

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2022年11月17日(17.11.2022)



(10) 国際公開番号

WO 2022/239820 A1

(51) 国際特許分類:

C12N 15/13 (2006.01) A61P 37/06 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01) C07K 16/28 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2022/020011

(22) 国際出願日: 2022年5月12日(12.05.2022)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願 2021-081913 2021年5月13日(13.05.2021) JP
特願 2021-086534 2021年5月21日(21.05.2021) JP

(71) 出願人: 公益財団法人神戸医療産業都市推進機構 (FOUNDATION FOR BIOMEDICAL RESEARCH AND INNOVATION AT KOBE) [JP/JP]; 〒6500047 兵

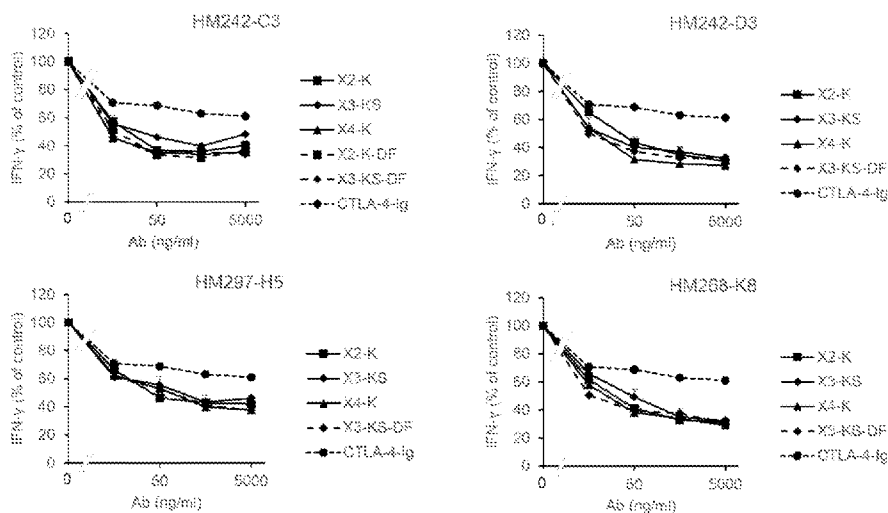
庫県神戸市中央区港島南町六丁目3番地の7 Hyogo (JP). 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所(NATIONAL INSTITUTES OF BIOMEDICAL INNOVATION, HEALTH AND NUTRITION) [JP/JP]; 〒5670085 大阪府茨木市彩都あさぎ七丁目6番8号 Osaka (JP). Meiji Seika ファルマ株式会社 (MEIJI SEIKA PHARMA CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1048002 東京都中央区京橋二丁目4番16号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 本庶 佑(HONJO, Tasuku); 〒6500047 兵庫県神戸市中央区港島南町六丁目3番地の7 公益財団法人神戸医療産業都市推進機構内 Hyogo (JP). 太田 明夫(OHTA, Akio); 〒6500047 兵庫県神戸市中央区港島南町六丁目3番地の7 公益財団法人神戸医療産業都市推進機構内 Hyogo (JP). 但馬 正樹(TAJIMA, Masaki); 〒6500047

(54) Title: ANTI-HUMAN PD-1 AGONIST ANTIBODY FOR TREATING OR PREVENTING INFLAMMATORY DISEASES, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING SAME

(54) 発明の名称: 炎症性疾患を治療又は予防するための抗ヒトPD-1アゴニスト抗体及びこれを含有する医薬組成物

【図19】



(57) Abstract: The present invention pertains to a search for conditions necessary for an antibody against human PD-1 to possess an agonist activity, establishing of an agonist antibody optimized on the basis of such necessary conditions, and application of said agonist antibody as a drug for human inflammatory diseases. An agonist antibody against human PD-1 or a functional fragment thereof according to the present invention is characterized in that the antibody or the functional fragment thereof binds to domain #7, of human PD-1, represented by SEQ ID: 9.

兵庫県神戸市中央区港島南町六丁目3番地の
7 公益財団法人神戸医療産業都市推進機構内
Hyogo (JP). 鎌田 春彦(KAMADA, Haruhiko);
〒5670085 大阪府茨木市彩都あさぎ七丁目6
番8号 国立研究開発法人医薬基盤・健康・
栄養研究所内 Osaka (JP). 永田 諭志(NAGATA,
Satoshi); 〒5670085 大阪府茨木市彩都あさぎ
七丁目6番8号 国立研究開発法人医薬基盤
・健康・栄養研究所内 Osaka (JP). 鈴木 健介
(SUZUKI, Kensuke); 〒1048002 東京都中央区
京橋二丁目4番16号 M e i j i S e i k
a ファルマ株式会社内 Tokyo (JP). 福島 崇恵
(FUKUSHIMA, Takayoshi); 〒2500852 神奈川
県小田原市栢山788 M e i j i S e i k
a ファルマ株式会社内 Kanagawa (JP). 徳丸 陽
介(TOKUMARU, Yosuke); 〒1048002 東京都中
央区京橋二丁目4番16号 M e i j i S e
i k a ファルマ株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 間山 世津子, 外(MAYAMA, Setsuko et
al.); 〒2210835 神奈川県横浜市神奈川区鶴屋町
3丁目30番の1 農機会展館4階 Kanagawa (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保
護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP,
KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE,
PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保
護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS,
MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,
TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ,
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,
LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS,
SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告(条約第21条(3))
- 明細書の別個の部分として表した配列リスト
(規則5.2(a))

