽性シグナルが必要である (Lafferty et al., *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.* 53:27-42 (1975))。負の二次シグナルにより、T細胞の抑制と耐性が生じ得る。

【0007】

Programmed Death 1 (PD-1) は、CD28ファミリーの受容体のメンバーであり、T細胞及びその他の細胞タイプに発現している。PD-1は、負の二次シグナルをT細胞に送信するために使用されるルートの一つである。PD-1はPD-1の細胞表面リガンド糖蛋白質であり、PD-1に結合するとT細胞の活性化をダウンレギュレートすることが示された (Freeman et al. *J. Exp. Med.* 192: 1027-34 (2000))。B7-H1又はCD274としても知られるPD-1は、いくつかのヒトがんで発現することが示されている40kDaの1型膜貫通蛋白質であり、腫瘍の攻撃性の増加と死のリスクの増加に関連している (Thomson et al. *PNAS* 101: 17174-9 (2004))。がんにおけるPD-1発現は、PD-1との相互作用を介してT細胞の抑制を介して腫瘍に対する免疫応答を抑制すると考えられている (Dong et al. *Nat. Med.* 8: 793-800 (2002))。その結果、がんの治療のために腫瘍に対するT細胞活性を高めるために、いくつかのPD-1阻害剤が現在開発されているか、開発された。

【0008】

PD-1に結合し、負の共刺激シグナルがT細胞応答を抑制することをブロックできる医薬品は、がん性腫瘍に対する宿主の免疫応答を増加させることが示されており、がん患者に

10

20

30

40

50

とって有益な応答がもたらしたが (Reiss et al. Immunotherapy. 6:459-75 (2014)参照)、がん治療に最も効果的で腫瘍細胞特異的な抗PD-1抗体を開発するための最適なPD-1結合部位と関連する親和性ははっきりしていない。

【発明の概要】

【0009】

一態様では、本願は、抗PD-1モノクローナル抗体、その抗原結合部分、その治療用組成物、及び/又はそれをコードする核酸、並びにがん及び他のT細胞機能障害の治療においてT細胞の機能をアップレギュレートし、細胞性免疫応答を増強するためのそれらの使用を提供する。

【0010】

一実施形態において、ヒトPD-1に特異的に結合する単離されたモノクローナル抗体 (mAb) 又はその抗原結合断片が提供される。一実施形態では、単離されたmAb又は抗原結合断片は、配列番号4、配列番号8、配列番号12、配列番号16、配列番号20、配列番号24、配列番号28、配列番号32、配列番号36、配列番号40、配列番号44、配列番号48、配列番号52、配列番号56、配列番号60、配列番号64、配列番号68、配列番号72、又は配列番号80とパーセンテージ相同性を有するアミノ酸配列を含む。パーセンテージ相同性は、70%、80%、90%、95%、98%、又は99%以上である。

【0011】

一実施形態において、単離されたmAb又は抗原結合断片は、3~nM、40nM、50nM、60nM、70nM、80nM、90nM、又は100nM以下のKdでヒトPD-1に対する結合親和性を有する。

【0012】

一実施形態において、単離されたmAb又は抗原結合断片は、限定されないが、ヒトPD-1への高親和性結合、ヒトPD-L1とPD-1の結合の阻害、T細胞活性化の増強、抗体応答の刺激、及び/又は免疫抑制細胞の抑制機能の逆転、又はそれらの組み合わせを含む1つ以上の機能的特性を示してもよい。一実施形態では、免疫抑制細胞は制御細胞を含む。一実施形態において、単離されたmAb又は抗原結合断片は、T細胞増殖、IFN- $\gamma$  及び/もしくはIL-2分泌、又はそれらの組み合わせを含むメカニズム又はパスウェイを介してT細胞活性化を増強してもよい。

【0013】

一実施形態では、単離されたmAb又は抗原結合断片は、ヒトフレームワーク領域を含む。一実施形態では、単離されたmAb又は抗原結合断片は、ヒト化抗体、キメラ抗体、又は組換え抗体である。

【0014】

一実施形態では、単離されたmAb又は抗原結合断片は、IgGである。一実施形態では、抗原結合断片は、Fv、Fab、F(ab')<sub>2</sub>、scFV、又はscFV2断片である。一実施形態では、単離されたmAbは、二重特異性抗体、三重特異性抗体、又は多重特異性抗体である。

【0015】

一実施形態では、本願は、配列番号7、配列番号15、配列番号23、配列番号31、配列番号39、配列番号47、配列番号55、配列番号63、配列番号71、又は配列番号79とパーセンテージ相同性を有するアミノ酸配列を有するIgG1重鎖を有する単離されたmAb又は抗原結合断片を提供する。パーセンテージ相同性は、70%、80%、90%、95%、98%、又は99%以上である。

【0016】

一実施形態では、本願は、配列番号3、配列番号11、配列番号19、配列番号27、配列番号35、配列番号43、配列番号51、配列番号59、配列番号67、又は配列番号75とパーセンテージ相同性を有するアミノ酸配列を有するカッパ軽鎖を有する単離されたmAb又は抗原結合断片を提供する。パーセンテージ相同性は、70%、80%、90%、95%、98%、又は99%以上である。

【0017】

10

20

30

40

50

一実施形態では、本願は、配列番号4、配列番号12、配列番号20、配列番号28、配列番号36、配列番号44、配列番号52、配列番号60、配列番号68、又は配列番号76とパーセンテージ相同性を有するアミノ酸配列を含む可変軽鎖を有する単離されたmAb又は抗原結合断片を提供する。パーセンテージ相同性は、70%、80%、90%、95%、98%、又は99%以上である。

【0018】

一実施形態では、本願は、配列番号8、配列番号16、配列番号24、配列番号32、配列番号40、配列番号48、配列番号56、配列番号64、及び配列番号72、又は配列番号80とパーセンテージ相同性を有するアミノ酸配列を有する可変重鎖を有する単離されたmAb又は抗原結合断片を提供する。パーセンテージ相同性は、70%、80%、90%、95%、98%、又は99%以上である。

10

【0019】

一実施形態では、本明細書で開示されている単離されたmAb又は抗原結合断片をコードする単離された核酸が提供される。一実施形態では、単離された核酸は、1) 配列番号7、配列番号15、配列番号23、配列番号31、配列番号39、配列番号47、配列番号55、配列番号63、配列番号71、又は配列番号79のアミノ酸配列を有するIgG1重鎖、2) 配列番号3、配列番号11、配列番号19、配列番号27、配列番号35、配列番号43、配列番号51、配列番号59、配列番号67、又は配列番号75のアミノ酸配列を有するカッパ軽鎖、3) 配列番号4、配列番号12、配列番号20、配列番号28、配列番号36、配列番号44、配列番号52、配列番号60、配列番号68、又は配列番号76のアミノ酸配列を有する可変軽鎖、4) 配列番号8、配列番号16、配列番号24、配列番号32、配列番号40、配列番号48、配列番号56、配列番号64、配列番号72、又は配列番号80のアミノ酸配列を有する可変重鎖とパーセンテージ相同性を有するアミノ酸をコードする。パーセンテージ相同性は、70%、80%、90%、95%、98%、又は99%以上である。

20

【0020】

一実施形態では、本明細書で開示のアミノ酸配列をコードする単離された核酸を含む発現ベクターが提供される。一実施形態では、発現ベクターは細胞内で発現可能である。

【0021】

一実施形態では、本願は、本明細書に開示のアミノ酸配列をコードする核酸を含む宿主細胞を提供する。一実施形態では、本願は、本明細書に開示のアミノ酸配列をコードする核酸の1つ以上を含む発現ベクターを含む宿主細胞を提供する。一実施形態では、宿主細胞は原核細胞又は真核細胞であり得る。

30

【0022】

別の態様において、本願は、抗体の生産方法を提供する。一実施形態では、この方法は、上記の宿主細胞を使用する工程を含む。この方法は、宿主細胞で発現可能な発現ベクターを含む宿主細胞を提供する工程を含み、発現ベクターは、核酸の発現によって抗体を生産するために、単離されたmAbもしくは抗原結合断片、又は本明細書に開示のペプチドの少なくとも一部をコードする核酸を含む。

【0023】

本願はさらに、本明細書に開示のmAb又は抗原結合断片と連結した薬物単位又は造影剤を含む免疫複合体を提供する。免疫複合体は、薬物単位及び本明細書に開示の単離されたmAb又は抗原結合断片を含んでもよい。

40

【0024】

リンカーは、切断可能又は切断不可能であってもよい。一実施形態では、リンカーは、エステル結合、エーテル結合、アミン結合、アミド結合、ジスルフィド結合、イミド結合、スルホン結合、リン酸結合、リンエステル結合、ペプチド結合、ヒドラゾン結合またはその組み合わせを含む。一実施形態では、リンカーは疎水性ポリ(エチレングリコール)リンカーを含む。

【0025】

一実施形態では、免疫複合体中の薬物単位は、化学療法剤、増殖阻害剤、毒素、又は放

50

放射性同位体である。一実施形態では、薬物単位は、カリケアマイシン、有糸分裂阻害剤、又はそれらの組み合わせの一群から選ばれる、細胞毒性剤を含む。一実施形態では、薬物単位は、オゾガマイシン、モノメチルアウリスタチンE、エムタンシン、それらの誘導体又は組み合わせを含む。

【0026】

一実施形態において、薬物単位は、細胞毒性剤、免疫調節剤、造影剤又はそれらの組み合わせから選択される。一実施形態では、細胞毒性剤は、チューブリン結合剤、DNAインターカレーター、DNAアルキレーター、酵素阻害剤、免疫調節因子、代謝拮抗剤、放射性同位体、又はその組み合わせの一群から選ばれる、増殖阻害剤又は化学療法剤から選択される。一実施形態では、細胞毒性剤はカリケアマイシン、オゾガマイシン、モノメチルオ  
10  
ーリスタチンE、エムタンシン、それらの誘導体又は組み合わせから選択される。一実施形態では、免疫調節剤は、免疫細胞、T細胞、NK細胞、B細胞、マクロファージ、又は樹状細胞を活性化又は抑制する。

【0027】

一実施形態では、造影剤は、放射性核種、蛍光剤、量子ドット、又はそれらの組み合わせであってもよい。

【0028】

本願はさらに医薬組成物を提供する。一実施形態において、医薬組成物は、本明細書に開示の単離されたmAb又は抗原結合断片及び薬学的に許容される担体を含む。一実施形態において、医薬組成物は、本明細書に開示の免疫複合体及び薬学的に許容される担体を提供する。  
20

【0029】

一実施形態では、医薬組成物は、カリケアマイシン、抗有糸分裂剤、毒素、放射性同位体、治療剤、又はそれらの組み合わせの一群から選ばれる、化学療法剤、増殖阻害剤、又は薬物単位をさらに含む。一実施形態では、治療薬は、抗体、化学療法剤、酵素、又はそれらの組み合わせを含む。一実施形態では、治療薬は、抗エストロゲン剤、受容体チロシンキナーゼ阻害剤、キナーゼ阻害剤、細胞周期阻害剤、DNA、RNA、又は蛋白質合成阻害剤、RAS阻害剤、又はそれらの組み合わせを含む。

【0030】

一実施形態では、本明細書に開示の単離されたmAb又は抗原結合断片の有効量を対象に  
30  
投与する工程を含む、がんを有する対象の治療方法が提供される。一実施形態では、方法は、腫瘍部位に、有効量のモノクローナル抗体、その抗原結合断片、及び本明細書に開示の免疫複合体を直接注入することを含む。

【0031】

一実施形態では、がんはPD-1を発現する細胞を含む。一実施形態では、がんは乳がん、大腸がん、膵臓がん、頭頸部がん、メラノーマ、卵巣がん、前立腺がん、非小細胞肺がん、神経膠腫、食道がん、鼻咽頭がん、肛門がん、直腸がん、胃がん、膀胱がん、子宮頸がん、又は脳がんであってもよい。

【0032】

一実施形態では、がんを有する対象の治療方法は、有効量の治療薬を共投与する工程を  
40  
さらに含んでもよい。一実施形態では、治療薬は、抗体、酵素、又はそれらの組み合わせを含む。一実施形態では、治療薬は、カリケアマイシン、有糸分裂阻害剤、放射性同位体、毒素、又はそれらの組み合わせの一群から選ばれる、化学療法剤、増殖阻害剤、又は薬物単位を含むことができる。一実施形態では、治療薬は、抗エストロゲン剤、受容体チロシンキナーゼ阻害剤、キナーゼ阻害剤、細胞周期阻害剤、DNA、RNA、又は蛋白質合成阻害剤、RAS阻害剤、又はそれらの組み合わせを含む。一実施形態では、治療薬はチェックポイント阻害剤を含む。

【0033】

一実施形態では、治療薬には、カペシタピン、シスプラチン、シクロホスファミド、メ  
50  
トトレキサート、5-フルオロウラシル、ドキシソルピシン、シクロホスファミド、ムスチン

