

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6698065号  
(P6698065)

(45) 発行日 令和2年5月27日 (2020.5.27)

(24) 登録日 令和2年4月30日 (2020.4.30)

(51) Int. Cl.	F I
<b>C 1 2 N 15/13 (2006.01)</b>	C 1 2 N 15/13 Z N A
<b>C 1 2 N 15/62 (2006.01)</b>	C 1 2 N 15/62 Z
<b>C O 7 K 16/46 (2006.01)</b>	C O 7 K 16/46
<b>C O 7 K 16/28 (2006.01)</b>	C O 7 K 16/28
<b>C 1 2 N 1/15 (2006.01)</b>	C 1 2 N 1/15

請求項の数 21 (全 223 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-505095 (P2017-505095)	(73) 特許権者	512244819
(86) (22) 出願日	平成27年7月31日 (2015.7.31)		アムゲン リサーチ (ミュンヘン) ゲー
(65) 公表番号	特表2017-522891 (P2017-522891A)		ーエムペーハー
(43) 公表日	平成29年8月17日 (2017.8.17)		AMGEN Research (Munich) GmbH
(86) 国際出願番号	PCT/EP2015/067627		ドイツ 81477 ミュンヘン シュタ
(87) 国際公開番号	W02016/016415		ッフエルゼー シュトラッセ 2
(87) 国際公開日	平成28年2月4日 (2016.2.4)	(74) 代理人	100102978
審査請求日	平成30年7月27日 (2018.7.27)		弁理士 清水 初志
(31) 優先権主張番号	62/031,777	(74) 代理人	100102118
(32) 優先日	平成26年7月31日 (2014.7.31)		弁理士 春名 雅夫
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	100160923
			弁理士 山口 裕孝
		(74) 代理人	100119507
			弁理士 刑部 俊

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 組織分布が向上した二重特異性単鎖抗体コンストラクト

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

第1の結合ドメインを通じて標的細胞表面抗原に、および第2の結合ドメインを通じてT細胞表面抗原CD3に結合する二重特異性単鎖抗体コンストラクトであって、該コンストラクトが2つのFcRn結合ペプチドを含み、

(a) 第1のFcRn結合ペプチドがアミノ酸配列

**QRFVTGHFGGLX<sub>1</sub>PANG (SEQ ID NO: 1)**を含み、ここでX<sub>1</sub>はYまたはHであり、かつ

(b) 第2のFcRn結合ペプチドがアミノ酸配列

**TGHFGGLHP (SEQ ID NO: 4)**

を含み、

該二重特異性単鎖抗体コンストラクトがSEQ ID NO: 132 ~ 135で示されるアミノ酸配列を有さない、二重特異性単鎖抗体コンストラクト。

【請求項 2】

第2のFcRn結合ペプチドが、アミノ酸配列

**QRFVTGHFGGLHPANG (SEQ ID NO: 3) または QRFCTGHFGGLHPCNG (SEQ ID NO: 5)**

を含む、請求項1記載の抗体コンストラクト。

【請求項 3】

(a) アミノ酸配列

**QRFVTGHFGGLYPANG (SEQ ID NO: 2)**

を含むN末端のFcRn結合ペプチドおよびアミノ酸配列

**QRFCTGHFGGLHPCNG** (SEQ ID NO: 5)

を含むC末端のFcRn結合ペプチド；

(b) アミノ酸配列

**QRFVTGHFGGLYPANG** (SEQ ID NO: 2)

を含むN末端のFcRn結合ペプチドおよびアミノ酸配列

**QRFVTGHFGGLHPANG** (SEQ ID NO: 3)

を含むC末端のFcRn結合ペプチド；

(c) アミノ酸配列

**QRFVTGHFGGLHPANG** (SEQ ID NO: 3)

10

を含むN末端のFcRn結合ペプチドおよびアミノ酸配列

**QRFCTGHFGGLHPCNG** (SEQ ID NO: 5)

を含むC末端のFcRn結合ペプチド；

(d) アミノ酸配列

**QRFVTGHFGGLHPANG** (SEQ ID NO: 3)

を含むN末端のFcRn結合ペプチドおよびアミノ酸配列

**QRFVTGHFGGLHPANG** (SEQ ID NO: 3)

を含むC末端のFcRn結合ペプチド；

(e) アミノ酸配列

**QRFCTGHFGGLHPCNG** (SEQ ID NO: 5)

20

を含むN末端のFcRn結合ペプチドおよびアミノ酸配列

**QRFVTGHFGGLYPANG** (SEQ ID NO: 2)

を含むC末端のFcRn結合ペプチド；ならびに

(f) アミノ酸配列

**QRFCTGHFGGLHPCNG** (SEQ ID NO: 5)

を含むN末端のFcRn結合ペプチドおよびアミノ酸配列

**QRFVTGHFGGLHPANG** (SEQ ID NO: 3)

を含むC末端のFcRn結合ペプチド

からなる群より選択されるN末端のFcRn結合ペプチドおよびC末端のFcRn結合ペプチドを含む、請求項1または2記載の抗体コンストラクト。

30

【請求項4】

FcRn結合ペプチドが、1つまたは複数のペプチドリinkerを通じて抗体コンストラクトに連結されている、請求項1~3のいずれか一項記載の抗体コンストラクト。

【請求項5】

ペプチドリinkerが、アミノ酸配列 (GGGGS)<sub>n</sub> (SEQ ID NO: 6)<sub>n</sub> を有し、nが1~5の範囲の整数である、請求項4記載の抗体コンストラクト。

【請求項6】

血清アルブミンに結合するさらなるドメインを含む、請求項1~5のいずれか一項記載の抗体コンストラクト。

【請求項7】

40

標的細胞表面抗原が腫瘍抗原である、請求項1~6のいずれか一項記載の抗体コンストラクト。

【請求項8】

腫瘍抗原が、CDH19、メソテリン (MSLN)、DLL3、FLT3、CD33、CD20およびEGFRvIIIからなる群より選択される、請求項7記載の抗体コンストラクト。

【請求項9】

第2の結合ドメインが、ヒトおよびコモンマーモセット (Callithrix jacchus)、ワタボウシタマリン (Saguinus oedipus) またはコモンリスザル (Saimiri sciureus) CD3鎖のエピトープに結合し、該エピトープがSEQ ID NO: 7、8、9および10からなる群に含まれるアミノ酸配列の一部でありかつ、少なくともアミノ酸配列 Gln-Asp-Gly-Asn-Glu (SEQ

50

ID NO:11)を含む、請求項1~8のいずれか一項記載の抗体コンストラクト。

【請求項 1 0】

第2の結合ドメインが、

- (a) SEQ ID NO:12~14で示されるCDR-L1~L3およびSEQ ID NO:15~17で示されるCDR-H1~H3;
- (b) SEQ ID NO:24~26で示されるCDR-L1~L3およびSEQ ID NO:27~29で示されるCDR-H1~H3;
- (c) SEQ ID NO:36~38で示されるCDR-L1~L3およびSEQ ID NO:39~41で示されるCDR-H1~H3;
- (d) SEQ ID NO:48~50で示されるCDR-L1~L3およびSEQ ID NO:51~53で示されるCDR-H1~H3;
- (e) SEQ ID NO:60~62で示されるCDR-L1~L3およびSEQ ID NO:63~65で示されるCDR-H1~H3;
- (f) SEQ ID NO:72~74で示されるCDR-L1~L3およびSEQ ID NO:75~77で示されるCDR-H1~H3;
- (g) SEQ ID NO:84~86で示されるCDR-L1~L3およびSEQ ID NO:87~89で示されるCDR-H1~H3;
- (h) SEQ ID NO:96~98で示されるCDR-L1~L3およびSEQ ID NO:99~101で示されるCDR-H1~H3;
- (i) SEQ ID NO:108~110で示されるCDR-L1~L3およびSEQ ID NO:111~113で示されるCDR-H1~H3;
- (j) SEQ ID NO:120~122で示されるCDR-L1~L3およびSEQ ID NO:123~125で示されるCDR-H1~H3;
- (k) SEQ ID NO:616~618で示されるCDR-L1~L3およびSEQ ID NO:613~615で示されるCDR-H1~H3;
- (l) SEQ ID NO:626~628で示されるCDR-L1~L3およびSEQ ID NO:623~625で示されるCDR-H1~H3;
- (m) SEQ ID NO:636~638で示されるCDR-L1~L3およびSEQ ID NO:633~635で示されるCDR-H1~H3;
- (n) SEQ ID NO:646~648で示されるCDR-L1~L3およびSEQ ID NO:643~645で示されるCDR-H1~H3;
- (o) SEQ ID NO:656~658で示されるCDR-L1~L3およびSEQ ID NO:653~655で示されるCDR-H1~H3;
- (p) SEQ ID NO:666~668で示されるCDR-L1~L3およびSEQ ID NO:663~665で示されるCDR-H1~H3;
- (q) SEQ ID NO:676~678で示されるCDR-L1~L3およびSEQ ID NO:673~675で示されるCDR-H1~H3; ならびに
- (r) SEQ ID NO:686~688で示されるCDR-L1~L3およびSEQ ID NO:683~685で示されるCDR-H1~H3

からなる群より選択されるCDR-L1~L3を有するVL領域およびCDR-H1~H3を有するVH領域を含む、請求項9記載の抗体コンストラクト。

【請求項 1 1】

第2の結合ドメインが、

- (a) SEQ ID NO:18で示されるVH鎖およびSEQ ID NO:20で示されるVL鎖;
- (b) SEQ ID NO:30で示されるVH鎖およびSEQ ID NO:32で示されるVL鎖;
- (c) SEQ ID NO:42で示されるVH鎖およびSEQ ID NO:44で示されるVL鎖;
- (d) SEQ ID NO:54で示されるVH鎖およびSEQ ID NO:56で示されるVL鎖;
- (e) SEQ ID NO:66で示されるVH鎖およびSEQ ID NO:68で示されるVL鎖;
- (f) SEQ ID NO:78で示されるVH鎖およびSEQ ID NO:80で示されるVL鎖;
- (g) SEQ ID NO:90で示されるVH鎖およびSEQ ID NO:92で示されるVL鎖;

(h) SEQ ID NO:102で示されるVH鎖およびSEQ ID NO:104で示されるVL鎖；  
(i) SEQ ID NO:114で示されるVH鎖およびSEQ ID NO:116で示されるVL鎖；  
(j) SEQ ID NO:126で示されるVH鎖およびSEQ ID NO:128で示されるVL鎖；  
(k) SEQ ID NO:619で示されるVH鎖およびSEQ ID NO:620で示されるVL鎖；  
(l) SEQ ID NO:629で示されるVH鎖およびSEQ ID NO:630で示されるVL鎖；  
(m) SEQ ID NO:639で示されるVH鎖およびSEQ ID NO:640で示されるVL鎖；  
(n) SEQ ID NO:649で示されるVH鎖およびSEQ ID NO:650で示されるVL鎖；  
(o) SEQ ID NO:659で示されるVH鎖およびSEQ ID NO:660で示されるVL鎖；  
(p) SEQ ID NO:669で示されるVH鎖およびSEQ ID NO:670で示されるVL鎖；  
(q) SEQ ID NO:679で示されるVH鎖およびSEQ ID NO:680で示されるVL鎖；ならびに  
(r) SEQ ID NO:689で示されるVH鎖およびSEQ ID NO:690で示されるVL鎖  
からなる群より選択されるVH鎖およびVL鎖の対を含む、請求項9または10記載の抗体コンストラクト。

10

【請求項12】

第2の結合ドメインが、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:130、SEQ ID NO:621、SEQ ID NO:631、SEQ ID NO:641、SEQ ID NO:651、SEQ ID NO:661、SEQ ID NO:671、SEQ ID NO:681またはSEQ ID NO:691に示されるアミノ酸配列を含む、請求項9～11のいずれか一項記載の抗体コンストラクト。

【請求項13】

20

前記ドメインが、N末端からC末端に向かって以下のように配置されている、請求項1～12のいずれか一項記載の抗体コンストラクト：

(SEQ ID NO:1を含むFcRn結合ペプチド) - (第1の結合ドメインのVH鎖) - (第1の結合ドメインのVL鎖) - (第2の結合ドメインのVH鎖) - (第2の結合ドメインのVL鎖) - (SEQ ID NO:4を含むFcRn結合ペプチド)

または

(SEQ ID NO:4を含むFcRn結合ペプチド) - (第1の結合ドメインのVH鎖) - (第1の結合ドメインのVL鎖) - (第2の結合ドメインのVH鎖) - (第2の結合ドメインのVL鎖) - (SEQ ID NO:1を含むFcRn結合ペプチド)。

【請求項14】

30

請求項1～13のいずれか一項記載の抗体コンストラクトをコードするポリヌクレオチド。

【請求項15】

請求項14記載のポリヌクレオチドを含むベクター。

【請求項16】

請求項14記載のポリヌクレオチドまたは請求項15記載のベクターで形質転換またはトランスフェクトされた宿主細胞。

【請求項17】

請求項1～13のいずれか一項記載の抗体コンストラクトの発現を可能にする条件下で請求項16記載の宿主細胞を培養する工程、および産生された抗体コンストラクトを培養物から回収する工程を含む、請求項1～13のいずれか一項記載の抗体コンストラクトの製造のための方法。

40

【請求項18】

請求項1～13のいずれか一項記載のまたは請求項17記載の方法にしたがい製造された抗体コンストラクトを含む、薬学的組成物。

【請求項19】

増殖性疾患、腫瘍性疾患、ウイルス性疾患または免疫学的障害から選択される疾患の予防、処置または改善のための薬学的組成物の調製における、請求項1～13のいずれか一項記載のまたは請求項17記載の方法にしたがい製造された抗体コンストラクトの使用。

【請求項20】

50



請求項1～13のいずれか一項記載のまたは請求項17記載の方法にしたがい製造された抗体コンストラクトを含む、増殖性疾患、腫瘍性疾患、ウイルス性疾患または免疫学的障害の処置または改善のための薬学的組成物。

【請求項21】

請求項1～13のいずれか一項記載のもしくは請求項17記載の方法にしたがい製造された抗体コンストラクト、請求項15記載のベクター、および/または請求項16記載の宿主細胞を含む、キット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

発明の分野

本発明は、2つのFcRn結合ペプチドを含む、第1の結合ドメインを通じて標的細胞表面抗原に、および第2の結合ドメインを通じてT細胞表面抗原CD3に結合する二重特異性単鎖抗体コンストラクトに関する。さらに、本発明は、該抗体コンストラクトをコードする核酸分子、該核酸分子を含むベクターおよび該ベクターで形質転換またはトランスフェクトされた宿主細胞を提供する。さらに、本発明は、本発明の抗体コンストラクトの製造方法、該抗体コンストラクトの医療的使用および該抗体コンストラクトを含むキットを提供する。

【背景技術】

【0002】

20

発明の背景

薬学的組成物の開発における重要な問題は、活性化化合物が効果を示すようその標的に相当量到達するかどうかである。例えば癌、ウイルスまたは炎症疾患の処置において二重特異性T細胞エンゲージ抗体由来化合物を使用する治療的アプローチの場合、それに対応する問題は、その抗体由来化合物が標的細胞の区画で十分な濃度に到達するかどうかである。二重特異性分子、例えばBiTE（登録商標）（二重特異性T細胞エンゲージャー）抗体は、2つのフレキシブルに連結された抗体由来結合ドメインから構成される組み換えタンパク質コンストラクトである。BiTE（登録商標）抗体の1つの結合ドメインは、標的細胞上の選択された腫瘍関連表面抗原に特異的であり、第2の結合ドメインは、T細胞上のT細胞受容体複合体のサブユニットであるCD3に特異的である。それらの個別の設計によって、BiTE（登録商標）抗体は個々に、T細胞を標的細胞と一過的に結びつけ、同時に標的細胞に対するT細胞の生来的な細胞溶解能を強く活性化させるよう適合される。BiTE（登録商標）抗体は、そのタイプの化合物が傍細胞拡散を通じて内皮バリアを超えた先の区画に浸潤することを可能にする分子量を有する小さなタンパク質である。しかし、BiTE（登録商標）抗体のような小さなタンパク質の欠点は、より短い半減期をもたらす得る腎臓カットオフ以下の分子量であり、これはBiTE（登録商標）抗体が多くの他の抗体形式と共有している特徴である。

30

【0003】

半減期の増加は、一般に、免疫グロブリン、特に抗体、特に小さいサイズの抗体フラグメントのインビボ適用において有用である。抗体フラグメント（Fv、ジスルフィド結合Fv、Fab、scFv、dAb）に基づくそのような抗体コンストラクトは、身体の大部分に迅速に到達することができるが、それらの抗体コンストラクトは身体からの迅速なクリアランスに悩まされる可能性がある。抗体コンストラクト、例えば単鎖ダイアボディの半減期の延長に関して当技術分野で報告されている戦略は、ポリエチレングリコール鎖の連結（PEG化）、IgG Fc領域または連鎖球菌プロテインG由来のアルブミン結合ドメインへの融合を含む（Stork 2009, JBC 284(38), p 25612（非特許文献1）を参照のこと）。すべてのそれらのアプローチは、個別の対処しなければならない異なる問題を有している。PEG化は、不可逆的であり得るかまたはこの方法が抗体コンストラクトの生物学的活性および/もしくは組織分布を損なわせ得るかのいずれかであり得る。IgG Fc領域への二重特異性抗体コンストラクトの融合は、カツマキソマブに関して記載されているような三機能性分子を生

40

50

じ得、これはFc-FcR機能を通じてさらなる細胞型を動員し得る。さらに、細菌起源のアルブミン結合ドメインの融合は、その抗体コンストラクトの免疫原性を増大させ得、患者内でのタンパク質ベースの化合物の効果の長期間持続を実現するために免疫原性を最小限に抑えなければならないことは当技術分野で一般に理解されていることである。

【 0 0 0 4 】

したがって、例えば体内のその指定された位置に迅速に到達することができる点および身体の大部分に到達することもできる点から、小さな結合分子を有することが一方で望まれつつ、そのような結合分子の小さな「サイズ」は、他方では、特に腎臓クリアランスに関して好ましくない。腎臓クリアランスのしきい値を超える抗体コンストラクトの分子量へのサイズアップの戦略の代償は、望まれる組織分布の喪失または抗体機能の立体障害であり得る。したがって、それは、小さなサイズ、腎臓クリアランス、安定性/機能性および組織分布の間のバランス取りである。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【 0 0 0 5 】

【非特許文献 1】Stork 2009, JBC 284(38), p 25612

【発明の概要】

【 0 0 0 6 】

[本発明1001]

第1の結合ドメインを通じて標的細胞表面抗原に、および第2の結合ドメインを通じてT細胞表面抗原CD3に結合する二重特異性単鎖抗体コンストラクトであって、該コンストラクトが2つのFcRn結合ペプチドを含み、

(a) 第1のFcRn結合ペプチドがアミノ酸配列

**QRFVTGHFGGLX<sub>1</sub>PANG (SEQ ID NO: 1)**

を含み、ここでX<sub>1</sub>はYまたはHであり、かつ

(b) 第2のFcRn結合ペプチドがアミノ酸配列

**TGHFGGLHP (SEQ ID NO: 4)**

を含み、

該二重特異性単鎖抗体コンストラクトがSEQ ID NO:132 ~ 135で示されるアミノ酸配列を有さない、二重特異性単鎖抗体コンストラクト。

[本発明1002]

第2のFcRn結合ペプチドが、アミノ酸配列

**QRFVTGHFGGLHPANG (SEQ ID NO: 3)** または **QRFCTGHFGGLHPCNG (SEQ ID NO: 5)**

を含む、本発明1001の抗体コンストラクト。

[本発明1003]

(a) アミノ酸配列

**QRFVTGHFGGLYPANG (SEQ ID NO: 2)**

を含むN末端のFcRn結合ペプチドおよびアミノ酸配列

**QRFCTGHFGGLHPCNG (SEQ ID NO: 5)**

を含むC末端のFcRn結合ペプチド；

(b) アミノ酸配列

**QRFVTGHFGGLYPANG (SEQ ID NO: 2)**

を含むN末端のFcRn結合ペプチドおよびアミノ酸配列

**QRFVTGHFGGLHPANG (SEQ ID NO: 3)**

を含むC末端のFcRn結合ペプチド；

(c) アミノ酸配列

**QRFVTGHFGGLHPANG (SEQ ID NO: 3)**

を含むN末端のFcRn結合ペプチドおよびアミノ酸配列

**QRFCTGHFGGLHPCNG (SEQ ID NO: 5)**

を含むC末端のFcRn結合ペプチド；

10

20

30

40

50

(d) アミノ酸配列

**QRFVTGHFGGLHPANG** (SEQ ID NO: 3)

を含むN末端のFcRn結合ペプチドおよびアミノ酸配列

**QRFVTGHFGGLHPANG** (SEQ ID NO: 3)

を含むC末端のFcRn結合ペプチド；

(e) アミノ酸配列

**QRFCTGHFGGLHPCNG** (SEQ ID NO: 5)

を含むN末端のFcRn結合ペプチドおよびアミノ酸配列

**QRFVTGHFGGLYPANG** (SEQ ID NO: 2)

を含むC末端のFcRn結合ペプチド；ならびに

(f) アミノ酸配列

**QRFCTGHFGGLHPCNG** (SEQ ID NO: 5)

を含むN末端のFcRn結合ペプチドおよびアミノ酸配列

**QRFVTGHFGGLHPANG** (SEQ ID NO: 3)

を含むC末端のFcRn結合ペプチド

からなる群より選択されるN末端のFcRn結合ペプチドおよびC末端のFcRn結合ペプチドを含む、本発明1001または1002の抗体コンストラクト。

[本発明1004]

FcRn結合ペプチドが、1つまたは複数のペプチドリinkerを通じて抗体コンストラクトに連結されている、前記本発明のいずれかの抗体コンストラクト。

[本発明1005]

ペプチドリinkerが、アミノ酸配列 (GGGS)<sub>n</sub> (SEQ ID NO:6)<sub>n</sub> を有し、nが1～5の範囲の整数である、本発明1004の抗体コンストラクト。

[本発明1006]

血清アルブミンに結合するさらなるドメインを含む、前記本発明のいずれかの抗体コンストラクト。

[本発明1007]

標的細胞表面抗原が腫瘍抗原である、前記本発明のいずれかの抗体コンストラクト。

[本発明1008]

腫瘍抗原が、CDH19、メソテリン (MSLN)、DLL3、FLT3、CD33、CD20およびEGFRvIIIからなる群より選択される、本発明1007の抗体コンストラクト。

[本発明1009]

第2の結合ドメインが、ヒトおよびコモンマーモセット (*Callithrix jacchus*)、ワタボウシタマリン (*Saguinus oedipus*) またはコモンリスザル (*Saimiri sciureus*) CD3鎖のエピトープに結合し、該エピトープがSEQ ID NO:7、8、9および10からなる群に含まれるアミノ酸配列の一部でありかつ、少なくともアミノ酸配列Gln-Asp-Gly-Asn-Glu (SEQ ID NO:11) を含む、前記本発明のいずれかの抗体コンストラクト。

[本発明1010]

第2の結合ドメインが、

(a) SEQ ID NO:12～14で示されるCDR-L1～L3およびSEQ ID NO:15～17で示されるCDR-H1～H3；

(b) SEQ ID NO:24～26で示されるCDR-L1～L3およびSEQ ID NO:27～29で示されるCDR-H1～H3；

(c) SEQ ID NO:36～38で示されるCDR-L1～L3およびSEQ ID NO:39～41で示されるCDR-H1～H3；

(d) SEQ ID NO:48～50で示されるCDR-L1～L3およびSEQ ID NO:51～53で示されるCDR-H1～H3；

(e) SEQ ID NO:60～62で示されるCDR-L1～L3およびSEQ ID NO:63～65で示されるCDR-H1～H3；

(f) SEQ ID NO:72～74で示されるCDR-L1～L3およびSEQ ID NO:75～77で示されるCDR-H1

10

20

30

40

50

~ H3 ;

( g ) SEQ ID NO:84 ~ 86で示されるCDR-L1 ~ L3およびSEQ ID NO:87 ~ 89で示されるCDR-H1

~ H3 ;

( h ) SEQ ID NO:96 ~ 98で示されるCDR-L1 ~ L3およびSEQ ID NO:99 ~ 101で示されるCDR-H1

~ H3 ;

( i ) SEQ ID NO:108 ~ 110で示されるCDR-L1 ~ L3およびSEQ ID NO:111 ~ 113で示されるCDR

-H1 ~ H3 ;

( j ) SEQ ID NO:120 ~ 122で示されるCDR-L1 ~ L3およびSEQ ID NO:123 ~ 125で示されるCDR

-H1 ~ H3 ;

( k ) SEQ ID NO:616 ~ 618で示されるCDR-L1 ~ L3およびSEQ ID NO:613 ~ 615で示されるCDR

-H1 ~ H3 ;

( l ) SEQ ID NO:626 ~ 628で示されるCDR-L1 ~ L3およびSEQ ID NO:623 ~ 625で示されるCDR

-H1 ~ H3 ;

( m ) SEQ ID NO:636 ~ 638で示されるCDR-L1 ~ L3およびSEQ ID NO:633 ~ 635で示されるCDR

-H1 ~ H3 ;

( n ) SEQ ID NO:646 ~ 648で示されるCDR-L1 ~ L3およびSEQ ID NO:643 ~ 645で示されるCDR

-H1 ~ H3 ;

( o ) SEQ ID NO:656 ~ 658で示されるCDR-L1 ~ L3およびSEQ ID NO:653 ~ 655で示されるCDR

-H1 ~ H3 ;

( p ) SEQ ID NO:666 ~ 668で示されるCDR-L1 ~ L3およびSEQ ID NO:663 ~ 665で示されるCDR

-H1 ~ H3 ;

( q ) SEQ ID NO:676 ~ 678で示されるCDR-L1 ~ L3およびSEQ ID NO:673 ~ 675で示されるCDR

-H1 ~ H3 ; ならびに

( r ) SEQ ID NO:686 ~ 688で示されるCDR-L1 ~ L3およびSEQ ID NO:683 ~ 685で示されるCDR

-H1 ~ H3

からなる群より選択されるCDR-L1 ~ L3を有するVL領域およびCDR-H1 ~ H3を有するVH領域を含む、本発明1009の抗体コンストラクト。

[本発明1011]

第2の結合ドメインが、

( a ) SEQ ID NO:18で示されるVH鎖およびSEQ ID NO:20で示されるVL鎖 ;

( b ) SEQ ID NO:30で示されるVH鎖およびSEQ ID NO:32で示されるVL鎖 ;

( c ) SEQ ID NO:42で示されるVH鎖およびSEQ ID NO:44で示されるVL鎖 ;

( d ) SEQ ID NO:54で示されるVH鎖およびSEQ ID NO:56で示されるVL鎖 ;

( e ) SEQ ID NO:66で示されるVH鎖およびSEQ ID NO:68で示されるVL鎖 ;

( f ) SEQ ID NO:78で示されるVH鎖およびSEQ ID NO:80で示されるVL鎖 ;

( g ) SEQ ID NO:90で示されるVH鎖およびSEQ ID NO:92で示されるVL鎖 ;

( h ) SEQ ID NO:102で示されるVH鎖およびSEQ ID NO:104で示されるVL鎖 ;

( i ) SEQ ID NO:114で示されるVH鎖およびSEQ ID NO:116で示されるVL鎖 ;

( j ) SEQ ID NO:126で示されるVH鎖およびSEQ ID NO:128で示されるVL鎖 ;

( k ) SEQ ID NO:619で示されるVH鎖およびSEQ ID NO:620で示されるVL鎖 ;

( l ) SEQ ID NO:629で示されるVH鎖およびSEQ ID NO:630で示されるVL鎖 ;

( m ) SEQ ID NO:639で示されるVH鎖およびSEQ ID NO:640で示されるVL鎖 ;

( n ) SEQ ID NO:649で示されるVH鎖およびSEQ ID NO:650で示されるVL鎖 ;

( o ) SEQ ID NO:659で示されるVH鎖およびSEQ ID NO:660で示されるVL鎖 ;

( p ) SEQ ID NO:669で示されるVH鎖およびSEQ ID NO:670で示されるVL鎖 ;

( q ) SEQ ID NO:679で示されるVH鎖およびSEQ ID NO:680で示されるVL鎖 ; ならびに

( r ) SEQ ID NO:689で示されるVH鎖およびSEQ ID NO:690で示されるVL鎖

からなる群より選択されるVH鎖およびVL鎖の対を含む、本発明1009または1010の抗体コンストラクト。

[本発明1012]

10

20

30

40

50

第2の結合ドメインが、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:130、SEQ ID NO:621、SEQ ID NO:631、SEQ ID NO:641、SEQ ID NO:651、SEQ ID NO:661、SEQ ID NO:671、SEQ ID NO:681またはSEQ ID NO:691に示されるアミノ酸配列を含む、本発明1009～1011のいずれかの抗体コンストラクト。

[本発明1013]

前記ドメインが、N末端からC末端に向かって以下のように配置されている、本発明1001～1012のいずれかの抗体コンストラクト：

(SEQ ID NO:1を含むFcRn結合ペプチド) - (第1の結合ドメインのVH鎖) - (第1の結合ドメインのVL鎖) - (第2の結合ドメインのVH鎖) - (第2の結合ドメインのVL鎖) - (SEQ ID NO:4を含むFcRn結合ペプチド)

または

(SEQ ID NO:4を含むFcRn結合ペプチド) - (第1の結合ドメインのVH鎖) - (第1の結合ドメインのVL鎖) - (第2の結合ドメインのVH鎖) - (第2の結合ドメインのVL鎖) - (SEQ ID NO:1を含むFcRn結合ペプチド)。

[本発明1014]

本発明1001～1013のいずれかの抗体コンストラクトをコードするポリヌクレオチド。

[本発明1015]

本発明1014のポリヌクレオチドを含むベクター。

[本発明1016]

本発明1014のポリヌクレオチドまたは本発明1015のベクターで形質転換またはトランスフェクトされた宿主細胞。

[本発明1017]

本発明1001～1013のいずれかの抗体コンストラクトの発現を可能にする条件下で本発明1016の宿主細胞を培養する工程、および産生された抗体コンストラクトを培養物から回収する工程を含む、本発明1001～1013のいずれかの抗体コンストラクトの製造のための方法。

[本発明1018]

本発明1001～1013のいずれかのまたは本発明1017の方法にしたがい製造された抗体コンストラクトを含む、薬学的組成物。

[本発明1019]

増殖性疾患、腫瘍性疾患、ウイルス性疾患または免疫学的障害から選択される疾患の予防、処置または改善に使用するための、本発明1001～1013のいずれかのまたは本発明1017の方法にしたがい製造された抗体コンストラクト。

[本発明1020]

それを必要とする対象に本発明1001～1013のいずれかのまたは本発明1017の方法にしたがい製造された抗体コンストラクトを投与する工程を含む、増殖性疾患、腫瘍性疾患、ウイルス性疾患または免疫学的障害の処置または改善のための方法。

[本発明1021]

本発明1001～1013のいずれかのもしくは本発明1017の方法にしたがい製造された抗体コンストラクト、本発明1015のベクター、および/または本発明1016の宿主細胞を含む、キット。

【発明を実施するための形態】

【0007】

定義

本明細書で使用される場合、単数形(「a」、「an」および「the」)は、文脈が明らかにそうでないことを示していない限り、複数の参照を含むことに留意されなければならない。したがって、例えば、「試薬(a reagent)」に対する参照は、1つまたは複数のそのような異なる試薬を含み、「方法(the method)」に対する参照は、本明細書に記載される方法のために改変され得るまたは本明細書に記載される方法と置換され得る当業者に公

10

20

30

40

50

知の等価な工程および方法 (equivalent steps and methods) に対する参照を含む。

【0008】

そうでないことが示されない限り、要素群の前に置かれる「少なくとも」という用語は、この群のあらゆる要素を参照していると理解されるべきである。当業者は、慣用的以上の実験を用いずとも、本明細書に記載される本発明の具体的態様の多くの等価物を認識するまたは確認することができる。そのような等価物は、本発明に含まれることが意図されている。

【0009】

「および(ならびに)/または(もしくは)」という用語は、本明細書のいずれの場所で使用される場合でも、「および(ならびに)」、「または(もしくは)」および「この用語によって接続される要素のすべてまたは任意の他の組み合わせ」の意味を含んでいる。

10

【0010】

本明細書で使用される「約」または「およそ」という用語は、示された値または範囲の $\pm 20\%$ 以内、好ましくは $\pm 15\%$ 以内、より好ましくは $\pm 10\%$ 以内、最も好ましくは $\pm 5\%$ 以内を意味する。

【0011】

本明細書および添付の特許請求の範囲を通して、文脈がそうでないことを必要としない限り、「含む(comprise)」という単語および「含む(comprises)」、「含む(comprising)」等の派生語は、言及されている整数値もしくは工程または整数値もしくは工程のグループを含むが、任意のその他の整数値もしくは工程または整数値もしくは工程のグループを排除しないことを暗に示すものと理解されるべきである。本明細書で使用される場合、「含む(comprising)」という用語は、「含む(containing)」もしくは「含む(including)」という用語と、または本明細書で使用される場合ときどき「有する(having)」という用語と置き換えられ得る。

20

【0012】

本願で使用される場合、「からなる」は、請求項発明の要素の中で指定されていない任意の要素、工程または成分を排除する。本明細書で使用される場合、「から本質的になる」は、その請求項発明の基本的かつ新規の特徴に実質的に影響しない物質または工程を排除しない。

30

【0013】

本明細書の各例において、「含む」、「から本質的になる」および「からなる」という用語はいずれも、他の2つの用語のいずれかと置き換えられ得る。

【0014】

発明の詳細な説明

本明細書で上記されているように、二重特異性単鎖抗体コンストラクトの分布容積を増加させる好ましい戦略は、好ましい組織分布特性を実現するがこの分子のT細胞エンゲージ機能の立体的影響に起因する障害を回避する小さなペプチドドメインの付加である。これに関する1つの可能なアプローチが、Sokolosky (PNAS 2012, 109(40, p16095)によって球形蛍光組み換えタンパク質に関して報告された。このアプローチは、胎児性Fc受容体(FcRn)に結合する短い末端ペプチド拡張部の融合を提案する。Sokoloskyによって使用された組み換えタンパク質(mKate)は、FcRnを介した再利用およびトランスサイトシス系を使用することによってこれらのタンパク質の半減期を延長するよう修飾された。しかし、FcRn結合ペプチドと組み合わせてのアネモネであるエンタクマエア・クアドリカラー(Entacmaea quadricolor)の近赤外蛍光タンパク質であるmKateの使用は、非常に単純化されたモデル系である。mKateタンパク質とは対照的に、T細胞エンゲージ二重特異性抗体コンストラクトは、ずっと複雑な構造物であり、その機能のために、その特異的エピトープへの結合を可能にする結合ドメインの正確な形成が必要となる。この結合は、(その標的結合ドメインのエピトープである)標的エピトープを有する細胞と患者自身のT細胞とがエンゲージし、標的細胞の細胞毒性排除がなされるための必須要件である。当然、二

40

50

重特異性T細胞エンゲージ抗体コンストラクトの機能のためのさらなる決定的要因は、そのコンストラクトが依然として医薬用途に関する産業標準に沿って製造可能かどうかという問題である。上記の技術分野に照らして、本発明の根底にある課題は、当技術分野で公知の二重特異性T細胞エンゲージ抗体コンストラクトと比較して向上した組織分布を示す機能的な二重特異性単鎖抗体コンストラクトを提供することである。

【0015】

本発明は、第1の結合ドメインを通じて標的細胞表面抗原に、および第2の結合ドメインを通じてT細胞表面抗原CD3に結合する二重特異性単鎖抗体コンストラクトを提供し、該コンストラクトは2つのFcRn結合ペプチドを含み、

(a) 第1のFcRn結合ペプチドはアミノ酸配列

**QRFVTGHFGGLX<sub>1</sub>PANG (SEQ ID NO: 1)**

を含み、ここでX<sub>1</sub>はYまたはHであり、かつ

(b) 第2のFcRn結合ペプチドはアミノ酸配列

**TGHFGGLHP (SEQ ID NO: 4)**

を含み、

該二重特異性単鎖抗体コンストラクトはSEQ ID NO:132 ~ 135で示されるアミノ酸配列を有さない。

【0016】

本発明の抗体コンストラクトの1つの態様において、第2のFcRn結合ペプチドは、アミノ酸配列

**QRFVTGHFGGLHPANG (SEQ ID NO: 3) または QRFCTGHFGGLHPCNG (SEQ ID NO: 5)**

を含む。

【0017】

「抗体コンストラクト」という用語は、その構造および/または機能が抗体の、例えば全長または全免疫グロブリン分子の構造および/または機能に基づいている分子を表す。したがって抗体コンストラクトは、その特異的標的または抗原に結合することができる。さらに、本発明にしたがう抗体コンストラクトは、標的結合を可能にする抗体の最小構造要件を含む。この最小要件は、例えば、少なくとも3つの軽鎖CDR (すなわち、VL領域のCDR1、CDR2およびCDR3) ならびに/または3つの重鎖CDR (すなわち、VH領域のCDR1、CDR2およびCDR3) の存在によって定義され得る。本発明にしたがうコンストラクトの元になる抗体は、例えば、モノクローナル、組み換え、キメラ、非免疫化、ヒト化およびヒト抗体を含む。

【0018】

本発明にしたがう「抗体コンストラクト」の定義には、ラクダ抗体およびバイオテクノロジーまたはタンパク質工学的な方法またはプロセスにより作製される他の免疫グロブリン抗体を含む全長または全抗体も含まれる。これらの全長抗体は、例えば、モノクローナル、組み換え、キメラ、非免疫化、ヒト化およびヒト抗体であり得る。また、「抗体コンストラクト」の定義には、全長抗体のフラグメント、例えば、VH、VHH、VL、(s)dAb、Fv、Fd、Fab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>または「rIgG」(「半抗体」)も含まれる。本発明にしたがう抗体コンストラクトはまた、抗体変種とも呼ばれる、修飾された抗体フラグメント、例えば、scFv、di-scFvまたはbi(s)-scFv、scFv-Fc、scFv-ジッパー、scFab、Fab2、Fab3、ダイアボディ、単鎖ダイアボディ、タンデムダイアボディ (Tandab's)、タンデムdi-scFv、タンデムtri-scFv、以下の構造によって例示される「ミニボディ」:(VH-VL-CH3)<sub>2</sub>、(scFv-CH3)<sub>2</sub>または(scFv-CH3-scFv)<sub>2</sub>、マルチボディ、例えばトリアボディまたはテトラボディ、および単ドメイン抗体、例えばナノボディまたは他のV領域もしくはドメインに非依存的に抗原もしくはエピトープに特異的に結合するVHH、VHもしくはVLであり得る1つのみの可変ドメインを含む単一可変ドメイン抗体であり得る。

【0019】

さらに、「抗体コンストラクト」という用語の定義は、一価、二価および多価 (polyvalent/multivalent) コンストラクト、したがって1つのみの抗原性構造に特異的に結合す

10

20

30

40

50

る単特異性コンストラクトならびに別個の結合ドメインを通じて2つ以上の抗原性構造、例えば2つ、3つまたはそれ以上に特異的に結合する二重特異性および多特異性コンストラクトを含む。さらに、「抗体コンストラクト」という用語の定義は、1つのみのポリペプチド鎖からなる分子および同一（ホモ二量体、ホモ三量体もしくはホモオリゴマー）または異なる（ヘテロ二量体、ヘテロ三量体もしくはヘテロオリゴマー）のいずれかであり得る2つ以上のポリペプチド鎖からなる分子を含む。上記抗体およびその変種または誘導体の例は、特に、Harlow and Lane, *Antibodies a laboratory manual*, CSHL Press (1988) および *Using Antibodies: a laboratory manual*, CSHL Press (1999), Kontermann and Dubel, *Antibody Engineering*, Springer, 2nd ed. 2010およびLittle, *Recombinant Antibodies for Immunotherapy*, Cambridge University Press 2009に記載されている。

10

#### 【0020】

本発明の抗体コンストラクトは、好ましくは、「インビトロ生成抗体コンストラクト」である。この用語は、可変領域のすべてまたは一部（例えば、少なくとも1つのCDR）が非免疫細胞選択、例えばインビトロファージディスプレイ、タンパク質チップまたは抗原に結合するそれらの能力に関して候補配列を試験することができる任意の他の方法により作製される上記定義にしたがう抗体コンストラクトを表す。したがってこの用語は、好ましくは、専ら動物の免疫細胞におけるゲノム再構成によって生成される配列を除外する。「組み換え抗体」は、組み換えDNA技術または遺伝子工学の使用を通じて作製される抗体である。

#### 【0021】

本発明は、「単鎖抗体コンストラクト」に関する。この場合、これらの単鎖抗体コンストラクトは、単一のポリペプチド鎖からなる上記抗体コンストラクトの態様のみを含む。

20

#### 【0022】

本明細書で使用される「モノクローナル抗体」（mAb）またはモノクローナル抗体コンストラクトという用語は、実質的に均質な抗体の集団から得られる抗体を表す、すなわち、その集団を構成している個々の抗体が、微量で存在し得る潜在的な自然変異および/または翻訳後修飾（例えば、異性化、アミド化）を除いて同一である。モノクローナル抗体は、高度に特異的であり、典型的に異なる決定基（またはエピトープ）に対して向けられた異なる抗体を含む従来の（ポリクローナル）抗体調製物とは対照的に、単一の抗原部位または抗原上の決定基に対して向けられている。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物によって合成される、したがって他の免疫グロブリンが混入しないという利点がある。「モノクローナル」という修飾語は、実質的に均質な抗体集団から得られるという抗体の特徴を示し、その抗体が任意の特定の方法によって製造されることを必要とするものと解釈されるべきではない。

30

#### 【0023】

モノクローナル抗体の調製のために、継続的な細胞株培養物により産生される抗体を提供する任意の技術が使用され得る。例えば、使用されるモノクローナル抗体は、Koehler et al., *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得、または、組み換えDNA法（例えば、米国特許第4,816,567号を参照のこと）によって作製され得る。ヒトモノクローナル抗体を製造するさらなる技術の例は、トリオーム技術、ヒトB細胞ハイブリドーマ技術（Kozbor, *Immunology Today* 4 (1983), 72）およびEBVハイブリドーマ技術（Cole et al., *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, Inc. (1985), 77-96）を含む。

40

#### 【0024】

ハイブリドーマは次に、指定の抗原に特異的に結合する抗体を産生する1つまたは複数のハイブリドーマを同定するために、標準的な方法、例えば酵素連結免疫吸着アッセイ（ELISA）および表面プラズモン共鳴（BIACORE（商標））分析を用いてスクリーニングされ得る。任意の形態の関連抗原、例えば、組み換え抗原、天然に存在する形態、それらの任意の変種またはフラグメントおよびそれらの抗原性ペプチド、が免疫原として使用され得る。BIAcoreシステムで用いられる表面プラズモン共鳴は、標的抗原、例えば標的細胞表

50



面抗原またはCD3イプシロンのエピトープに結合するファージ抗体の効率を高めるために使用され得る (Schier, Human Antibodies Hybridomas 7 (1996), 97-105; Malmberg, J. Immunol. Methods 183 (1995), 7-13)。

【0025】

モノクローナル抗体を作製する別の例示的な方法は、タンパク質発現ライブラリ、例えばファージディスプレイまたはリボソームディスプレイライブラリ、のスクリーニングを含む。ファージディスプレイは、例えば、Ladnerらの米国特許第5,223,409号; Smith (1985) Science 228: 1315-1317; Clackson et al. Nature, 352: 624-628 (1991)およびMarks et al., J. Mol. Biol., 222: 581-597 (1991)に記載されている。

【0026】

ディスプレイライブラリの使用に加えて、関連抗原は、非ヒト動物、例えばげっ歯類 (例えば、マウス、ハムスター、ウサギまたはラット) を免疫刺激するために使用され得る。1つの態様において、非ヒト動物は、ヒト免疫グロブリン遺伝子の少なくとも一部分を含む。例えば、マウス抗体産生能を欠失しているマウス系統をヒトIg (免疫グロブリン) 遺伝子座の大フラグメントを用いて改変することが可能である。ハイブリドーマ技術を用いて、所望の特異性を有する遺伝子由来の抗原特異的モノクローナル抗体が製造および選択され得る。例えば、XENOMOUSE (商標)、Green et al. (1994) Nature Genetics 7: 13-21, US 2003-0070185, WO96/34096およびWO96/33735を参照のこと。

【0027】

モノクローナル抗体はまた、非ヒト動物から得ることができ、その後、当技術分野で公知の組み換えDNA技術を用いて修飾、例えばヒト化、非免疫化、キメラ化等され得る。修飾抗体コンストラクトの例は、非ヒト抗体のヒト化変種、「親和性成熟」抗体 (例えば、Hawkins et al., J. Mol. Biol. 254, 889-896 (1992)およびLowman et al., Biochemistry 30, 10832-10837 (1991)を参照のこと) およびエフェクター機能に変更された抗体変異体 (例えば、米国特許第5,648,260号、Kontermann and Dubel (2010), 前記およびLittle (2009), 前記を参照のこと) を含む。

【0028】

免疫学において、親和性成熟は、B細胞が免疫応答の過程で抗原に対する親和性が向上した抗体を産生するプロセスである。同一の抗原に対する反復的な暴露により、宿主は親和性が段階的に向上した抗体を産生するであろう。天然のプロトタイプと同様、インビトロ親和性成熟は、成熟と選択の原理に基づいている。インビトロ親和性成熟は、抗体、抗体コンストラクトおよび抗体フラグメントを最適化するための使用に成功している。CDR内の無作為変異は、放射線照射、化学的変異誘発物質またはエラーブローンPCRを用いて導入される。加えて、遺伝的多様性は、チェーンシャッフリングによって増大させることができる。通常、ファージディスプレイ等のディスプレイ法を用いる2または3ラウンドの変異と選択で、低ナノモル範囲の親和性を有する抗体フラグメントが生成される。

【0029】

抗体コンストラクトの好ましいタイプのアミノ酸置換変種は、親抗体 (例えば、ヒト化またはヒト抗体) の1つまたは複数の超可変領域残基の置換を含むものである。通常、さらなる開発のために選択される得られた変種は、それらの元となった親抗体と比べて改善された生物学的特性を有するであろう。そのような置換変種を生成する簡便な方法は、ファージディスプレイを用いる親和性成熟を含む。簡潔に説明すると、いくつかの超可変領域部位 (例えば、6~7部位) が、各部位ですべての可能性のあるアミノ酸置換が生じるよう変異される。そのようにして生成された抗体変種は、繊維状ファージ粒子から1価の形態で、各粒子内にパッケージされたM13の遺伝子III産物との融合物として提示される。ファージディスプレイされた変種は次いで、本明細書に開示されるようにしてそれらの生物学的活性 (例えば、結合親和性) についてスクリーニングされる。修飾のための超可変領域部位候補を同定するために、アラニンスキャン変異誘発が行われ、抗原結合に有意に寄与する超可変領域残基が同定され得る。あるいはまたは加えて、結合ドメインと例えばヒト標的細胞表面抗原の間の接触点を同定するために、抗原-抗体複合体の結晶構造を分析す

10

20

30

40

50

ることが有益であり得る。そのような接触残基および隣接残基は、本明細書で詳述される技術にしたがう置換の候補である。そのような変種が生成された後、変種のパネルが本明細書に記載されるスクリーニングに供され、そして1つまたは複数の関連するアッセイにおいて優れた特性を示す抗体が、さらなる開発のために選択され得る。

#### 【0030】

本発明のモノクローナル抗体および抗体コンストラクトは、具体的に、重鎖および/または軽鎖の一部がある特定の種に由来するまたはある特定の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体の対応する配列と同一または相同であり、その鎖の残りの部分が別の種に由来するまたは別の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体の対応する配列と同一または相同である、「キメラ」抗体（免疫グロブリン）、ならびに、所望の生物学的活性を示す限り、そのような抗体のフラグメント、を含む（米国特許第4,816,567号；Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81: 6851-6855 (1984)）。本明細書における関心対象のキメラ抗体は、非ヒト霊長類（例えば、旧世界ザル、類人猿等）由来の可変ドメイン抗原結合配列およびヒト定常領域配列を含む「霊長類化」抗体を含む。キメラ抗体を作製する様々なアプローチが記載されている。例えば、Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 81: 6851, 1985; Takeda et al., Nature 314: 452, 1985, Cabillyらの米国特許第4,816,567号；Bossらの米国特許第4,816,397号；TanaguchiらのEP0171496；EP 0173494；およびGB2177096を参照のこと。

#### 【0031】

抗体、抗体コンストラクトまたは抗体フラグメントはまた、WO 98/52976およびWO 00/34317に開示される方法によるヒトT細胞エピトープの特異的欠失（「非免疫化」と呼ばれる方法）によって修飾され得る。簡潔に説明すると、抗体の重鎖および軽鎖可変ドメインが、MHCクラスIIに結合するペプチドについて分析され得；これらのペプチドが、（WO 98/52976およびWO 00/34317で定義される）潜在的T細胞エピトープとなる。WO 98/52976およびWO 00/34317に記載されるように、潜在的T細胞エピトープの検出のために、「ペプチドスレッディング（peptide threading）」と呼ばれるコンピューターモデリングアプローチが適用され得、加えて、ヒトMHCクラスII結合ペプチドのデータベースが、VHおよびVL配列に存在するモチーフについて検索され得る。これらのモチーフは、18個の主要MHCクラスII DRアロタイプのいずれかに結合し、したがって、潜在的T細胞エピトープを構成する。検出された潜在的T細胞エピトープは、可変ドメイン内の少数のアミノ酸残基を置換することによってまたは好ましくは単一アミノ酸置換によって除去され得る。典型的に、保存的置換が行われる。すべてではないが多くの場合、ヒト生殖系列抗体配列内の位置で一般的なアミノ酸が使用され得る。ヒト生殖系列配列は、例えば、Tomlinson, et al. (1992) J. Mol. Biol. 227: 776-798; Cook, G.P. et al. (1995) Immunol. Today Vol. 16 (5): 237-242;およびTomlinson et al. (1995) EMBO J. 14: 14: 4628-4638に開示されている。V BASEディレクトリは、（Tomlinson, LA. et al. MRC Centre for Protein Engineering, Cambridge, UKによってコンパイルされた）ヒト免疫グロブリン可変領域配列の総合的なディレクトリを提供する。これらの配列は、例えばフレームワーク領域およびCDRのための、ヒト配列の供給源として使用することができる。例えば米国特許第6,300,064号に記載されるような、コンセンサスヒトフレームワーク領域も使用され得る。

#### 【0032】

「ヒト化」抗体、抗体コンストラクトまたはそれらのフラグメント（例えば、Fv、Fab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>または抗体の他の抗原結合性部分配列）は、非ヒト免疫グロブリン由来の最小限の配列を含む、大部分がヒト配列である抗体または免疫グロブリンである。その大部分に関して、ヒト化抗体は、その超可変領域（またはCDR）由来の残基が所望の特異性、親和性および能力を有する非ヒト（例えば、げっ歯類）種（ドナー抗体）、例えばマウス、ラット、ハムスターまたはウサギの超可変領域由来の残基により置き換えられているヒト免疫グロブリン（レシピエント抗体）である。いくつかの例においては、ヒト免疫グロブリンのFvフレームワーク領域（FR）残基が、対応する非ヒト残基により置き換えられる。さらに、本明細書で使用される「ヒト化抗体」はまた、レシピエント抗体またはド

ナー抗体のいずれにおいても見出されない残基を含み得る。これらの修飾は、抗体の性能をさらに洗練および最適化するためになされる。ヒト化抗体はまた、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それ、の少なくとも一部分を含み得る。さらなる詳細については、Jones et al., *Nature*, 321: 522-525 (1986); Reichmann et al., *Nature* 332: 323-329 (1988); および Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.*, 2: 593-596 (1992) を参照のこと。

#### 【 0 0 3 3 】

ヒト化抗体またはそのフラグメントは、抗原結合に直接関与しない Fv 可変ドメインの配列をヒト Fv 可変ドメイン由来の等価な配列で置き換えることによって生成され得る。ヒト化抗体またはそのフラグメントを生成するための例示的な方法は、Morrison (1985) *Science* 229: 1202-1207 によって; Oi et al. (1986) *BioTechniques* 4: 214 によって; ならびに US 5,585,089; US 5,693,761; US 5,693,762; US 5,859,205; および US 6,407,213 によって提供される。これらの方法は、重鎖または軽鎖の少なくとも1つ由来の免疫グロブリン Fv 可変ドメインのすべてまたは一部分をコードする核酸分子の単離、操作および発現を含む。そのような核酸は、上記のような、既定の標的に対する抗体を産生するハイブリドーマから、およびその他の供給源から、取得され得る。ヒト化抗体分子をコードする組み換え DNA は、次いで、適当な発現ベクターにクローニングされ得る。

#### 【 0 0 3 4 】

ヒト化抗体はまた、ヒト重鎖および軽鎖遺伝子を発現するが内因性のマウス免疫グロブリン重鎖および軽鎖遺伝子を発現することができないトランスジェニック動物、例えばマウスを用いて産生され得る。Winter は、本明細書に記載されるヒト化抗体の調製に使用され得る例示的な CDR 移植法を記載している (米国特許第 5,225,539 号)。特定のヒト抗体の CDR のすべてが非ヒト CDR の少なくとも一部分で置き換えられることも、または CDR の一部のみが非ヒト CDR で置き換えられることもある。既定の抗原に対するヒト化抗体の結合に必要なとなる数の CDR を置き換えることのみが必要とされる。

#### 【 0 0 3 5 】

ヒト化抗体は、保存的置換、コンセンサス配列置換、生殖系列置換および / または復帰変異の導入によって最適化され得る。そのような変更された免疫グロブリン分子は、当技術分野で公知の様々な技術のいずれかによって作製することができる (例えば、Teng et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 80: 7308-7312, 1983; Kozbor et al., *Immunology Today*, 4: 7279, 1983; Olsson et al., *Meth. Enzymol.*, 92: 3-16, 1982 および EP 2 39 400)。

#### 【 0 0 3 6 】

「ヒト抗体」、「ヒト抗体コンストラクト」および「ヒト結合ドメイン」という用語は、例えば、Kabat et al. (1991) (前記) によって記載されたものを含む、当技術分野で公知のヒト生殖系列免疫グロブリン配列に実質的に対応する抗体領域、例えば可変および定常領域またはドメインを有する抗体、抗体コンストラクトおよび結合ドメインを含む。本発明のヒト抗体、抗体コンストラクトまたは結合ドメインは、例えば CDR に、特に CDR3 に、ヒト生殖系列免疫グロブリン配列によってコードされないアミノ酸残基 (例えば、インピトロでの無作為もしくは部位特異的変異誘発によってまたはインピボでの体細胞変異によって導入される変異) を含み得る。ヒト抗体、抗体コンストラクトまたは結合ドメインは、ヒト生殖系列免疫グロブリン配列によってコードされないアミノ酸残基で置き換えられた、少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つまたはそれ以上の位置を有し得る。本明細書で使用されるヒト抗体、抗体コンストラクトおよび結合ドメインの定義はまた、Xenopus 等の技術またはシステムを使用することによって得ることができる、非人工的および / または遺伝的にのみ変更された抗体のヒト配列を含む完全ヒト抗体を想定している。

#### 【 0 0 3 7 】

いくつかの態様において、本発明の抗体コンストラクトは、「単離」されたまたは「実質的に純粋」な抗体コンストラクトである。「単離」または「実質的に純粋」は、本明細書に開示される抗体コンストラクトを表現するために使用される場合、その産生環境の成

10

20

30

40

50

分から同定、分離および/または回収された抗体コンストラクトを意味する。好ましくは、抗体コンストラクトは、その産生環境由来のすべての他の成分を付随しないまたは実質的に付随しない。その産生環境の混入成分、例えば、組み換えトランスフェクト細胞から発生する成分は、典型的にそのポリペプチドの診断または治療用途と干渉するであろう物質であり、酵素、ホルモンおよび他のタンパク質性または非タンパク質性溶質を含み得る。抗体コンストラクトは、例えば、与えられたサンプルにおいて総タンパク質の少なくとも約5重量%または少なくとも約50重量%を構成し得る。単離されたタンパク質は、その環境に依存して総タンパク質含量の5重量%~99.9重量%を構成し得ることが理解される。ポリペプチドは、それが高い濃度レベルで生成されるよう、誘導性プロモーターまたは高発現プロモーターの使用を通じて有意に高い濃度で生成され得る。この定義は、当技術分野で公知の幅広い生物および/または宿主細胞における抗体コンストラクトの産生を含む。好ましい態様において、抗体コンストラクトは、(1)スピニングカップシークエネーターの使用によりN末端もしくは内部アミノ酸配列の少なくとも15残基を得るのに十分な程度まで、または(2)クマシーブルーもしくは好ましくは銀染色を用いる非還元もしくは還元条件下でのSDS-PAGEによる均質性まで精製される。しかし、通常、単離された抗体コンストラクトは、少なくとも1つの精製工程によって調製される。

#### 【0038】

「結合ドメイン」という用語は、本発明との関係で、特定の標的エピトープまたは標的分子(抗原)上の特定の標的部位およびCD3にそれぞれ(特異的に)結合する/それらと相互作用する/それらを認識するドメインを特徴づける。(標的細胞表面抗原を認識する)第1の結合ドメインの構造および機能は、ならびに好ましくは第2の結合ドメイン(CD3)の構造および/または機能もまた、抗体の、例えば全長または全免疫グロブリン分子の構造および/または機能に基づく。本発明にしたがい、第1の結合ドメインは、3つの軽鎖CDR(すなわち、VL領域のCDR1、CDR2およびCDR3)ならびに3つの重鎖CDR(すなわち、VH領域のCDR1、CDR2およびCDR3)の存在によって特徴づけられる。第2の結合ドメインはまた、好ましくは、標的結合を可能にする抗体の最小構造要件を含む。より好ましくは、第2の結合ドメインは、少なくとも3つの軽鎖CDR(すなわち、VL領域のCDR1、CDR2およびCDR3)ならびに/または3つの重鎖CDR(すなわち、VH領域のCDR1、CDR2およびCDR3)を含む。第1および/または第2の結合ドメインは、既存の(モノクローナル)抗体由来のCDR配列をスキャフォールドに移植する以外のファージディスプレイまたはライブラリスクリーニング法によって作製されるまたは入手可能であることも想定されている。

#### 【0039】

本発明にしたがい、結合ドメインは、好ましくはポリペプチドの形態である。そのようなポリペプチドは、タンパク質性部分および非タンパク質性部分(例えば、化学リンカーまたは化学架橋剤、例えばグルタルアルデヒド)を含み得る。タンパク質(そのフラグメント、好ましくは生物学的に活性なフラグメント、および通常30未満のアミノ酸を有するペプチドを含む)は、(アミノ酸の鎖を形成する)共有ペプチド結合を通じて相互に連結された2つまたはそれ以上のアミノ酸を含む。本明細書で使用される「ポリペプチド」という用語は、通常30超のアミノ酸からなる分子のグループを表す。ポリペプチドはさらに、多量体、例えば二量体、三量体およびより高次のオリゴマーを形成し得る、すなわち、2つ以上のポリペプチド分子からなり得る。そのような二量体、三量体等を形成するポリペプチド分子は、同一または非同一であり得る。その結果、そのような多量体の対応する高次構造は、ホモまたはヘテロ二量体、ホモまたはヘテロ三量体等と称される。ヘテロ多量体の例は、その天然形態において、2つの同一の軽ポリペプチド鎖および2つの同一の重ポリペプチド鎖からなる抗体分子である。「ペプチド」、「ポリペプチド」および「タンパク質」という用語はまた、例えばグリコシル化、アセチル化、リン酸化等のような翻訳後修飾による修飾がなされた天然修飾ペプチド/ポリペプチド/タンパク質を表す。本明細書において言及される「ペプチド」、「ポリペプチド」または「タンパク質」はまた、化学修飾、例えばペグ化されたものであり得る。そのような修飾は、当技術分野で周知であり、本明細書の以下に記載されている。

## 【0040】

上記のように、結合ドメインは、典型的に、抗体軽鎖可変領域（VL）および抗体重鎖可変領域（VH）を含み得るが；両方を含んでいなければならないわけではない。例えば、Fdフラグメントは、例えば、2つのVH領域を有し、多くの場合、インタクトな抗原結合ドメインの抗原結合機能を一部保持している。（修飾された）抗原結合性抗体フラグメントの例は、（1）VL、VH、CLおよびCH1ドメインを有する一価のフラグメントである、Fabフラグメント；（2）ヒンジ領域におけるジスルフィド架橋によって連結された2つのFabフラグメントを有する二価のフラグメントである、F(ab')<sub>2</sub>フラグメント；（3）2つのVHおよびCH1ドメインを有する、Fdフラグメント；（4）抗体の1つのアームのVLおよびVHドメインを有する、Fvフラグメント、（5）VHドメインを有する、dAbフラグメント（Ward et al., (1989) Nature 341: 544-546）；（6）単離された相補性決定領域（CDR）、ならびに（7）単鎖Fv（scFv）を含み、後者が好ましい（例えば、scFvライブラリ由来のもの）。

10

## 【0041】

少なくとも1つのヒト結合ドメインを含む抗体および抗体コンストラクトは、非ヒト、例えば、げっ歯類（例えば、マウス、ラット、ハムスターまたはウサギ）可変および/または定常領域を有する抗体または抗体コンストラクトに伴う問題の一部を回避する。そのようなげっ歯類由来タンパク質の存在は、抗体もしくは抗体コンストラクトの迅速なクリアランスを引き起こし得、または患者による抗体もしくは抗体コンストラクトに対する免疫応答を発生させ得る。げっ歯類由来抗体または抗体コンストラクトの使用を回避するため、げっ歯類が完全ヒト抗体を産生するようにするげっ歯類へのヒト抗体機能の導入を通じてヒトまたは完全ヒト抗体/抗体コンストラクトが作製され得る。

20

## 【0042】

YACにおいてメガ塩基サイズのヒト遺伝子座をクローン化および再構築するならびにそれらをマウス生殖系に導入する能力は、非常に大きいまたは粗くマッピングされた遺伝子座の機能的要素の解明およびヒト疾患の有用なモデルの作製に関する強力なアプローチを提供する。さらに、マウス遺伝子座をそれらのヒト等価物で置換するそのような技術の利用は、発生時のヒト遺伝子産物の発現および調節、それらと他の体系とのコミュニケーションならびに疾患の誘導および進行におけるそれらの関与に関して独自の見解を提供することができる。

## 【0043】

30

そのようなストラテジーの重要な応用は、マウス液性免疫系の「ヒト化」である。内因性Ig遺伝子が不活性化されたマウスへのヒト免疫グロブリン（Ig）遺伝子座の導入は、抗体のプログラムされた発現および構築ならびにB細胞の発生におけるそれらの役割の根底にあるメカニズムを研究する機会を提供する。さらに、そのようなストラテジーは、ヒト疾患における抗体療法の可能性を実現する上で重要なマイルストーンである完全ヒトモノクローナル抗体（mAb）の産生のための理想的な供給源を提供し得る。完全ヒト抗体または抗体コンストラクトは、マウスまたはマウス由来mAbに固有の免疫原性およびアレルギー反応を最小化すること、したがって投与される抗体/抗体コンストラクトの有効性および安全性を向上させることが期待される。完全ヒト抗体または抗体コンストラクトの使用は、反復的な化合物投与を必要とする慢性および再発性のヒト疾患、例えば炎症、自己免疫および癌の処置において大きな利益を提供することが期待され得る。

40

## 【0044】

この目的に対する1つのアプローチは、マウスがマウス抗体の非存在下でヒト抗体の大レパートリーを産生することを期待して、マウス抗体産生性を欠くマウス系統をヒトIg遺伝子座の大フラグメントを用いて操作することであった。大きなヒトIgフラグメントは、幅の大きな遺伝子多様性ならびに抗体産生および発現の適切な調節を保存するであろう。抗体の多様化および選択ならびにヒトタンパク質に対する免疫寛容の欠如のためにマウス機構を利用することによって、これらのマウス系統において再現されたヒト抗体レパートリーは、ヒト抗原を含む関心対象の任意の抗原に対する高親和性抗体を生成するはずである。ハイブリドーマ技術を使用することで、所望の特異性を有する抗原特異的ヒトmAbを

50

容易に製造および選択することができる。この一般的なストラテジーは、最初のXenoMouseマウス系統の生成と関連して実証された (Green et al. Nature Genetics 7:13-21 (1994)を参照のこと)。このXenoMouse系統は、それぞれコア可変および定常領域配列を含むヒト重鎖遺伝子座およびカッパ軽鎖遺伝子座の245 kbおよび190 kbサイズの生殖系構成フラグメントを含む酵母人工染色体 (YAC) を用いて操作された。このヒトIg含有YACは、抗体の再構成および発現の両方に関してマウスシステムと適合することが証明され、不活性化されたマウスIg遺伝子と置き換わることが可能であった。このことは、B細胞の発生を誘導し、完全ヒト抗体の成体様ヒトレパートリーを生成し、そして抗原特異的なヒトmAbを生成するそれらの能力によって実証された。これらの結果はまた、多数のV遺伝子、追加の調節エレメントおよびヒトIg定常領域を含むヒトIg遺伝子座の大きな部分の導入が、感染および免疫刺激に対するヒト液性応答に特徴的な実質的に完全なレパートリーを再現し得ることを示唆した。Greenらの成果は、最近、ヒト重鎖遺伝子座およびカッパ軽鎖遺伝子座のそれぞれのメガ塩基サイズの生殖系構成YACフラグメントの導入を通じたヒト抗体レパートリーのおよそ80%超の導入に拡張された。Mendez et al. Nature Genetics 15:146-156 (1997)および米国特許出願第08/759,620号を参照のこと。