(57) 要約: ヒトPD-1に対する抗体がアゴニスト活性を持つために必要な条件の探索、及びその
必要条件に基づき最適化されたアゴニスト抗体を確立し、ヒト炎症性疾患の治療薬として応用
する。ヒトPD-1に対するアゴニスト抗体又はその機能的断片であって、配列番号9で表される、
ヒトPD-1の#7領域に結合することを特徴とする抗体又はその機能的断片。

明 細 書

発明の名称：

炎症性疾患を治療又は予防するための抗ヒトPD-1アゴニスト抗体及びこれを含む医薬組成物

技術分野

[0001] 本発明は、炎症性疾患を治療又は予防するためのPD-1アゴニスト含有医薬組成物に関する。

背景技術

[0002] 免疫反応には、その不適切な制御が疾病に結びつく側面がある。生体内に侵入した細菌、ウイルスなどの病原体に対する免疫応答が不十分であった場合は感染症を招き、逆に自己の組織に対する有害な免疫反応が成立した場合は自己免疫疾患が発症する。このような病的状態に陥ることを防ぎ、効果的にそのシステムを運用するために、免疫系には免疫細胞の機能を活性化させて免疫反応を促進するメカニズムと、逆に機能を抑制して免疫反応を低減するメカニズムの両方が備わっている。不十分あるいは過剰な免疫反応に由来する疾患は、これら内因性の制御メカニズムにおける障害も一因となっていると考えられる。

[0003] その端的な事例は、近年になって急速に現実化したがんに対する免疫治療である。従前の「免疫療法」とは一線を画すこの新しい治療法に登場するCTLA-4、PD-1といった分子は、免疫チェックポイントとも呼ばれる内因性の免疫抑制メカニズムの一種であり、同種の免疫抑制メカニズムの中でもそのインパクトが特に顕著なものである。がんという病態は、駆逐されるべきであったがん細胞という存在が、がん細胞に対する免疫反応の不十分さをもって増殖してしまったと見ることもできる。この不十分の原因として判明したのが、がん組織の内部が各種の免疫抑制メカニズムで満たされている事実であり、これはすなわち生体にもともと備わっている免疫抑制メカニズムの積極利用によってがん組織は免疫細胞からの攻撃を回避していることを意味する。

このような免疫抑制メカニズムの代表的存在であるCTLA-4、PD-1をブロックすることによって、それまで抑圧されていた抗腫瘍免疫が活性化に転じ、実際に治療効果を示している事実が、これら内因性の免疫制御メカニズムが非常に大きな影響力を有すること、免疫反応におけるアンバランスを是正することによって疾患治療に結びつける上で重要な標的となることを示している。

[0004] 内因性の免疫抑制メカニズムの欠くことのできない重要性は、これらのうちの一つが欠けても炎症反応が格段に強力なものとなって現れることから示されている。例えば、PD-1を欠損したマウスでは各種の炎症性疾患の自然発症が起こることが示されている（非特許文献1：Okazaki et al. Nat. Immunol., 2013）。また、過剰な免疫反応に由来する炎症性の有害反応が、PD-1阻害剤によるがん治療の際にも一定の割合で観察されている（非特許文献2：Young et al. Cancer Immunol. Res., 2018）。これらの事実は、がん組織において積極利用されていた免疫抑制メカニズムは、本来は体内の正常組織を過剰な炎症反応から守るための生理的なフィードバック機構であることを示している。重要なことに、抗PD-1抗体に代表される医薬品ががん治療に際して示した作用は、PD-1の機能を制御することによって免疫反応の強弱の調節が可能であることを示唆している。

先行技術文献

非特許文献

[0005] 非特許文献1：Okazaki T, Chikuma S, Iwai Y, Fagarasan S, Honjo T. A rheostat for immune responses: the unique properties of PD-1 and their advantages for clinical application. Nat. Immunol. 14:1212-8 (2013).
非特許文献2：Young A, Quandt Z, Bluestone JA. The Balancing Act between Cancer Immunity and Autoimmunity in Response to Immunotherapy. Cancer Immunol. Res. 6:1445-1452 (2018).