、ピンクリスチン、プロカルバジン、プレドニゾロン、プレオマイシン、ピンブラスチン、ダカルバジン、エトポシド、エピルピシン、ペメトレキセド、フォリン酸、ゲミシタピン、オキサリプラチン、イリノテカン、トポテカン、カンプトテシン、ドセタキセル、パクリタキセル、フルベストラント、タモキシフェン、レトロゾール、エキセメスタン、アナストロゾール、アミノグルテチミド、テストラクトン、ボロゾール、フォルメスタン、ファドロゾール、エルロチニブ、ラファチニブ、ダサチニブ、ゲフィチニブ、オシメルチニブ、ヴァンダータニブ、アフアチニブ、イマチニブ、パゾピニブ、ラパチニブ、スニチニブ、ニロチニブ、ソラフェニブ、ナブ-パリタキセル、エベロリムス、テムシロリムス、ダブラフェニブ、ベムラフェニブ、トラメチニブ、ピンタフォリド、アパチニブ、クリゾチニブ、ペリフォルシン、オラパリブ、ボルテゾミブ、トファシチニブ、トラスツズマブ、それらの誘導体又は組み合わせを含んでもよい。

10

#### 【0034】

いくつかの実施形態では、治療を受ける対象はヒトである。一実施形態において、本明細書に開示の単離されたmAb又は抗原結合断片の有効濃度を含む溶液が提供される。ここで、溶液は対象の血漿である。

#### 【0035】

さらに他の実施形態は、以下の詳細な説明から当業者には容易に明らかになるであろう。ここで、考えられる最良のモードを説明する目的で実施形態を説明する。理解されるように、他の異なる実施形態が可能であり、実施形態のいくつかの詳細は、それらの精神及び範囲からすべて逸脱することなく、様々な明白な点で改変が可能である。従って、図面及び詳細な説明は、本質的に例示と見なされるべきであり、限定と見なされるべきではない。

20

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0036】

本願による好ましい実施形態を図面を参照して説明する。図中、同様の参照番号は同様の要素を示す。

#### 【0037】

【図1】図1は、B細胞培養プレートの上清で行ったPD-1結合ELISAの例を示す。影付きのウェルは、抗PD-1抗体陽性と同定されたウェルを示す。

【図2】図2は、PD-1とPD-1の間の結合をブロックする抗体上清の能力のバイオレイヤー干渉分析の例である。黒いトレースはブロッキング抗体上清を使用し、グレーのトレースは非ブロッキング抗体上清を使用している。

30

【図3】図3は、抗体AB6～AB10がPD-1とPD-1の間の結合をブロックする能力のバイオレイヤー干渉分析を示す。PD-1結合から始まり、ベースラインとPD-1結合が続く。陰性対照は、PD-1に結合することができるが、PD-1とPD-1の間の結合をブロックしない抗PD-1抗体である。

【図4】図4は、PD-1に結合する2つの抗PD-1抗体の結合動態データの例である。表示されているデータは、PD-1のさまざまな濃度での5分間の結合とそれに続く15分間の解離を示す。

【図5】図5は、細胞表面に発現したPD-1に結合するヒト化抗体を示す。データポイントは、生細胞をゲーティングした後のAF647チャンネルの中央蛍光強度(MFI)を示す。各データセットに曲線をフィットするために非線形回帰法が使用された。エラーバーは重複サンプルの標準偏差を表す。

40

【図6】図6は、huPD-1/huPD-1相互作用の抗体媒介ブロッキングを示す。FACSによるJurkat/huPD-1細胞株へのPD-1結合をブロックするヒト化抗PD-1抗体の能力。データは、生細胞をゲーティングした後のAPCチャンネルの蛍光強度(MFI)の中央値を示す。エラーバーは、重複サンプルの標準偏差を表す。

【図7】図7は、huPD-1/huPD-L2相互作用の抗体媒介ブロッキングを示している。FACSによるJurkat/huPD-1細胞株へのPD-L2の結合をブロックするヒト化抗PD-1抗体の能力。データは、生細胞をゲーティングした後のAPCチャンネルの蛍光強度(MFI)の中央値

50

を示す。エラーバーは、重複サンプルの標準偏差を表す。

【図8】図8は、T細胞活性化に対するヒト化PD-1抗体の効果を示す。ヒト化抗PD-1抗体又は対照ヒトIgGの存在下でブドウ球菌エンテロトキシンBに反応したヒトPBMC細胞からのIL-2生産。

【発明を実施するための形態】

【0038】

本願は、特に、単離された抗体、その抗原結合断片、そのような抗体又は断片の作製方法、二重特異性又は多重特異性分子、そのような抗体又は抗原結合断片から構成される抗体-薬物複合体及び/又は免疫複合体、抗体を含む医薬組成物、二重特異性又は多重特異性分子、抗体-薬物複合体及び/又は免疫複合体、及び本明細書に開示のmAb及びそれらの抗原結合断片を使用した癌の治療方法を提供する。

10

【0039】

一態様では、本願は、ヒトPD-1に対する結合特異性を有する単離されたモノクローナル抗体又はその抗原結合断片を提供する。抗体又はその抗原結合断片は、PD-1への高親和性結合、PD-1とPD-L1の結合を阻害する能力、増殖、IFN- $\gamma$ 及び/又はIL-2分泌を含むT細胞活性化を増強する能力、抗体反応を刺激する能力及び/又は制御性T細胞などの免疫抑制細胞の抑制機能を逆転させる能力などの1つ以上の望ましい機能特性を示す。一実施形態では、抗体又はその抗原結合断片は、特定の重鎖及び軽鎖アミノ酸配列、及び/又は特定のアミノ酸配列から構成される相補性決定領域(CDR)などの構造的特徴に由来していてもよい。

20

【0040】

「抗体」という用語は最も広い意味で使用され、望ましい生物学的活性を示す限り、単一のモノクローナル抗体(アゴニスト及びアンタゴニスト抗体を含む)、ポリエピトープ特異性を有する抗体組成物、及び抗体断片(例えば、Fab、F(ab')<sub>2</sub>、及びFv)を具体的にカバーする。いくつかの実施形態では、抗体は、モノクローナル、ポリクローナル、キメラ、単鎖、二重特異性又は二重有効性、及びヒト化抗体、並びにその活性断片であってもよい。既知の抗原に結合する分子の活性断片の例には、Fab、F(ab)<sub>2</sub>、scFv及びFv断片が含まれ、Fab免疫グロブリン発現ライブラリーの産物、並びに上記の抗体及び断片のいずれかのエピトープ結合断片を含む。いくつかの実施形態において、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活性部分、即ち抗原に対する免疫学的結合特異性を有する結合部位を含む分子を含んでいてもよい。免疫グロブリンは、免疫グロブリン分子の任意のタイプ(IgG、IgM、IgD、IgE、IgA、及びIgY)又はクラス(IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、及びIgA2)又はサブクラスである。一実施形態では、抗体は、抗体全体及び抗体全体由来の任意の抗原結合断片であってもよい。典型的な抗体は、典型的には2本の重(H)鎖と2本の軽(L)鎖を有するヘテロテトラマー蛋白質を指す。各重鎖は、重鎖可変ドメイン(VHと略記)及び重鎖定常ドメインで構成される。各軽鎖は、軽鎖可変ドメイン(VLと略記)及び軽鎖定常ドメインで構成される。VH及びVL領域は、超可変相補性決定領域(CDR)のドメインと、フレームワーク領域(FR)と呼ばれるより保存された領域にさらに細分化できる。各可変ドメイン(VH又はVL)は典型的には、次の順序で配置された3つのCDRと4つのFRで構成される。アミノ末端からカルボキシ末端までがFR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。軽鎖及び重鎖の可変領域内には、抗原と相互作用する結合領域がある。

30

40

【0041】

本明細書で使用される「モノクローナル抗体」という用語は、実質的に均一な抗体の集団から得られる抗体を指す。即ち、集団を含む個々の抗体は、少量存在する可能性のある自然発生突然変異を除いて同一である。モノクローナル抗体は非常に特異的であり、単一の抗原部位に向けられる。さらに、異なる決定基(エピトープ)に対する異なる抗体を典型的に含む従来の(ポリクローナル)抗体調製物とは対照的に、各モノクローナル抗体は抗原上の単一の決定基に向けられる。それらの特異性に加えて、モノクローナル抗体は、ハイブリドーマ培養により合成され、他の免疫グロブリンにコンタミネーションされてい

50

ないという点で有利である。修飾語「モノクローナル」は、抗体の実質的に均一な集団から得られるという抗体の特性を示し、特定の方法による抗体の生産を必要とすると解釈されない。例えば、本願に従って使用されるモノクローナル抗体は、Kohler & Milstein, *Nature*, 256:495 (1975)によって最初に記載されたハイブリドーマ法によって作製されてもよく、又は組換えDNA法によって作製されてもよい(例えば、U.S. Pat. No. 4,816,567参照)。

#### 【0042】

一実施形態では、モノクローナル抗体は、特定の種に由来する、又は特定の抗体クラス又はサブクラスに属する抗体の対応する配列と重鎖及び/又は軽鎖の一部が同一又は相同であり、一方、鎖の残りの部分は、所望の生物活性を示す限り、別の種に由来する、又は別の抗体クラス又はサブクラスに属する抗体、並びにそのような抗体の断片の対応する配列と同一又は相同である「キメラ」抗体(免疫グロブリン)を含んでいてもよい(U.S. Pat. No. 4,816,567、及び Morrison et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855 [1984])。

10

#### 【0043】

モノクローナル抗体は、マウスハイブリドーマ又はファージディスプレイ(レビューは Siegel, *Transfus. Clin. Biol.* 9:15-22 (2002)参照)を含むさまざまな方法を使用して、又は初代B細胞から直接抗体を分子クローニングすること(Tiller, *New Biotechnol.* 28:453-7 (2011)参照)で生産できる。本明細書の開示において、抗体は、ヒトPD-1蛋白質及び細胞表面上でヒトPD-1を一過性発現する細胞の両方でウサギを免疫することにより作製された。ウサギは、親和性、多様性、特異性の高い抗体を作成することが知られている(Weber et al. *Exp. Mol. Med.* 49:e305)。免疫動物のB細胞をin vitroで培養し、抗PD-1抗体の生産についてスクリーニングした。抗体可変遺伝子は、組換えDNA技術を使用して単離され、得られた抗体は組換えで発現され、PD-1とPD-1の結合を阻害する能力、非ヒト霊長類PD-1に結合する能力、ヒトT細胞活性化を増強する能力などの所望の特徴についてさらにスクリーニングされた。この抗体発見の一般的な方法は、Seeber et al. *PLOS One*. 9:e86184 (2014)に記載されている方法と似ている。

20

#### 【0044】

「抗原又はエピトープ結合部分もしくは断片」という用語は、抗原(この場合はPD-1)に結合することができる抗体の断片を指す。これらの断片は、インタクト抗体の抗原結合機能及び追加機能の能力を有していてもよい。結合断片の例は、合成リンカーによって単一ポリペプチド鎖に接続された抗体の単一アームのVL及びVHドメインからなる単鎖Fv断片(scFv)、又はVL、定常軽鎖(CL)、VH、及び定常重鎖1(CH1)ドメインからなる一価断片であるFab断片を含むが、これらに限定されない。抗体断片はさらに小さいサブ断片であり、単一のCDRドメイン、特にVL及び/又はVHドメインのいずれかからのCDR3領域と同じくらい小さいドメインで構成できる(例えば、Beiboer et al., *J. Mol. Biol.* 296:833-49 (2000)参照)。抗体断片は、当業者に知られている従来の方法を使用して生産される。抗体断片は、インタクト抗体で使用される同じ技術を使用して、有用性に関してスクリーニングできる。

30

#### 【0045】

「抗原又はエピトープ結合断片」は、多くの当該技術分野で知られている技術により、本願の抗体に由来してもよい。例えば、精製モノクローナル抗体をペプシンなどの酵素で切断し、HPLCゲルろ過にかけることができる。次に、Fab断片を含む適切な画分を収集し、膜濾過などにより濃縮できる。抗体の活性断片の単離のための一般的な技術のさらなる説明については、例えば、Khaw, B. A. et al. *J. Nucl. Med.* 23:1011-1019 (1982)、Rousseaux et al. *Methods Enzymology*, 121:663-69, Academic Press, 1986を参照。

40

#### 【0046】

抗体のパパイン消化は、それぞれが単一の抗原結合部位を持つ「Fab」断片と呼ばれる2つの同一の抗原結合断片と、その名前が容易に結晶化する能力を反映する残りの「Fc」断

50

片を生成する。ペプシン処理により、2つの抗原結合部位を有し、抗原を架橋できるF(ab)<sub>2</sub>断片が生成される。

【0047】

Fab断片はまた、軽鎖の定常ドメイン及び重鎖の最初の定常ドメイン(CH1)を含む。Fab断片は、抗体ヒンジ領域からの1つ以上のシステインを含む重鎖CH1ドメインのカルボキシ末端にいくつかの残基が追加されていることにより、Fab断片とは異なる。Fab-SHは、定常ドメインのシステイン残基が遊離チオール基を有するFab'の本明細書における呼称である。F(ab)<sub>2</sub>抗体断片は元々、間にヒンジシステインを有するFab'断片のペアとして生成された。抗体断片の他の化学的結合も知られている。