#### 【 0 0 4 5 】

XenoMouseマウスの製造はさらに、米国特許出願第07/466,008号、同第07/610,515号、同第07/919,297号、同第07/922,649号、同第08/031,801号、同第08/112,848号、同第08/234,145号、同第08/376,279号、同第08/430,938号、同第08/464,584号、同第08/464,582号、同第08/463,191号、同第08/462,837号、同第08/486,853号、同第08/486,857号、同第08/486,859号、同第08/462,513号、同第08/724,752号および同第08/759,620号ならびに米国特許第6,162,963号、同第6,150,584号、同第6,114,598号、同第6,075,181号および同第5,939,598号ならびに日本国特許第3 068 180 B2号、同第3 068 506 B2号および同第3 068 507 B2号で議論され輪郭が描かれている。Mendez et al. Nature Genetics 15:146-156 (1997)およびGreen and Jakobovits J. Exp. Med. 188:483-495 (1998)、EP 0 463151 B1、WO 94/02602、WO 96/34096、WO 98/24893、WO 00/76310およびWO 03/47336も参照のこと。

#### 【 0 0 4 6 】

代替のアプローチにおいて、GenPharm International, Inc.,を含む他社は、「ミニ遺伝子座」アプローチを利用した。このミニ遺伝子座アプローチにおいては、外因性のIg遺伝子座が、このIg遺伝子座由来の細片 (個々の遺伝子) を含めることを通じて模倣される。したがって、1つまたは複数のVH遺伝子、1つまたは複数のDH遺伝子、1つまたは複数のJH遺伝子、ミュー定常領域および第2の定常領域 (好ましくは、ガンマ定常領域) が、動物に挿入するためのコンストラクトを形成する。このアプローチは、Suraniらに対する米国特許第5,545,807号ならびに各々LonbergおよびKayに対する米国特許第5,545,806号、同第5,625,825号、同第5,625,126号、同第5,633,425号、同第5,661,016号、同第5,770,429号、同第5,789,650号、同第5,814,318号、同第5,877,397号、同第5,874,299号および同第6,255,458号、KrimpenfortおよびBernsに対する米国特許第5,591,669号および同第6,023.010号、Bernsらに対する米国特許第5,612,205号、同第5,721,367号および同第5,789,215号ならびにChoiおよびDunnに対する米国特許第5,643,763号、ならびにGenPharm Internationalの米国特許出願第07/574,748号、同第07/575,962号、同第07/810,279号、同第07/853,408号、同第07/904,068号、同第07/990,860号、同第08/053,131号、同第08/096,762号、同第08/155,301号、同第08/161,739号、同第08/165,699号、同第08/209,741号に記載されている。EP 0 546 073 B1、WO 92/03918、WO 92/22645、WO 92/22647、WO 92/22670、WO 93/12227、WO 94/00569、WO 94/25585、WO 96/14436、WO 97/13852およびWO 98/24884ならびに米国特許第5,981,175号も参照のこと。さらに、Taylor et al. (1992)、Chen et al. (1993)、Tuailon et al. (1993)、Choi et al. (1993)、Lonberg et al. (1994)、Taylor et al. (1994)およびTuailon et al. (1995)、Fishwild et al. (1996)を参照のこと。

#### 【 0 0 4 7 】

Kirinもまた、ミクロセル融合を通じて大きな染色体片または染色体全体が導入されたマウスからのヒト抗体の生成を実証した。欧州特許出願第773 288号および同第843 961号を参照のこと。Xenerex Biosciencesは、ヒト抗体の潜在的生成のための技術を開発している。この技術において、SCIDマウスは、ヒトリンパ細胞、例えばBおよび/またはT細胞で再構成される。次いでマウスは抗原で免疫刺激され、その抗原に対する免疫応答を生じ得る。米国特許第5,476,996号、同第5,698,767号および同第5,958,765号を参照のこと。

【0048】

ヒト抗マウス抗体（HAMA）応答は、産業界がキメラまたはそれ以外の方法でヒト化された抗体を調製する要因となった。しかし、特定のヒト抗キメラ抗体（HACA）応答が、特にこの抗体の慢性的なまたは多用量の利用において観察されるであろうと予想される。したがって、HAMAまたはHACA応答の懸念および/または影響を取り除くために、標的細胞表面抗原に対する完全ヒト結合ドメインおよびCD3に対する完全ヒト結合ドメインを含む抗体コンストラクトを提供することが望ましいであろう。

【0049】

「（特異的に）結合する」、「（特異的に）認識する」、「（特異的に）～に対する」および「（特異的に）反応する」という用語は、本発明にしたがい、結合ドメインが、標的タンパク質または抗原（標的細胞表面抗原/CD3）上に位置するエピトープの1つまたは複数、好ましくは少なくとも2つ、より好ましくは少なくとも3つおよび最も好ましくは少なくとも4つのアミノ酸と相互作用または特異的に相互作用することを意味する。

【0050】

「エピトープ」という用語は、結合ドメイン、例えば抗体もしくは免疫グロブリンまたは抗体もしくは免疫グロブリンの誘導体もしくはフラグメント、が特異的に結合する抗原上の部位を表す。「エピトープ」は抗原性であり、したがってエピトープという用語は本明細書においてときに「抗原構造」または「抗原性決定基」も表す。したがって、結合ドメインは、「抗原相互作用部位」である。この結合/相互作用はまた、「特異的認識」を定義することが理解されている。

【0051】

「エピトープ」は、連続アミノ酸またはタンパク質の三次元折り畳みによって近接することになる非連続アミノ酸の両方によって形成され得る。「直線状エピトープ」は、アミノ酸の一次配列が認識されるエピトープを含んでいるエピトープである。直線状エピトープは、典型的に、特有の配列内に、少なくとも3つまたは少なくとも4つ、およびより通常は少なくとも5つまたは少なくとも6つまたは少なくとも7つ、例えば約8～約10のアミノ酸を含む。

【0052】

「立体構造エピトープ」は、直線状エピトープに対して、エピトープを含むアミノ酸の一次配列が、認識されるエピトープの唯一の定義要素ではないエピトープ（例えば、アミノ酸の一次配列が必ずしも結合ドメインによって認識されないエピトープ）である。典型的に、立体構造エピトープは、直線状エピトープよりも多数のアミノ酸を含む。立体構造エピトープの認識に関して、結合ドメインは、抗原、好ましくはペプチドもしくはタンパク質またはそれらのフラグメント、の3次元構造を認識する（本発明の場合、結合ドメインの1つに対する抗原が標的細胞表面抗原タンパク質内に含まれている）。例えば、タンパク質分子が折り畳まれ三次元構造が形成される場合、立体構造エピトープを形成する特定のアミノ酸および/またはポリペプチド骨格は近接した状態になり、それによって抗体がそのエピトープを認識できるようになる。エピトープの立体構造を決定する方法は、x線結晶解析、二次元核磁気共鳴（2D-NMR）分光分析および部位特異的スピンラベルおよび電子常磁性共鳴（EPR）分光分析を含むがこれらに限定されない。

【0053】

結合ドメインとエピトープまたはエピトープクラスターの間の相互作用は、結合ドメインが特定のタンパク質または抗原（ここでは、それぞれ標的細胞表面抗原およびCD3）上のエピトープまたはエピトープクラスターに対して感知できる親和性を示すこと、および

10

20

30

40

50

通常、標的細胞表面抗原またはCD3以外のタンパク質または抗原に対する有意な反応性を示さないこと、を暗示している。「感知できる親和性」は、約 $10^{-6}$  M (KD) またはそれより強い親和性の結合を含む。好ましくは、結合は、結合親和性が約 $10^{-12}$  ~  $10^{-8}$  M、 $10^{-12}$  ~  $10^{-9}$  M、 $10^{-12}$  ~  $10^{-10}$  M、 $10^{-11}$  ~  $10^{-8}$  M、好ましくは約 $10^{-11}$  ~  $10^{-9}$  Mである場合に特異的とみなされる。結合ドメインが標的に特異的に反応または結合するかどうかは、特に、標的タンパク質または抗原に対するその結合ドメインの反応を、標的細胞表面抗原またはCD3以外のタンパク質または抗原に対するその結合ドメインの反応と比較することによって、容易に試験することができる。好ましくは、本発明の結合ドメインは、標的細胞表面抗原またはCD3以外のタンパク質または抗原に本質的にまたは実質的に結合しない（すなわち、第1の結合ドメインは、標的細胞表面抗原以外のタンパク質に結合することができず、第2の結合ドメインは、CD3以外のタンパク質に結合することができない）。

10

## 【0054】

「本質的／実質的に結合しない」または「結合することができない」という用語は、本発明の結合ドメインが、標的細胞表面抗原またはCD3以外のタンパク質または抗原に結合しない、すなわち、標的細胞表面抗原またはCD3のそれぞれに対する結合を100%として、標的細胞表面抗原またはCD3以外のタンパク質または抗原に対して30%超の反応性を示さないこと、好ましくは20%を超えないこと、より好ましくは10%を超えないこと、特に好ましくは9%、8%、7%、6%または5%を超えないことを意味する。

## 【0055】

特異的な結合は、結合ドメインおよび抗原のアミノ酸配列内の特定のモチーフによってもたらされると考えられる。したがって、結合は、それらの一次、二次および／または三次構造の結果としてならびにこれらの構造の二次的修飾の結果として達成される。抗原相互作用部位とその特異的抗原との特異的相互作用は、抗原に対する該部位の単純な結合をもたらし得る。さらに、抗原相互作用部位とその特異的抗原との特異的相互作用は、代替的にまたは付加的に、例えば抗原の立体構造の変化の誘導、抗原のオリゴマー化等により、シグナルを開始させ得る。

20

## 【0056】

「可変」という用語は、それらの配列内で可変性 (variability) を示し、個々の抗体の特異性および結合親和性の決定に関与する、抗体または免疫グロブリンドメインの一部分（すなわち、「可変ドメイン」）を表す。可変重鎖 (VH) と可変軽鎖 (VL) の対は、一体となって単一の抗原結合部位を形成する。VHに最も近位のCHドメインは、CH1と呼ばれる。各軽 (L) 鎖は、1つの共有ジスルフィド結合によって重 (H) 鎖に連結され、2つのH鎖は、H鎖のアイソタイプに依存して1つまたは複数のジスルフィド結合によって相互に連結される。

30

## 【0057】

可変性は、抗体の可変ドメイン全体に均一に分布しているのではなく；それは重鎖および軽鎖の各々の可変領域の部分ドメインに集中している。これらの部分ドメインは、「超可変領域」または「相補性決定領域」 (CDR) と呼ばれる。可変ドメインのより保存された（非超可変）部分は、「フレームワーク」領域 (FRM) と呼ばれ、6つのCDRが三次元空間内で抗原結合表面を形成するための土台を提供する。天然に存在する重鎖および軽鎖の可変ドメインは各々、大部分がシート配置をとる4つのFRM領域 (FR1、FR2、FR3およびFR4) を含み、これらが、ループ接続を形成し、いくつかの例ではシート構造の一部を形成する3つの超可変領域によって接続される。各鎖の超可変領域は、FRMによって近接状態となって一体的に保持されており、他の鎖の超可変領域と共に、抗原結合部位の形成に寄与している (Kabat et al., 前記を参照のこと)。定常ドメインは、抗原結合に直接関与しないが、様々なエフェクター機能、例えば抗体依存的細胞媒介細胞傷害性および補体活性化、を示す。

40

## 【0058】

「CDR」およびその複数形である「CDRs」という用語は、相補性決定領域を表し、そのうちの3つが軽鎖可変領域の結合特性を構成し (CDR-L1、CDR-L2およびCDR-L3)、3つが重

50



鎖可変領域の結合特性を構成する (CDR-H1、CDR-H2およびCDR-H3)。CDRは、抗体と抗原の特異的相互作用を担う残基の大部分を含み、したがって抗体分子の機能的活性に寄与し、それらは抗原特異性の主たる決定基である。

#### 【 0 0 5 9 】

厳密なCDRの境界および長さの定義は、分類および番号付け体系によって異なる。したがってCDRは、本明細書に記載される番号付け体系を含む、Kabat、Chothia、接触 (contact) または任意のその他の境界の定義によって表され得る。境界が異なるとしても、これらの体系の各々は、可変配列内のいわゆる「超可変領域」を構成する部分に関してある程度重複している。したがって、これらの体系にしたがうCDRの定義は、長さおよび隣接するフレームワーク領域との境界領域の点で異なり得る。例えば、Kabat (種間配列変動性に基づくアプローチ)、Chothia (抗原-抗体複合体の結晶学的研究に基づくアプローチ) および/またはMacCallum (Kabat et al., 前記; Chothia et al., J. Mol. Biol, 1987, 196: 901-917; およびMacCallum et al., J. Mol. Biol, 1996, 262: 732) を参照のこと。抗原結合部位を特徴づけるさらに別の標準は、Oxford MolecularのAbM抗体モデリングソフトウェアによって使用されるAbM定義である。例えば、Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains. In: Antibody Engineering Lab Manual (Ed.: Duebel, S. and Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg)を参照のこと。2つの残基同定技術が同一の領域ではなく重複する領域を定義する程度まで、それらはハイブリッドCDRを定義するために組み合わせられ得る。しかし、いわゆるKabat体系にしたがう番号付けが好ましい。

#### 【 0 0 6 0 】

典型的に、CDRは、カノニカル構造に分類され得るループ構造を形成する。「カノニカル構造」という用語は、抗原結合 (CDR) ループによって採用される主鎖の立体構造を表す。比較構造研究から、6つの抗原結合ループのうちの5つが、利用可能な立体構造に関して限られたレパートリーしか有さないことが見出された。各カノニカル構造は、ポリペプチド骨格のねじれ角によって特徴づけることができる。したがって抗体間で対応するループは、それらのループの大部分において高度のアミノ酸配列可変性がみられるにもかかわらず、非常によく似た三次元構造を有し得る (Chothia and Lesk, J. Mol. Biol., 1987, 196: 901; Chothia et al., Nature, 1989, 342: 877; Martin and Thornton, J. Mol. Biol, 1996, 263: 800)。さらに、採用されるループ構造とその周囲のアミノ酸配列の間に関連性がみられる。特定のカノニカルクラスの立体構造は、ループの長さならびにそのループ内および保存されたフレームワーク内 (すなわち、ループ外) の鍵となる位置に存在するアミノ酸残基によって決定される。したがって、特定のカノニカルクラスへの割り当ては、これらの鍵となるアミノ酸残基の存在に基づいてなされ得る。

#### 【 0 0 6 1 】

「カノニカル構造」という用語はまた、例えばKabat (Kabat et al., 前記) によりカタログ化されたように、抗体の直線配列に対する考慮を含み得る。Kabatの番号付けスキーム (体系) は、抗体可変ドメインのアミノ酸残基の番号付けを共通の様式で行うために広く採用されている標準であり、本明細書の他所でも述べられているように本発明に適用される好ましいスキームである。さらなる構造の考慮も、抗体のカノニカル構造を決定するために使用され得る。例えば、Kabatの番号付けによっては十分に反映されない違いは、Chothiaらの番号付け体系によって説明され得るおよび/またはその他の技術、例えば結晶学および二次元もしくは三次元コンピューターモデリング、によって明らかにされ得る。したがって、所定の抗体配列は、特に、(例えば、様々なカノニカル構造をライブラリに含めたいという要望に基づき) 適当なシャーシ (chassis) 配列の同定を可能にするカノニカルクラスに分類され得る。抗体のアミノ酸配列のKabatの番号付けおよびChothia et al., 前記により記載される構造の考慮ならびに抗体構造のカノニカルな局面の構築に関するそれらの示唆は、文献に記載されている。異なるクラスの免疫グロブリンのサブユニット構造および三次元構成は、当技術分野で周知である。抗体構造のレビューについては、Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, eds. Harlow

et al., 1988を参照のこと。

【0062】

軽鎖のCDR3および特に重鎖のCDR3は、軽鎖および重鎖可変領域内での抗原結合において最も重要な決定要因を構成し得る。いくつかの抗体コンストラクトでは、重鎖CDR3が、抗原と抗体の間の主要接触領域を構成するようである。抗体の結合特性を変化させるためおよびどの残基が抗原の結合に寄与するかを決定するために、CDR3のみを変化させるインビトロ選択スキームが使用され得る。したがってCDR3は典型的に、抗体結合部位における分子的多様性の最大の供給源である。例えば、H3は、2つのアミノ酸残基という短いものまたは26アミノ酸より大きなものであり得る。

【0063】

抗体遺伝子の配列は組み合わせおよび体細胞変異後に高度な多様性を示し、これらの多様化した遺伝子は $10^{10}$ 個の異なる抗体分子をコードすると見積もられる (Immunoglobulin Genes, 2<sup>nd</sup> ed., eds. Jonio et al., Academic Press, San Diego, CA, 1995)。免疫系はそうにして免疫グロブリンのレパートリーを提供する。「レパートリー」という用語は、全体または一部が少なくとも1つの免疫グロブリンをコードする少なくとも1つの配列に由来する少なくとも1つのヌクレオチド配列を表す。これらの配列は、インビボでの重鎖のV、DおよびJセグメントならびに軽鎖のVおよびJセグメントの再配置によって生成され得る。あるいは、これらの配列は、再配置を起こさせるもの、例えばインビトロ刺激、に応じて細胞から生成され得る。あるいは、これらの配列の一部またはすべてが、DNAスプライシング、ヌクレオチド合成、変異誘発およびその他の方法によって取得され得る、例えば、米国特許第5,565,332号を参照のこと。レパートリーは、1つのみの配列を含み得、または遺伝的に多様なコレクションの中の配列を含む、複数の配列を含み得る。

【0064】

本明細書で使用される「二重特異性」という用語は、「少なくとも二重特異性」である抗体コンストラクトを表す、すなわち、それは少なくとも第1の結合ドメインおよび第2の結合ドメインを含み、第1の結合ドメインが1つの抗原または標的に結合し、第2の結合ドメインが別の抗原または標的（ここでは、CD3）に結合することを表す。したがって、本発明にしたがう抗体コンストラクトは、少なくとも2つの異なる抗原または標的に対する特異性を有する。本発明の「二重特異性抗体コンストラクト」という用語はまた、多特異性抗体コンストラクト、例えば、3つの結合ドメインを含む三重特異性抗体コンストラクト、または3種以上（例えば、4種、5種・・・）の特異性を有するコンストラクトを含む。

【0065】

本発明にしたがう抗体コンストラクトが（少なくとも）二重特異性である場合、それらは自然界では発生せず、それらは天然産物と顕著に異なる。したがって「二重特異性」抗体コンストラクトまたは免疫グロブリンは、異なる特異性を有する少なくとも2つの異なる結合部位を有する人工ハイブリッド抗体または免疫グロブリンである。二重特異性抗体は、ハイブリドーマの融合またはFab'フラグメントの連結を含む様々な方法によって製造することができる。例えば、Songsivilai & Lachmann, Clin. Exp. Immunol. 79: 315-321 (1990)を参照のこと。

【0066】

本発明の抗体コンストラクトの少なくとも2つの結合ドメインおよび可変ドメインは、ペプチドリンカー（スパーサーペプチド）を含む場合または含まない場合がある。「ペプチドリンカー」という用語は、本発明にしたがい、本発明の抗体コンストラクトの一方の（可変および/または結合）ドメインと他方の（可変および/または結合）ドメインのアミノ酸配列を相互に連結するアミノ酸配列を定義する。そのようなペプチドリンカーの必須の技術的特徴は、そのペプチドリンカーがいかなる重合活性も有さないということである。特に適当なペプチドリンカーは、米国特許第4,751,180号および同第4,935,233号またはWO 88/09344に記載されるものである。

【0067】

リンカーが使用される場合、このリンカーは、好ましくは、第1および第2のドメインの各々が互いから独立してそれらの異なる結合特異性を保持することができることを確実にするのに十分な長さおよび配列のリンカーである。本発明の抗体コンストラクトにおいて少なくとも2つの結合ドメイン（または2つの可変ドメイン）を連結するペプチドリンカーの場合、数個のアミノ酸残基、例えば12アミノ酸残基またはそれ未満しか含まないペプチドリンカーが好ましい。したがって、12、11、10、9、8、7、6または5アミノ酸残基のペプチドリンカーが好ましい。5アミノ酸未満を有する想定されるペプチドリンカーは、4、3、2または1アミノ酸を含み、Glyリッチリンカーが好ましい。「ペプチドリンカー」との関係で言う特定の好ましい「単一」のアミノ酸は、Glyである。したがって、ペプチドリンカーは、単一のアミノ酸Glyからなり得る。ペプチドリンカーの別の好ましい態様は、アミノ酸配列Gly-Gly-Gly-Gly-Ser、すなわちGly<sub>4</sub>Ser、またはその多量体、すなわち(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>x</sub>によって特徴づけられ、ここでxは1またはそれより大きい整数である。二次構造の促進の非存在を含むペプチドリンカーの特徴は当技術分野で公知であり、例えばDall'Aquila et al. (Biochem. (1998) 37, 9266-9273)、Cheadle et al. (Mol Immunol (1992) 29, 21-30)およびRaag and Whitlow (FASEB (1995) 9(1), 73-80)に記載されている。いかなる二次構造も促進しないペプチドリンカーが好ましい。ドメインの相互に対する連結は、例えば、実施例に記載されるような遺伝子工学によって提供され得る。融合され機能的に連結された二重特異性単鎖コンストラクトを調製しそれらを哺乳動物細胞または細菌において発現させる方法は、当技術分野で周知である（例えば、WO 99/54440またはSambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York, 2001）。

#### 【0068】

二重特異性単鎖分子は当技術分野で公知であり、WO 99/54440、Mack, J. Immunol. (1997), 158, 3965-3970、Mack, PNAS, (1995), 92, 7021-7025、Kufer, Cancer Immunol. Immunother., (1997), 45, 193-197、Loffler, Blood, (2000), 95, 6, 2098-2103、Bruhl, Immunol., (2001), 166, 2420-2426、Kipriyanov, J. Mol. Biol., (1999), 293, 41-56に記載されている。単鎖抗体の製造に関して記載された技術（特に、米国特許第4,946,778号、Kontermann and Dubel (2010), 前記およびLittle (2009), 前記を参照のこと）は、選択された標的を特異的に認識する単鎖抗体コンストラクトを製造するために適合させることができる。

#### 【0069】

二価(bivalent)（二価(divalent)とも呼ばれる）または二重特異性単鎖可変フラグメント（式(scFv)<sub>2</sub>を有するbi-scFvまたはdi-scFv）は、2つのscFv分子を連結することによって作製することができる。これらの2つのscFv分子が同じ結合特異性を有する場合、得られる(scFv)<sub>2</sub>分子は好ましくは二価と呼ばれるであろう（すなわち、それは同じ標的エピトープに対して2の価数を有する）。2つのscFv分子が異なる結合特異性を有する場合、得られる(scFv)<sub>2</sub>分子は好ましくは二重特異性であろう。連結は、タンデムscFvを生成する2つのVH領域および2つのVL領域を有する単一のペプチド鎖を作製することによって行われ得る（例えば、Kufer P. et al., (2004) Trends in Biotechnology 22(5):238-244を参照のこと）。別の可能性は、2つの可変領域をひとまとめに折り畳みscFvを二量体化させるには短すぎる（例えば、約5アミノ酸の）リンカーペプチドを用いるscFv分子の作製である。このタイプは、ダイアボディとして公知である（例えば、Hollinger, Philipp et al., (July 1993) Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 90 (14): 6444-8を参照のこと）。

#### 【0070】

単一ドメイン抗体は、他のV領域またはドメインに非依存的に特定抗原に選択的に結合することができる1つのみの（単量体）抗体可変ドメインを含む。最初の単一ドメイン抗体は、ラクダにおいて見出される重鎖抗体から作製され、これらはV<sub>H</sub>Hフラグメントと呼ばれている。軟骨魚もまた、重鎖抗体(IgNAR)を有し、そこからV<sub>NAR</sub>フラグメントと呼ばれる単一ドメイン抗体を得ることができる。代替アプローチは、例えばヒトまたはげっ

歯類由来の一般的な免疫グロブリン由来の二量体可変ドメインを単量体に分割し、それによって単ドメインAbとしてVHまたはVLを得ることである。単ドメイン抗体に関する大部分の研究は現時点で重鎖可変ドメインに基づいているが、軽鎖由来のナノボディもまた、標的エピトープに特異的に結合することが示されている。単ドメイン抗体の例は、sd Ab、ナノボディまたは単一可変ドメイン抗体と呼ばれる。

#### 【0071】

(単ドメインmAb)<sub>2</sub>は、したがって、個別にVH、VL、V<sub>H</sub>HおよびV<sub>NAR</sub>からなる群より選択される(少なくとも)2つの単ドメインモノクローナル抗体から構成されるモノクローナル抗体コンストラクトである。リンカーは、好ましくはペプチドリナーの形態である。同様に、「scFv-単ドメインmAb」は、少なくとも1つの上記の単ドメイン抗体および1つの上記のscFv分子から構成されるモノクローナル抗体コンストラクトである。ここでも、リンカーは、好ましくはペプチドリナーの形態である。

10

#### 【0072】

本発明の抗体コンストラクトは、標的抗原およびCD3に結合するその機能に加えて、さらなる機能を有することも想定されている。この形式では、抗体コンストラクトは、標的抗原への結合を通じて標的細胞を標的化し、CD3への結合を通じて細胞傷害性T細胞の活性を媒介し、そしてさらなる機能、例えば、標識(蛍光等)、治療剤、例えば毒素または放射性核種等を提供する、三機能性または多機能性抗体コンストラクトである。

#### 【0073】

抗体コンストラクトの共有結合修飾もまた、本発明の範囲に含まれ、そしてそれは、常にではないが通常、翻訳後に行われる。例えば、抗体コンストラクトのいくつかのタイプの共有結合修飾は、抗体コンストラクトの特定のアミノ酸残基を、選択された側鎖またはNもしくは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によって、分子内に導入される。

20

#### 【0074】

システイニル残基は、最も一般的には、 $\gamma$ -ハロアセテート(および対応するアミン)、例えばクロロ酢酸またはクロロアセトアミドと反応し、カルボキシメチルまたはカルボキシアミドメチル誘導体を生じる。システイニル残基はまた、プロモトリフルオロアセトン、 $\gamma$ -プロモ-(5-イミドゾイル)プロピオン酸、リン酸クロロアセチル、N-アルキルマレイミド、3-ニトロ-2-ピリジルジスルフィド、メチル 2-ピリジルジスルフィド、p-クロロ水銀安息香酸、2-クロロ水銀-4-ニトロフェノールまたはクロロ-7-ニトロベンゾ-2-オキサ-1,3-ジアゾールとの反応によって誘導体化される。

30

#### 【0075】

ヒスチジル残基は、ヒスチジル側鎖に対して比較的特異的であるジエチルピロカーボネートとのpH 5.5~7.0での反応によって誘導体化される。パラ-プロモフェナシルプロミドもまた有用であり; この反応は、好ましくは、pH 6.0の0.1M カコジル酸ナトリウム中で行われる。リシニルおよびアミノ末端残基は、コハク酸または他のカルボン酸無水物と反応する。これらの剤による誘導体化は、リシニル残基の電荷を反転させる効果を有する。アルファ-アミノ含有残基を誘導体化する他の適当な試薬は、イミドエステル、例えばピコリンイミド酸メチル; ピリドキサルリン酸; ピリドキサル; クロロポロヒドリド; トリニトロベンゼンスルホン酸; O-メチルイソウレア; 2,4-ペンタンジオン; およびグリオキシレートとのトランスアミナーゼ触媒反応を含む。

40

#### 【0076】

アルギニル残基は、1つまたは複数の従来の試薬、特にフェニルグリオキサル、2,3-ブタンジオン、1,2-シクロヘキサジオンおよびニンヒドリンとの反応によって修飾される。アルギニン残基の誘導体化は、グアニジン官能基の高いpKaのためにこの反応がアルカリ条件下で行われることを必要とする。さらに、これらの試薬は、リジンの基およびアルギニンイプシロン-アミノ基と反応し得る。

#### 【0077】

チロシル残基の特定の修飾は、特に芳香族ジアゾニウム化合物またはテトラニトロメタ

50

ンとの反応によるチロシル残基へのスペクトル標識の導入のために、行われ得る。最も一般的には、N-アセチルイミジゾール (N-acetylimidazole) およびテトラニトロメタンが、それぞれ、O-アセチルチロシル種および3-ニトロ誘導体を形成するために使用される。チロシル残基は、放射免疫アッセイにおいて使用するための標識化タンパク質を調製するために、 $^{125}\text{I}$ または $^{131}\text{I}$ を用いてヨウ素添加され、上記のクロラミンT法が適している。

【0078】

カルボキシル側鎖基 (アスパルチルまたはグルタミル) は、カルボジイミド ( $\text{R}'\text{-N}=\text{C}=\text{N}-\text{R}'$ ) との反応によって選択的に修飾され、ここで、RおよびR'は任意で異なるアルキル基、例えば1-シクロヘキシル-3-(2-モルホリニル-4-エチル)カルボジイミドまたは1-エチル-3-(4-アゾニア-4,4-ジメチルペンチル)カルボジイミドである。さらに、アスパルチルおよびグルタミル残基は、アンモニウムイオンとの反応によってアスパラギニルおよびグルタミニル残基に変換される。

【0079】

二官能性の剤を用いる誘導体化は、様々な方法において使用するために本発明の抗体コンストラクトを水不溶性の支持マトリクスまたは表面に架橋するのに有用である。広く使用されている架橋剤は、例えば、1,1-ビス (ジアゾアセチル) -2-フェニルエタン、グルタルアルデヒド、N-ヒドロキシスクシンイミドエステル、例えば、4-アジドサリチル酸とのエステル、ジスクシンイミジルエステル、例えば3,3'-ジチオビス (スクシンイミジルプロピオネート) を含むホモ二官能性イミドエステル、および二官能性マレイミド、例えばビス-N-マレイミド-1,8-オクタンを含む。誘導体化剤、例えばメチル-3-[(p-アジドフェニル)ジチオ]プロピオイミデートは、光の存在下で架橋を形成することができる光活性化可能な中間体を生成する。あるいは、反応性水不溶性マトリクス、例えば臭化シアン活性化炭水化物ならびに米国特許第3,969,287号；同第3,691,016号；同第4,195,128号；同第4,247,642号；同第4,229,537号；および同第4,330,440号に記載される反応性基質が、タンパク質の固定化のために使用される。

【0080】

グルタミニルおよびアスパラギニル残基は、しばしば脱アミド化され、それぞれ対応するグルタミルおよびアスパルチル残基にされる。あるいは、これらの残基は、穏やかな酸性条件下で脱アミド化される。これらの残基のいずれの形態も、本発明の範囲に含まれる。

【0081】

他の修飾は、プロリンおよびリジンの水酸化、セリルまたはスレオニル残基のヒドロキシル基のリン酸化、リジン、アルギニンおよびヒスチジン側鎖の  $\alpha$ -アミノ基のメチル化 (T.E. Creighton, Proteins: Structure and Molecular Properties, W.H. Freeman & Co., San Francisco, 1983, pp.79-86)、N末端アミンのアセチル化ならびに任意のC末端カルボキシル基のアミド化を含む。

【0082】

本発明の範囲に含まれる抗体コンストラクトの別のタイプの共有結合修飾は、タンパク質のグリコシル化パターンの変更を含む。当技術分野で公知のように、グリコシル化パターンは、タンパク質の配列 (例えば、以下で議論される特定のグリコシル化アミノ酸残基の存在もしくは非存在) またはそのタンパク質を産生する宿主細胞もしくは生物の両方に依存し得る。特定の発現システムが、以下で議論されている。

【0083】

ポリペプチドのグリコシル化は、典型的に、N結合型またはO結合型のいずれかである。N結合型は、アスパラギン残基の側鎖への炭水化物部分の付加を表す。Xがプロリン以外の任意のアミノ酸である3ペプチド配列アスパラギン-X-セリンおよびアスパラギン-X-スレオニンは、アスパラギン側鎖への炭水化物部分の酵素付加における認識配列である。したがって、ポリペプチド中のこれらの3ペプチド配列のいずれかの存在は、潜在的なグリコシル化部位を形成する。O結合型グリコシル化は、ヒドロキシアミノ酸、最も一般的にはセリンまたはスレオニンへの糖N-アセチルガラクトサミン、ガラクトースまたはキシロー

10

20

30

40

50

スの1つの付加を表すが、5-ヒドロキシプロリンまたは5-ヒドロキシリジンも使用され得る。

【0084】

抗体コンストラクトへのグリコシル化部位の付加は、従来法により、(N結合型グリコシル化部位のための)上記の3ペプチド配列の1つまたは複数を含むようアミノ酸配列を変更することによって達成される。変更はまた、(O結合型グリコシル化部位のための)開始配列への1つまたは複数のセリンまたはスレオニン残基の付加または置換によって行われ得る。簡潔には、抗体コンストラクトのアミノ酸配列は、好ましくは、DNAレベルでの変化を通じて、特に所望のアミノ酸に翻訳されるコドンが生じるようポリペプチドをコードするDNAを予め選択された塩基で変異させることによって、変更される。

10

【0085】

抗体コンストラクト上の炭水化物部分の数を増やす別の手段は、そのタンパク質へのグリコシドの化学的または酵素的連結による。これらの手順は、NおよびO結合型グリコシル化のためのグリコシル化能力を有するタンパク質を宿主細胞において産生する必要がない点で有利である。使用される連結の様式に依存して、糖は、(a)アルギニンおよびヒスチジン、(b)遊離カルボキシル基、(c)遊離スルフヒドリル基、例えばシステインのそれら、(d)遊離ヒドロキシル基、例えばセリン、スレオニンもしくはヒドロキシプロリンのそれら、(e)芳香族残基、例えばフェニルアラニン、チロシンもしくはトリプトファンのそれら、または(f)グルタミンのアミド基に付加され得る。これらの方法は、WO 87/05330およびAplin and Wriston, 1981, CRC Crit. Rev. Biochem., pp.259-306に記載されている。

20

【0086】

出発抗体コンストラクト上に存在する炭水化物部分の除去は、化学的または酵素的に行われ得る。化学的脱グリコシル化は、化合物トリフルオロメタンスルホン酸または等価化合物へのタンパク質の暴露を必要とする。この処理は、ポリペプチドをインタクトな状態で維持しつつ、連結糖(N-アセチルグルコサミンまたはN-アセチルガラクトサミン)を除くほとんどまたはすべての糖を切断する。化学的脱グリコシル化は、Hakimuddin et al., 1987, Arch. Biochem. Biophys. 259:52によっておよびEdge et al., 1981, Anal. Biochem. 118:131によって記載されている。ポリペプチド上の炭水化物部分の酵素的切断は、Thotakura et al., 1987, Meth. Enzymol. 138:350に記載されるような様々なエンドおよびエキソグリコシダーゼの使用によって達成され得る。潜在的グリコシル化部位におけるグリコシル化は、Duskin et al., 1982, J. Biol. Chem. 257:3105によって記載されるような化合物ツニカマイシンの使用によって防止され得る。ツニカマイシンは、タンパク質-N-グリコシド連結の形成を阻止する。

30

【0087】

抗体コンストラクトの他の修飾も、本明細書で想定されている。例えば、抗体コンストラクトの別のタイプの共有結合修飾は、米国特許第4,640,835号；同第4,496,689号；同第4,301,144号；同第4,670,417号；同第4,791,192号または同第4,179,337号に示される様式での様々なポリオール、例えばポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコールもしくはポリオキシアルキレン、またはポリエチレングリコールとポリプロピレングリコールのコポリマーを含むがこれらに限定されない様々な非タンパク質性ポリマーへの抗体コンストラクトの連結を含む。加えて、当技術分野で公知のように、アミノ酸置換は、ポリマー、例えばPEGの付加を容易にするよう抗体コンストラクト内の様々な位置で行われ得る。

40

【0088】

いくつかの態様において、本発明の抗体コンストラクトの共有結合修飾は、1つまたは複数の標識の付加を含む。標識基は、潜在的な立体障害を減らすために、様々な長さのスペーサーアームを通じて抗体コンストラクトに連結される。タンパク質を標識する様々な方法が当技術分野で公知であり、本発明を実施する上で使用され得る。「標識」または「標識基」という用語は、任意の検出可能な標識を意味する。一般に、標識は、それらを検

50

出するアッセイに依存して様々なクラスに分類され、以下の例は：

- a) 放射性同位体または重同位体であり得る同位体標識、例えば、放射性同位体または放射性核種（例えば、 $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{89}\text{Zr}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 、 $^{99}\text{Tc}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ ）
- b) 磁気標識（例えば、磁気粒子）
- c) 酸化還元活性部分
- d) 光学色素（発色体、リン光体および蛍光体を含むがこれらに限定されない）、例えば、蛍光基（例えば、FITC、ローダミン、ランタニドリン光体）、化学発光基および「低分子」蛍光体またはタンパク質性蛍光体のいずれかであり得る蛍光体
- e) 酵素基（例えば、西洋ワサビペルオキシダーゼ、 $\alpha$ -ガラクトシダーゼ、ルシフェラーゼ、アルカリホスファターゼ）
- f) ビオチニル化基
- g) 2次レポーターによって認識される既定のポリペプチドエピトープ（例えば、ロイシンジッパー対配列、二次抗体の結合部位、金属結合ドメイン、エピトープタグ等）を含むがこれらに限定されない。

#### 【0089】

「蛍光標識」は、その固有の蛍光特性を通じて検出され得る任意の分子を意味する。適当な蛍光標識は、フルオレセイン、ローダミン、テトラメチルローダミン、エオシン、エリスロシン、クマリン、メチル-クマリン、ピレン、マラカイトグリーン、スチルベン、ルシファイエロー、カスケードブルー-J、テキサスレッド、IAEDANS、EDANS、BODIPY FL、LCレッド640、Cy 5、Cy 5.5、LCレッド705、オレゴングリーン、Alexa-Fluor色素（Alexa Fluor 350、Alexa Fluor 430、Alexa Fluor 488、Alexa Fluor 546、Alexa Fluor 568、Alexa Fluor 594、Alexa Fluor 633、Alexa Fluor 660、Alexa Fluor 680）、カスケードブルー、カスケードイエローおよびR-フィコエリトリン（PE）（Molecular Probes, Eugene, OR）、FITC、ローダミンおよびテキサスレッド（Pierce, Rockford, IL）、Cy5、Cy5.5、Cy7（Amersham Life Science, Pittsburgh, PA）を含むがこれらに限定されない。蛍光体を含む適当な光学色素は、Molecular Probes Handbook by Richard P. Hauglandに記載されている。

#### 【0090】

適当なタンパク質性蛍光標識はまた、レニラ（Renilla）、プチロサーカス（Ptilosarcus）またはエクオレア（Aequorea）種のGFP（Chalfie et al., 1994, Science 263:802-805）、EGFP（Clontech Laboratories, Inc., Genbankアクセッション番号U55762）を含む緑色蛍光タンパク質、青色蛍光タンパク質（BFP, Quantum Biotechnologies, Inc. 1801 de Maisonneuve Blvd. West, 8th Floor, Montreal, Quebec, Canada H3H 1J9; Stauber, 1998, Biotechniques 24:462-471; Heim et al., 1996, Curr. Biol. 6:178-182）、強化型黄色蛍光タンパク質（EYFP, Clontech Laboratories, Inc.）、ルシフェラーゼ（Ichiki et al., 1993, J. Immunol. 150:5408-5417）、 $\alpha$ -ガラクトシダーゼ（Nolan et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 85:2603-2607）およびレニラ（W092/15673、W095/07463、W098/14605、W098/26277、W099/49019、米国特許第5292658号、同第5418155号、同第5683888号、同第5741668号、同第5777079号、同第5804387号、同第5874304号、同第5876995号、同第5925558号）を含むがこれらに限定されない。

#### 【0091】

ロイシンジッパードメインは、それらが見い出されるタンパク質のオリゴマー化を促進するペプチドである。ロイシンジッパーは、当初、いくつかのDNA結合タンパク質において同定され（Landschulz et al., 1988, Science 240:1759）、そしてその後、様々な異なるタンパク質において見出されている。特に知られているロイシンジッパーは、二量体化または三量体化する天然に存在するペプチドおよびその誘導体である。可溶性オリゴマータンパク質を作製するのに適したロイシンジッパードメインの例は、PCT出願WO 94/10308に記載されており、肺サーファクタントタンパク質D（SPD）由来のロイシンジッパーがHoppe et al., 1994, FEBS Letters 344:191に記載されている。それに融合された異種タンパク質の安定的な三量体化を実現する修飾されたロイシンジッパーの使用は、Fanslow

10

20

30

40

50

et al., 1994, Semin. Immunol. 6:267-78に記載されている。1つのアプローチにおいて、ロイシンジッパーペプチドに融合された標的抗原抗体フラグメントまたは誘導体を含む組み換え融合タンパク質が、適当な宿主細胞において発現され、そして形成する可溶性オリゴマー標的抗原抗体フラグメントまたは誘導体が培養上清から回収される。

#### 【0092】

本発明の抗体コンストラクトはまた、例えばその分子の単離を助けるまたはその分子の適合された薬物動態プロフィールに関連する追加ドメインを含み得る。抗体コンストラクトの単離を助けるドメインは、単離方法、例えば単離用カラムにおいて捕捉され得るペプチドモチーフまたは二次的に導入される部分から選択され得る。そのような追加ドメインの非限定的な態様は、Mycタグ、HATタグ、HAタグ、TAPタグ、GSTタグ、キチン結合ドメイン（CBDタグ）、マルトース結合タンパク質（MBPタグ）、Flagタグ、Strepタグおよびその変種（例えば、StreptIIタグ）ならびにHisタグとして公知のペプチドモチーフを含む。同定されたCDRによって特徴づけられる本明細書に開示される抗体コンストラクトはすべて、その分子のアミノ酸配列中に、連続するHis残基、好ましくは6つのHis残基の反復として、一般に知られているHisタグドメインを含むことが好ましい。

#### 【0093】

T細胞またはTリンパ球は、細胞媒介免疫において中心的な役割を果たすリンパ球（それ自体、白血球のタイプである）のタイプである。T細胞には、各々異なる機能を有するいくつかのサブセットが存在する。T細胞は、その細胞表面上にT細胞受容体（TCR）が存在する点で他のリンパ球、例えばB細胞およびNK細胞と区別され得る。TCRは、主要組織適合遺伝子複合体（MHC）分子に結合した抗原の認識を担い、2つの異なるタンパク質鎖から構成される。T細胞の95%において、TCRは、アルファ（ ）およびベータ（ ）鎖からなる。TCRが抗原ペプチドおよびMHC（ペプチド/MHC複合体）と接触すると、Tリンパ球は、関連酵素、コレセプター、専用アダプター分子および活性化もしくは放出された転写因子によって媒介される一連の生化学的イベントを通じて活性化される。

#### 【0094】

CD3受容体複合体は、タンパク質複合体であり、4つの鎖から構成される。哺乳動物において、この複合体は、CD3（ガンマ）鎖、CD3（デルタ）鎖および2つのCD3（イプシロン）鎖を含む。これらの鎖は、T細胞受容体（TCR）およびいわゆる（ゼータ）鎖と会合してT細胞受容体CD3複合体を形成し、Tリンパ球において活性化シグナルを生成する。CD3（ガンマ）、CD3（デルタ）およびCD3（イプシロン）鎖は、単一の細胞外免疫グロブリンドメインを含む免疫グロブリンスーパーファミリーの高度に関連する細胞表面タンパク質である。CD3分子の細胞内尾部は、TCRのシグナル伝達能に必須である免疫受容体チロシンベース活性化モチーフ（immunoreceptor tyrosine-based activation motif）または略してITAMとして公知の単一の保存されたモチーフを含む。CD3イプシロン分子は、ヒトにおいて第11染色体に存在するCD3E遺伝子によってコードされるポリペプチドである。好ましいヒトCD3イプシロン細胞外ドメインの配列は、SEQ ID NO:610に示され、ヒトCD3イプシロン細胞外ドメインのアミノ酸残基1~27に対応する最も好ましいCD3結合エピートープは、SEQ ID NO:7で表される。

#### 【0095】

多特異性、少なくとも二重特異性抗体コンストラクトによるT細胞の動員を通じた標的細胞のリダイレクト溶解は、細胞溶解シナプスの形成ならびにパーフォリンおよびグランザイムの送達を伴う。関与するT細胞は、連続的な標的細胞溶解を行うことができ、ペプチド抗原のプロセッシングおよび提示またはクローン性T細胞の分化に干渉する免疫回避機構に影響されない；例えば、WO 2007/042261を参照のこと。

#### 【0096】

二重特異性抗体コンストラクトによって媒介される細胞傷害性は、様々な方法で測定することができる。エフェクター細胞は、例えば、刺激された濃縮（ヒト）CD8陽性T細胞または未刺激の（ヒト）末梢血単核細胞（PBMC）であり得る。標的細胞がマカク起源であるまたはマカク標的細胞抗原を発現するもしくはマカク標的細胞抗原でトランスフェクトさ



れている場合、エフェクター細胞もまた、マカク起源、例えばマカクT細胞株、例えば4119LnPxであるべきである。標的細胞は、標的細胞抗原、例えばヒトまたはマカク標的細胞抗原（の少なくとも細胞外ドメイン）を発現するものであるべきである。標的細胞は、標的細胞抗原、例えばヒトまたはマカク標的細胞抗原で安定的または一過的にトランスフェクトされた細胞株（例えば、CHO）であり得る。あるいは、標的細胞は、標的細胞抗原陽性天然発現細胞株、例えばヒト癌細胞株であり得る。通常、EC<sub>50</sub>値は、その細胞表面上により高レベルの標的細胞抗原を発現する標的細胞株に対してより低くなると考えられる。エフェクター 対 標的細胞（E:T）比は、通常、約10:1であるが、これは変更することもできる。二重特異性抗体コンストラクトの細胞傷害活性は、<sup>51</sup>クロム放出アッセイ（インキュベート時間約18時間）においてまたはFACSベースの細胞傷害性アッセイ（インキュベート時間約48時間）において測定することができる。アッセイのインキュベート時間（細胞傷害性反応）の変更も可能である。細胞傷害性を測定する他の方法は、当業者に周知であり、生物発光アッセイ、スルホローダミンB（SRB）アッセイ、WSTアッセイ、クローン形成アッセイおよびECIS技術を含む、MTTまたはMTSアッセイ、ATPベースのアッセイを含む。

#### 【0097】

本発明の二重特異性抗体コンストラクトによって媒介される細胞傷害活性は、好ましくは、細胞ベースの細胞傷害性アッセイにおいて測定される。それは、最大半量効果濃度（ベースラインと最大の間の中間の細胞傷害性反応を誘導する抗体コンストラクトの濃度）に対応するEC<sub>50</sub> 値によって表される。好ましくは、二重特異性抗体コンストラクトのEC<sub>50</sub> 値は、20.000 pg/ml、より好ましくは 5000 pg/ml、さらにより好ましくは 1000 pg/ml、さらにより好ましくは 500 pg/ml、さらにより好ましくは 350 pg/ml、さらにより好ましくは 250 pg/ml、さらにより好ましくは 100 pg/ml、さらにより好ましくは 50 pg/ml、さらにより好ましくは 10 pg/ml、そして最も好ましくは 5 pg/mlである。

#### 【0098】

上記の与えられた任意のEC<sub>50</sub> 値が、例えば添付の実施例に記載される方法に沿って、細胞ベースの細胞傷害性アッセイの示されたシナリオのいずれか1つと組み合わせられ得る。例えば、（ヒト）CD8陽性T細胞またはマカクT細胞株がエフェクター細胞として使用される場合、標的細胞抗原 / CD3二重特異性抗体コンストラクトのEC<sub>50</sub> 値は、好ましくは 1000 pg/ml、より好ましくは 500 pg/ml、さらにより好ましくは 250 pg/ml、さらにより好ましくは 100 pg/ml、さらにより好ましくは 50 pg/ml、さらにより好ましくは 10 pg/mlおよび最も好ましくは 5 pg/mlである。このアッセイにおいて標的細胞が標的細胞抗原でトランスフェクトされた（ヒトまたはマカク）細胞、例えばCHO細胞である場合、標的細胞抗原 / CD3二重特異性抗体コンストラクトのEC<sub>50</sub> 値は、好ましくは 150 pg/ml、より好ましくは 100 pg/ml、さらにより好ましくは 50 pg/ml、さらにより好ましくは 30 pg/ml、さらにより好ましくは 10 pg/mlおよび最も好ましくは 5 pg/mlである。標的細胞が標的細胞抗原の陽性天然発現細胞株である場合、EC<sub>50</sub> 値は、好ましくは 350 pg/ml、より好ましくは 250 pg/ml、さらにより好ましくは 200 pg/ml、さらにより好ましくは 100 pg/ml、さらにより好ましくは 150 pg/ml、さらにより好ましくは 100 pg/mlおよび最も好ましくは 50 pg/mlまたはそれより低い値である。（ヒト）PBMCがエフェクター細胞として使用される場合、標的細胞抗原 / CD3二重特異性抗体コンストラクトのEC<sub>50</sub> 値は、好ましくは 1000 pg/ml、より好ましくは 750 pg/ml、より好ましくは 500 pg/ml、さらにより好ましくは 350 pg/ml、さらにより好ましくは 250 pg/ml、さらにより好ましくは 100 pg/mlおよび最も好ましくは 50 pg/mlまたはそれより低い値である。

#### 【0099】

好ましくは、本発明の二重特異性抗体コンストラクトは、標的細胞抗原陰性細胞、例えばCHO細胞の溶解を誘導 / 媒介しないまたは本質的に溶解を誘導 / 媒介しない。「溶解を誘導しない」、「本質的に溶解を誘導しない」、「溶解を媒介しない」または「本質的に溶解を媒介しない」という用語は、標的細胞抗原陽性細胞株の溶解を100%として、本発

10

20

30

40

50

明の抗体コンストラクトが標的細胞抗原陰性細胞の30%を超える溶解を誘導または媒介せず、好ましくは20%を超えず、より好ましくは10%を超えず、特に好ましくは9%、8%、7%、6%または5%を超えないことを意味する。これは通常、500 nMまでの抗体コンストラクトの濃度に適用される。当業者は、さらなる労力なしに細胞溶解を測定する方法を知っている。さらに、本明細書は、細胞溶解を測定する方法の具体的な手引きを教示している。

#### 【0100】

個々の二重特異性抗体コンストラクトの単量体アイソフォームと二量体アイソフォームの間の細胞傷害活性の差は、「効力ギャップ」と称される。この効力ギャップは、例えば、その分子の単量体形態の $EC_{50}$ 値と二量体形態の $EC_{50}$ 値の間の比として算出され得る。本発明の二重特異性抗体コンストラクトの効力ギャップは、好ましくは 5、より好ましくは 4、さらにより好ましくは 3、さらにより好ましくは 2そして最も好ましくは 1である。

#### 【0101】

本発明の抗体コンストラクトの第1および/または第2の（または任意のさらなる）結合ドメインは、好ましくは、霊長類の哺乳類目のメンバーについて種間特異的である。種間特異的CD3結合ドメインは、例えば、WO 2008/119567に記載されている。1つの態様にしたが、第1および/または第2の結合ドメインは、それぞれ、標的細胞抗原およびヒトCD3への結合に加えて、新世界霊長類（例えば、コモンマーモセット、ワタボウシタマリンまたはコモンリスザル）、旧世界霊長類（例えば、ヒヒおよびマカク）、テナガザルおよび非ヒトのヒト亜科動物を含む（がこれらに限定されない）霊長類の標的細胞抗原/CD3にも結合するであろう。

#### 【0102】

本発明の1つの局面において、第1の結合ドメインは、ヒトCDH19（SEQ ID NO:611）に結合し、さらにマカクCDH19、例えばカニクイザル（*Macaca fascicularis*）のCDH19（SEQ ID NO:612）に結合する。マカクCDH19に対する第1の結合ドメインの親和性は、好ましくは 15 nM、より好ましくは 10 nM、さらにより好ましくは 5 nM、さらにより好ましくは 1 nM、さらにより好ましくは 0.5 nM、さらにより好ましくは 0.1 nM、最も好ましくは 0.05 nMであり、0.01 nMでさえある。

#### 【0103】

好ましくは、その特異的なマカク対ヒト標的抗原、例えばマカクCDH19対ヒトCDH19 [ma CDH19:huCDH19] への結合における本発明にしたがう抗体コンストラクトの親和性ギャップは、0.1~10の間、より好ましくは0.2~5の間、さらにより好ましくは0.3~2.5の間、さらにより好ましくは0.4~2の間、最も好ましくは0.5~1の間である。

#### 【0104】

本発明の抗体コンストラクトのさらなる態様において、抗体コンストラクトは、

(a) アミノ酸配列

**QRFVTGHFGGLYPANG** (SEQ ID NO: 2)

を含むN末端のFcRn結合ペプチドおよびアミノ酸配列

**QRFCTGHFGGLHPCNG** (SEQ ID NO: 5)

を含むC末端のFcRn結合ペプチド；

(b) アミノ酸配列

**QRFVTGHFGGLYPANG** (SEQ ID NO: 2)

を含むN末端のFcRn結合ペプチドおよびアミノ酸配列

**QRFVTGHFGGLHPANG** (SEQ ID NO: 3)

を含むC末端のFcRn結合ペプチド；

(c) アミノ酸配列

**QRFVTGHFGGLHPANG** (SEQ ID NO: 3)

を含むN末端のFcRn結合ペプチドおよびアミノ酸配列

**QRFCTGHFGGLHPCNG** (SEQ ID NO: 5)

を含むC末端のFcRn結合ペプチド；

(d) アミノ酸配列

**QRFVTGHFGGLHPANG (SEQ ID NO: 3)**

を含むN末端のFcRn結合ペプチドおよびアミノ酸配列

**QRFVTGHFGGLHPANG (SEQ ID NO: 3)**

を含むC末端のFcRn結合ペプチド；、

(e) アミノ酸配列

**QRFCTGHFGGLHPCNG (SEQ ID NO: 5)**

を含むN末端のFcRn結合ペプチドおよびアミノ酸配列

**QRFVTGHFGGLYPANG (SEQ ID NO: 2)**

を含むC末端のFcRn結合ペプチド；ならびに

(f) アミノ酸配列

**QRFCTGHFGGLHPCNG (SEQ ID NO: 5)**

を含むN末端のFcRn結合ペプチドおよびアミノ酸配列

**QRFVTGHFGGLHPANG (SEQ ID NO: 3)**

を含むC末端のFcRn結合ペプチド

からなる群より選択されるN末端のFcRn結合ペプチドおよびC末端のFcRn結合ペプチドを含む。

【0105】

実施例1に示されるデータから明らかなように、驚くべきことに、環状ペプチド、すなわち、cysループを含むペプチドは、一方では、例えば細胞培養下での産生（上流産生基準）および二重特異性単鎖コンストラクトの単離（下流産生基準）にとって重要であることが見出された。他方、この実施例は、タンパク質鎖内でのそのような環状ペプチドの位置が二重特異性単鎖コンストラクトの製造および単離にとって重要であることを示している。そのコンストラクトのN末端およびC末端のFcRn結合ペプチドの特定の組み合わせを含む本発明の二重特異性単鎖抗体コンストラクトは、好ましい組織分布特性を有しつつ、それらの産業的に受け入れられる上流および下流産生基準を維持している抗体コンストラクトの製造を可能にする。

【0106】

本発明の抗体コンストラクトのさらなる態様において、FcRn結合ペプチドは、ペプチドリンカーを通じて抗体コンストラクトに連結される。ペプチドリンカーが、(GGGS)<sub>n</sub> (SEQ ID NO: 6)<sub>n</sub>のアミノ酸配列を有し、「n」が1~5の範囲の整数であることが好ましい。整数「n」が1~3の整数であることがさらに好ましく、最も好ましくは「n」は1または2である。

【0107】

本発明の1つの態様において、コンストラクトは、血清アルブミンに結合するさらなるドメインを含む。特に好ましいアルブミン結合ドメインは、例えば、配列

**RDWDFDVFGGGTPVGG (SEQ ID NO: 609)**

を有するペプチドである。しかし、直鎖状構造を有しcysループのような構造を含まないアルブミンに結合するドメインが、本発明の抗体コンストラクトにおけるそのような付加的なcysループが産生の問題に関連する可能性があるため、好ましい。

【0108】

また、本発明の抗体コンストラクトの1つの態様において、標的細胞表面抗原は、腫瘍抗原である。この腫瘍抗原は、CDH19（カドヘリン19）、MSLN（メソテリン、巨核球増強因子（megakaryocyte-potentiating factor）[MPF]とも呼ばれる）、DLL3、FLT3（FMS関連チロシンキナーゼ3、幹細胞チロシンキナーゼ1 [STK1] またはFLK2とも呼ばれる）、CD33（シアル酸結合免疫グロブリン様レクチン3 [SIGLEC3]）としても公知である）、CD20（Bリンパ球表面抗原B1 [B1] またはMS4A1としても公知である）またはEGFRvIIIからなる群より選択されることが好ましい。

【0109】

10

20

30

40

50

本発明の抗体コンストラクトの1つの態様において、第2の結合ドメインは、ヒトおよびコモンマーモセット (*Callithrix jacchus*)、ワタボウシタマリン (*Saguinus oedipus*) またはコモンリスザル (*Saimiri sciureus*) CD3 鎖のエピトープに結合し、該エピトープがSEQ ID NO:7 (ヒト)、SEQ ID NO:8 (コモンマーモセット)、SEQ ID NO:9 (ワタボウシタマリン) およびSEQ ID NO:10 (コモンリスザル) からなる群に含まれるアミノ酸配列の一部でありかつ少なくともアミノ酸配列Gln-Asp-Gly-Asn-Glu (SEQ ID NO:11) を含む。コモンマーモセットおよびワタボウシタマリンは、両方ともマーモセット (*Callitrichidae*) 科に属する新世界霊長類であり、コモンリスザルは、オマキザル (*Cebidae*) 科に属する新世界霊長類である。

【 0 1 1 0 】

10

1つの態様において、第2の結合ドメインは、

- (a) SEQ ID NO:12 ~ 14で示されるCDR-L1 ~ L3およびSEQ ID NO:15 ~ 17で示されるCDR-H1 ~ H3 ;
- (b) SEQ ID NO:24 ~ 26で示されるCDR-L1 ~ L3およびSEQ ID NO:27 ~ 29で示されるCDR-H1 ~ H3 ;
- (c) SEQ ID NO:36 ~ 38で示されるCDR-L1 ~ L3およびSEQ ID NO:39 ~ 41で示されるCDR-H1 ~ H3 ;
- (d) SEQ ID NO:48 ~ 50で示されるCDR-L1 ~ L3およびSEQ ID NO:51 ~ 53で示されるCDR-H1 ~ H3 ;
- (e) SEQ ID NO:60 ~ 62で示されるCDR-L1 ~ L3およびSEQ ID NO:63 ~ 65で示されるCDR-H1 ~ H3 ;
- (f) SEQ ID NO:72 ~ 74で示されるCDR-L1 ~ L3およびSEQ ID NO:75 ~ 77で示されるCDR-H1 ~ H3 ;
- (g) SEQ ID NO:84 ~ 86で示されるCDR-L1 ~ L3およびSEQ ID NO:87 ~ 89で示されるCDR-H1 ~ H3 ;
- (h) SEQ ID NO:96 ~ 98で示されるCDR-L1 ~ L3およびSEQ ID NO:99 ~ 101で示されるCDR-H1 ~ H3 ;
- (i) SEQ ID NO:108 ~ 110で示されるCDR-L1 ~ L3およびSEQ ID NO:111 ~ 113で示されるCDR-H1 ~ H3 ;
- (j) SEQ ID NO:120 ~ 122で示されるCDR-L1 ~ L3およびSEQ ID NO:123 ~ 125で示されるCDR-H1 ~ H3 ;
- (k) SEQ ID NO:616 ~ 618で示されるCDR-L1 ~ L3およびSEQ ID NO:613 ~ 615で示されるCDR-H1 ~ H3 ;
- (l) SEQ ID NO:626 ~ 628で示されるCDR-L1 ~ L3およびSEQ ID NO:623 ~ 625で示されるCDR-H1 ~ H3 ;
- (m) SEQ ID NO:636 ~ 638で示されるCDR-L1 ~ L3およびSEQ ID NO:633 ~ 635で示されるCDR-H1 ~ H3 ;
- (n) SEQ ID NO:646 ~ 648で示されるCDR-L1 ~ L3およびSEQ ID NO:643 ~ 645で示されるCDR-H1 ~ H3 ;
- (o) SEQ ID NO:656 ~ 658で示されるCDR-L1 ~ L3およびSEQ ID NO:653 ~ 655で示されるCDR-H1 ~ H3 ;
- (p) SEQ ID NO:666 ~ 668で示されるCDR-L1 ~ L3およびSEQ ID NO:663 ~ 665で示されるCDR-H1 ~ H3 ;
- (q) SEQ ID NO:676 ~ 678で示されるCDR-L1 ~ L3およびSEQ ID NO:673 ~ 675で示されるCDR-H1 ~ H3 ; ならびに
- (r) SEQ ID NO:686 ~ 688で示されるCDR-L1 ~ L3およびSEQ ID NO:683 ~ 685で示されるCDR-H1 ~ H3

20

30

40

からなる群より選択されるCDR-L1 ~ L3を有するVL領域およびCDR-H1 ~ H3を有するVH領域を含む。

【 0 1 1 1 】

50

1つの態様において、第2の結合ドメインは、

- (a) SEQ ID NO:18で示されるVH鎖およびSEQ ID NO:20で示されるVL鎖；
  - (b) SEQ ID NO:30で示されるVH鎖およびSEQ ID NO:32で示されるVL鎖；
  - (c) SEQ ID NO:42で示されるVH鎖およびSEQ ID NO:44で示されるVL鎖；
  - (d) SEQ ID NO:54で示されるVH鎖およびSEQ ID NO:56で示されるVL鎖；
  - (e) SEQ ID NO:66で示されるVH鎖およびSEQ ID NO:68で示されるVL鎖；
  - (f) SEQ ID NO:78で示されるVH鎖およびSEQ ID NO:80で示されるVL鎖；
  - (g) SEQ ID NO:90で示されるVH鎖およびSEQ ID NO:92で示されるVL鎖；
  - (h) SEQ ID NO:102で示されるVH鎖およびSEQ ID NO:104で示されるVL鎖；
  - (i) SEQ ID NO:114で示されるVH鎖およびSEQ ID NO:116で示されるVL鎖；
  - (j) SEQ ID NO:126で示されるVH鎖およびSEQ ID NO:128で示されるVL鎖；
  - (k) SEQ ID NO:619で示されるVH鎖およびSEQ ID NO:620で示されるVL鎖；
  - (l) SEQ ID NO:629で示されるVH鎖およびSEQ ID NO:630で示されるVL鎖；
  - (m) SEQ ID NO:639で示されるVH鎖およびSEQ ID NO:640で示されるVL鎖；
  - (n) SEQ ID NO:649で示されるVH鎖およびSEQ ID NO:650で示されるVL鎖；
  - (o) SEQ ID NO:659で示されるVH鎖およびSEQ ID NO:660で示されるVL鎖；
  - (p) SEQ ID NO:669で示されるVH鎖およびSEQ ID NO:670で示されるVL鎖；
  - (q) SEQ ID NO:679で示されるVH鎖およびSEQ ID NO:680で示されるVL鎖；ならびに
  - (r) SEQ ID NO:689で示されるVH鎖およびSEQ ID NO:690で示されるVL鎖
- からなる群より選択されるVH鎖およびVL鎖の対を含む。

10

20

#### 【0112】

また、本発明の抗体コンストラクトの1つの態様において、第2の結合ドメインは、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:130、SEQ ID NO:621、SEQ ID NO:631、SEQ ID NO:641、SEQ ID NO:651、SEQ ID NO:661、SEQ ID NO:671、SEQ ID NO:681またはSEQ ID NO:691に示されるアミノ酸配列を含む。

#### 【0113】

本発明の抗体コンストラクトの好ましい態様において、ドメインは、N末端からC末端に向かって以下のように配置される：

(SEQ ID NO:1を含むFcRn結合ペプチド) - (第1の結合ドメインのVH鎖) - (第1の結合ドメインのVL鎖) - (第2の結合ドメインのVH鎖) - (第2の結合ドメインのVL鎖) - (SEQ ID NO:4を含むFcRn結合ペプチド)

30

または

(SEQ ID NO:4を含むFcRn結合ペプチド) - (第1の結合ドメインのVH鎖) - (第1の結合ドメインのVL鎖) - (第2の結合ドメインのVH鎖) - (第2の結合ドメインのVL鎖) - (SEQ ID NO:1を含むFcRn結合ペプチド)。

#### 【0114】

本明細書に記載される抗体コンストラクトのアミノ酸配列修飾もまた想定される。例えば、それが抗体コンストラクトの結合親和性および/または他の生物学的特性を改善することが望まれる場合がある。抗体コンストラクトのアミノ酸配列変種は、抗体コンストラクトの核酸に適切なヌクレオチド変化を導入することによってまたはペプチド合成によって調製される。以下に記載されるアミノ酸配列修飾のすべてが、未修飾の親分子の所望の生物学的活性（標的細胞抗原およびCD3に結合する活性）を依然として保持している抗体コンストラクトを生成するはずである。

40

#### 【0115】

「アミノ酸」または「アミノ酸残基」という用語は、典型的に、その当技術分野で認められている定義を有するアミノ酸、例えば、アラニン（AlaまたはA）；アルギニン（ArgまたはR）；アスパラギン（AsnまたはN）；アスパラギン酸（AspまたはD）；システイン（CysまたはC）；グルタミン（GlnまたはQ）；グルタミン酸（GluまたはE）；グリシン（GlyまたはG）；ヒスチジン（HisまたはH）；イソロイシン（IleまたはI）；ロイシン（Leu

50

またはL) ; リジン (LysまたはK) ; メチオニン (MetまたはM) ; フェニルアラニン (PheまたはF) ; プロリン (ProまたはP) ; セリン (SerまたはS) ; スレオニン (ThrまたはT) ; トリプトファン (TrpまたはW) ; チロシン (TyrまたはY) ; およびバリン (ValまたはV) からなる群より選択されるアミノ酸を表すが、望ましい場合は修飾、合成または希少アミノ酸も使用され得る。一般に、アミノ酸は、非極性側鎖 (例えば、Ala、Cys、He、Leu、Met、Phe、Pro、Val) ; 負荷電側鎖 (例えば、Asp、Glu) ; 正荷電側鎖 (例えば、Arg、His、Lys) ; または非荷電極性側鎖 (例えば、Asn、Cys、Gln、Gly、His、Met、Phe、Ser、Thr、TrpおよびTyr) を有する点でグループ化され得る。