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 以上の背景で示されるように免疫応答を強化する必要があったがん治療の場合は免疫抑制メカニズムを阻害する薬剤が用いられたが、炎症性疾患の治療には不必要に亢進した免疫反応を抑制しなければならないため、免疫抑制メカニズムを積極的に刺激する真逆のアプローチが必要である。PD-1は活性化したT細胞などの免疫細胞に発現し、抗原認識時に相手方の細胞表面にPD-L1、PD-L2といったリガンド分子が発現している場合には、これらとの相互作用によって免疫細胞の活性化シグナルを妨げるという作用メカニズムが知られている。PD-1自体が免疫抑制性のシグナルを誘導する性質を持っているということは、これを人為的に刺激することができれば炎症性疾患の治療に結びつく可能性がある。がん治療に用いられている抗PD-1抗体はリガンド分子との結合を阻害することで（結果的に）免疫機能を亢進させるものであるが、積極的な免疫抑制のためにはPD-1に結合することによってPD-1の機能を誘導できるようなPD-1アゴニストが有力である。

[0007] 本発明は、ヒトPD-1に対する抗体がアゴニスト活性を持つために必要な条件の探索、及びその必要条件に基づき最適化されたアゴニスト抗体を確立し、ヒト炎症性疾患の治療薬として応用することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0008] 免疫反応が過剰に亢進することが原因となって引き起こされる炎症性疾患は数多く、それらのほとんどにおいて、より有効な新しい治療法が求められている。本発明者らは免疫制御分子であるPD-1を標的とし、PD-1の免疫抑制活性を誘導する抗ヒトPD-1抗体を多数見出し、このアゴニスト活性によってヒトにおける炎症性疾患を予防又は治療しうる抗体を見出した。これら抗体のヒトPD-1への結合領域について検討し、抗体が示す活性がその結合領域により変化することを見出した。さらに、抗PD-1抗体のアゴニスト活性の発揮にはFc受容体への結合が必要であることを見出し、ヒトにおける免疫抑制にはより高いFc受容体親和性が必要であることを見出した。また、抗PD-1アゴニスト抗体にADCC活性を付与することで、PD-1を発現する活性化免疫細胞を

除去でき、更に望ましい免疫抑制活性が獲得されることを見出した。

[0009] 本発明は、これらの知見に基づいて、完成されたものであり、その要旨は以下のとおりである。

(1) ヒトPD-1に対するアゴニスト抗体又はその機能的断片であって、配列番号9で表される、ヒトPD-1の#7領域に結合することを特徴とする抗体又はその機能的断片。

(2) (1) に記載の抗体又はその機能的断片であって、以下の(A)～(D)：

(A) 配列番号17によって表されるアミノ酸配列中のCDR1、CDR2及びCDR3を含む抗体重鎖可変領域配列と、配列番号34によって表されるアミノ酸配列のCDR1、CDR2及びCDR3を含む抗体軽鎖可変領域配列

(B) 配列番号22によって表されるアミノ酸配列中のCDR1、CDR2及びCDR3を含む抗体重鎖可変領域配列と、配列番号38によって表されるアミノ酸配列のCDR1、CDR2及びCDR3を含む抗体軽鎖可変領域配列

(C) 配列番号28によって表されるアミノ酸配列中のCDR1、CDR2及びCDR3を含む抗体重鎖可変領域配列と、配列番号42によって表されるアミノ酸配列のCDR1、CDR2及びCDR3を含む抗体軽鎖可変領域配列

(D) 配列番号33によって表されるアミノ酸配列中のCDR1、CDR2及びCDR3を含む抗体重鎖可変領域配列と、配列番号46によって表されるアミノ酸配列のCDR1、CDR2及びCDR3を含む抗体軽鎖可変領域配列

のいずれかを有する抗体又はその機能的断片。

(3) (1) に記載の抗体又はその機能的断片であって、以下の(A)～(D)：

(A) 配列番号：345の相補性決定領域(CDR) 1、配列番号：346のCDR 2、及び配列番号：347のCDR 3を含む抗体重鎖可変領域、並びに配列番号：348のCDR1、配列番号：349のCDR 2、及び配列番号：350のCDR 3を含む、抗体軽鎖可変領域

(B) 配列番号：351のCDR1、配列番号：352のCDR 2、及び配列番号：353のC

DR 3を含む抗体重鎖可変領域、並びに配列番号：354のCDR1、配列番号：355のCDR 2、及び配列番号：356のCDR 3を含む、抗体軽鎖可変領域

(C) 配列番号：357のCDR1、配列番号：358のCDR 2、及び配列番号：359のCDR 3を含む抗体重鎖可変領域、並びに配列番号：360のCDR1、配列番号：361のCDR 2、及び配列番号：362のCDR 3を含む、抗体軽鎖可変領域

(D) 配列番号：363のCDR1、配列番号：364のCDR 2、及び配列番号：365のCDR 3を含む抗体重鎖可変領域、並びに配列番号：366のCDR1、配列番号：367のCDR 2、及び配列番号：368のCDR 3を含む、抗体軽鎖可変領域のいずれかを有する抗体又はその機能的断片。