【0048】

「Fv」は、完全な抗原認識及び結合部位を含む最小の抗体断片である。この領域は、1つの重鎖可変ドメインと1つの軽鎖可変ドメインのダイマーで構成され、非共有結合で緊密に結合している。この構成では、各可変ドメインの3つのCDRが相互作用して、VH-VLダイマーの表面に抗原結合部位を規定する。集散的に、6つのCDRは抗体に抗原結合特異性を付与する。但し、単一の可変ドメイン(又は、抗原に特異的な3つのCDRのみを含むFvの半分)でも、結合部位全体よりも低い親和性でありながら、抗原を認識して結合できる。

【0049】

脊椎動物種由来の抗体(免疫グロブリン)の「軽鎖」は、定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、カップとラムダ( )と呼ばれる2つの明確に異なるタイプのいずれかに割り当てることができる。

【0050】

重鎖の定常ドメインのアミノ酸配列に応じて、免疫グロブリンを異なるクラスに割り当てることができる。免疫グロブリンには5つの主要なクラスがある。IgA、IgD、IgE、IgG、IgM、及びこれらのいくつかは、サブクラス(アイソタイプ)、例えば、IgG-1、IgG-2、IgG-3、IgG-4、IgA-1及びIgA-2にさらに分けられ得る。免疫グロブリンの異なるクラスに対応する重鎖定常ドメインは、それぞれ、デルタ、イプシロン、及びμと呼ばれる。免疫グロブリンの異なるクラスのサブユニット構造と三次元配置はよく知られている。

【0051】

「ヒト化抗体」は、非ヒトドナー免疫グロブリンに由来するCDRを有し、分子の残りの免疫グロブリン由来部分が1つ(又はそれ以上)のヒト免疫グロブリンに由来する操作された抗体のタイプを指す。さらに、フレームワークサポート残基は、結合親和性を保持するために変更されてもよい。「ヒト化抗体」を得る方法は、当業者によく知られている。(例えば、Queen et al., Proc. Natl Acad Sci USA, 86:10029-10032 (1989), Hodgson et al., Bio/Technology, 9:421 (1991)参照)。「ヒト化抗体」はまた、例えば、ウサギなどの大型動物において親和性成熟したヒト様ポリクローナル抗体の生産を可能にする遺伝子工学的アプローチにより得られ得る(例えば、U.S. Pat. No. 7,129,084参照)。

【0052】

本明細書で使用される「ポリペプチド」、「ペプチド」、及び「蛋白質」という用語は互換性があり、ペプチド結合によって連結されたアミノ酸から構成される生体分子を意味すると定義される。

【0053】

本明細書で使用される「a」、「an」、及び「the」という用語は、「1つ以上」を意味すると定義され、文脈が不適切でない限り複数形を含む。

【0054】

「単離された」とは、それが自然に発生する成分の少なくともいくつかを含まない生体分子を意味する。「単離された」とは、本明細書に開示の様々なポリペプチドを説明するために使用される場合、発現元の細胞又は細胞培養物から同定及び分離及び/又は回収され

10

20

30

40

50

たポリペプチドを意味する。典型的には、単離されたポリペプチドは、少なくとも1つの精製工程により調製される。「単離された抗体」とは、異なる抗原特異性を有する他の抗体を実質的に含まない抗体を指す。

【0055】

「組換え」とは、外因性宿主細胞で組換え核酸技術を使用して抗体が生成されることを意味する。

【0056】

「抗原」という用語は、生物、特に動物、より具体的にはヒトを含む哺乳動物において免疫応答を誘発することができる実体又はその断片を指す。この用語は、抗原性又は抗原決定基に關与する免疫原及びその領域を含む。

【0057】

また、本明細書で使用される「免疫原性」という用語は、免疫原性剤に対する抗体、T細胞又は他の反応性免疫細胞の生産を誘発又は増強し、ヒト又は動物の免疫応答に寄与する物質を指す。個体が治療される障害を緩和又は軽減するために、本願の投与された免疫原性組成物に対して十分な抗体、T細胞及び他の反応性免疫細胞を生産すると、免疫応答が生じる。

【0058】

特定の抗原又はエピトープに対する「特異的結合」又は「特異的に結合する」又は「特異的」とは、非特異的相互作用とは明らかに異なる結合を意味する。特異的結合は、例えば、一般に結合活性を持たない同様の構造の分子である対照分子の結合と比較して、分子の結合を決定することにより測定できる。例えば、特異的結合は、標的に類似した制御分子との競合により決定できる。

【0059】

特定の抗原又はエピトープに対する特異的結合は、例えば、少なくとも約 $10^{-4}$ M、少なくとも約 $10^{-5}$ M、少なくとも約 $10^{-6}$ M、少なくとも約 $10^{-7}$ M、少なくとも約 $10^{-8}$ M、少なくとも約 $10^{-9}$ M、少なくとも約 $10^{-10}$ M、少なくとも約 $10^{-11}$ M、少なくとも約 $10^{-12}$ M、又はそれ以上の抗原又はエピトープに対するKDを有する抗体によって示され得る。ここで、KDは特定の抗体-抗原相互作用の解離速度を指す。いくつかの実施形態では、抗原に特異的に結合する抗体は、抗原又はエピトープに対して対照分子の20~、50~、100~、500~、1000~、5000~、10000~倍、又はより大きいKDを有してもよい。

【0060】

また、特定の抗原又はエピトープに対する特異的結合は、例えば、対照に対するエピトープについて少なくとも20~、50~、100~、500~、1000~、5000~、10000~倍、又はより大きい抗原又はエピトープに対するKA又はKaを有する抗体により示すことができる。ここで、KA又はKaは、特定の抗体-抗原相互作用の結合 (association) 速度を意味する。

【0061】

2つの配列間の「相同性」は、配列の同一性によって決定される。互いに比較される2つの配列の長さが異なる場合、配列同一性は、好ましくは、より長い配列のヌクレオチド残基と同一であるより短い配列のヌクレオチド残基の割合に関する。配列同一性は、コンピュータープログラムを使用して従来通りに決定できる。所定の配列と本願の上記の配列との比較において現れる逸脱は、例えば、追加、欠失、置換、挿入又は組換えによって引き起こされ得る。

【0062】

別の態様において、本願は、抗体、抗原結合断片、及びそれらの免疫複合体を含む医薬組成物を提供する。医薬組成物の製剤化は、当業者に知られている標準的な方法論に従って達成できる。

【0063】

本願の抗体は、生理学的に許容される製剤で調製することができ、公知の技術を使用して薬学的に許容される担体、希釈剤及び/又は賦形剤を含むことができる。例えば、機能的

10

20

30

40

50

に同等の抗体又はその機能部分を含む抗体、特に、機能的に同等の抗体又はその機能部分を含むモノクローナル抗体を含む、本願の抗体及び本明細書に記載されている抗体を薬学的に許容される担体、希釈剤及び/又は賦形剤と組み合わせて、治療用組成物を形成する。

【0064】

治療を必要とするヒト患者などの対象への投与に適した組成物の製剤に関して、本明細書に開示の抗体は、選択された投与経路に応じて、当技術分野で公知の薬学的に許容される担体と混合又は組み合わせることができる。本明細書に開示の抗体の適用様式に特定の制限はなく、適切な投与経路及び適切な組成物の選択は、過度の実験なしに当技術分野で知られている。

【0065】

適切な医薬担体、希釈剤及び/又は賦形剤は当技術分野でよく知られ、例えば、リン酸緩衝生理食塩水、水、油/水エマルジョンなどのエマルジョンを含む。

【0066】

「薬学的に許容される」とは、適切な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、又はその他の問題や合併症を伴わずにヒト又は動物の組織と接触に使用するのに適した化合物、材料、組成物、及び剤形で、合理的な利益/リスク比に見合ったものを指す。本願の医薬組成物の製剤化は、当業者に知られている標準的な方法論に従って達成できる。

【0067】

別の態様では、本願は、抗PD-1抗体又は本明細書に開示の他の分子を使用した対象の治療方法を提供する。一実施形態では、この方法を使用して、腫瘍細胞の増殖を阻害してもよい。一実施形態では、この方法を使用して、保護的自己免疫応答を刺激し、免疫応答を改変し、又は抗原特異的免疫応答を刺激してもよい。一実施形態において、方法は、本明細書に開示の有効量のmAB、抗原結合断片、又は組成物を、そのような治療を必要とする対象に投与する工程を含む。

【0068】

組成物は、適切な薬学的に有効な用量で、固体、液体又はエアロゾルの形態で対象に投与されてもよい。固体組成物の例には、錠剤、クリーム、及び移植可能な投与単位を含む。錠剤は経口投与してもよい。治療用クリームは局所投与してもよい。移植可能な投与単位は、局所的に、例えば、腫瘍部位に投与されてもよく、又は治療組成物のシステムチックな放出のために、例えば、皮下に移植されてもよい。液体組成物の例には、筋肉内、皮下、静脈内、動脈内への注射に適した製剤、及び局所及び眼内投与用の製剤を含む。エアロゾル製剤の例には、肺への投与用の吸入製剤を含む。

【0069】

組成物は、標準的な投与経路により投与され得る。典型的には、組成物は、局所、経口、直腸、鼻、皮内、腹腔内、又は非経口（例えば、静脈内、皮下、又は筋肉内）経路により投与されてもよい。一実施形態では、投与は非経口的、例えば、静脈内であってもよい。非経口投与用の製剤には、無菌の水性又は非水性の溶液、懸濁液及びエマルジョンを含む。非水性溶媒には、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油などの植物油、オレイン酸エチルなどの注射可能な有機エステルを含むが、これらに限定されない。水性溶媒は、水、アルコール/水溶液、生理食塩水及び緩衝媒体を含むエマルジョン又は懸濁液からなる群から選択されてもよい。非経口ピヒクルは、塩化ナトリウム溶液、リンゲルデキストロース、デキストロース及び塩化ナトリウム、乳酸加リンゲル液、又は固定油を含む。静脈内ピヒクルは、液体及び栄養補給剤、電解質補給剤（リンゲルデキストロースに基づくものなど）などを含む。例えば、抗菌剤、抗酸化剤、キレート剤、不活性ガスなどの防腐剤が存在してもよい。

【0070】

一実施形態では、組成物は、生分解性ポリマーなどの徐放性マトリックスに組み込まれてもよく、ポリマーは、送達が望まれる場所の近く、例えば、腫瘍部位に移植される。この方法は、単回投与の投与、所定の時間間隔での反復投与の投与、及び所定の期間の持続投与を含む。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 7 1 】

本明細書で使用される持続放出マトリックスは、材料、通常は酵素又は酸/塩基加水分解又は溶解により分解可能なポリマーでできたマトリックスである。体内に挿入されると、マトリックスは酵素と体液の作用を受ける。持続放出マトリックスは、望ましくは、リポソーム、ポリラクチド（ポリラクチド酸）、ポリグリコリド（グリコール酸のポリマー）、ポリ乳酸コグリコリド（乳酸とグリコール酸のコポリマー）、ポリ無水物、ポリ（オルト）エステル、ポリペプチド、ヒアルロン酸、コラーゲン、コンドロイチン硫酸、カルボン酸、脂肪酸、リン脂質、多糖類、核酸、ポリアミノ酸、フェニルアラニンなどのアミノ酸、チロシン、イソロイシン、ポリヌクレオチド、ポリビニルプロピレン、ポリビニルピロリドン、及びシリコンなどの生体適合性材料から選択される。好ましい生分解性マトリックスは、ポリラクチド、ポリグリコリド、又はポリラクチドコグリコリド（乳酸とグリコール酸のコポリマー）のいずれかのマトリックスである。

10

## 【 0 0 7 2 】

組成物の投与量は、例えば、治療されている状態、使用される特定の組成物、患者の体重、サイズ、性別、一般的な健康状態、体表面積などのその他の臨床的要因、投与される特定の化合物又は組成物、同時に投与される他の薬物、及び投与経路などの様々な要因に依存することが当業者に知られている。

## 【 0 0 7 3 】

「治療有効量」という用語は、ヒト又は動物に投与されたときに、そのヒト又は動物で治療効果をもたらすのに十分な応答を誘発する抗体の量を指す。有効量は、通常の手順に従って当業者により容易に決定される。

20

## 【 0 0 7 4 】

組成物は、生物学的に活性な物質又は化合物を含む他の組成物と組み合わせて投与してもよい。生物活性物質又は化合物の例は、限定されないが、酸化ストレスに対する化合物、抗アポトーシス化合物、金属キレート剤、ピレンゼピンや代謝産物などのDNA修復の阻害剤、3-アミノ-1-プロパンスルホン酸（3APS）、1,3-プロパンジスルホネート（1,3PDS）、セクレターゼ活性化剤、-及び-セクレターゼ阻害剤、タウ蛋白質、神経伝達物質、-シートプレーカー、抗炎症分子、例えば、クロザピン、ジブラシドン、リスペリドン、アリピプラゾール又はオランザピンなどの「非定型抗精神病薬」、又はタクリン、リバステグミン、ドネペジル、及び/又はガラントミンなどのコリンエステラーゼ阻害剤（ChEI）、及び他の薬剤、及び例えば、ビタミンB12、システイン、アセチルコリンの前駆体、レシチン、コリン、イチョウ、アセチル-L-カルニチン、イデベノン、プロペントフィリン、又はキサンチン誘導體などの栄養補助剤を、本願の抗体と共に含み、且つ任意に、薬学的に許容される担体及び/又は希釈剤及び/又は賦形剤及び疾患の治療のための指示書を含む。