【0116】

アミノ酸修飾は、例えば、抗体コンストラクトのアミノ酸配列からの欠失、および/または抗体コンストラクトのアミノ酸配列への挿入、および/または抗体コンストラクトのアミノ酸配列内の残基の置換を含む。最終コンストラクトが所望の特徴を保持している限り、最終コンストラクトに達するために欠失、挿入および置換の任意の組み合わせが行われる。アミノ酸変化、例えばグリコシル化部位の数または位置の変化はまた、抗体コンストラクトの翻訳後プロセスを変更し得る。

【0117】

例えば、1、2、3、4、5または6個のアミノ酸が各CDRにおいて挿入または欠失され得 (当然、それらの長さに依存して)、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20または25個のアミノ酸が各FRにおいて挿入または欠失され得る。好ましくは、アミノ酸配列の挿入は、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10残基から100またはそれ以上の残基を含むポリペプチドまでの長さの範囲のアミノおよび/またはカルボキシル末端融合、ならびに単一または複数のアミノ酸残基の配列内挿入を含む。本発明の抗体コンストラクトの挿入変種は、抗体コンストラクトのN末端もしくはC末端の酵素への融合または抗体コンストラクトの血清半減期を増加させるポリペプチドへの融合を含む。

【0118】

置換変異における最大の関心対象の部位は、重鎖および/または軽鎖のCDR、特に超可変領域を含むが、重鎖および/または軽鎖におけるFRの変更もまた想定される。置換は好ましくは、本明細書に記載される保存的置換である。好ましくは、CDRまたはFRの長さに依存して、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のアミノ酸がCDRにおいて置換され得、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20または25個のアミノ酸がフレームワーク領域 (FR) において置換され得る。例えば、CDR配列が6個のアミノ酸を含む場合、これらのアミノ酸のうちの1、2または3個が置換されることが想定される。同様に、CDR配列が15個のアミノ酸を含む場合、これらのアミノ酸のうちの1、2、3、4、5または6個が置換されることが想定される。

【0119】

変異に好ましい位置である抗体コンストラクトの特定の残基または領域の同定に有用な方法は、Science, 244: 1081-1085 (1989)においてCunninghamおよびWellsによって記載された「アラニンスキャン変異誘発」と呼ばれるものである。この方法では、抗体コンストラクト内の残基または標的残基群が同定され (例えば、荷電残基、例えばarg、asp、his、lysおよびglu)、そしてエピトープに対するそのアミノ酸の相互作用に影響を与える中性または負荷電アミノ酸 (最も好ましくは、アラニンまたはポリアラニン) で置き換えられる。

【0120】

この置換に対して機能的感受性を示すアミノ酸位置は、次いで、その置換部位にまたは置換部位のためにさらなるまたはその他の変異を導入することによって厳選される。このように、アミノ酸配列変種を導入する部位または領域は予め決定されるが、変異の性質自体は予め決定される必要はない。例えば、所定部位における変異の働きを分析または最適化するため、アラニンスキャンまたは無作為変異誘発が標的のコドンまたは領域において行われ、そして発現される抗体コンストラクトの変種が所望の活性の最適な組み合わせについてスクリーニングされる。既知の配列を有するDNA内の既定部位において置換変異を

行う技術は周知であり、例えば、M13プライマー変異誘発およびPCR変異誘発がある。変異体のスクリーニングは、例えばCDH19結合などの抗原結合活性のアッセイを用いて行われる。

【0121】

一般に、重鎖および/または軽鎖のCDRの1つもしくは複数またはすべてにおいてアミノ酸が置換される場合、それによって得られる「置換された」配列が「当初の」CDR配列と少なくとも60%同一であることが好ましく、より好ましくは65%、さらにより好ましくは70%、特に好ましくは75%、特に好ましくは80%である。これは、それがどの程度「置換された」配列と同一であるのかがCDRの長さに依存することを意味する。例えば、5個のアミノ酸を有するCDRは、少なくとも1つの置換されたアミノ酸を有するために、好ましくはその置換されたアミノ酸配列と少なくとも80%同一である。したがって、抗体コンストラクトのCDRは、それらの置換された配列に対して異なる程度の同一性を有し得る、例えば、CDRL1は80%を有し得、CDRL3は90%を有し得る。

10

【0122】

好ましい置換（または置き換え）は、保存的置換である。しかし、抗体コンストラクトが第1の結合ドメインを通じて標的細胞抗原に結合し第2の結合ドメインを通じてCD3イブシロンに結合する能力を保持している限りおよび/またはそのCDRがそのように置換される配列に対して同一性を有している（「当初」のCDR配列に対して少なくとも60%、より好ましくは65%、さらにより好ましくは70%、特に好ましくは75%、特に好ましくは80%同一である）限り、任意の置換（非保存的置換または以下の表1に列挙される「例示的な置換」の1つもしくは複数を含む）が想定されている。

20

【0123】

保存的置換は、表1の「好ましい置換」という見出しの下に示されている。そのような置換が生物学的活性を変化させる場合、表Aで「例示的な置換」として挙げられたまたはアミノ酸クラスに関連して以下にさらに記載されるようなより実質的な変更が導入され得、そしてその産物が所望の特性についてスクリーニングされ得る。

【0124】

（表A）アミノ酸置換

当初	例示的な置換	好ましい置換
Ala (A)	val, leu, ile	val
Arg (R)	lys, gln, asn	lys
Asn (N)	gln, his, asp, lys, arg	gln
Asp (D)	glu, asn	glu
Cys (C)	ser, ala	ser
Gln (Q)	asn, glu	asn
Glu (E)	asp, gln	asp
Gly (G)	Ala	ala
His (H)	asn, gln, lys, arg	arg
Ile (I)	leu, val, met, ala, phe	leu
Leu (L)	ノルロイシン, ile, val, met, ala	ile
Lys (K)	arg, gln, asn	arg
Met (M)	leu, phe, ile	leu
Phe (F)	leu, val, ile, ala, tyr	tyr
Pro (P)	Ala	ala
Ser (S)	Thr	thr
Thr (T)	Ser	ser
Trp (W)	tyr, phe	tyr
Tyr (Y)	trp, phe, thr, ser	phe
Val (V)	ile, leu, met, phe, ala	leu

## 【 0 1 2 5 】

本発明の抗体コンストラクトの生物学的特性の実質的修飾は、(a)置換領域のポリペプチド骨格の構造、例えばシートもしくはらせん立体構造、(b)標的部位における分子の電荷もしくは疎水性、または(c)側鎖のかさ高さ、の維持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って達成される。天然に存在する残基は、共通の側鎖特性に基づくグループ：(1)疎水性：ノルロイシン、met、ala、val、leu、ile；(2)中性親水性：cys、ser、thr；(3)酸性：asp、glu；(4)塩基性：asn、gin、his、lys、arg；(5)鎖の配向性に影響する残基：gly、pro；および(6)芳香族：trp、tyr、phe、に分類される。

## 【 0 1 2 6 】

非保存的置換は、これらのクラスのうちの1つのメンバーから別のクラスのメンバーへの交換を伴うものであろう。抗体コンストラクトの適切な立体構造の維持に関与しない任意のシステイン残基は、その分子の酸化安定性を改善し異常な架橋を防ぐために、通常セリンで置換され得る。逆に、システイン結合は、その安定性（特にその抗体が抗体フラグメント、例えばFvフラグメントである場合）を改善するために抗体に添加され得る。

## 【 0 1 2 7 】

アミノ酸配列に関して、配列同一性および/または類似性は、Smith and Waterman, 1981, Adv. Appl. Math. 2:482の部分配列同一性アルゴリズム、Needleman and Wunsch, 1970, J. Mol. Biol. 48:443の配列同一性アラインメントアルゴリズム、Pearson and Lipman, 1988, Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 85:2444の類似性検索法、これらのアルゴリズムのコンピュータによる実行（Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group, 575 Science Drive, Madison, Wis.のGAP、BESTFIT、FASTAおよびTFASTA）、D



evereux et al., 1984, Nucl. Acid Res. 12:387-395により記載された、好ましくはデフォルト設定を使用するBest Fit配列プログラムを含むがこれらに限定されない当技術分野で公知の標準的技術を使用することによってまたは目視によって決定される。好ましくは、パーセント同一性は、以下のパラメータに基づきFastDBによって計算される：ミスマッチペナルティー 1；ギャップペナルティー 1；ギャップサイズペナルティー 0.33；および接続ペナルティー（joining penalty）30、"Current Methods in Sequence Comparison and Analysis", Macromolecule Sequencing and Synthesis, Selected Methods and Applications, pp 127-149 (1988), Alan R. Liss, Inc。

【0128】

有用なアルゴリズムの例はPILEUPである。PILEUPは、プログレッシブ、ペアワイズなアラインメントを使用して関連配列群から複数の配列アラインメントを生成する。それはまた、アラインメントを生成するために使用されたクラスター化関係を示すツリーをプロットすることができる。PILEUPは、Feng & Doolittle, 1987, J. Mol. Evol. 35:351-360のプログレッシブアラインメント法の簡易版を使用する；この方法はHiggins and Sharp, 1989, CABIOS 5:151-153により記載されたものに類似する。有用なPILEUPパラメータは、デフォルトギャップウェイト 3.00、デフォルトギャップ長ウェイト 0.10およびウェイトドエンドギャップ（weighted end gap）を含む。

【0129】

有用なアルゴリズムの別の例は、Altschul et al., 1990, J. Mol. Biol. 215:403-410；Altschul et al., 1997, Nucleic Acids Res. 25:3389-3402；およびKarin et al., 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90:5873-5787に記載されるBLASTアルゴリズムである。特に有用なBLASTプログラムは、Altschul et al., 1996, Methods in Enzymology 266:460-480から得られたWU-BLAST-2プログラムである。WU-BLAST-2は、いくつかの検索パラメータを使用し、その大部分はデフォルト値に設定される。調整可能なパラメータは、以下の値に設定される：オーバーラップスパン=1、オーバーラップフラクション=0.125、ワードしきい値（T）=11。HSP SおよびHSP S2パラメータは動的な値であり、個々の配列の組成および関心対象の配列を検索する特定のデータベースの組成に依存してプログラム自体によって決定されるが；この値は感度を高めるために調節され得る。

【0130】

さらなる有用なアルゴリズムは、Altschul et al., 1993, Nucl. Acids Res. 25:3389-3402によって報告されたギャップドBLASTである。ギャップドBLASTは、BLOSUM-62置換スコアを使用し；しきい値Tパラメータは9に設定され；ギャップなし伸長をもたらすツェット法は、ギャップ長kに10+kのコストをかけ；Xuは16に設定され、そしてXgはデータベース検索段階では40におよびアルゴリズムの出力段階では67に設定される。ギャップありアラインメントは、約22ビットに相当するスコアによってもたらされる。

【0131】

一般に、個々の変種CDR間のアミノ酸相同性、類似性または同一性は、本明細書に示される配列に対して少なくとも60%であり、より典型的には相同性または同一性が少なくとも65%または70%に増加することが好ましく、より好ましくは少なくとも75%または80%、さらにより好ましくは少なくとも85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%およびほぼ100%である。同様の様式で、本明細書で特定される結合タンパク質の核酸配列に関する「パーセント（%）核酸配列同一性」は、抗体コンストラクトのコード配列内のヌクレオチド残基と同一である候補配列内のヌクレオチド残基の百分率と定義される。特定の方法は、オーバーラップスパンおよびオーバーラップフラクションがそれぞれ1および0.125に設定されたデフォルトパラメータに設定されたWU-BLAST-2のBLASTNモジュールを利用する。

【0132】

一般に、個々の変種CDRをコードするヌクレオチド配列と本明細書に示されるヌクレオチド配列の間の核酸配列相同性、類似性または同一性は、少なくとも60%であり、より典型的には相同性または同一性が少なくとも60%、65%、70%、75%、80%、81%、82%、

10

20

30

40

50

83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%およびほぼ100%に増加することが好ましい。したがって、「変種CDR」は、本発明の親CDRに対して指定された相同性、類似性または同一性を有するものであり、かつ親CDRの特異性および/または活性の少なくとも65%、70%、75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%を含むがこれらに限定されない生物学的機能を共有している。

【0133】

本発明の二重特異性抗体コンストラクトが治療効果または抗腫瘍活性を示すことがさらに想定される。これは、例えば、以下の進行段階のヒト腫瘍異種移植モデルの実施例に開示される研究において評価され得る。

10

【0134】

研究第1日目に、 $5 \times 10^6$ 細胞のヒト標的細胞抗原陽性癌細胞株を、メスNOD/SCIDマウスの右背側面に皮下注射する。平均腫瘍容積が約 $100\text{mm}^3$ に達したときに、インビトロで拡張したヒトCD3陽性T細胞を、この動物の腹腔への約 $2 \times 10^7$ 細胞の注射によりマウスに移植する。ピヒクル対照グループ1のマウスにはエフェクター細胞を与えず、腫瘍成長に対するT細胞単独の影響をモニタリングするためのピヒクル対照グループ2（エフェクター細胞を与える）と共に比較のための未移植対照として使用する。抗体処置は、平均腫瘍容積が約 $200\text{mm}^3$ に達したときに開始する。処置開始日における各処置グループの平均腫瘍サイズは、任意の他のグループと統計的に相違しないはずである（分散分析）。マウスを、0.5 mg/kg/日の標的細胞抗原/CD3 二重特異性抗体コンストラクトを用いて、約15~20日間の静脈内ボラス注射により処置する。研究中、腫瘍はカリパスによって測定し、進行は腫瘍容積（TV）のグループ間比較によって評価する。腫瘍成長阻害T/C [%] は、 $T/C\% = 100 \times (\text{分析グループのTV中央値}) / (\text{対照グループ2のTV中央値})$ としてTVを計算することによって決定する。

20

【0135】

当業者は、この研究の特定のパラメータ、例えば、注射する腫瘍細胞の数、注射部位、移植するヒトT細胞の数、投与する二重特異性抗体コンストラクトの量およびタイムラインを変更しつつまたは適合させつつ、なおも有意義かつ再現性のある結果に到達する方法に通じている。好ましくは、腫瘍成長阻害T/C [%] は 70もしくは 60であり、より好ましくは 50もしくは 40であり、さらにより好ましくは 30もしくは 20であり、最も好ましくは 10もしくは 5であり、または 2.5でさえある。

30

【0136】

1つの態様において、本発明の二重特異性抗体コンストラクトは、標準的な研究スケールの条件下で、例えば、標準的な二段階精製方法において、高い単量体収量を示す。好ましくは、本発明にしたがう抗体コンストラクトの単量体収量は、0.25 mg/L上清、より好ましくは 0.5 mg/L、さらにより好ましくは 1 mg/L、最も好ましくは 3 mg/L上清である。

【0137】

同様に、この抗体コンストラクトの二量体抗体コンストラクトアイソフォームの収量および単量体率（すなわち、単量体：（単量体+二量体））が決定され得る。単量体および二量体抗体コンストラクトの生産性および算出される単量体率は、例えば、ローラーボトル中での標準化された研究スケールでの産生からの培養上清のSEC精製工程において取得され得る。1つの態様において、抗体コンストラクトの単量体率は、80%、より好ましくは 85%、さらにより好ましくは 90%、最も好ましくは 95%である。

40

【0138】

さらなる態様において、本発明にしたがう抗体コンストラクトのヒト生殖系列に対する同一性の比率は、70%または 75%、より好ましくは 80%または 85%、さらにより好ましくは 90%、最も好ましくは 95%である。ヒト抗体生殖系列遺伝子産物に対する同一性は、治療タンパク質が処置中に患者内でその薬物に対する免疫応答を誘発する危険

50

を減らすために重要な特徴であると考えられる。HwangおよびFoote ("Immunogenicity of engineered antibodies"; Methods 36 (2005) 3-10) は、薬物抗体コンストラクトの非ヒト部分の減少が処置中に患者内で抗薬物抗体を誘導する危険を減らすことを実証している。膨大な数の臨床的に評価された抗体薬および各々の免疫原性データを比較することによって、抗体のV領域のヒト化が、非変更非ヒトV領域を有する抗体（平均で患者の23.59%）よりもそのタンパク質を低免疫原性にする（平均で患者の5.1%）傾向が示される。したがって抗体コンストラクトの形態のV領域ベースのタンパク質治療にとって、ヒト配列に対するより高度の同一性が望ましい。この生殖系列同一性を決定する目的で、VLのV領域が、Vector NTIソフトウェアを用いてヒト生殖系列VセグメントおよびJセグメントのアミノ酸配列（<http://vbase.mrc-cpe.cam.ac.uk/>）とアラインメントされ得、そしてアミノ酸配列が、同一アミノ酸残基をVLの総アミノ酸残基数で割ることによって百分率で計算され得る。VHセグメントについても、VH CDR3がその高い多様性および既存のヒト生殖系列VH CDR3アラインメントパートナーの欠如に起因して除外され得ることを除いて同じことが行われ得る（<http://vbase.mrc-cpe.cam.ac.uk/>）。次いで、ヒト抗体生殖系列遺伝子に対する配列同一性を増加させるために組み換え技術が使用され得る。

#### 【0139】

1つの態様において、抗体コンストラクトは、5の好ましい血漿安定性（血漿非存在下でのEC50に対する血漿存在下でのEC50の比）を有し、より好ましくは4、さらにより好ましくは3、最も好ましくは2である。抗体コンストラクトの血漿安定性は、コンストラクトをヒト血漿中、37℃で24時間インキュベートし、その後51クロム放出細胞傷害性アッセイにおいてEC50を決定することによって試験され得る。細胞傷害性アッセイにおいてエフェクター細胞は、濃縮ヒトCD8陽性T細胞で刺激され得る。標的細胞は、例えばヒト標的細胞抗原でトランスフェクトされたCHO細胞であり得る。エフェクター対標的細胞（E:T）比は、10:1が選択され得る。この目的で使用されるヒト血漿プールは、EDTAコーティングされたシリンジによって回収された健常ドナーの血液から得られる。細胞成分が遠心分離によって除去され、上部血漿相が回収され、その後プールされる。対照として、抗体コンストラクトが、細胞傷害性アッセイの直前にRPMI-1640培地で希釈される。血漿安定性は、EC50（対照）に対するEC50（血漿インキュベート後）の比として計算される。

#### 【0140】

本発明の抗体コンストラクトの単量体から二量体への変換率は、低いことが好ましい。変換率は、異なる条件下で測定され得、高性能サイズ排除クロマトグラフィーによって分析され得る。例えば、抗体コンストラクトの単量体アイソフォームのインキュベートは、インキュベーター内、37℃で7日間、例えば100 µg/mlまたは250 µg/mlの濃度で行われ得る。これらの条件下で、本発明の抗体コンストラクトは、5%の二量体率を示すことが好ましく、より好ましくは4%、さらにより好ましくは3%、さらにより好ましくは2.5%、さらにより好ましくは2%、さらにより好ましくは1.5%、最も好ましくは1%である。

#### 【0141】

本発明の二重特異性抗体コンストラクトが多数回の凍結/解凍サイクル後に非常に低い二量体変換率で存在することも好ましい。例えば、抗体コンストラクトの単量体は、例えばSEC泳動緩衝液中、250 µg/mlの濃度に調節され、3回の凍結/解凍サイクル（-80℃で30分間の凍結、その後室温で30分間の解凍）に供され、その後二量体抗体コンストラクトに変換された初期単量体抗体コンストラクトの百分率を決定するために高性能SECに供される。好ましくは、二重特異性抗体コンストラクトの二量体率は、例えば3回の凍結/解凍サイクル後に5%であり、より好ましくは4%、さらにより好ましくは3%、さらにより好ましくは2.5%、さらにより好ましくは2%、さらにより好ましくは1.5%、最も好ましくは1%である。

#### 【0142】

本発明の二重特異性抗体コンストラクトは、好ましくは、60℃を超える融解温度の良好な熱安定性を示す。このパラメータは、以下のようにして決定され得る：抗体コンストラ

10

20

30

40

50

クトの固有の生物物理学的タンパク質安定性を決定するため、融解温度曲線を示差走査熱量測定 (DSC) により決定する。これらの実験は、MicroCal LLC (Northampton, MA, U.S.A) VP-DSCデバイスを用いて行う。抗体コンストラクトを含むサンプルのエネルギー取り込みを、配合緩衝液のみを含むサンプルとの比較で、20 から90 まで記録する。抗体コンストラクトを、例えばSEC泳動緩衝液中、終濃度250  $\mu\text{g/ml}$ に調節する。それぞれの融解曲線の記録のために、サンプルの全体温度を段階的に上昇させる。各温度Tで、サンプルおよび配合緩衝液参照のエネルギー取り込みを記録する。サンプルから参照を差し引いたエネルギー取り込み $C_p$  (kcal/mole/ ) の差を、それぞれの温度に対してプロットする。融解温度は、エネルギー取り込みが最初に最大となる温度と定義される。

【0143】

さらなる態様において、本発明にしたがう抗体コンストラクトは、酸性pH下で安定である。非生理学的pH、例えばpH 5.5 (例えば、カチオン交換クロマトグラフィーを実行するのに必要とされるpH) 下で抗体コンストラクトがより大きな耐性を示すほど、充填されたタンパク質の総量に対するイオン交換カラムから溶出する抗体コンストラクトの回収率が高くなる。pH 5.5下でのイオン (例えば、カチオン) 交換カラムからの抗体コンストラクトの回収率は、好ましくは 30%、より好ましくは 40%、より好ましくは 50%、さらにより好ましくは 60%、さらにより好ましくは 70%、さらにより好ましくは 80%、最も好ましくは 90%である。

【0144】

代替の態様において、本発明は、本発明の抗体コンストラクトをコードするポリヌクレオチドを提供する。

【0145】

ポリヌクレオチドは、鎖内で共有結合により結合された13個またはそれ以上のヌクレオチド単量体から構成されるバイオポリマーである。DNA (例えば、cDNA) およびRNA (例えば、mRNA) は、異なる生物学的機能を有するポリヌクレオチドの例である。ヌクレオチドは、DNAまたはRNAの様な核酸分子の単量体またはサブユニットとして機能する有機分子である。核酸分子またはポリヌクレオチドは、二本鎖および一本鎖、直線状および環状であり得る。それは、好ましくは、好ましくは宿主細胞内に含まれるベクター内に含まれる。宿主細胞は、例えば、本発明のベクターまたはポリヌクレオチドを用いた形質転換またはトランスフェクション後に、抗体コンストラクトを発現することができる。その目的のために、ポリヌクレオチドまたは核酸分子は、制御配列に機能的に連結される。

【0146】

遺伝子コードは、遺伝物質 (核酸) 内に暗号化されている情報をタンパク質に翻訳するルール集である。生物の細胞における生物学的解釈は、アミノ酸を運搬し、mRNAに一度に3つのヌクレオチドを読み取らせるtRNA分子を用いて、mRNAによって指定される順にアミノ酸を連結するリボソームによって達成される。このコードは、どのアミノ酸がタンパク質合成の間に次に付加されるかをコドンと呼ばれるこれらの3ヌクレオチドの配列がどのように指定するかを定義する。いくつかの例外があるが、核酸配列内の3ヌクレオチドコドンは、1つのアミノ酸を指定する。大部分の遺伝子が正確に同一のコードによって暗号化されているため、この特定のコードはしばしばカノニカルまたは標準的な遺伝子コードと称される。遺伝子コードは特定の暗号化領域のタンパク質配列を決定し、他のゲノム領域はいつどこでこれらのタンパク質が産生されるかに影響し得る。

【0147】

さらに、本発明は、本発明のポリヌクレオチド/核酸分子を含むベクターを提供する。

【0148】

ベクターは、(外来) 遺伝物質を細胞内に運搬するためのビヒクルとして使用される核酸分子である。「ベクター」という用語は、プラスミド、ウイルス、コスミドおよび人工染色体を含むがこれらに制限されない。一般に、工学ベクターは、複製起点、マルチクローニング部位および選択マーカーを含む。ベクター自体は、一般に、インサート (導入遺伝子) およびベクターの「骨格」の役割をするより大きな配列を含むヌクレオチド配列、

通常DNA配列である。最近のベクターは、導入遺伝子インサートおよび骨格に加えて追加の特徴：プロモーター、遺伝子マーカー、抗生物質耐性、レポーター遺伝子、標的化配列、タンパク質精製タグを含み得る。発現ベクター（発現コンストラクト）と呼ばれるベクターは特に、標的細胞において導入遺伝子を発現させるためのものであり、一般に、制御配列を有する。

#### 【0149】

「制御配列」という用語は、機能的に連結されたコード配列を特定の宿主生物において発現させるのに必要なDNA配列を表す。原核生物に適した制御配列は、例えば、プロモーター、場合によりオペレーター配列およびリボソーム結合部位を含む。真核生物細胞は、プロモーター、ポリアデニル化シグナルおよびエンハンサーを利用することが公知である。

10

#### 【0150】

核酸は、それが別の核酸配列との機能的関係の下に置かれている場合、「機能的に連結」されている。例えば、プレ配列もしくは分泌リーダーのためのDNAがポリペプチドのためのDNAに機能的に連結されているのは、それがポリペプチドの分泌に関与するプレタンパク質として発現される場合であり；プロモーターもしくはエンハンサーがコード配列に機能的に連結されているのは、それがその配列の転写に影響する場合であり；またはリボソーム結合部位がコード配列に機能的に連結されているのは、それが翻訳を促進するように配置される場合である。一般に、「機能的に連結」は、連結されるDNA配列が連続していること、および、分泌リーダーの場合は、連続しかつリーディングフェーズ内にあることを意味する。しかし、エンハンサーは、連続している必要がない。連結は、都合の良い制限部位でのライゲーションによって達成される。そのような部位が存在しない場合、従来の実務にしたがい、合成性のオリゴヌクレオチドアダプターまたはリンカーが使用される。

20

#### 【0151】

「トランスフェクション」は、核酸分子またはポリヌクレオチド（ベクターを含む）を意図的に標的細胞に導入する方法である。この用語は、ほとんどの場合、真核生物細胞における非ウイルス的方法のために使用される。形質導入は、しばしば、核酸分子またはポリヌクレオチドのウイルスを介した移入を表すために使用される。動物細胞のトランスフェクションは、典型的に、物質の取り込みを可能にする、細胞膜における一過的な孔または「穴」の開口を伴う。トランスフェクションは、リン酸カルシウムを用いて、エレクトロポレーションによって、細胞スクイー징（cell squeezing）によってまたはカチオン性脂質とその物質を混合して、細胞膜と融合しそれらの内部の荷物を届けるリボソームを作製することによって行われ得る。

30

#### 【0152】

「形質転換」という用語は、細菌への、また、植物細胞を含む非動物真核生物細胞への核酸分子またはポリヌクレオチド（ベクターを含む）の非ウイルス的移入を表すために使用される。形質転換は、したがって、細胞膜を通じたその周囲からの直接的取り込みおよびその後の外因性遺伝子物質（核酸分子）の組み込みから生じる細菌または非動物真核生物細胞の遺伝的変更である。形質転換は、人為的手段によって行われ得る。形質転換を行うために、細胞または細菌は、飢餓および細胞密度等の環境条件に対する時限的応答として起こり得るコンピテントな状態でなければならない。

40

#### 【0153】

さらに、本発明は、本発明のポリヌクレオチド/核酸分子または本発明のベクターで形質転換またはトランスフェクトされた宿主細胞を提供する。

#### 【0154】

本明細書で使用される場合、「宿主細胞」または「レシピエント細胞」という用語は、本発明の抗体コンストラクトをコードするベクター、外因性核酸分子およびポリヌクレオチドのレシピエントであり得るもしくはレシピエントであった任意の個々の細胞もしくは細胞培養物、ならびに/またはその抗体コンストラクトのレシピエントを含むことが意図

50

されている。細胞へのそれぞれの物質の導入は、形質転換、トランスフェクション等によって行われる。「宿主細胞」という用語はまた、単一細胞の子孫または潜在的子孫を含むことも意図されている。後続世代では、自然発生的、偶発的もしくは意図的な変異のいずれかに起因してまたは環境的影響に起因して、一定の変化が生じ得るため、そのような子孫は、実際には、その親細胞と（形態学的にまたはゲノムもしくは総DNA相補体に関して）完全に同一ではないかもしれないが、そうであったとしてもそれは本明細書で使用されるこの用語の範囲に含まれる。適当な宿主細胞は、原核生物または真核生物細胞を含み、また細菌、酵母細胞、真菌細胞、植物細胞および動物細胞、例えば昆虫細胞および哺乳動物細胞、例えばマウス、ラット、マカクまたはヒトを含むがこれらに限定されない。

#### 【0155】

本発明の抗体コンストラクトは、細菌において産生され得る。発現後、本発明の抗体コンストラクトは、可溶性画分において大腸菌細胞ペーストから単離され、そして例えば親和性クロマトグラフィーおよび/またはサイズ排除を通じて精製され得る。最終精製は、例えばCHO細胞において発現させた抗体を精製するための方法と同様に行われ得る。

#### 【0156】

原核生物に加えて、真核微生物、例えば糸状菌または酵母が、本発明の抗体コンストラクトに適したクローニングまたは発現宿主である。出芽酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) または一般パン酵母は、下等真核宿主微生物の中で最も一般的に使用されている。しかし、多くの他の属、種および株が一般に利用可能であり、かつ本発明において有用である、例えば、分裂酵母 (*Schizosaccharomyces pombe*)、クルイベロマイセス (*Kluyveromyces*) 宿主、例えば *K. ラクチス* (*K. lactis*)、*K. フラジリス* (*K. fragilis*) (ATCC 12424)、*K. ブルガリクス* (*K. bulgaricus*) (ATCC 16045)、*K. ウィッカラムイ* (*K. wickerhamii*) (ATCC 24178)、*K. ウォルチイ* (*K. waltii*) (ATCC 56500)、*K. ドロソフィラルム* (*K. drosophilum*) (ATCC 36906)、*K. サーモトレランス* (*K. thermotolerans*) および *K. マルキシアヌス* (*K. marxianus*) ; ヤロウイア (*Yarrowia*) (EP 402 226) ; ピキア・パストリス (*Pichia pastoris*) (EP 183 070) ; カンジダ (*Candida*) ; トリコダーマ・リーシア (*Trichoderma reesia*) (EP 244 234) ; ニューロスボラ・クラッサ (*Neurospora crassa*) ; シュワンニオミセス (*Schwanniomyces*)、例えばシュワンニオミセス・オクシデンタリス (*Schwanniomyces occidentalis*) ; ならびに糸状菌、例えばニューロスボラ、ペニシラム (*Penicillium*)、トリポクラジウム (*Tolypocladium*) およびアスペルギルス (*Aspergillus*) 宿主、例えば *A. ニデュランス* (*A. nidulans*) および *A. ニガー* (*A. niger*) 。

#### 【0157】

本発明のグリコシル化抗体コンストラクトの発現に適した宿主細胞は、多細胞生物から得られる。無脊椎動物細胞の例は、植物および昆虫細胞を含む。多くのバキュロウイルス株および変種ならびにヨトウガ (*Spodoptera frugiperda*) (毛虫)、ネッタイシマカ (*Aedes aegypti*) (蚊)、ヒトスジシマカ (*Aedes albopictus*) (蚊)、キイロショウジョウバエ (*Drosophila melanogaster*) (ショウジョウバエ) およびカイコ (*Bombyx mori*) 等の宿主由来の対応する許容される昆虫宿主細胞が同定されている。トランスフェクションのための様々なウイルス株、例えばオートグラフ・カリフォルニカ (*Autographa californica*) NPVのL-1変種およびカイコNPVのBm-5株、が公的に入手可能であり、そのようなウイルスが、本発明にしたがい本明細書においてウイルスとして、特にヨトウガ細胞のトランスフェクションのために、使用され得る。

#### 【0158】

綿、トウモロコシ、ジャガイモ、ダイズ、ベチュニア、トマト、シロイヌナズナおよびタバコの植物細胞培養物もまた、宿主として使用され得る。植物細胞培養物におけるタンパク質の産生に有用なクローニングおよび発現ベクターは当業者に公知である。例えば、Hiatt et al., Nature (1989) 342: 76-78、Owen et al. (1992) Bio/Technology 10: 790-794、Artsaenko et al. (1995) The Plant J 8: 745-750およびFecker et al. (1996) Plant Mol Biol 32: 979-986を参照のこと。

10

20

30

40

50

## 【 0 1 5 9 】

しかし、脊椎動物細胞に対する関心が最も高く、培養（組織培養）下での脊椎動物細胞の繁殖は慣用手順となっている。有用な哺乳動物宿主細胞株の例は、SV40によって形質転換されたサル腎臓CV1株（COS-7、ATCC CRL 1651）；ヒト胎児腎臓株（293または懸濁培養下での成長のためにサブクローニングされた293細胞、Graham et al., J. Gen Virol. 36 : 59 (1977)）；ベビーハムスター腎臓細胞（BHK、ATCC CCL 10）；チャイニーズハムスター卵巣細胞 / -DHFR（CHO、Urlaub et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77: 4216 (1980)）；マウスセルトリ細胞（TM4、Mather, Biol. Reprod. 23: 243-251 (1980)）；サル腎臓細胞（CV1 ATCC CCL 70）；アフリカミドリザル腎臓細胞（VERO-76、ATCC CRL 1587）；ヒト子宮頸癌細胞（HELA、ATCC CCL 2）；イヌ腎臓細胞（MDCK、ATCC CCL 34）；パ  
10 ッファローラット肝臓細胞（BRL 3A、ATCC CRL 1442）；ヒト肺細胞（W138、ATCC CCL 75）；ヒト肝臓細胞（Hep G2、1413 8065）；マウス乳腺腫瘍（MMT 060562、ATCC CCL5 1）；TRI細胞（Mather et al., Annals N. Y Acad. Sci. (1982) 383: 44-68）；MRC 5細胞；FS4細胞；およびヒトヘパトーマ株（Hep G2）である。

## 【 0 1 6 0 】

本発明はまた、本発明の抗体コンストラクトの発現を可能にする条件下で本発明の宿主細胞を培養する工程、および産生された抗体コンストラクトを培養物から回収する工程を含む、本発明の抗体コンストラクトの製造のための方法を提供する。

## 【 0 1 6 1 】

本明細書で使用される場合、「培養」という用語は、培地中での適切な条件下での細胞のインピット維持、分化、成長、増殖および／または繁殖を表す。「発現」という用語は、転写、転写後修飾、翻訳、翻訳後修飾および分泌を含むがこれらに限定されない、本発明の抗体コンストラクトの製造に關与する任意の工程を含む。  
20

## 【 0 1 6 2 】

組み換え技術を用いる場合、抗体コンストラクトは、ペリプラズム間隙で細胞内産生され得、または培地に直接分泌され得る。抗体コンストラクトが細胞内産生される場合、最初の工程として、宿主細胞または溶解した断片のいずれかの粒状の残骸が、例えば遠心分離または限外ろ過によって除去される。Carter et al., Bio/Technology 10: 163-167 (1992)は、大腸菌のペリプラズム間隙に分泌された抗体を単離する手順を記載している。簡潔に説明すると、細胞ペーストを、酢酸ナトリウム（pH 3.5）、EDTAおよびフッ化フェニ  
30 ルメチルスルホニル（PMSF）の存在下で約30分間かけて解凍する。細胞の残骸は、遠心分離によって除去され得る。抗体が培地中に分泌される場合、通常最初に、そのような発現システムの上清が、市販のタンパク質濃縮フィルター、例えばAmiconまたはMillipore Pellicon限外ろ過ユニットを用いて濃縮される。プロテアーゼ阻害剤、例えばPMSFは、タンパク質分解を阻害するために、上記の工程のいずれかにおいて含められ得、そして抗生物質は、外来混入体の成長を防ぐために、含められ得る。

## 【 0 1 6 3 】

宿主細胞から調製された本発明の抗体コンストラクトは、例えば、ヒドロキシアパタイトクロマトグラフィー、ゲル電気泳動、透析および親和性クロマトグラフィーを用いて回収または精製され得る。他のタンパク質精製技術、例えばイオン交換カラム上での分画、  
40 エタノール沈降、逆相HPLC、シリカ上でのクロマトグラフィー、ヘパリンSEPHAROSE（商標）上でのクロマトグラフィー、アニオンまたはカチオン交換樹脂（例えば、ポリアスパラギン酸カラム）上でのクロマトグラフィー、クロマトフォーカシング、SDS-PAGEおよび硫酸アンモニウム沈降もまた、回収される抗体に依存して利用可能である。本発明の抗体コンストラクトがCH3ドメインを含む場合、Bakerbond ABX樹脂（J. T. Baker, Phillipsburg, NJ）が精製に有用である。

## 【 0 1 6 4 】

親和性クロマトグラフィーが、好ましい精製技術である。親和性リガンドを付加するマトリクスは、アガロースであることが最も多いが、他のマトリクスも利用可能である。機械的に安定なマトリクス、例えばコントロールドポアガラスまたはポリ（スチレンジビニ  
50

ル)ベンゼンは、アガロースを用いて達成することができるよりも速い流速および短い処理時間を実現する。

【0165】

親和性クロマトグラフィーが、好ましい精製技術である。親和性リガンドを付加するマトリクスは、アガロースであることが最も多いが、他のマトリクスも利用可能である。機械的に安定なマトリクス、例えばコントロールドポアガラスまたはポリ(スチレンジビニル)ベンゼンは、アガロースを用いて達成することができるよりも速い流速および短い処理時間を実現する。

【0166】

代替の態様において、本発明は、本発明の抗体コンストラクトまたは本発明の方法にしたがい製造された抗体コンストラクトを含む、薬学的組成物を提供する。

10

【0167】

1つの態様は、増殖性疾患、腫瘍性疾患、ウイルス性疾患または免疫学的障害から選択される疾患の予防、処置または改善における使用のための、本発明の抗体コンストラクトまたは本発明の方法にしたがい製造された抗体コンストラクトに関する。

【0168】

本明細書に記載される配合物は、それを必要とする患者において本明細書に記載される病理学的な医学的状態を処置、改善および/または予防する薬学的組成物として有用である。「処置」という用語は、治療的処置および予防または抑止手段の両方を表す。処置は、疾患、疾患の症状または疾患の素因を治癒する(cure)、治癒する(heal)、軽減する、解放する、変化させる、修復する、改善する(ameliorate)、改善する(improve)またはそれに影響を与える目的での、疾患/障害、疾患/障害の症状または疾患/障害の素因を有する患者の身体、単離された組織または細胞に対する配合物の適用または投与を含む。

20

【0169】

本明細書で使用される「改善(amelioration)」という用語は、それを必要とする対象への本発明にしたがう抗体コンストラクトの投与による、患者の疾患状態の任意の改善(improvement)を表す。そのような改善はまた、患者の疾患の進行の鈍化または停止として見られることもある。本明細書で使用される「予防」という用語は、それを必要とする対象への本発明にしたがう抗体コンストラクトの投与による、患者における本明細書で詳

30

【0170】

「疾患」という用語は、本明細書に記載される抗体コンストラクトまたは薬学的組成物を用いた処置から利益を得るであろう任意の状態を表す。これは、哺乳動物を問題の疾患にかかりやすくさせる病理学的状態を含む、慢性および急性の障害または疾患を含む。

【0171】

さらに、本発明は、それを必要とする対象に本発明の抗体コンストラクトまたは本発明の方法にしたがい製造された抗体コンストラクトを投与する工程を含む、増殖性疾患、腫瘍性疾患、ウイルス性疾患または免疫学的障害の処置または改善のための方法を提供する。

40

【0172】

「必要とする対象」または「処置を必要とする」対象という用語は、すでにその障害を有する対象およびその障害を予防したい対象を含む。必要とする対象または「患者」は、予防的または治療的のいずれかの処置を受けるヒトおよび他の哺乳動物対象を含む。

【0173】

本発明の抗体コンストラクトは、通常、特に、バイオアベイラビリティおよび持続性の範囲で、特定の投与経路および投与方法のために、特定の投与用量および投与頻度のために、特定の疾患の特定の処置のために設計されるであろう。組成物は、好ましくは、その投与部位にとって許容可能な濃度で配合される。

【0174】

50



配合物および組成物は、したがって、本発明にしたがい、任意の適当な投与経路による送達のために設計され得る。本発明との関係で、投与経路は、

- ・局所経路（例えば、皮膚、吸入、鼻、眼、耳（auricular/aural）、腔、粘膜）
- ・腸経路（例えば、経口、胃腸、舌下、唇下、口腔、直腸）および
- ・非経口経路（例えば、静脈内、動脈内、骨内、筋内、脳内、脳室内、硬膜外、くも膜下、皮下、腹腔内、羊膜外、関節内、心臓内、皮内、病巣内、子宮内、膀胱内、硝子体内、経皮、鼻内、経粘膜、滑液嚢内、管腔内）

を含むがこれらに限定されない。

#### 【0175】

本発明の薬学的組成物および抗体コンストラクトは特に、例えば注射、例えばボーラス注射による、または注入、例えば連続注入による、非経口投与、例えば皮下または静脈内送達に有用である。薬学的組成物は、医療デバイスを用いて投与され得る。薬学的組成物を投与するための医療デバイスの例は、米国特許第4,475,196号；同第4,439,196号；同第4,447,224号；同第4,447,233号；同第4,486,194号；同第4,487,603号；同第4,596,556号；同第4,790,824号；同第4,941,880号；同第5,064,413号；同第5,312,335号；同第5,312,335号；同第5,383,851号；および同第5,399,163号に記載されている。

#### 【0176】

特に、本発明は、適当な組成物の中断のない投与を提供する。非限定的な例として、中断のないまたは実質的に中断のない、すなわち連続的な投与は、患者体内への治療剤の流入を計量する患者が装着する小型ポンプシステムによって行われ得る。本発明の抗体コンストラクトを含む薬学的組成物は、このポンプシステムを用いることによって投与され得る。そのようなポンプシステムは概ね当技術分野で公知であり、一般には注入される治療剤を含むカートリッジの定期的交換が必要である。そのようなポンプシステムにおいてカートリッジを交換する際、それ以外では中断されない患者体内への治療剤の流入の一時的な中断が生じ得る。そのような場合であっても、カートリッジ交換前の投与フェーズとカートリッジ交換後の投与フェーズは、本発明の薬学的手段および方法の両方の意味で、依然としてそのような治療剤の「中断のない」投与を構成するとみなされるであろう。

#### 【0177】

本発明の抗体コンストラクトの連続的なまたは中断のない投与は、流体をリザーバから送り出すための流体送出機構および送出機構を作動させるための作動機構を含む、流体送達デバイスまたは小型ポンプシステムによる静脈内または皮下投与であり得る。皮下投与用のポンプシステムは、患者の皮膚に突き入り適当な組成物を患者体内に送達するための針またはカニューレを含み得る。このポンプシステムは、静脈、動脈または血管に関係なく、ポンプシステムと患者の皮膚が直接接触するよう患者の皮膚に直接固定または装着され得る。ポンプシステムは、患者の皮膚に24時間～数日間装着され得る。ポンプシステムは、少量のリザーバを有する小サイズのものであり得る。非限定的な例として、投与される適当な薬学的組成物のリザーバの容量は、0.1～50mlの間であり得る。

#### 【0178】

連続的な投与はまた、皮膚に装着され一定間隔で交換されるパッチによる経皮投与であり得る。当業者は、この目的に適した薬物送達のためのパッチシステムに精通している。経皮投与は、第1の使用済みパッチの交換が、新しい第2のパッチを例えば第1の使用済みパッチのすぐ隣の皮膚表面にかつ第1の使用済みパッチの除去直前に設置するのと同時に達成され得る利点があるために、中断のない投与に特に適していることに注目されたい。流れの中断または動力源喪失の問題は生じない。

#### 【0179】

薬学的組成物が凍結乾燥される場合、凍結乾燥された物質はまず、投与の前に適当な液体で再構成される。凍結乾燥された物質は、例えば注射用静菌水（BWF）、生理学的食塩水、リン酸緩衝生理食塩水（PBS）または凍結乾燥の前にタンパク質が入っていたのと同じ配合物で再構成され得る。

#### 【0180】

10

20

30

40

50

本発明の組成物は、例えば漸増用量の本明細書に記載される種間特異性を示す本発明の抗体コンストラクトを非チンパンジー霊長類、例えばマカク、に投与する用量増加研究によって決定され得る適当な用量で対象に投与され得る。上記のように、本明細書に記載される種間特異性を示す本発明の抗体コンストラクトは、非チンパンジー霊長類における前臨床試験においておよびヒトにおける薬物として同一の形態で利用できる利点がある。投薬レジメンは、担当医および臨床的要因によって決定されるであろう。医学分野で周知のように、ある1人の患者に対する用量は、その患者のサイズ、体の表面積、年齢、投与される個々の化合物、性別、投与時間および経路、全般的健康状態ならびに同時に投与される他の薬物を含む、多くの要因に依存する。

#### 【0181】

「有効用量 (effective dose)」または「有効用量 (effective dosage)」という用語は、所望の効果を達成するまたは少なくとも部分的に達成するのに十分な量と定義される。「治療有効用量」という用語は、疾患にすでに罹患している患者において疾患およびその合併症を治癒するまたは少なくとも部分的に抑止するのに十分な量と定義される。この用途で効果的な用量は、処置される状態（適応）、送達される抗体コンストラクト、治療の内容および目的、疾患の重篤度、治療歴、患者の病歴および治療剤に対する応答、投与経路、サイズ（体重、体表面積もしくは臓器サイズ）ならびに / または患者の状態（年齢および全般的健康状態）、ならびに患者自身の免疫系の全般的状態に依存するであろう。適当な用量は、最適な治療効果を得るために一度にまたは一連の投与として患者に投与され得るよう、担当医の判断にしたがい調節され得る。

#### 【0182】

典型的な用量は、上記の要因に依存して、約0.1  $\mu\text{g/kg}$  ~ 30  $\text{mg/kg}$  またはそれ以上の範囲であり得る。特定の態様において、用量は、1.0  $\mu\text{g/kg}$  ~ 約20  $\text{mg/kg}$ 、任意で10  $\mu\text{g/kg}$  ~ 約10  $\text{mg/kg}$  または100  $\mu\text{g/kg}$  ~ 約5  $\text{mg/kg}$  の範囲であり得る。

#### 【0183】

治療有効量の本発明の抗体コンストラクトは、好ましくは、疾患症状の重篤度を低下させ、無疾患症状期の頻度もしくは期間を増加させ、または疾患の苦痛に起因する障害もしくは無力を防止する。標的細胞抗原発現腫瘍の処置のために、治療有効量の本発明の抗体コンストラクト、例えば抗標的細胞抗原/抗CD3抗体コンストラクトは、好ましくは、細胞成長または腫瘍成長を未処置患者と比較して少なくとも約20%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%または少なくとも約90%阻害する。腫瘍成長を阻害する化合物の能力は、ヒト腫瘍における効能を予測する動物モデルにおいて評価され得る。

#### 【0184】

薬学的組成物は、1回の治療としてまたは必要な場合は追加の治療、例えば抗癌治療、例えば他のタンパク質性および非タンパク質性薬物と組み合わせて投与され得る。これらの薬物は、本明細書で定義される本発明の抗体コンストラクトを含む組成物と共に同時に投与され得または抗体コンストラクトの投与前もしくは投与後に時間的に定義された間隔および用量で別々に投与され得る。

#### 【0185】

本明細書で使用される「有効かつ非毒性用量」という用語は、大きな毒性作用を生じさせずまたは本質的に生じさせずに病理学的細胞の枯渇、腫瘍の除去、腫瘍の縮退または疾患の安定化をもたらすのに十分高い、本発明の抗体コンストラクトの許容可能な用量を表す。そのような有効かつ非毒性用量は、例えば当技術分野で記載されている用量増加研究によって決定され得、そしてそれは重篤な有害副事象を誘導する用量以下とされるべきである（用量制限毒性、DLT）。

#### 【0186】

本明細書で使用される「毒性」という用語は、有害事象または重篤な有害事象において現れる薬物の毒性の効果を表す。これらの副事象は、全体的な薬物の許容性の欠如および / または投与後の局所的な許容性の欠如を表し得る。毒性はまた、その薬物によって引き

10

20

30

40

50

起こされる催奇形効果または発癌効果を含み得る。

【0187】

本明細書で使用される「安全性」、「インビボ安全性」または「認容性」という用語は、投与直後に（局所的認容性）およびより長期の薬物適用期間の間に重篤な有害事象を誘導しない薬物の投与と定義される。「安全性」、「インビボ安全性」または「認容性」は、例えば、処置中およびフォローアップ期間中に一定間隔で評価され得る。測定は、臨床評価、例えば臓器の兆候、および検査異常のスクリーニングを含む。臨床評価が実施され、NCI-CTCおよび/またはMedDRA標準にしたがう正常所見からの逸脱が記録/コード化され得る。臓器の兆候は、例えばCommon Terminology Criteria for adverse events v3.0（CTCAE）に示されるように、アレルギー/免疫学、血液/骨髄、心不整脈、凝固等の基準を含み得る。試験され得る検査パラメータは、例えば、血液学、臨床化学、凝固プロフィールおよび尿検査ならびにその他の体液、例えば血清、血漿、リンパまたは脊髄液、リカー等の試験を含む。したがって安全性は、例えば身体試験、画像化技術（すなわち、超音波、x線、CTスキャン、磁気共鳴画像化（MRI）、専門的装置を用いるその他の測定（すなわち、心電図）、バイタルサインによって、検査パラメータを測定し有害事象を記録することによって、評価され得る。例えば、本発明にしたがう使用および方法において、非チンパンジー霊長類における有害事象が組織病理学および/または組織化学法により試験され得る。

10

【0188】

上記の用語はまた、例えば、Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals S6; ICH Harmonised Tripartite Guideline; ICH Steering Committee meeting on July 16, 1997においても参照されている。

20

【0189】

最後に、本発明は、本発明の抗体コンストラクトもしくは本発明の方法にしたがい製造された抗体コンストラクト、本発明のベクターおよび/または本発明の宿主細胞を含む、キットを提供する。

【0190】

本発明との関係で、「キット」という用語は、コンテナ、容器またはその他にまとめて梱包された、その1つが本発明の抗体コンストラクト、薬学的組成物、ベクターまたは宿主細胞に対応する、2つまたはそれ以上の要素を意味する。キットは、したがって、単品として販売することができる、特定の目的を達成するために十分な製品および/または用品の一式として表され得る。

30

【0191】

キットは、投与に適した用量（上記参照）の本発明の抗体コンストラクトまたは薬学的組成物を含む任意の適当な形状、サイズおよび材質（好ましくは防水性、例えばプラスチックまたはガラス）の1つまたは複数の容器（例えば、バイアル、アンプル、コンテナ、シリンジ、ボトル、バッグ）を含み得る。キットはさらに、（例えば、リーフレットまたは指示マニュアルの形態の）使用説明書、本発明の抗体コンストラクトを投与するための手段、例えば、シリンジ、ポンプ、インフューザー等、本発明の抗体コンストラクトを再構成するための手段および/また本発明の抗体コンストラクトを希釈するための手段を含み得る。

40

【0192】

本発明はまた、単回用量投与単位のためのキットを提供する。本発明のキットはまた、乾燥/凍結乾燥された抗体コンストラクトを含む第1の容器および水性配合物を含む第2の容器を含み得る。本発明の特定の態様において、単チャンバーおよび多チャンバー式充填済みシリンジ（例えば、液体シリンジおよびリオシリンジ（lyosyringe））を含むキットが提供される。

【図面の簡単な説明】

【0193】

【図1】 n末端に直鎖状FcRnBPおよびc末端に環状FcRnBPを有するBiTE抗体コンストラクト

50

と比較しての、タンパク質の両側に環状FcRnBPを有するBiTE抗体コンストラクト（パネルA）のカチオン交換カラム精製／単離の溶出プロフィール。

【図2-1】示された細胞株におけるCDH19/CD3二重特異性抗体のFACS分析：1）ヒトCDH19で安定的にトランスフェクトされたCHO細胞、2）ヒトCD3陽性ヒトT細胞株HBP-ALL、3）カニクイザルCDH19で安定的にトランスフェクトされたCHO細胞、4）マカクT細胞株4119LnPx、5）ネイティブヒトCDH19を発現するヒト黒色腫細胞株CHL-1、6）非トランスフェクトCHO細胞。陰性対照[1)~6)]：先にCDH19/CD3二重特異性抗体を用いないで検出抗体を用いる。

【図2-2】図2-1の続きを示す図である。

【図2-3】図2-2の続きを示す図である。

10

【図3】48時間FACSベース細胞傷害性アッセイにおいて測定されたCDH19/CD3二重特異性抗体の細胞傷害活性。エフェクター細胞：CD3発現マカクT細胞株4119LnPx。標的細胞：カニクイザルCDH19トランスフェクトCHO細胞。エフェクター対標的細胞(E:T)比：10:1。この図は、CDH19 2G6 302x12C HALB、CDH19 2G6 302x12C 156、CDH19 2G6 302x12C LFcBY、CDH19 2G6 302x12C LFcBY 156、CDH19 2G6 302x12C D3 HALBおよび陰性対照の結果を示している。

【図4】胎児性Fc受容体(FcRn)はヒト肺微小血管内皮細胞(HPMEC)によって発現される。HPMECおよびJurkat E6.1細胞の総細胞溶解産物をゲル電気泳動によって分離した。抗FcRnウェスタンブロットは、HPMEC溶解産物(レーン1)において約40 kDaのバンドを示し、このバンドはJurkat E6.1溶解産物(レーン2)ではより低い程度の顕著さであった。対照として、抗アクチンウェスタンブロットは、HPMECおよびJurkat E6.1の両方の総細胞溶解産物(レーン1および2)において約42 kDaのバンドを示し、等量のタンパク質がブロットされたことを実証した。

20

【図5】インビトロツーチャンバーシステムの概要。ヒト肺微小血管内皮細胞(HPMEC)をトランスウェルインサートメンブレン上にプレーティングし、コンフルエントになるまで成長させた。この実験の前に、内皮細胞単層の完全性を、経内皮電気抵抗(TEER)測定によって確認した。t = 0時間で、分析物(BiTE抗体コンストラクトまたはデキストラン)を、トランスウェルインサート内の内皮細胞単層に添加した。次いでこのツーチャンバーシステムを、37℃で4時間インキュベートした。内皮細胞単層を通過し下側チャンバーに移動した分析物の量を定量した。実験後、内皮細胞単層を染色し、その完全性を顕微鏡により検査した。

30

【図6】コンフルエントな内皮細胞単層は増大した経内皮電気抵抗(TEER)を示し、デキストランに対する効果的なバリアを提供する。トランスウェルインサートをアッセイ培地のみ(ブランク)で満たすかまたはHPMECを3連(n = 3)でプレーティングするかのいずれかとした。A. 24~30時間の細胞成長の後、ブランクおよびHPMEC単層の抵抗(平均±SD)は、それぞれ、 $199 \pm 2$  および  $249 \pm 5$  であり、HPMEC TEER値(平均±SD)は  $16.67 \pm 2.08$   $\text{cm}^2$ であった。B. 48時間の細胞成長の後、FITC-デキストラン40(597  $\mu\text{M}$  HSAを含むアッセイ培地中2 mg/ml)をトランスウェルインサートに添加した。37℃で4時間のインキュベート後、メンブレンのみ(ブランク)またはHPMEC単層を通過して下側チャンバーに移動したFITC-デキストラン40の平均蛍光強度(FI)±SDは、それぞれ、 $4256 \pm 361$  および  $93 \pm 15$ であった。C. 実験後、HPMEC単層を染色し、コンフルエンスについて顕微鏡検査(10倍拡大)した(下レーン)。データを、対応のないt検定を用いて統計的有意性についてGraphPad Prism 6ソフトウェアによって分析した(\*\*\*\*: P 0.0001)。

40

【図7】半減期延長BiTE抗体コンストラクトCDH19-LFcBYは生理学的HSA濃度下で効果的にHPMEC単層を超えてトランスサイトシスされる。HPMECを、各試験条件につき3連(n = 3)でトランスウェルインサートメンブレン上にプレーティングした。24~30時間の細胞成長の後、HPMEC TEER値は、 $12 \sim 17$   $\text{cm}^2$ の間の範囲であった(データ示さず)。48時間の細胞成長の後、100  $\mu\text{l}$ の各半減期延長BiTE抗体コンストラクト(597  $\mu\text{M}$  HSAを含むアッセイ培地中1 nM)を、トランスウェルインサート内の内皮細胞単層上に添加し、同時に下側チャンバーを、HSAを含むがBiTE抗体コンストラクトを含まない600  $\mu\text{l}$ のアッセイ培地で

50

満たした。37℃で4時間のインキュベーション後、内皮細胞単層を通過したBiTE抗体コンストラクトの量を、電気化学発光（ECL）ベースのリガンド結合アッセイによって定量した。回収されたBiTE抗体CDH19-156（CDH19 2G6 302 x I2C-156-H6）、CDH19-HALB（CDH19 2G6 302 x I2C-HALB-DY-H6）およびCDH19-LfcBY（CDH19 2G6 302 x I2C-LfcBY-H6）の平均濃度±SDは、それぞれ、 $0.424 \pm 0.051$  pM、 $0.248 \pm 0.026$  pMおよび $0.781 \pm 0.069$  pMであった。実験後、HPMEC単層を染色し、コンフルエンスについて顕微鏡検査（10倍拡大）した（データ示さず）。データを、チューキー事後検定と組み合わせた一元配置ANOVAを用いることによって統計的有意性についてMicrosoft Excel 2010およびGraphPad Prism 6ソフトウェアによって分析した（\*\*\*\*：P 0.0001；\*\*\*：P 0.001；\*：P 0.05）。

【図8】半減期延長BiTE抗体コンストラクトCDH19-LfcBYは2%ヒト血清の存在下で効果的にHPMEC単層を超えてトランスサイトーシスされる。HPMECを、各試験条件につき3連（n = 3）でトランスウェルインサートメンブレンにプレーティングした。24～30時間の細胞成長の後、HPMEC TEER値は、 $19 \sim 31 \times 10^4 \text{ cm}^2$ の間の範囲であった（データ示さず）。48時間の細胞成長の後、100 μlの各半減期延長BiTE抗体コンストラクト（2%のプールされたヒト血清を含むアッセイ培地中1 nM）を、トランスウェルインサート内の内皮細胞単層上に添加し、同時に下側チャンバーを、2%のプールされたヒト血清を含むBiTE抗体コンストラクトを含まない600 μlのアッセイ培地で満たした。37℃で4時間のインキュベーション後、内皮細胞単層を通過したBiTE抗体コンストラクトの量を、電気化学発光（ECL）ベースのリガンド結合アッセイによって定量した。回収されたBiTE抗体CDH19-156（CDH19 2G6 302 x I2C-156-H6）、CDH19-HALB（CDH19 2G6 302 x I2C-HALB-DY-H6）およびCDH19-LfcBY（CDH19 2G6 302 x I2C-LfcBY-H6）の平均濃度±SDは、それぞれ、 $0.849 \pm 0.130$  pM、 $0.658 \pm 0.047$  pMおよび $1.751 \pm 0.212$  pMであった。実験後、HPMEC単層を染色し、コンフルエンスについて顕微鏡検査（10倍拡大）した（データ示さず）。データを、チューキー事後検定と組み合わせた一元配置ANOVAを用いることによって統計的有意性についてMicrosoft Excel 2010およびGraphPad Prism 6ソフトウェアによって分析した（\*\*\*：P 0.001；ns：P > 0.05）。

【図9】半減期延長BiTE抗体コンストラクトCDH19-LfcBYは20%ヒト血清の存在下で効果的にHPMEC単層を超えてトランスサイトーシスされる。HPMECを、各試験条件につき3連（n = 3）でトランスウェルインサートメンブレンにプレーティングした。24～30時間の細胞成長の後、HPMEC TEER値は、 $19 \sim 31 \times 10^4 \text{ cm}^2$ の間の範囲であった（データ示さず）。48時間の細胞成長の後、100 μlの各半減期延長BiTE抗体コンストラクト（20%のプールされたヒト血清を含むアッセイ培地中1 nM）を、トランスウェルインサート内の内皮細胞単層上に添加し、同時に下側チャンバーを、20%のプールされたヒト血清を含むBiTE抗体コンストラクトを含まない600 μlのアッセイ培地で満たした。37℃で4時間のインキュベーション後、内皮細胞単層を通過したBiTE抗体コンストラクトの量を、電気化学発光（ECL）ベースのリガンド結合アッセイによって定量した。回収されたBiTE抗体CDH19-156（CDH19 2G6 302 x I2C-156-H6）、CDH19-HALB（CDH19 2G6 302 x I2C-HALB-DY-H6）およびCDH19-LfcBY（CDH19 2G6 302 x I2C-LfcBY-H6）の平均濃度±SDは、それぞれ、 $0.758 \pm 0.027$  pM、 $0.761 \pm 0.027$  pMおよび $1.976 \pm 0.355$  pMであった。実験後、HPMEC単層を染色し、コンフルエンスについて顕微鏡検査（10倍拡大）した（データ示さず）。データを、チューキー事後検定と組み合わせた一元配置ANOVAを用いることによって統計的有意性についてMicrosoft Excel 2010およびGraphPad Prism 6ソフトウェアによって分析した（\*\*\*：P 0.001；ns：P > 0.05）。

【図10】BiTE抗体コンストラクトの薬物動態。薬物動態（PK）研究のために、1）2G6-156；2）2G6-LFcBy；3）2G6-LFcBy-156；4）2G6-D3HSAと命名された4つの分子をカクニイザルにおいて試験した。この図は、実施例5に関連する結果を示している。

【図11】半減期延長BiTE-LfcBYの効果的なトランスサイトーシスは標的非依存的である。A）HPMECを、トランスウェルインサートメンブレンにプレーティングした。24時間の細胞成長の後、HPMEC TEER値は、 $13 \sim 23 \times 10^4 \text{ cm}^2$ の間の範囲であった。48時間の細胞成長の後、100 μlの各半減期延長BiTE抗体コンストラクト（20%のプールされたヒト血清を含む

10

20

30

40

50

アッセイ培地中1 nM) を、トランスウェルインサート内の内皮細胞単層上にプレーティングした ( $n = 4$  から  $n = 10$  まで)。20%のプールされたヒト血清を含みBiTE抗体コンストラクトを含まない600  $\mu$ lのアッセイ培地を下側チャンバーに入れた。37 °Cで4時間のインキュベート後、内皮細胞単層を通過したBiTE抗体コンストラクトの量を、電気化学発光 (ECL) ベースのリガンド結合アッセイによって定量した。-LfcBYタグを含むBiTE抗体コンストラクトを、それらの各々のBiTE-156対応物に対して標準化し、棒図表は、回収されたBiTE-LfcBY抗体の変化倍率  $\pm$  SDを表している。CD33-LfcBYは、CD33-156よりも  $2.9 \pm 0.7$  倍効率良くトランスサイトーシスされた。CHD19-LfcBYは、CDH19-156よりも  $3.1 \pm 0.4$  倍効率良くトランスサイトーシスされた。カドヘリン-LfcBY BiTEコンストラクトは、カドヘリン-156 BiTEよりも  $2.4 \pm 0.5$  倍効率良くトランスサイトーシスされた。データを、対応のないt検定によって統計的有意性についてMicrosoft Excel 2010およびGraphPad Prism 6ソフトウェアによって分析した (\*\*\*\*:  $P = 0.0001$ )。B) 棒図表は、それらのBiTE-156対応物に対して標準化された、3つの独立した標的を横断するBiTE-LfcBYトランスサイトーシスの平均値を表している。BiTE-LfcBYコンストラクトは、BiTE-156コンストラクトよりも  $2.8 \pm 0.3$  倍効率良くトランスサイトーシスされた (\*\*\*:  $P = 0.001$ )。

【図 1 2】異なる半減期延長BiTE-LfcBY置換体は効果的にトランスサイトーシスされる。

HPMECを、トランスウェルインサートメンブレンにプレーティングした。24時間の細胞成長の後、HPMEC TEER値は、 $13 \sim 23 \times 10^9 \text{ cm}^2$ の間の範囲であった。48時間の細胞成長の後、100  $\mu$ lの各半減期延長BiTE抗体コンストラクト (20%のプールされたヒト血清を含むアッセイ培地中1 nM) を、トランスウェルインサート内の内皮細胞単層上にプレーティングした ( $n = 4$  から  $n = 10$  まで)。20%のプールされたヒト血清を含みBiTE抗体コンストラクトを含まない600  $\mu$ lのアッセイ培地を下側チャンバーに入れた。37 °Cで4時間のインキュベート後、内皮細胞単層を通過したBiTE抗体コンストラクトの量を、電気化学発光 (ECL) ベースのリガンド結合アッセイによって定量した。-LfcBY置換を含むBiTE抗体コンストラクトを、それらの各々のBiTE-156対応物に対して標準化し、棒図表は、回収されたBiTE-LfcBY置換抗体の変化倍率  $\pm$  SDを表している。CH19-156と比較して、CH19-LH-FcB-CHは  $1.8 \pm 0.4$  倍、CH19-LH-FcB-LHは  $2.0 \pm 0.1$  倍、CH19-CH-FcB-LHは  $2.8 \pm 0.4$  倍、CH19-LY-FcB-LHは  $2.9 \pm 0.6$  倍、CH19-CH-FcB-LYは  $2.6 \pm 0.4$  倍およびCH19-LY-FcB-CHは  $3.1 \pm 0.4$  倍効率良くトランスサイトーシスされた。データを、一元配置ANOVAおよびダネットの多重比較検定を用いてMicrosoft Excel 2010およびGraphPad Prism 6ソフトウェアによって分析した (\*\*\*\*:  $P = 0.0001$ ; \*\*\*:  $P = 0.001$ ; \*\*:  $P = 0.01$ )。