(4) (1)～(3)に記載の抗体又はその機能的断片であって、抗体可変領域が、ヒト抗体フレームワーク又はヒト化抗体フレームワークを含む、抗体又はその機能的断片。

(5) (1)に記載の抗体又はその機能的断片であって、以下の(A)～(D)：

(A) 配列番号20によって表されるアミノ酸配列の抗体重鎖可変領域及び配列番号37によって表されるアミノ酸配列の抗体軽鎖可変領域

(B) 配列番号21によって表されるアミノ酸配列の抗体重鎖可変領域及び配列番号37によって表されるアミノ酸配列の抗体軽鎖可変領域

(C) 配列番号26によって表されるアミノ酸配列の抗体重鎖可変領域及び配列番号40によって表されるアミノ酸配列の抗体軽鎖可変領域

(D) 配列番号30によって表されるアミノ酸配列の抗体重鎖可変領域及び配列番号44によって表されるアミノ酸配列の抗体軽鎖可変領域

のいずれかを有する抗体又はその機能的断片。

(6) (1)～(5)に記載の抗体又はその機能的断片であって、抗体重鎖定常領域及び抗体軽鎖定常領域がヒト抗体由来のアミノ酸配列を含む、抗体又はその機能的断片。

(7) (1)～(5)に記載の抗体又はその機能的断片であって、抗体重鎖定常領域はヒトIgGの抗体重鎖定常領域である、抗体又はその機

能的断片。

(8) (7) に記載の抗体又はその機能的断片であって、前記ヒト IgG の抗体重鎖定常領域はヒト IgG1 の抗体重鎖定常領域である、抗体又はその機能的断片。

(9) (1) ~ (8) に記載の抗体又はその機能的断片であって、抗体軽鎖定常領域はヒト Igκ の抗体軽鎖定常領域である、抗体又はその機能的断片。

(10) (1) ~ (9) に記載の抗体又はその機能的断片であって、さらにヒトFcγRIIA、ヒトFcγRIIB、ヒトFcγRIIIAいずれか1以上の受容体に対する親和性が向上したことを特徴とする抗体又はその機能的断片。

(11) (1) ~ (9) に記載の抗体又はその機能的断片であって、さらにヒトFcγRIIBに対する親和性が向上したことを特徴とする抗体又はその機能的断片。

(12) (1) ~ (9) 又は (11) に記載の抗体又はその機能的断片であって、さらにヒトFcγRIIIAに対する親和性が向上したことを特徴とする抗体又はその機能的断片。

(13) ヒトFcγRIIBへの親和性の向上が、表面プラズモン共鳴技術を使用したFc受容体結合親和性測定試験において、ヒトIgG1-K322AのFc領域を有する参照抗体と比べて、1.5倍以上であり、好ましくは2.0倍以上であり、さらに好ましくは2.5倍以上である、(11) 又は (12) に記載の抗体又はその機能的断片。

(14) ヒトFcγRIIBへの親和性の向上が、フローサイトメーターによるヒトFc受容体発現細胞株に対する結合性測定試験において、ヒトIgG1-K322AのFc領域を有する参照抗体と比べて、2倍以上であり、好ましくは5倍以上であり、さらに好ましくは20倍以上である、(11) ~ (13) に記載の抗体又はその機能的断片。

(15) ヒトFcγRIIIAへの親和性の向上が、表面プラズモン共鳴技術を使用

したFc受容体結合親和性測定試験において、ヒトIgG1-K322AのFc領域を有する参照抗体と比べて、1.5倍以上であり、好ましくは2.0倍以上であり、さらに好ましくは2.5倍以上であり最も好ましくは4倍以上である、(12)又は(13)に記載の抗体又はその機能的断片。

(16) ヒトFc γ RIIIAへの親和性の向上が、フローサイトメーターによるFc受容体結合親和性測定試験において、ヒトIgG1-K322AのFc領域を有する参照抗体と比べて、1.5倍以上であり、好ましくは2.0倍以上であり、さらに好ましくは4.0倍以上であり最も好ましくは5倍以上である、(12)～(15)に記載の抗体又はその機能的断片。

(17) 改変されたヒトIgGのFc領域を有し、ヒトIgGのFc領域の改変により、前記受容体に対する親和性が向上した(10)～(16)のいずれかに記載の抗体又はその機能的断片。

(18) 改変されたヒトIgG1又はヒトIgG4のFc領域を有し、ヒトIgG1又はヒトIgG4のFc領域の改変により、前記受容体に対する親和性が向上した(10)～(16)のいずれかに記載の抗体又はその機能的断片。

(19) ヒトIgG1のFc領域のアミノ酸配列中において233位、234位、236位、237位、238位、239位、267位、268位、271位、296位、323位、326位、328位、330位及び332位(EUナンバリングによる。)のいずれかのアミノ酸が改変された(10)～(18)に記載の抗体又はその機能的断片。