30

## 【 0 0 7 5 】

医薬組成物は、例えば、特にヒト起源の、血清アルブミン又は免疫グロブリンなどの蛋白質性担体をさらに含んでもよい。目的の用途に応じて、さらなる生物活性剤が本願の医薬組成物中に存在してもよい。蛋白質性の薬学的活性物質は、1用量あたり1 ng ~ 10 mgの量で存在してもよい。一般に、投与計画は、本願の抗体の0.1 µg ~ 10mgの範囲、特に1.0 µg ~ 1.0mgの範囲、より具体的には1.0 µg ~ 100 µgの範囲にすべきであり、これらの範囲内にある個々の数字もすべて本願の一部である。投与が連続注入により行われる場合、より適切な用量は、体重1キログラムあたり1時間あたり0.01 µg ~ 10mg単位の範囲であり、これらの範囲内にある個々の数値もすべて本願の一部である。

40

## 【 0 0 7 6 】

本願は、本明細書に含まれる特定の実施形態の以下の詳細な説明を参照することにより、より容易に理解され得る。本願は、その特定の実施形態の特定の詳細を参照して説明されたが、そのような詳細な説明は、開示の範囲に対する限定とみなされるべきではない。本願において引用又は参照される全ての参考文献は、参照によりその全体が本明細書に具体的に組み込まれる。

50

## 【実施例】

## 【0077】

## 実施例1：抗PD-1抗体の生成

ヒトPD-1に対するモノクローナル抗体を、ニュージーランドシロウサギを免疫することにより作製した。最初の免疫は、完全フロイントアジュバントと1:1 v/vで混合した100 µgの組換えヒトPD-L1細胞外ドメインで皮下注射により実施した。不完全フロイントアジュバント中の50 µgの抗原を使用して、3、6、及び8週目に追加免疫を実施した。また、抗原に加えて、3、6、及び8週目に、全長ヒトPD-1を発現させるために一過性にトランスフェクトした $1 \times 10^6$ 個のHEK-293細胞を動物に追加免疫した。

## 【0078】

8週目に、動物の血清をELISAにより抗PD-1力価について試験した。96ウェルプレートを用いて、ヤギ抗ウサギIgG抗体（Jackson ImmunoResearch）を使用して4で受動的に吸着させて一晚コーティングした。コーティングされたウェルを洗浄し、室温で1時間1%ミルクでブロックした後、ヒトPD-1細胞外ドメインヒトFcドメイン融合蛋白質と室温で1時間インキュベートした。洗浄後、未希釈の血清をウェルに加え、それぞれ合計7ウェルにわたってプレート全体で1:10に連続希釈する。室温で1時間インキュベートした後、プレートを洗浄し、ヤギ抗ヒトIgG Fc特異的西洋ワサビペルオキシダーゼ結合抗体（Jackson ImmunoResearch）とともにインキュベートした。プレートを洗浄した後、Ultra TMB Substrate（Fisher Scientific）と室温で30分間インキュベートした。ウェル内のシグナルは、力価曲線を生成するために、450 nmの波長で吸光度プレートリーダーによって検出した。抗PD-1力価を、免疫前に得られた同じ動物の血清で実施したELISAと比較する。

## 【0079】

9週目に、抗PD-1力価が有意に高いウサギを採取及びモノクローナル抗体の生成のために選択した。

## 【0080】

抗PD-1陽性ウサギのB細胞を、初回免疫後12週目に脾臓及びリンパ節から採取した。B細胞を96ウェルプレートで1週間培養して、形質細胞への分化と抗体の分泌を可能にした。これらの形質細胞培養物からの上清を、図1に示すようにPD-1特異的抗体の存在について上記のようなELISAによってスクリーニングした。

## 【0081】

抗PD-1抗体を分泌するB細胞を、磁気捕捉法を使用して陽性ウェルから単離した。簡潔には、ストレプトアビジン磁気ビーズ（ThermoFisher Scientific）をビオチン結合ヒトPD-1細胞外ドメイン蛋白質でコーティングした。コーティングされたビーズを、抗PD-1陽性ウェルからの細胞とともにインキュベートした。磁石を使用してビーズ細胞複合体を洗浄して任意の非特異的細胞を除去し、ビーズ細胞複合体をRT-PCRマスターミックスを含むチューブに直接加えた。

## 【0082】

軽鎖及び重鎖の可変配列を、リーダー配列及びウサギIgG及びウサギカッパ配列の定常領域にアニールするように設計された縮重プライマーを使用したマルチプレックスRT-PCRによって増幅した。二次PCRを、制限部位を含むネステッドプライマーを使用して、軽鎖と重鎖に対して別々に実行した。可変重鎖PCRからのアンプリコンを、ヒトIgG1を含む発現ベクターにクローニングした。軽鎖アンプリコンを、ヒトIgKを含む発現ベクターにクローニングした。得られたクローンを配列決定して分析した。

## 【0083】

各ウェルから生成された重鎖及び軽鎖の発現プラスミドを、ウサギ/ヒトキメラ抗体を生産するためにHEK-293細胞に一過性同時トランスフェクションした。得られた組換え抗体を含む上清を遠心分離により浄化した。

## 【0084】

ForteBio Octet Red 96機器でのバイオレイヤー干渉分析を使用して、組換え抗体上清に抗PD-1抗体が含まれていることを確認した。抗ヒトFcバイオセンサー（Pall ForteBio

10

20

30

40

50

)を使用して、上清中の抗体を捕捉した。PD-1への結合を、組換えヒトPD-1細胞外ドメイン蛋白質を含むウェルにバイオセンサーを配置することにより、リアルタイム干渉法により観察した。バイオセンサーを10Xキネティクスバッファー (Pall ForteBio) を含むウェルに移した後、解離を測定した。製造元が提供するソフトウェアを使用して、干渉測定データを分析した。

【 0 0 8 5 】

抗PD-1抗体AB1～AB5のヒト化型を作製した。これは、元の名称の後に「HU」が追加されて示されている。例えば、AB1HUは抗体AB1のヒト化型である。

【 0 0 8 6 】

#### 実施例2：抗PD-1抗体の結合親和性

選択した抗PD-1抗体AB1～AB5及びAB1HU～AB5HUの結合動態を、ForteBio Octet Red 96装置でのバイオレイヤー干渉分析により測定した。まず、精製抗体を、HEK-293を一過性にトランスフェクトした抗体上清を使用したプロテインAクロマトグラフィーによって生成した。このアッセイは、精製抗体を抗ヒトFcバイオセンサーに固定化することにより実施した。その後、PD-1のさまざまな濃度で、バイオセンサーへのPD-1の結合と解離を観察した。具体的には、8つの抗ヒトFcバイオセンサーを、同じ精製抗体を含むウェルに5分間配置した。バイオセンサーをキネティクスバッファー (Pall ForteBio) で1分間平衡化して、ベースラインを確立した。さまざまな濃度のヒトPD-1細胞外ドメインを含むウェルに5分間バイオセンサーを配置することにより、PD-1の結合を観察した。バイオセンサーをキネティクスバッファーに移し、干渉シグナルを15分間モニターした後、解離を測定した。アッセイの全ての工程は、1000 RPMで振盪しながら30 で実施した。オン及びオフ率 (kon及びkoff) 及び平衡結合定数KDを、製造元が提供するソフトウェアを使用して決定し、いくつかのテストした濃度を含む1：1結合グローバルフィットモデルを使用してフィットした。動態研究の結果を表1に示す。

10

20

30

40

50

【表 1】

Ab	KD [M]	Kon [1/Ms]	Koff [1/s]	
AB1	4.80E-09	3.60E+04	1.60E-04	10
AB1HU	1.60E-08	1.20E+04	2.00E-04	
AB2	8.60E-08	6.70E+04	5.70E-03	
AB2HU	1.70E-08	8.90E+04	1.50E-03	
AB3	9.00E-10	1.30E+05	1.20E-04	
AB3HU	1.10E-09	1.30E+05	1.40E-04	20
AB4	9.20E-09	1.10E+05	1.00E-03	
AB4HU	4.30E-09	8.70E+04	3.80E-04	
AB5	3.30E-09	7.80E+04	2.60E-04	
AB5HU	6.60E-09	6.10E+04	4.00E-04	30

## 【 0 0 8 7 】

## 実施例 3 : PD-1 を発現した細胞表面に結合する抗体

ヒトPD-1遺伝子をpcDNA3.1哺乳類発現ベクターにサブクローニングし、JurkatヒトT細胞株にトランスフェクトした。高レベルのhuPD-1を発現するクローン細胞集団を、G418薬剤選択と単一細胞選別によって生成した。このJurkat/huPD-1クローン細胞株を、室温で15分間、FVS520生存能力色素（BD Biosciences、1：2000希釈）で標識した。次に、標識細胞をFACSバッファー（PBS中の2%FBS）で希釈し、V底96ウェルプレート（ウェルあたり50,000細胞）に加え、氷上で0～25nM抗huPD1又はアインタイプ対照抗体で30分間染色した。細胞を洗浄して過剰な一次抗体を除去した後、Alexa luor 647標識ヤギ抗ヒトFc二次抗体（Jackson Immunoresearch、1：1600希釈）で氷上で20分間標識した。次に、標識細胞をFACSバッファーで洗浄した後、Cytex AMSプレートローダーシステムを備えたBD FACSCaliburフローサイトメーターに供した。このアッセイにおけるAB1HU-AB5HUの結果を図2に示す。データポイントは、生細胞をゲーティングした後のAF647チャンネルの中央蛍光強度（MFI）を示す。各データセットに曲線を当てはめるために非線形回帰法を使用した。エラーバーは重複サンプルの標準偏差を表す。

## 【 0 0 8 8 】

10

20

30

40

50

実施例4：huPD-1/huPD-L1相互作用の抗体媒介ブロック

Jurkat/huPD-1クローン細胞株を、室温で15分間、FVS520生存能力色素（BD Biosciences、1：2000希釈）で標識した。次に、標識細胞をFACSバッファー（PBS中の2%FBS）で希釈し、V底96ウェルプレート（ウェルあたり50,000細胞）に添加し、氷上で0～100nM抗huPD1又はアイソタイプ対照抗体で30分間染色した。細胞を洗浄して過剰な抗体を除去した後、氷上で30分間、15ug/mlのHisタグ精製、モノビオチン化huPD-1で標識した。細胞を再びFACSバッファーで洗浄し、氷上で20分間0.25ug/mlのAPC結合ストレプトアビジンで標識した。Cytek AMSプレートローダーシステムを装備したBD FACSCaliburフローサイトメーターに供する前に、細胞を再度洗浄した。このアッセイのAB1HU-AB5HUの結果を図3に示す。また、生細胞をゲーティングした後のAPCチャンネルの蛍光強度（MFI）の中央値を示す。エラーバーは、重複サンプルの標準偏差を表す。

10

【0089】

実施例5：huPD-1/huPD-L2相互作用の抗体媒介ブロック

Jurkat/huPD-1クローン細胞株を、室温で15分間、FVS520生存能力色素（BD Biosciences、1：2000希釈）で標識した。次に、標識細胞をFACSバッファー（PBS中の2%FBS）で希釈し、V底96ウェルプレート（ウェルあたり50,000細胞）に添加し、氷上で0～100nM抗huPD1又はアイソタイプ対照抗体で30分間染色した。細胞を洗浄して過剰な抗体を除去した後、氷上で30分間、15ug/mlのHisタグ精製、モノビオチン化huPD-L2で標識した。細胞をFACSバッファーで洗浄した後、氷上で20分間、0.25ug/mlのAPC結合ストレプトアビジンで標識した。Cytek AMSプレートローダーシステムを装備したFACS Caliburフローサイトメーターに供する前に、細胞をFACSバッファーで再度洗浄した。このアッセイにおけるAB1HU-AB5HUの結果を図7に示す。データは、生細胞をゲーティングした後のAPCチャンネルの蛍光強度（MFI）の中央値を示す。エラーバーは、重複サンプルの標準偏差を表す。

20

【0090】

実施例6：ヒトT細胞活性化に対するPD-1抗体の効果

健康なドナーのヒトPBMC（100,000細胞/ウェル）を、100ng/mlのスーパー抗原（ブドウ球菌エンテロトキシンB（SEB）、Toxin Technology, Inc.）及び0～100nMの抗huPD1又はアイソタイプ対照抗体と、平底96ウェルプレートの完全RPMI培地で混合した。アッセイプレートを37℃、5%CO2インキュベーターで3日間インキュベートした後、市販のキット（R&D Systems）を使用してhuIL-2の存在について上清サンプルをテストした。このアッセイでのAB1HU-AB5HUの結果を図4に示す。データポイントは、標準的なELISA曲線から補間された、試験された抗体のhuIL-2値を表す。各データセットに曲線を当てはめるために非線形回帰法を使用した。エラーバーは4重サンプルの標準偏差を表す。