【図 1 3】異なる半減期延長BiTE-LfcBY置換体は効果的にトランスサイトーシスされる。

HPMECを、トランスウェルインサートメンブレンにプレーティングした。24時間の細胞成長の後、HPMEC TEER値は、 $13 \sim 23 \times 10^9 \text{ cm}^2$ の間の範囲であった。48時間の細胞成長の後、100  $\mu$ lの各半減期延長BiTE抗体BiTE抗体コンストラクト (20%のプールされたヒト血清を含むアッセイ培地中1 nM) を、トランスウェルインサート内の内皮細胞単層上にプレーティングした ( $n = 4$  から  $n = 10$  まで)。20%のプールされたヒト血清を含みBiTE抗体BiTE抗体コンストラクトを含まない600  $\mu$ lのアッセイ培地を下側チャンバーに入れた。37 °Cで4時間のインキュベート後、内皮細胞単層を通過したBiTE抗体BiTE抗体コンストラクトの量を、電気化学発光 (ECL) ベースのリガンド結合アッセイによって定量した。-LfcBY置換を含むBiTE抗体コンストラクトを、それらの各々のBiTE-156対応物に対して標準化し、棒図表は、回収されたBiTE-LfcBY置換抗体の変化倍率  $\pm$  SDを表している。Cad-156と比較して、Cad-LH-FcB-CHは  $3.1 \pm 0.4$  倍、Cad-LH-FcB-LHは  $3.2 \pm 1$  倍、Cad-CH-FcB-LHは  $2.9 \pm 0.4$  倍、Cad-LY-FcB-LHは  $1.8 \pm 0.1$ 、Cad-CH-FcB-LYは  $2.4 \pm 0.2$  倍およびCad-LY-FcB-CHは  $2.4 \pm 0.5$  倍効率良くトランスサイトーシスされた。データを、一元配置ANOVAおよびダネットの多重比較検定を用いてMicrosoft Excel 2010およびGraphPad Prism 6ソフトウェアによって分析した (\*\*\*\*:  $P = 0.0001$ ; \*:  $P = 0.05$ )。

【0 1 9 4】

本願の発明は、特定の方法論、プロトコルまたは試薬に限定されず、それらは変更され得ることが理解されるべきである。本明細書に提供される議論および実施例は特定の態様

を説明する目的で提供されるにすぎず、本発明の範囲を限定することは意図されておらず、本発明の範囲は専ら特許請求の範囲によって定義される。本明細書を通して引用されているすべての刊行物および特許（すべての特許、特許出願、科学刊行物、製造元の仕様書、説明書等を含む）は、前記のものも後記のものも、それらの全体が参照により本明細書に組み入れられる。本明細書のいかなる事項も、本発明がそれらが先行発明であることを理由としてそのような開示よりも前の日付を主張する資格を有さないことの承認とみなされるべきでない。参考文献に含まれる内容が本明細書と相反または矛盾する程度まで、本明細書はあらゆるそのような内容よりも優先される。

#### 【実施例】

#### 【0195】

以下の実施例は、本発明の特定の態様または特徴を説明する目的で提供される。これらの実施例は、本発明の範囲を限定するものとみなされるべきでない。実施例は説明目的で含まれるのであり、本発明は特許請求の範囲によってのみ限定される。

#### 【0196】

実施例1：

#### 1 二重特異性単鎖抗体コンストラクトの産生および精製

CDH19 BiTE抗体コンストラクトの標準化された研究スケールでの産生を、ローラーボトル中で行った。収集された培養上清を、ろ過後に、固定化金属親和性クロマトグラフィー（IMAC）捕捉およびそれに続くサイズ排除クロマトグラフィー（SEC）に基づく二段階BiTE抗体コンストラクト精製に供した。

#### 【0197】

#### 1.1 BiTE抗体コンストラクトのIMAC捕捉段階

Unicorn（登録商標）ソフトウェアによって制御されるAkta（登録商標）エクスプローラシステム（GE Healthcare）をクロマトグラフィーに使用した。固定化金属親和性クロマトグラフィー（IMAC）は、製造元により提供されたプロトコルにしたがいZnCl<sub>2</sub>を充填したFractogel EMDキレート（登録商標）（Merck, Darmstadt）を用いて行った。このカラムを緩衝液A（20 mMリン酸ナトリウム緩衝液、0.1M NaCl、10mMイミダゾール、pH 7.2）で平衡化し、細胞培養上清（1000 ml）を4 ml/分の流速でカラム（10 ml充填容積）に適用した。このカラムを、未結合のサンプルを除去するために、緩衝液Aで洗浄した。結合したタンパク質を、以下の手順にしたがい、緩衝液B（20 mMリン酸ナトリウム緩衝液、0.1M NaCl、0.5Mイミダゾール、pH 7.2）の二段階勾配を用いて溶出させた：

第1段階：5カラム容積の10%緩衝液B

第2段階：5カラム容積の100%緩衝液B。

第2段階からの溶出されたタンパク質フラクションをさらなる精製のためにプールし、ポリエーテルスルホンPESメンブレンおよび10 kDaの分子量カットオフを有するVivaspin（Sartorius-Stedim, Göttingen-Germany）遠心分離ユニットを用いて3 mlの最終容積まで濃縮した。すべての化合物は研究等級のものであり、Merck（Darmstadt, Germany）から購入した。

#### 【0198】

#### 1.2 サイズ排除クロマトグラフィーSEC

サイズ排除クロマトグラフィーは、SEC緩衝液（20 mM NaCl、30 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、100 mM L-アルギニン、pH 7.0）で平衡化されたHiLoad 16/60 Superdex 200分取等級カラム（GE Healthcare）において、1 ml/分の流速で行った。BiTE抗体コンストラクトの単量体および二量体フラクションをプールし、そして24%トレハロースストック溶液を4%の最終トレハロース濃度に達するよう添加した。

#### 【0199】

タンパク質プールを、光路1 cmのポリカーボネートキュベット（Eppendorf, Hamburg-Germany）中、280 nmで測定し、そしてタンパク質濃度を、各タンパク質に対してVector NTI配列分析ソフトウェアが算出した係数に基づき計算した。

#### 【0200】

BiTE単量体プールを、さらなるBiTE配合緩衝液（20 mM NaCl、30 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、100 mM L-アルギニン、4%トレハロース、pH 7.0）で250 µg/mlに調節した。

【0201】

### 1.3 研究スケールでの産生からのFcRn BiTE単量体収量の比較

表1から明らかなように、BiTE抗体コンストラクトの両側（nおよびc末端、SEQ ID NO:145を参照のこと）に環状FcRn結合ペプチドFcRnBPを有するBiTEのBiTE単量体収量は、BiTEタンパク質のn末端に直鎖状FcRnBPおよびc末端に環状FcRnBPを有するBiTE（SEQ ID NO:132）と比較して3倍以上低い産生率を示した。

【0202】

（表1）BiTE単量体収量

CDH19 BiTE	N末端 FcRnBP	C末端 FcRnBP	BiTE単量体収量 [µg/l SN]
CH19 2G6 302 x I2C x FcBY	環状	環状	1963
CH19 2G6 302 x I2C -LFcBY	直鎖状	環状	6386

n末端に直鎖状FcRnBPおよびc末端に環状FcRnBPを有するBiTE版と比較してずっと低い、両側に環状FcRnBPを有するBiTE版のBiTE単量体収量

【0203】

### 1.4 カチオン交換カラムからのFcRn BiTE単量体の回収

固体ビーズに連結されたスルホプロピル基を有するYMC（YMC Europe GmbH, Dinslaken-Germany）によって製造された1 ml BioPro SPカラムをAkta Micro FPLC（GE Healthcare）装置に接続した。

【0204】

カラムの平衡化のために、水酸化ナトリウムでpH 5.5に調節された20 mMリン酸二水素ナトリウムおよび30 mM塩化ナトリウムからなるサンプル希釈・洗浄緩衝液を使用した。

【0205】

溶出のために、水酸化ナトリウムでpH 5.5に調節された20 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>および1000 mM NaClからなる緩衝液を使用した。

【0206】

50 µgのBiTE抗体コンストラクト単量体を希釈緩衝液で50 mlの最終容積まで希釈した。

【0207】

カラムの平衡化の後、40 mlの希釈されたタンパク質溶液をカラムに投入し、その後にカラム平衡化緩衝液を用いて洗浄工程を行った。

【0208】

溶出は、200カラム容積に対応する総容積のゼロから100%への溶出緩衝液の一定増加率の勾配により行った。泳動全体を280 nmの光吸収でモニタリングした。

【0209】

BiTEタンパク質の両側に環状FcRnBPを有するBiTE抗体コンストラクトと対照的に、BiTEのn末端側に直鎖状FcRnBPおよびc末端側に環状FcRnBPを有するBiTE抗体コンストラクトは、カチオン交換カラムからの溶出を示した。この挙動は、BiTE抗体コンストラクトの大規模化産生におけるずっと好ましい精製挙動および産生量を示している図1。

【0210】

### 実施例2：二重特異性結合および種間交差反応性

ヒトおよびカニクイザルCDH19ならびにヒトおよびマカクCD3に対する結合を確認するため、二重特異性抗体を、示されている細胞株を用いるフローサイトメトリーによって試験した。ヒトCDH19、カニクイザルCDH19でトランスフェクトされたCHO細胞、ネイティブヒトCDH19を発現するヒト黒色腫細胞株CHL-1、CD3発現ヒトT細胞白血病細胞株HPB-ALL（DSM

10

20

30

40

50



Z, Braunschweig, ACC483) ならびにCD3発現マカクT細胞株4119LnPx (Knappe A, et al., Blood, 2000, 95, 3256-3261) を、抗原陽性細胞株として使用した。さらに、未トランスフェクトCHO細胞を、陰性対照として使用した。

#### 【0211】

フローサイトメトリーのために、各細胞株200,000細胞を、5 µg/mlの濃度の精製された二重特異性抗体50 µlと共に氷上で30分間インキュベートした。この細胞をPBS/10%FCS中で2回洗浄し、コンストラクトの結合をマウス抗His抗体 (AbD Serotec; 50 µl PBS/10%FCS中に1:1000希釈) で検出した。洗浄後、結合した抗His抗体を、PBS/10%FCS中に1:100希釈された、フィコエリトリンにコンジュゲートされたFcガンマ特異的抗体 (Dianova) で検出した。サンプルを、FACSCanto II機器においてフローサイトメトリーによって測定し、FACSDivaソフトウェア (両方ともBecton Dickinson製) によって分析した。

#### 【0212】

CDH19/CD3二重特異性抗体は、ヒトCDH19、カニクイザルCDH19でトランスフェクトされたCHO細胞、ヒトCDH19発現黒色腫細胞株CHL-1ならびにヒトおよびマカクT細胞を染色した。さらに、未トランスフェクトCHO細胞は染色されなかった (図3を参照のこと)。

#### 【0213】

実施例3:

細胞傷害活性

標的細胞の標識

フローサイトメトリーアッセイにおける細胞溶解の分析のために、蛍光膜色素DiOC<sub>18</sub> (DiO) (Molecular Probes, #V22886) を使用して標的細胞としてカニクイザルCDH19陽性CHO細胞を標識し、それらをエフェクター細胞から区別した。簡潔に説明すると、細胞を収集し、PBSで1回洗浄し、そして2% (v/v) FBSおよび膜色素DiO (5 µL/10<sup>6</sup> 細胞) を含むPBS中10<sup>6</sup> 細胞/mLとなるよう調節した。37 °Cで3分間のインキュベートの後、細胞を完全RPMI培地で2回洗浄し、そして細胞数を1.25 x 10<sup>5</sup>細胞/mLに調節した。細胞の生存を、0.5% (v/v) 等張性EosinG溶液 (Roth, #45380) を用いて決定した。

#### 【0214】

フローサイトメトリーベースの分析

このアッセイは、CDH19 二重特異性抗体の連続希釈物の存在下でのカニクイザルCDH19トランスフェクトCHO細胞の溶解を定量するよう設計された。

#### 【0215】

等量のDiO標識標的細胞およびエフェクター細胞 (すなわち、CD3発現マカクT細胞株4119LnPx) を混合してE:T細胞比を10:1とした。160 µLのこの懸濁物を96ウェルプレートの各ウェルに移した。40 µLの、CDH19 二重特異性抗体の連続希釈物および陰性対照の二重特異性抗体 (無関係の標的抗原を認識するCD3ベースの二重特異性抗体) またはさらなる陰性対照としてのRPMI完全培地を添加した。二重特異性抗体媒介細胞傷害反応は、7% CO<sub>2</sub> 加湿インキュベーター中で48時間進めた。次いで細胞を新しい96ウェルプレートに移し、ヨウ化プロピジウム (PI) を1 µg/mLの終濃度で添加することによって標的細胞膜の完全性の喪失をモニタリングした。PIは、通常生きた細胞から排除される膜不透過性色素であるが、死んだ細胞はそれを取り込み、蛍光放射によって同定可能となる。

#### 【0216】

サンプルを、FACSCanto II機器においてフローサイトメトリーによって測定し、FACSDivaソフトウェア (両方ともBecton Dickinson製) によって分析した。

#### 【0217】

標的細胞を、DiO陽性細胞として同定した。PI陰性標的細胞を、生きた標的細胞に分類した。細胞傷害性の百分率を、次式にしたがい計算した。

$$\text{細胞傷害性}[\%] = \frac{n_{\text{死んだ標的細胞}}}{n_{\text{標的細胞}}} \times 100$$

n = イベント数

10

20

30

40

50

## 【 0 2 1 8 】

GraphPad Prism 6ソフトウェア (Graph Pad Software, San Diego) を用いて、細胞傷害性の百分率を、対応する2特異性抗体濃度に対してプロットした。用量応答曲線を、一定のヒルスロープのシグモイド型用量応答曲線の評価のための4パラメータロジスティック回帰モデルを用いて分析し、 $EC_{50}$  値を計算した。

## 【 0 2 1 9 】

上記システムを用いたCDH19 2G6 302x12C HALB、CDH19 2G6 302x12C 156、CDH19 2G6 302x12C LFcBY、CDH19 2G6 302x12C LFcBY 156、CDH19 2G6 302x12C D3 HALB、および陰性対照に関する細胞傷害性の結果が図3に示されている。

## 【 0 2 2 0 】

実施例4:

ヒト内皮細胞層を通過する半減期延長BiTE抗体のトランスサイトーシスを模倣するインビトロツーチャンバーシステム

内皮細胞の培養および収集

ヒト肺微小血管内皮細胞 (HPMEC) (PromoCell、#C-12281) を内皮細胞モデルとして使用した。第2世代で凍結保存されたHPMEC ( $>5 \times 10^5$  細胞 / バイアル) を、Heraeus Cytoperm 2 (Thermo Scientific) において37 °C および5%  $CO_2$  の下、細胞培養フラスコ (Sarstedt、#831.810.302) 内の内皮細胞成長サプリメント (ECGS、1:100) (ScienCell、#1052)、5~7.5%のブールされたヒト血清 (AMGEN、内部ロット:140625DrM01) および5~10 mg/ml ヒトアルブミン (HSA) (Behring、#C66444411B) を補充したMV2基準培地 (Promocell、#C-22221) (さらに成長培地とも称される) 中で培養した。HPMECの二次培養を、HEPES緩衝化平衡塩溶液 (Promocell、#C-40000)、トリプシン・EDTA溶液 (0.04%/0.03%) (Promocell、#C-41000) およびトリプシン中和溶液 (TNS) (PromoCell、#C-41100) からなるDetach Kit (Promocell、#C-41200) を用いて行った。簡単に説明すると、培地をHPMEC層から吸引し、細胞を3 mlのHEPES緩衝化平衡塩溶液で洗浄した。室温で1~3分間、PBSで1:1希釈された3 mlのトリプシン・EDTA溶液を添加することにより、フラスコ底面からHPMECを剥離させた。トリプシン・EDTA溶液の不活性化は、細胞懸濁物に3 mlのTNSを添加することによって行った。細胞を、Heraeus Megafuge 40 (Thermo Scientific) において300gで3分間遠心分離し、約10,000細胞/cm<sup>2</sup>の細胞密度で細胞培養フラスコ (Sarstedt、#831.810.302、#833.911.302) に播種した。

## 【 0 2 2 1 】

ウェスタンブロットによるHPMEC内の胎児性Fc受容体 (FcRn) の検出

EDTA (Biochrom、#L2113) を用いてHPMEC (PromoCell、#C-12282、ロット:1071302.1、P7) を剥離させ、PBS (Biochrom、#L1820) で洗浄した。Jurkat細胞E6.1 (ECCC、#88042803) を収集し、PBSで洗浄した。 $3 \times 10^6$  個の細胞を各々、氷上で15分間、100  $\mu$ lの溶解緩衝液 (20 mM Trizma塩基 (Sigma Aldrich、#T1503) pH = 8、137 mM NaCl (Sigma-Aldrich、#S6546-1L)、10% グリセロール (Sigma-Aldrich、#G5516)、2 mM EDTA (Sigma-Aldrich、#03620)、1% Triton X100 (Sigma-Aldrich、#X100)、1xプロテアーゼ阻害剤カクテル (Sigma-Aldrich、#I3911-1B0)、100 mM NaF (Sigma-Aldrich、#919)、500  $\mu$ M  $Na_3VO_4$  (Sigma-Aldrich、#S6508) ) 中で溶解させた。総細胞溶解産物の非可溶性部分を、4 °Cで15分間、13,200gでの遠心分離 (Sigma Laborzentrifugen、#1K15) によってペレット化させ、上清を新しい1.5 ml エッペンドルフ反応チューブに移した。7.5  $\mu$ lの溶解産物を2  $\mu$ lのNuPAGE LDSサンプル緩衝液 (life technologies、#NP0007) で希釈し、70 °Cで10分間変性させた。9.5  $\mu$ lの溶解産物および10  $\mu$ lの染色済みタンパク質標準 (life technologies、#LC5800) を4~12% BisTrisゲル (life technologies、#NP0336BOX) に投入し、タンパク質分離を、35分間、200Vを適用することによって、1x NuPAGE MES泳動緩衝液 (life technologies、#NP0002-02) 中で行った。タンパク質を、XCCell II Blot Moduleの説明書 (life technologies) にしたがってニトロセルロースメンブレン (PALL BioTrace NT、#66485) に転写した。このメンブレンを、攪拌しながら室温で1時間、ブロッキング溶液 (Thermo Scientific、#37542) を用いてブロックした。メンブレ

ンを、攪拌しながら抗FcRn抗体溶液（Novus Biologicals、#NBP1-89128、0.05% Tween-20（Sigma-Aldrich、#P1379）を補充したブロッキング緩衝液で1:100希釈）中、4で一晩インキュベートした。メンブレンを、PBS-Tween（Biochrom、#L1820、0.05% Tween-20（Sigma-Aldrich、#P1379）含有）を用いて室温で5分間、3回洗浄した。メンブレンを、攪拌しながらHRP標識二次抗体溶液（抗ウサギIgG HRP抗体（Thermo Scientific、#31460）、PBS-Tweenおよび3~5%ミルク（Fluka、#70166）で1:5000希釈）中、室温で1時間インキュベートした。メンブレンを、PBS-Tweenを用いて室温で5分間、2回洗浄し、PBSを用いて5分間、1回洗浄した。メンブレンを、製造元の説明書にしたがいSuperSignalWest Pico Substrate（Thermo Scientific、#1856135）中でインキュベートした。感光フィルム（CL-XPosure（商標）フィルム、Thermo Scientific、#34088）をメンブレンに暴露し、現像機（VELPEX、EXTRA-X）において現像した。その後、メンブレンを、抗ベータアクチン抗体（Thermo Scientific、#MA1-91399、0.05% Tween-20（Sigma-Aldrich、#P1379）を補充したブロッキング緩衝液で1:1000希釈）中、4で一晩インキュベートした。メンブレンを、PBS-Tweenを用いて室温で5分間、3回洗浄した。メンブレンを、攪拌しながらHRP標識二次抗マウスIgG抗体（Jackson ImmunoResearch、#415-035-100、PBS-Tweenおよび3~5%ミルクで1:5000希釈）中、室温で1時間インキュベートした。メンブレンを、上で詳細に記載されているようにして現像した。

#### 【0222】

##### インビトロツーチャンバーシステム

##### HPMECのプレーティング

0.4  $\mu\text{m}$ の孔サイズおよび0.33  $\text{cm}^2$ の有効成長表面積を有するポリエステル（PET）メンブレントランスウェルクリアーインサート（Corning、#3470）を、室温で6時間、PBS中10  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ のフィブロネクチン（Sigma、#F2006）でコーティングした。残ったフィブロネクチン溶液を吸引し、インサートをPBSで1回洗浄した。600  $\mu\text{l}$ の成長培地を24ウェルトランスウェルシステム（Corning、#3470）の外側チャンバーに添加し、プレートを37で30分間平衡化した。HPMECを、上記のようにDetach Kit（PromoCell、#C-41200）を用いて収集した。細胞を、200  $\mu\text{l}$ の予め温めておいた成長培地中 $8 \times 10^4/\text{cm}^2$ の密度で、平衡化されたフィブロネクティンコートトランスウェルインサート上にプレーティングした。4つのウェルを成長培地のみで満たし、ブランク値として使用した。24時間後、100  $\mu\text{l}$ の成長培地を、トランスウェルシステムの内側ウェルおよび外側チャンバーの両方に添加した。細胞層のコンフルエンスを、経内皮電気抵抗（TEER）測定によって決定した。

#### 【0223】

##### 内皮細胞単層の経内皮電気抵抗（TEER）測定

各々の内皮細胞単層の電気抵抗を、製造元の説明書にしたがいSTX03アジャスタブル電極（Millipore、#MERSSTX03）を使用するMillicell ERS-2システム（Millipore、#MERS00002）を用いて測定した。簡単に説明すると、Millicell ERS-2の機能を、STX04試験電極を入力ポートに接続し、電源のスイッチを入れることによって試験し；MODEスイッチをOhmに設定し、必要に応じて、「R Adj」ネジにねじ回しを用いてディスプレイを1000に調整した。STX03アジャスタブル電極を、この電極を80%エタノールに5分間浸漬することによって滅菌した。電気抵抗測定のために、STX03電極を、入力ポートを通じてERS-2に接続し、MODEスイッチをOhmに設定し、電源スイッチをオンにした。電極の先端を90度の角度でトランスウェルインサートに挿入した；トランスウェルインサート内に入れる先端が短いと、内皮細胞単層に触れず；トランスウェルインサートから外に出る先端が長いと、外側ウェル（Corning、#3470）の底にちょうど触れてしまう。バックグラウンド抵抗を決定するために、細胞を含まないが同一の培地を含んでいるブランクトランスウェルインサートを測定した。電気抵抗測定の前に、プレートを室温まで冷まし；すべてのウェルを一度測定した後、測定を再度最初から始め、値を平均化した（ $(\text{測定}_1 + \text{測定}_2)/2 = \text{サンプル}$ ）。その後、個々の細胞単層の実際の抵抗を、ブランクトランスウェルインサートの平均抵抗値を引くことによって計算した（抵抗 = サンプル - ブランク）。単位面積抵抗（TEER）の決定のために、24ウェルトランスウェルシステム（Corning、#3

470) の有効メンブレン面積 ( $0.33 \text{ cm}^2$ ) を考慮した (TEER = 抵抗 × 有効メンブレン面積)。  $10^{-7} \text{ cm}^2$  より大きなTEER値によって特徴付けられるHPMEC細胞単層をコンフルエントとみなした。

#### 【 0 2 2 4 】

##### 内皮細胞単層のFITC-デキストラン透過性

48時間の細胞成長の後、コンフルエントなHPMEC単層を含むトランスウェルインサートを、トランスウェルインサートの外側を洗浄するために、各ウェルに700  $\mu\text{l}$  の予め温めておいたMV基準培地 (PromoCell、 # C-22220) を予め充填しておいた24ウェル洗浄プレート (FALCON、 # 353047) に移した。600  $\mu\text{l}$  のアッセイ培地 (MV2フェノールレッド非含有培地 (PromoCell、 # C-22226)、ECGS (1:100) (ScienCell、 # 1052) および597  $\mu\text{M}$  HSA (Behring、 # C66444411B) ) で、ブロック (37 °Cで一晩、700  $\mu\text{l}$  /ウェルの、PBS/10% FBS中1:1希釈のStarting Block(TBS)緩衝液 (Thermo Scientific、 # 37542) ) したレシーバープレート (超低接着性表面を有する24ウェルプレート (Corning、 # 3473) ) を満たした。コンフルエントなHPMEC単層を含むトランスウェルインサートを、洗浄プレートから予め温めておいたレシーバープレートに移した。同時に、成長培地を内側ウェルから取り出し、細胞単層を100  $\mu\text{l}$  のFITC-デキストラン40 (アッセイ培地中2 mg/ml) (Sigma、 # FD40) で1回洗浄した。次いで、100  $\mu\text{l}$  のFITC-デキストラン40 (アッセイ培地中2 mg/ml) をHPMEC単層上に添加し、ツーチャンバーアッセイを、37 °Cおよび5%  $\text{CO}_2$  の下で4時間インキュベートした。ツーチャンバーシステムの外側ウェルから回収されたFITC-デキストラン40蛍光を、SPECTRAFluor Plus (シリアル番号: 94493; ファームウェア: V 6.00 06\_07\_2003 Spectra; XFLUOR4バージョン: V 4.40) を用いて励起波長485 nmおよび発光波長535 nmで測定することによって定量した。このツーチャンバーアッセイにおいて、すべてのプレートを37 °Cの加熱プレート (minitube、 # 12055/0010) 上で扱った。

#### 【 0 2 2 5 】

##### 内皮細胞単層の染色

ツーチャンバーアッセイの後、細胞単層を、FITC-デキストラン40を含まないアッセイ培地で1回洗浄した。次いで、100  $\mu\text{l}$  のアッセイ培地を細胞単層上に添加し、100  $\mu\text{l}$  のパラホルムアルデヒド (PFA) (PBS中4%) を添加した。細胞単層を、2%の最終PFA濃度の下、37 °Cで1時間または室温で一晩固定した。PFA溶液を取り除き、細胞単層を100  $\mu\text{l}$  の細胞染色溶液 (Crystal Violet溶液 (Sigma-Aldrich、 # HT90132-1L)、PBS中4% PFAで1:20) を用いて室温で10分間染色した。その後、細胞単層を、200  $\mu\text{l}$  ddH<sub>2</sub>Oで2回洗浄した。HPMEC単層の画像を、10x対物レンズを装着したNikon Eclipse E800顕微鏡を用いて撮影した。

#### 【 0 2 2 6 】

##### 内皮細胞単層を通過する半減期延長BiTE抗体のトランスサイトーシス

ツーチャンバーアッセイを、様々な半減期延長BiTE抗体を用いて、FITC-デキストラン40透過性に関して上で詳細に記載されているように行った。アッセイ培地は、示されているようにMV2フェノールレッド非含有培地 (PromoCell、 # C-22226)、ECGS (1:100) (ScienCell、 # 1052) およびHSA (Behring、 # C66444411B) またはプールされたヒト血清 (56 °Cで30分間不活性化、AMGEN) からなるものであった。上記アッセイ培地によるBiTE抗体の希釈を、Protein Low Binding Tube (Sarstedt、 # 72.706.600) 内で行った。同一のアッセイ培地を、BiTE希釈物に対して (すなわち、上側トランスウェルインサート) およびツーチャンバーシステムの下側チャンバーにおいて使用した。プレートは、37 °Cの加熱プレート (minitube、 # 12055/0010) 上で扱った。プレート表面に対する時間依存的な非特異的接着を最小化するため、異なる半減期延長BiTE抗体を45分の時間差でアッセイした。ツーチャンバーシステムの下側ウェルから回収されたBiTE抗体を、以下に詳細に記載されるようにして定量した。

#### 【 0 2 2 7 】

##### 半減期延長BiTE抗体の定量

トランスサイトーシス実験からのBiTE抗体の定量は、高感度電気化学発光 (ECL) ペー

10

20

30

40

50

スのリガンド結合アッセイを用いて行った。

【0228】

標準参照曲線を作製するためのキャリブレーターサンプルを、既知濃度の異なるBiTE抗体を各試験マトリクス（アッセイ培地）に添加し、その後10回の希釈工程（1：2希釈、0.0048～5.0 ng/mlの濃度範囲に及ぶ合計11個のキャリブレーターサンプルが得られる）を行うことによって調製した。キャリブレーターサンプルの配合は、未知サンプルの各配合と一致させた。各BiTE抗体コンストラクトにおいて、キャリブレーターサンプルの調製およびトランスサイトーシスアッセイの両方で同じ物質（コンストラクトおよびバッチ）を使用した。未知サンプルの各試験マトリクスを、定量前に、等量のHSA（597 μM（Behring、#C66444411B）/Tween-80（0.05%（J.T. Baker、#4117-04）またはプールされたヒト血清（20%、56 で30分間不活性化、AMGEN）に調整した。

10

【0229】

第1の工程において、捕捉抗体3E5A5（BiTE抗体の抗CD3結合部分に対して特異的、AMGEN）を、2つの電極を有するカーボンマイクロタイタープレート（標準プレート、MSD、#L15XA）上に固定した。この目的で、プレートを、 $5 \pm 3$  で一晩、25 μl/ウェルの1 μg/ml抗体溶液でコーティングし、次いで少なくとも1時間、150 μl/ウェルの5% BSA溶液でブロックした。

【0230】

サンプルは、上記のようにして調製した。25 μlの各キャリブレーターまたは未知サンプルを個々のウェルに添加し、シェーカー上で、 $25 \pm 2$  で1時間インキュベートした。次いでプレートを、自動プレート洗浄機を用いてPBS-Tween（0.05% Tween-80）で3回洗浄した。捕捉抗体に結合したBiTE抗体コンストラクトを、インキュベート間で洗浄を行わず、ピオチニル化抗ペンタHis抗体（Qiagen、#34440；1 μg/ml、25 μl/ウェル、シェーカー上で $25 \pm 2$  で30分間）およびそれに続くストレプトアビジン-SulfoTag（MSD、#R32AD-1；1 μg/ml、25 μl/ウェル、シェーカー上で $25 \pm 2$  で30分間）を通じて検出した。第2のインキュベートの後に、プレートを、自動プレート洗浄機を用いてPBS-Tween（0.05% Tween-80）で3回洗浄した。その後、150 μl/ウェルの1 x MSD Read緩衝液（MSD、#R92TC-1）を添加し、プレートをSektor Imager 2400装置（MSD）を用いて測定した。

20

【0231】

標準参照曲線キャリブレーターサンプルのECLシグナルを、既知のBiTE抗体コンストラクト濃度に対してプロットし、5-PLフィット（重み $1/y^2$ ；ソフトウェア：SoftMaxPro GxP 5.4）によってフィッティングした。未知サンプルの濃度を、この回帰曲線から逆算した。すべての未知サンプルを3連で分析し、各々の平均を報告している。これらの結果からモル濃度を計算した。

30

【0232】

ツーチャンバーアッセイの後、内皮細胞単層を上で詳細に記載されているようにして染色し、それらの完全性について光学顕微鏡により検査した。

【0233】

CDH19およびCD33-BiTE抗体コンストラクトの検出は、上記のようにして行った。カドヘリン-BiTEの検出は、以下のようにして行った。第1の工程において、組み換え可溶性形態のBiTE標的抗原（AMGEN）を、2つの電極を有するカーボンマイクロタイタープレート（標準プレート、MSD、#L15XA）上に固定した。この目的で、プレートを、 $5 \pm 3$  で一晩、25 μl/ウェルの1 μg/ml抗体溶液でコーティングし、次いで少なくとも1時間、150 μl/ウェルの5% BSA溶液でブロックした。

40

【0234】

サンプルを上記のようにして調製した。25 μlの各キャリブレーターまたは未知サンプルを個々のウェルに添加し、シェーカー上で、 $25 \pm 2$  で1時間インキュベートした。次いでプレートを、自動プレート洗浄機を用いてPBS-Tween（0.05% Tween-80）で3回洗浄した。標的抗原に結合したBiTE抗体コンストラクトを、BiTE抗体の抗CD3結合部分に特異的なSulfoTag結合抗体（3E5.E1-Rut，AMGEN）を通じて検出した。抗体を、1 μg/mLの終濃度

50

に希釈した。ウェルあたり25  $\mu$ Lを添加し、シェーカー上で、 $25 \pm 2$  で30分間インキュベートした。

【0235】

#### 実施例5

#### BiTE抗体コンストラクトの薬物動態

薬物動態 (PK) 研究のために、1) 2G6-156 ; 2) 2G6-LFcBy ; 3) 2G6-LFcBy-156 ; 4) 2G6-D3HSAと命名された4つの分子をカクニイザルにおいて試験した。このPK研究において、6  $\mu$ g/kgの用量を単回静脈内ボラス注射として投与した。上記化合物の各々について、2匹の動物のグループを使用した。血液サンプルを回収し、両動物における各薬物の血清濃度の決定のために血清を調製した。血清薬物レベルを、免疫アッセイを用いて測定した。血清濃度・時間データを、PKパラメータを決定するために使用した。血液サンプルを、以下の時点で回収した。投薬前、投薬後0.05、0.25、0.5、1、4、8、24、48、72、168、240および336時間。PKパラメータを、標準的なノンコンパートメント解析 (NCA) 法を使用して決定した。

【0236】

試験したすべての薬物に関して、血清レベルは、すべての動物において薬物投与後の大部分の時点で定量可能であった。PKプロファイルは、試験したすべての薬物において、二相性の指数関数的下降を示した。NCA法を用いて、以下のパラメータを概算した： $AUC_{inf}$  (血清濃度・時間曲線下面積)、 $V_{ss}$  (定常状態時の分布容積)、CL (全身クリアランス)、MRT (平均残留時間) および末期 $t_{1/2}$  (末期フェーズから概算された半減期)。試験した各化合物のPKパラメータ (平均 $n=2$ ) が以下にまとめられている。

【0237】

$AUC_{inf}$  は、化合物1、2、3および4でそれぞれ、568 hr\*ng/mL、366 hr\*ng/mL、1796 hr\*ng/mLおよび1383 hr\*ng/mLであった。 $V_{ss}$  は、化合物1、2、3および4でそれぞれ、446 mL/kg、594 mL/kg、193 mL/kgおよび80.7 mL/kgであった。全身クリアランスは、化合物1、2、3および4でそれぞれ、11.3 mL/hr/kg、16.1 mL/hr/kg、4.3 mL/hr/kgおよび4.9 mL/hr/kgであった。化合物1、2、3および4のMRT値は、それぞれ42.3 hr、39.8 hr、48.7 hrおよび18.1 hrであり、末期半減期の値は、化合物1、2、3および4でそれぞれ、44.3 hr、31.2 hr、40.3 hrおよび13.5 hrであった。

【0238】

化合物1、2および3の各々の末期半減期およびMRTは、化合物4のそれらよりもずっと高かった (>2倍)。化合物1、2および3は、より半減期の長いバージョンのBiTE抗体コンストラクトである。

【0239】

結果については図10を参照のこと。

【0240】

10

20

30

SEQ ID NO:	説明	配列
1.	直鎖状FcRn結合ペプチド	QRFVTGHFGGLXPANG
2.	直鎖状FcRn結合ペプチドY	QRFVTGHFGGLYPANG
3.	直鎖状FcRn結合ペプチドH	QRFVTGHFGGLHPANG
4.	コアFcRn結合ペプチドH	TGHFGGLHP
5.	環状FcRn結合ペプチドH	QRFCTGHFGGLHPCNG
6.	ペプチドリンカー	GGGS
7.	ヒトCD3ε(1-27)	QDGN EEMGGITQTPYKVSISGTTVILT
8.	コモンマーモセットCD3ε(1-27)	QDGN EEMGDTTQNPKVSISGTTVILT
9.	ワタボウシタマリンCD3ε(1-27)	QDGN EEMGDTTQNPKVSISGTTVILT
10.	コモンリスザルCD3ε(1-27)	QDGN E EIGD T TQNPKVSISGTTVILT
11.	CD3εのN末端	QD GNE
12.	F6AのCDR-L1	GSSTGAVTSGYYPN
13.	F6AのCDR-L2	GTKFLAP
14.	F6AのCDR-L3	ALWYSNRWV
15.	F6AのCDR-H1	IYAMN
16.	F6AのCDR-H2	RIRSKYNNYATYYADSVKS
17.	F6AのCDR-H3	HGNFGNSYVSFFAY
18.	F6AのVH	EVQLVESGGGLVQP G G S L K L S C A A S G F T F N I Y A M N W V R Q A P G K G L E W V A R I R S K Y N N Y A T Y Y A D S V K S R F T I S R D D S K N T A Y L Q M N N L K T E D T A V Y Y C V R H G N F G N S Y V S F F A Y W G Q G T L V T V S S
19.	F6AのVH	GAGGTGCAGCTG G T C G A G T C T G G A G G A G G A T T G G T G C A G C C T G G A G G G T C A T T G A A A C T C T C A T G T G C A G C C T C T G G A T T C A C C T T C A A T A T C T A C G C C A T G A A C T G G G T C C G C C A G G C T C C A G G A A A G G T T T G G A A T G G G T T G C T C G C A T A A G A A G T A A T A T A A T A T A T G C A A C A T A T A T G C C G A T T C A G T G A A A A G C A G G T T C A C C A T C T C C A G A G A T G A T T C A A A A A A C A C T G C C T A T C T A C A A

		ATGAACAACCTTGAAGGACACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGAACCTTCGGT AATAGCTACGTATCCTTCTTCGCTTACTGGGCCAAGGACTCTGCTACCGTCTCCTCA
20.	F6AのVL	QTVVTQEPSTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNVWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPAR FSGLLGGKAAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
21.	F6AのVL	CAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACCTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACT TGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAAACAAAACCA GGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCGGTACTCCTGCCAGA TTCCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGCTGCCCTCACCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGAT GAGGCAGAAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTTCGGTGGAGGAACCAAA CTGACTGTCTCTA
22.	F6AのVH-VL	EVQLVESGGGLVQPGLSLKLSCAASGFTFNIYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DSVKSRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYVCVRHGFNGNSYVSFFAYWGQGLVTVSSG GGSGGGSGGGGSGQTVVTQEPSTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNVWVQKPGQAPRGL IGGTKFLAPGTPAREFSGSLGGKAAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
23.	F6AのVH-VL	GAGGTGCAGCTGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCAATTGAAACTCTCA TGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAATATCTACGCCATGAACGGGTCCGCCAGGCTCCAGGA AAGGGTTTGGAAATGGGTGCTCGCATAGAAGTAAATATAATAATTAATGCAACATATTATGCC GATTCAGTGAAGAGCAGGTTCAACATCTCCAGAGATGATTCAAAAACACTGCCCTATCTACAA ATGAACAACCTTGAAAACCTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACCTTCGGT AATAGCTACGTATCCTTCTTCGCTTACTGGGCCCAAGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGT GGTGGTGGTTCTGGCGGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAA CCTTCACCTCACCGTATCACCTGGTGGAAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGCT GTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAAACAAAACCCAGGTCAAGCACCCCGTGGTCTA ATAGTGGGACTAAGTTCTTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGA GGCAGGCTGCCCTCACCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGCT CTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCTCTA
24.	H2CのCDR-L1	GSSTGAVTSGYYPN
25.	H2CのCDR-L2	GTKFLAP
26.	H2CのCDR-L3	ALWYSNRWV
27.	H2CのCDR-H1	KYAMN
28.	H2CのCDR-H2	RIRSKYNNYATYYADSVKD
29.	H2CのCDR-H3	HGNFGNSYISYWAY



30.	H2CのVH	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYCYVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLVTVSS
31.	H2CのVH	GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCA TGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAATAAGTACGCCATGAAC TGGTCCGCCAGGCTCCAGGA AAGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAGAAGTAAATAATAATTATGCAACATATTATGCC GATTCAGTGAAAGACAGGTTCAACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAACACTGCCTATCTACAA ATGAACAAC TTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAAC TTCGGT AATAGCTACATACTCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAAGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCA
32.	H2CのVL	QTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCCSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGG TKFLAPGTPAR FSGSLLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGG TKLTVL
33.	H2CのVL	CAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGACAGTCACACTCACT TGTGGCTCCTCGACTGGGCTGTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGTCCAAACAAAACCA GGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGTACTCCTGCCAGA TTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGAT GAGGCAGAAATATTACTGTGCTCTATGTTACAGCAACCGCTGGGTGTTGGTGGAGGAACCAAA CTGACTGTCCTA
34.	H2CのVH-VL	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYCYVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSG GGSGGGSGGGGSQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCCSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGL IGG TKFLAPGTPARFSGSLLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGG TKLTVL
35.	H2CのVH-VL	GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCA TGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAATAAGTACGCCATGAAC TGGTCCGCCAGGCTCCAGGA AAGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAGAAGTAAATAATAATTATGCAACATATTATGCC GATTCAGTGAAAGACAGGTTCAACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAACACTGCCTATCTACAA ATGAACAAC TTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAAC TTCGGT AATAGCTACATACTCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAAGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGT GGTGGTGGTCTTGGCGGGCGGCTCCGGTGGTGGTCTTCAGACTGTTGTGACTCAGGAA CCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCT GTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAAACAAAACAGGT CAGGCACCCCGTGGTCTA ATAGGTGGGACTAAGTTCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGA GGCAAGGCTGCCCTCACCCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAAATATTACTGTGCT CTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCTCTA
36.	H1EのCDR-L1	GSSTGAVTSGYYPN

10

20

30

40



		CCTTCACTCACCGGTATCACCTGGTGGAAACAGTCACACTCACTTGTGGTCTCTCGACTGGGGCT GTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAAACAAAACACAGGTACAGCACCCCGTGGTCTA ATAGGTGGGACTAAGTTCTCTCGCCCCCGGTACTCTGCGCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGA GGCAAGGCTGCCCTCACCCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGCT CTATGGTACAGCAACCGCTGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCTCTA
48.	G4H $\phi$ CDR-L1	GSSTGAVTSGYYPN
49.	G4H $\phi$ CDR-L2	GTKFLAP
50.	G4H $\phi$ CDR-L3	ALWYSNRWV
51.	G4H $\phi$ CDR-H1	RYAMN
52.	G4H $\phi$ CDR-H2	RIRSKYNNYATYYADSVKG
53.	G4H $\phi$ CDR-H3	HGNFGNSYLSYFAY
54.	G4H $\phi$ VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNRYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DSVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYCVRHGNFGNSYLSYFAYWGQGLVTVSS
55.	G4H $\phi$ VH	GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCA TGTGCAGCCTCTGGATTCACTTCAATCGCTACGCCATGAAC TGGTCCGCCAGGCTCCAGGA AAGGTTTGAAATGGGTGCTCGCATAGAAGTAAATAATAATTATGCAACATATTATGCC GATTCAGTGAAGGAGGTTCAACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAACACTGCCCTATCTACAA ATGAACAACCTTGAACAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACCTTCGGT AATAGCTACTTATCCTACTTCCGTTACTGGGGCCAAGGACTCTGGTCAACCGTCTCTCTCA
56.	G4H $\phi$ VL	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPAR FSGSLGGKKAALLTSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGLTVL
57.	G4H $\phi$ VL	CAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACCTCACCGTATCACCTGGTGGAAACAGTCACACTCACT TGTGGCTCCTCGACTGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAAACAAAACCA GGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGACTAAGTTCTCTCGCCCCCGGTACTCTCTGCCAGA TTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGAT GAGGCAGAATATTACTGTGCTCTATGTTACAGCAACCGCTGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAA CTGACTGTCTCTA
58.	G4H $\phi$ VH-VL	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNRYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DSVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYCVRHGNFGNSYLSYFAYWGQGLVTVSSG GGSGGGGGSGGGSQTVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWWVQKPGQAPRGL IGGTKFLAPGTPARFSGSLGGKKAALLTSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGLTVL
59.	G4H $\phi$ VH-VL	GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCA

10

20

30

40

		TGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAATCGCTACGCCATGAAC TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGA AAGGTTTGGAATGGTTGCTCGCATAGAAGTAAATAATAATAATATGCAACATATATGCC GATTCAGTGAAGGGAGGTTACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAACACTGCCCTATCTACAA ATGAACAAC TTGAAAAC TGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAAC TTCCGT AATAGCTACTTATCCTACTTGGTTACTGGGCCAAGGACTCTGGTCAACGCTCTCTCCTCAGGT GGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTCTCAGACTGTGTGACTCAGGAA CCTTCACCTCACCGTATCACCTGGTGAACAGTCACACTCACTTGTGGTCTCTCGACTGGGCT GTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGTCCAAACAAAACAGGT CAGGCACCCCGTGGTCTA ATAGGTGGGACTAAGTTCTCGCCCCCGTACTCTGCGCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGGA GGCAAGGCTGCCCTCACCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGCT CTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCCGTGGAGGAACCAACTGACTGTCTTA
60.	A2J $\phi$ CDR-L1	RSSTGAVTSGYYPN
61.	A2J $\phi$ CDR-L2	ATDMRPS
62.	A2J $\phi$ CDR-L3	ALWYSNRWV
63.	A2J $\phi$ CDR-H1	VYAMN
64.	A2J $\phi$ CDR-H2	RIRSKYNNYATYYADSVKK
65.	A2J $\phi$ CDR-H3	HGNFGNSYLSWWAY
66.	A2J $\phi$ VH	EVQLVESGGGLVQP GGS LKLSCAASGFTFN VYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYA DSVKKRFTISRDDSKNTAYLQMN LKTEDTAVYCVRHGNFGNSYLSWWAYWGQGLVTVSS
67.	A2J $\phi$ VH	GAGGTGCAGCTGGTTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCA TTGAAACTCTCA TGTGCAGCCTCTGGATTCACTTCACTTCAATGTCTACGCCATGAAC TGGTCCGCCAGGCTCCAGGA AAGGTTTGGAATGGGTGCTCGCATAGAAGTAAATAATAATAATATGCAACATATATGCC GATTCAGTGA AAAAGAGGTTCACTCTCCAGAGATGATTCAAAAACACTGCCCTATCTACAA ATGAACAAC TTGAAAAC TGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAAC TTCCGT AATAGCTACTTATCCTGGTGGCTTACTGGGCCCAAGGACTCTGGTCAACGCTCTCTCA
68.	A2J $\phi$ VL	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGATDMRPSGTPAR FSGSLLGKKAALTL SGVQPEDEAEY YCALWYSNRWVFGGKLTVL
69.	A2J $\phi$ VL	CAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACCTCACCGTATCACCTGGTGGAAACAGTCACACTCACT TGTCCGCTCCTCGACTGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAAACAAAACCA GGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGCCACTGACATGAGGCCCTCTGGTACTCTCTGCCAGA TTCTCAGGCTCCCTGCTTGAGGCAAGGCTGCCCTCACCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGAT GAGGCAGAAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCCGTGGAGGAACCAAA

10

20

30

40

		CTGACTGTCTCTA
70.	A2JのVH-VL	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DSVKRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYCVRHGNGFNSTSYAYWGQGLVTVSSG GGSGGGSGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTSYYPNWWQKPGQAPRGL IGATDMRPSGTPARFSGSLLGKKAALTLSGVQPEDEAEYCALWYSNRWVFGGGLTLTVL
71.	A2JのVH-VL	GAGGTGCAGCTGCTGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCA TGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAATGTCTACGCCATGAAC TGGTCCGCCAGGCTCCAGGA AAGGGTTTGGAAATGGGTGCTCGCATAGAAGTAAATAATAATTATGCAACATATTATGCC GATTCAGTGAAAAAGAGGTTACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACAATGCCTATCTACAA ATGAACAACCTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACCTTCGGT AATAGCTACTTATCCTGTGGGCTTACTGGGGCCAGGACTCTGGTCAACCTCTCCTCAGGT GGTGGTGGTTCTGGCGGGCGGGCTCCGGTGGTGGTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAA CCTTCACCTCACCGTATCACCTGGTGAACAGTCACACTCACTTGTGCTCCTCGACTGGGGCT GTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAAACAAAACAGGTCAAGCACCCCGTGGTCTA ATAGGTGCCACTGACATGAGGCCCTCTGTGTACTCTCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGA GGCAAGGCTGCCCTCACCCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAAATATTACTGTGCT CTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTGGTGGAGGAACCAACTGACTGTCTCTA
72.	E1LのCDR-L1	GSSTGAVTSGYYPN
73.	E1LのCDR-L2	GTKFLAP
74.	E1LのCDR-L3	ALWYSNRWV
75.	E1LのCDR-H1	KYAMN
76.	E1LのCDR-H2	RIRSKYNNYATYYADSVKS
77.	E1LのCDR-H3	HGNFGNSTSYAY
78.	E1LのVH	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DSVKRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYCVRHGNGFNSTSYAYWGQGLVTVSS
79.	E1LのVH	GAGGTGCAGCTGCTGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCA TGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAATAGAAGTAAATAATAATTATGCAACATATTATGCC AAGGGTTTGGAAATGGGTGCTCGCATAGAAGTAAATAATAATTATGCAACATATTATGCC GATTCAGTGAAAAAGAGGTTACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACAATGCCTATCTACAA ATGAACAACCTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACCTTCGGT AATAGCTACACATCCTACTACGCTTACTGGGGCCAGGACTCTGGTCAACCTCTCCTCTA
80.	E1LのVL	QTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSYYPNWWQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPAR

10

20

30

40

81.	E1LのVL	FSGSLGGKAAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL CAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACCTCACCGTATCACCTGGTGGACAGTCACACTCACT TGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAAACAAAACCA GGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGTGGGACTAAGTTCTCGCCCCGGTACTCCTGCCAGA TTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGAT GAGGCAGAAATATTACTGTGCTCTATGTTACAGCAACCGCTGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAA CTGACTGTCTTA
82.	E1LのVH-VL	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DSVKSRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYVCVRHGFNGNSYTSYAYWGQGLVTVSSG GGSGGGSGGGGQTIVTQEPSTLVSPGGTVTLTCGSSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGL IGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
83.	E1LのVH-VL	GAGGTGCAGCTGGTTCGAGTCTGGAGGAGGATTTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTTGAAACTCTCA TGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAATAAGTACGCCATGAACGGGTCCGCCAGGCTCCAGGA AAGGTTTGGAAATGGGTTCGTCATGAAGTAAATAATAATTAATGCAACATATATGCC GATTCAGTGAATTCGAGGTTACCATCTCCAGAGATGATTCAAAACACTGCCTATCTACAA ATGAACAACTTGAAAACCTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACCTTCGGT AATAGCTACACATCCTACTACGCTTACTGGGCCAAGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGT GGTGGTGGTCTTGGCGGGCGGCTCCGGTGGTGGTCTTCAGACTGTTGTGACTCAGGAA CCTTCACCTACCCGTATCACCTGGTGGAAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGCT GTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGTCCAAACAAAACCCAGTCAAGCACCCCGTGGTCTA ATAGTGGGACTAAGTTCTCGCCCCCGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGA GGCAGGCTGCCCTCACCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAAATATTACTGTGCT CTATGGTACAGCAACCGCTGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCTTA
84.	E2MのCDR-L1	RSSTGAVTSGYYPN
85.	E2MのCDR-L2	ATDMRPS
86.	E2MのCDR-L3	ALWYSNRWV
87.	E2MのCDR-H1	GYAMN
88.	E2MのCDR-H2	RIRSKYNNYATYYADSVKE
89.	E2MのCDR-H3	HRNFGNSYLSWFAY
90.	E2MのVH	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DSVKERFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYVCVRHGFNGNSYLSWFAYWGQGLVTVSS
91.	E2MのVH	GAGGTGCAGCTGGTTCGAGTCTGGAGGAGGATTTGGTGCAGCCTGGAGGGTCAATTTGAAACTCTCA

		TGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAATGGCTACGCCATGAAC TGGGTCGCCAGGCTCCAGGA AAGGGTTTGAAATGGGTTGCTCGCATAAAGAAGTAAATAATAATAATATGCAACATATATGCC GATTCAGTGAAGAGAGGTTACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCCTATCTACAA ATGAACAAC TTTGAAAAC TGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATAGGAAC TTCGGT AATAGCTACTTATCCTGGTTGCTTACTGGGCCAAGGACTCTGGTCACCGTCTCTCTCA
92.	F2MのVL	QTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTSGYYPNWWVQKPGQAPRGLIGATDMRPSGTPAR FSGLLGGKAA LTL SGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGTKLTVL
93.	E2MのVL	CAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACCTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACT TGTCGCTCCTCGACTGGGCTGTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAAACAAAACCA GGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGCCACTGACATGAGGCCCTCTGGTACTCCTGCCAGA TTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGAT GAGGCAGAAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTGGTGGAGGAACCAAA CTGACTGTCCTA
94.	E2MのVH-VL	EVQLVESGGGLVQP GGLKLSCAASGFTFNGYAMNWWVROAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DSVKERFTISRDDSKNTAYLQMN LKTEDTAVYCVRHRNFNGSYLSWFAYWGQGLVTVSSG GGSGGGSGGGGSGT VVTQEP SLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTSGYYPNWWVQKPGQAPRGL IGATDMRPSGTPARFSGSL LGKAA LTL SGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGTKLTVL
95.	E2MのVH-VL	GAGGTGCAGCTGGT CGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGCTCATTGAAACTCTCA TGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAATGGCTACGCCATGAAC TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGA AAGGGTTTGAAATGGGTGCTCGCATAGAAGTAAATAATAATATGCAACATATATGCC GATTCAGTGAAGAGAGGTTCAACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCCTATCTACAA ATGAACAAC TTTGAAAAC TGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATAGGAAC TTCGGT AATAGCTACTTATCCTGGTTCGCTTACTGGGCCAAGGACTCTGGTCACCGTCTCTCTCAGGT GGTGGTGGTCTGGGGGGGGGCTCCGGTGGTGGTGGTCTCAGACTGTGTGACTCAGGAA CCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTGTGCTCCTCGACTGGGCT GTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAAACAAAACAGGT CAGGCACCCCGTGGTCTA ATAGGTGCCACTGACATGAGGCCCTCTGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGA GGCAAGGCTGCCCTCACCCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAAATATTACTGTGCT CTATGGTACAGCAACCGCTGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCTCTA
96.	F70のCDR-L1	GSSTGAVTSGYYPN
97.	F70のCDR-L2	GTKFLAP
98.	F70のCDR-L3	ALWYSNRWV

10

20

30

40

99.	F700CDR-H1	VYAMN	RIRSKYNNYATYYADSVKK
100.	F700CDR-H2		HGNFGNSYISWWAY
101.	F700CDR-H3		EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFENVYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DSVKKRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYCYVRHGNFGNSYISWWAYWGQGLVTVSS
102.	F700VH		GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCA TGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAATGTGTACGCCATGAACCTGGTCCGCCAGGCTCCAGGA AAGGGTTTGGAAATGGGTTGCTCGCATAAAGAAGTAAATAATAATTATGCAACATATTATGCC GATTTCAGTGAAAAAGAGGTTCAACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACAACCTGCCTATCTACAA ATGAACAACCTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACCTTCGGT AATAGCTACATATCCTGTGGGCTTACTGGGGCCAAGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCA
104.	F700VL		QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPAR FSGSLGCKAALTLSGVQPEDEAEYICALWYSNRWVFGGKLTVL
105.	F700VL		CAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACCTCACCGTATCACCTGGTGGAAACAGTCACACTCACT TGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAAACAAAACCA GGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGACTAAGTTCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGA TTCTCAGGCTCCCTGCTTGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCCTTCAGGGGTACAGCCAGAGGAT GAGGCAGAAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCCGGTGGAGGAACCAAA CTGACTGTCCTA
106.	F700VH-VL		EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFENVYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DSVKKRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYCYVRHGNFGNSYISWWAYWGQGLVTVSSG GGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQKPGQAPRGL IGGTKFLAPGTPARFSGSLIGGKAALTLSGVQPEDEAEYICALWYSNRWVFGGKLTVL
107.	F700VH-VL		GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCA TGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAATGTGTACGCCATGAACCTGGTCCGCCAGGCTCCAGGA AAGGGTTTGGAAATGGGTTGCTCGCATAAAGAAGTAAATAATAATTATGCAACATATTATGCC GATTTCAGTGAAAAAGAGGTTCAACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACAACCTGCCTATCTACAA ATGAACAACCTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACCTTCGGT AATAGCTACATATCCTGTGGGCTTACTGGGGCCAAGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGT GGTGGTGGTTCTGGCGGCGGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAA CCTTCACCTCACCGTATCACCTGGTGGAAACAGTCACACTCACTTGTGGTCCCTCGACTGGGCT GTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAAACAAAACCAGGTCAAGCAACCCCGTGGTCTA



		ATAGGTGGGACTAAGTTCCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGGTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCTCTCAGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCCGTGAGGAACCAACTGACTGTCTTA
108.	F12Q $\phi$ CDR-L1	GSSTGAVTSGNYPN
109.	F12Q $\phi$ CDR-L2	GTKFLAP
110.	F12Q $\phi$ CDR-L3	VLWYSNRWV
111.	F12Q $\phi$ CDR-H1	SYAMN
112.	F12Q $\phi$ CDR-H2	RIRSKYNNYATYYADSVKG
113.	F12Q $\phi$ CDR-H3	HGNEGNSYVSWWAY
114.	F12Q $\phi$ VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYVCVRHGFNFSYVSWWAYWGQGLVTVSS
115.	F12Q $\phi$ VH	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCAATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAATAGCTACGCCATGAACGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAGGGTTTGGAATGGGTGCTCGCATAGAAGTAAATATAATAATATATGCAACATATTATGCCGATTTCAGTGAAGGCAGGTTCAACATCTCCAGAGATGATTCAAAAACACTGCCATCTACAAATGAACAACCTTGAACACTGCCGTGTAATAGCTACGTTTCCTGGTGGCTTACTGGGCCAAGGACTCTGGTCACCGTCTCTCTCAQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGLLGGKAAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
116.	F12Q $\phi$ VL	CAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACCTCACCTGATCACCTGGTGGAAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAAACAAAACCAAGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGTGGGACTAAGTTCCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCCGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCTCTA
117.	F12Q $\phi$ VL	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYVCVRHGFNFSYVSWWAYWGQGLVTVSSGGSGGGSGGGGSGQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
118.	F12Q $\phi$ VH-VL	GAGGTGCAGCTGGTTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCAATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAATAGCTACGCCATGAACGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAGGGTTTGGAATGGGTGCTCGCATAGAAGTAAATATAATAATATATGCAACATATTATGCC
119.	F12Q $\phi$ VH-VL	



		DSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYCYVRHGNFGNSYISYWAYWQGGLVTVSSG GGSGGGSGGGSQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWWVQKPGQAPRGL IGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYCYVLWYSNRWVFGGGLTVL
131.	I2CのVH-VL	GAGTGCACTGCTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGCTCATTTGAAACTCTCA TGTGAGCCTCTGGATTACCTTCAATAAGTACGCCATGAACGGTCCGCCAGGCTCCAGGA AAGGTTTGGAATGGGTGCTCGCATAGAAGTAAATATAATAATATATGCAACATATATGCC GATTCAGTGAAGACAGGTTCAACATCTCCAGAGATGATTCAAAAACACTGCCCTATCTACAA ATGAACAACTTGAACACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACCTCCGT AATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGCCAAGGACTCTGGTACCGTCTCCTCAGGT GGTGGTGGTCTTGGCGGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAA CCTTCACTCACCCTATCACCTGGTGAACAGTACACTCACTTGTGGTCTCCTCAGACTGGGCT GTTACATCTGGCAACTACCCAACTGGGTCCAAACAAACAGGTGAGGCACCCCGTGGTCTA ATAGGTGGACTAAGTTCTCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGA GGCAAGGCTGCCCTCACCCCTCTCAGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAAATATTACTGTGTT CTATGGTACAGCAACCGTGGTGTTCGGTGGAGAACCAACTGACTGTCTCTA
132.	CDH19 14302 x I2C- LFeBY PCT/EP2014/051550の SEQ ID 1572	QRFVTGHFGGLYPANGGGGSQVLVEGGGVQPGGSLRLSCLASGFTFSSYGMHVVQRQAPG KGLEWVAFIWYDGSNKYYADSVKDRFTISRDNKNTLYLQMNLSLRAEDTAVYYCARRAGIIGT IGYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGGSSYELTQPPSVSPGQTASITCSGDRIG EKYTSWYQRPQSPLLVIYQDTRKPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAW SSTVVFSGGGLTVLSGGGGSEVQLVEGGGLVQPGGSLKLSCLASGFTFNKYAMNWWVRQAPG KLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFG NSYISYWAYWQGGLTVTVSSGGGGSGGGGGSSQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTSNYPNWWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYCYV LWYSNRWVFGGGLTVLGGGGSQRFCTGHFGGLHPCNGHHHH
133.	CDH19 14302 x I2C- LFeBY-156 PCT/EP2014/051550の SEQ ID 1573	QRFVTGHFGGLYPANGGGGSQVLVEGGGVQPGGSLRLSCLASGFTFSSYGMHVVQRQAPG KGLEWVAFIWYDGSNKYYADSVKDRFTISRDNKNTLYLQMNLSLRAEDTAVYYCARRAGIIGT IGYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGGSSYELTQPPSVSPGQTASITCSGDRIG EKYTSWYQRPQSPLLVIYQDTRKPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAW SSTVVFSGGGLTVLSGGGGSEVQLVEGGGLVQPGGSLKLSCLASGFTFNKYAMNWWVRQAPG KLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFG NSYISYWAYWQGGLTVTVSSGGGGSGGGGGSSQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTSNYPNWWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYCYV LWYSNRWVFGGGLTVLGGGGS

134.	CDH19 14302 CC x I2C-LFeBY PCT/EP2014/051550の SEQ ID 2219	QRFCTGHFGLHPCNGGGGGSGGSRDWDVDFGGGTPVGGHHHHH QRFVTGHFGLYPANGGGGGSQVLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHVVQRQAPG KCLEWVAFIWYDGSNKYYADSVKDRFTISRDNKNTLYLQMNLSLRAEDTAVYYCARRAGIIGT IGYYGMDVWGQGTITVSSGGGGGGGGSSYELTQPPSVSPGQTASITCSGDRLG EKYTSWYQORPGQSPLLVIYQDTRKPSGIPERFSGNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAW SSTVVFSGCGTKLTVLSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNVRQAPG KLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFG NSYISYWAYWGQGTITVSSGGGGGGGGSSYELTQPPSVSPGQTASITCSGDRLG VTSNYPNWWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCV LWYSNRWVFGGCTKLTVLGGGS QRFCTGHFGLHPCNGHHHHH QRFVTGHFGLYPANGGGGGSQVLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHVVQRQAPG KCLEWVAFIWYDGSNKYYADSVKDRFTISRDNKNTLYLQMNLSLRAEDTAVYYCARRAGIIGT IGYYGMDVWGQGTITVSSGGGGGGGGSSYELTQPPSVSPGQTASITCSGDRLG EKYTSWYQORPGQSPLLVIYQDTRKPSGIPERFSGNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAW SSTVVFSGCGTKLTVLSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNVRQAPG KLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFG NSYISYWAYWGQGTITVSSGGGGGGGGSSYELTQPPSVSPGQTASITCSGDRLG VTSNYPNWWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCV LWYSNRWVFGGCTKLTVLGGGS QRFCTGHFGLHPCNG GGGG GGGG RDWDFDVFGGGTPVGGHHHHH QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHVVQRQAPGKLEWVAFIWYDGSNKYYADS VKDRFTISRDNKNTLYLQMNLSLRAEDTAVYYCARRAGIIGTIGYYGMDVWGQGTITVSSG GGSGGGGGGGSSYELTQPPSVSPGQTASITCSGDRLGKEYTSWYQORPGQSPLLVIYQ DTKRPSGIPERFSGNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWESSTVVFGGTKLTVLSGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYA DSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFNSYISYWAYWGQGTITVSSG GGSGGGGGGGSSYELTQPPSVSPGQTASITCSGDRLGKEYTSWYQORPGQSPLLVIYQ IGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGCTKLTVLHHH HHH QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHVVQRQAPGKLEWVAFIWYDGSNKYYADS VKDRFTISRDNKNTLYLQMNLSLRAEDTAVYYCARRAGIIGTIGYYGMDVWGQGTITVSSG GGSGGGGGGGSSYELTQPPSVSPGQTASITCSGDRLGKEYTSWYQORPGQSPLLVIYQ DTKRPSGIPERFSGNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWESSTVVFGGTKLTVLSGGGS
135.	CDH19 14302 CC x I2C-LFeBY-156 PCT/EP2014/051550の SEQ ID 2220	QRFVTGHFGLYPANGGGGGSQVLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHVVQRQAPG KCLEWVAFIWYDGSNKYYADSVKDRFTISRDNKNTLYLQMNLSLRAEDTAVYYCARRAGIIGT IGYYGMDVWGQGTITVSSGGGGGGGGSSYELTQPPSVSPGQTASITCSGDRLG EKYTSWYQORPGQSPLLVIYQDTRKPSGIPERFSGNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAW SSTVVFSGCGTKLTVLSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNVRQAPG KLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFG NSYISYWAYWGQGTITVSSGGGGGGGGSSYELTQPPSVSPGQTASITCSGDRLG VTSNYPNWWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCV LWYSNRWVFGGCTKLTVLGGGS QRFCTGHFGLHPCNG GGGG GGGG RDWDFDVFGGGTPVGGHHHHH QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHVVQRQAPGKLEWVAFIWYDGSNKYYADS VKDRFTISRDNKNTLYLQMNLSLRAEDTAVYYCARRAGIIGTIGYYGMDVWGQGTITVSSG GGSGGGGGGGSSYELTQPPSVSPGQTASITCSGDRLGKEYTSWYQORPGQSPLLVIYQ DTKRPSGIPERFSGNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWESSTVVFGGTKLTVLSGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYA DSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFNSYISYWAYWGQGTITVSSG GGSGGGGGGGSSYELTQPPSVSPGQTASITCSGDRLGKEYTSWYQORPGQSPLLVIYQ IGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGCTKLTVLHHH HHH QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHVVQRQAPGKLEWVAFIWYDGSNKYYADS VKDRFTISRDNKNTLYLQMNLSLRAEDTAVYYCARRAGIIGTIGYYGMDVWGQGTITVSSG GGSGGGGGGGSSYELTQPPSVSPGQTASITCSGDRLGKEYTSWYQORPGQSPLLVIYQ DTKRPSGIPERFSGNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWESSTVVFGGTKLTVLSGGGS
136.	CH19_2G6_302xI2C6	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHVVQRQAPGKLEWVAFIWYDGSNKYYADS VKDRFTISRDNKNTLYLQMNLSLRAEDTAVYYCARRAGIIGTIGYYGMDVWGQGTITVSSG GGSGGGGGGGSSYELTQPPSVSPGQTASITCSGDRLGKEYTSWYQORPGQSPLLVIYQ DTKRPSGIPERFSGNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWESSTVVFGGTKLTVLSGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYA DSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFNSYISYWAYWGQGTITVSSG GGSGGGGGGGSSYELTQPPSVSPGQTASITCSGDRLGKEYTSWYQORPGQSPLLVIYQ IGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGCTKLTVLHHH HHH QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHVVQRQAPGKLEWVAFIWYDGSNKYYADS VKDRFTISRDNKNTLYLQMNLSLRAEDTAVYYCARRAGIIGTIGYYGMDVWGQGTITVSSG GGSGGGGGGGSSYELTQPPSVSPGQTASITCSGDRLGKEYTSWYQORPGQSPLLVIYQ DTKRPSGIPERFSGNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWESSTVVFGGTKLTVLSGGGS
137.	CH19_2G6_302xI2C6-156	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHVVQRQAPGKLEWVAFIWYDGSNKYYADS VKDRFTISRDNKNTLYLQMNLSLRAEDTAVYYCARRAGIIGTIGYYGMDVWGQGTITVSSG GGSGGGGGGGSSYELTQPPSVSPGQTASITCSGDRLGKEYTSWYQORPGQSPLLVIYQ DTKRPSGIPERFSGNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWESSTVVFGGTKLTVLSGGGS

		EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTLTVSSG GGSGGGSGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTSGNYPNWWVQKPKQAPRGL IGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGLTLVLGGG GSGGSRDWDVDFVGGGTPVGGHHHHH
138.	CH19_2G6_302xI2C6-D3	QVQLVESGGGVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWAFIWDGSKNYADS VKDRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRAGIIGTIGYYGMDVWGQGLTLTVSSG GGSGGGSGGGSSYELTQPPSVSPGQTASITCSGDRLGEKYTSWYQORPGQSPLLVIYQ DTKRPSGIPERFSGNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWESSTVFGGGLTLTVLGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTLTVSSG GGSGGGSGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTSGNYPNWWVQKPKQAPRGL IGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGLTLVLGGG GSEEPQNLIKQNCLELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPE AKRMPCAEEDYLSVLNQLCVLHEKTPVSDRVTCKCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAE TFTFHADICTLSEKERQIKKQTAALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAEVCKCKADDKETCF AEEGKKLVAASQAALGLDYHHHHH
139.	CH19_2G6_302xI2C6-LH- FcB-CH	QRFVTCGHFGLHPANGCGGGSQVQLVESGGGVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPG KGLEWAFIWDGSKNYADSVKDRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRAGIIGT IGYYGMDVWGQGLTLTVSSGGGGSGGGSSYELTQPPSVSPGQTASITCSGDRIG EKYTSWYQORPGQSPLLVIYQDTKRPSGIPERFSGNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAW SSTVFGGGLTLTVLGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYCVRHGNFG NSYISYWAYWGQGLTLTVSSGGGGSGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGA VTSNYPNWWVQKPKQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCV LWYSNRWVFGGGLTLTVLGGGGSQRFCTGHFGLHPCNGHHHHH
140.	CH19_2G6_302xI2C6-LH- FcB-LH	QRFVTCGHFGLHPANGCGGGSQVQLVESGGGVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPG KGLEWAFIWDGSKNYADSVKDRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRAGIIGT IGYYGMDVWGQGLTLTVSSGGGGSGGGSSYELTQPPSVSPGQTASITCSGDRIG EKYTSWYQORPGQSPLLVIYQDTKRPSGIPERFSGNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAW SSTVFGGGLTLTVLGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYCVRHGNFG NSYISYWAYWGQGLTLTVSSGGGGSGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGA

10

20

30

40

141.	CH19_2G6_302xI2C6-LY- FcB-LH	<p>VTSGNYPNWWVQQKPGQAPRGLIGGKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCV LWYSNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFVTGHFGLHPANGHHHHH</p> <p>QRFTGHFGLYPANGGGGSGVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWRQAPG KGLEWVAFIWDGSKNYADSVKDRFTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARRAGIIGT IGYYGMDVWGQGTITVTVSSGGGSGGGGGSSYELTQPPSVSPGQTASITCSGDRLG EKYTSWYQQRPGQSPLLVIYQDTRKPSGIPERFSGNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAW SSTVFFGGGCTKLTVLSSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWRQAPG KLEWVARIRSKYNNYATYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNGF NSYISYWAYWGQGTITVTVSSGGGSGGGGGSGGQTVVTQEPSTVSPGGTTLTCSGSTGA VTSGNYPNWWVQQKPGQAPRGLIGGKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCV LWYSNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFVTGHFGLHPANGHHHHH</p>
142.	CH19_2G6_302xI2C6- HALBwD	<p>QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWRQAPGKGLEWVAFIWDGSKNYAD VKDRFTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARRAGIIGTIGYYGMDVWGQGTITVTVSSG GGSGGGSGGGSSYELTQPPSVSPGQTASITCSGDRLGEKYTSWYQQRPGQSPLLVIYQ DTRKPSGIPERFSGNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWESSTVFFGGGCTKLTVLSSGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNGNSYISYWAYWGQGTITVTVSSG GGSGGGSGGGSGQTVVTQEPSTVSPGGTTLTCSGSTGAVTSGNYPNWWVQQKPGQAPRGL IGGKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGCTKLTVLPGG DSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIIFAQYIQCPFDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAE NCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLOHKDDNPRLVRPEVDVM CTAFHDNEETFLKKYLYEIAARRHPYFYAPELFFAKRYKAFTCCQAADKAACLLPKLDEL DEGKASSAKQRLKASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGD LLECAADDRADIAKYICENQDSISSKLKECCEKPLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVES KDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVLLRLAKTYETTLKCCAAADPHECYAKVFD EFKPLVEEPQNLKQNCSELFELGEYKFQNALLVRYTKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCC KHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKE FNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQITALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDEFAAFVEKCKKADDK ETCFAEEGKKLVAASQAALGLHHHHH</p>
143.	CH19_2G6_302xI2C6-CH- FcB-LH	<p>QRCTGHFGLHPCNCGGGGSGVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWRQAPG KGLEWVAFIWDGSKNYADSVKDRFTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARRAGIIGT IGYYGMDVWGQGTITVTVSSGGGSGGGGGSSYELTQPPSVSPGQTASITCSGDRLG</p>

		EKYTSWYQORPGQSPLLVIYQDTRKPSGIPERFSGSNSGNTATLTIISGTQAMDEADYYCQAW SSTVFGGCTKLTVLSGGGSEVQLVESGGGVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFG NSYISYWAYWGQGTTLTVSSGGGGGGGGGGGGGQTVTQEPSTVSPGGTVTLTCGSSSTGA VTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCV LWYSNRWVFGGCTKLTVLGGGGSQRFVTGHFGGLHPANGHHHHH
144.	CH19_2G6_302xI2C6-CH- FcB-LY	QRFCTGHFGGLHPCNGGGGQVQLVESGGGVQPGGSLRLSCAASGFTFSYGMHWWVRQAPG KGLEWVAFIWYDGSNKYYADSVKDRFTISRDNKNTLYLQMNLSLRAEDTAVYYCARRAGIIGT IGYYGMDVWGQGTTLTVSSGGGGGGGGGGGGSSYELTQPPSVSPGQTASITCSGDRLG EKYTSWYQORPGQSPLLVIYQDTRKPSGIPERFSGSNSGNTATLTIISGTQAMDEADYYCQAW SSTVFGGCTKLTVLSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFG NSYISYWAYWGQGTTLTVSSGGGGGGGGGGGGGQTVTQEPSTVSPGGTVTLTCGSSSTGA VTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCV LWYSNRWVFGGCTKLTVLGGGGSQRFVTGHFGGLY PANGHHHHH
145.	CH19_2G6_302xI2C6-CH- FcB-CH	QRFCTGHFGGLHPCNGGGGQVQLVESGGGVQPGGSLRLSCAASGFTFSYGMHWWVRQAPG KGLEWVAFIWYDGSNKYYADSVKDRFTISRDNKNTLYLQMNLSLRAEDTAVYYCARRAGIIGT IGYYGMDVWGQGTTLTVSSGGGGGGGGGGGGSSYELTQPPSVSPGQTASITCSGDRLG EKYTSWYQORPGQSPLLVIYQDTRKPSGIPERFSGSNSGNTATLTIISGTQAMDEADYYCQAW SSTVFGGCTKLTVLSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFG NSYISYWAYWGQGTTLTVSSGGGGGGGGGGGGGQTVTQEPSTVSPGGTVTLTCGSSSTGA VTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCV LWYSNRWVFGGCTKLTVLGGGGSQRFCTGHFGGLHPCNGHHHHH
146.	CH19_2G6_302_VKGxI2C 6-LFcBY	QRFVTHFGGGLYPANGGGGQVQLVESGGGVQPGGSLRLSCAASGFTFSYGMHWWVRQAPG KGLEWVAFIWYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSLRAEDTAVYYCARRAGIIGT IGYYGMDVWGQGTTLTVSSGGGGGGGGGGGGSSYELTQPPSVSPGQTASITCSGDRIG EKYTSWYQORPGQSPLLVIYQDTRKPSGIPERFSGSNSGNTATLTIISGTQAMDEADYYCQAW SSTVFGGCTKLTVLSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFG NSYISYWAYWGQGTTLTVSSGGGGGGGGGGGGGQTVTQEPSTVSPGGTVTLTCGSSSTGA VTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCV LWYSNRWVFGGCTKLTVLGGGGSQRFCTGHFGGLHPCNGHHHHH

147.	CH19_0-E11xI2C6-LFcBY	QRFVTGHFGGLYPANGGGGSQVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGYIFYRGRTYYPNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVNSNYG WFDPWGQGTTLTVSSGGGSGGGSGGSEIVLTQFPGLTSLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQYGSSP LTFGGGTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYCVRHGNEGNSY ISYWAYWGQGTTLTVSSGGGSGGGSGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSQRFCTGHFGLHPCNGHHHHH
148.	CH19_5-G4xI2C6-LFcBY	QRFVTGHFGGLYPANGGGGSQVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGYIFYRGRTYYPNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVNSNYG WFDPWGQGTTLTVSSGGGSGGGSGGSEIVLTQSPGTLTSLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGTSNRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQYGSSP LTFGGGTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYCVRHGNEGNSY ISYWAYWGQGTTLTVSSGGGSGGGSGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSQRFCTGHFGLHPCNGHHHHH
149.	CH19_8-H6xI2C6-LFcBY	QRFVTGHFGGLYPANGGGGSQVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGYIFYSGRTYYPNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVNSNYG WFDPWGQGTTLTVSSGGGSGGGSGGSEIVLTQSPGTLTSLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQYGSSP LTFGGGTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYCVRHGNEGNSY ISYWAYWGQGTTLTVSSGGGSGGGSGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSQRFCTGHFGLHPCNGHHHHH
150.	CH19_2-C11xI2C6-LFcBY	QRFVTGHFGGLYPANGGGGSQVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGYIFYSGRTYYPNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVNSNYG WFDPWGQGTTLTVSSGGGSGGGSGGSEIVLTQSPGTLTSLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQYGSSP LTFGGGTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYCVRHGNEGNSY

10

20

30

40



		ISYWAYWGQGTLLVTVSSGGGSGGGGSGGGGQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFCTGHFGGLHPCNGHHHHH
151.	CH19_2-A10xI2C6-LFcBY	QRFVTGHFGGLYPANGGGGGGQVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGIYFYRGRTYYPNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG ALDYWGQGTLLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQYDSSP RTFGQGTKEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYCVVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLVTVSSGGGSGGGGSGGGGQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFCTGHFGGLHPCNGHHHHH
152.	CH19_1-D11xI2C6-LFcBY	QRFVTGHFGGLYPANGGGGGGQVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGIYFYRGRTYYPNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG WFDPWGQGTLLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQYGSSP LTFGGGTKEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYCVVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLVTVSSGGGSGGGGSGGGGQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFCTGHFGGLHPCNGHHHHH
153.	CH19_9-F9xI2C6-LFcBY	QRFVTGHFGGLYPANGGGGGGQVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGIYFYRGRTYYPNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG WFDPWGQGTLLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQYGSSP TFGGGTKEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYCVVRHGNFGNSY SYWAYWGQGTLLVTVSSGGGSGGGGSGGGGQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFCTGHFGGLHPCNGHHHHH
154.	CH19_1-H8xI2C6-LFcBY	QRFVTGHFGGLYPANGGGGGGQVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGIYFYRGRTYYPNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG WFDPWGQGTLLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY

		LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQQYGSSP LTFGGGTKEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNGNSY ISWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGTGKLTVLGGGSGRQFCTGHFGGLHPCNGHHHHH
155.	CH19_1-B12xI2C6-LFcBY	QRFVTGHFGGLYPANGGGGSGVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGIYIYRGRTYINPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARVYSNYG WFDPWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQQYGSSP TFPGTKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNGNSYI SYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSSTGAVTSG NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYS NRWVFGGTGKLTVLGGGSGRQFCTGHFGGLHPCNGHHHHH
156.	CH19_0-C4xI2C6-LFcBY	QRFVTGHFGGLYPANGGGGSGVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGIYIYRGRTYINPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARVYSNYG WFDPWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQQYGSSP TFGGTKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNGNSYI SYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSSTGAVTSG NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYS NRWVFGGTGKLTVLGGGSGRQFCTGHFGGLHPCNGHHHHH
157.	CH19_3-F2xI2C6-LFcBY	QRFVTGHFGGLYPANGGGGSGVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTISGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGIYIFYSGRTYINPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARVNSNYG WFDPWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQQYGSSP TFGGTKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNGNSYI SYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSSTGAVTSG NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYS NRWVFGGTGKLTVLGGGSGRQFCTGHFGGLHPCNGHHHHH

158.	CH19_3-B10xI2C6-LFcBY	QRFVTGHFGGLYPANGGGGGSQVLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKGLDWIGYIFYRGRTYINPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVNSNYG WFDPWGQGTTLVTSSGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDTTLTISRLEPEDFAVYCCQYGSSP LTFGGGTKEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYCVHRHGFNSY ISYWAYWGQGTTLVTSSGGGSGGGGSGGTQVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFCTGHFGGLHPCNGHHHHH
159.	CH19_0-G4xI2C6-LFcBY	QRFVTGHFGGLYPANGGGGGSQVLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGYIYRGRTYINPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG WFDPWGQGTTLVTSSGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPDRFSGSGGTDTTLTISRLEPEDFAVYCCQYGSSP SFGQGTKEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYCVHRHGFNSYI SYWAYWGQGTTLVTSSGGGSGGGGSGGTQVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTS NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYS NRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFCTGHFGGLHPCNGHHHHH
160.	CH19_0-H5xI2C6-LFcBY	QRFVTGHFGGLYPANGGGGGSQVLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGYIYRGRTYINPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG WFDPWGQGTTLVTSSGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDTTLTISRLEPEDFAVYCCQYDTSP LTFGGGTKEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYCVHRHGFNSY ISYWAYWGQGTTLVTSSGGGSGGGGSGGTQVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFCTGHFGGLHPCNGHHHHH
161.	CH19_0-B8xI2C6-LFcBY	QRFVTGHFGGLYPANGGGGGSQVLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGYIYRGRTYINPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG WFDPWGQGTTLVTSSGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDTTLTISRLEPEDFAVYCCQYGSSP TFGGGTKEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYCVHRHGFNSYI



166.	CH19_1-G11xI2C6-LFcBY	LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQQYGSSP LTFGGGTKEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGGQTVVTTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGGTKLTVLGGGSGRQFCTGHFGGLHPCNGHHHHH
167.	CH19_1-H11xI2C6-LFcBY	QRFVTGHFGGLYPANGGGGGQVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSVSSGGYYWSWIRQP PGKGLEWIGIYIYRGRTYINPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARVYSNYG WFDPWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQQYGSSP LTFGGGTKEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGGQTVVTTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGGTKLTVLGGGSGRQFCTGHFGGLHPCNGHHHHH
168.	CH19_9-F3xI2C6-LFcBY	QRFVTGHFGGLYPANGGGGGQVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKGLEWIGIYIYRGRTYINPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARVYSNYG WFDPWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQQYGSSP TFGQGTREIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYI SYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGGQTVVTTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYS NRWVFGGGTKLTVLGGGSGRQFCTGHFGGLHPCNGHHHHH

169.	CH19_2-G6xI2C6-LFcBY	QRFVTGHFGGLYPANGGGGGSQVLQESGPGLVKVPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPG KGLEWIGIYIYSGSTNYPNPSLKSRVTMSIDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDQRRIVAA GGYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQS VSSYLAWYQQKPGQAPRLIIYGASTRATGIPARFSGSGGTDFTLTIISRLPEDAFVYCCQQ YSSPFTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQA PKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGN FGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGGGGGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAAATLSGVQPEDEAEYY CVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSQRFCTGHFGGLHPCNGHHHHH
170.	CH19_2-H7xI2C6-LFcBY	QRFVTGHFGGLYPANGGGGGSQVLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSNDYYWSWIRQH PGKLEWIGIYIYSGSTFYNPSLKSRGAIISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARGVYRTG AFDIWGQGTMTVTVSSGGGGGGGGGGDIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQSISSYL NWYQQKPGKAPKSLIYAASSLQSGVPSKFSGSGGTDFTLTIISLQPEDIAITYCCQSYSTPQ AFGGGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYI SYWAYWGQGLTVTVSSGGGGGGGGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSG NYPNWVQQKPGQAPRLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAAATLSGVQPEDEAEYYCVLWYS NRWVFGGGTKLTVLGGGGSQRFCTGHFGGLHPCNGHHHHH
171.	CH19_5-B3xI2C6-LFcBY	QRFVTGHFGGLYPANGGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYGGETNYAQKLQGRVTMTTDTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQGLTVTVSSGGGGGGGGGGSDIVMTQTPLSLSTPGEPAISCRSSQSLHLSNGYNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSYRASGVPRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGYVYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGGGGGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAAATLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGGTKLTVLGGGGSQRFCTGHFGGLHPCNGHHHHH
172.	CH19_5-E10xI2C6-LFcBY	QRFVTGHFGGLYPANGGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYSGATNYAQKLQGRVTMTTDTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQGLTVTVSSGGGGGGGGGGSDIVMTQTPLSLSTPGEPAISCRSSQSLHLSNGYNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSYRASGVPRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGYVYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY







180.	CH19_6-E12xI2C6-LFcBY	QRFVTGHFGGLYPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSKKASGYTFTSYGITSWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGNRNYAQKVQGRVMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQGLTVTVSSGGGGSGGGSDIVMTQSPLSLPTPGEPAISCRSSQSLLSHVGYN LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGVYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSQRFCTGHFGGLHPCNGHHHHH
181.	CH19_6-C12xI2C6-LFcBY	QRFVTGHFGGLYPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSKKASGYTFTSYGITSWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGNRNYAQKVQGRVMTTDTSTSTAYMELSLRSEDATVYYCARGSGGFDY WGQGLTVTVSSGGGGSGGGSDIVMTQSPLSLPTPGEPAISCRSSQSLLSHVGYN LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGVYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSQRFCTGHFGGLHPCNGHHHHH
182.	CH19_6-A7xI2C6-LFcBY	QRFVTGHFGGLYPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSKKASGYTFTSYGITSWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGNRNYAQKVQGRVMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQGLTVTVSSGGGGSGGGSDIVMTQSPLSLPTPGEPAISCRSSQSLLSHVGYN LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGVYCMQALQTP FTFGPGTKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSQRFCTGHFGGLHPCNGHHHHH
183.	CH19_6-G8xI2C6-LFcBY	QRFVTGHFGGLYPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSKKASGYTFTYYGITSWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGKTNAYAQKVQGRVMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQGLTVTVSSGGGGSGGGSDIVMTQTPLSLPTPGEPAISCRSSQSLLSHVGYN LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGVYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY



		DISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETVPSRFSGSGSGTEFTLTITSSLQPEDIAYYCQQ YDNLPLTFGGGTVKDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQA PGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGN FGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGGGGGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAAALTLSGVQPEDEAEYY CVLWYSNRWVFGGGLTVLGGGGSGRFTGTHFGGLHPCNGHHHHH
188.	CH19_1-E1xI2C6-LFcBY	QRFVTGHFGGLYPANGGGGSGVQLVESGGGVQPGRSRLRLSCVASGFTFRNYAMHWRQAPG KGLEWVAVISYSGNNKYASSVKGRFTISRDNKNTLFLQNLRLAEDTAVYYCAREFYDST GYDYSTPGNYWGQGLTVTVSSGGGGGGGGGGGDIQMTQSPSSLSASVGDRTITTCQASQ DISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETVPSRFSGSGSGTDFTTITSSLQPEDIAYYCQQ YVNLPLTFGGGTVKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQA PGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGN FGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGGGGGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAAALTLSGVQPEDEAEYY CVLWYSNRWVFGGGLTVLGGGGSGRFTGTHFGGLHPCNGHHHHH
189.	CH19_0-F5xI2C6-LFcBY	QRFVTGHFGGLYPANGGGGSGVQLVESGGGVQPGRSRLRLSCAASGFTFSSYGMQWVRQAPG KGLEWVAVIWYSGSNKYASSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARDGYPIFY RYYGMDVWGQGLTVTVSSGGGGGGGGGGGDIQMTQSPSSLSASVGDRTITTCRASQGIS NYLAWYQQKPGKVPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTTITSSLQPEDVATYYCQKYN APLTFGGGTVKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPGK GLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGN SYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGGGGGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAV TSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAAALTLSGVQPEDEAEYYCVL WYSNRWVFGGGLTVLGGGGSGRFTGTHFGGLHPCNGHHHHH
190.	CH19_1-E1xI2C6-LFcBY	QRFVTGHFGGLYPANGGGGSGVQLVESGGGVQPGRSRLRLSCAASGFTFSSYGMHWRQAPG KGLEWVAVISYSGSNKYASSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARDGYPIFY RYYGMDVWGQGLTVTVSSGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVS SSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTTISRLEPEDLAVYYCQQYG TSPLTFGGGTVKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFG NSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGGGGGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTSNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAAALTLSGVQPEDEAEYYCV LWYSNRWVFGGGLTVLGGGGSGRFTGTHFGGLHPCNGHHHHH

191.	CH19_1-E6xI2C6-LFcBY	QRFVTGHFGGLYPANGGGGSQVLVESGGGVQPGRSRLRLSCAASGFTFSFGMHVVRQAPG KGLEWAFIYSGSNKYASSVKGRVTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARDGYPIFY YYGMDVWGQGTIVTVSSGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVS SSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYG SSPFTFGPGRLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPG KLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFG NSYISYWAYWGQGTIVTVSSGGGGGGGGGGSGQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTSNYPNWVQQKPGQAPRLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCV LWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSQRFCTGHFGGLHPCNGHHHHH
192.	CH19_2G6_302_VKGxI2C 6-LFcBY-156	QRFVTGHFGGLYPANGGGGSQVLVESGGGVQPGGSLRLSCAASGFTFSYGMHVRQAPG KLEWAFIYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARRAGIIGT IGYYGMDVWGQGTIVTVSSGGGGGGGGGGSEIVLTQPPSVSPGQTASITCSGDRLG EKYTSWYQQKPGQAPRLLIYQDTKRPSGIPERFSGSNSGTATLTISGTQAMDEADYYCQAW SSTVFFGGGTKLTVLSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPG KLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFG NSYISYWAYWGQGTIVTVSSGGGGGGGGGGSGQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTSNYPNWVQQKPGQAPRLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCV LWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSQRFCTGHFGGLHPCNGGGSGGSRDWDVDFVFGGCTPVG GHHHHH
193.	CH19_0-E11xI2C6-LFcBY- 156	QRFVTGHFGGLYPANGGGGSQVLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGYIFYRGRTYYPNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARVNSNYG WFDPWGQGTIVTVSSGGGGGGGGGGSEIVLTQFPPTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP LTFGGGTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTIVTVSSGGGGGGGGGGSGQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGGTKLTVLGGGGSQRFCTGHFGGLHPCNGGGGGSGGSRDWDVDFVFGGCTPVGGHH HHH
194.	CH19_5-G4xI2C6-LFcBY- 156	QRFVTGHFGGLYPANGGGGSQVLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGYIFYRGRTYYPNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARVNSNYG WFDPWGQGTIVTVSSGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGTSNRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP



		GNPYNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGTTKLTVLGGGSGRQFCTGHFGLHPCNCGGGSGGSRDWDVDFVGGGTPVGGHH HHHH
198.	CH19_1-D11xI2C6-LFeBY-156	QRFVTGHFEGGLYPANGGGGSGVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGYIFYRGRTYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG WFDPWGQGLTVTVSSGGGSGGSGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQYGGSSP LTFGGGKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGTFNKYAMNWRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYCVRHGNEGNSY ISYWAYWGQGLTVTVSSGGGSGGSGGSGTQVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTS GNPYNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGTTKLTVLGGGSGRQFCTGHFGLHPCNCGGGSGGSRDWDVDFVGGGTPVGGHH HHHH
199.	CH19_9-F9xI2C6-LFeBY-156	QRFVTGHFEGGLYPANGGGGSGVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGYIFYRGRTYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG WFDPWGQGLTVTVSSGGGSGGSGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQYGGSSP TFGGKTKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGTFNKYAMNWRQAPGKGL WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYCVRHGNEGNSY SYWAYWGQGLTVTVSSGGGSGGSGGSGTQVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTS NYPYNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYS NRWVFGGTTKLTVLGGGSGRQFCTGHFGLHPCNCGGGSGGSRDWDVDFVGGGTPVGGHHH HHH
200.	CH19_1-H8xI2C6-LFeBY-156	QRFVTGHFEGGLYPANGGGGSGVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGYIFYRGRTYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG WFDPWGQGLTVTVSSGGGSGGSGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQYGGSSP LTFGGGKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGTFNKYAMNWRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYCVRHGNEGNSY ISYWAYWGQGLTVTVSSGGGSGGSGGSGTQVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTS GNPYNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGTTKLTVLGGGSGRQFCTGHFGLHPCNCGGGSGGSRDWDVDFVGGGTPVGGHH HHHH

10

20

30

40

201.	CH19_1-B12xI2C6-LFeBY-156	QRFVTGHFGGLYPANGGGGSQVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGIYIYRGRTYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYICARVNSNYG WFDPWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYICQQYGSSP TFGGTKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYICVRRHGNFGNSYI SYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGTVVTEPSLTVSPGGTVTLTTCGSTGAVTSG NYPNWVQQKPGQAPRLLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLGCVQPEDEAEYYCVLWYS NRWVFGGGTKLTVLGGGGSQRFCTGHFGLHPCNCGGGGGSGGSRDWDVDFGGGTPVGGHHH HHH
202.	CH19_0-C4xI2C6-LFeBY-156	QRFVTGHFGGLYPANGGGGSQVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGIYIYRGRTYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYICARVNSNYG WFDPWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYICQQYGSSP TFGGTKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYICVRRHGNFGNSYI SYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGTVVTEPSLTVSPGGTVTLTTCGSTGAVTSG NYPNWVQQKPGQAPRLLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLGCVQPEDEAEYYCVLWYS NRWVFGGGTKLTVLGGGGSQRFCTGHFGLHPCNCGGGGGSGGSRDWDVDFGGGTPVGGHHH HHH
203.	CH19_3-F2xI2C6-LFeBY-156	QRFVTGHFGGLYPANGGGGSQVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGIYIYRGRTYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYICARVNSNYG WFDPWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYICQQYGSSP TFGGTKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYICVRRHGNFGNSYI SYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGTVVTEPSLTVSPGGTVTLTTCGSTGAVTSG NYPNWVQQKPGQAPRLLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLGCVQPEDEAEYYCVLWYS NRWVFGGGTKLTVLGGGGSQRFCTGHFGLHPCNCGGGGGSGGSRDWDVDFGGGTPVGGHHH HHH
204.	CH19_3-B10xI2C6-LFeBY-156	QRFVTGHFGGLYPANGGGGSQVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKGLDWIGIYIYRGRTYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYICARVNSNYG WFDPWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY

		LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYVCQQYGSSP LTFGGGTKEIKSGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYCVRHNFGNSY ISYWAYWGQGTTLTVSSGGGSGGGSGGTQVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGAALTLGSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFCTGHFGGLHPCNCGGGSGGSRDWDVDFVGGGTPVGGHH HHHH
205.	CH19_0-G4xI2C6-LFcBY-156	QRFVTGHFGLYPANGGGGSGVQLQESGPGLVKPSQTLSTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKGLEWIGIYIYRGRYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYVCARVYSNYG WFDPWGQGTTLTVSSGGGSGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYVCQQYGSSP SFGQGTKEIKSGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYCVRHNFGNSYI SYWAYWGQGTTLTVSSGGGSGGGGGSGGTQVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSG NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGAALTLGSGVQPEDEAEYYCVLWYS NRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFCTGHFGGLHPCNCGGGSGGSRDWDVDFVGGGTPVGGHHH HHH
206.	CH19_0-H5xI2C6-LFcBY-156	QRFVTGHFGLYPANGGGGSGVQLQESGPGLVKPSQTLSTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKGLEWIGIYIYRGRYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYVCARVYSNYG WFDPWGQGTTLTVSSGGGSGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYVCQQYDTSP LTFGGGTKEIKSGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYCVRHNFGNSY ISYWAYWGQGTTLTVSSGGGSGGGGGSGGTQVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGAALTLGSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFCTGHFGGLHPCNCGGGSGGSRDWDVDFVGGGTPVGGHH HHHH
207.	CH19_0-B8xI2C6-LFcBY-156	QRFVTGHFGLYPANGGGGSGVQLQESGPGLVKPSQTLSTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKGLEWIGIYIYRGRYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYVCARVYSNYG WFDPWGQGTTLTVSSGGGSGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYVCQQYGSSP TFGGGTKEIKSGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYCVRHNFGNSYI











221.	CH19_2-E4xI2C6-LFcBY-156	<p>SNRWVFGGCTKLTVLGGGGSQRFCTGHFGGLHPCNGGGGGSGGSRDWDFDVFGGCTPVGGHH HHH</p> <p>QRFVTGHFGGLYPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTTYGISWVRQAPG QGLEWMGINPYTGKNTYAKVQDRVTMTTDTSTNTAYMELSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WQGTTLTVSSGGGSGGGGGSDIVMTQSPSLPVTLPGEPAISCRSSQSLLSHVGYN LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVPDRFSGSGSDFTLKI SRVEAEDVGYYCMQALQTP FTFGPGTKLEIKSGGGSEVLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGSGGGGGSTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGAALTLGSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGGSQRFCTGHFGGLHPCNGGGGGSGGSRDWDFDVFGGCTPVGGHH HHH</p> <p>QRFVTGHFGGLYPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTTYGISWVRQAPG QGLEWMGINPYTGKNTYAKVQDRVTMTTDTSTNTAYMELSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WQGTTLTVSSGGGSGGGGGSDIVMTQSPSLPVTLPGEPAISCRSSQSLLSHVGYN LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVPDRFSGSGSDFTLKI SRVEAEDVGYYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGSGGGGGSTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGAALTLGSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGGSQRFCTGHFGGLHPCNGGGGGSGGSRDWDFDVFGGCTPVGGHH HHH</p>
222.	CH19_6-B8xI2C6-LFcBY-156	<p>QRFVTGHFGGLYPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTTYGISWVRQAPG QGLEWMGINPYTGKNTYAKVQDRVTMTTDTSTNTAYMELSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WQGTTLTVSSGGGSGGGGGSDIVMTQSPSLPVTLPGEPAISCRSSQSLLSHVGYN LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVPDRFSGSGSDFTLKI SRVEAEDVGYYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGSGGGGGSTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGAALTLGSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGGSQRFCTGHFGGLHPCNGGGGGSGGSRDWDFDVFGGCTPVGGHH HHH</p> <p>QRFVTGHFGGLYPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTTYGISWVRQAPG QGLEWMGINPYTGKNTYAKVQDRVTMTTDTSTNTAYMELSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WQGTTLTVSSGGGSGGGGGSDIVMTQSPSLPVTLPGEPAISCRSSQSLLSHVGYN LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVPDRFSGSGSDFTLKI SRVEAEDVGYYCMQALQTP FTFGPGTKLEIKSGGGSEVLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGSGGGGGSTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGAALTLGSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGGSQRFCTGHFGGLHPCNGGGGGSGGSRDWDFDVFGGCTPVGGHH HHH</p>
223.	CH19_0-B4xI2C6-LFcBY-156	<p>QRFVTGHFGGLYPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTTYGISWVRQAPG QGLEWMGINPYTGKNTYAKVQDRVTMTTDTSTNTAYMELSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WQGTTLTVSSGGGSGGGGGSDIVMTQSPSLPVTLPGEPAISCRSSQSLLSHVGYN LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVPDRFSGSGSDFTLKI SRVEAEDVGYYCMQALQTP FTFGPGTKLEIKSGGGSEVLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGSGGGGGSTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGAALTLGSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGGSQRFCTGHFGGLHPCNGGGGGSGGSRDWDFDVFGGCTPVGGHH HHH</p> <p>QRFVTGHFGGLYPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTTYGISWVRQAPG QGLEWMGINPYTGKNTYAKVQDRVTMTTDTSTNTAYMELSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WQGTTLTVSSGGGSGGGGGSDIVMTQSPSLPVTLPGEPAISCRSSQSLLSHVGYN LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVPDRFSGSGSDFTLKI SRVEAEDVGYYCMQALQTP FTFGPGTKLEIKSGGGSEVLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGSGGGGGSTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGAALTLGSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGGSQRFCTGHFGGLHPCNGGGGGSGGSRDWDFDVFGGCTPVGGHH HHH</p>
224.	CH19_9-F1xI2C6-LFcBY-	<p>QRFVTGHFGGLYPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTTYGISWVRQAPG QGLEWMGINPYTGKNTYAKVQDRVTMTTDTSTNTAYMELSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WQGTTLTVSSGGGSGGGGGSDIVMTQSPSLPVTLPGEPAISCRSSQSLLSHVGYN LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVPDRFSGSGSDFTLKI SRVEAEDVGYYCMQALQTP FTFGPGTKLEIKSGGGSEVLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGSGGGGGSTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGAALTLGSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGGSQRFCTGHFGGLHPCNGGGGGSGGSRDWDFDVFGGCTPVGGHH HHH</p> <p>QRFVTGHFGGLYPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTTYGISWVRQAPG QGLEWMGINPYTGKNTYAKVQDRVTMTTDTSTNTAYMELSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WQGTTLTVSSGGGSGGGGGSDIVMTQSPSLPVTLPGEPAISCRSSQSLLSHVGYN LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVPDRFSGSGSDFTLKI SRVEAEDVGYYCMQALQTP FTFGPGTKLEIKSGGGSEVLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGSGGGGGSTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGAALTLGSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGGSQRFCTGHFGGLHPCNGGGGGSGGSRDWDFDVFGGCTPVGGHH HHH</p>

156	QGLEWMGWINPYTGNRNYAQKVQDRVMTTDTSTNTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WQGTTLVTVSSGGGGGGGGGSDIVMTQSPLSLPTPGEPAISICRSSQSLLSHVGYN LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVPDRFSGSGGSDFTLKISRVEAEDVGYYCMQALQTP FTFGPGTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGGGGGGQTVVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGGSQRFCTGTHFGLHPCNGGGGGGSRDWDVDFGCGTTPVGGHH HHH
225.	CH19_4-A7xI2C6-LFcBY- 156 QRFVTGHFGGLYPANGGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGKTNYAQKLQGRVMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WQGTTLVTVSSGGGGGGGGGSDIVMTQSPLSLPTPGEPAISICRSSQSLLSHVGYN LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVPDRFSGSGGSDFTLKISRVEAEDVGYYCMQALQTP FTFGPGTKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGGGGGGQTVVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGGSQRFCTGTHFGLHPCNGGGGGGSRDWDVDFGCGTTPVGGHH HHH
226.	CH19_6-EI2xI2C6-LFcBY- 156 QRFVTGHFGGLYPANGGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTSYGITWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGNRNYAQKVQGRVMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WQGTTLVTVSSGGGGGGGGGSDIVMTQSPLSLPTPGEPAISICRSSQSLLSHVGYN LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVPDRFSGSGGSDFTLKISRVEAEDVGYYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGGGGGGQTVVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGGSQRFCTGTHFGLHPCNGGGGGGSRDWDVDFGCGTTPVGGHH HHH
227.	CH19_6-CI2xI2C6- LFcBY-156 QRFVTGHFGGLYPANGGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTSYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGNRNYAQKFQGRVMTTDTSTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGSGGFDY WQGTTLVTVSSGGGGGGGGGSDIVMTQSPLSLPTPGEPAISICRSSQSLLSHVGYN LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVPDRFSGSGGSDFTLKISRVEAEDVGYYCMQALQTP

228.	CH19_6-A7xI2C6-LF <sub>C</sub> BY-156	FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKLAPGTPARFSGSLGGKAAALLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGGSQRFCGTGHFGGLHPCNNGGGGGGSRDWDVDFVFGGCTPVGHH HHH
229.	CH19_6-G8xI2C6-LF <sub>C</sub> BY-156	QRFVTGHFGGLYPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGKTNAYAKVQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQGTLLTVSSGGGGGGGGGSDIVMTQTPLSLVTTPGEPASISCRSSQSLHSHVGYN LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGYVYCMQALQTP FTFGPGTKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKLAPGTPARFSGSLGGKAAALLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGGSQRFCGTGHFGGLHPCNNGGGGGGSRDWDVDFVFGGCTPVGHH HHH
230.	CH19_6-F9xI2C6-LF <sub>C</sub> BY-156	QRFVTGHFGGLYPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGKTNAYAKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQGTLLTVSSGGGGGGGGGSDIVMTQTPLSLVTTPGQPASISCRSSQSLHSHVGYN LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGYVYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKLAPGTPARFSGSLGGKAAALLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGGSQRFCGTGHFGGLHPCNNGGGGGGSRDWDVDFVFGGCTPVGHH HHH

		<p>GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAATLSCGVQPEDEAEYYCVLWY  SNRWVFGGTTKLTVLGGGSGRQFCTGHFGLHPCNCGGGSGGSRDWDVDFVFGGTPVGGHHH  HHH</p>
231.	CH19_0-C11xI2C6- LFeBY-156	<p>QRFVTGHFGLYPANGGGGSGVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFRNYAMHWWVRQAPG  KGLEWVAVISYSGNNKYASSVKGRFTISRDNKNTLYLQNLRLAEDTAVYYCAREFYDYDST  GYDYSTPGDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQ  DISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETVPSRFSGSGTDFTTISLQPEDIAITYCQQ  YDNLPTFGGTRLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWWVRQAP  GKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNF  GNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGGSTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTG  AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAATLSCGVQPEDEAEYYC  VLWYSNRWVFGGTTKLTVLGGGSGRQFCTGHFGLHPCNCGGGSGGSRDWDVDFVFGGTPV  GGHHHHHH</p>
232.	CH19_8-F6xI2C6-LFeBY- 156	<p>QRFVTGHFGLYPANGGGGSGVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCVASGFTFRNYAMHWWVRQAPG  KGLEWVAVISYSGNNKYASSVKGRFTISRDNKNTLYLQNLRLAEDTAVYYCAREFYDYDST  GYDYSTPGDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQ  SISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASSLQSGVPSRFSGSGTFTTISLQAEADVAVYCCQQ  YYSTPLTFGGGTVKDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWWVRQA  PGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGN  FGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGGSTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSST  GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAATLSCGVQPEDEAEYY  CVLWYSNRWVFGGTTKLTVLGGGSGRQFCTGHFGLHPCNCGGGSGGSRDWDVDFVFGGTP  VGGHHHHHH</p>
233.	CH19_0-G9xI2C6-LFeBY- 156	<p>QRFVTGHFGLYPANGGGGSGVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFRNYAMHWWVRQAPG  KGLEWVAVISYSGTNKYASSVKGRFTISRDNKNTLYLQNLRLAEDTAVYYCAREFYDYDST  GYDYSTPGDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQ  DISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETVPSRFSGSGTFTTISLQPEDIAITYCQQ  YDNLPLTFGGGTVKDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWWVRQA  PGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGN  FGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGGSTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSST  GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAATLSCGVQPEDEAEYY  CVLWYSNRWVFGGTTKLTVLGGGSGRQFCTGHFGLHPCNCGGGSGGSRDWDVDFVFGGTP  VGGHHHHHH</p>

10

20

30

40



234.	CH19_1-E1xI2C6-LFcBY-156	QRFVTGHFGGLYPANGGGGSQVLVESGGGVVQGRSLRLSCVASGFTFRNYAMHWWVRQAPG KGLEWVAVISYSGSNKYASSVKGRFTISRDNKNTLFLQNLSLRAEDTAVYYCAREFYDST GYDSTPGNYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQ DISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPFSRSGSGTDFTTISLQPEDIAIYYCQQ YVNLPLTFGGGKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGSLKLSAASGFTFNKYAMNWWRQA PKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGN FGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSQTVVTQEPLTVSPGGTVTLTCGSST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYY CVLWYSNRWVFGGKTLTVLGGGSQRFTGTHFGLHPCNGGGGGSGGSRDWDVDFVFGGTP VGGHHHHH
235.	CH19_0-F5xI2C6-LFcBY-156	QRFVTGHFGGLYPANGGGGSQVLVESGGGVVQGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWWVRQAPG KGLEWVAVIWYSGSNKYASSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSLRAEDTAVYYCARDGYPIFY RYYGMDVWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIS NYLAWYQQKPGKVPKLLIYAASLTQSGVPSRFSGSGTDFTLTISLQPEDVATYYCQKYN APLTFGGGKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGSLKLSAASGFTFNKYAMNWWVRQAPGK GLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGN SYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSQTVVTQEPLTVSPGGTVTLTCGSSTGAV TSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVL WYSNRWVFGGKTLTVLGGGSQRFTGTHFGLHPCNGGGGGSGGSRDWDVDFVFGGTPVGG HHHHHH
236.	CH19_1-E1xI2C6-LFcBY-156	QRFVTGHFGGLYPANGGGGSQVLVESGGGVVQGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWWVRQAPG KGLEWVAVISYSGSNKYASSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSLRAEDTAVYYCARDGYPIFY RYYGMDVWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVS SSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGTDFTLTISRLEPEDLAVYYCQQYG TSPLTFGGGKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGSLKLSAASGFTFNKYAMNWWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFG NSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSQTVVTQEPLTVSPGGTVTLTCGSSTGA VTSNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCV LWYSNRWVFGGKTLTVLGGGSQRFTGTHFGLHPCNGGGGGSGGSRDWDVDFVFGGTPVG GHHHHHH
237.	CH19_1-E6xI2C6-LFcBY-156	QRFVTGHFGGLYPANGGGGSQVLVESGGGVVQGRSLRLSCAASGFTFSSFGMHWWVRQAPG KGLEWVAFIWYSGSNKYASSVKGRVTISRDNKNTLYLQMNLSLRAEDTAVYYCARDGYPIFY YYGMDVWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVS

		SSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDEFAVYYCQQYG SSPFTFGPGLTRLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFG NSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGGGGGGGGQTVVTEPSLTVSPGGTVTLTCGSSSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAAALLSGVQPEDEAEYYCV LWYSNRWVFGGGLTKLTVLGGGSGQRFCTGHFGLHPCNCGGGSGGSRDWDVDFVFGGTPVG GHHHHHH
238.	CH19_2G6_302_VKGxI2C 6-LH-FcB-CH	QRFVTGHFGLHPANGGGGQVQLVESGGGVQPGGSLRLSCAASGFTFSYGMHVVROAPG KGLEWAFIWDGSKNYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRAGIIGT IGYYGMDVWGQGTITVSSGGGGGGGGGGGSEYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDRIG EKYTSWYQQRPQSPLLVIYQDTRKPSGIPERFSGNSGNTATLTISGQAMDEADYYCQAW SSTVFGGGLTKLTVLGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFG NSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGGGGGGGGQTVVTEPSLTVSPGGTVTLTCGSSSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAAALLSGVQPEDEAEYYCV LWYSNRWVFGGGLTKLTVLGGGSGQRFCTGHFGLHPCNCGHHHHH
239.	CH19_0-E11xI2C6-LH- FcB-CH	QRFVTGHFGLHPANGGGGQVQLVESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGYIFYRCRTYNNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARVNSNYG WFDPWGQGLVTVSSGGGGGGGGGGGSEIVLTQFPGLSLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDEFAVYYCQQYGSSP LTFGGGKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGLVTVSSGGGGGGGGGGGQTVVTEPSLTVSPGGTVTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAAALLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGGLTKLTVLGGGSGQRFCTGHFGLHPCNCGHHHHH
240.	CH19_5-G4xI2C6-LH-FcB- CH	QRFVTGHFGLHPANGGGGQVQLVESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGYIFYRCRTYNNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARVNSNYG WFDPWGQGLVTVSSGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGTSNRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDEFAVYYCQQYGSSP LTFGGGKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGLVTVSSGGGGGGGGGGGQTVVTEPSLTVSPGGTVTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAAALLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGGLTKLTVLGGGSGQRFCTGHFGLHPCNCGHHHHH

241.	CH19_8-H6xI2C6-LH-FcB-CH	SNRWFGGKTLTVLGGGSGRQFCTGHFGGLHPCNGHHHHH QRFVTGHFGGLHPANGGGGSGVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGIYIFYSGRTYNNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG WFDPWGQGTLLTVSSGGGSGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQYGGSP LTFGGGKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGFNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGSGGGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGKTLTVLGGGSGRQFCTGHFGGLHPCNGHHHHH QRFVTGHFGGLHPANGGGGSGVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGIYIFYSGRTYNNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG WFDPWGQGTLLTVSSGGGSGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQYGGSP LTFGGGKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGFNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGSGGGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGKTLTVLGGGSGRQFCTGHFGGLHPCNGHHHHH QRFVTGHFGGLHPANGGGGSGVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGIYIFYSGRTYNNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG WFDPWGQGTLLTVSSGGGSGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQYDSSP RTFGGGKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGFNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGSGGGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGKTLTVLGGGSGRQFCTGHFGGLHPCNGHHHHH QRFVTGHFGGLHPANGGGGSGVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGIYIFYSGRTYNNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG WFDPWGQGTLLTVSSGGGSGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQYGGSP LTFGGGKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL
242.	CH19_2-C11xI2C6-LH-FcB-CH	QRFVTGHFGGLHPANGGGGSGVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGIYIFYSGRTYNNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG WFDPWGQGTLLTVSSGGGSGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQYGGSP LTFGGGKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGFNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGSGGGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGKTLTVLGGGSGRQFCTGHFGGLHPCNGHHHHH QRFVTGHFGGLHPANGGGGSGVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGIYIFYSGRTYNNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG WFDPWGQGTLLTVSSGGGSGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQYDSSP RTFGGGKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGFNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGSGGGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGKTLTVLGGGSGRQFCTGHFGGLHPCNGHHHHH QRFVTGHFGGLHPANGGGGSGVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGIYIFYSGRTYNNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG WFDPWGQGTLLTVSSGGGSGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQYGGSP LTFGGGKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL
243.	CH19_2-A10xI2C6-LH-FcB-CH	QRFVTGHFGGLHPANGGGGSGVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGIYIFYSGRTYNNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG WFDPWGQGTLLTVSSGGGSGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQYDSSP RTFGGGKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGFNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGSGGGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGKTLTVLGGGSGRQFCTGHFGGLHPCNGHHHHH QRFVTGHFGGLHPANGGGGSGVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGIYIFYSGRTYNNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG WFDPWGQGTLLTVSSGGGSGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQYGGSP LTFGGGKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL
244.	CH19_1-D11xI2C6-LH-FcB-CH	QRFVTGHFGGLHPANGGGGSGVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGIYIFYSGRTYNNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG WFDPWGQGTLLTVSSGGGSGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQYGGSP LTFGGGKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL

		EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFCTGHFGLHPCNGHHHHH
245.	CH19_9-F9xI2C6-LH-FcB- CH	QRFVTGHFGLHPANGGGGGGQVLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PKGLEWIGYIFYRGRTYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARVYSNYG WFDPWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP TFGGTKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYI SYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSG NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYS NRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFCTGHFGLHPCNGHHHHH
246.	CH19_1-H8xI2C6-LH-FcB- CH	QRFVTGHFGLHPANGGGGGGQVLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PKGLEWIGYIFYRGRTYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARVYSNYG WFDPWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP LTFGGGKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFCTGHFGLHPCNGHHHHH
247.	CH19_1-B12xI2C6-LH- FcB-CH	QRFVTGHFGLHPANGGGGGGQVLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PKGLEWIGYIFYRGRTYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARVYSNYG WFDPWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP TFGPGTKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYI SYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSG NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYS NRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFCTGHFGLHPCNGHHHHH
248.	CH19_0-C4xI2C6-LH-FcB- CH	QRFVTGHFGLHPANGGGGGGQVLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PKGLEWIGYIFYRGRTYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARVYSNYG

10

20

30

40

		WFDPWGQGTTLVTVSSGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYQCQYGSSP TFGGGTKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYCVRHGFGNSYI SYWAYWGQGTTLVTSSGGGGGGGGGGGTQVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTSG NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYS NRWVFGGGTKLTVLGGGSGRQFCTGHFGLHPCNGHHHHH
249.	CH19_3-F2xI2C6-LH-FcB- CH	QRFVTGHFGLHPANGGGGGGQVQLQESGPGLVKPSQTLSTLCTISGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGYIFYSGRTYINPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLTSTVTAADTAVYCARVNSNYG WFDPWGQGTTLVTVSSGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYQCQYGSSP TFGGGTKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYCVRHGFGNSYI SYWAYWGQGTTLVTSSGGGGGGGGGGGTQVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTSG NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYS NRWVFGGGTKLTVLGGGSGRQFCTGHFGLHPCNGHHHHH
250.	CH19_3-B10xI2C6-LH- FcB-CH	QRFVTGHFGLHPANGGGGGGQVQLQESGPGLVKPSQTLSTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLDWIGYIFYRCRTYINPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLTSSVTAADTAVYCARVNSNYG WFDPWGQGTTLVTVSSGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYQCQYGSSP LTFGGGTKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYCVRHGFGNSY ISYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGGGGGGTQVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGGTKLTVLGGGSGRQFCTGHFGLHPCNGHHHHH
251.	CH19_0-G4xI2C6-LH-FcB- CH	QRFVTGHFGLHPANGGGGGGQVQLQESGPGLVKPSQTLSTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGYIFYRCRTYINPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLTSSVTAADTAVYCARVNSNYG WFDPWGQGTTLVTVSSGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYQCQYGSSP SFGQGTKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYCVRHGFGNSYI SYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGGGGGGTQVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTSG NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYS





		WFDPWGQGTLLVTVSSGGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYQCQYGSSP TFGQGTREIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYCVHRHGFNGSYI SYWAYWGQGTLLVTVSSGGGGGGGGGGGTQVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTSG NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAALLTSGVQPEDEAEYYCVLWYS NRWVFGGCTKLTVLGGGSQRFCTGHFGLHPCNHHHHH
260.	CH19_9-F3xI2C6-LH-FcB- CH	QRFVTGHFGLHPANGGGGGQVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKGLEWIGYIFYSGKTYNPSLKSRSVISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG WFDPWGQGTLLVTVSSGGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYQCQYGSSP ITFGQGTREIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYCVHRHGFNGSY ISYWAYWGQGTLLVTVSSGGGGGGGGGGGTQVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAALLTSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSQRFCTGHFGLHPCNHHHHH
261.	CH19_2-G6xI2C6-LH-FcB- CH	QRFVTGHFGLHPANGGGGGQVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPG KGLEWIGYIYSGSTNYPNPSLKSRTMSIDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARDQRRIVAA GGYYGMDVWGQGTTLTVSSGGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQS VSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYQCQ YSSPFTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQA PGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYCVHRHGN FGNSYISYWAYWGQGTLLVTVSSGGGGGGGGGGGTQVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAALLTSGVQPEDEAEYY CVLWYSNRWVFGGCTKLTVLGGGSQRFCTGHFGLHPCNHHHHH
262.	CH19_2-H7xI2C6-LH-FcB- CH	QRFVTGHFGLHPANGGGGGQVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSNDYYWSWIRQH PGKLEWIGYIYSGSTFYNPSLKSRAISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARGVYRTG AFDIWGQGTMTVTVSSGGGGGGGGGGGGDIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQSISSYL NWYQQKPGKAPKSLIYAASLQSGVPSKFSGSGGTDFTLTISLQPEDIAITYCQSSYSTPQ AFGGGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYCVHRHGFNGSYI SYWAYWGQGTLLVTVSSGGGGGGGGGGGTQVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTSG NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAALLTSGVQPEDEAEYYCVLWYS

10

20

30

40



263.	CH19_5-B3xI2C6-LH-FcB-CH	NRWVFGGKTLTVLGGGSGRQFCTGHFGGLHPCNGHHHHH QRFVTGHFGLHPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGKTNYAQKLQGRVMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQTLTVTVSSGGGGSGGGGSDIVMTQTPLSLVTPGEPASISCRSSQSLLSHNGYNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGYVYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQTLTVTVSSGGGGSGGGGSDIVMTQTPLSLVTPGEPASISCRSSQSLLSHNGYNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGYVYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQTLTVTVSSGGGGSGGGGSDIVMTQTPLSLVTPGEPASISCRSSQSLLSHNGYNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGYVYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL NRWVFGGKTLTVLGGGSGRQFCTGHFGGLHPCNGHHHHH
264.	CH19_5-E10xI2C6-LH-FcB-CH	QRFVTGHFGLHPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYSGATNYAQKLQGRVMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQTLTVTVSSGGGGSGGGGSDIVMTQTPLSLVTPGEPASISCRSSQSLLSHNGYNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGYVYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQTLTVTVSSGGGGSGGGGSDIVMTQTPLSLVTPGEPASISCRSSQSLLSHNGYNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGYVYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL NRWVFGGKTLTVLGGGSGRQFCTGHFGGLHPCNGHHHHH
265.	CH19_6-G10xI2C6-LH-FcB-CH	QRFVTGHFGLHPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGKTNYAQKLQGRVMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQTLTVTVSSGGGGSGGGGSDIVMTQTPLSLVTPGEPASISCRSSQSLLSHNGYNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGYVYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQTLTVTVSSGGGGSGGGGSDIVMTQTPLSLVTPGEPASISCRSSQSLLSHNGYNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGYVYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL NRWVFGGKTLTVLGGGSGRQFCTGHFGGLHPCNGHHHHH
266.	CH19_4-H8xI2C6-LH-FcB-CH	QRFVTGHFGLHPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGKTNYAQKLQGRVMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQTLTVTVSSGGGGSGGGGSDIVMTQTPLSLVTPGEPASISCRSSQSLLSHNGYNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGYVYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL NRWVFGGKTLTVLGGGSGRQFCTGHFGGLHPCNGHHHHH

		EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGQTVVTQEPLSTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFCTGHFGLHPCNGHHHHH
267.	CH19_2-E4xI2C6-LH-FcB- CH	QRFVTGHFGLHPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGKTNYAQKQDRVTMTTDTSTNTAYMELSLRSDDDTAVYYCARGSGGFDY WGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGDIIVMTQSPSLPVTIGQPASISCRSSQSLHSHVGYN LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDRFSGSGSGTDTTLKISRVEAEDVGYYCMQALQTP FTFGPGTKLEIKSGGGSEVLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGQTVVTQEPLSTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFCTGHFGLHPCNGHHHHH
268.	CH19_6-B8xI2C6-LH-FcB- CH	QRFVTGHFGLHPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGKTNYAQKQDRVTMTTDTSTNTAYMELSLRSDDDTAVYYCARGSGGFDY WGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGDIIVMTQTPSLPVTPEPASISCRSSQSLHSHVGYN LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDRFSGSGSGTDTTLKISRVEAEDVGYYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGQTVVTQEPLSTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFCTGHFGLHPCNGHHHHH
269.	CH19_0-B4xI2C6-LH-FcB- CH	QRFVTGHFGLHPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGKTNYAQKQGRVTMATDTSTNTAYMELSLRSDDDTAVYYCARGSGGFDY WGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGDIIVMTQSPSLPVTPEPASISCRSSQSLHSHVGYN LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDRFSGSGSGTDTTLKISRVEAEDVGYYCMQALQTP FTFGPGTKLEIKSGGGSEVLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGQTVVTQEPLSTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFCTGHFGLHPCNGHHHHH
270.	CH19_9-F1xI2C6-LH-FcB- CH	QRFVTGHFGLHPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGKTNYAQKQDRVTMTTDTSTNTAYMELSLRSDDDTAVYYCARGSGGFDY

10

20

30

40

		WGQGTLVTVSSGGGGGGGGGGSDIVMTQSPSLPVTPEPASISCRSSQSLLSHVGNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGGTDTTLKISRVEAEDVGYYCMQALQTP FTFGPGTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIISKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGTAVVTVQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFCTGHFGLHPCNGHHHHH
271.	CH19_4-A7xI2C6-LH-FcB- CH	QRFVTGHFGLHPANGGGGGGQVLVQSGAEVKKPGASVKVSKKASGYTFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGKNTYAQKLQGRVTMTTDTSTAYMELRLSRDDTAVYYCARGSGGFDY WGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGSDIVMTQSPSLPVTPEPASISCRSSQSLLSHVGNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGGTDTTLKISRVEAEDVGYYCMQALQTP FTFGPGTKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIISKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGTAVVTVQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFCTGHFGLHPCNGHHHHH
272.	CH19_6-E12xI2C6-LH- FcB-CH	QRFVTGHFGLHPANGGGGGGQVLVQSGAEVKKPGASVKVSKKASGYTFTSYGITWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGNRNYAQKQGRVTMTTDTSTAYMELRLSRDDTAVYYCARGSGGFDY WGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGSDIVMTQSPSLSVTPPEPASISCRSSQSLLSHVGNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGGTDTTLKISRVEAEDVGYYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIISKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGTAVVTVQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFCTGHFGLHPCNGHHHHH
273.	CH19_6-C12xI2C6-LH- FcB-CH	QRFVTGHFGLHPANGGGGGGQVLVQSGAEVKKPGASVKVSKKASGYTFTSYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGNRNYAQKQGRVTMTTDTSTAYMELSLRSEDVAVYYCARGSGGFDY WGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGSDIVMTQSPSLPVTPEPASISCRSSQSLLSHVGNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGGTDTTLKISRVEAEDVGYYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIISKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGTAVVTVQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFCTGHFGLHPCNGHHHHH



		GKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNF GNSYISYWAYWGQTLTVSSGGGGGGGGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTG AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGTKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYY VLWYSNRWVFGGKTTLVLGGGSGRQFCTGHFGLHPCNGHHHHH
278.	CH19_8-F6xI2C6-LH-FcB- CH	QRFVTGHFGLHPANGGGGSQVLVESGGVVPGRSLRLSCVASGFTFRNYAMHWVRQAPG KGLEWVAVISYSGNNKYASSVKGRFTISRDNKNTLYQLNSLRAEDTAVYYCAREFYDST GYDSTPGDYWGQTLTVSSGGGGGGGGGGGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ SISYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASSLQSGVPSRFSGSGGTEFTLTISLQAEADVAYYCQQ YYSTPLTFGGGTVKDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQA PGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGN FGNSYISYWAYWGQTLTVSSGGGGGGGGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGTKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYY CVLWYSNRWVFGGKTTLVLGGGSGRQFCTGHFGLHPCNGHHHHH
279.	CH19_0-G9xI2C6-LH-FcB- CH	QRFVTGHFGLHPANGGGGSQVLVESGGVVPGRSLRLSCAASGFTFRNYAMHWVRQAPG KGLEWVAGISYSGTNKYASSVKGRFTISRDNKNTLYQLNSLRAEDTAVYYCAREFYDST GYDSTPGDYWGQTLTVSSGGGGGGGGGGGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQ DISYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETVPSRFSGSGGTEFTLTISLQPEDIAYYCQQ YDNLPLTFGGGTVKDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQA PGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGN FGNSYISYWAYWGQTLTVSSGGGGGGGGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGTKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYY CVLWYSNRWVFGGKTTLVLGGGSGRQFCTGHFGLHPCNGHHHHH
280.	CH19_1-E11xI2C6-LH- FcB-CH	QRFVTGHFGLHPANGGGGSQVLVESGGVVPGRSLRLSCVASGFTFRNYAMHWVRQAPG KGLEWVAVISYSGNNKYASSVKGRFTISRDNKNTLYQLNSLRAEDTAVYYCAREFYDST GYDSTPGNYWGQTLTVSSGGGGGGGGGGGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQ DISYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETVPSRFSGSGGTEFTLTISLQPEDIAYYCQQ YVNLPLTFGGGTVKDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQA PGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGN FGNSYISYWAYWGQTLTVSSGGGGGGGGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGTKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYY CVLWYSNRWVFGGKTTLVLGGGSGRQFCTGHFGLHPCNGHHHHH
281.	CH19_0-F5xI2C6-LH-FcB- CH	QRFVTGHFGLHPANGGGGSQVLVESGGVVPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMQWVRQAPG KGLEWVAIVISYSGNNKYASSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSLRAEDTAVYYCARDGYPIFY

10

20

30

40



285.	CH19_0-E11xI2C6-LH- FeB-LH	LWYSNRWVFGGCTKLTVLGGGGSQRFVTGHFGGLHPANGHHHHH QRFVTGHFGGLHPANGGGGSQVLQESGPGLVKPSQTLTSLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGYIFYRGRTYYPNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVNSY WFDPWGQGTTLTVSSGGGSGGGGGSEIVLTQFPGLTSLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTI SRLEPEDFAVYCCQYGGSSP LTFGGGTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGFNGNSY ISYWAYWGQGTTLTVSSGGGSGGGGGSTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGGSQRFVTGHFGGLHPANGHHHHH QRFVTGHFGGLHPANGGGGSQVLQESGPGLVKPSQTLTSLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGYIFYRGRTYYPNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVNSY WFDPWGQGTTLTVSSGGGSGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGTSNRATGIPDRFSGSGGTDFTLTI SRLEPEDFAVYCCQYGGSSP LTFGGGTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGFNGNSY ISYWAYWGQGTTLTVSSGGGSGGGGGSTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGGSQRFVTGHFGGLHPANGHHHHH
286.	CH19_5-G4xI2C6-LH-FeB- LH	QRFVTGHFGGLHPANGGGGSQVLQESGPGLVKPSQTLTSLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGYIFYRGRTYYPNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVNSY WFDPWGQGTTLTVSSGGGSGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGTSNRATGIPDRFSGSGGTDFTLTI SRLEPEDFAVYCCQYGGSSP LTFGGGTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGFNGNSY ISYWAYWGQGTTLTVSSGGGSGGGGGSTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGGSQRFVTGHFGGLHPANGHHHHH
287.	CH19_8-H6xI2C6-LH-FeB- LH	QRFVTGHFGGLHPANGGGGSQVLQESGPGLVKPSQTLTSLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGYIFYSGRTYYPNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVNSY WFDPWGQGTTLTVSSGGGSGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTI SRLEPEDFAVYCCQYGGSSP LTFGGGTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGFNGNSY ISYWAYWGQGTTLTVSSGGGSGGGGGSTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGGSQRFVTGHFGGLHPANGHHHHH
288.	CH19_2-C11xI2C6-LH- FeB-LH	QRFVTGHFGGLHPANGGGGSQVLQESGPGLVKPSQTLTSLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGYIFYSGRTYYPNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVNSY WFDPWGQGTTLTVSSGGGSGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTI SRLEPEDFAVYCCQYGGSSP LTFGGGTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL

		EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGFNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGQTVVTQEPLSTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFVTGHFGGLHPANGHHHHH
289.	CH19_2-A10xI2C6-LH- FcB-LH	QRFVTGHFGGLHPANGGGGSGVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PKGLEWIGYIYYSGSTFYNPISLRSVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDSSSR ALDYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDSSP RTFGQGTKEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGFNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGQTVVTQEPLSTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFVTGHFGGLHPANGHHHHH
290.	CH19_1-D11xI2C6-LH- FcB-LH	QRFVTGHFGGLHPANGGGGSGVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PKGLEWIGYIYYRGRTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARVYSNYG WFDPWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP LTFGGGTKEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGFNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGQTVVTQEPLSTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFVTGHFGGLHPANGHHHHH
291.	CH19_9-F9xI2C6-LH-FcB- LH	QRFVTGHFGGLHPANGGGGSGVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PKGLEWIGYIFYRGRTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARVYSNYG WFDPWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP TFGGGTKEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGFNSYI SYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGQTVVTQEPLSTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTSG NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYS NRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFVTGHFGGLHPANGHHHHH
292.	CH19_1-H8xI2C6-LH-FcB- LH	QRFVTGHFGGLHPANGGGGSGVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PKGLEWIGYIFYRGRTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARVYSNYG

10

20

30

40



293.	CH19_1-B12xI2C6-LH-FcB-LH	<p>WFDPWGQGTTLVTVSSGGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY  LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYQCQYGSSP  LTFGGGTKEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL  EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGFNSY  ISYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGGGGGGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTS  GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY  SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFVTGFGGLHPANGHHHHH</p>
294.	CH19_0-C4xI2C6-LH-FcB-LH	<p>QRFVTGHFGLHPANGGGGQVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH  PGKGLEWIGYIYRGRTYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG  WFDPWGQGTTLVTVSSGGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY  LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYQCQYGSSP  TFPGTKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL  WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGFNSYI  SYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGGGGGGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTSG  NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYS  NRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFVTGFGGLHPANGHHHHH</p>
295.	CH19_3-F2xI2C6-LH-FcB-LH	<p>QRFVTGHFGLHPANGGGGQVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTISGSISSGGYYWSWIRQH  PGKGLEWIGYIFYSGRTYNNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVNSNYG  WFDPWGQGTTLVTVSSGGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY  LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYQCQYGSSP  TFGGTKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL  WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGFNSYI  SYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGGGGGGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTSG  NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYS  NRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFVTGFGGLHPANGHHHHH</p>

296.	CH19_3-B10xI2C6-LH-FcB-LH	NRWVFGGKTLTVLGGGSGRQFVTGHFGGLHPANGHHHHH QRFVTGHFGGLHPANGGGGSGVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKGLDWIGIYFYRGRTYYPNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVNSNYG WFDPWGQGTLLTVSSGGGSGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTI SRLEPEDFAVYCCQYGGSSP LTFGGGTKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGFNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGSGGGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGKTLTVLGGGSGRQFVTGHFGGLHPANGHHHHH QRFVTGHFGGLHPANGGGGSGVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGIYFYRGRTYYPNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVNSNYG WFDPWGQGTLLTVSSGGGSGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPDRFSGSGGTDFTLTI SRLEPEDFAVYCCQYGGSSP SFGGKTKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGFNSYI SYWAYWGQGTLLTVSSGGGSGGGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTS NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYS NRWVFGGKTLTVLGGGSGRQFVTGHFGGLHPANGHHHHH QRFVTGHFGGLHPANGGGGSGVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGIYFYRGRTYYPNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVNSNYG WFDPWGQGTLLTVSSGGGSGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTI SRLEPEDFAVYCCQYDTSP LTFGGGTKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGFNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGSGGGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGKTLTVLGGGSGRQFVTGHFGGLHPANGHHHHH QRFVTGHFGGLHPANGGGGSGVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGIYFYRGRTYYPNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVNSNYG WFDPWGQGTLLTVSSGGGSGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTI SRLEPEDFAVYCCQYDTSP LTFGGGTKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGFNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGSGGGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY TFGGGKTKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL
297.	CH19_0-G4xI2C6-LH-FcB-LH	
298.	CH19_0-H5xI2C6-LH-FcB-LH	
299.	CH19_0-B8xI2C6-LH-FcB-LH	

		WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYI SYWAYWGQTLVTVSSGGGGGGGGGSGQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSG NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYS NRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFVTGHFGLHPANGHHHHH
300.	CH19_2-D9xI2C6-LH-FcB-LH	QRFVTGHFGLHPANGGGGSGVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGYIYRGRTYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARVYSNYG WFDPWGQTLVTVSSGGGGGGGGGSGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP LTFGGGTKEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQTLVTVSSGGGGGGGGGSGGQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFVTGHFGLHPANGHHHHH
301.	CH19_8-H7xI2C6-LH-FcB-LH	QRFVTGHFGLHPANGGGGSGVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGYIYFSGRTYYPNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARVYSNYG WFDPWGQTLVTVSSGGGGGGGGGSGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP LTFGGGTKEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQTLVTVSSGGGGGGGGGSGGQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFVTGHFGLHPANGHHHHH
302.	CH19_9-C2xI2C6-LH-FcB-LH	QRFVTGHFGLHPANGGGGSGVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGYIYFSGRTYYPNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARVYSNYG WFDPWGQTLVTVSSGGGGGGGGGSGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP LTFGGGTKEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQTLVTVSSGGGGGGGGGSGGQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFVTGHFGLHPANGHHHHH
303.	CH19_3-D5xI2C6-LH-FcB-LH	QRFVTGHFGLHPANGGGGSGVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGYIYFSGRTYYPNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARVYSNYG

		WFDPWGQGTTLVTVSSGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYQCQYGSSP LTFGGGTKEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIISKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGGGGGGGGTQVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFVTGHFGGLHPANGHHHHH
304.	CH19_1-G11xI2C6-LH- FcB-LH	QRFVTGHFGGLHPANGGGGGSQVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSVSSGGYYWSWIRQP PGKGLEWIGYIYRGRTYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG WFDPWGQGTTLVTVSSGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYQCQYGSSP LTFGGGTKEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIISKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGGGGGGGGTQVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFVTGHFGGLHPANGHHHHH
305.	CH19_1-H11xI2C6-LH- FcB-LH	QRFVTGHFGGLHPANGGGGGSQVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKGLEWIGYIYRGRTYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG WFDPWGQGTTLVTVSSGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYQCQYGSSP TFQGQTRLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIISKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYI SYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGGGGGGGGTQVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYS NRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFVTGHFGGLHPANGHHHHH
306.	CH19_9-F3xI2C6-LH-FcB- LH	QRFVTGHFGGLHPANGGGGGSQVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKGLEWIGYIFYSGKTYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG WFDPWGQGTTLVTVSSGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYQCQYGSSP ITFGQGTREIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIISKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGGGGGGGGTQVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY NRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFVTGHFGGLHPANGHHHHH

10

20

30

40

307.	CH19_2-G6xI2C6-LH-FcB-LH	SNRWFGGKTLTVLGGGSGQRFVTGTFGGLHPANGHHHHH QRFVTGHFGLHPANGGGGQVQLQESGPGLVKPSQTLTCTVSGGSISSNDYYWSWIRQPPG KGLEWIGIYYSGSTNYPNPSLKSRVTMSIDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDQRRIVAA GGYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQS VSSYLAWYQQKPGQAPRLIIYGASTRATGIPARFSGSGGTDFTLISRLEPEDFAVYQCQQ YGSSPFTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQA PGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGN FGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGGGGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYY CVLWYSNRWVFGGKTLTVLGGGSGQRFVTGTFGGLHPANGHHHHH QRFVTGHFGLHPANGGGGQVQLQESGPGLVKPSQTLTCTVSGGSISSNDYYWSWIRQH PGKLEWIGIYYSGSTFYNPSLKSRGAISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARGVYRTG AFDIWGQGTMTVTVSSGGGGGGGGGGDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYL NWYQQKPGKAPKSLIIYAASSIQSGVPSKFGSGSGTDFTLTISLQPEDIAITYCQSYSTPQ AFGGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYI SYWAYWGQGLTVTVSSGGGGGGGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTSG NYPNWVQQKPGQAPRLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYS NRWVFGGKTLTVLGGGSGQRFVTGTFGGLHPANGHHHHH QRFVTGHFGLHPANGGGGQVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFYYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYGGETNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQGLTVTVSSGGGGGGGGGGDIQMTQSPSSLSVTPGEPASISCRSSQSLLSHNGYNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSYRASGVDPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGYYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGGGGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGKTLTVLGGGSGQRFVTGTFGGLHPANGHHHHH QRFVTGHFGLHPANGGGGQVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFYYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYSGATNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQGLTVTVSSGGGGGGGGGGDIQMTQSPSSLSVTPGEPASISCRSSQSLLSHNGYNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSYRASGVDPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGYYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL
308.	CH19_2-H7xI2C6-LH-FcB-LH	
309.	CH19_5-B3xI2C6-LH-FcB-LH	
310.	CH19_5-E10xI2C6-LH-FcB-LH	

10

20

30

40



		WGQGTLVTVSSGGGGGGGGGGSDIVMTQTPLSLPVTPEPASISCRSSQSLLHSHVGYNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGGTDTFTLKISRVEAEDVGYVYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIISKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGTAVVTVQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFVTGTFGLHPANGHHHHH
315.	CH19_0-B4xI2C6-LH-FcB-LH	QRFVTGHFGLHPANGGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSKKASGYTFTTYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGKNTYAQKLQGRVTMATDSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGSDIVMTQSPSLPVTPEPASISCRSSQSLLHSHVGYNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGGTDTFTLKISRVEAEDVGYVYCMQALQTP FTFGPGTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIISKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGTAVVTVQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFVTGTFGLHPANGHHHHH
316.	CH19_9-F1xI2C6-LH-FcB-LH	QRFVTGHFGLHPANGGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSKKASGYTFTTYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGNRNYAQKVQDRVTMTTDTSTNTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGSDIVMTQSPSLPVTPEPASISCRSSQSLLHSHVGYNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGGTDTFTLKISRVEAEDVGYVYCMQALQTP FTFGPGTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIISKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGTAVVTVQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFVTGTFGLHPANGHHHHH
317.	CH19_4-A7xI2C6-LH-FcB-LH	QRFVTGHFGLHPANGGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSKKASGYTFTTYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGKNTYAQKLQGRVTMTTDTSTNTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGSDIVMTQSPSLPVTPEPASISCRSSQSLLHSHVGYNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGGTDTFTLKISRVEAEDVGYVYCMQALQTP FTFGPGTKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIISKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGTAVVTVQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFVTGTFGLHPANGHHHHH

318.	CH19_6-E12xI2C6-LH-FcB-LH	<p>SNRWFGGKLTVLGGGSGRQFVTGTFGGLHPANGHHHHH</p> <p>QRFVTGHFEGGLHPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGITSWVRQAPG</p> <p>QGLEWMGWINPYTGNRNYAQKVQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY</p> <p>WGQTLVTVSSGGGSGGGGGSDIVMTQSPLSLVTPEPASISCRSSQSLLSHVGNY</p> <p>LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVPDRFSGSGGTFTLKISRVEAEDVGYVCMQALQTP</p> <p>FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL</p> <p>EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY</p> <p>ISYWAYWGQTLVTVSSGGGSGGGGGSTVVTQEPSTLTVSPGGTFTLTCGSSSTGAVTS</p> <p>GNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY</p> <p>SNRWVFGGKLTVLGGGSGRQFVTGTFGGLHPANGHHHHH</p>
319.	CH19_6-C12xI2C6-LH-FcB-LH	<p>QRFVTGHFEGGLHPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGITSWVRQAPG</p> <p>QGLEWMGWINPYTGNRNYAQKVQGRVTMTTDTSTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGSGGFDY</p> <p>WGQTLVTVSSGGGSGGGGGSDIVMTQSPLSLVTPEPASISCRSSQSLLSHVGNY</p> <p>LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVPDRFSGSGGTFTLKISRVEAEDVGYVCMQALQTP</p> <p>FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL</p> <p>EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY</p> <p>ISYWAYWGQTLVTVSSGGGSGGGGGSTVVTQEPSTLTVSPGGTFTLTCGSSSTGAVTS</p> <p>GNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY</p> <p>SNRWVFGGKLTVLGGGSGRQFVTGTFGGLHPANGHHHHH</p>
320.	CH19_6-A7xI2C6-LH-FcB-LH	<p>QRFVTGHFEGGLHPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGITSWVRQAPG</p> <p>QGLEWMGWINPYTGNRNYAQKVQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY</p> <p>WGQTLVTVSSGGGSGGGGGSDIVMTQSPLSLVTPEPASISCRSSQSLLSHVGNY</p> <p>LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVPDRFSGSGGTFTLKISRVEAEDVGYVCMQALQTP</p> <p>FTFGPGTKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL</p> <p>EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY</p> <p>ISYWAYWGQTLVTVSSGGGSGGGGGSTVVTQEPSTLTVSPGGTFTLTCGSSSTGAVTS</p> <p>GNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY</p> <p>SNRWVFGGKLTVLGGGSGRQFVTGTFGGLHPANGHHHHH</p>
321.	CH19_6-G8xI2C6-LH-FcB-LH	<p>QRFVTGHFEGGLHPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTYYGITSWVRQAPG</p> <p>QGLEWMGWINPYTGKTNAYAQKVQGRVTMTTDTSTSTAYMELRNLRLRSDDTAVYYCARGSGGFDY</p> <p>WGQTLVTVSSGGGSGGGGGSDIVMTQTPLSLVTPEPASISCRSSQSLLSHVGNY</p> <p>LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVPDRFSGSGGTFTLKISRVEAEDVGYVCMQALQTP</p> <p>FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL</p>



		EWVARI SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGKTLTVLGGGSGRQFVTGHFGGLHPANGHHHHH
322.	CH19_6-F9xI2C6-LH-FcB-LH	QRFVTGHFGGLHPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVCKASKGYTFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGKNTYAQKLQGRVMTTDTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGDI VMTQTPLSLVTPGQPASISCRSSQSLLSHVGNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVPRFSGSGSGTDTFLKISRVEAEDGVYYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARI SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGKTLTVLGGGSGRQFVTGHFGGLHPANGHHHHH
323.	CH19_0-C11xI2C6-LH-FcB-LH	QRFVTGHFGGLHPANGGGGSQVLVESGGVVPGRSLRLSCAASGFTFRNYAMHWVRQAPG KGLEWVAVISYSGNNKYASSVKGRFTISRDN SKNTLYLQNLRLAEDTAVYYCAREFYDST GYDYSTPGDYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGDI QMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQ DISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETVPSRFSGSGSGTDTFTISSLPEDIATYYCQQ YDNLPTFGQGTREIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAP GKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNF GNSYISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTG AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYC VLWYSNRWVFGGKTLTVLGGGSGRQFVTGHFGGLHPANGHHHHH
324.	CH19_8-F6xI2C6-LH-FcB-LH	QRFVTGHFGGLHPANGGGGSQVLVESGGVVPGRSLRLSCVASGFTFRNYAMHWVRQAPG KGLEWVAVISYSGNNKYASSVKGRFTISRDN SKNTLYLQNLRLAEDTAVYYCAREFYDST GYDYSTPGDYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGDI QMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQ SISYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASSLQSGVPSRFSGSGSGTDTFTISSQAEDVAVYYCQQ YYSTPLTFGGGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQA PGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGN FGNSYISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYY CVLWYSNRWVFGGKTLTVLGGGSGRQFVTGHFGGLHPANGHHHHH
325.	CH19_0-G9xI2C6-LH-FcB-LH	QRFVTGHFGGLHPANGGGGSQVLVESGGVVPGRSLRLSCAASGFTFRNYAMHWVRQAPG KGLEWVAGISYSGTNKYASSVKGRFTISRDN SKNTLYLQNLRLAEDTAVYYCAREFYDST

		<p>GYDYSTPGDYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTVITTCQASQ  DISNVLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSPRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDIAITYCQQ  YDNLPLTFGGGTVKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQA  PGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGN  FGNSYISYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTTCGSST  GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSCVQPEDEAEYY  CVLWYSNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFVTGHFGLHPANGHHHHH</p>
326.	CH19_1-E1xI2C6-LH- FcB-LH	<p>QRFVTGHFGLHPANGGGGQVQLVESGGGVQPGRSRLRLSCVASGFTFRNYAMHVVQRQAPG  KGLEWVAISYSGNNKYASSVKGRFTISRDNKNTLFLQLNSLRAEDTAVYYCAREFYDST  GYDYSTPGNYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTVITTCQASQ  DISNVLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSPRFSGSGSGTDFTTISLQPEDIAITYCQQ  YVNLPLTFGGGTVKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQA  PGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGN  FGNSYISYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTTCGSST  GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSCVQPEDEAEYY  CVLWYSNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFVTGHFGLHPANGHHHHH</p>
327.	CH19_0-F5xI2C6-LH-FcB- LH	<p>QRFVTGHFGLHPANGGGGQVQLVESGGGVQPGRSRLRLSCAASGFTFSSYGMQWVRQAPG  KGLEWVAIWYSGSNKYASSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSLRAEDTAVYYCARDGYPIFY  RYYGMDVWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQGIS  NYLAWYQQKPGKVPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTTISLQPEDVATYYCQKYN  APLTFGGGTVKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPGK  GLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGN  SYISYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTTCGSSTGAV  TSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSCVQPEDEAEYYCVL  WYSNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFVTGHFGLHPANGHHHHH</p>
328.	CH19_1-E1xI2C6-LH-FcB- LH	<p>QRFVTGHFGLHPANGGGGQVQLVESGGGVQPGRSRLRLSCAASGFTFSSYGMHVVQRQAPG  KGLEWVAISYSGSNKYASSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSLRAEDTAVYYCARDGYPIFY  RYYGMDVWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVS  SSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTTISRLEPEDLAVYYCQQYG  TSPLTFGGGTVKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPG  KGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFG  NSYISYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTTCGSSTGA  VTSNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSCVQPEDEAEYYCV</p>

329.	CH19_1-E6xI2C6-LH-FcB-LH	LWYSNRWVFGGCTKLTVLGGGGSQRFVTGHFGGLHPANGHHHHH QRFVTGHFGGLHPANGGGGSQVLVESGGGVQPGRSRLRLSCAASGFTFSSFGMHVVRQAPG KGLEWVAFIWYSGSNKYAASSVKGRVTISRDNKNTLYLQMNLSLRAEDTAVYYCARDGYPIFY YYGMDVMGQGTTVTVSSGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVS SSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYG SSPFTFGPGTRLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPG KLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFG NSYISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGSGTQVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCV LWYSNRWVFGGCTKLTVLGGGGSQRFVTGHFGGLHPANGHHHHH QRFVTGHFGGLYPANGGGGSQVLVESGGGVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHVVVRQAPG KGLEWVAFIWYDGSNKYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSLRAEDTAVYYCARRAGIIGT IGYYGMDVMGQGTTVTVSSGGGGGGGGGSSYEITQPPSVSVSPGQTASITCSGDRLG EKYTSWYQQKPGQSPLLVIYQDTRKPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAW SSTVFGGCTKLTVLGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPG KLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFG NSYISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGSGTQVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCV LWYSNRWVFGGCTKLTVLGGGGSQRFVTGHFGGLHPANGHHHHH QRFVTGHFGGLYPANGGGGSQVLQESGPGLVKPSQTLTSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGYIFYRGRTYYPNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARVNSNYG WFDPWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGSEIVLTQFPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP LTFGGGTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGSGTQVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGGSQRFVTGHFGGLHPANGHHHHH QRFVTGHFGGLYPANGGGGSQVLQESGPGLVKPSQTLTSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGYIFYRGRTYYPNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARVNSNYG WFDPWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGTSNRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP LTFGGGTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL
330.	CH19_2G6_302_VKGxI2C6-LY-FcB-LH	
331.	CH19_0-E11xI2C6-LY-FcB-LH	
332.	CH19_5-G4xI2C6-LY-FcB-LH	



		WFDPWGQGTTLVTVSSGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYQCQYGGSSP LTFGGGTKEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGFNSY ISYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGGGGGGGGTQVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFVTGHFGGLHPANGHHHHH
337.	CH19_9-F9xI2C6-LY-FcB-LH	QRFVTGHFGGLYPANGGGGGGQVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKGLEWIGYIFYRGRTYINPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG WFDPWGQGTTLVTVSSGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYQCQYGGSSP TFGGGTKEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGFNSYI SYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGGGGGGGGTQVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTSG NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYS NRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFVTGHFGGLHPANGHHHHH
338.	CH19_1-H8xI2C6-LY-FcB-LH	QRFVTGHFGGLYPANGGGGGGQVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKGLEWIGYIFYRGRTYINPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG WFDPWGQGTTLVTVSSGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYQCQYGGSSP LTFGGGTKEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGFNSY ISYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGGGGGGGGTQVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFVTGHFGGLHPANGHHHHH
339.	CH19_1-B12xI2C6-LY-FcB-LH	QRFVTGHFGGLYPANGGGGGGQVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKGLEWIGYIFYRGRTYINPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG WFDPWGQGTTLVTVSSGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYQCQYGGSSP TFGGGTKEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGFNSYI SYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGGGGGGGGTQVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTSG NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYS

340.	CH19_0-C4xI2C6-LY-FcB-LH	NRWVFGGKTLTVLGGGSGQRFVTGHFGGLHPANGHHHHH QRFVTGHFGGLYPANGGGGSGVQLQESGPGLVKPSQTLTSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGIYIYRGRTYINPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVNSY WFDPWGQGTLLTVSSGGGSGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDTFTLISRLEPEDFAVYCCQYGSSP TFGGTKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYCVHRHGFNSYI SYWAYWGQGTLLTVSSGGGSGGGGGGSGTQVVTQEPSTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTSG NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYS NRWVFGGKTLTVLGGGSGQRFVTGHFGGLHPANGHHHHH QRFVTGHFGGLYPANGGGGSGVQLQESGPGLVKPSQTLTSLTCTISGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGIYIYRGRTYINPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVNSY WFDPWGQGTLLTVSSGGGSGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDTFTLISRLEPEDFAVYCCQYGSSP TFGGTKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYCVHRHGFNSYI SYWAYWGQGTLLTVSSGGGSGGGGGGSGTQVVTQEPSTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTSG NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYS NRWVFGGKTLTVLGGGSGQRFVTGHFGGLHPANGHHHHH QRFVTGHFGGLYPANGGGGSGVQLQESGPGLVKPSQTLTSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLDWIGIYIYRGRTYINPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVNSY WFDPWGQGTLLTVSSGGGSGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDTFTLISRLEPEDFAVYCCQYGSSP LTFGGGKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYCVHRHGFNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGSGGGGGGSGTQVVTQEPSTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGKTLTVLGGGSGQRFVTGHFGGLHPANGHHHHH QRFVTGHFGGLYPANGGGGSGVQLQESGPGLVKPSQTLTSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGIYIYRGRTYINPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVNSY WFDPWGQGTLLTVSSGGGSGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDTFTLISRLEPEDFAVYCCQYGSSP LTFGGGKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYCVHRHGFNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGSGGGGGGSGTQVVTQEPSTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGKTLTVLGGGSGQRFVTGHFGGLHPANGHHHHH QRFVTGHFGGLYPANGGGGSGVQLQESGPGLVKPSQTLTSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGIYIYRGRTYINPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVNSY WFDPWGQGTLLTVSSGGGSGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDTFTLISRLEPEDFAVYCCQYGSSP SFGQGTKEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL
341.	CH19_3-F2xI2C6-LY-FcB-LH	
342.	CH19_3-B10xI2C6-LY-FcB-LH	
343.	CH19_0-G4xI2C6-LY-FcB-LH	

		WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYI SYWAYWGQTLVTVSSGGGGGGGGGSGQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTSG NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYS NRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFVTGHFGLHPANGHHHHH
344.	CH19_0-H5xI2C6-LY-FcB-LH	QRFVTGHFGLYPANGGGGGGQVLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGYIYYRGRTYYPNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARVYSNYG WFDPWGQTLVTVSSGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDTS LTFGGGTKEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQTLVTVSSGGGGGGGGGSGQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFVTGHFGLHPANGHHHHH
345.	CH19_0-B8xI2C6-LY-FcB-LH	QRFVTGHFGLYPANGGGGGGQVLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGYIYYRGRTYYPNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARVYSNYG WFDPWGQTLVTVSSGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP TFGGGTKEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYI SYWAYWGQTLVTVSSGGGGGGGGGSGQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTSG NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYS NRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFVTGHFGLHPANGHHHHH
346.	CH19_2-D9xI2C6-LY-FcB-LH	QRFVTGHFGLYPANGGGGGGQVLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGYIYYRGRTYYPNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARVYSNYG WFDPWGQTLVTVSSGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP LTFGGGTKEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQTLVTVSSGGGGGGGGGSGQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFVTGHFGLHPANGHHHHH
347.	CH19_8-H7xI2C6-LY-FcB-LH	QRFVTGHFGLYPANGGGGGGQVLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGYIYFSGRTYYPNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARVYSNYG

		WFDPWGQGTLLVTVSSGGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYQCQYGSSP LTFGGGTKEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIISKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGFNSY ISYWAYWGQGTLLVTVSSGGGGGGGGGGGGQTVVTTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGTCLTLVLGGGSGRQFVTGHFGGLHPANGHHHHH
348.	CH19_9-C2xI2C6-LY-FcB-LH	QRFVTGHFGGLYPANGGGGGGQVQLQESGPGLVKPSQTLTLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGYIFYSGRTYINPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG WFDPWGQGTLLVTVSSGGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYQCQYGSSP LTFGGGTKEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIISKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGFNSY ISYWAYWGQGTLLVTVSSGGGGGGGGGGGGQTVVTTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGTCLTLVLGGGSGRQFVTGHFGGLHPANGHHHHH
349.	CH19_3-D5xI2C6-LY-FcB-LH	QRFVTGHFGGLYPANGGGGGGQVQLQESGPGLVKPSQTLTLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGYIFYSGRTYINPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG WFDPWGQGTLLVTVSSGGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYQCQYGSSP LTFGGGTKEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIISKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGFNSY ISYWAYWGQGTLLVTVSSGGGGGGGGGGGGQTVVTTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGTCLTLVLGGGSGRQFVTGHFGGLHPANGHHHHH
350.	CH19_1-G11xI2C6-LY-FcB-LH	QRFVTGHFGGLYPANGGGGGGQVQLQESGPGLVKPSQTLTLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQP PGKLEWIGYIYYRGRTYINPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG WFDPWGQGTLLVTVSSGGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYQCQYGSSP LTFGGGTKEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIISKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGFNSY ISYWAYWGQGTLLVTVSSGGGGGGGGGGGGQTVVTTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGTCLTLVLGGGSGRQFVTGHFGGLHPANGHHHHH

10

20

30

40



351.	CH19_1-H11xI2C6-LY-FcB-LH	<p>SNRWFGGKTLTVLGGGSGRQFVTGTFGGLHPANGHHHHH</p> <p>QRFVTGHFGLYPANGGGGSGVQLQESGPGLVKPSQTLTSLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH          PGKLEWIGIYIYRGRTYNPISLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG          WFDPWGQGLTVTVSSGGGSGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY          LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTI SRLEPEDFAVYCCQYGGSSP          TFGQTRLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLE          WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYCVRHGFGNSYI          SYWAYWGQGLTVTVSSGGGSGGGGGGSGTQVVTQEPSTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTSG          NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYS          NRWFGGKTLTVLGGGSGRQFVTGTFGGLHPANGHHHHH</p> <p>QRFVTGHFGLYPANGGGGSGVQLQESGPGLVKPSQTLTSLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH          PGKLEWIGIYIYSGKTYNPISLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG          WFDPWGQGLTVTVSSGGGSGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY          LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTI SRLEPEDFAVYCCQYGGSSP          ITFGQTRLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL          EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYCVRHGFGNSY          ISYWAYWGQGLTVTVSSGGGSGGGGGGSGTQVVTQEPSTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTS          GNPYNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY          SNRWFGGKTLTVLGGGSGRQFVTGTFGGLHPANGHHHHH</p> <p>QRFVTGHFGLYPANGGGGSGVQLQESGPGLVKPSQTLTSLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQPPG          KGLEWIGIYIYSGSTNYPISLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARDQRRIVAA          GGYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGSGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQS          VSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGGTDFTLTI SRLEPEDFAVYCCQ          YGSSPFTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQA          PGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYCVRHGN          FGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGSGGGGGGSGTQVVTQEPSTVSPGGTTLTTCGSST          GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYY          CVLWYSNRWVFGGKTLTVLGGGSGRQFVTGTFGGLHPANGHHHHH</p> <p>QRFVTGHFGLYPANGGGGSGVQLQESGPGLVKPSQTLTSLCTVSGGSISSNDYYWSWIRQH          PGKLEWIGIYIYSGSTFYNPISLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARGVYRTG          AFDIWGQGTMTVTVSSGGGSGGGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYL          NWYQQKPGKAPKSLIYAASSLQSGVPSKFSGSGGTDFTLTISSLOPEDATYCCQSYSTPQ          AFGGKTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLE</p>
352.	CH19_9-F3xI2C6-LY-FcB-LH	
353.	CH19_2-G6xI2C6-LY-FcB-LH	
354.	CH19_2-H7xI2C6-LY-FcB-LH	

		WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYI SYWAYWGQTLVTVSSGGGGGGGGGGQTVVTQEPSTVSPGGTVTTLTCGSSTGAVTSG NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYS NRWVFGGCTKLTVLGGGSQRFVTGHFGLHPANGHHHHH
355.	CH19_5-B3xI2C6-LY-FcB-LH	QRFVTGHFGLYPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYGGETNYAQKLQGRVMTTDTSTAYMELRSLRSDDDTAVYYCARGSGGFDY WGQTLVTVSSGGGGGGGGGGSDIVMTQTPLSLVTPGEPASISCRSSQSLHLSNGYNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSYRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGYVYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQTLVTVSSGGGGGGGGGGQTVVTQEPSTVSPGGTVTTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSQRFVTGHFGLHPANGHHHHH
356.	CH19_5-E10xI2C6-LY-FcB-LH	QRFVTGHFGLYPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYSGATNYAQKLQGRVMTTDTSTAYMELRSLRSDDDTAVYYCARGSGGFDY WGQTLVTVSSGGGGGGGGGGSDIVMTQTPLSLVTPGEPASISCRSSQSLHLSNGYNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSYRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGYVYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQTLVTVSSGGGGGGGGGGQTVVTQEPSTVSPGGTVTTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSQRFVTGHFGLHPANGHHHHH
357.	CH19_6-G10xI2C6-LY-FcB-LH	QRFVTGHFGLYPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGKTNYAQKLQGRVMTTDTSTAYMELRSLRSDDDTAVYYCARGSGGFDY WGQTLVTVSSGGGGGGGGGGSDIVMTQTPLSLVTPGEPASISCRSSQSLHLSNGYNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSYRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGYVYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQTLVTVSSGGGGGGGGGGQTVVTQEPSTVSPGGTVTTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSQRFVTGHFGLHPANGHHHHH
358.	CH19_4-H8xI2C6-LY-FcB-LH	QRFVTGHFGLYPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGKTNYAQKLQGRVMTTDTSTAYMELRSLRSDDDTAVYYCARGSGGFDY

10

20

30

40

359.	CH19_2-E4xI2C6-LY-FcB-LH	<p>WGQGTLVTVSSGGGSGGGGGSDIVMTQTPLSLVTPGEPASISCRSSQSLLHSHVGYNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVPDRFSGSGGTDTFTLKISRVEAEDVGYVCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIISKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGGSTVVTQEPSTLTVSPGGTFTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFVTGFGGLHPANGHHHHH</p>
360.	CH19_6-B8xI2C6-LY-FcB-LH	<p>QRFVTGHFGLYPANGGGGSGVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTSYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGNRNYYAQKQDRVTMTTDTSTNTAYMELSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQGTLVTVSSGGGSGGGGGSDIVMTQSPSLPVTTLGQPASISCRSSQSLLHSHVGYNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVPDRFSGSGGTDTFTLKISRVEAEDVGYVCMQALQTP FTFGPGTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIISKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGGSTVVTQEPSTLTVSPGGTFTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFVTGFGGLHPANGHHHHH</p>
361.	CH19_0-B4xI2C6-LY-FcB-LH	<p>QRFVTGHFGLYPANGGGGSGVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTTYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTCKTNYAQKIQGRVTMATDTSTAYMELSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQGTLVTVSSGGGSGGGGGSDIVMTQSPSLPVTGEPASISCRSSQSLLHSHVGYNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVPDRFSGSGGTDTFTLKISRVEAEDVGYVCMQALQTP FTFGPGTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIISKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGGSTVVTQEPSTLTVSPGGTFTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFVTGFGGLHPANGHHHHH</p>

362.	CH19_9-F1xI2C6-LY-FcB-LH	<p>SNRWFGGKTLTVLGGGSGRQFVTGTFGGLHPANGHHHHH</p> <p>QRFVTGHFGLYPANGGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGNRNYAQKVQGRVMTTDTSTNTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQTLVTVSSGGGSGGGGGSDIVMTQSPSLPVTPEPASISCRSSQSLLSHVGNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGYVYCMQALQTP FTFGPGTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQTLVTVSSGGGSGGGGGSTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGKTLTVLGGGSGRQFVTGTFGGLHPANGHHHHH</p> <p>QRFVTGHFGLYPANGGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGNRNYAQKVQGRVMTTDTSTNTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQTLVTVSSGGGSGGGGGSDIVMTQSPSLPVTPEPASISCRSSQSLLSHVGNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGYVYCMQALQTP FTFGPGTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQTLVTVSSGGGSGGGGGSTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGKTLTVLGGGSGRQFVTGTFGGLHPANGHHHHH</p>
363.	CH19_4-A7xI2C6-LY-FcB-LH	<p>QRFVTGHFGLYPANGGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGNRNYAQKVQGRVMTTDTSTNTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQTLVTVSSGGGSGGGGGSDIVMTQSPSLPVTPEPASISCRSSQSLLSHVGNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGYVYCMQALQTP FTFGPGTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQTLVTVSSGGGSGGGGGSTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGKTLTVLGGGSGRQFVTGTFGGLHPANGHHHHH</p> <p>QRFVTGHFGLYPANGGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGNRNYAQKVQGRVMTTDTSTNTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQTLVTVSSGGGSGGGGGSDIVMTQSPSLPVTPEPASISCRSSQSLLSHVGNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGYVYCMQALQTP FTFGPGTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQTLVTVSSGGGSGGGGGSTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGKTLTVLGGGSGRQFVTGTFGGLHPANGHHHHH</p>
364.	CH19_6-E12xI2C6-LY-FcB-LH	<p>QRFVTGHFGLYPANGGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGITWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGNRNYAQKVQGRVMTTDTSTNTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQTLVTVSSGGGSGGGGGSDIVMTQSPSLPVTPEPASISCRSSQSLLSHVGNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGYVYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQTLVTVSSGGGSGGGGGSTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGKTLTVLGGGSGRQFVTGTFGGLHPANGHHHHH</p> <p>QRFVTGHFGLYPANGGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGITWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGNRNYAQKVQGRVMTTDTSTNTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQTLVTVSSGGGSGGGGGSDIVMTQSPSLPVTPEPASISCRSSQSLLSHVGNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGYVYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQTLVTVSSGGGSGGGGGSTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGKTLTVLGGGSGRQFVTGTFGGLHPANGHHHHH</p>
365.	CH19_6-C12xI2C6-LY-FcB-LH	<p>QRFVTGHFGLYPANGGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGITWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGNRNYAQKVQGRVMTTDTSTNTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQTLVTVSSGGGSGGGGGSDIVMTQSPSLPVTPEPASISCRSSQSLLSHVGNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGYVYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQTLVTVSSGGGSGGGGGSTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGKTLTVLGGGSGRQFVTGTFGGLHPANGHHHHH</p> <p>QRFVTGHFGLYPANGGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGITWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGNRNYAQKVQGRVMTTDTSTNTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQTLVTVSSGGGSGGGGGSDIVMTQSPSLPVTPEPASISCRSSQSLLSHVGNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGYVYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQTLVTVSSGGGSGGGGGSTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGKTLTVLGGGSGRQFVTGTFGGLHPANGHHHHH</p>

		EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGQTVVTQEPLSTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGQRFVTGHFGGLHPANGHHHHH
366.	CH19_6-A7xI2C6-LY-FcB-LH	QRFVTGHFGGLYPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSTSYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGKTNYAQKVQGRVMTTDTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGSDIVMTQSPLSLPTVPGEPAISCRSSQSLLSHVGYN LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDRFSGSGSGTDTTLKISRVEAEDVGYYCMQALQTP FTFGPGTKVEIKSGGGSEVLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGQTVVTQEPLSTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGQRFVTGHFGGLHPANGHHHHH
367.	CH19_6-G8xI2C6-LY-FcB-LH	QRFVTGHFGGLYPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGKTNYAQKVQGRVMTTDTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGSDIVMTQSPLSLPTVPGEPAISCRSSQSLLSHVGYN LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDRFSGSGSGTDTTLKISRVEAEDVGYYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGQTVVTQEPLSTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGQRFVTGHFGGLHPANGHHHHH
368.	CH19_6-F9xI2C6-LY-FcB-LH	QRFVTGHFGGLYPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGKTNYAQKLQGRVMTTDTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGSDIVMTQSPLSLPTVPGEPAISCRSSQSLLSHVGYN LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDRFSGSGSGTDTTLKISRVEAEDVGYYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGQTVVTQEPLSTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGQRFVTGHFGGLHPANGHHHHH
369.	CH19_0-C11xI2C6-LY-FcB-LH	QRFVTGHFGGLYPANGGGGSQVLVESGGGVQPGRSRLSCAASGFTFRNYAMHWVRQAPG KGLEWVAVISYSGNNKYASSVKGRFTISRDNKNTLYLQNLNLSRAEDTAVYYCAREFYDYDST

10

20

30

40

		GYDYSTPGDYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITTCQASQ DISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSPRFSGSGGTDFTTISLQPEDIAYYCQQ YDNLPTFGQGTLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAP GKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNF GNSYISYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGGGQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTTCGSSTG AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALLTSGVQPEDEAEYY VLWYSNRWVFGGCTKLTVLGGGSGQRFVTGHFGLHPANGHHHHH
370.	CH19_8-F6xI2C6-LY-FcB-LH	QRFVTGHFGLYPANGGGGSGVQLVESGGGVQPGRSRLRLSCVASGFTFRNYAMHWVRQAPG KGLEWVAISYSGNNKYASSVKGRFTISRDNKNTLYQLNSLRAEDTAVYYCAREFYDST GYDYSTPGDYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITTCRASQ SISYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASSLQSGVPSRFSGSGGTEFTLTISLQAEADVAVYYCQQ YYSTPLTFGGGTVKDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQA PGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGN FGNSYISYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGGGQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTTCGSST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALLTSGVQPEDEAEYY CVLWYSNRWVFGGCTKLTVLGGGSGQRFVTGHFGLHPANGHHHHH
371.	CH19_0-G9xI2C6-LY-FcB-LH	QRFVTGHFGLYPANGGGGSGVQLVESGGGVQPGRSRLRLSCAASGFTFRNYAMHWVRQAPG KGLEWVAGISYSGTNKYASSVKGRFTISRDNKNTLYQLNSLRAEDTAVYYCAREFYDST GYDYSTPGDYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITTCQASQ DISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSPRFSGSGGTEFTLTISLQPEDIAYYCQQ YDNLPLTFGGGTVKDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQA PGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGN FGNSYISYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGGGQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTTCGSST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALLTSGVQPEDEAEYY CVLWYSNRWVFGGCTKLTVLGGGSGQRFVTGHFGLHPANGHHHHH
372.	CH19_1-E11xI2C6-LY-FcB-LH	QRFVTGHFGLYPANGGGGSGVQLVESGGGVQPGRSRLRLSCVASGFTFRNYAMHWVRQAPG KGLEWVAISYSGNNKYASSVKGRFTISRDNKNTLYQLNSLRAEDTAVYYCAREFYDST GYDYSTPGDYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITTCQASQ DISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSPRFSGSGGTDFTTISLQPEDIAYYCQQ YVNLPLTFGGGTVKDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQA PGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGN FGNSYISYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGGGQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTTCGSST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALLTSGVQPEDEAEYY

373.	CH19_0-F5xI2C6-LY-FcB-LH	CVLWYSNRWVFGGKLTVLGGGSGRQFVTGHFGGLHPANGHHHHH QRFVTGHFGGLYPANGGGGSGVQLVESGGGVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHVVQRQAPG KGLEWVAFIWYSGSNKYASSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGYPIFY RYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGGGGGGGGGDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIS NYLAWYQQKPKGKPKLLIYAASLTQSGVPSRFSGSGTDFTLTISLQPEDVATYYCQKYN APLTFGGGTKEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWNVRQAPGK GLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGN SYISYWAYWGQGTTLTVSSGGGGGGGGGGGGQTVVTOEPLSTVSPGGTTLTTCGSSSTGAV TSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVL WYSNRWVFGGKLTVLGGGSGRQFVTGHFGGLHPANGHHHHH
374.	CH19_1-EI xI2C6-LY-FcB-LH	QRFVTGHFGGLYPANGGGGSGVQLVESGGGVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHVVQRQAPG KGLEWVAVISYSGSNKYASSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGYPIFY RYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVS SSYLAWYQQKPKGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDLAVYYCQQYG TSPLTFGGGTKEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWNVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFG NSYISYWAYWGQGTTLTVSSGGGGGGGGGGGGQTVVTOEPLSTVSPGGTTLTTCGSSSTGA VTSNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCV LWYSNRWVFGGKLTVLGGGSGRQFVTGHFGGLHPANGHHHHH
375.	CH19_1-E6xI2C6-LY-FcB-LH	QRFVTGHFGGLYPANGGGGSGVQLVESGGGVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHVVQRQAPG KGLEWVAFIWYSGSNKYASSVKGRVTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGYPIFY YYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVS SSYLAWYQQKPKGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFVAVYYCQQYG SSPFTFGPGTRLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWNVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFG NSYISYWAYWGQGTTLTVSSGGGGGGGGGGGGQTVVTOEPLSTVSPGGTTLTTCGSSSTGA VTSNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCV LWYSNRWVFGGKLTVLGGGSGRQFVTGHFGGLHPANGHHHHH
376.	CH19_2G6_302_VK GxI2C6-LH-FcB-CH-156	QRFVTGHFGGLHPANGGGGSGVQLVESGGGVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHVVQRQAPG KGLEWVAFIWYDGSNKYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRAGIIGT IGYYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPSVSPGQTASITCSGDRIG EKYTSWYQQRPQGQSPLLVIYQDTKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAW SSTVTFGGGTCLTVLSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWNVRQAPG





		SNRWVFGGCTKLTVLGGGGSQRFCTGHFGGLHPCNGGGGGSGGSRDWDFDVFGGCTPVGGHH HHH
380.	CH19_2-C11xI2C6-LH- FcB-CH-156	QRFVTGHFGGLHPANGGGGSQVLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGIYIFYSGRTYYPNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG WFDPWQGTTLVTSSGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQYGGSSP LTFGGGKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIISKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYCVVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGTQVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGGSQRFCTGHFGGLHPCNGGGGGSGGSRDWDFDVFGGCTPVGGHH HHH
381.	CH19_2-A10xI2C6-LH- FcB-CH-156	QRFVTGHFGGLHPANGGGGSQVLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGIYIYSGSTFYNPSLRSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARDSSSR ALDYWGQGTTLVTSSGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQYDSSP RTFGGKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIISKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYCVVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGTQVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGGSQRFCTGHFGGLHPCNGGGGGSGGSRDWDFDVFGGCTPVGGHH HHH
382.	CH19_1-D11xI2C6-LH- FcB-CH-156	QRFVTGHFGGLHPANGGGGSQVLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGIYIYRGRTYYPNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG WFDPWQGTTLVTSSGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQYGGSSP LTFGGGKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIISKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYCVVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGTQVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGGSQRFCTGHFGGLHPCNGGGGGSGGSRDWDFDVFGGCTPVGGHH HHH
383.	CH19_9-F9xI2C6-LH-FcB-	QRFVTGHFGGLHPANGGGGSQVLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH HHH

CH-156	<p>PGKLEWIGYIFYRGRTYYNPSLKSRTTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG  WFDPWQGTTLVTSSGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY  LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYCYQQYGSSP  TFGGGTKEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGLE  WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYCVRHGNGNSYI  SYWAYWGQGTTLVTSSGGGGGGGGGGSGGTQVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTSG  NYPNWWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYS  NRWVFGGGTKLTVLGGGGSQRFCTGHFGGLHPCNCGGGGGGGSRDWDVDFGGGTPVGGHHH  HHH</p>
384. CH19_1-H8xI2C6-LH-FcB-CH-156	<p>QRFVTGHFGLHPANGGGGGQVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH  PGKLEWIGYIFYRGRTYYNPSLKSRTTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG  WFDPWQGTTLVTSSGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY  LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYCYQQYGSSP  LTFGGGTKEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL  EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYCVRHGNGNSY  ISYWAYWGQGTTLVTSSGGGGGGGGGGSGGTQVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTS  GNYPNWWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY  SNRWVFGGGTKLTVLGGGGSQRFCTGHFGGLHPCNCGGGGGGGSRDWDVDFGGGTPVGGHH  HHH</p>
385. CH19_1-B12xI2C6-LH-FcB-CH-156	<p>QRFVTGHFGLHPANGGGGGQVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH  PGKLEWIGYIFYRGRTYYNPSLKSRTTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG  WFDPWQGTTLVTSSGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY  LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYCYQQYGSSP  TFGGGTKEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGLE  WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYCVRHGNGNSYI  SYWAYWGQGTTLVTSSGGGGGGGGGGSGGTQVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTSG  NYPNWWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYS  NRWVFGGGTKLTVLGGGGSQRFCTGHFGGLHPCNCGGGGGGGSRDWDVDFGGGTPVGGHHH  HHH</p>
386. CH19_0-C4xI2C6-LH-FcB-CH-156	<p>QRFVTGHFGLHPANGGGGGQVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH  PGKLEWIGYIFYRGRTYYNPSLKSRTTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG  WFDPWQGTTLVTSSGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY  LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYCYQQYGSSP</p>

10

20

30

40

		TFGGGKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYCVRHHGNGNSYI SYWAYWGQGLTVTVSSGGGGGGGGGGGQVTVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSG NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLGSGVQPEDEAEYYCVLWYS NRWVFGGGTKLTVLGGGGGSRFCTGHFGLHPCNCGGGGGGGGSRDWDVDFVFGGGTPVGGHHH HHH
387.	CH19_3-F2xI2C6-LH-FcB- CH-156	QRFVTGHFGLHPANGGGGQVQLQESGPGLVKPSQTLTLTCTISGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGYIFYSGRTYYNPSLKSRTTISVDTSKNQFSLKLTSTVTAADTAVYCARVNSNYG WFDPWGQGLTVTVSSGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQYGSSP TFGGGKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYCVRHHGNGNSYI SYWAYWGQGLTVTVSSGGGGGGGGGGGQVTVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSG NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLGSGVQPEDEAEYYCVLWYS NRWVFGGGTKLTVLGGGGGSRFCTGHFGLHPCNCGGGGGGGGSRDWDVDFVFGGGTPVGGHHH HHH
388.	CH19_3-B10xI2C6-LH- FcB-CH-156	QRFVTGHFGLHPANGGGGQVQLQESGPGLVKPSQTLTLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKGLDWIGYIFYRCRTYYNPSLKSRTTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVNSNYG WFDPWGQGLTVTVSSGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQYGSSP LTFGGGKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYCVRHHGNGNSY ISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGGGGGGGGQVTVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLGSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGGTKLTVLGGGGGSRFCTGHFGLHPCNCGGGGGGGGSRDWDVDFVFGGGTPVGGHH HHH
389.	CH19_0-G4xI2C6-LH-FcB- CH-156	QRFVTGHFGLHPANGGGGQVQLQESGPGLVKPSQTLTLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGYIFYRCRTYYNPSLKSRTTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVNSNYG WFDPWGQGLTVTVSSGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQYGSSP SFGGKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYCVRHHGNGNSYI SYWAYWGQGLTVTVSSGGGGGGGGGGGQVTVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSG

		<p>NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSCGVQPEDEAEYYCVLWYS NRWVFGGGTKLTVLGGGSQRFCTGHFGLHPCNCGGGGGSGGSRDWDVDFVFGGTPVGGHHH HHH</p> <p>QRFVTGHFGLHPANGGGGSQVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGIYIYRGRTYINPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYICARVYSNYG WFDPWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYICQQYDTS LTFGGGKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYICVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGTQVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSCGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGGTKLTVLGGGSQRFCTGHFGLHPCNCGGGGGSGGSRDWDVDFVFGGTPVGGHH HHH</p> <p>QRFVTGHFGLHPANGGGGSQVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGIYIYRGRTYINPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYICARVYSNYG WFDPWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYICQQYGSSP TFGGGKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYICVRHGNFGNSY SYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGTQVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTS NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSCGVQPEDEAEYYCVLWYS NRWVFGGGTKLTVLGGGSQRFCTGHFGLHPCNCGGGGGSGGSRDWDVDFVFGGTPVGGHHH HHH</p> <p>QRFVTGHFGLHPANGGGGSQVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGIYIYRGRTYINPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYICARVYSNYG WFDPWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYICQQYGSSP LTFGGGKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYICVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGTQVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSCGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGGTKLTVLGGGSQRFCTGHFGLHPCNCGGGGGSGGSRDWDVDFVFGGTPVGGHH HHH</p>
390.	CH19_0-H5xI2C6-LH-FcB- CH-156	
391.	CH19_0-B8xI2C6-LH-FcB- CH-156	
392.	CH19_2-D9xI2C6-LH-FcB- CH-156	

10

20

30

40



		LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQYGSSP LTFGGGTKEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGFNSY ISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGGGGGGGGGGGTQVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGGTKLTVLGGGSGRFTCTGHFGLHPCNGGGGGGGSRDWDVDFGGGTPVGGHH HHHH
397.	CH19_1-H11xI2C6-LH- FcB-CH-156	QRFVTGHFGLHPANGGGGQVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKGLEWIGYIYRGRTYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARVYSNYG WFDPWGQGLTVTVSSGGGGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQYGSSP TFGQGTREIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGFNSYI SYWAYWGQGLTVTVSSGGGGGGGGGGGGGGTQVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYS NRWVFGGGTKLTVLGGGSGRFTCTGHFGLHPCNGGGGGGGSRDWDVDFGGGTPVGGHHH HHH
398.	CH19_9-F3xI2C6-LH-FcB- CH-156	QRFVTGHFGLHPANGGGGQVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKGLEWIGYIFYSGKTYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARVYSNYG WFDPWGQGLTVTVSSGGGGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQYGSSP ITFGQGTREIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGFNSY ISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGGGGGGGGGGGTQVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGGTKLTVLGGGSGRFTCTGHFGLHPCNGGGGGGGSRDWDVDFGGGTPVGGHH HHHH
399.	CH19_2-G6xI2C6-LH-FcB- CH-156	QRFVTGHFGLHPANGGGGQVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPG KGLEWIGYIYSGSTNYNPSLKSRTMSIDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDQRRIVAA GGYYIGMDVWGQGTITVTVSSGGGGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQS VSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQ YGSPPFTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQA PGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGN

10

20

30

40



403.	CH19_6-G10xI2C6-LH- FcB-CH-156	HHHH QRFVTGHFGLHPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGKTNYAQKLQGRVMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQTLVTVSSGGGGSGGGGSDIVMTQTPLSLVTPGEPASISCRSSQSLLSHNGYNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDRFSGSGGTFTLKISRVEAEDVGYVYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFNGSY ISYWAYWGQTLVTVSSGGGGSGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTFTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAAITLGSVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGGTKLTVLGGGSQRFCITGHFGLHPCNGGGGGSGGSRDWDVDFVGGGTPVGGHH HHHH QRFVTGHFGLHPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGKTNYAQKLQGRVMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQTLVTVSSGGGGSGGGGSDIVMTQTPLSLVTPGEPASISCRSSQSLLSHNGYNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDRFSGSGGTFTLKISRVEAEDVGYVYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFNGSY ISYWAYWGQTLVTVSSGGGGSGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTFTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAAITLGSVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGGTKLTVLGGGSQRFCITGHFGLHPCNGGGGGSGGSRDWDVDFVGGGTPVGGHH HHHH QRFVTGHFGLHPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGNRNAYAQKVQDRVMTTDTSTNTAYMELSSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQTLVTVSSGGGGSGGGGSDIVMTQSPSLPVTLLGQPASISCRSSQSLLSHNGYNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDRFSGSGGTFTLKISRVEAEDVGYVYCMQALQTP FTFGPGTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFNGSY ISYWAYWGQTLVTVSSGGGGSGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTFTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAAITLGSVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGGTKLTVLGGGSQRFCITGHFGLHPCNGGGGGSGGSRDWDVDFVGGGTPVGGHH HHHH QRFVTGHFGLHPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGKTNYAQKLQDRVMTTDTSTNTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY
404.	CH19_4-H8xI2C6-LH-FcB- CH-156	HHHH QRFVTGHFGLHPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGKTNYAQKLQGRVMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQTLVTVSSGGGGSGGGGSDIVMTQTPLSLVTPGEPASISCRSSQSLLSHNGYNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDRFSGSGGTFTLKISRVEAEDVGYVYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFNGSY ISYWAYWGQTLVTVSSGGGGSGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTFTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAAITLGSVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGGTKLTVLGGGSQRFCITGHFGLHPCNGGGGGSGGSRDWDVDFVGGGTPVGGHH HHHH QRFVTGHFGLHPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGNRNAYAQKVQDRVMTTDTSTNTAYMELSSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQTLVTVSSGGGGSGGGGSDIVMTQSPSLPVTLLGQPASISCRSSQSLLSHNGYNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDRFSGSGGTFTLKISRVEAEDVGYVYCMQALQTP FTFGPGTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFNGSY ISYWAYWGQTLVTVSSGGGGSGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTFTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAAITLGSVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGGTKLTVLGGGSQRFCITGHFGLHPCNGGGGGSGGSRDWDVDFVGGGTPVGGHH HHHH QRFVTGHFGLHPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGKTNYAQKLQDRVMTTDTSTNTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY
405.	CH19_2-E4xI2C6-LH-FcB- CH-156	HHHH QRFVTGHFGLHPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGNRNAYAQKVQDRVMTTDTSTNTAYMELSSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQTLVTVSSGGGGSGGGGSDIVMTQSPSLPVTLLGQPASISCRSSQSLLSHNGYNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDRFSGSGGTFTLKISRVEAEDVGYVYCMQALQTP FTFGPGTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFNGSY ISYWAYWGQTLVTVSSGGGGSGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTFTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAAITLGSVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGGTKLTVLGGGSQRFCITGHFGLHPCNGGGGGSGGSRDWDVDFVGGGTPVGGHH HHHH QRFVTGHFGLHPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGNRNAYAQKVQDRVMTTDTSTNTAYMELSSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQTLVTVSSGGGGSGGGGSDIVMTQSPSLPVTLLGQPASISCRSSQSLLSHNGYNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDRFSGSGGTFTLKISRVEAEDVGYVYCMQALQTP FTFGPGTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFNGSY ISYWAYWGQTLVTVSSGGGGSGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTFTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAAITLGSVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGGTKLTVLGGGSQRFCITGHFGLHPCNGGGGGSGGSRDWDVDFVGGGTPVGGHH HHHH QRFVTGHFGLHPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGKTNYAQKLQDRVMTTDTSTNTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY
406.	CH19_6-B8xI2C6-LH-FcB- CH-156	HHHH QRFVTGHFGLHPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGKTNYAQKLQDRVMTTDTSTNTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY

10

20

30

40



		<p>WGQGTLVTVSSGGGGGGGGGGGGSDIVMTQTPLSLPVTPEPASI SCRSSQSLLSHVGNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGYYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGFNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGQTVVTTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFCTGFGGLHPCNGGGGGGGGGSRDWDVDFGCGTTPVGGHH HHH</p>
407.	CH19_0-B4xI2C6-LH-FcB- CH-156	<p>QRFVTGHFEGGLHPANGGGGGGQVLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYFTFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGKTNIAQKLQGRVMTATDSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGSDIVMTQSPSLPVTPEPASI SCRSSQSLLSHVGNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGYYCMQALQTP FTFGPGTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGFNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGQTVVTTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFCTGFGGLHPCNGGGGGGGGGSRDWDVDFGCGTTPVGGHH HHH</p>
408.	CH19_9-F1xI2C6-LH-FcB- CH-156	<p>QRFVTGHFEGGLHPANGGGGGGQVLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYFTFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGNRNYAQKVQDRVMTTDTSTNTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGSDIVMTQSPSLPVTPEPASI SCRSSQSLLSHVGNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGYYCMQALQTP FTFGPGTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGFNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGQTVVTTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFCTGFGGLHPCNGGGGGGGGGSRDWDVDFGCGTTPVGGHH HHH</p>
409.	CH19_4-A7xI2C6-LH-FcB- CH-156	<p>QRFVTGHFEGGLHPANGGGGGGQVLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYFTFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGKTNIAQKLQGRVMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGSDIVMTQSPSLPVTPEPASI SCRSSQSLLSHVGNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGYYCMQALQTP FTFGPGTKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL</p>

10

20

30

40



413.	CH19_6-G8xI2C6-LH-FcB-CH-156	<p>SNRWVFGGCTKLTVLGGGGSQRFCTGHFGGLHPCNCGGGGGSGGSRDWDVDFVFGGCTPVGGHH HHH</p> <p>QRFVTGHFGGLHPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGKTNYAQKVGQVRVMTTDTSTAYMELNLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WQGTTLTVSSGGGGSGGGGGSDIVMTQTPLSLVTGQPPASISCRSSQSLLSHVGYN LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDRFSGSGSGTDTLTKISRVEAEDGVYYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIISKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGGSTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGGSQRFCTGHFGGLHPCNCGGGGGSGGSRDWDVDFVFGGCTPVGGHH HHH</p> <p>QRFVTGHFGGLHPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGKTNYAQKVGQVRVMTTDTSTAYMELNLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WQGTTLTVSSGGGGSGGGGGSDIVMTQTPLSLVTGQPPASISCRSSQSLLSHVGYN LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDRFSGSGSGTDTLTKISRVEAEDGVYYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIISKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGGSTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGGSQRFCTGHFGGLHPCNCGGGGGSGGSRDWDVDFVFGGCTPVGGHH HHH</p>
414.	CH19_6-F9xI2C6-LH-FcB-CH-156	<p>QRFVTGHFGGLHPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGKTNYAQKVGQVRVMTTDTSTAYMELNLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WQGTTLTVSSGGGGSGGGGGSDIVMTQTPLSLVTGQPPASISCRSSQSLLSHVGYN LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDRFSGSGSGTDTLTKISRVEAEDGVYYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIISKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGGSTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGGSQRFCTGHFGGLHPCNCGGGGGSGGSRDWDVDFVFGGCTPVGGHH HHH</p> <p>QRFVTGHFGGLHPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGKTNYAQKVGQVRVMTTDTSTAYMELNLRSDDTAVYYCAREFFYYDST GYDYSTPGDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGGSDIQMTQSPSSLASVGDRTITCQASQ DISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSPRFSGSGSGTDTFTISSLPEDIAIYYCQQ YDNLPTFGQGTLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGTFNKYAMNWVRQAP GKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDAVYYCVRHGNF GNSYISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGGSTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSSTG AVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYC VLWYSNRWVFGGCTKLTVLGGGGSQRFCTGHFGGLHPCNCGGGGGSGGSRDWDVDFVFGGCTPV GGHHHHH</p>
415.	CH19_0-C11xI2C6-LH-FcB-CH-156	<p>QRFVTGHFGGLHPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTYYGISWVRQAPG KGLEWVAVISYSGNNKYAASSVKGRFTISRDNKNTLYLQNLNLRSDDTAVYYCAREFFYYDST GYDYSTPGDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGGSDIQMTQSPSSLASVGDRTITCQASQ DISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSPRFSGSGSGTDTFTISSLPEDIAIYYCQQ YDNLPTFGQGTLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGTFNKYAMNWVRQAP GKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDAVYYCVRHGNF GNSYISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGGSTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSSTG AVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYC VLWYSNRWVFGGCTKLTVLGGGGSQRFCTGHFGGLHPCNCGGGGGSGGSRDWDVDFVFGGCTPV GGHHHHH</p>
416.	CH19_8-F6xI2C6-LH-FcB-CH-156	<p>QRFVTGHFGGLHPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTYYGISWVRQAPG KGLEWVAVISYSGNNKYAASSVKGRFTISRDNKNTLYLQNLNLRSDDTAVYYCAREFFYYDST GYDYSTPGDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGGSDIQMTQSPSSLASVGDRTITCQASQ DISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSPRFSGSGSGTDTFTISSLPEDIAIYYCQQ YDNLPTFGQGTLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGTFNKYAMNWVRQAP GKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDAVYYCVRHGNF GNSYISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGGSTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSSTG AVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYC VLWYSNRWVFGGCTKLTVLGGGGSQRFCTGHFGGLHPCNCGGGGGSGGSRDWDVDFVFGGCTPV GGHHHHH</p>

	CH-156	<p>KGLEWVAISYSGNNKYASSVKGRFTISRDN SKNTLYLQNL SLRAEDTAVYYCAREFYDST  GYDSTPGDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLASVGDRTITCRASQ  SISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASSLQSGVPSRFSGSGTEFTLTISLQAEADVAVYCCQ  YYSTPLTFGGGTVKDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGTFNKYAMNWVRQA  PGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN LKTEDTAVYYCVRHGN  FGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSST  GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGLLGKKAALTL SGVQPEDEAEYY  CVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGSGRQFCTGHFGLHPCNGGGGGSGGSRDWD FDFVFGGGTP  VGHHHHHH</p>
417.	CH19_0-G9xI2C6-LH-FcB- CH-156	<p>QRFVTGHFGLHPANGGGGSGVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGTFFRNYAMHWVRQAPG  KLEWVAGISYSGTNKYASSVKGRFTISRDN SKNTLYLQNL SLRAEDTAVYYCAREFYDST  GYDSTPGDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLASVGDRTITCQASQ  DISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETVPSRFSGSGTEFTLTISLQPEDIATYYCQ  YDNLPLTFGGGTVKDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGTFNKYAMNWVRQA  PGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN LKTEDTAVYYCVRHGN  FGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSST  GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGLLGKKAALTL SGVQPEDEAEYY  CVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGSGRQFCTGHFGLHPCNGGGGGSGGSRDWD FDFVFGGGTP  VGHHHHHH</p>
418.	CH19_1-E11xI2C6-LH- FcB-CH-156	<p>QRFVTGHFGLHPANGGGGSGVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCVASGTFFRNYAMHWVRQAPG  KLEWVAISYSGNNKYASSVKGRFTISRDN SKNTLYLQNL SLRAEDTAVYYCAREFYDST  GYDSTPGNYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLASVGDRTITCQASQ  DISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETVPSRFSGSGTEFTLTISLQPEDIATYYCQ  YVNLPLTFGGGTVKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGTFNKYAMNWVRQA  PGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN LKTEDTAVYYCVRHGN  FGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSST  GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGLLGKKAALTL SGVQPEDEAEYY  CVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGSGRQFCTGHFGLHPCNGGGGGSGGSRDWD FDFVFGGGTP  VGHHHHHH</p>
419.	CH19_0-F5xI2C6-LH-FcB- CH-156	<p>QRFVTGHFGLHPANGGGGSGVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGTFSSYGMQWVRQAPG  KLEWVAIVWYSGSNKYASSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDGYPIFY  RYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLASVGDRTITCRASQGIS  NYLAWYQQKPGKVPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGTEFTLTISLQPEADVATYYCQKYN</p>

		APLTFGGGTKEIKSGGGGSEVQLVESGGGVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWWVRQAPGK GLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGN SYISYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGGGGGSGGSGTQVVTQEPSTLSPGERATLSCRSQSVS TSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGAALTLGSGVQPEDEAEYYCVL WYSNRWVFGGGTKLTVLGSGGSGRFTGHFGGLHPCNNGGGGGGGSGRWDVDFVFGGGTPVGG HHHHHH
420.	CH19_1-E1xI2C6-LH-FcB- CH-156	QRFVTGHFGGLHPANGGGGQVQLVESGGGVQPGSLRLSCLAAAGFTSSYGMHWWVRQAPG KGLEWVAVISYSGSNKYAYASSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSLRAEDTAVYYCARDGYPIFY RYGMVWVGQGTTLVTVSSGGGGGGGGSGGSGTQVVTQEPSTLSPGERATLSCRSQSVS SSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDLAVYYCQQYG TSPLTFGGGTKEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFG NSYISYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGGGGGSGGSGTQVVTQEPSTLSPGERATLSCRSQSVS VTSNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGAALTLGSGVQPEDEAEYYCV LWYSNRWVFGGGTKLTVLGSGGSGRFTGHFGGLHPCNNGGGGGGGSGRWDVDFVFGGGTPVGG GHHHHH
421.	CH19_1-E6xI2C6-LH-FcB- CH-156	QRFVTGHFGGLHPANGGGGQVQLVESGGGVQPGSLRLSCLAAAGFTSSYGMHWWVRQAPG KGLEWVAFIWYSGSNKYAYASSVKGRVTISRDNKNTLYLQMNLSLRAEDTAVYYCARDGYPIFY YYGMVWVGQGTTLVTVSSGGGGGGGGSGGSGTQVVTQEPSTLSPGERATLSCRSQSVS SSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDLAVYYCQQYG SSPFTFGPGTRLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFG NSYISYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGGGGGSGGSGTQVVTQEPSTLSPGERATLSCRSQSVS VTSNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGAALTLGSGVQPEDEAEYYCV LWYSNRWVFGGGTKLTVLGSGGSGRFTGHFGGLHPCNNGGGGGGGSGRWDVDFVFGGGTPVGG GHHHHH
422.	CH19_2G6_302_VKGxI2C 6-LH-FcB-LH-156	QRFVTGHFGGLHPANGGGGQVQLVESGGGVQPGSLRLSCLAAAGFTSSYGMHWWVRQAPG KGLEWVAFIWYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSLRAEDTAVYYCARRAGIIGT IGYYYGMDVWVGQGTTLVTVSSGGGGGGGGSGGSGTQVVTQEPSTLSPGERATLSCRSQSVS EKYTSWYQQKPGQAPRLLIYQDTRKPSGIPERFSGNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAW SSTVTFGGGTKEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFG NSYISYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGGGGGSGGSGTQVVTQEPSTLSPGERATLSCRSQSVS GHHHHH

		<p>VTSGNYPNWWQQKPGQAPRGLIGGKFLAPGTPARFSGSLGGKAAALTLSGVQPEDEAEYYCV LWYSNRWVFGGKLTVLGGGSGRQFVTGHFGLHPANGGGGGSGGSRDWDVDFVFGGTPVG GHHHHH</p> <p>QRFVTGHFGLHPANGGGGSGVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGYIFYRGRTYNNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARVNSNYG WFDPWGQGLVTVSSGGGSGGSGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP LTFGGGKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGLTVTVSSGGGSGGSGGSGTQVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTS GNYPNWWQQKPGQAPRGLIGGKFLAPGTPARFSGSLGGKAAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGKLTVLGGGSGRQFVTGHFGLHPANGGGGGSGGSRDWDVDFVFGGTPVGHH HHH</p> <p>QRFVTGHFGLHPANGGGGSGVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGYIFYRGRTYNNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARVNSNYG WFDPWGQGLVTVSSGGGSGGSGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGTSNRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP LTFGGGKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGLTVTVSSGGGSGGSGGSGTQVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTS GNYPNWWQQKPGQAPRGLIGGKFLAPGTPARFSGSLGGKAAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGKLTVLGGGSGRQFVTGHFGLHPANGGGGGSGGSRDWDVDFVFGGTPVGHH HHH</p>
423.	CH19_0-E11xI2C6-LH- FcB-LH-156	
424.	CH19_5-G4xI2C6-LH-FcB- LH-156	
425.	CH19_8-H6xI2C6-LH-FcB- LH-156	

10

20

30

40

426.	CH19_2-C11xI2C6-LH-FcB-LH-156	QRFVTGHFEGGLHPANGGGGQVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGYIFYSGRTYYPNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYICARVYSNYG WFDPWGQGLTVTVSSGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYICQQYGSSP LTFGGGKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYICVRHGNFNGNSY ISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGGGGGGGGTQVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAAITLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGKTLTVLGGGSGRQFVTGTHFGLHPANGGGGGGGGGSRDWDVDFVFGGTPVGGHH HHH
427.	CH19_2-A10xI2C6-LH-FcB-LH-156	QRFVTGHFEGGLHPANGGGGQVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGYIYSGSTFYNPSLRSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYICARDSSSSR ALDYWGQGLTVTVSSGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYICQQYDSSP RTFGGKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYICVRHGNFNGNSY ISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGGGGGGGGTQVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAAITLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGKTLTVLGGGSGRQFVTGTHFGLHPANGGGGGGGGGSRDWDVDFVFGGTPVGGHH HHH
428.	CH19_1-D11xI2C6-LH-FcB-LH-156	QRFVTGHFEGGLHPANGGGGQVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGYIYRGRTYYPNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYICARVYSNYG WFDPWGQGLTVTVSSGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYICQQYGSSP LTFGGGKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYICVRHGNFNGNSY ISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGGGGGGGGTQVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAAITLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGKTLTVLGGGSGRQFVTGTHFGLHPANGGGGGGGGGSRDWDVDFVFGGTPVGGHH HHH
429.	CH19_9-F9xI2C6-LH-FcB-LH-156	QRFVTGHFEGGLHPANGGGGQVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGYIFYRGRTYYPNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYICARVYSNYG WFDPWGQGLTVTVSSGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY

		LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQQYGSSP TFGGGTKEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGSLKLSKAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYCYCVRHGNFGNSYI SYWAYWGQGLTVTVSSGGGGGGGGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSG NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLGSGVQPEDEAEYYCVLWYS NRWVFGGGTKLTVLGGGSGRQFVTGHFGLHPANGGGGGSGGSRDWDVDFGGGTPVGGHHH HHH
430.	CH19_1-H8xI2C6-LH-FcB- LH-156	QRFVTGHFGLHPANGGGGGQVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGYIFYRGRTYINPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG WFDPWGQGLTVTVSSGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQQYGSSP LTFGGGTKEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGSLKLSKAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYCYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGGGGGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLGSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGGTKLTVLGGGSGRQFVTGHFGLHPANGGGGGSGGSRDWDVDFGGGTPVGGHH HHH
431.	CH19_1-B12xI2C6-LH- FcB-LH-156	QRFVTGHFGLHPANGGGGGQVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGYIFYRGRTYINPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG WFDPWGQGLTVTVSSGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQQYGSSP TFPGGTKEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGSLKLSKAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYCYCVRHGNFGNSYI SYWAYWGQGLTVTVSSGGGGGGGGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSG NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLGSGVQPEDEAEYYCVLWYS NRWVFGGGTKLTVLGGGSGRQFVTGHFGLHPANGGGGGSGGSRDWDVDFGGGTPVGGHHH HHH
432.	CH19_0-C4xI2C6-LH-FcB- LH-156	QRFVTGHFGLHPANGGGGGQVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGYIFYRGRTYINPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG WFDPWGQGLTVTVSSGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQQYGSSP TFGGGTKEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGSLKLSKAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYCYCVRHGNFGNSYI

10

20

30

40





436.	CH19_0-H5xI2C6-LH-FcB-LH-156	HHH QRFVTGHFGLHPANGGGGSQVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGYIYRGRTYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG WFDPWGQGTTLTVSSGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQYDTS LTFGGGTKEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGFNSY ISYWAYWGQGTTLTVSSGGGGGGGGGGSGTQVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGTCLTVLGGGGSQRFVTGHFGLHPANGGGGGSGGSRDWDVDFGGGTPVGGHH HHH
437.	CH19_0-B8xI2C6-LH-FcB-LH-156	QRFVTGHFGLHPANGGGGSQVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGYIYRGRTYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG WFDPWGQGTTLTVSSGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQYGSSP TFGGGTKEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGFNSYI SYWAYWGQGTTLTVSSGGGGGGGGGGSGTQVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTSG NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYS NRWVFGGTCLTVLGGGGSQRFVTGHFGLHPANGGGGGSGGSRDWDVDFGGGTPVGGHHH HHH
438.	CH19_2-D9xI2C6-LH-FcB-LH-156	QRFVTGHFGLHPANGGGGSQVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGYIYRGRTYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG WFDPWGQGTTLTVSSGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQYGSSP LTFGGGTKEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGFNSY ISYWAYWGQGTTLTVSSGGGGGGGGGGSGTQVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGTCLTVLGGGGSQRFVTGHFGLHPANGGGGGSGGSRDWDVDFGGGTPVGGHH HHH
439.	CH19_8-H7xI2C6-LH-FcB-LH-156	QRFVTGHFGLHPANGGGGSQVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGYIYRGRTYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG





446.	CH19_2-H7xI2C6-LH-FcB-LH-156	CVLWYSNRWVFGGCTKLTVLGGGGSQRFTVGHFGGLHPANGGGGGSGGSRDWDVDFVFGGGTPVGGHHHHH QRFVTGHFGGLHPANGGGGSQVLQESGPGLVKPSQTLTSLCTVSGGSISSNDYYWSWIRQH PGKLEWICYIYYSGSTFYNP SLKRGAI SVDT SKNQFSLKLT SVTAADTAVYYCARGVVRTG AFDIWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGGSDI QMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYL NWYQKPKGAPKSLIYAASSLQSGVPSKFSGSGSGTDTLTITSSLPEDIATYYCQSQSYSTPQ AFGGGTVKDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYI SYWAYWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGGSGTQVVTQEPSTVSPGGTMTLTTCGSSGTGAVTSG NYPNWVQKPKGAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAAATLSGVQPEDEAEYYCVLWYS NRWVFGGCTKLTVLGGGGSQRFTVGHFGGLHPANGGGGGSGGSRDWDVDFVFGGGTPVGGHHH HHH QRFVTGHFGGLHPANGGGGSQVLQVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYGGETNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGGSDI VMTQTPLSL SVTPGEPASISCRSSQSLLSHNGYNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSYRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGGSGTQVVTQEPSTVSPGGTMTLTTCGSSGTGAVTS GNYPNWVQKPKGAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAAATLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGGSQRFTVGHFGGLHPANGGGGGSGGSRDWDVDFVFGGGTPVGGHH HHH QRFVTGHFGGLHPANGGGGSQVLQVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYSGATNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGGSDI VMTQTPLSL SVTPGEPASISCRSSQSLLSHNGYNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSYRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGGSGTQVVTQEPSTVSPGGTMTLTTCGSSGTGAVTS GNYPNWVQKPKGAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAAATLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGGSQRFTVGHFGGLHPANGGGGGSGGSRDWDVDFVFGGGTPVGGHH HHH QRFVTGHFGGLHPANGGGGSQVLQVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYSGATNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGGSDI VMTQTPLSL SVTPGEPASISCRSSQSLLSHNGYNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSYRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGGSGTQVVTQEPSTVSPGGTMTLTTCGSSGTGAVTS GNYPNWVQKPKGAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAAATLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGGSQRFTVGHFGGLHPANGGGGGSGGSRDWDVDFVFGGGTPVGGHH HHH QRFVTGHFGGLHPANGGGGSQVLQVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTYYGISWVRQAPG
447.	CH19_5-B3xI2C6-LH-FcB-LH-156	QRFVTGHFGGLHPANGGGGSQVLQVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYGGETNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGGSDI VMTQTPLSL SVTPGEPASISCRSSQSLLSHNGYNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSYRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGGSGTQVVTQEPSTVSPGGTMTLTTCGSSGTGAVTS GNYPNWVQKPKGAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAAATLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGGSQRFTVGHFGGLHPANGGGGGSGGSRDWDVDFVFGGGTPVGGHH HHH QRFVTGHFGGLHPANGGGGSQVLQVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYSGATNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGGSDI VMTQTPLSL SVTPGEPASISCRSSQSLLSHNGYNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSYRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGGSGTQVVTQEPSTVSPGGTMTLTTCGSSGTGAVTS GNYPNWVQKPKGAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAAATLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGGSQRFTVGHFGGLHPANGGGGGSGGSRDWDVDFVFGGGTPVGGHH HHH QRFVTGHFGGLHPANGGGGSQVLQVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTYYGISWVRQAPG
448.	CH19_5-E10xI2C6-LH-FcB-LH-156	QRFVTGHFGGLHPANGGGGSQVLQVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYSGATNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGGSDI VMTQTPLSL SVTPGEPASISCRSSQSLLSHNGYNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSYRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGGSGTQVVTQEPSTVSPGGTMTLTTCGSSGTGAVTS GNYPNWVQKPKGAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAAATLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGGSQRFTVGHFGGLHPANGGGGGSGGSRDWDVDFVFGGGTPVGGHH HHH QRFVTGHFGGLHPANGGGGSQVLQVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYSGATNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGGSDI VMTQTPLSL SVTPGEPASISCRSSQSLLSHNGYNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSYRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGGSGTQVVTQEPSTVSPGGTMTLTTCGSSGTGAVTS GNYPNWVQKPKGAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAAATLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGGSQRFTVGHFGGLHPANGGGGGSGGSRDWDVDFVFGGGTPVGGHH HHH QRFVTGHFGGLHPANGGGGSQVLQVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTYYGISWVRQAPG
449.	CH19_6-G10xI2C6-LH-	QRFVTGHFGGLHPANGGGGSQVLQVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYSGATNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGGSDI VMTQTPLSL SVTPGEPASISCRSSQSLLSHNGYNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSYRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGGSGTQVVTQEPSTVSPGGTMTLTTCGSSGTGAVTS GNYPNWVQKPKGAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAAATLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGGSQRFTVGHFGGLHPANGGGGGSGGSRDWDVDFVFGGGTPVGGHH HHH QRFVTGHFGGLHPANGGGGSQVLQVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTYYGISWVRQAPG

	<b>FcB-LH-156</b>	QGLEWMGWINPYTGKTNYAQKLQGRVMTTDTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WQGTTLTVSSGGGGGGGGGGSDIVMTQTPLSLVTPGEPASISCRSSQSLLSHNGYNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVPDRFSGSGGTDTTLKISRVEAEDVGYYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGTQVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGGSQRFTVGTGHFGLHPANGGGGGGSRDWDVDFGCGTTPVGGHH HHH
450.	<b>CH19_4-H8xI2C6-LH-FcB-LH-156</b>	QRFVTGHFGLHPANGGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGKTNYAQKLQGRVMTTDTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WQGTTLTVSSGGGGGGGGGGSDIVMTQTPLSLVTPGEPASISCRSSQSLLSHVGYN LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVPDRFSGSGGTDTTLKISRVEAEDVGYYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGTQVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGGSQRFTVGTGHFGLHPANGGGGGGSRDWDVDFGCGTTPVGGHH HHH
451.	<b>CH19_2-E4xI2C6-LH-FcB-LH-156</b>	QRFVTGHFGLHPANGGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTSYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGNRNAYAQKVQDRVMTTDTSTNTAYMELSSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WQGTTLTVSSGGGGGGGGGGSDIVMTQSPSLPVTTLGQPASISCRSSQSLLSHVGYN LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVPDRFSGSGGTDTTLKISRVEAEDVGYYCMQALQTP FTFGPGTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGTQVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGGSQRFTVGTGHFGLHPANGGGGGGSRDWDVDFGCGTTPVGGHH HHH
452.	<b>CH19_6-B8xI2C6-LH-FcB-LH-156</b>	QRFVTGHFGLHPANGGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGKTNYAQKLQDRVMTTDTSTNTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WQGTTLTVSSGGGGGGGGGGSDIVMTQTPLSLPVTGEPASISCRSSQSLLSHVGYN LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVPDRFSGSGGTDTTLKISRVEAEDVGYYCMQALQTP

		<p>FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL  EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY  ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGQTVVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTS  GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY  SNRWVFGGGTKLTVLGGGSGRQFVTGTHFGGLHPANGGGGGGGGSRDWDVDFVFGGTPVGGHH  HHH</p> <p>QRFVTGTHFGGLHPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTYYGISWVRQAPG  QGLEWMGWINPYTGKNTYAKLQGRVTMTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY  WGQGTLLTVSSGGGGGGGGGSDIVMTQSPSLPVTPEGPASISCRSSQSLLSHVGYN  LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDPDRFSGSGGTDTLTKISRVEAEDGVYYCMQALQTP  FTFGPGTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL  EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY  ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGQTVVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTS  GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY  SNRWVFGGGTKLTVLGGGSGRQFVTGTHFGGLHPANGGGGGGGGSRDWDVDFVFGGTPVGGHH  HHH</p> <p>QRFVTGTHFGGLHPANGGGGSQVLVQSGAEVKEPGASVKVSKASGYTFTYYGISWVRQAPG  QGLEWMGWINPYTGNRNYAKVQDRVTMTDTSTNTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY  WGQGTLLTVSSGGGGGGGGGSDIVMTQSPSLPVTPEGPASISCRSSQSLLSHVGYN  LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDPDRFSGSGGTDTLTKISRVEAEDGVYYCMQALQTP  FTFGPGTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL  EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY  ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGQTVVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTS  GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY  SNRWVFGGGTKLTVLGGGSGRQFVTGTHFGGLHPANGGGGGGGGSRDWDVDFVFGGTPVGGHH  HHH</p> <p>QRFVTGTHFGGLHPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTYYGISWVRQAPG  QGLEWMGWINPYTGKNTYAKLQGRVTMTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY  WGQGTLLTVSSGGGGGGGGGSDIVMTQSPSLPVTPEGPASISCRSSQSLLSHVGYN  LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDPDRFSGSGGTDTLTKISRVEAEDGVYYCMQALQTP  FTFGPGTKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL  EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY  ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGQTVVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTS</p>
453.	CH19_0-B4xI2C6-LH-FcB-LH-156	
454.	CH19_9-F1xI2C6-LH-FcB-LH-156	
455.	CH19_4-A7xI2C6-LH-FcB-LH-156	

		<p>GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY  SNRWVFGGGTKLTVLGGGSQRFVTGHTFGLHPANGGGGGSGSRDWDVDFVGGGTPVGGHH  HHH</p>
456.	CH19_6-E12xI2C6-LH- FcB-LH-156	<p>QRFVTGHFGLHPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSKKASGYTFTSYGITSWVRQAPG  QGLEWMGWINPYTGNRNYYAQKVGQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY  WGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSDIVMTQSPLSLPTPGEPAISCRSSQSLHSHSVGYN  LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDPDRFSGSGGTDTFTLKISRVEAEDVGVYCMQALQTP  FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL  EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFNGSY  ISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTDTLTCGSSTGAVTS  GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY  SNRWVFGGGTKLTVLGGGSQRFVTGHTFGLHPANGGGGGSGSRDWDVDFVGGGTPVGGHH  HHH</p>
457.	CH19_6-C12xI2C6-LH- FcB-LH-156	<p>QRFVTGHFGLHPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSKKASGYTFTSYGITSWVRQAPG  QGLEWMGWINPYTGNRNYYAQKVGQGRVTMTTDTSTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGSGGFDY  WGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSDIVMTQSPLSLPTPGEPAISCRSSQSLHSHSVGYN  LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDPDRFSGSGGTDTFTLKISRVEAEDVGVYCMQALQTP  FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL  EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFNGSY  ISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTDTLTCGSSTGAVTS  GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY  SNRWVFGGGTKLTVLGGGSQRFVTGHTFGLHPANGGGGGSGSRDWDVDFVGGGTPVGGHH  HHH</p>
458.	CH19_6-A7xI2C6-LH-FcB- LH-156	<p>QRFVTGHFGLHPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSKKASGYTFTSYGITSWVRQAPG  QGLEWMGWINPYTGNRNYYAQKVGQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY  WGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSDIVMTQSPLSLPTPGEPAISCRSSQSLHSHSVGYN  LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDPDRFSGSGGTDTFTLKISRVEAEDVGVYCMQALQTP  FTFGPGTKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL  EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFNGSY  ISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTDTLTCGSSTGAVTS  GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY  SNRWVFGGGTKLTVLGGGSQRFVTGHTFGLHPANGGGGGSGSRDWDVDFVGGGTPVGGHH  HHH</p>

10

20

30

40



459.	CH19_6-G8xI2C6-LH-FcB-LH-156	<p>QRFVTGHFEGGLHPANGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKKASGYTFTYYGISWVRQAPG  QGLEWMGWINPYTGKTNYAQKQGRVTMTTDTSTSTAYMELNRLSRDDTAVYYCARGSGGFDY  WGQGLTVTVSSGGSGGGSGGSDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLLSHVGNY  LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDRFSGSGGTFTLKISRVEAEDVGVYCMQALQTP  FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL  EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNEGNSY  ISYWAYWGQGLTVTVSSGGSGGGSGGSGTQVVTQEPSTLTVSPGGTFTLTCGSSTGAVTS  GNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAAITLSGVQPEDEAEYYCVLWY  SNRWVFGGTTKLTVLGGGSQRFVTGTHFGLHPANGGGGGSGGSRDWDVDFVFGGTPVGGHH  HHH</p> <p>QRFVTGHFEGGLHPANGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKKASGYTFTYYGISWVRQAPG  QGLEWMGWINPYTGKTNYAQKQGRVTMTTDTSTSTAYMELNRLSRDDTAVYYCARGSGGFDY  WGQGLTVTVSSGGSGGGSGGSDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLLSHVGNY  LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDRFSGSGGTFTLKISRVEAEDVGVYCMQALQTP  FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL  EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNEGNSY  ISYWAYWGQGLTVTVSSGGSGGGSGGSGTQVVTQEPSTLTVSPGGTFTLTCGSSTGAVTS  GNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAAITLSGVQPEDEAEYYCVLWY  SNRWVFGGTTKLTVLGGGSQRFVTGTHFGLHPANGGGGGSGGSRDWDVDFVFGGTPVGGHH  HHH</p>
460.	CH19_6-F9xI2C6-LH-FcB-LH-156	<p>QRFVTGHFEGGLHPANGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKKASGYTFTYYGISWVRQAPG  QGLEWMGWINPYTGKTNYAQKQGRVTMTTDTSTSTAYMELNRLSRDDTAVYYCARGSGGFDY  WGQGLTVTVSSGGSGGGSGGSDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLLSHVGNY  LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDRFSGSGGTFTLKISRVEAEDVGVYCMQALQTP  FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL  EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNEGNSY  ISYWAYWGQGLTVTVSSGGSGGGSGGSGTQVVTQEPSTLTVSPGGTFTLTCGSSTGAVTS  GNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAAITLSGVQPEDEAEYYCVLWY  SNRWVFGGTTKLTVLGGGSQRFVTGTHFGLHPANGGGGGSGGSRDWDVDFVFGGTPVGGHH  HHH</p> <p>QRFVTGHFEGGLHPANGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKKASGYTFTYYGISWVRQAPG  QGLEWMGWINPYTGKTNYAQKQGRVTMTTDTSTSTAYMELNRLSRDDTAVYYCAREFYDST  GYDYSTPGDYWGQGLTVTVSSGGSGGGSGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITTCQASQ  DISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGGTFTFTISLQPEDIAITYCQQ  YDNLPTFGQGTREIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAP  GKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNEF  GNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGSGGGSGGSGTQVVTQEPSTLTVSPGGTFTLTCGSSTG  AVTSCNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAAITLSGVQPEDEAEYYC  VLWYSNRWVFGGTTKLTVLGGGSQRFVTGTHFGLHPANGGGGGSGGSRDWDVDFVFGGTPV  GCHHHHHH</p>
461.	CH19_0-C11xI2C6-LH-FcB-LH-156	<p>QRFVTGHFEGGLHPANGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKKASGYTFTYYGISWVRQAPG  QGLEWMGWINPYTGKTNYAQKQGRVTMTTDTSTSTAYMELNRLSRDDTAVYYCAREFYDST  GYDYSTPGDYWGQGLTVTVSSGGSGGGSGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITTCQASQ  DISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGGTFTFTISLQPEDIAITYCQQ  YDNLPTFGQGTREIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAP  GKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNEF  GNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGSGGGSGGSGTQVVTQEPSTLTVSPGGTFTLTCGSSTG  AVTSCNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAAITLSGVQPEDEAEYYC  VLWYSNRWVFGGTTKLTVLGGGSQRFVTGTHFGLHPANGGGGGSGGSRDWDVDFVFGGTPV  GCHHHHHH</p>
462.	CH19_8-F6xI2C6-LH-FcB-LH-156	<p>QRFVTGHFEGGLHPANGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKKASGYTFTYYGISWVRQAPG  QGLEWMGWINPYTGKTNYAQKQGRVTMTTDTSTSTAYMELNRLSRDDTAVYYCAREFYDST  GYDYSTPGDYWGQGLTVTVSSGGSGGGSGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITTCRASQ</p>

		<p>             S I S S Y L N W Y Q Q K P G K A P K L L I Y D A S S L Q S G V P S R F S G S G S G T E F T L T I S S L Q A E D V A V Y C Q Q              Y Y S T P L T F G G G T K V D I K S G G G S E V Q L V E S G G L V Q P G G S L K L S C A A S G F T F N K Y A M N W V R Q A              P K G L E W V A R I R S K Y N N Y A T Y Y A D S V K D R F T I S R D D S K N T A Y L Q M N N L K T E D T A V Y C V R H G N              F G N S Y I S Y W A Y W G Q G T L V T V S S G G G S G G S G G S Q T V V T Q E P S L T V S P G G T V T L T C G S S T              G A V T S G N Y P N W V Q Q K P G Q A P R G L I G G T K F L A P G T P A R F S G S L L G G K A A L T L S G V Q P E D E A E Y Y              C V L W Y S N R W V F G G T K L T V L G G G S Q R F V T G H F G G L H P A N G G G G S G S R D W D F D V F G G G T P              V G G H H H H H H           </p>
463.	CH19_0-G9xI2C6-LH-FcB-LH-156	<p>             Q R F V T G H F G G L H P A N G G G S Q V Q L V E S G G V V Q P G R S L R L S C A A S G F T F R N Y A M H W V R Q A P G              K G L E W A G I S Y S G T N K Y A S S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L Q L N S L R A E D T A V Y C A R E F Y Y D S T              G Y D Y S T P G D Y W G Q G T L V T V S S G G G S G G S G G G S D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C Q A S Q              D I S N Y L N W Y Q Q K P G K A P K L L I Y D A S N L E T G V P S R F S G S G S G T E F T L T I S S L Q P E D I A T Y Y C Q Q              Y D N L P L T F G G G T K V D I K S G G G S E V Q L V E S G G L V Q P G G S L K L S C A A S G F T F N K Y A M N W V R Q A              P K G L E W V A R I R S K Y N N Y A T Y Y A D S V K D R F T I S R D D S K N T A Y L Q M N N L K T E D T A V Y C V R H G N              F G N S Y I S Y W A Y W G Q G T L V T V S S G G G S G G S G G G S Q T V V T Q E P S L T V S P G G T V T L T C G S S T              G A V T S G N Y P N W V Q Q K P G Q A P R G L I G G T K F L A P G T P A R F S G S L L G G K A A L T L S G V Q P E D E A E Y Y              C V L W Y S N R W V F G G T K L T V L G G G S Q R F V T G H F G G L H P A N G G G G S G S R D W D F D V F G G G T P              V G G H H H H H H           </p>
464.	CH19_1-E11xI2C6-LH-FcB-LH-156	<p>             Q R F V T G H F G G L H P A N G G G S Q V Q L V E S G G V V Q P G R S L R L S C V A S G F T F R N Y A M H W V R Q A P G              K G L E W A V I S Y S G N N K Y A S S V K G R F T I S R D N S K N T L F L Q L N S L R A E D T A V Y C A R E F Y Y D S T              G Y D Y S T P G N Y W G Q G T L V T V S S G G G S G G S G G G S D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C Q A S Q              D I S N Y L N W Y Q Q K P G K A P K L L I Y D A S N L E T G V P S R F S G S G S G T D F T I S S L Q P E D I A T Y Y C Q Q              Y V N L P L T F G G G T K L E I K S G G G S E V Q L V E S G G L V Q P G G S L K L S C A A S G F T F N K Y A M N W V R Q A              P K G L E W V A R I R S K Y N N Y A T Y Y A D S V K D R F T I S R D D S K N T A Y L Q M N N L K T E D T A V Y C V R H G N              F G N S Y I S Y W A Y W G Q G T L V T V S S G G G S G G S G G G S Q T V V T Q E P S L T V S P G G T V T L T C G S S T              G A V T S G N Y P N W V Q Q K P G Q A P R G L I G G T K F L A P G T P A R F S G S L L G G K A A L T L S G V Q P E D E A E Y Y              C V L W Y S N R W V F G G T K L T V L G G G S Q R F V T G H F G G L H P A N G G G G S G S R D W D F D V F G G G T P              V G G H H H H H H           </p>
465.	CH19_0-F5xI2C6-LH-FcB-LH-156	<p>             Q R F V T G H F G G L H P A N G G G S Q V Q L V E S G G V V Q P G R S L R L S C A A S G F T F S S Y G M Q W V R Q A P G              K G L E W A V I W Y S G S N K Y A S S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y C A R D G Y P I F Y              R Y Y G M D V W G Q G T V T V S S G G G S G G S G G G S D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q G I S              N Y L A W Y Q Q K P G K V P K L L I Y A A S T L Q S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E D V A T Y Y C Q K Y N S              A P L T F G G G T K V E I K S G G G S E V Q L V E S G G L V Q P G G S L K L S C A A S G F T F N K Y A M N W V R Q A P G K              G L E W V A R I R S K Y N N Y A T Y Y A D S V K D R F T I S R D D S K N T A Y L Q M N N L K T E D T A V Y C V R H G N F G N           </p>

		SYISYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGSQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTTCSSSTGAV TSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVL WYSNRWVFGGGTKLTVLGGGSGQRFTVGHFGLHPANGGGGGSGGSRDWDVDFVFGGTPVG HHHHHH
466.	CH19_1-E1xI2C6-LH-FeB- LH-156	QRFVTGHFGLHPANGGGGSQVLVESGGGVVQGRSLRLSCLAAAGFTFSSYGMHVVQRQAPG KGLEWVAIVISYSGSNKYASSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSLRAEDTAVYYCARDGYPIFY RYYGMDVWGQGTTLTVSSGGGGSGGGSGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVS SSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDLAVYYCQQYG TSPLTFGGGTKLEIKSGGGSEVLVESGGGLVQPGGSLKLSCLAAAGFTFNKYAMNWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVVRHGNFG NSYISYWAYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGSGGGSQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTTCSSSTGA VTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCV LWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGSGQRFTVGHFGLHPANGGGGGSGGSRDWDVDFVFGGTPVG HHHHHHH
467.	CH19_1-E6xI2C6-LH-FeB- LH-156	QRFVTGHFGLHPANGGGGSQVLVESGGGVVQGRSLRLSCLAAAGFTFSSFGMHVVQRQAPG KGLEWVAFIWYSGSNKYASSVKGRVTISRDNKNTLYLQMNLSLRAEDTAVYYCARDGYPIFY YYGMDVWGQGTTLTVSSGGGGSGGGSGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVS SSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDLAVYYCQQYG SSPFTFGPGRLEIKSGGGSEVLVESGGGLVQPGGSLKLSCLAAAGFTFNKYAMNWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVVRHGNFG NSYISYWAYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGSGGGSQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTTCSSSTGA VTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCV LWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGSGQRFTVGHFGLHPANGGGGGSGGSRDWDVDFVFGGTPVG HHHHHHH
468.	CH19_2G6_302_VKGxI2C 6-LY-FeB-LH-156	QRFVTGHFGLHPANGGGGSQVLVESGGGVVQPGGSLRLSCLAAAGFTFSSYGMHVVQRQAPG KGLEWVAFIWYDGSNKYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSLRAEDTAVYYCARRAGIIGT IGYYGMDVWGQGTTLTVSSGGGGSGGGSGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVS EKYTSWYQQKPGQAPRLLIYQDTRKPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAW SSTVFGGGTKLTVLSSGGGGSEVLVESGGGLVQPGGSLKLSCLAAAGFTFNKYAMNWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVVRHGNFG NSYISYWAYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGSGGGSQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTTCSSSTGA VTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCV LWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGSGQRFTVGHFGLHPANGGGGGSGGSRDWDVDFVFGGTPVG HHHHHHH

469.	CH19_0-E11xI2C6-LY- FeB-LH-156	<p>GHHHHHH</p> <p>QRFVTGHFEGGLYPANGGGGSQVQLQESGPGLVKPSQTLTSLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH          PGKLEWIGYIFYRGRTYINPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVNSNYG          WFDPWGQGTTLTVSSGGGGGGGGGGSEIVLTQFPGLTSLSPGERATLSCRASQSVSSSY          LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQYGGSSP          LTFGGGTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL          EWVARIISKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY          ISYWAYWGQGTTLTVSSGGGGGGGGGGGTQVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTS          GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY          SNRWVFGGGTKLTVLGGGGSQRFVTGTHFGGLHPANGGGGGGGSRDWDVDFVGGGTPVGGHH          HHHH</p> <p>QRFVTGHFEGGLYPANGGGGSQVQLQESGPGLVKPSQTLTSLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH          PGKLEWIGYIFYRGRTYINPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVNSNYG          WFDPWGQGTTLTVSSGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLTSLSPGERATLSCRASQSVSSSY          LAWYQQKPGQAPRLLIYGTSNRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQYGGSSP          LTFGGGTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL          EWVARIISKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY          ISYWAYWGQGTTLTVSSGGGGGGGGGGGTQVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTS          GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY          SNRWVFGGGTKLTVLGGGGSQRFVTGTHFGGLHPANGGGGGGGSRDWDVDFVGGGTPVGGHH          HHHH</p> <p>QRFVTGHFEGGLYPANGGGGSQVQLQESGPGLVKPSQTLTSLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH          PGKLEWIGYIFYSGRTYINPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVNSNYG          WFDPWGQGTTLTVSSGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLTSLSPGERATLSCRASQSVSSSY          LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQYGGSSP          LTFGGGTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL          EWVARIISKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY          ISYWAYWGQGTTLTVSSGGGGGGGGGGGTQVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTS          GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY          SNRWVFGGGTKLTVLGGGGSQRFVTGTHFGGLHPANGGGGGGGSRDWDVDFVGGGTPVGGHH          HHHH</p> <p>QRFVTGHFEGGLYPANGGGGSQVQLQESGPGLVKPSQTLTSLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH          PGKLEWIGYIFYSGRTYINPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVNSNYG          WFDPWGQGTTLTVSSGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLTSLSPGERATLSCRASQSVSSSY          LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQYGGSSP          LTFGGGTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL          EWVARIISKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY          ISYWAYWGQGTTLTVSSGGGGGGGGGGGTQVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTS          GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY          SNRWVFGGGTKLTVLGGGGSQRFVTGTHFGGLHPANGGGGGGGSRDWDVDFVGGGTPVGGHH          HHHH</p>
470.	CH19_5-G4xI2C6-LY-FeB- LH-156	
471.	CH19_8-H6xI2C6-LY-FeB- LH-156	
472.	CH19_2-C11xI2C6-LY- FeB-LH-156	

		WFDPWGQGTLLVTVSSGGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYQCQYGSSP LTFGGGTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARISKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGFNSY ISYWAYWGQGTLLVTVSSGGGGGGGGGGGGQTVVTTQEPSTLTPGPGTTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGGTKLTVLGGGGSQRFTVTHFGGLHPANGGGGGGGSRDWDVDFGGGTPVGGHH HHH
473.	CH19_2-A10xI2C6-LY- FcB-LH-156	QRFVTGHFGGLYPANGGGGGGQVLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKGLEWIGIYIYSGSTFYNPSLRSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARDSSSR ALDYWGQGTLLVTVSSGGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYQCQYDSSP RTFGGQTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARISKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGFNSY ISYWAYWGQGTLLVTVSSGGGGGGGGGGGGQTVVTTQEPSTLTPGPGTTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGGTKLTVLGGGGSQRFTVTHFGGLHPANGGGGGGGSRDWDVDFGGGTPVGGHH HHH
474.	CH19_1-D11xI2C6-LY- FcB-LH-156	QRFVTGHFGGLYPANGGGGGGQVLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKGLEWIGIYIYRGRTYNPISLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG WFDPWGQGTLLVTVSSGGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYQCQYGSSP LTFGGGQTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARISKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGFNSY ISYWAYWGQGTLLVTVSSGGGGGGGGGGGGQTVVTTQEPSTLTPGPGTTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGGTKLTVLGGGGSQRFTVTHFGGLHPANGGGGGGGSRDWDVDFGGGTPVGGHH HHH
475.	CH19_9-F9xI2C6-LY-FcB- LH-156	QRFVTGHFGGLYPANGGGGGGQVLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKGLEWIGIYIFYRGRTYNPISLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG WFDPWGQGTLLVTVSSGGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYQCQYGSSP TFGGGQTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL

10

20

30

40

		<p>WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYI  SYWAYWGQGTTLVTSSGGGGGGGGSGGSGQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTSG  NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSCGVQPEDEAEYYCVLWYS  NRWVFGGGTKLTLVLGGGSGRQFVTGHFGLHPANGGGGGGGSGRSDWDFVFGGGTPVGGHHH  HHH</p> <p>QRFVTGHFGLYPANGGGGGGQVLQESGPGLVKPSQTLTSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH  PGKLEWIGIYIYRGRTYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARVYSNYG  WFDPWGQGTTLVTSSGGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY  LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP  LTFGGGTKEIKSGGGGSEVLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL  EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY  ISYWAYWGQGTTLVTSSGGGGGGGGGGSGQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTS  GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSCGVQPEDEAEYYCVLWY  SNRWVFGGGTKLTLVLGGGSGRQFVTGHFGLHPANGGGGGGGSGRSDWDFVFGGGTPVGGHH  HHH</p>
476.	CH19_1-H8xI2C6-LY-FcB-LH-156	
477.	CH19_1-B12xI2C6-LY-FcB-LH-156	<p>QRFVTGHFGLYPANGGGGGGQVLQESGPGLVKPSQTLTSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH  PGKLEWIGIYIYRGRTYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARVYSNYG  WFDPWGQGTTLVTSSGGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY  LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP  TFPGGTKEIKSGGGGSEVLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL  WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYI  SYWAYWGQGTTLVTSSGGGGGGGGGGSGQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTSG  NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSCGVQPEDEAEYYCVLWYS  NRWVFGGGTKLTLVLGGGSGRQFVTGHFGLHPANGGGGGGGSGRSDWDFVFGGGTPVGGHHH  HHH</p> <p>QRFVTGHFGLYPANGGGGGGQVLQESGPGLVKPSQTLTSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH  PGKLEWIGIYIYRGRTYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARVYSNYG  WFDPWGQGTTLVTSSGGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY  LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP  TFGGGTKEIKSGGGGSEVLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL  WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYI  SYWAYWGQGTTLVTSSGGGGGGGGGGSGQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTSG  NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSCGVQPEDEAEYYCVLWYS</p>
478.	CH19_0-C4xI2C6-LY-FcB-LH-156	

		NRWVFGGCTKLTVLGGGGSQRFVTGHFGGLHPANGGGGGGSRDWDVDFVFGGGTPVGGHHH HHH
479.	CH19_3-F2xI2C6-LY-FcB-LH-156	QRFVTGHFGGLYPANGGGGSQVLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGYIFYSGRTYYPNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLTSVTAADTAVYYCARVNSNYG WFDPWQGTTLVTVSSGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP TFGGGTKEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNILKTEDTAVYYCVRHGFNGNSYI SYWAYWGQGTTLVTSSGGGGGGGGGSGTQVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSGTGAVTSG NYPNWVQQKPGQAPRLLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYS NRWVFGGCTKLTVLGGGGSQRFVTGHFGGLHPANGGGGGGSRDWDVDFVFGGGTPVGGHHH HHH
480.	CH19_3-B10xI2C6-LY-FcB-LH-156	QRFVTGHFGGLYPANGGGGSQVLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLDWIGYIFYRGRTYYPNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARVNSNYG WFDPWQGTTLVTVSSGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP LTFGGGTKEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNILKTEDTAVYYCVRHGFNGNSY ISYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGGGGGGSGTQVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSGTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRLLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGGSQRFVTGHFGGLHPANGGGGGGSRDWDVDFVFGGGTPVGGHH HHH
481.	CH19_0-G4xI2C6-LY-FcB-LH-156	QRFVTGHFGGLYPANGGGGSQVLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGYIFYRGRTYYPNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARVNSNYG WFDPWQGTTLVTVSSGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP SFGGTKEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNILKTEDTAVYYCVRHGFNGNSYI SYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGGGGGGSGTQVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSGTGAVTSG NYPNWVQQKPGQAPRLLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYS NRWVFGGCTKLTVLGGGGSQRFVTGHFGGLHPANGGGGGGSRDWDVDFVFGGGTPVGGHHH HHH
482.	CH19_0-H5xI2C6-LY-FcB-LH-156	QRFVTGHFGGLYPANGGGGSQVLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH HHH





		<p>LTFGGKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL  EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY  ISWAYWGQGTTLTVSSGGGGGGGGGGGQTVVVTQEPSTLSPGERATLSCRASQSVSSSY  GNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY  SNRWVFGGGTKLTVLGGGSGRQFVTGTHFGGLHPANGGGGGGGGGSRDWDVDFVFGGTPVGGHH  HHH</p> <p>QRFVTGHFGGLYPANGGGGSGVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH  PGKLEWIGYIFYSGRTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARVYSNYG  WFDPWGQGTTLTVSSGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY  LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP  LTFGGKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL  EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY  ISWAYWGQGTTLTVSSGGGGGGGGGGGQTVVVTQEPSTLSPGERATLSCRASQSVSSSY  GNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY  SNRWVFGGGTKLTVLGGGSGRQFVTGTHFGGLHPANGGGGGGGGGSRDWDVDFVFGGTPVGGHH  HHH</p>
486.	CH19_9-C2xI2C6-LY-FcB-LH-156	
487.	CH19_3-D5xI2C6-LY-FcB-LH-156	
488.	CH19_1-G11xI2C6-LY-FcB-LH-156	

		<p>GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY  SNRWVFGGTTKLTVLGGGSGRQFVTGHFGGLHPANGGGGGSGGRDWDVDFVGGGTPVGGHH  HHH</p>
489.	CH19_1-H11xI2C6-LY- FcB-LH-156	<p>QRFVTGHFGGLYPANGGGGSGVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH  PGKLEWIGIYIYRGRTYNNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG  WFDPWGQGLTVTVSSGGGSGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSRASQSVSSSY  LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQYGSSP  TFGQGTREIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLE  WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYCVRRHGFNGSYI  SYWAYWGQGLTVTVSSGGGSGGGGGSGQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTSG  NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYS  NRWVFGGTTKLTVLGGGSGRQFVTGHFGGLHPANGGGGGSGGRDWDVDFVGGGTPVGGHHH  HHH</p>
490.	CH19_9-F3xI2C6-LY-FcB- LH-156	<p>QRFVTGHFGGLYPANGGGGSGVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH  PGKLEWIGIYIYSGKTYNNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG  WFDPWGQGLTVTVSSGGGSGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSRASQSVSSSY  LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQYGSSP  ITFGQGTREIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGL  EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYCVRRHGFNGSY  ISYWAYWGQGLTVTVSSGGGSGGGGGSGQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTS  GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY  SNRWVFGGTTKLTVLGGGSGRQFVTGHFGGLHPANGGGGGSGGRDWDVDFVGGGTPVGGHHH  HHH</p>
491.	CH19_2-G6xI2C6-LY-FcB- LH-156	<p>QRFVTGHFGGLYPANGGGGSGVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSYYWSWIRQPPG  KLEWIGIYIYSGSTNNPSLKSRTMSIDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARDQRRIVAA  GGYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGSGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSRASQS  VSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQ  YGSSPFTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQA  PGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYCVRRHGN  FGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGSGGGGGSGQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSST  GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYY  CVLWYSNRWVFGGTTKLTVLGGGSGRQFVTGHFGGLHPANGGGGGSGGRDWDVDFVGGGTP  VGGHHHHH</p>

492.	CH19_2-H7xI2C6-LY-FcB-LH-156	QRFVTGHFGGLYPANGGGGSQVLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSNDYYWSWIRQH PGKLEWIGIYIYSGSTFYNP SLKRGAI SVDTSKNQFSLKLT SVTAADTAVY CARGVYRTG AFDIWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQSISSYL NWYQKPGKAPKSLIYAASSIQSGVPKFSGSGGTDFTLTISLQPEDIAIYCCQSYSTPQ AFGGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGL WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYCVRHRGNFNSYI SYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSG NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAA LTL SGVQPEDEAEYYCVLWYS NRWVFGGGTKLTVLGGGSQRFTVGHFGGLHPANGGGGGSGGSRDWD FDFVFGGTPVGGHHH HHH
493.	CH19_5-B3xI2C6-LY-FcB-LH-156	QRFVTGHFGGLYPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSKKASGYTFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYGGETNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVY CARGSGGFDY WGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSDIVMTQTPLSLSVTPGEPASISCRSSQSL LHSNGYNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSYRASGV PDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGVYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYCVRHRGNFNSY ISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAA LTL SGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGGTKLTVLGGGSQRFTVGHFGGLHPANGGGGGSGGSRDWD FDFVFGGTPVGGHH HHH
494.	CH19_5-E10xI2C6-LY-FcB-LH-156	QRFVTGHFGGLYPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSKKASGYTFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYSGATNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVY CARGSGGFDY WGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSDIVMTQTPLSLSVTPGEPASISCRSSQSL LHSNGYNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSYRASGV PDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGVYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYCVRHRGNFNSY ISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAA LTL SGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGGTKLTVLGGGSQRFTVGHFGGLHPANGGGGGSGGSRDWD FDFVFGGTPVGGHH HHH
495.	CH19_6-G10xI2C6-LY-FcB-LH-156	QRFVTGHFGGLYPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSKKASGYTFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGKTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVY CARGSGGFDY WGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSDIVMTQTPLSLSVTPGEPASISCRSSQSL LHSNGYNY





502.	CH19_6-E12xI2C6-LY- FcB-LH-156	HHHH QRFVTGHFGGLYPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVCKASKGYTFTSYGITWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGNRNYAQKVQGRVMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQTLVTVSSGGGGSGGGGSDIVMTQSPLSLPTPGEPAISCRSSQSLLSHVGYN LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGYVCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARISKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFNSY ISYWAYWGQTLVTVSSGGGGSGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGGTKLTVLGGGSQRFTVTHFGGLHPANGGGGGSGGSRDWDVDFVGGGTPVGGHH HHHH QRFVTGHFGGLYPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVCKASKGYTFTSYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGNRNYAQKFFQGRVMTTDTSTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGSGGFDY WGQTLVTVSSGGGGSGGGGSDIVMTQSPLSLPTPGEPAISCRSSQSLLSHVGYN LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGYVCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARISKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFNSY ISYWAYWGQTLVTVSSGGGGSGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGGTKLTVLGGGSQRFTVTHFGGLHPANGGGGGSGGSRDWDVDFVGGGTPVGGHH HHHH QRFVTGHFGGLYPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVCKASKGYSTFTSYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGNRNYAQKVQGRVMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQTLVTVSSGGGGSGGGGSDIVMTQSPLSLPTPGEPAISCRSSQSLLSHVGYN LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGYVCMQALQTP FTFGPGTKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARISKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFNSY ISYWAYWGQTLVTVSSGGGGSGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGGTKLTVLGGGSQRFTVTHFGGLHPANGGGGGSGGSRDWDVDFVGGGTPVGGHH HHHH QRFVTGHFGGLYPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVCKASKGYTFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGKTNYAQKVQGRVMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY
503.	CH19_6-C12xI2C6-LY- FcB-LH-156	HHHH QRFVTGHFGGLYPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVCKASKGYTFTSYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGNRNYAQKFFQGRVMTTDTSTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGSGGFDY WGQTLVTVSSGGGGSGGGGSDIVMTQSPLSLPTPGEPAISCRSSQSLLSHVGYN LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGYVCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARISKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFNSY ISYWAYWGQTLVTVSSGGGGSGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGGTKLTVLGGGSQRFTVTHFGGLHPANGGGGGSGGSRDWDVDFVGGGTPVGGHH HHHH QRFVTGHFGGLYPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVCKASKGYSTFTSYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGNRNYAQKVQGRVMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQTLVTVSSGGGGSGGGGSDIVMTQSPLSLPTPGEPAISCRSSQSLLSHVGYN LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGYVCMQALQTP FTFGPGTKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARISKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFNSY ISYWAYWGQTLVTVSSGGGGSGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGGTKLTVLGGGSQRFTVTHFGGLHPANGGGGGSGGSRDWDVDFVGGGTPVGGHH HHHH QRFVTGHFGGLYPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVCKASKGYTFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGKTNYAQKVQGRVMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY
504.	CH19_6-A7xI2C6-LY-FcB- LH-156	HHHH QRFVTGHFGGLYPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVCKASKGYSTFTSYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGNRNYAQKVQGRVMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQTLVTVSSGGGGSGGGGSDIVMTQSPLSLPTPGEPAISCRSSQSLLSHVGYN LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGYVCMQALQTP FTFGPGTKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARISKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFNSY ISYWAYWGQTLVTVSSGGGGSGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGGTKLTVLGGGSQRFTVTHFGGLHPANGGGGGSGGSRDWDVDFVGGGTPVGGHH HHHH QRFVTGHFGGLYPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVCKASKGYTFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGKTNYAQKVQGRVMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY
505.	CH19_6-G8xI2C6-LY-FcB- LH-156	HHHH QRFVTGHFGGLYPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVCKASKGYTFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGKTNYAQKVQGRVMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY



509.	CH19_0-G9xI2C6-LY-FcB-LH-156	<p>PGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGN  FGNSYISYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGGGGGGGQTVVTQEPLSTVSPGGTTLTTCGSST  GAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTISGVQPEDEAEYY  CVLWYSNRWVFGGTTKLTVLGGGGQRFVTGTFGLHPANGGGGGGGSRDWDVDFVGGGTP  VGHHHHHH</p> <p>QRFVTGHFGLYPANGGGGSQVLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFRNYAMHWVRQAPG  KLEWVAGISYSGTNKYASSVKGRFTISRDNKNTLYLQINSLRAEDTAVYYCAREFYDST  GYDYSTPGDYWGQGTTLVTVSSGGGGGGGGGGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQ  DISNLYNYYQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPFRFSGSGGTFTLTISLQPEDVATYYCQ  YDNLPLTFGGGTTKDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQA  PGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGN  FGNSYISYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGGGGGGGQTVVTQEPLSTVSPGGTTLTTCGSST  GAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTISGVQPEDEAEYY  CVLWYSNRWVFGGTTKLTVLGGGGQRFVTGTFGLHPANGGGGGGGSRDWDVDFVGGGTP  VGHHHHHH</p>
510.	CH19_1-E11xI2C6-LY-FcB-LH-156	<p>QRFVTGHFGLYPANGGGGSQVLVESGGGVVQPGRSRLRLSCVASGFTFRNYAMHWVRQAPG  KLEWVAVISYSGNNKYASSVKGRFTISRDNKNTLYLQINSLRAEDTAVYYCAREFYDST  GYDYSTPGNYWGQGTTLVTVSSGGGGGGGGGGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQ  DISNLYNYYQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPFRFSGSGGTFTLTISLQPEDVATYYCQ  YVNLPLTFGGGTTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQA  PGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGN  FGNSYISYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGGGGGGGQTVVTQEPLSTVSPGGTTLTTCGSST  GAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTISGVQPEDEAEYY  CVLWYSNRWVFGGTTKLTVLGGGGQRFVTGTFGLHPANGGGGGGGSRDWDVDFVGGGTP  VGHHHHHH</p>
511.	CH19_0-F5xI2C6-LY-FcB-LH-156	<p>QRFVTGHFGLYPANGGGGSQVLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSSYGMQWVRQAPG  KLEWVAVIWSYSGNNKYASSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGYPIFY  RYYGMDVWGQGTTLVTVSSGGGGGGGGGGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIS  NYLAWYQKPGKVPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGGTFTLTISLQPEDVATYYCQKYN  APLTFGGGTTKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPGK  GLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGN  SYISYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGGGGGGGQTVVTQEPLSTVSPGGTTLTTCGSSTGAV  TSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTISGVQPEDEAEYYCVL</p>



512.	CH19_1-E1xI2C6-LY-FcB-LH-156	WYSNRWVFGGGTKLTVLGGGSGRQRFVTGHFGGLHPANGGGGGSGGSRDWDVDFVFGGGTPVGG HHHHHH QRFVTGHFGGLYPANGGGGSGVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSSYGMHWWVRQAPG KLEWVAVISYSGSNKYAYSSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSLRAEDTAVYYCARDGYPIFY RYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGSGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVS SSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDLAVYYCQQYG TSPLTFGGGTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWWVRQAPG KLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFG NSYISYWAYWGQGTTLTVSSGGGSGGGGGSGTQVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCV LWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGSGRQRFVTGHFGGLHPANGGGGGSGGSRDWDVDFVFGGGTPVG GHHHHHH
513.	CH19_1-E6xI2C6-LY-FcB-LH-156	QRFVTGHFGGLYPANGGGGSGVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSSYGMHWWVRQAPG KLEWVAFIWYSGSNKYAYSSVKGRVTISRDNKNTLYLQMNLSLRAEDTAVYYCARDGYPIFY YYGMDVWGQGTTVTVSSGGGSGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVS SSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDLAVYYCQQYG SSPFTFGPGTRLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWWVRQAPG KLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFG NSYISYWAYWGQGTTLTVSSGGGSGGGGGSGTQVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCV LWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGSGRQRFVTGHFGGLHPANGGGGGSGGSRDWDVDFVFGGGTPVG GHHHHHH
514.	CH19_2G6_302_VKGxI2C6-CH-FcB-LH	QRFCTGHFGGLHPCNCGGGGSGVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWWVRQAPG KLEWVAFIWYDGSNKYAYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSLRAEDTAVYYCARRAGIIGT IGYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGSGGGGGSEYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDRLG EKYTSWYQQRPQSPLLVIYQDTRKPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAW SSTVVFGGGTKLTVLGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWWVRQAPG KLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFG NSYISYWAYWGQGTTLTVSSGGGSGGGGGSGTQVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCV LWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGSGRQRFVTGHFGGLHPANGHHHHHH
515.	CH19_0-E11xI2C6-CH-FcB-LH	QRFCTGHFGGLHPCNCGGGGSGVQLQESGPGLVKPSQTLTSLTCTVSGGSI SRGGYYWSWIRQH PGKGLEWIGYIFYRGRTYNPNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARVNSNYG



519.	CH19_2-A10xI2C6-CH-FcB-LH	<p>SNRWFGGKTLTVLGGGSGRQFVTGTFGGLHPANGHHHHH</p> <p>QRECTGHFEGGLHPCNCGGGGQVQLQESGPGLVKPSQTLTSLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH</p> <p>PGKLEWIGIYIYSGSTFYNPSLRSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG</p> <p>ALDYWGQGTTLTVSSGGGSGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY</p> <p>LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQQYDSSP</p> <p>RTFGGQTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL</p> <p>EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYCVHRHGFNGNSY</p> <p>ISYWAYWGQGTTLTVSSGGGSGGGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTS</p> <p>GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY</p> <p>SNRWVFGGKTLTVLGGGSGRQFVTGTFGGLHPANGHHHHH</p>
520.	CH19_1-D11xI2C6-CH-FcB-LH	<p>QRECTGHFEGGLHPCNCGGGGQVQLQESGPGLVKPSQTLTSLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH</p> <p>PGKLEWIGIYIYRGRTYYPNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG</p> <p>WFDPWGQGTTLTVSSGGGSGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY</p> <p>LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQQYDSSP</p> <p>LTFGGGQTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL</p> <p>EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYCVHRHGFNGNSY</p> <p>ISYWAYWGQGTTLTVSSGGGSGGGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTS</p> <p>GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY</p> <p>SNRWVFGGKTLTVLGGGSGRQFVTGTFGGLHPANGHHHHH</p>
521.	CH19_9-F9xI2C6-CH-FcB-LH	<p>QRECTGHFEGGLHPCNCGGGGQVQLQESGPGLVKPSQTLTSLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH</p> <p>PGKLEWIGIYIFYRGRTYYPNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG</p> <p>WFDPWGQGTTLTVSSGGGSGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY</p> <p>LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQQYDSSP</p> <p>TFGGGQTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL</p> <p>WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYCVHRHGFNGNSY</p> <p>SYWAYWGQGTTLTVSSGGGSGGGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTS</p> <p>NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYS</p> <p>NRWVFGGKTLTVLGGGSGRQFVTGTFGGLHPANGHHHHH</p>
522.	CH19_1-H8xI2C6-CH-FcB-LH	<p>QRECTGHFEGGLHPCNCGGGGQVQLQESGPGLVKPSQTLTSLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH</p> <p>PGKLEWIGIYIFYRGRTYYPNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG</p> <p>WFDPWGQGTTLTVSSGGGSGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY</p> <p>LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQQYDSSP</p> <p>LTFGGGQTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL</p>



		WFDPWGQGTLLVTVSSGGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYQCQYGSSP LTFGGGTKEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGFNSY ISYWAYWGQGTLLVTVSSGGGGGGGGGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALLTSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFVTGHFGGLHPANGHHHHH
527.	CH19_0-G4xI2C6-CH-FcB-LH	QRECTGHFGGLHPCNGGGGGQVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKGLEWIGYIYRGRTYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG WFDPWGQGTLLVTVSSGGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYQCQYGSSP SFGGTKEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGFNSYI SYWAYWGQGTLLVTVSSGGGGGGGGGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTSG NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALLTSGVQPEDEAEYYCVLWYS NRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFVTGHFGGLHPANGHHHHH
528.	CH19_0-H5xI2C6-CH-FcB-LH	QRECTGHFGGLHPCNGGGGGQVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKGLEWIGYIYRGRTYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG WFDPWGQGTLLVTVSSGGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYQCQYDTS LTFGGGTKEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGFNSY ISYWAYWGQGTLLVTVSSGGGGGGGGGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALLTSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFVTGHFGGLHPANGHHHHH
529.	CH19_0-B8xI2C6-CH-FcB-LH	QRECTGHFGGLHPCNGGGGGQVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKGLEWIGYIYRGRTYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG WFDPWGQGTLLVTVSSGGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYQCQYGSSP TFGGGTKEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGFNSYI SYWAYWGQGTLLVTVSSGGGGGGGGGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTSG NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALLTSGVQPEDEAEYYCVLWYS

530.	CH19_2-D9xI2C6-CH-FcB-LH	NRWVFGGKTLTVLGGGSGQRFVTGHFGGLHPANGHHHHH QRFCTGHFGLHPCNCGGGGQVQLQESGPGLVKPSQTLTSLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGIYIYRGRTYINPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG WFDPWGQGTLLTVSSGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQYGSSP LTFGGGKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGFNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGSGGGGSGQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGKTLTVLGGGSGQRFVTGHFGGLHPANGHHHHH
531.	CH19_8-H7xI2C6-CH-FcB-LH	QRFCTGHFGLHPCNCGGGGQVQLQESGPGLVKPSQTLTSLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGIYIYSGRTYINPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG WFDPWGQGTLLTVSSGGGSGGGGSGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQYGSSP LTFGGGKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGFNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGSGGGGSGQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGKTLTVLGGGSGQRFVTGHFGGLHPANGHHHHH
532.	CH19_9-C2xI2C6-CH-FcB-LH	QRFCTGHFGLHPCNCGGGGQVQLQESGPGLVKPSQTLTSLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGIYIYSGRTYINPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG WFDPWGQGTLLTVSSGGGSGGGGSGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQYGSSP LTFGGGKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGFNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGSGGGGSGQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGKTLTVLGGGSGQRFVTGHFGGLHPANGHHHHH
533.	CH19_3-D5xI2C6-CH-FcB-LH	QRFCTGHFGLHPCNCGGGGQVQLQESGPGLVKPSQTLTSLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGIYIYSGRTYINPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG WFDPWGQGTLLTVSSGGGSGGGGSGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQYGSSP LTFGGGKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL

		EWVARI SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGGGQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFVTGFGGLHPANGHHHHH
534.	CH19_1-G11xI2C6-CH- FcB-LH	QRFGTHFGGLHPCNCGGGGSGVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSVSSGGYYWSWIRQP PKGLEWIGIYIYRGRTYYPNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARVYSNYG WFDPWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP LTFGGGTKEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARI SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGGGQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFVTGFGGLHPANGHHHHH
535.	CH19_1-H11xI2C6-CH- FcB-LH	QRFGTHFGGLHPCNCGGGGSGVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PKGLEWIGIYIYRGRTYYPNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARVYSNYG WFDPWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP TFQGTRLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL WVARI SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYI SYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGGGQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY NRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFVTGFGGLHPANGHHHHH
536.	CH19_9-F3xI2C6-CH-FcB- LH	QRFGTHFGGLHPCNCGGGGSGVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PKGLEWIGIYIFYSGKTYYPNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARVYSNYG WFDPWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP ITFGQTRLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARI SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGGGQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFVTGFGGLHPANGHHHHH
537.	CH19_2-G6xI2C6-CH-FcB- LH	QRFGTHFGGLHPCNCGGGGSGVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSYYWSWIRQPPG KGLEWIGIYIYSGSTNYPNPSLKSRTIMSIDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDQRRIVAA

10

20

30

40







		EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGQTVVTQEPLSTVSPGGTTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFVTGHFGGLHPANGHHHHH
545.	CH19_0-B4xI2C6-CH-FcB-LH	QRFCTGHFGGLHPCNCGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGKTNYAQKLQGRVMTATDTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGSDIVMTQSPLSLPTVPGEPAISCRSSQSLHSHVGYN LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDRFSGSGSGTDTTLKISRVEAEDVGYYCMQALQTP FTFGPGTKLEIKSGGGSEVLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGQTVVTQEPLSTVSPGGTTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFVTGHFGGLHPANGHHHHH
546.	CH19_9-F1xI2C6-CH-FcB-LH	QRFCTGHFGGLHPCNCGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGNRNYAQKVQDRVTMTTDTSTNTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGSDIVMTQSPLSLPTVPGEPAISCRSSQSLHSHVGYN LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDRFSGSGSGTDTTLKISRVEAEDVGYYCMQALQTP FTFGPGTKLEIKSGGGSEVLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGQTVVTQEPLSTVSPGGTTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFVTGHFGGLHPANGHHHHH
547.	CH19_4-A7xI2C6-CH-FcB-LH	QRFCTGHFGGLHPCNCGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGKTNYAQKLQGRVMTTDTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGSDIVMTQSPLSLPTVPGEPAISCRSSQSLHSHVGYN LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDRFSGSGSGTDTTLKISRVEAEDVGYYCMQALQTP FTFGPGTKLEIKSGGGSEVLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGQTVVTQEPLSTVSPGGTTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFVTGHFGGLHPANGHHHHH
548.	CH19_6-E12xI2C6-CH-FcB-LH	QRFCTGHFGGLHPCNCGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGITWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGNRNYAQKVQGRVMTTDTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY

10

20

30

40

		WGQGTLVTVSSGGGGGGGGGGSDIVMTQSPLSL SVTPGEPASISCRSSQSLLHSHVGYNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVDRFSGSGGSDFTLKISRVEAEDVGYYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGQTVVTTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFVTGFGGLHPANGHHHHH
549.	CH19_6-C12xI2C6-CH- FcB-LH	QRECTGHFGLHPCNGGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSKKASGYFTFSYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGNRNYYAQKFQGRVMTTDTSTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGSGGFDY WGQGTLVTVSSGGGGGGGGGGSDIVMTQSPLSL SVTPGEPASISCRSSQSLLHSHVGYNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVDRFSGSGGSDFTLKISRVEAEDVGYYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGQTVVTTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFVTGFGGLHPANGHHHHH
550.	CH19_6-A7xI2C6-CH-FcB- LH	QRECTGHFGLHPCNGGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSKKASGYFTFSYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGNRNYYAQKVQGRVMTTDTSTNTAYMELRLSRDDTAVYYCARGSGGFDY WGQGTLVTVSSGGGGGGGGGGSDIVMTQSPLSL SVTPGEPASISCRSSQSLLHSHVGYNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVDRFSGSGGSDFTLKISRVEAEDVGYYCMQALQTP FTFGPGTKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGQTVVTTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFVTGFGGLHPANGHHHHH
551.	CH19_6-G8xI2C6-CH-FcB- LH	QRECTGHFGLHPCNGGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSKKASGYFTFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTCKTNYAQKVQGRVMTTDTSTNTAYMELRLSRDDTAVYYCARGSGGFDY WGQGTLVTVSSGGGGGGGGGGSDIVMTQTPLSL SVTPGEPASISCRSSQSLLHSHVGYNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVDRFSGSGGSDFTLKISRVEAEDVGYYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGQTVVTTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFVTGFGGLHPANGHHHHH

552.	CH19_6-F9xI2C6-CH-FcB-LH	<p>SNRWFGGKTLTVLGGGSGRQFVTGTFGGLHPANGHHHHH</p> <p>QRECTGHFEGGLHPCNCGGGGSGVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKCASGYTFTYYIGISWVRQAPG QGLEWMGINPYTGKTNYAQKIQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQTLTVTVSSGGGGGGGGGGGSDIVMTQTPLSLVTPGQPASISCRSSQSLLSHVGNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVPDRFSGSGGTDFTLKISRVEADVGVYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGFNSY ISYWAYWGQTLTVTVSSGGGGGGGGGGGSGTQVVTQEPSTVSPGGTTLTCGSSGTGAVTS GNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWFGGKTLTVLGGGSGRQFVTGTFGGLHPANGHHHHH</p> <p>QRECTGHFEGGLHPCNCGGGGSGVQLVESGGGVQPGRSRLRLSCAASGTFFRNYAMHWVRQAPG KGLEWVAISYSGNNKYASSVKGRFTISRDNKNTLYLQNLRLAEDTAVYYCAREFYDST GYDYSTPGDYWGQTLTVTVSSGGGGGGGGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQ DISNYLNWYQQKPKAPKLLIYDASNLETVPSRFSGSGGTDFTTISLQPEDIAITYCQQ YDNLPTFGQGTREIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAP GKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGF GNSYISYWAYWGQTLTVTVSSGGGGGGGGGGGSGTQVVTQEPSTVSPGGTTLTCGSSGTG AVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALLSGVQPEDEAEYYC VLWYSNRWVFGGKTLTVLGGGSGRQFVTGTFGGLHPANGHHHHH</p> <p>QRECTGHFEGGLHPCNCGGGGSGVQLVESGGGVQPGRSRLRLSCVASCFTFRNYAMHWVRQAPG KGLEWVAISYSGNNKYASSVKGRFTISRDNKNTLYLQNLRLAEDTAVYYCAREFYDST GYDYSTPGDYWGQTLTVTVSSGGGGGGGGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ SISNYLNWYQQKPKAPKLLIYDASSLQSGVPSRFSGSGGTFTLTISLQAEADVAVYCCQ YYSTPLTFGGGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQA PGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGN FGNSYISYWAYWGQTLTVTVSSGGGGGGGGGGGSGTQVVTQEPSTVSPGGTTLTCGSSST GAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALLSGVQPEDEAEYY CVLWYSNRWVFGGKTLTVLGGGSGRQFVTGTFGGLHPANGHHHHH</p> <p>QRECTGHFEGGLHPCNCGGGGSGVQLVESGGGVQPGRSRLRLSCAASGTFFRNYAMHWVRQAPG KGLEWVAISYSGTNKYASSVKGRFTISRDNKNTLYLQNLRLAEDTAVYYCAREFYDST GYDYSTPGDYWGQTLTVTVSSGGGGGGGGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQ DISNYLNWYQQKPKAPKLLIYDASNLETVPSRFSGSGGTFTLTISLQPEDIAITYCQQ YDNLPLTFGGGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQA</p>
553.	CH19_0-C11xI2C6-CH-FcB-LH	
554.	CH19_8-F6xI2C6-CH-FcB-LH	
555.	CH19_0-G9xI2C6-CH-FcB-LH	

		<p>PGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGN  FGNSYISYWAYWGQGTTLVTSSGGGGGGGGGGGGQTVVTQEPLSTVSPGGTTLTTCGSST  GAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYY  CVLWYSNRWVFGGCTKLTVLGGGSGQRFVTGHFGLHPANGHHHHH</p>
556.	CH19_1-E11xI2C6-CH- FcB-LH	<p>QRFCTGHFGLHPCNCGGGGQVLVESGGVVPGRSLRLSCVASGFTFRNYAMHWWVRQAPG  KGLEWVAVISYSGNNKYASSVKGRFTISRDNKNTLFLQNSLRAEDTAVYYCAREFYDST  GYDYSTPGNYWGQGTTLVTSSGGGGGGGGGGGGDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQ  DISNLYNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPFRFSGSGSGTDTFTISSLQPEDIAIYYCQQ  YVNLPLTFGGGTKEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQA  PGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGN  FGNSYISYWAYWGQGTTLVTSSGGGGGGGGGGGGQTVVTQEPLSTVSPGGTTLTTCGSST  GAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYY  CVLWYSNRWVFGGCTKLTVLGGGSGQRFVTGHFGLHPANGHHHHH</p>
557.	CH19_0-F5xI2C6-CH-FcB- LH	<p>QRFCTGHFGLHPCNCGGGGQVLVESGGVVPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMQWVRQAPG  KGLEWVAIWIYSGSNKYASSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGYPIFY  RYYGMDVWGQGTTLVTSSGGGGGGGGGGGGDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIS  NYLAWYQQKPGKVPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDTLTISLQPEDVATYYCQKYN  APLTFGGGTKEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPGK  GLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGN  SYISYWAYWGQGTTLVTSSGGGGGGGGGGGGQTVVTQEPLSTVSPGGTTLTTCGSSTGAV  TSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVL  WYSNRWVFGGCTKLTVLGGGSGQRFVTGHFGLHPANGHHHHH</p>
558.	CH19_1-E1xI2C6-CH-FcB- LH	<p>QRFCTGHFGLHPCNCGGGGQVLVESGGVVPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWWVRQAPG  KGLEWVAISYSGSNKYASSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGYPIFY  RYGMDVWGQGTTLVTSSGGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVS  SSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDTLTISRLEPEDLAVYYCQQY  TSPLTFGGGTKEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPG  KGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFG  NSYISYWAYWGQGTTLVTSSGGGGGGGGGGGGQTVVTQEPLSTVSPGGTTLTTCGSSTGA  VTSNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCV  LWYSNRWVFGGCTKLTVLGGGSGQRFVTGHFGLHPANGHHHHH</p>
559.	CH19_1-E6xI2C6-CH-FcB- LH	<p>QRFCTGHFGLHPCNCGGGGQVLVESGGVVPGRSLRLSCAASGFTFSSFGMHWWVRQAPG  KGLEWVAIWIYSGSNKYASSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGYPIFY</p>