(20) 前記アミノ酸の改変が、G236D/H268D、S239D/H268D、S239D/H268D/L328Y/I332E、G236D/H268D/K322A、S239D/H268D/K322A、S239D/S267G/H268D/K322A、G236D/H268D/E293A/K322A、S239D/H268D/K322A/L328Y/I332E、S239D/H268D/E293A/K322A、S239D/S267G/H268D/K322A/L328Y、S239D/S267G/H268D/K322A/I332E、S239D/H268D/K322A/L328Y、S239D/H268D/K322A/I332E、S239D/S267G/H268D/K322A/L328Y/I332E、E233D/G237D/P238D/H268D/P271G/A330R、S267E/L328Fのいずれかの組み合わせである、(19)に記載の抗体又はその機能的断片。

(21) ヒトIgG4のFc領域のアミノ酸配列中において236位、239位、268位、

328位、332位（EUナンバリングによる。）のいずれかのアミノ酸が改変された（１０）～（１８）に記載の抗体又はその機能的断片。

（２２）前記アミノ酸の改変が、S228P/G236D/Q268D、S228P/S239D/Q268D又はS228P/S239D/Q268D/L328Y/I332Eのいずれかの組み合わせである、（２１）に記載の抗体又はその機能的断片。

（２３）（１０）に記載の抗体又はその機能的断片であって、以下の（Ａ）～（Ｄ）：

（Ａ）配列番号245によって表されるアミノ酸配列の抗体重鎖配列及び配列番号247によって表されるアミノ酸配列の抗体軽鎖配列

（Ｂ）配列番号277によって表されるアミノ酸配列の抗体重鎖配列及び配列番号279によって表されるアミノ酸配列の抗体軽鎖配列

（Ｃ）配列番号285によって表されるアミノ酸配列の抗体重鎖配列及び配列番号287によって表されるアミノ酸配列の抗体軽鎖配列

（Ｄ）配列番号289によって表されるアミノ酸配列の抗体重鎖配列及び配列番号291によって表されるアミノ酸配列の抗体軽鎖配列

のいずれかからなる抗体又はその機能的断片。

（２４）「脱フコース体」である（１２）～（２３）のいずれかに記載の抗体又はその機能的断片。

（２５）（１）～（２４）のいずれか一項に記載の抗体又はその機能的断片をコードする、単離された核酸。

（２６）（２５）に記載の核酸を含むベクター。

（２７）（２５）に記載の核酸を含む、宿主細胞。

（２８）（２６）に記載のベクターを含む、宿主細胞。

（２９）（２７）又は（２８）に記載の宿主細胞を培養する段階を含む、抗体又はその機能的断片を産生する方法。

（３０）（１）～（２４）のいずれかに記載の抗体又はその機能的断片と、薬学的に許容される担体とを含有する医薬組成物。

発明の効果

[0010] 本発明により、炎症性疾患を治療又は予防することが可能となる。

本明細書は、本願の優先権の基礎である日本国特許出願、特願2021 - 81913及び特願2021 - 86534の明細書および／または図面に記載される内容を包含する。

図面の簡単な説明

[0011] [図1]PD-1刺激による、T細胞のサイトカイン産生抑制活性評価システム。(A) ヒトPD-1 (hPD-1) を発現させたD011.10 T細胞ハイブリドーマとIIA1.6 B細胞リンパ腫細胞を用いた評価システムの模式図。D011.10 T細胞ハイブリドーマはIIA1.6細胞のMHC class II分子 (I-A^d) によって提示されたOVA₃₂₃₋₃₃₉ペプチドに反応して活性化するが、PD-1に対する刺激が起こると活性化が抑制される。(B)IIA1.6細胞上のPD-L1との相互作用が起こると、ヒトPD-1を発現させたD011.10 T細胞ハイブリドーマからのIL-2産生は抑制された。PD-1又はPD-L1が発現されていない場合はIL-2の抑制は観察されない。(C)ヒトPD-1に対するブロッキング抗体であるEH12.2H7を評価システムに加えると、PD-L1による抑制作用が解除される。この評価システムにより、PD-1依存的な免疫調節活性の検出が可能である。

[図2]ヒト及びマウスのPD-1の配列と、新規抗ヒトPD-1抗体群の結合特性を検討するためのPD-1の領域を示すための模式図。(A)1から8までの数字で示す領域はヒトPD-1分子表面を構成する代表的な領域を表す。これらの領域の一つを対応するマウスPD-1のアミノ酸配列に置換したものを作成し、抗ヒトPD-1抗体の結合能が低下した場合に、当該領域をその抗体が結合する領域であると定義した。さらに、ヒトPD-1のアミノ酸一残基だけを変異させた点変異体、マウスPD-1の一部のみをヒトPD-1のアミノ酸配列に置換したものについても抗体の結合を検討した。(B)ヒトPD-1とマウスPD-1の配列比較。枠線で囲まれた部分が図2Aの1から8の領域となる。