30

【0091】

本願は、その実施形態を参照して特に示し説明したが、当業者は、その精神及び範囲から逸脱することなく、形態及び詳細における前述及び他の変更がなされ得ることを理解してもよい。本願において引用又は言及された全ての参考文献は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

40

【0092】

## 配列表

SI-11抗PD-1抗体配列

配列番号1

AB1キメラ軽鎖全長核酸配列

CAAGTGCTGACCCAGACTGCATCGTCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCAT  
CAGTTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTTATGATAACAACCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGA  
AACCAGGGCAGCCTCCATGCTCCTGATCTATACAGTATCCACTCTGGCATCTGGGGTC  
TCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGGCGT  
GCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTCAAGGCACTTATTATAGTAGTGTTGGA

50

ACTTTGCTTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCT  
 GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTG  
 CCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCC  
 TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTAC  
 AGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGC  
 CTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAG  
 AGTGT

配列番号2

AB1キメラ軽鎖可変軽鎖核酸配列

CAAGTGCTGACCCAGACTGCATCGTCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCACCAT  
 CAGTTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTATGATAACAAGTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGA  
 AACAGGGCAGCCTCCATGCTCCTGATCTATACAGTATCCACTCTGGCATCTGGGGTC  
 TCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCCTCACCATCAGCGGCGT  
 GCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTCAAGGCACTTATTATAGTAGTGGTTGGA  
 ACTTTGCTTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAA

10

配列番号3

AB1キメラ軽鎖全長アミノ酸配列。ヒトカップ定常ドメインは下線。

QVLTQTASSVSAAVGGTVTISCQSSQSVYDNNWLAWYQQKPGQPPMLLIYTVSTLASGV  
 SSRFKGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCQGTYYSSGWNFAFGGGTEVVVKRTVAAPSV  
 FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDESTYSL  
 SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

20

配列番号4

AB1キメラ軽鎖可変軽鎖アミノ酸配列。相補性決定領域は下線。

QVLTQTASSVSAAVGGTVTISCQSSQSVYDNNWLAWYQQKPGQPPMLLIYTVSTLASGV  
 SSRFKGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCQGTYYSSGWNFAFGGGTEVVVK

配列番号5

AB1キメラ重鎖全長核酸配列

CAGTCGTTGGAGGAGTCCGGGGGAGACCTGGTCAAGCCTGAGGGATCCCTGACACTCAC  
 CTGCAAAGCCTCTGGATTGACTTCAGTAGCGGCTACTGGATATGCTGGGTCCGCCAGG  
 CTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTTGATCGCATGCATTTATGCTGGTACTAGTGGTAGTACT  
 TCCTACGCGAGCTGGGCGAGAGGCCGATTACCATCTCCGAAACCTCGTCGACCACGGT  
 GACTCTGCAAATGACCAGTCTGACAGCCGCGGACTCGGCCACCTATTTCTGTGCGAGAA  
 ATCTTTACACTTACAATAGCTTGTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTCACCGTCTCGAGCGCT  
 AGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGG  
 CACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGCT  
 GGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCA  
 GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGAC  
 CTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGC  
 CCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGG  
 GGACCGTCAAGTCTTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGAC  
 CCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCA  
 ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAG  
 TACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCACCGTCTGACCAGGACTGGCTGAA  
 TGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAA  
 CCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCC  
 CGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC  
 CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCA  
 CGCCTCCCGTGTGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGAC  
 AAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCA  
 CAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

30

40

50

配列番号6

AB1キメラ重鎖可変重鎖核酸配列

CAGTCGTTGGAGGAGTCCGGGGGAGACCTGGTCAAGCCTGAGGGATCCCTGACACTCAC  
CTGCAAAGCCTCTGGATTGACTTCAGTAGCGGCTACTGGATATGCTGGGTCCGCCAGG  
CTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTTGATCGCATGCATTTATGCTGGTACTAGTGGTAGTACT  
TCCTACGCGAGCTGGGCGAGAGGCCGATTACCATCTCCGAAACCTCGTCGACCACGGT  
GACTCTGCAAATGACCAGTCTGACAGCCGCGGACTCGGCCACCTATTTCTGTGCGAGAA  
ATCTTTACACTTACAATAGCTTGTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC

配列番号7

AB1キメラ重鎖全長アミノ酸配列。ヒトガンマ-1定常ドメインは下線。

QSLEESGGDLVKPEGLTLTCKASGDFDFSSGYWICWVRQAPGKGLIELIACIYAGTSGSTSY  
ASWARGRFTISETSSTTVTLQMTSLTAADSATYFCARNLYTYNSLWGQGLTVTVSSASTK  
GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS  
LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF  
LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY  
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT  
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ  
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

配列番号8

AB1キメラ重鎖可変重鎖アミノ酸配列。相補性決定領域は下線。

QSLEESGGDLVKPEGLTLTCKASGDFDFSSGYWICWVRQAPGKGLIELIACIYAGTSGSTSY  
ASWARGRFTISETSSTTVTLQMTSLTAADSATYFCARNLYTYNSLWGQGLTVTVSS

20

配列番号9

AB1HUヒト化軽鎖全長核酸配列

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC  
CATCACTTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTTATGATAACAACCTGGTTAGCCTGGTATCAGC  
AGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATACAGTATCCACTCTGGCATCTGGG  
GTCCCATCAAGGTTACAGCGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAG  
CCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAAGGCACTTATTATAGTAGTGGTT  
GGAACCTTGCTTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGTGGCTGCACCA  
TCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCTCTGTTGT  
GTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACG  
CCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACC  
TACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTA  
CGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGG  
GAGAGTGT

30

配列番号10

AB1HUヒト化軽鎖可変軽鎖核酸配列

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC  
CATCACTTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTTATGATAACAACCTGGTTAGCCTGGTATCAGC  
AGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATACAGTATCCACTCTGGCATCTGGG  
GTCCCATCAAGGTTACAGCGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAG  
CCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAAGGCACTTATTATAGTAGTGGTT  
GGAACCTTGCTTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAA

40

配列番号11

AB1HUヒト化軽鎖全長アミノ酸配列。ヒトカッパ定常ドメインは下線。

DIQMTQSPSTLSASVGRVITTCQSSQSVYDNNWLAWYQQKPKGKAPKLLIYTVSTLASG  
VPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQGTYYSSGWNFAFGGGTKVEIKRTVAAPSV  
FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDESTYSL  
SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

50

配列番号12

AB1HUヒト化軽鎖可変軽鎖アミノ酸配列。相補性決定領域は下線。

DIQMTQSPSTLSASVGDRTITCQSSQSVYDNNWLAWYQQKPKAPKLLIYTVSTLASG  
VPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQGTYYSSGWNFAFGGGTKVEIK

配列番号13

AB1HUヒト化重鎖全長核酸配列

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACT  
CTCCTGTGCAGCCTCTGGATTGACTTCAGTAGCGGCTACTGGATATGCTGGGTCCGCC  
AGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTTGATCGCATGCATTTATGCTGGTACTAGTGGTAGT  
ACTTCTACGCGAGCTGGGCGAGAGGCAGATTCACCATCTCCGAAACCTCCAAGAACAC  
GGTACTCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACTCGGCTGTGTATTACTGTGCGA  
GAAATCTTTACACTTACAATAGCTTGTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC  
GCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGG  
GGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGT  
CGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC  
TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGT  
GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTG  
AGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAAGCCGCG  
GGGGCACCGTCAAGTCTTCCCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCG  
GACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGT  
TCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAG  
CAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGT  
GAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAGCGGTCTCCAACAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGA  
AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCCTGCCCCCA  
TCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTA  
TCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGA  
CCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTG  
GACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT  
GCACAACCACTACACGAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

10

20

30

配列番号14

AB1HUヒト化重鎖可変重鎖核酸配列

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACT  
CTCCTGTGCAGCCTCTGGATTGACTTCAGTAGCGGCTACTGGATATGCTGGGTCCGCC  
AGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTTGATCGCATGCATTTATGCTGGTACTAGTGGTAGT  
ACTTCTACGCGAGCTGGGCGAGAGGCAGATTCACCATCTCCGAAACCTCCAAGAACAC  
GGTACTCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACTCGGCTGTGTATTACTGTGCGA  
GAAATCTTTACACTTACAATAGCTTGTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

配列番号15

AB1HUヒト化重鎖全長アミノ酸配列。ヒトガンマ1定常ドメインは下線。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGDFSSGYWICWVRQAPGKGLELIACIYAGTSGSTS  
YASWARGRFTISETSKNTVTLQMNSLRAEDSAVYYCARNLYTYNSLWGQGLTVTVSSAS  
TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL  
YLSLVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKHTHTCPPCPAPEAAGAPS  
VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS  
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSRDEL  
TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW  
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

40

配列番号16

AB1HUヒト化重鎖可変重鎖アミノ酸配列。相補性決定領域は下線。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGDFSSGYWICWVRQAPGKGLELIACIYAGTSGSTS

50

YASWARGRFTISETSKNTVTLQMNSLRAEDSAVYYCARNLYTYNSLWGQGTLVTVSS

配列番号17

AB2キメラ軽鎖全長核酸配列

GATGTTGTGATGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGTCTGCAGTTGTGGGAGGCACAGTCAC  
CATCAAGTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTACAGCTACTTAAACTGGTATCAGCAGAAAC  
CAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCAATCTGGCATCTGGGGTCTCA  
TCGCGATTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGA  
GTGTGCCGATGCTGCCACTTACTACTGTCAATGTAGTTGTTGAGTGGTGCTGTTGGTA  
ATGCTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC  
TTCATCTTCCC GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGA ACTGCCTCTGTTGTGTGCCT  
GCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCC  
AATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC  
CTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTG  
CGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGT  
GT

10

配列番号18

AB2キメラ軽鎖可変軽鎖核酸配列

GATGTTGTGATGACCCAGACTCCAGCCTCCGTGTCTGCAGTTGTGGGAGGCACAGTCAC  
CATCAAGTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTACAGCTACTTAAACTGGTATCAGCAGAAAC  
CAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCAATCTGGCATCTGGGGTCTCA  
TCGCGATTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGA  
GTGTGCCGATGCTGCCACTTACTACTGTCAATGTAGTTGTTGAGTGGTGCTGTTGGTA  
ATGCTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAAA

20

配列番号19

AB2キメラ軽鎖全長アミノ酸配列。ヒトカップ定常ドメインは下線。

DVVM TQTPASV SAVVGGT VTIKCQASQSIYSYLNWYQQKPGQPPKLLIYGASNLASGVSS  
RFKGS GSGTEFTLTISDLECADAAATYYCQCSWLSGAVGN AFGGGTEVVVKRTVAAPS VFIF  
PPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSL SST  
LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC

30

配列番号20

AB2キメラ軽鎖可変軽鎖アミノ酸配列。相補性決定領域は下線。

DVVM TQTPASV SAVVGGT VTIKCQASQSIYSYLNWYQQKPGQPPKLLIYGASNLASGVSS  
RFKGS GSGTEFTLTISDLECADAAATYYCQCSWLSGAVGN AFGGGTEVVVK

配列番号21

AB2キメラ重鎖全長核酸配列

CAGGAGCAACTGGTGGAGTCCGGGGGAGGCCTGGTCCAGCCTGAGGGATCCCTGACACT  
CACCTGCACAGCTTCTGGATTCTCCTTCAGTAGCTACTGGATGTGCTGGGTCCGCCAGG  
CTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGATGCATTACGACTGGTAGTGGTAGCACTTAC  
TACGCGAGCTGGGCGAAGCGCCGATTACCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGAC  
TCTGCAAATGACCAGTCTGACAGCCGCGGACACGGCCACCTATTTCTGTACGAGAGCAT  
TTGACTTGTGGGGCCCGGGGACCCTGGTCAACCGTCTCGAGCGCTAGCACCAAGGGCCCA  
TCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGG  
CTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGCTGGA ACTCAGGCGCCC  
TGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC  
AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGT  
GAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACA  
AAACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAAGTCTTC  
CTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATG  
CGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACG  
GCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTAC

40

50

CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAA  
 GTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCA  
 AAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACC  
 AAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGT  
 GGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGG  
 ACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAG  
 CAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCA  
 GAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

配列番号22

AB2キメラ重鎖可変重鎖核酸配列

CAGGAGCAACTGGTGGAGTCCGGGGGAGGCCTGGTCCAGCCTGAGGGATCCCTGACACT  
 CACCTGCACAGCTTCTGGATTCTCCTTCAGTAGCTACTGGATGTGCTGGGTCCGCCAGG  
 CTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGATGCATTACGACTGGTAGTGGTAGCACTTAC  
 TACGCGAGCTGGGCGAAGCGCCGATTACCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGAC  
 TCTGCAAATGACCAGTCTGACAGCCGCGGACACGGCCACCTATTTCTGTACGAGAGCAT  
 TTGACTTGTGGGGCCCCGGGGACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