10

20

30

40

		YYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVS SSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYQCQQYG SSPFTFGPGTRLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNGF NSYISYWAYWGQGTTLTVTVSSGGGGGGGGGGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCV LWSNRWVFGGGTKLTVLGGGSGRFTVGHFGGLHPANGHHHHH
560.	CH19_2G6_302_VKGxI2C 6-CH-FcB-LY	QRFCTGHFGGLHPCNGGGGQVQLVESGGGVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHVVROAPG KGLEWAFIWDGSKNYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRAGIIGT IGYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGGGGGGGGGGYELTQPPSVSPGQTASITCSGDRIG EKYTSWYQQRPQSPLLVIYQDTRKPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAW SSTVFGGGTKLTVLGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNGF NSYISYWAYWGQGTTLTVTVSSGGGGGGGGGGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCV LWSNRWVFGGGTKLTVLGGGSGRFTVGHFGGLYPANGHHHHH
561.	CH19_0-E11xI2C6-CH- FcB-LY	QRFCTGHFGGLHPCNGGGGQVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGYIFYRGRTYYPNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARVNSNYG WFDPWGQGTTLTVTVSSGGGGGGGGGGGGSEIVLTQFPPTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYQCQQYGSSP LTFGGGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNGNSY ISYWAYWGQGTTLTVTVSSGGGGGGGGGGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGGTKLTVLGGGSGRFTVGHFGGLYPANGHHHHH
562.	CH19_5-G4xI2C6-CH-FcB- LY	QRFCTGHFGGLHPCNGGGGQVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGYIFYRGRTYYPNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARVNSNYG WFDPWGQGTTLTVTVSSGGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGTSNRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYQCQQYGSSP LTFGGGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNGNSY ISYWAYWGQGTTLTVTVSSGGGGGGGGGGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY

563.	CH19_8-H6xI2C6-CH-FcB-LY	<p>SNRWFGGKLTVLGGGSGRQFVTGHEGGLYPANGHHHHH</p> <p>QRECTGHEGGLHPCNCGGGGQVQLQESGPGLVKPSQTLTSLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH</p> <p>PGKLEWIGYIFYSGRTYNPISLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG</p> <p>WFDPWGQGTLLTVSSGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY</p> <p>LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQYGGSSP</p> <p>LTFFGGTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL</p> <p>EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY</p> <p>ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGSGGGGSGGTQVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTS</p> <p>GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY</p> <p>SNRWVFGGKLTVLGGGSGRQFVTGHEGGLYPANGHHHHH</p>
564.	CH19_2-C11xI2C6-CH-FcB-LY	<p>QRECTGHEGGLHPCNCGGGGQVQLQESGPGLVKPSQTLTSLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH</p> <p>PGKLEWIGYIFYSGRTYNPISLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG</p> <p>WFDPWGQGTLLTVSSGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY</p> <p>LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQYGGSSP</p> <p>LTFFGGTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL</p> <p>EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY</p> <p>ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGSGGGGSGGTQVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTS</p> <p>GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY</p> <p>SNRWVFGGKLTVLGGGSGRQFVTGHEGGLYPANGHHHHH</p>
565.	CH19_2-A10xI2C6-CH-FcB-LY	<p>QRECTGHEGGLHPCNCGGGGQVQLQESGPGLVKPSQTLTSLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH</p> <p>PGKLEWIGYIYYSGSTFYNPISLRSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARDSSSR</p> <p>ALDYWGQGTLLTVSSGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY</p> <p>LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQYDSSP</p> <p>RTFFGQGTLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL</p> <p>EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY</p> <p>ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGSGGGGSGGTQVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTS</p> <p>GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY</p> <p>SNRWVFGGKLTVLGGGSGRQFVTGHEGGLYPANGHHHHH</p>
566.	CH19_1-D11xI2C6-CH-FcB-LY	<p>QRECTGHEGGLHPCNCGGGGQVQLQESGPGLVKPSQTLTSLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH</p> <p>PGKLEWIGYIYYRGRTYNPISLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG</p> <p>WFDPWGQGTLLTVSSGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY</p> <p>LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQYGGSSP</p> <p>LTFFGGTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL</p>

		EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGQTVVTQEPLSTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFVTGHFGGLYPANGHHHHH
567.	CH19_9-F9xI2C6-CH-FcB- LY	QRFGTHFGGLHPCNCGGGGSGVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGYIFYRGRTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARVYSNYG WFDPWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP TFGGGTKEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYI SYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGQTVVTQEPLSTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTSG NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYS NRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFVTGHFGGLYPANGHHHHH
568.	CH19_1-H8xI2C6-CH-FcB- LY	QRFGTHFGGLHPCNCGGGGSGVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGYIFYRGRTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARVYSNYG WFDPWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP LTFGGGTKEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGQTVVTQEPLSTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFVTGHFGGLYPANGHHHHH
569.	CH19_1-B12xI2C6-CH- FcB-LY	QRFGTHFGGLHPCNCGGGGSGVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGYIFYRGRTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARVYSNYG WFDPWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP TFPGGTKEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYI SYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGQTVVTQEPLSTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTSG NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYS NRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFVTGHFGGLYPANGHHHHH
570.	CH19_0-C4xI2C6-CH-FcB- LY	QRFGTHFGGLHPCNCGGGGSGVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGYIFYRGRTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARVYSNYG

10

20

30

40



		<p>WFDPWGQGTTLVTVSSGGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYQCQYGSSP TFGGTKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYCVRHGFGNSYI SYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGGGGGGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTSG NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLGSGVQPEDEAEYYCVLWYS NRWVFGGGTKLTVLGGGSGRQFVTGHFGGLYPANGHHHHH</p>
571.	CH19_3-F2xI2C6-CH-FcB-LY	<p>QRECTGHFGLHPCNGGGGGGQVQLQESGPGLVKPSQTLSTLCTISGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGYIFYSGRTYINPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLTSVTAADTAVYCARVNSNYG WFDPWGQGTTLVTVSSGGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYQCQYGSSP TFGGTKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYCVRHGFGNSYI SYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGGGGGGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTSG NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLGSGVQPEDEAEYYCVLWYS NRWVFGGGTKLTVLGGGSGRQFVTGHFGGLYPANGHHHHH</p>
572.	CH19_3-B10xI2C6-CH-FcB-LY	<p>QRECTGHFGLHPCNGGGGGGQVQLQESGPGLVKPSQTLSTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLDWIGYIFYRCRTYINPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLTSSVTAADTAVYCARVNSNYG WFDPWGQGTTLVTVSSGGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYQCQYGSSP LTFGGGTVKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYCVRHGFGNSY ISYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGGGGGGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLGSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGGTKLTVLGGGSGRQFVTGHFGGLYPANGHHHHH</p>
573.	CH19_0-G4xI2C6-CH-FcB-LY	<p>QRECTGHFGLHPCNGGGGGGQVQLQESGPGLVKPSQTLSTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKLEWIGYIYYRCRTYINPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLTSSVTAADTAVYCARVNSNYG WFDPWGQGTTLVTVSSGGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYQCQYGSSP SFGGTVKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYCVRHGFGNSYI SYWAYWGQGTTLVTVSSGGGGGGGGGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTGAVTSG NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLGSGVQPEDEAEYYCVLWYS</p>



		EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGQTVVTQEPLSTVSPGGTTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFVTGFGGLYPANGHHHHH
578.	CH19_9-C2xI2C6-CH-FcB-LY	QRFGTGHFGLHPCNCGGGGSGVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PKGLEWIGYIFYSGRTYYPNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARVYSNYG WFDPWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP LTFGGGTKEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGQTVVTQEPLSTVSPGGTTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFVTGFGGLYPANGHHHHH
579.	CH19_3-D5xI2C6-CH-FcB-LY	QRFGTGHFGLHPCNCGGGGSGVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PKGLEWIGYIFYSGRTYYPNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARVYSNYG WFDPWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP LTFGGGTKEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGQTVVTQEPLSTVSPGGTTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFVTGFGGLYPANGHHHHH
580.	CH19_1-G11xI2C6-CH-FcB-LY	QRFGTGHFGLHPCNCGGGGSGVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQP PKGLEWIGYIYYRGRTYYPNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARVYSNYG WFDPWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP LTFGGGTKEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGQTVVTQEPLSTVSPGGTTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFVTGFGGLYPANGHHHHH
581.	CH19_1-H11xI2C6-CH-FcB-LY	QRFGTGHFGLHPCNCGGGGSGVQLQESGPGLVKPSQTLTLCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PKGLEWIGYIYYRGRTYYPNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARVYSNYG

10

20

30

40

		WFDPWGQGTLLVTVSSGGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYQCQYGSSP TFGQGTREIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYCVHRHGFNGSYI SYWAYWGQGTLLVTVSSGGGGGGGGGGGQTVVTTQEPSTLTVSPGGTVTLTTCGSSTGAVTSG NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAALLTSGVQPEDEAEYYCVLWYS NRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFVTGHFGGLYPANGHHHHH
582.	CH19_9-F3xI2C6-CH-FcB- LY	QRFCTGHFGGLHPCNGGGGQVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKGLEWIGYIFYSGKTYNPSLKSRSVISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYCARVYSNYG WFDPWGQGTLLVTVSSGGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYQCQYGSSP ITFGQGTREIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYCVHRHGFNGSY ISYWAYWGQGTLLVTVSSGGGGGGGGGGGQTVVTTQEPSTLTVSPGGTVTLTTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAALLTSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFVTGHFGGLYPANGHHHHH
583.	CH19_2-G6xI2C6-CH-FcB- LY	QRFCTGHFGGLHPCNGGGGQVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPG KGLEWIGYIYSGSTNYPNPSLKSRTMSIDTSKNQFSLKLISVTAADTAVYCARDQRRIVAA GGYYGMDVWGQGTTLTVSSGGGGGGGGGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQS VSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYQCQ YSSPFTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQA PGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYCVHRHGN FGNSYISYWAYWGQGTLLVTVSSGGGGGGGGGGGQTVVTTQEPSTLTVSPGGTVTLTTCGSST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAALLTSGVQPEDEAEYY CVLWYSNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFVTGHFGGLYPANGHHHHH
584.	CH19_2-H7xI2C6-CH-FcB- LY	QRFCTGHFGGLHPCNGGGGQVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSNDYYWSWIRQH PGKLEWIGYIYSGSTFYNPSLKSRAISVDTSKNQFSLKLTSVTAADTAVYCARGVYRTG AFDIWGQGTMTVTVSSGGGGGGGGGGGGDIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQSISSYL NWYQQKPGKAPKSLIYAASSLQSGVPSKFSGSGGTDFTLTISLQPEDIAITYCQQSYSTPQ AFGGGTKVDIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYCVHRHGFNGSYI SYWAYWGQGTLLVTVSSGGGGGGGGGGGQTVVTTQEPSTLTVSPGGTVTLTTCGSSTGAVTSG NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAALLTSGVQPEDEAEYYCVLWYS

585.	CH19_5-B3xI2C6-CH-FcB-LY	<p>NRWVFGGKTLTVLGGGSGRQFVTGHFGGLYPANGHHHHH</p> <p>QRECTGHFGGLHPCNCGGGGSGVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGKTNYAQKLQGRVMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQTLTVTVSSGGGGGGGGGSDIVMTQTPLSLVTPGEPASISCRSSQSLHSHNGYNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSYRASGVDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGYVYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQTLTVTVSSGGGGGGGGGSGQTVVTQEPSTVSPGGTTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGKTLTVLGGGSGRQFVTGHFGGLYPANGHHHHH</p>
586.	CH19_5-E10xI2C6-CH-FcB-LY	<p>QRECTGHFGGLHPCNCGGGGSGVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYSGATNYAQKLQGRVMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQTLTVTVSSGGGGGGGGGSDIVMTQTPLSLVTPGEPASISCRSSQSLHSHNGYNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSYRASGVDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGYVYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQTLTVTVSSGGGGGGGGGSGQTVVTQEPSTVSPGGTTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGKTLTVLGGGSGRQFVTGHFGGLYPANGHHHHH</p>
587.	CH19_6-G10xI2C6-CH-FcB-LY	<p>QRECTGHFGGLHPCNCGGGGSGVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGKTNYAQKLQGRVMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQTLTVTVSSGGGGGGGGGSDIVMTQTPLSLVTPGEPASISCRSSQSLHSHNGYNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSYRASGVDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGYVYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQTLTVTVSSGGGGGGGGGSGQTVVTQEPSTVSPGGTTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGKTLTVLGGGSGRQFVTGHFGGLYPANGHHHHH</p>
588.	CH19_4-H8xI2C6-CH-FcB-LY	<p>QRECTGHFGGLHPCNCGGGGSGVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGKTNYAQKLQGRVMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQTLTVTVSSGGGGGGGGGSDIVMTQTPLSLVTPGEPASISCRSSQSLHSHNGYNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSYRASGVDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGYVYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL</p>

		EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGQTVVTQEPLSTVSPGGTTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGGSQRFVTGHFGGLYPANGHHHHH
589.	CH19_2-E4xI2C6-CH-FcB- LY	QRFCTGHFGGLHPCNCGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGKTNYAQKQDRVTMTTDTSTNTAYMELSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGDIIVMTQSPSLPVTIGQPASISCRSSQSLLSHVGYN LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDRFSGSGSGTDTTLKISRVEAEDVGYYCMQALQTP FTFGPGTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGQTVVTQEPLSTVSPGGTTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGGSQRFVTGHFGGLYPANGHHHHH
590.	CH19_6-B8xI2C6-CH-FcB- LY	QRFCTGHFGGLHPCNCGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGKTNYAQKQDRVTMTTDTSTNTAYMELSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGDIIVMTQTPSLPVTPEPASISCRSSQSLLSHVGYN LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDRFSGSGSGTDTTLKISRVEAEDVGYYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGQTVVTQEPLSTVSPGGTTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGGSQRFVTGHFGGLYPANGHHHHH
591.	CH19_0-B4xI2C6-CH-FcB- LY	QRFCTGHFGGLHPCNCGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGKTNYAQKQGRVTMATDTSTNTAYMELSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGDIIVMTQSPSLPVTPEPASISCRSSQSLLSHVGYN LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVDRFSGSGSGTDTTLKISRVEAEDVGYYCMQALQTP FTFGPGTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGQTVVTQEPLSTVSPGGTTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGGSQRFVTGHFGGLYPANGHHHHH
592.	CH19_9-F1xI2C6-CH-FcB- LY	QRFCTGHFGGLHPCNCGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGKTNYAQKQDRVTMTTDTSTNTAYMELSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY

		<p>WGQGTLVTVSSGGGGGGGGGGSDIVMTQSPSLPVTPTGEPASISCRSSQSLLHSHVGYNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGGTDTFTLKISRVEAEDVGYVYCMQALQTP FTFGPGTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGTAVVTVQEPSTLTVSPGGTFTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFVTGTFGGGLYPANGHHHHH</p>
593.	CH19_4-A7xI2C6-CH-FcB-LY	<p>QRFCTGHFGLHPCNGGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSKKASGYTFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGKNTYAQKLQGRVMTTDTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGSDIVMTQSPSLPVTPTGEPASISCRSSQSLLHSHVGYNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGGTDTFTLKISRVEAEDVGYVYCMQALQTP FTFGPGTKLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGTAVVTVQEPSTLTVSPGGTFTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFVTGTFGGGLYPANGHHHHH</p>
594.	CH19_6-E12xI2C6-CH-FcB-LY	<p>QRFCTGHFGLHPCNGGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSKKASGYTFTSYGITWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGNRNYAQKQGRVMTTDTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGSDIVMTQSPSLSVTPGEPASISCRSSQSLLHSHVGYNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGGTDTFTLKISRVEAEDVGYVYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGTAVVTVQEPSTLTVSPGGTFTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFVTGTFGGGLYPANGHHHHH</p>
595.	CH19_6-C12xI2C6-CH-FcB-LY	<p>QRFCTGHFGLHPCNGGGGGSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSKKASGYTFTSYGISWVRQAPG QGLEWMGWINPYTGNRNYAQKQGRVMTTDTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGSDIVMTQSPSLPVTPTGEPASISCRSSQSLLHSHVGYNY LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGGTDTFTLKISRVEAEDVGYVYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY ISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGTAVVTVQEPSTLTVSPGGTFTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGCTKLTVLGGGSGRQFVTGTFGGGLYPANGHHHHH</p>

596.	CH19_6-A7xI2C6-CH-FcB-LY	SNRWFGGKTLTVLGGGSGRQFVTGTFGGGLYPANGHHHHH QRECTGHFGLHPCNCGGGGSGVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGINPYTGKTNYAQKQGRVTMTTDTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQTLTVTVSSGGGGGGGGGSDIVMTQSPLSLPTPGEPAISICRSSQSLLSHVGYN LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVPDRFSGSGGTDTTLKISRVEAEDVGYYCMQALQTP FTFGPGTKVEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFNSY ISYWAYWGQTLTVTVSSGGGGGGGGGSGTQVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWFGGKTLTVLGGGSGRQFVTGTFGGGLYPANGHHHHH QRECTGHFGLHPCNCGGGGSGVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGINPYTGKTNYAQKQGRVTMTTDTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQTLTVTVSSGGGGGGGGGSDIVMTQSPLSLPTPGEPAISICRSSQSLLSHVGYN LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVPDRFSGSGGTDTTLKISRVEAEDVGYYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFNSY ISYWAYWGQTLTVTVSSGGGGGGGGGSGTQVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWFGGKTLTVLGGGSGRQFVTGTFGGGLYPANGHHHHH QRECTGHFGLHPCNCGGGGSGVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGINPYTGKTNYAQKQGRVTMTTDTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQTLTVTVSSGGGGGGGGGSDIVMTQSPLSLPTPGEPAISICRSSQSLLSHVGYN LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVPDRFSGSGGTDTTLKISRVEAEDVGYYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFNSY ISYWAYWGQTLTVTVSSGGGGGGGGGSGTQVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWFGGKTLTVLGGGSGRQFVTGTFGGGLYPANGHHHHH QRECTGHFGLHPCNCGGGGSGVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGINPYTGKTNYAQKQGRVTMTTDTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGGFDY WGQTLTVTVSSGGGGGGGGGSDIVMTQSPLSLPTPGEPAISICRSSQSLLSHVGYN LDWYLQKPGQSPQLLIYLGSRASGVPDRFSGSGGTDTTLKISRVEAEDVGYYCMQALQTP FTFGPGTKVDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFNSY ISYWAYWGQTLTVTVSSGGGGGGGGGSGTQVVTQEPSTLTVSPGGTTLTCGSSSTGAVTS GNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWFGGKTLTVLGGGSGRQFVTGTFGGGLYPANGHHHHH QRECTGHFGLHPCNCGGGGSGVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTYYGISWVRQAPG QGLEWMGINPYTGKTNYAQKQGRVTMTTDTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAREFYDST GYDYSTPGDYWGQTLTVTVSSGGGGGGGGGSDIQTQSPSSLSASVGDRTITCQASQ DISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPFRFSGSGGTDTFTTSSLPEDIAIYYCQQ YDNLPTFGQGTREIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAP
597.	CH19_6-G8xI2C6-CH-FcB-LY	
598.	CH19_6-F9xI2C6-CH-FcB-LY	
599.	CH19_0-C11xI2C6-CH-FcB-LY	



		GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNF GNSYISYWAYWGQTLTVSSGGGGGGGGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSSTG AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYY VLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGSGQRFVTGHFGLYPANGHHHHH
600.	CH19_8-F6xI2C6-CH-FcB- LY	QRFCTGHFGLHPCNCGGGGQVLVESGGVQVQGRSLRLSCVASGFTFRNYAMHWVRQAPG KGLEWVAVISYSGNNKYASSVKGRFTISRDNKNTLYQLNSLRAEDTAVYYCAREFYDST GYDYSTPGDYWGQTLTVSSGGGGGGGGGGGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ SISYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASSLQSGVPSRFSGSGGTEFTLTISLQAEADVAYYCQQ YYSTPLTFGGGTVKDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQA PGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGN FGNSYISYWAYWGQTLTVSSGGGGGGGGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYY CVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGSGQRFVTGHFGLYPANGHHHHH
601.	CH19_0-G9xI2C6-CH-FcB- LY	QRFCTGHFGLHPCNCGGGGQVLVESGGVQVQGRSLRLSCAASGFTFRNYAMHWVRQAPG KGLEWVAGISYSGTNKYASSVKGRFTISRDNKNTLYQLNSLRAEDTAVYYCAREFYDST GYDYSTPGDYWGQTLTVSSGGGGGGGGGGGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQ DISYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETVPSRFSGSGGTEFTLTISLQPEDIAYYCQQ YDNLPLTFGGGTVKDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQA PGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGN FGNSYISYWAYWGQTLTVSSGGGGGGGGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYY CVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGSGQRFVTGHFGLYPANGHHHHH
602.	CH19_1-E11xI2C6-CH- FcB-LY	QRFCTGHFGLHPCNCGGGGQVLVESGGVQVQGRSLRLSCVASGFTFRNYAMHWVRQAPG KGLEWVAVISYSGNNKYASSVKGRFTISRDNKNTLYQLNSLRAEDTAVYYCAREFYDST GYDYSTPGNYWGQTLTVSSGGGGGGGGGGGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQ DISYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETVPSRFSGSGGTEFTLTISLQPEDIAYYCQQ YVNLPLTFGGGTVKDIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQA PGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGN FGNSYISYWAYWGQTLTVSSGGGGGGGGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTTLTTCGSST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSGVQPEDEAEYY CVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGSGQRFVTGHFGLYPANGHHHHH
603.	CH19_0-F5xI2C6-CH-FcB- LY	QRFCTGHFGLHPCNCGGGGQVLVESGGVQVQGRSLRLSCAASGFTFSSYGMQWVRQAPG KGLEWVAIVISYSGNNKYASSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSLRAEDTAVYYCARDGYPIFY

10

20

30

40



		LWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSQRFCCTGHFGGLHPCNCGGGSGGSRDWDVDFVFGGGTPVG GHHHHH
607.	CH19_2G6_302xI2C6-LH- FcB-LH-156	QRFVTGHFGGLHPANGGGGGSQVLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSYGMHWWRQAPG KLEWVAFIWYDGSNKYYADSVKDRFTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARRAGIIGT IGYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGGGGGSSYELTQPPSVSPGQTASITCSGDRLLG EKYTSWYQQRPQSPLLIYQDTKRPSGIPERFSGNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAW SSTVVFGGGKLTVLSSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWWRQAPG KLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFG NSYISYWAYWGQGTTLTVSSGGGGGGGGGSGQTVTQEPSTVSPGGTTLTTCGSSTGA VTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLGSGVQPEDEAEYYCV LWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSQRFTVGHFGGLHPANGGGGSGGSRDWDVDFVFGGGTPVG GHHHHH
608.	CH19_2G6_302xI2C6-LY- FcB-LH-156	QRFVTGHFGGLYPANGGGGGSQVLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSYGMHWWRQAPG KLEWVAFIWYDGSNKYYADSVKDRFTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARRAGIIGT IGYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGGGGGSSYELTQPPSVSPGQTASITCSGDRLLG EKYTSWYQQRPQSPLLIYQDTKRPSGIPERFSGNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAW SSTVVFGGGKLTVLSSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWWRQAPG KLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFG NSYISYWAYWGQGTTLTVSSGGGGGGGGGSGQTVTQEPSTVSPGGTTLTTCGSSTGA VTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLGSGVQPEDEAEYYCV LWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSQRFTVGHFGGLHPANGGGGSGGSRDWDVDFVFGGGTPVG GHHHHH
609.	アルブミン結合ペプチド	RDWDFVFGGGTPVGG
610.	ヒトCD3 ε 細胞外ドメイン	QDGNHEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPPQYPGSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDEDLHLSL KEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCNMEMD
611.	ヒトカドヘリン-19	MNCYLLRFLMGLIPLWPCLGATENSQTKKVKQPVRSRLRVKRGWVNQFFVPEEMTTSHHIGQLRSLDNGNNS FQYKLLGAGAGSTFIIDERTGDIYAIQKLDREERSLYILRAQVIDIATGRAVEPESEFVIKVSNDINDNEPKFLDEP YEAIVPEMSPEGLVIOVTASDADDPSSGNARLLYSLQQQPYFSVEPTTVIRISSKMDRELQDEYWWIIQAKD MIGQPGALSGTTSVLIKLSDVNDNKPFIKESLYRLTVSEAPTGSTIGTMAYNDIGENAEMDYSIEEDDSQTFD IITNTHETQEGIVILKKKVDFEHQNHYGIRAKVKNHHVPEQLMKYHTEASTTFIKIQVEDVDEPPFLLPYVFEV EETPQGSFVGVWSATDPDNRKSPIRYSITRSKVNINDNGTITTSNSLDREISAWYNLSITATEKYNIEQISSIPL YVQVLNINDHAPEFSQYYETVVCENAGSQVIQTIASVDRDESIEEHFFYNLSVEDTNNSSFTIIDNQDNTAVIL TNRTGFNLQEEPVFYISILIAADNGIPSLTSTNTLTIHVCDGDSGSTQTCYQYELVLSMGFKTEVIAILICIMII FGFIFLTGLKQRRKQILFPEKSEDFRENIFQYDDEGGGEEDTEAFDIAELRSSTIMRERKTRKTTSAEIRSLYRQ

10

20

30

40

		SLQVGPDSAI FRKFI LKLEEEANTDPCAPPFDSLQTYAFEGTGS LAGSLSSIESAVSDQDES YDYLNEIGPFRKRL ACMFGSAVQSN
612.	カニクイザルカドヘリ ン-19 カニクイザル	MNCYLLLPFMIGIPLIWPCLGATENSQTKKVQPVGSHLRVKRGWVNQFFVPEEMNTTSHHVGRLSRDLNNGNNS FQYKLLGAGAGSTFIIDERTGDIYAEKLDREERSLYILRAQVIDITTRGRAVEPESEFVIKVS DINDNEPKFLDEP YEAI VPEMSPEGTLVIQVTASDADDPSSGNARLLYSLLQGQPYFSVEPTTGVI RISSKMDRELQDEYWWIIQAKD MIGQPALSGTTSVLIKLSDVNDNKPIFKESLYRLTVSESAPTGTSIGTIMAYDNDIGENAEMDYSIEEDDSQTFD IITNHTQEGIVILKKKVNFEHQNHYGIRAKVKNHHVDEQLMKYHTEASTTFIKIQVEDVDEPPLFLLPYIIFEIF EETPQGSFVGWVSATDPDNRKSPIRYSITRSKVNIDDNGTITTTNSLDREISAWYNLSITATEKYNIEQISSIPV YVQVLNINDHAPEFSQYYESVCENAGSGQVIQTI SAVDRDESIEEHFFYNLSVEDTNSSTFTIIDNQDNTAVIL TNRTGFNLQEEPIFYISILIADNGIPSLTSTNTLTIHVCDCCDDSGSTQTCQYQELMLSMGFKTEVIIAILICIMVI FGFIFLTGLKQRRKQILFPEKSEDFRENIFRYDDEGGGEEDTEAFDVAALRSSTIMRERKTRKTTSAEIRSLYRQ SLQVGPDSAI FRKFI LKLEEEADTDPCAPPFDSLQTYAFEGTGS LAGSLSSIESAVSDQDES YDYLNEIGPFRKRL ACMFGSAVQSN

SEQ ID NO	名称	形式	配列
613.	CD33_E11xI2C6-LFcBY	VH CDR1	NYGMN
614.	CD33_E11xI2C6-LFcBY	VH CDR2	WINTYGTGEPTYADKFQG
615.	CD33_E11xI2C6-LFcBY	VH CDR3	WSWSDGYVYVFDY
616.	CD33_E11xI2C6-LFcBY	VL CDR1	KSSQSVLDSSTNKNSLA
617.	CD33_E11xI2C6-LFcBY	VL CDR2	WASTRES
618.	CD33_E11xI2C6-LFcBY	VL CDR3	QQSAHFPIIT
619.	CD33_E11xI2C6-LFcBY	VH	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVCKASGYTFITNYGMNWKQAPGQGLEWMGWINTYTG EPTYAD KFQGRVTMTTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWSWS DGYVYVFDYWGQGTSTVTVSS
620.	CD33_E11xI2C6-LFcBY	VL	DIVMTQSPDLSLT VSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNSLA WYQQKPGQPPKLLLSWASTRES GIPDRFSGSGSGTDFTLTITDSPQPEDSATYCYCQSAHFPIITFGQGT RLEIK

621.	CD33_E11xI2C6-LFcBY	scFv	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKCASGYFTFTNYGMNWVKQAPGQGLEWMGWINTYTGEPYAD KFQGRVTMTTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYCARWSWSDGYVYFDYWGQGTSTVTVSSGG GGSGGGSGGGSDIVMTQSPDSTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNLSAWYQQKPGQP PKLLLSWASTRESGIPDRFSGSGGTDFLTIDSPQPEDSATYYCQQSAHFPIITFGGQTRLE IK
622.	CD33_E11xI2C6-LFcBY	二重特異性 分子	QRFVTGFGGLYPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGESVKVSKCASGYFTFTNYGMNWVKQAP GQGLEWMGWINTYTGEPYADKFQGRVTMTTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYCARWSWSD GYVYFDYWGQGTSTVTVSSGGGGGGGGSDIVMTQSPDSTVSLGERTTINCKSSQS VLDSSTNKNLSAWYQQKPGQPPLKLLLSWASTRESGIPDRFSGSGGTDFLTIDSPQPEDSA TYCQQSAHFPIITFGGQTRLEIKSGGGGSEVLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA MNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAV YYCVRHGNFNSYISYWAYWGQGTSLTVSSGGGGGGGGSTVVTQEPSTVSPGGT VTLTGGSSTGAVTSGNYPNVVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGSQRCTGHFGGLHPCNGHHHHH
623.	CD33_E11_CCxI2C6- _LfBY	VH CDR1	NYGMN
624.	CD33_E11_CCxI2C6- _LfBY	VH CDR2	WINTYTGEPYADKFQG
625.	CD33_E11_CCxI2C6- _LfBY	VH CDR3	WSWSDGYVYFDY
626.	CD33_E11_CCxI2C6- _LfBY	VL CDR1	KSSQSVLDSSTNKNLSA
627.	CD33_E11_CCxI2C6- _LfBY	VL CDR2	WASTRES
628.	CD33_E11_CCxI2C6- _LfBY	VL CDR3	QQSAHFPIIT
629.	CD33_E11_CCxI2C6- _LfBY	VH	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKCASGYFTFTNYGMNWVKQAPGQGLEWMGWINTYTGEPYAD KFQGRVTMTTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYCARWSWSDGYVYFDYWGQGTSTVTVSS
630.	CD33_E11_CCxI2C6- _LfBY	VL	DIVMTQSPDSTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNLSAWYQQKPGQPPLKLLLSWASTRES GIPDRFSGSGGTDFLTIDSPQPEDSATYYCQQSAHFPIITFGGQTRLEIK

631.	CD33_E11_CCxI2C6- _LFeBY	scFv	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKCASGYFTFTNYGMNVWKQAPGQCLEWMGWINTYTGEPTYAD KFQGRVTMTTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYCARWSWSDGYVYFDYWGQGTSTVTVSSGG GGSGGGSGGGSDIVMTQSPDSTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNLSAWYQQKPGQP PKLLLSWASTRESGIPDRFSGSGGTDFLTIDSPQPEDSATYYCQQSAHFPIITFGCGTRLE IK
632.	CD33_E11_CCxI2C6- _LFeBY	二重特異性 分子	QRFVTGHFGGLYPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGESVKVSKCASGYFTFTNYGMNVWKQAP GQCLEWMGWINTYTGEPTYADKFQGRVTMTTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYCARWSWSD GYVYFDYWGQGTSTVTVSSGGGGGGGGSDIVMTQSPDSTVSLGERTTINCKSSQS VLDSSTNKNLSAWYQQKPGQPPLKLLLSWASTRESGIPDRFSGSGGTDFLTIDSPQPEDSA TYCQQSAHFPIITFGCGTRLEIKSGGGGSEVLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA MNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTSLTVTVSSGGGGGGGGSTVVTQEPSTLTVSPGGT VTLTGGSSTGAVTSGNYPNVVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGTTKLTVLGGGSQRCTGHFGGLHPCNGHHHHH
633.	CD33_E11xI2C6-CH- FcB-LY	VH CDR1	NYGMN
634.	CD33_E11xI2C6-CH- FcB-LY	VH CDR2	WINTYTGEPTYADKFQG
635.	CD33_E11xI2C6-CH- FcB-LY	VH CDR3	WSWSDGYVYFDY
636.	CD33_E11xI2C6-CH- FcB-LY	VL CDR1	KSSQSVLDSSTNKNLSA
637.	CD33_E11xI2C6-CH- FcB-LY	VL CDR2	WASTRES
638.	CD33_E11xI2C6-CH- FcB-LY	VL CDR3	QQSAHFPIIT
639.	CD33_E11xI2C6-CH- FcB-LY	VH	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKCASGYFTFTNYGMNVWKQAPGQCLEWMGWINTYTGEPTYAD KFQGRVTMTTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYCARWSWSDGYVYFDYWGQGTSTVTVSS
640.	CD33_E11xI2C6-CH- FcB-LY	VL	DIVMTQSPDSTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNLSAWYQQKPGQPPLKLLLSWASTRES GIPDRFSGSGGTDFLTIDSPQPEDSATYYCQQSAHFPIITFGCGTRLEIK

641.	CD33_E11xI2C6-CH- FcB-LY	scFv	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKCASGYFTFTNYGMNWVKQAPGQGLEWMGWINTYTGEPYAD KFQGRVTMTTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYCARWSWSDGYVYFDYWGQGTSTVTVSSGG GGSGGGSGGGSDIVMTQSPDLSLTVSLGERTTINCKSSQSVLSDSTNKNLSLAWYQQKPGQP PKLLLSWASTRESGIPDRFSGSGGTDFLTIDSPQPEDSATYYCQQSAHFPIITFGGQTRLE IK
642.	CD33_E11xI2C6-CH- FcB-LY	二重特異性 分子	QRFCTGHFGGLHPCNNGGGGSQVLVQSGAEVKKPGESVKVSKCASGYFTFTNYGMNWVKQAP GQGLEWMGWINTYTGEPYADKFQGRVTMTTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYCARWSWSD GYVYFDYWGQGTSTVTVSSGGGGSGGGSDIVMTQSPDLSLTVSLGERTTINCKSSQS VLDSTNKNLSLAWYQQKPGQPPLKLLLSWASTRESGIPDRFSGSGGTDFLTIDSPQPEDSA TYCQQSAHFPIITFGGQTRLEIKSGGGGSEVLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA MNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTSLTVTVSSGGGGSGGGSTVVTQEPSSLTVSPGGT VTLTGGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLIGGKAAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGSQRFTVGHFGGLYPANGHHHHH
643.	CD33_E11_CCxI2C6- CH-FcB-LY	VH CDR1	NYGMN
644.	CD33_E11_CCxI2C6- CH-FcB-LY	VH CDR2	WINTYTGEPYADKFQG
645.	CD33_E11_CCxI2C6- CH-FcB-LY	VH CDR3	WSWSDGYVYFDY
646.	CD33_E11_CCxI2C6- CH-FcB-LY	VL CDR1	KSSQSVLSDSTNKNLSA
647.	CD33_E11_CCxI2C6- CH-FcB-LY	VL CDR2	WASTRES
648.	CD33_E11_CCxI2C6- CH-FcB-LY	VL CDR3	QQSAHFPIIT
649.	CD33_E11_CCxI2C6- CH-FcB-LY	VH	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKCASGYFTFTNYGMNWVKQAPGQGLEWMGWINTYTGEPYAD KFQGRVTMTTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYCARWSWSDGYVYFDYWGQGTSTVTVSS
650.	CD33_E11_CCxI2C6- CH-FcB-LY	VL	DIVMTQSPDLSLTVSLGERTTINCKSSQSVLSDSTNKNLSLAWYQQKPGQPPLKLLLSWASTRES GIPDRFSGSGGTDFLTIDSPQPEDSATYYCQQSAHFPIITFGGQTRLEIK

651.	CD33_E11_CCxI2C6- CH-FeB-LY	scFv	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKCASGYFTFTNYGMNVWKQAPGQCLEWMGWINTYTGEPTYAD KFQGRVTMTTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYCARWSWSDGYVYFDYWGQGTSTVTVSSGG GGSGGGSGGGSDIVMTQSPDSTVSLGERTTINCKSSQSVLSDSTNKNLAWYQQKPGQP PKLLLSWASTRESGIPDRFSGSGGTDFLTIDSPQPEDSATYYCQQSAHFPIITFGCGTRLE IK
652.	CD33_E11_CCxI2C6- CH-FeB-LY	二重特異性 分子	QRFGTGHFGLHPCNNGGGGSQVLVQSGAEVKKPGESVKVSKCASGYFTFTNYGMNVWKQAP GQCLEWMGWINTYTGEPTYADKFQGRVTMTTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYCARWSWSD GYVYFDYWGQGTSTVTVSSGGGGGGGGSDIVMTQSPDSTVSLGERTTINCKSSQS VLDSSTNKNLAWYQQKPGQPPLKLLLSWASTRESGIPDRFSGSGGTDFLTIDSPQPEDSA TYCQQSAHFPIITFGCGTRLEIKSGGGGSEVLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA MNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAV YYCVRHGNFNSYISYWAYWGQGTSLTVSSGGGGGGGGSTVVTQEPSTLTVSPGGT VTLTGGSSTGAVTSGNYPNVVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGTTKLTVLGGGSQRFTVGHFGGLYPANGHHHHH
653.	CD33_E11xI2C6- LFcBY-156	VH CDR1	NYGMN
654.	CD33_E11xI2C6- LFcBY-156	VH CDR2	WINTYTGEPTYADKFGQ
655.	CD33_E11xI2C6- LFcBY-156	VH CDR3	WSWSDGYVYFDY
656.	CD33_E11xI2C6- LFcBY-156	VL CDR1	KSSQSVLSDSTNKNLSA
657.	CD33_E11xI2C6- LFcBY-156	VL CDR2	WASTRES
658.	CD33_E11xI2C6- LFcBY-156	VL CDR3	QQSAHFPIIT
659.	CD33_E11xI2C6- LFcBY-156	VH	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKCASGYFTFTNYGMNVWKQAPGQCLEWMGWINTYTGEPTYAD KFQGRVTMTTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYCARWSWSDGYVYFDYWGQGTSTVTVSS
660.	CD33_E11xI2C6- LFcBY-156	VL	DIVMTQSPDSTVSLGERTTINCKSSQSVLSDSTNKNLAWYQQKPGQPPLKLLLSWASTRES GIPDRFSGSGGTDFLTIDSPQPEDSATYYCQQSAHFPIITFGCGTRLEIK

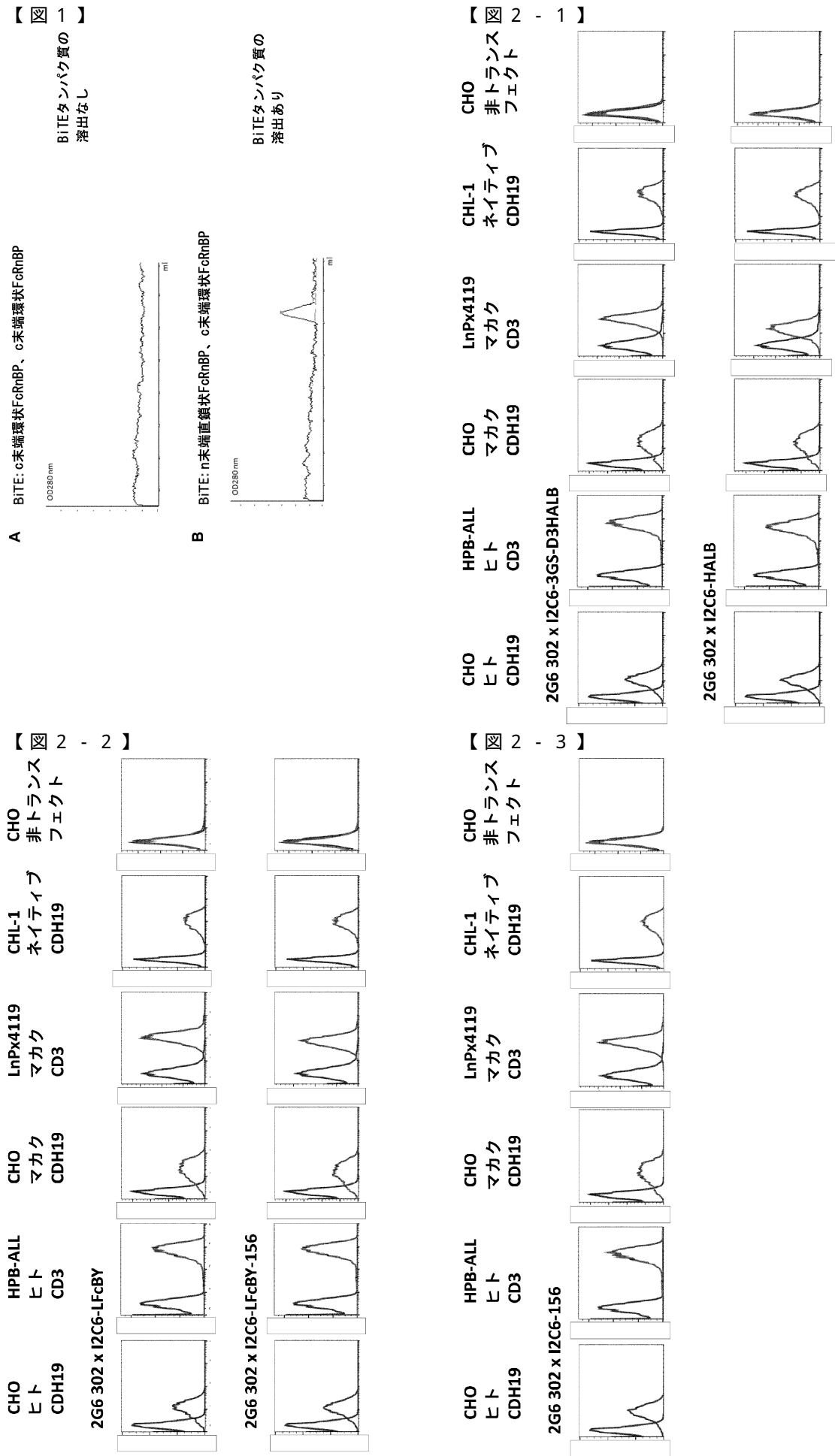


661.	CD33_E11xI2C6-LFcBY-156	scFv	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKCASGYFTFTNYGMNWVKQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYADKFQGRVTMTTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYCARWSWSDGYVYFDYWGQGSTVTVSSGGGSGGGSGGSDIVMTQSPDLSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNSLAWYQQKPGQP PKLLLSWASTRESGIPDRFSGSGGTDFTLTIDSPQPEDSATYYCQQSAHFPIITFGQGTREIK
662.	CD33_E11xI2C6-LFcBY-156	二重特異性分子	QRFVTGHFGGLYPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGESVKVSKCASGYFTFTNYGMNWVKQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYADKFQGRVTMTTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYCARWSWSDGYVYFDYWGQGSTVTVSSGGGGSGGGSDIVMTQSPDLSLTVSLGERTTINCKSSQS VLDSSSTNKNSLAWYQQKPGQP PKLLLSWASTRESGIPDRFSGSGGTDFTLTIDSPQPEDSATYYCQQSAHFPIITFGQGTREIKSGGGGSEVLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA MNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNILKTEDTAV YYCVRHGNFNSYISYWAYWGQGTSLTVSSGGGGSGGGSTVVTQEPSSLTVSPGGT VTILTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGKAAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGLTVLGGGSGRQFCTGHFGGLHPCNCGGGGGSGGSRD WDFDVFGGGTPVGGHHHHH
663.	CD33_E11_CCxI2C6-LFcBY-156	VH CDR1	NYGMN
664.	CD33_E11_CCxI2C6-LFcBY-156	VH CDR2	WINTYTGEPTYADKFQG
665.	CD33_E11_CCxI2C6-LFcBY-156	VH CDR3	WSWSDGYVYFDY
666.	CD33_E11_CCxI2C6-LFcBY-156	VL CDR1	KSSQSVLDSSTNKNSLA
667.	CD33_E11_CCxI2C6-LFcBY-156	VL CDR2	WASTRES
668.	CD33_E11_CCxI2C6-LFcBY-156	VL CDR3	QQSAHFPIIT
669.	CD33_E11_CCxI2C6-LFcBY-156	VH	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKCASGYFTFTNYGMNWVKQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYADKFQGRVTMTTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYCARWSWSDGYVYFDYWGQGSTVTVSS
670.	CD33_E11_CCxI2C6-LFcBY-156	VL	DIVMTQSPDLSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNSLAWYQQKPGQP PKLLLSWASTRES GIPDRFSGSGGTDFTLTIDSPQPEDSATYYCQQSAHFPIITFGCGTRLEIK

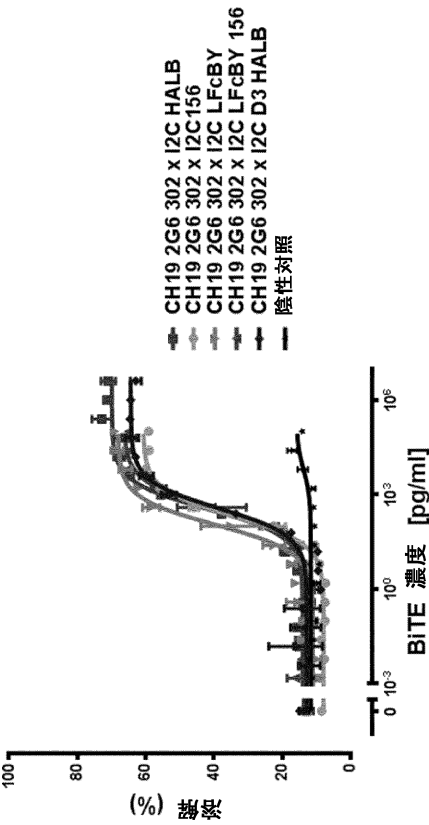
671.	CD33_E11_CCxI2C6-LFcBY-156	scFv	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKCASGYFTFTNYGMNVWKQAPGQCLEWMGWINTYTGEPTYADKFQGRVTMTTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWSWSDGYVYFDYWGQGSTVTVSSGGGSGGGSGGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNSLAWYQQKPGQP PKLLLSWASTRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTIDSPQPEDSATYYCQQSAHFPIITFGCGTRLEIK
672.	CD33_E11_CCxI2C6-LFcBY-156	二重特異性分子	QRFVTGHFGGLYPANGGGGSQVLVQSGAEVKKPGESVKVSKCASGYFTFTNYGMNVWKQAPGQCLEWMGWINTYTGEPTYADKFQGRVTMTTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWSWSDGYVYFDYWGQGSTVTVSSGGSGGGSGGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQS VLDSSSTNKNSLAWYQQKPGQP PKLLLSWASTRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTIDSPQPEDSATYYCQQSAHFPIITFGCGTRLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA MNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNILKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGSGGGSGGSGQTVVTQEPSSLTVSPGGT VTLTGSGSSTGAVTSGNYPNVVQKPGQAPRG LIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKAAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGG TKLTVLGGGSGRQFCTGHFGGLHPCNCGGGSGGGSRD WDFDVFEGGTPVGGHHHHH
673.	CD33_E11xI2C6-CH-FcB-LY-156	VH CDR1	NYGMN
674.	CD33_E11xI2C6-CH-FcB-LY-156	VH CDR2	WINTYTGEPTYADKFQG
675.	CD33_E11xI2C6-CH-FcB-LY-156	VH CDR3	WSWSDGYVYFDY
676.	CD33_E11xI2C6-CH-FcB-LY-156	VL CDR1	KSSQSVLDSSTNKNSLA
677.	CD33_E11xI2C6-CH-FcB-LY-156	VL CDR2	WASTRES
678.	CD33_E11xI2C6-CH-FcB-LY-156	VL CDR3	QQSAHFPIIT
679.	CD33_E11xI2C6-CH-FcB-LY-156	VH	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKCASGYFTFTNYGMNVWKQAPGQCLEWMGWINTYTGEPTYADKFQGRVTMTTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWSWSDGYVYFDYWGQGSTVTVSS
680.	CD33_E11xI2C6-CH-FcB-LY-156	VL	DIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNSLAWYQQKPGQP PKLLLSWASTRES GIPDRFSGSGSGTDFTLTIDSPQPEDSATYYCQQSAHFPIITFGCGTRLEIK

681.	CD33_E11xI2C6-CH- FeB-LY-156	scFv	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKCASGYFTFTNYGMNVWKQAPGQGLEWMGWINTYTGEPYAD KFQGRVTMTTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWSWSDGYVYFDYWGQGTSTVTVSSGG GGSGGGSGGGSDIVMTQSPDLSLTSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNLSLAWYQQKPGQP PKLLLSWASTRESGIPDRFSGSGGTDFLTIDSPQPEDSATYYCQQSAHFPIITFGQGTRE IK
682.	CD33_E11xI2C6-CH- FeB-LY-156	二重特異性 分子	QRFCTGFGGLHPCNCGGGGSQVLVQSGAEVKKPGESVKVSKCASGYFTFTNYGMNVWKQAP GQGLEWMGWINTYTGEPYADKFQGRVTMTTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWSWSD GYVYFDYWGQGTSTVTVSSGGGGGGGGSDIVMTQSPDLSLTSLGERTTINCKSSQS VLDSSTNKNLSLAWYQQKPGQPPLKLLLSWASTRESGIPDRFSGSGGTDFLTIDSPQPEDSA TYYCQQSAHFPIITFGQGTREIKSGGGGSEVLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA MNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNILKTEDTAV YYCVRHGNFNSYISYWAYWGQGTSLTVTVSSGGGGGGGGSTVVTQEPSSLTVSPGGT VTLTGGSSTGAVTSGNYPNVVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGKKAALTLSG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGKLTIVLGGGSGRQFVTHFGGLYPANGGGGGGGGSRD WDFDVFGGGTPVGGHHHHH
683.	CD33_E11_CCxI2C6- CH-FeB-LY-156	VH CDR1	NYGMN
684.	CD33_E11_CCxI2C6- CH-FeB-LY-156	VH CDR2	WINTYTGEPYADKFQG
685.	CD33_E11_CCxI2C6- CH-FeB-LY-156	VH CDR3	WSWSDGYVYFDY
686.	CD33_E11_CCxI2C6- CH-FeB-LY-156	VL CDR1	KSSQSVLDSSTNKNLSA
687.	CD33_E11_CCxI2C6- CH-FeB-LY-156	VL CDR2	WASTRES
688.	CD33_E11_CCxI2C6- CH-FeB-LY-156	VL CDR3	QQSAHFPIIT
689.	CD33_E11_CCxI2C6- CH-FeB-LY-156	VH	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKCASGYFTFTNYGMNVWKQAPGQGLEWMGWINTYTGEPYAD KFQGRVTMTTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWSWSDGYVYFDYWGQGTSTVTVSS
690.	CD33_E11_CCxI2C6- CH-FeB-LY-156	VL	DIVMTQSPDLSLTSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNLSLAWYQQKPGQPPLKLLLSWASTRES GIPDRFSGSGGTDFLTIDSPQPEDSATYYCQQSAHFPIITFGCGTRLEIK

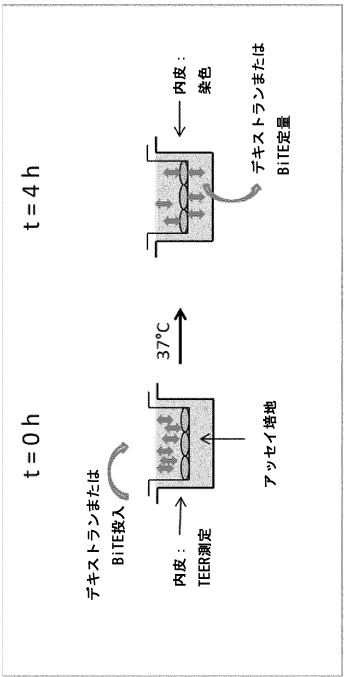
691.	CD33_E11_CCxI2C6- CH-FeB-LY-156	scFv	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKCASGYFTFTNYGMNVVKQAPGQCLEWMGWINTYTGEPTYAD KFQGRVTMTTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWSWSDGYVYFDYWGQGTSTVTVSSGG GGSGGGSGGGSDIVMTQSPDSSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNSLAWYQQKPGQP PKLLLSWASTRESGIPDRFSGSGGTDFTLTIDSPQPEDSATYYCQQSAHFPITTFGCGTRLE IK
692.	CD33_E11_CCxI2C6- CH-FeB-LY-156	二重特異性 分子	QRFCTGHFGGLHPCNNGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKCASGYFTFTNYGMNVVKQAP GQCLEWMGWINTYTGEPTYADKFQGRVTMTTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWSWSD GYVYFDYWGQGTSTVTVSSGGGGSGGGSDIVMTQSPDSSLTVSLGERTTINCKSSQS VLDSSTNKNSLAWYQQKPGQPPLLLSWASTRESGIPDRFSGSGGTDFTLTIDSPQPEDSA TYYCQQSAHFPITTFGCGTRLEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA MNWVRQAPCGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAV YYCVRHGNFNSYISYWAYWGQGTSLVTVSSGGGGSGGGSGQTVVVTQEPSLTVSPGGT VTILTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGKAAALTISG VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGSGRQFVTHFGGLYPANGGGGGSGGGSRD WDFDVFGGGTPVGGHHHHHH



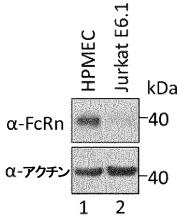
【 図 3 】



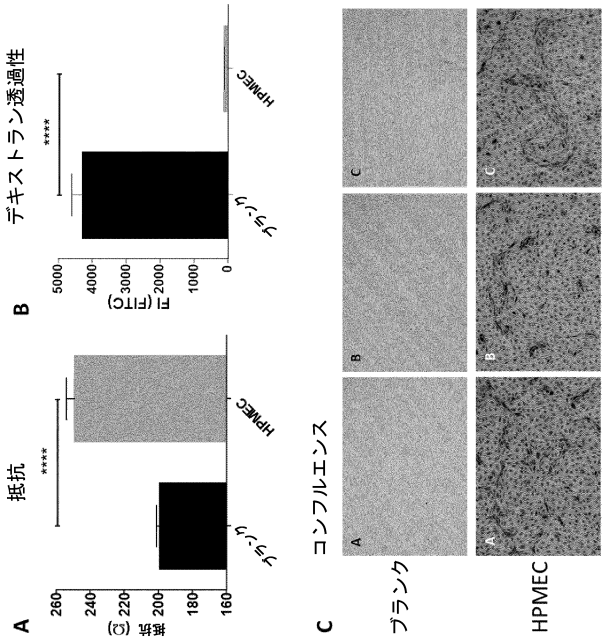
【 図 5 】



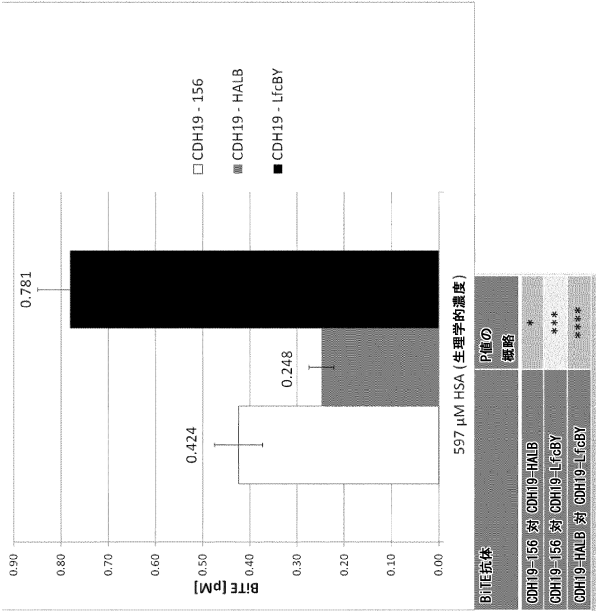
【 図 4 】



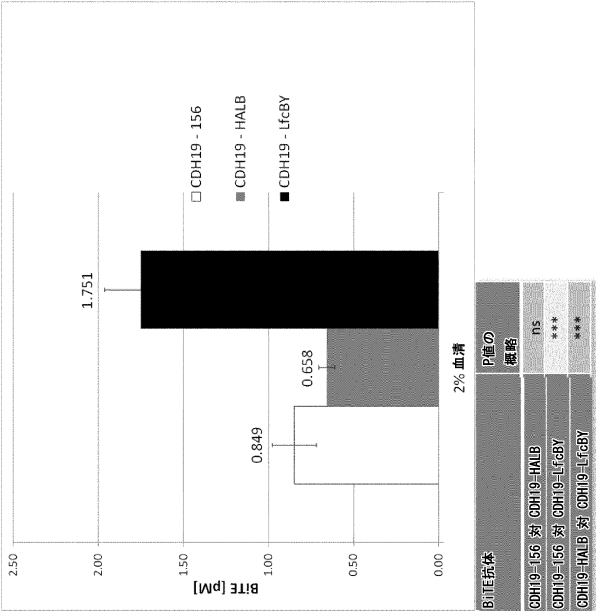
【 図 6 】



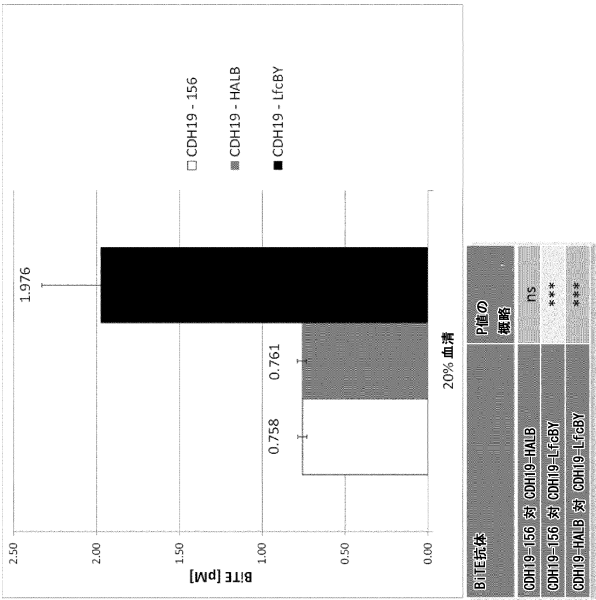
【図 7】



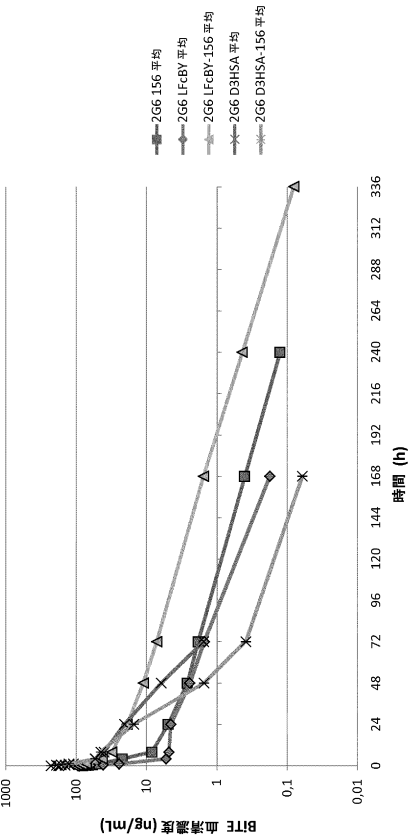
【図 8】



【図 9】

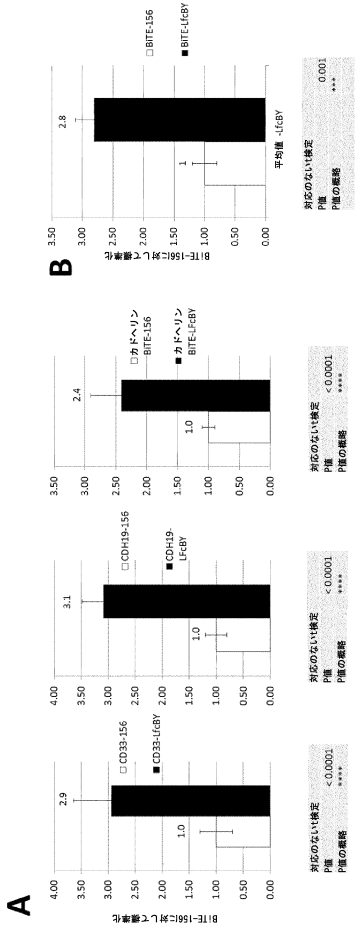


【図 10】

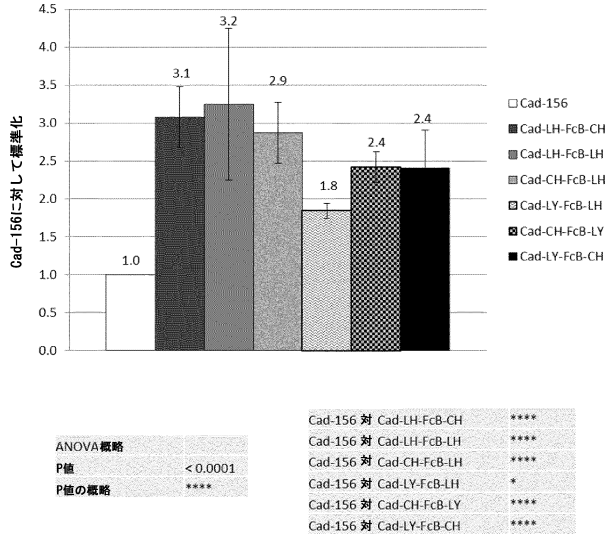


BITE	用量 ( $\mu$ g/kg)	AUC <sub>inf</sub> (ng $\cdot$ h/mL)	V <sub>ss</sub> (mL/kg)	CL (mL/h/kg)	MRT (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
2G6 156 平均	6	568	446	11.3	42.3	44.3
2G6 LfCBY 平均	6	366	594	16.1	39.8	31.2
2G6 LfCBY-156 平均*	6	1796	193	4.3	48.7	40.3
2G6 D3HSA 平均	6	1383	80.7	4.9	18.1	13.5
2G6 D3HSA-156 平均*	6	1216	58.9	5.2	12.3	17.3

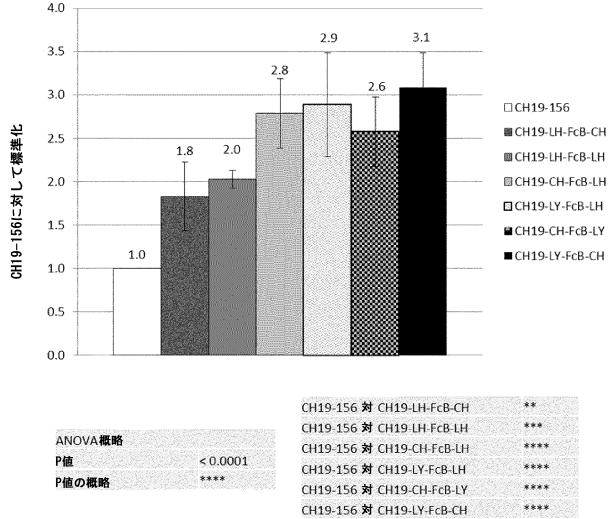
【図 1 1】



【図 1 3】



【図 1 2】





【配列表】

0006698065000001.app

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
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 P	21/08	(2006.01)	C 1 2 P 21/08
A 6 1 K	35/76	(2015.01)	A 6 1 K 35/76
A 6 1 K	48/00	(2006.01)	A 6 1 K 48/00
A 6 1 K	35/12	(2015.01)	A 6 1 K 35/12
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P	31/12	(2006.01)	A 6 1 P 31/12
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P 37/02
A 6 1 K	39/395	(2006.01)	A 6 1 K 39/395 D
			A 6 1 K 39/395 N

- (74)代理人 100142929  
弁理士 井上 隆一
- (74)代理人 100148699  
弁理士 佐藤 利光
- (74)代理人 100128048  
弁理士 新見 浩一
- (74)代理人 100129506  
弁理士 小林 智彦
- (74)代理人 100205707  
弁理士 小寺 秀紀
- (74)代理人 100114340  
弁理士 大関 雅人
- (74)代理人 100114889  
弁理士 五十嵐 義弘
- (74)代理人 100121072  
弁理士 川本 和弥
- (72)発明者 クファー ベーター  
ドイツ連邦共和国 8 1 4 7 7 ミュンヘン シュタッフエルゼーシュトラッセ 2 アムゲン  
リサーチ (ミュンヘン) ゲーエムベーハー内
- (72)発明者 ホフマン パトリック  
ドイツ連邦共和国 8 1 4 7 7 ミュンヘン シュタッフエルゼーシュトラッセ 2 アムゲン  
リサーチ (ミュンヘン) ゲーエムベーハー内
- (72)発明者 ムンツ マルクス  
ドイツ連邦共和国 8 1 4 7 7 ミュンヘン シュタッフエルゼーシュトラッセ 2 アムゲン  
リサーチ (ミュンヘン) ゲーエムベーハー内
- (72)発明者 クリンガー マティアス  
ドイツ連邦共和国 8 1 4 7 7 ミュンヘン シュタッフエルゼーシュトラッセ 2 アムゲン  
リサーチ (ミュンヘン) ゲーエムベーハー内
- (72)発明者 ドブファー エレーヌ - パシュパティ  
ドイツ連邦共和国 8 1 4 7 7 ミュンヘン シュタッフエルゼーシュトラッセ 2 アムゲン  
リサーチ (ミュンヘン) ゲーエムベーハー内
- (72)発明者 ナールヴォルト エリーザベト  
ドイツ連邦共和国 8 1 4 7 7 ミュンヘン シュタッフエルゼーシュトラッセ 2 アムゲン  
リサーチ (ミュンヘン) ゲーエムベーハー内

審査官 西村 亜希子

- (56)参考文献 特表2008-521411(JP,A)  
特表2010-524435(JP,A)  
特表2011-516603(JP,A)  
PNAS, 2012年, Vol.109, pp.16095-16100  
ANTICANCER RESEARCH, 2007年, Vol.27, pp.3441-3449

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C12N 15/  
C07K 16/  
C07K 19/  
CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS(STN)  
UniProt/GeneSeq  
PubMed