[図3]抗ヒトPD-1抗体のアゴニスト活性評価。(A)ヒトPD-1を発現させたD011.10 T細胞ハイブリドーマと、PD-L1を発現せず マウスFcγRIIBを発現させたIIA1.6 B細胞リンパ腫細胞を組み合わせた評価システムの模式図。IL-2産生の

抑制活性を指標として抗ヒトPD-1抗体のスクリーニングを行った。(B)評価の結果、活性の高いものから低いものまで含め、免疫抑制作用を有するクローンが30種ほど得られた。グラフは、これら抗ヒトPD-1抗体のうち、免疫抑制活性を有するクローンのみを示している。

[図4]抗ヒトPD-1アゴニスト抗体の活性比較。免疫抑制活性を有することが見出された抗ヒトPD-1抗体のうち比較的高活性のものを選択し、IC50を求めた。それぞれ(A)#6,7群(#6及び#7領域に結合する抗体群)、(B)#7群(#7領域のみに結合する抗体群)、(C)#6,8群(#6及び#8領域に結合する抗体群)のうち、代表的な抗体を示す。(D)(A)-(C)に示した抗体のIC50値。マウスにヒトPD-1を免疫して作成された新規抗体はもとより、アゴニスト活性を有することが判明した市販抗体(J116、MIH4)も全てマウスIgGである。これらによる抗体濃度依存的なIL-2産生の抑制曲線に基づき、IL-2産生が全くない状態を0%として50%抑制に達する濃度を求めた。

[図5AB]抗ヒトPD-1抗体の活性と結合部位の相関。(A)アゴニスト活性を示した抗体は#6及び#8領域、#6及び#7領域又は#7領域への結合特性を示し、この特徴はブロッキング活性を示す抗体とは全く異なっている。#6,7群は#1領域への結合性の違いに関わらず全ての抗体がアゴニスト活性を示した。(B)ヒトPD-1分子の細胞外領域を示したモデル。このモデルにおいて、ヒトPD-1分子は上端で細胞膜貫通部に接続している。抗ヒトPD-1アゴニスト抗体の結合部位となる#6、#7及び#8領域はヒトPD-1の膜近傍部分に存在する。一方、抗PD-1ブロッキング抗体の結合と関連する部位は細胞膜から離れた位置に局在する。アミノ酸残基Arg143は、#6領域と#7領域に挟まれた部分に位置すると推定される。

[図5CD]抗ヒトPD-1抗体の活性と結合部位の相関。(C)結合特性の解析例。抗ヒトPD-1抗体の結合能は、細胞に強制発現させたPD-1分子(野生型あるいは点変異体及び置換体)に対する結合を、蛍光標識抗IgG抗体を用いたフローサイトメトリーで評価した。縦軸はPD-1と共発現させたGFPの蛍光強度で、PD-1の発現量に比例する。横軸は結合した抗ヒトPD-1抗体の量を示す。上から野

生型ヒトPD-1、ヒトPD-1のR143A点変異体、マウスPD-1-ヒト#7領域置換体（マウスPD-1の#7領域をヒトPD-1の#7領域のアミノ酸配列に置換したマウスPD-1置換体：Mouse PD-1（hu38-48））を発現する細胞を用いた時の結果を示した。取得された新規抗ヒトPD-1抗体の1つであるHM268は野生型ヒトPD-1にもR143A点変異体にもほぼ同程度結合するのに対し、公知抗体の1つである949のR143A点変異体に対する結合は大幅に低下した。(D) 抗ヒトPD-1抗体を抗体の結合に対するヒトPD-1の結合領域の違いに基づき分類した。ニボルマブのようなPD-1ブロッキング抗体を含む公知の抗体群とは結合領域の異なる新規抗ヒトPD-1抗体群が得られた。その抗体群は、#7領域を置換すると結合しなくなるもの、又は#7領域もしくは#6領域の何れかの置換で結合が起こらないものであり、これらはそれぞれ#7領域が結合に重要であるもの（#7 only／#7群）、#6領域と#7領域の両方が結合に重要である抗体群（#6 and 7／#6, 7群）として区別される。#7 onlyの抗体群には949、J116など公知の抗体も含まれるが、本発明の抗体がR143A、R143VのようなヒトPD-1 Arg143の点変異体やマウスPD-1-ヒト#7領域置換体（Mouse PD-1（hu38-48））に対する結合能を保持した一方で、公知抗体はこれら点変異体及び置換体に対する結合能が著しく低下した。また、#6 and 7の抗体の中には、#1領域を置換すると結合が起こらなくなるもの（HM292、HM297、HM330、HM624）、#1領域を置換すると結合が低下するもの（HM698、HM634、HM643）、あるいは#1領域を置換しても結合を維持したもの（HM647、HM654）があったが、これら抗体群は、#6領域及び#7領域への結合という共通の性質によって特徴づけられ、公知抗体と区別される。この結果は、本発明の新規抗ヒトPD-1抗体は、公知抗体とは異なる結合パターンを有することを示している。