10

配列番号23

AB2キメラ重鎖全長アミノ酸配列。ヒトガンマ-1定常ドメインは下線。

QEQLVESGGGLVQPEGLTLTCTASGFSFSSYWMCWVRQAPGKGLEWIGCITTGSGSTYY  
 ASWAKRRFTISKTSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCTRAFDLWGPGLVTVSSASTKGPSV  
 FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV  
 TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK  
 PKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV  
 LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS  
 LTCLVKGFIYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV  
 FVCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

20

配列番号24

AB2キメラ重鎖可変重鎖アミノ酸配列。相補性決定領域は下線。

QEQLVESGGGLVQPEGLTLTCTASGFSFSSYWMCWVRQAPGKGLEWIGCITTGSGSTYY  
 ASWAKRRFTISKTSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCTRAFDLWGPGLVTVSS

30

配列番号25

AB2HUヒト化軽鎖全長核酸配列

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC  
 CATCACTTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTACAGCTACTTAAACTGGTATCAGCAGAAAC  
 CAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCAATCTGGCATCTGGGGTCCCA  
 TCAAGGTTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCA  
 ACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAAAGCAGTTGGTTGAGTGGTGTGTTGGTA  
 ATGCTTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC  
 TTCATCTTCCC GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCT  
 GCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCC  
 AATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC  
 CTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTG  
 CGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGGAGAGT  
 GT

40

配列番号26

AB2HUヒト化軽鎖可変軽鎖核酸配列

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC  
 CATCACTTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTACAGCTACTTAAACTGGTATCAGCAGAAAC  
 CAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCAATCTGGCATCTGGGGTCCCA  
 TCAAGGTTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCA

50

ACCTGAAGATTTTGC AACTTACTACTGTCAAAGCAGTTGGTTGAGTGGTGCTGTTGGTA  
ATGCTTTCGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

配列番号27

AB2HUヒト化軽鎖全長アミノ酸配列。ヒトカッパ定常ドメインは下線。

DIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCQASQSIYSYLNWYQQKPKGKAPKLLIYGASNLASGVPSR  
FSGSGS GTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQSSWLSGAVGNAFGGGTKVEIKRTVAAPS VFIFP  
PSDEQLKSGTASVVCLLN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSTL  
TLISKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC

配列番号28

AB2HUヒト化軽鎖可変軽鎖アミノ酸配列。相補性決定領域は下線。

10

DIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCQASQSIYSYLNWYQQKPKGKAPKLLIYGASNLASGVPSR  
FSGSGS GTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQSSWLSGAVGNAFGGGTKVEIK

配列番号29

AB2HUヒト化重鎖全長核酸配列

CAGGAGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACT  
CTCCTGTACAGCCTCTGGATTCTCCTTTAGCAGCTACTGGATGTGCTGGGTCCGCCAGG  
CTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGATGCATTACGACTGGTAGTGGTAGCACTTAC  
TACGCGAGCTGGGCGAAGCGCCGTTCCACCATCTCAAAGACAATTCCAAGAACACGGT  
GACTCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTACGAGAG  
CATTTGACTTGTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCACCAAGGGC  
CCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCT  
GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACCTCAGGCG  
CCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCC  
CTCAGCAGCGTGGT GACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAA  
CGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTG  
ACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAAGCCGCGGGGGCACCGTCAGTC  
TTCCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTAC  
ATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGG  
ACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACG  
TACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTA  
CAAGTGCGCGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAG  
CCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGATGAGCTG  
ACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGC  
CGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGC  
TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGG  
CAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACAC  
GCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

20

30

配列番号30

AB2HUヒト化重鎖可変重鎖核酸配列

CAGGAGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACT  
CTCCTGTACAGCCTCTGGATTCTCCTTTAGCAGCTACTGGATGTGCTGGGTCCGCCAGG  
CTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGATGCATTACGACTGGTAGTGGTAGCACTTAC  
TACGCGAGCTGGGCGAAGCGCCGTTCCACCATCTCAAAGACAATTCCAAGAACACGGT  
GACTCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTACGAGAG  
CATTTGACTTGTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

40

配列番号31

AB2HUヒト化重鎖全長アミノ酸配列。ヒトガンマ1定常ドメインは下線。

QEQLLES GGLVQP GGSRLSCTASGFSFSSYWMCWVRQAPGKGLEWIGCITTGSGSTYY  
ASWAKRRFTISKDNSKNTVTLQMNSLRAEDTAVYYCTRAFDLWGQGLVTVSSASTKGP  
SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSS

50

VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFP  
PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV  
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ  
VSLTCLVKGIFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFLYSKLTVDKSRWQQGN  
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

配列番号32

AB2HUヒト化重鎖可変重鎖アミノ酸配列。相補性決定領域は下線。

QEQLLESGGLVQPGGSLRLSCTASGFSFSSYWMCWVRQAPGKGLEWIGCITTGSGSTYY  
ASWAKRRFTISKDNSKNTVTLQMNSLRAEDTAVYYCTRAFDLWGQGLVTVSS

配列番号33

AB3キメラ軽鎖全長核酸配列

CAAGTGCTGACCCAGACTCCATCTCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCAGCAT  
 CAGTTGCCAGTCCAGTCCGAGTGTTTATAGTAACTACTTATCCTGGTTTCAGCAGAAAC  
 CAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTATTATGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCT  
 TCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACGTGCA  
 GTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTGCAGGCGGTTATAGTAGTAGTACTCGTGCTT  
 TCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATC  
 TTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAA  
 TAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGTGGATAACGCCCTCCAATCGG  
 GTAACCTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC  
 AGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGT  
 CACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

配列番号34

AB3キメラ軽鎖可変軽鎖核酸配列

CAAGTGCTGACCCAGACTCCATCTCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAGGCACAGTCAGCAT  
 CAGTTGCCAGTCCAGTCCGAGTGTTTATAGTAACTACTTATCCTGGTTTCAGCAGAAAC  
 CAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTATTATGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCT  
 TCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACGTGCA  
 GTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTGCAGGCGGTTATAGTAGTAGTACTCGTGCTT  
 TCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAA

配列番号35

AB3キメラ軽鎖全長アミノ酸配列。ヒトカップ定常ドメインは下線。

QVLTQTPSPVSAAVGGTVSISCQSSPSVYSNYLSWFQKPGQPPKLLIYYASTLASGVPSR  
FKGSGSGTQFTLTISDVQCDDAATYYCAGGYSSSTRAFGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPS  
DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL  
SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

配列番号36

AB3キメラ軽鎖可変軽鎖アミノ酸配列。相補性決定領域は下線。

QVLTQTPSPVSAAVGGTVSISCQSSPSVYSNYLSWFQKPGQPPKLLIYYASTLASGVPSR  
FKGSGSGTQFTLTISDVQCDDAATYYCAGGYSSSTRAFGGTEVVVK

配列番号37

AB3キメラ重鎖全長核酸配列

CAGGAGCAGGTGAAGGAGACCGGGGAGGCCTGGTCCAGCCTGGGGGATCCCTGACACT  
 CTCCTGCAAAGCCTCTGGATTTACCATCAGTAGCTATGGAGTGAGCTGGGTCCGCCAGG  
 CTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGCATTGATTTTCTGGTATTGGTTTCAAAGAC  
 TACGCGAGCTGGGTGAATGGCCGATTCACCCTCTCCAGCGACAACGCCCAGAACAAGTGT  
 GGAACCTCAGATGAACAGTCTGACAGCGGCGGACACGGCCGCCTATTTCTGTGCGAGAG  
 ATTTGGACTTGTGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCACCAAGGGC  
 CCATCGGTCTTCCCCTGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCT  
 GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCG

10

20

30

40

50

CCCTGACCAGCGGGCGTGACACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCC  
 CTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAA  
 CGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTG  
 AAAAACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTC  
 TTCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCAC  
 ATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGG  
 ACGGCGTGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGGAGGAGCAGTACAACAGCACG  
 TACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTA  
 CAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAG  
 CCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATG  
 ACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGC  
 CGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGC  
 TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGG  
 CAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACAC  
 GCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

10

配列番号38

AB3キメラ重鎖可変重鎖核酸配列

CAGGAGCAGGTGAAGGAGACCGGGGAGGCCTGGTCCAGCCTGGGGGATCCCTGACACT  
 CTCCTGCAAAGCCTCTGGATTTACCATCAGTAGCTATGGAGTGAGCTGGGTCCGCCAGG  
 CTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGCATTGATTTTTCTGGTATTGGTTTCAAAGAC  
 TACGCGAGCTGGGTGAATGGCCGATTCACCCTCTCAGCGACAACGCCCAGAACACTGT  
 GGAACTTCAGATGAACAGTCTGACAGCGGCGGACACGGCCGCCTATTTCTGTGCGAGAG  
 ATTTGGACTTGTGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC

20

配列番号39

AB3キメラ重鎖全長アミノ酸配列。ヒトガンマ-1定常ドメインは下線。

QEQVKETGGGLVQPGGSLTLCKASGFTISSYGVSWVRQAPGKGLEWIALIFPGIGFKDYA  
 SWVNGRFTLSSDNAQNTVELQMNSLTAADTAAYFCARDLDLWGQGLVTVSSASTKGPS  
VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSV  
VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVKDRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP  
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS  
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV  
SLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV  
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

30

配列番号40

AB3キメラ重鎖可変重鎖アミノ酸配列。相補性決定領域は下線。

QEQVKETGGGLVQPGGSLTLCKASGFTISSYGVSWVRQAPGKGLEWIALIFPGIGFKDYA  
SWVNGRFTLSSDNAQNTVELQMNSLTAADTAAYFCARDLDLWGQGLVTVSS

配列番号41

AB3HUヒト化軽鎖全長核酸配列

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC  
 CATCACTTGCCAGTCCAGTCCGAGTGTTTATAGTAACTACTTATCCTGGTATCAGCAGA  
 AACCAGGGAAAGTTCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTC  
 CCATCTCGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCT  
 GCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTGCAGGCGGTTATAGTAGTAGTACTCGTG  
 CTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC  
 ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCT  
 GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAAT  
 CGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC  
 AGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGA  
 AGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

40

50

配列番号42

AB3HUヒト化軽鎖可変軽鎖核酸配列

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC  
CATCACTTGCCAGTCCAGTCCGAGTGTTTATAGTAACTACTTATCCTGGTATCAGCAGA  
AACCAGGGAAAGTTCTAAGCTCCTGATCTATTATGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTC  
CCATCTCGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCT  
GCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTGCAGGCGGTTATAGTAGTAGTACTCGTG  
CTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

配列番号43

AB3HUヒト化軽鎖全長アミノ酸配列。ヒトカッパ定常ドメインは下線。

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQSSPSVYSNYLSWYQQKPKVPKLLIYYASTLASGVPS  
RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDVATYYCAGGYSSSTRAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS  
DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL  
SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

10

配列番号44

AB3HUヒト化軽鎖可変軽鎖アミノ酸配列。相補性決定領域は下線。

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQSSPSVYSNYLSWYQQKPKVPKLLIYYASTLASGVPS  
RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDVATYYCAGGYSSSTRAFGGGTKVEIK

配列番号45

AB3HUヒト化重鎖全長核酸配列

CAGGAGCAGGTGAAGGAGACCGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACT  
CTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCATCAGCAGCTATGGAGTGAGCTGGGTCCGCCAGG  
CTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGCGATTGATTTTTCCCGGGATTGGTTTCAAAGAC  
TACGCGAGCTGGGTGAATGGCCGTTTACCCTCTCCAGCGACAACGCCCAGAACAACACTGT  
GGAAGTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAGAG  
ATTTGGACTTGTGGGGCCAGGGAACCTGGTCAACGCTCTCGAGCGCTAGCACCAGGGC  
CCATCGGTCTTCCCCTGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCT  
GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGCTGGAAGTCAAGGCG  
CCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCC  
CTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAA  
CGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTG  
ACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTC  
TTCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTAC  
ATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGG  
ACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACG  
TACCGTGTGGTCAAGCTCCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTA  
CAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAG  
CAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATG  
ACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGC  
CGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCAGCCTCCCGTGC  
TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGG  
CAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACAC  
GCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

20

30

40

配列番号46

AB3HUヒト化重鎖可変重鎖核酸配列

CAGGAGCAGGTGAAGGAGACCGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACT  
CTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCATCAGCAGCTATGGAGTGAGCTGGGTCCGCCAGG  
CTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGCGATTGATTTTTCCCGGGATTGGTTTCAAAGAC  
TACGCGAGCTGGGTGAATGGCCGTTTACCCTCTCCAGCGACAACGCCCAGAACAACACTGT  
GGAAGTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAGAG

50

ATTTGGACTTGTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

配列番号47

AB3HUヒト化重鎖全長アミノ酸配列。ヒトガンマ1定常ドメインは下線。

QE QV KET G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T I S S Y G V S W V R Q A P G K G L E W V A L I F P G I G F K D Y  
A S W V N G R F T L S S D N A Q N T V E L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R D L D L W G Q G T L V T V S S A S T K G  
P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S  
S V V T V P S S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K R V E P K S C D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F  
P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V  
V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K N  
Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G  
N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K

10

配列番号48

AB3HUヒト化重鎖可変重鎖アミノ酸配列。相補性決定領域は下線。

QE QV KET G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T I S S Y G V S W V R Q A P G K G L E W V A L I F P G I G F K D Y  
A S W V N G R F T L S S D N A Q N T V E L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R D L D L W G Q G T L V T V S S

配列番号49

AB4キメラ軽鎖全長核酸配列

G C C C T T G T G A T G A C C C A G A C T C C A T C C T C C G T G T C T G C A G C T G T G G G A G G C A C A G T C A C  
C A T C A A T T G C C A G G C C A G T C A G A A C A T T T A C A G C A A T T T A G C C T G G T A T C A G C A G A A A C  
C A G G G C A G C C T C C C A G C C T C C T G A T C T A C C A G G C A T C C A C T C T G G C A T C T G G G G T C T C A  
T C G C G G T T C A G C G G C A G T G G A T A T G G G A C A G A G T T C A C T C T C A C C A T C A G C G A C C T G G A  
G T G T G C C G A T G C T G C C A C T T A C T A C T G T C A A G G C G G T T A T T A T A G T G C T G C C C T T A A T A  
C T T T C G G C G G A G G G A C C G A G G T G G T G G T C A A A C G T A C G G T G G C T G C A C C A T C T G T C T T C  
A T C T T C C C G C C A T C T G A T G A G C A G T T G A A A T C T G G A A C T G C C T C T G T T G T G T G C C T G C T  
G A A T A A C T T C T A T C C C A G A G A G G C C A A A G T A C A G T G G A A G G T G G A T A A C G C C C T C C A A T  
C G G G T A A C T C C C A G G A G A G T G T C A C A G A G C A G G A C A G C A A G G A C A G C A C C T A C A G C C T C  
A G C A G C A C C C T G A C G C T G A G C A A A G C A G A C T A C G A G A A C A C A A A G T C T A C G C C T G C G A  
A G T C A C C C A T C A G G G C C T G A G C T C G C C G T C A C A A A G A G C T T C A A C A G G G G A G A G T G T

20

配列番号50

AB4キメラ軽鎖可変軽鎖核酸配列

G C C C T T G T G A T G A C C C A G A C T C C A T C C T C C G T G T C T G C A G C T G T G G G A G G C A C A G T C A C  
C A T C A A T T G C C A G G C C A G T C A G A A C A T T T A C A G C A A T T T A G C C T G G T A T C A G C A G A A A C  
C A G G G C A G C C T C C C A G C C T C C T G A T C T A C C A G G C A T C C A C T C T G G C A T C T G G G G T C T C A  
T C G C G G T T C A G C G G C A G T G G A T A T G G G A C A G A G T T C A C T C T C A C C A T C A G C G A C C T G G A  
G T G T G C C G A T G C T G C C A C T T A C T A C T G T C A A G G C G G T T A T T A T A G T G C T G C C C T T A A T A  
C T T T C G G C G G A G G G A C C G A G G T G G T G G T C A A A

30

配列番号51

AB4キメラ軽鎖全長アミノ酸配列。ヒトカップ定常ドメインは下線。

A L V M T Q T P S S V S A A V G G T V T I N C Q A S Q N I Y S N L A W Y Q Q K P G Q P P S L L I Y Q A S T L A S G V S S  
R F S G S G Y G T E F T L T I S D L E C A D A A T Y Y C Q G G Y S A A L N T F G G G T E V V V K R T V A A P S V F I F P  
P S D E Q L K S G T A S V V C L L N F Y P R E A K V Q W K V D N A L Q S G N S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L  
T L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H Q G L S S P V T K S F N R G E C

40

配列番号52

AB4キメラ軽鎖可変軽鎖アミノ酸配列。相補性決定領域は下線。

A L V M T Q T P S S V S A A V G G T V T I N C Q A S Q N I Y S N L A W Y Q Q K P G Q P P S L L I Y Q A S T L A S G V S S  
R F S G S G Y G T E F T L T I S D L E C A D A A T Y Y C Q G G Y S A A L N T F G G G T E V V V K

配列番号53

AB4キメラ重鎖全長核酸配列

C A G T C G C T G G A G G A G T C C G G G G G T C G C C T G G T C A C G C C T G G G A C A C C C T G A C A C T C A C  
C T G C A C A G T C T C T G G A T T C C C T C A G T A G C T A T G C A A T G A G C T G G G T C C G C C A G G C T C

50

CAGGGAAGGGGCTGGAATACATCGGATACATTGGTGATACTACTGGCATAGCCTACGCG  
 AGCTGGGCGAATGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAAGAT  
 CACCAGTCCGACAACCGGGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGCTGGTCCTACT  
 TAGACATCTGGGGCCAAGGGACCCTGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCACCAAGGGCCCA  
 TCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGG  
 CTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCC  
 TGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC  
 AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGT  
 GAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACA  
 AAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTC  
 CTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATG  
 CGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACG  
 GCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTAC  
 CGTGTGGTCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCA  
 AAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACC  
 AAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGT  
 GGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGG  
 ACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAG  
 CAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCA  
 GAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

10

20

配列番号54

AB4キメラ重鎖可変重鎖核酸配列

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTGCGCTGGTACGCTGGGACACCCCTGACACTCAC  
 CTGCACAGTCTCTGGATTCTCCCTCAGTAGCTATGCAATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTC  
 CAGGGAAGGGGCTGGAATACATCGGATACATTGGTGATACTACTGGCATAGCCTACGCG  
 AGCTGGGCGAATGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTGAAGAT  
 CACCAGTCCGACAACCGGGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGCTGGTCCTACT  
 TAGACATCTGGGGCCAAGGGACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

30

配列番号55

AB4キメラ重鎖全長アミノ酸配列。ヒトガンマ-1定常ドメインは下線。

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSYAMSWVRQAPGKGLEIYIGYIGDTTGAIYAS  
 WANGRFTISKSTTTVDLKITSPPTGDTATYFCARGWSYLDIWGQGLTVTVSSASTKGPSV  
 FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV  
 TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK  
 PKDTLMISRTPPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV  
 LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS  
 LTCLVKGFIYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF  
 SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

40

配列番号56

AB4キメラ重鎖可変重鎖アミノ酸配列。相補性決定領域は下線。

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSYAMSWVRQAPGKGLEIYIGYIGDTTGAIYAS  
 WANGRFTISKSTTTVDLKITSPPTGDTATYFCARGWSYLDIWGQGLTVTVSS

配列番号57

AB4HUヒト化軽鎖全長核酸配列

GCCCTTGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC  
 CATCACTTGCCAGGCCAGTCAGAACATTTACAGCAATTTAGCCTGGTATCAGCAGAAAC  
 CAGGGAAAGTTCCTAAGCTCCTGATCTATCAGGCCTCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCA  
 TCTCGGTTCAAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA  
 GCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCAAGGCGGTTATTATAGTGCTGCCCTTAATA

50

CTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC  
 ATCTTCCC GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCT  
 GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAAT  
 CGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC  
 AGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGA  
 AGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT  
 配列番号58

AB4HUヒト化軽鎖可変軽鎖核酸配列

GCCCTTGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC  
 CATCACTTGCCAGGCCAGTCAGAACATTTACAGCAATTTAGCCTGGTATCAGCAGAAAC  
 CAGGGAAAGTTCCTAAGCTCCTGATCTATCAGGCCTCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCA  
 TCTCGGTTTCAAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA  
 GCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCAAGGCGGTTATTATAGTGCTGCCCTTAATA  
 CTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

10

配列番号59

AB4HUヒト化軽鎖全長アミノ酸配列。ヒトカップ定常ドメインは下線。

ALVMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQNIYSNLAWYQQKPKGKVPKLLIYQASTLASGVPS  
 RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQGGYSAALNTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFP  
PSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL  
TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

20

配列番号60

AB4HUヒト化軽鎖可変軽鎖アミノ酸配列。相補性決定領域は下線。

ALVMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQNIYSNLAWYQQKPKGKVPKLLIYQASTLASGVPS  
 RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQGGYSAALNTFGGGTKVEIK

配列番号61

AB4HUヒト化重鎖全長核酸配列

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACT  
 CTCTGTACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAGTAGCTATGCAATGAGCTGGGTCCGCCAGG  
 CTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTACATCGGCTACATTGGTGATACTACTGGCATAGCCTAC  
 GCGAGCTGGGCGAATGGCAGATTCACCATCTCCAAAGACAATAACCAAGAACACGGTGG  
 TCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGCT  
 GGTCTACTTAGACATCTGGGGCCAAGGGACCCTGGTCACCGTCTCGAGCGCTAGCACC  
 AAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGC  
 GGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTTGAACT  
 CAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTC  
 TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACAT  
 CTGCAACGTGAATCACAAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAAT  
 CTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAAGCCGCGGGGGCACCG  
 TCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGA  
 GGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGT  
 ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAAC  
 AGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCGTCTGCAACCAGGACTGGCTGAATGGCAA  
 GGAGTACAAGTGCAGCGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCT  
 CCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAT  
 GAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGA  
 CATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTC  
 CCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGC  
 AAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCA  
 CTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

30

40

配列番号62

50

AB4HUヒト化重鎖可変重鎖核酸配列

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACT  
CTCCTGTACAGCCTCTGGATTCTCCCTCAGTAGCTATGCAATGAGCTGGGTCCGCCAGG  
CTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTACATCGGCTACATTGGTGATACTACTGGCATAGCCTAC  
GCGAGCTGGGCGAATGGCAGATTCACCATCTCCAAAGACAATAACCAAGAACACGGTGA  
TCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGCT  
GGTCTACTTAGACATCTGGGGCCAAGGGACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

配列番号63

AB4HUヒト化重鎖全長アミノ酸配列。ヒトガンマ1定常ドメインは下線。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFSLSYAMSWVRQAPGKLEYIGYIGDITGAIYAS  
WANGRFTISKDNTKNTVDLQMNSLRAEDTAVYYCARGWSYLDIWGQGLVTVSSASTK  
GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS  
LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVF  
LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY  
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK  
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ  
GNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

10

配列番号64

AB4HUヒト化重鎖可変重鎖アミノ酸配列。相補性決定領域は下線。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFSLSYAMSWVRQAPGKLEYIGYIGDITGAIYAS  
WANGRFTISKDNTKNTVDLQMNSLRAEDTAVYYCARGWSYLDIWGQGLVTVSS

20

配列番号65

AB5キメラ軽鎖全長核酸配列

GCCTATGATATGACCCAGACTCCATCCTCCGTGTCTGCCGCTGTGGGAGGCACAGTCAC  
CATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTAAACAACCAACTATCCTGGTATCAGCAGAAAC  
CAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCA  
TCGCGGTTACCGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCGGCGTGCA  
GTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTCATGTTTATTGTCAGTGGTGGTAGTTGTT  
TTTGGGCTTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCT  
GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTG  
CCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCC  
TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTAC  
AGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGC  
CTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAG  
AGTGT

30

配列番号66

AB5キメラ軽鎖可変軽鎖核酸配列

GCCTATGATATGACCCAGACTCCATCCTCCGTGTCTGCCGCTGTGGGAGGCACAGTCAC  
CATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTAAACAACCAACTATCCTGGTATCAGCAGAAAC  
CAGGGCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCA  
TCGCGGTTACCGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCGGCGTGCA  
GTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTCATGTTTATTGTCAGTGGTGGTAGTTGTT  
TTTGGGCTTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAA

40

配列番号67

AB5キメラ軽鎖全長アミノ酸配列。ヒトカップ定常ドメインは下線。

AYDMTQTPSSVSAAVGGTVTINCQASQSINNQLSWYQQKPGQPPKLLIYGASTLASGVPS  
RFTGSGSGTEFTLTISGVQCDDAATYYCHVHYCSGGSCFWAFGGGTEVVVKRTVAAPSVF  
IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS  
STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

50

配列番号68

AB5キメラ軽鎖可変軽鎖アミノ酸配列。相補性決定領域は下線。

AYDMTQTPSSVSAAVGGTVTINCQASQSINNQLSWYQQKPGQPPKLLIYGASTLASGVPS  
RFTGSGSGTEFTLTISGVQCDDAATYYCHVHYCSGGSCFWAFGGGTEVVVK

配列番号69

AB5キメラ重鎖全長核酸配列

CAGGAGCAGTTGGAGGAGTCCGGGGGAGACCTGGTCAAGCCTGAGGGATCCCTGACACT  
CACCTGCACAGCCTCTGGATTCTCCTTCAGTAGCAGCCACTGGATATGCTGGGTCCGCC  
AGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGCATGCATTTATACTGGTAGTATTGATGTC  
TTTTACTGTGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAAACCTCGTCGACCAC  
GGTGA CTCTGCAAGTGCCAGTCTGACAGCCGCGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCGA  
GAGCCGCTAATACTGATACTACCTACTTTAACTTGTGGGGCCCAGGGACCCTCGTCACC  
GTCTCGAGCGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAG  
CACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGG  
TGACGGTGTCTGGA ACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACACTTCCCCGGCTGTC  
CTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTT  
GGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACA  
AGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA ACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCT  
GAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCAT  
GATCTCCCCGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTG  
AGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCG  
CGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTACCGTCTGCACCA  
GGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCC  
CCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACC  
CTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAA  
AGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACA  
ACTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAG  
CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCA  
TGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