[図6]マウスにおけるアレルギー性喘息の誘導と抗ヒトPD-1アゴニスト抗体の抗炎症作用。(A)アレルギー性喘息の誘導方法と抗体投与のスケジュールを示した図。ヒトPD-1ノックインマウスをチリダニ抗原（HDM）で感作させ、一週間後から同じ抗原を経鼻投与することによってアレルギー性喘息を誘導した。連日のHDM経鼻投与を開始して7日後に、気管支肺胞洗浄液を回収すること

で肺胞内への炎症性細胞の浸潤を検討した。(B-D)アレルギー性喘息の誘導によって、浸潤した炎症性細胞(B)の総数が増加し、中でも好酸球(C)、CD4⁺ T細胞(D)がその大部分を占めていた。しかし、この炎症モデルに対して予防的に抗ヒトPD-1アゴニスト抗体の投与を行うと肺胞内への好酸球、CD4⁺ T細胞の浸潤を抑制した。さらに、治療的な効果を観察するために肺組織中での炎症誘導3日後にHM266を一度だけ投与した場合(HM266 (x1))においても、炎症性細胞の肺胞内への浸潤の抑制が認められた。

[図7]アレルギー性喘息に対する抗ヒトPD-1アゴニスト抗体の抗炎症作用とTh2型免疫反応の抑制。図6と同様のスケジュールでアレルギー性喘息を誘導し、気管支肺胞洗浄液及び肺組織の回収を行った。肺胞内(A)又は肺組織中(B)に浸潤したCD4⁺ T細胞からのサイトカイン産生を細胞内染色によって検討したところ、HM266を4回投与した群(HM266 (x4))においてIL-4、IL-5、IL-10及びIL-13産生細胞の減少が観察された。また、チリダニ抗原特異的なIgEの血中濃度(C)もHM266投与によって有意に減少した。同様の傾向が、肺での炎症誘導開始3日後にHM266を一度だけ投与した場合(HM266 (x1))においても認められ、抗ヒトPD-1アゴニスト抗体のアレルギー性疾患治療への有用性が示唆された。

[図8]マウスにおける実験的脳脊髄炎(EAE)の誘導と抗ヒトPD-1アゴニスト抗体の抗炎症作用。ミエリン蛋白(MOG)由来ペプチド35-55(MOG₃₅₋₅₅ ペプチド)を免疫して13日後の野生型マウスから脾臓とリンパ節を採取し、CD4⁺ T細胞画分を得た。このCD4⁺ T細胞をMOG₃₅₋₅₅ ペプチド、IL-23存在下で培養し、同時にレトロウイルスベクターを用いてヒトPD-1を過剰発現させた。5日間培養後に細胞を回収し、新たな野生型マウスに移入することでEAEを誘導した。細胞移入後1週間程度で発症しEAEスコアが上昇したが、このモデルに予防的にHM266を投与することで、症状の有意な改善が認められた。以上の結果から、抗ヒトPD-1アゴニスト抗体の自己免疫疾患治療への有用性が示唆された。

[図9]マウスにおける大腸炎の誘導と抗ヒトPD-1アゴニスト抗体の抗炎症作用。ヒトPD-1ノックインマウス由来のCD25-CD4⁺ T細胞をRAG2 ノックアウトマウス

スに移入することで、T細胞依存的な大腸炎を誘導した。(A)細胞移入4週間後から顕著な体重減少がみられたが、HM266の投与によって体重減少が有意に改善された。(B-D)移入後8週目に回収した大腸の解析では、コントロールに比べ、大腸長の短縮及び粘膜固有層に浸潤したCD4⁺ T細胞のIFN- γ 又はIL-17陽性率が有意に低下した。以上より抗ヒトPD-1アゴニスト抗体の炎症性腸疾患治療への応用可能性が示唆された。

[図10AB]マウスにおける急性移植片対宿主病 (GVHD) の誘導と抗ヒトPD-1アゴニスト抗体の抗炎症作用。C57BL/6ヒトPD-1ノックインマウス (ドナー) 由来の脾臓細胞をBDF1マウス (レシピエント) に移入することで急性GVHDを誘導した。GVHDの誘導により、体重減少及び末梢血中でのドナー細胞の増加やドナーT細胞上でのPD-1誘導が見られた。この炎症モデルに対して予防的にHM266、HM242、HM297及びHM268の投与をそれぞれ行くと、いずれの投与でも体重減少やドナー細胞増加が顕著に抑制された。

[図10CDEF]マウスにおける急性GVHDの誘導と抗ヒトPD-1アゴニスト抗体の抗炎症作用。C57BL/6ヒトPD-1ノックインマウス (ドナー) 由来の脾臓細胞をBDF1マウス (レシピエント) に移入することで急性GVHDを誘導した。この炎症モデルに対して予防的にHM266、HM242、HM297及びHM268の投与をそれぞれ行くと、誘導2週間後の脾臓中や肝臓中のドナー細胞率(C-D)、ドナー由来CD8⁺細胞率(E-F)も有意に抑制された。以上より抗ヒトPD-1アゴニスト抗体の炎症性疾患治療への応用可能性が示唆された。