10

20

配列番号70

AB5キメラ重鎖可変重鎖核酸配列

CAGGAGCAGTTGGAGGAGTCCGGGGGAGACCTGGTCAAGCCTGAGGGATCCCTGACACT  
CACCTGCACAGCCTCTGGATTCTCCTTCAGTAGCAGCCACTGGATATGCTGGGTCCGCC  
AGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGCATGCATTTATACTGGTAGTATTGATGTC  
TTTTACTGTGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTACCATCTCCAAACCTCGTCGACCAC  
GGTGA CTCTGCAAGTGCCAGTCTGACAGCCGCGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCGA  
GAGCCGCTAATACTGATACTACCTACTTTAACTTGTGGGGCCCAGGGACCCTCGTCACC  
GTCTCGAGC

30

配列番号71

AB5キメラ重鎖全長アミノ酸配列。ヒトガンマ-1定常ドメインは下線。

QEQL EESGGDLVKPEGSLTLTCTASGFSFSSSHWICWVRQAPGKGLEWIACIYTG SIDVFY  
CASWAKGRFTISKPSSTTVTLQVPSLTAADTATYFCARAANTDTTYFNLWPGTLVTVSS  
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSS  
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVKDKRVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGG  
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY  
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE  
EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR  
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

40

配列番号72

AB5キメラ重鎖可変重鎖アミノ酸配列。相補性決定領域は下線。

QEQL EESGGDLVKPEGSLTLTCTASGFSFSSSHWICWVRQAPGKGLEWIACIYTG SIDVFY

50

CASWAKGRFTISKPSSTTVTLQVPSLTAADTATYFCARAANTDTTYFNLWGPGLVTVSS  
配列番号73

AB5HUヒト化軽鎖全長核酸配列

GCCTATGATATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC  
CATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTAAACAACCAACTATCCTGGTATCAGCAGAAAC  
CAGGGAAAGTTCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCA  
TCTCGGTTACCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA  
GCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCATGTTCAATTATTGCAGTGGTGGTAGTTGTT  
TTTGGGCTTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCT  
GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTG  
CCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCC  
TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTAC  
AGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGC  
CTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAG  
AGTGT

10

配列番号74

AB5HUヒト化軽鎖可変軽鎖核酸配列

GCCTATGATATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC  
CATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAGCATTAAACAACCAACTATCCTGGTATCAGCAGAAAC  
CAGGGAAAGTTCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCA  
TCTCGGTTACCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA  
GCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCATGTTCAATTATTGCAGTGGTGGTAGTTGTT  
TTTGGGCTTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

20

配列番号75

AB5HUヒト化軽鎖全長アミノ酸配列。ヒトカップ定常ドメインは下線。

AYDMTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSINNQLSWYQQKPGKVPKLLIYGASTLASGVPS  
RFTGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCHVHYCSGGSCFWAFGGGKVEIKRTVAAPSVFL  
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNFPYFREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSL  
TLTLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

30

配列番号76

AB5HUヒト化軽鎖可変軽鎖アミノ酸配列。相補性決定領域は下線。

AYDMTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSINNQLSWYQQKPGKVPKLLIYGASTLASGVPS  
RFTGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCHVHYCSGGSCFWAFGGGKVEIK

配列番号77

AB5HUヒト化重鎖全長核酸配列

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACT  
CTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTAGCAGCAGCCACTGGATATGCTGGGTCCGCC  
AGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGCATGCATTTATACTGGTAGTATTGATGTC  
TTTTACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAA  
CACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTG  
CGAGAGCCGCTAATACTGATACTACCTACTTTAACTTGTGGGGCCAGGGAACCCTGGTC  
ACCGTCTCGAGCGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCCTCCAA  
GAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAAC  
CGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCGGCT  
GTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAG  
CTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG  
ACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCA  
CCTGAAGCCGCGGGGGCACCGTCAGTCTTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCT  
CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACC  
CTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAG

40

50

CCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCA  
 CCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGC GCGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAG  
 CCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTAC  
 ACCCTGCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGT  
 CAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGA  
 ACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGC  
 AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGAT  
 GCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

配列番号78

AB5HUヒト化重鎖可変重鎖核酸配列

10

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACT  
 CTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTAGCAGCAGCCACTGGATATGCTGGGTCCGCC  
 AGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGCATGCATTTATACTGGTAGTATTGATGTC  
 TTTTACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAA  
 CACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTG  
 CGAGAGCCGCTAATACTGATACTACTTTAACTTGTGGGGCCAGGGAACCCTGGTC  
 ACCGTCTCGAGC

配列番号79

AB5HUヒト化重鎖全長アミノ酸配列。ヒトガンマ1定常ドメインは下線。

20

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSSHWICWVRQAPGKGLEWIACIYTGSIDVFY  
 YASWAKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAANTDTTYFNLWGQGLVT  
 VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL  
 QSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA  
 AGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE  
 EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
 SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD  
 KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

配列番号80

AB5HUヒト化重鎖可変重鎖アミノ酸配列。相補性決定領域は下線。

30

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSSHWICWVRQAPGKGLEWIACIYTGSIDVFY  
 YASWAKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAANTDTTYFNLWGQGLVT  
 VSS

【図面】

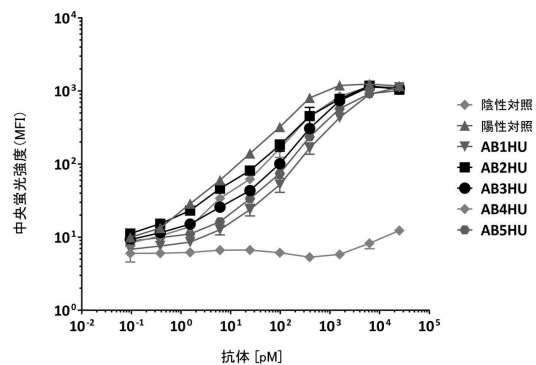
【図1】

図1は、組換え PD-1 に結合する B 細胞培養上清中のウサギ IgG 抗体を示す。

プレート5. 0.75 PD-1+IgG+細胞/ウェル												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	0.241	0.33	0.224	0.216	0.125	0.13	0.146	0.124	0.135	0.101	0.13	0.127
B	0.145	0.225	0.172	0.178	0.2	0.171	0.198	0.386	0.139	0.086	0.148	0.173
C	0.18	0.161	0.165	0.168	0.173	0.168	0.134	0.181	0.112	0.107	0.15	0.134
D	0.125	0.185	0.132	2.139	0.126	0.143	0.121	0.204	0.142	0.134	0.14	0.126
E	0.121	0.194	0.178	0.209	0.186	0.25	0.181	0.163	0.202	0.131	0.147	0.157
F	0.154	0.145	0.119	0.142	0.136	0.19	0.188	0.145	0.137	2.722	0.158	0.129
G	0.157	0.144	0.087	0.148	0.151	0.137	0.253	0.152	0.143	0.164	0.138	0.146
H	0.144	0.171	0.123	0.164	0.137	0.097	0.146	0.143	0.129	0.132	0.157	0.201

【図2】

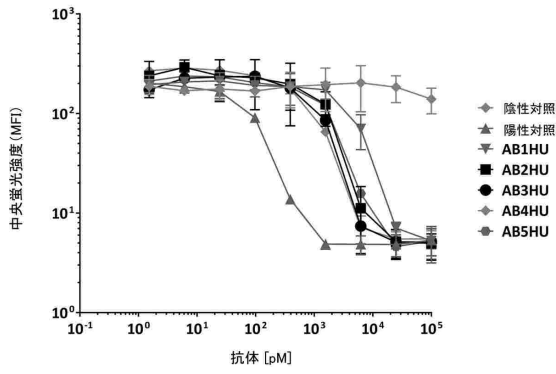
図2は、Jurkat 細胞上に発現した PD-1 に結合する組換えヒト PD-1 特異的抗体の FACS 分析を示す。



40

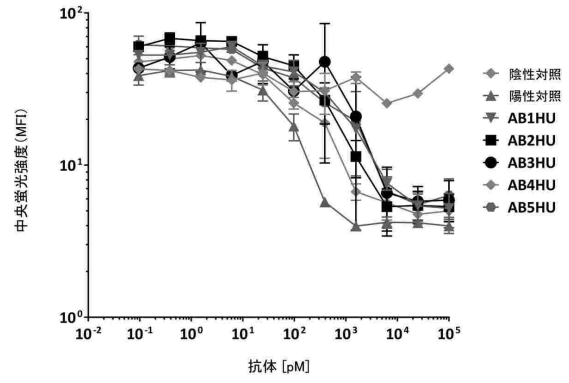
【 図 3 】

図 3 は、Jurkat 細胞上に発現した PD-1 と組換えヒト PD-L1 の結合を阻害する組換えヒト化 PD-1 特異的抗体の FACS 分析を示す。



【 図 4 】

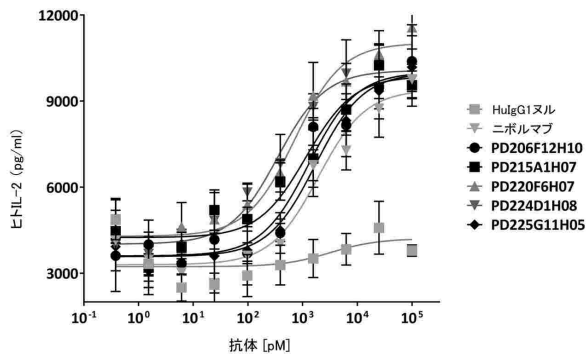
図 4 は、Jurkat 細胞上に発現した PD-1 と組換えヒト PD-L2 の結合を阻害する組換えヒト化 PD-1 特異的抗体の FACS 分析を示す。



10

【 図 5 】

図 5 は、PD-1 特異的キメラ抗体が非抗原特異的 SEB 誘導 T 細胞応答を増強することを示す。



20

【 配列表 】

0007601635000001.app

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

## F I

C 1 2 N	1/15 (2006.01)	C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19 (2006.01)	C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21 (2006.01)	C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/10 (2006.01)	C 1 2 N	5/10	
C 1 2 N	15/63 (2006.01)	C 1 2 N	15/63	Z
C 1 2 P	21/08 (2006.01)	C 1 2 P	21/08	

(31)優先権主張番号 62/524,554

(32)優先日 平成29年6月25日(2017.6.25)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/524,557

(32)優先日 平成29年6月25日(2017.6.25)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/524,558

(32)優先日 平成29年6月25日(2017.6.25)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/545,603

(32)優先日 平成29年8月15日(2017.8.15)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)

ngdu, Sichuan 611130, the People's Republic of China.

(74)代理人 110001139

S K 弁理士法人

(74)代理人 100130328

弁理士 奥野 彰彦

(74)代理人 100130672

弁理士 伊藤 寛之

(72)発明者 コヴァセヴィチ, ブライアン

アメリカ合衆国 98296 ワシントン, スノホミッシュ, 233番ストリート・サウスイースト 13916

(72)発明者 シア, ドン

アメリカ合衆国 98052 ワシントン, レドモンド, ノースイースト 97番ウェイ 17401

(72)発明者 ジェンセン, アン イー.

アメリカ合衆国 98012 ワシントン, ミルクリーク, 14番ドライブ・サウスイースト 16524

(72)発明者 ファレン, ジョナサン ケー.

アメリカ合衆国 02171 マサチューセッツ, クインシー, ウェストスクアンタムストリート 95, #1112

(72)発明者 レンショー, ブレア

アメリカ合衆国 98058 ワシントン, レントン, サウスイースト 166番コート 16210

(72)発明者 アダモ, ジェフリー ビー.

アメリカ合衆国 98112 ワシントン, シアトル, 18番アベニュー・イースト 528

(72)発明者 タン, フィル

アメリカ合衆国 98026 ワシントン, エドモンズ, 200番ストリート・サウスウェスト 8704

(72)発明者 ガオ, ゼレン

- 
- (72)発明者 アメリカ合衆国 98053 ワシントン, レドモンド, 229番レーン ノースイースト 9816  
ツー, イ  
中華人民共和国 シーチュアン, チェンドゥ, ウーホウ ディストリクト, リドゥ ロード, ナ  
ンバー6, ビルディング6. 8-24
- 合議体  
審判長 上條 肇  
審判官 田中 耕一郎  
審判官 小金井 悟
- (56)参考文献 特表2010-530753(JP, A)  
特表2017-506067(JP, A)  
国際公開第2016/014688(WO, A2)  
国際公開第2017/019846(WO, A1)  
国際公開第2017/055547(WO, A1)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)  
C12N 15/00-15/90  
C07K  
CAplus/REGISTRY(STN)  
UniProt/GeneSeq