[図11ABCD]マウスにおける慢性GVHD/ループス様症状の誘導と抗ヒトPD-1アゴニスト抗体の抗炎症作用。C57BL/6ヒトPD-1ノックインマウス (ドナー) 由来の脾臓細胞からCD8⁺細胞を除去した後、BDF1マウス (レシピエント) に移入することで慢性GVHD/ループス様症状を誘導した。細胞移入後、レシピエント脾臓中でドナー由来Tfh細胞(A)やレシピエント由来胚中心B細胞(B)、クラススイッチB細胞(C)、形質細胞(D)の顕著な増加が確認された。この炎症モデルに対して予防的にHM266の投与を行うと、すべての項目の増加が抑制された。

「-」はドナー細胞を移入していないレシピエントマウスを表す。

[図11E]マウスにおける慢性GVHD/ループス様症状の誘導と抗ヒトPD-1アゴニスト抗体の抗炎症作用。C57BL/6ヒトPD-1ノックインマウス（ドナー）由来の脾臓細胞からCD8⁺細胞を除去した後、BDF1マウス（レシピエント）に移入することで慢性GVHD/ループス様症状を誘導した。細胞移入後、血中で抗dsDNA抗体の顕著な増加が確認された。この炎症モデルに対して予防的にHM266の投与を行うと、血中抗dsDNA抗体の増加が抑制された。以上より抗ヒトPD-1アゴニスト抗体の、自己抗体産生の見られる炎症性疾患治療への応用可能性が示唆された。

[図12]抗ヒトPD-1アゴニスト抗体のヒトFc領域のキメラ化と生物活性・物性プロファイル試験。得られた抗ヒトPD-1アゴニスト抗体の中から活性の高いものを選択し、マウス由来であるFab領域とヒトIgG1-K322AのFc領域とを有するキメラ抗体（ヒトFcキメラ抗体）を作製した。(A)ヒトFc領域を用いたため、ヒトFc γ RIIB発現細胞株を用いてアゴニスト活性を評価した。(B)ヒトFcキメラ抗体のアゴニスト活性と物性評価。「SDS-PAGE」と記載された欄において、○は異常なバンドが検出されなかった抗体、×は重鎖のみの二量体など異常なバンドが検出された抗体を示す。クローンによって差が見られ、特にHM242、HM268及びHM297が高いアゴニスト活性及び良好な物性プロファイルを示した。

[図13]抗ヒトPD-1アゴニスト抗体のヒト化と生物活性・物性プロファイル試験。ヒト化した(A)HM242、(B)HM297、(C)HM268のアゴニスト活性を示し、物性プロファイルは表1-3に示した。また表1-3において、% Identical with human sequence（＝ヒト化率）とは、CDRを除く抗体の配列とヒト生殖細胞系列由来の抗体の配列とを比較した時の相同性（%）を意味する。ヒト化によりアゴニスト活性や安定性が低下する抗体もあった中で、高いアゴニスト活性を維持し良好な物性プロファイルを示す複数の抗体（HM242-C3、HM242-D3、HM297-H5及びHM268-K8）が得られた。

[図14]ヒト初代培養細胞を用いた評価系におけるヒト化抗ヒトPD-1アゴニスト抗体の作用。ヒト化したFab領域及びヒトIgG1-K322AのFc領域を有するヒト

化抗ヒトPD-1アゴニスト抗体が、ヒト初代培養細胞のみで構成される評価系にてT細胞抑制作用を示すか検討した。ヒト末梢血単核球細胞（PBMC）由来のCD4⁺ T細胞と、異なるドナーに由来するCD19⁺ B細胞とを用いた混合リンパ球反応（MLR）により、CD4⁺ T細胞にPD-1の発現誘導が確認された（データは示さず）。このT細胞を再度B細胞で刺激する際に上記ヒト化抗ヒトPD-1アゴニスト抗体又は陽性対照としてCTLA-4-Igを添加した。12時間後に、上清中IFN- γ 産生量を指標としてT細胞抑制活性を評価したところ、CTLA-4-IgではIFN- γ 産生抑制が見られたが、上記ヒト化抗ヒトPD-1アゴニスト抗体では顕著な抑制は見られなかった。

[図15]抗ヒトPD-1アゴニスト抗体のアゴニスト活性発揮はFc受容体、特にFc γ RIIBに依存している。図3、図12と同様の評価システムでヒト化抗ヒトPD-1アゴニスト抗体のIL-2産生抑制活性を検討した。ここで用いたIIA1.6細胞はそれぞれヒトのFc γ RIA、Fc γ RIIA(H131)、Fc γ RIIA(R131)、Fc γ RIIB、Fc γ RIIIA(F158)、Fc γ RIIIA(V158)を同程度に高レベルで発現するものである。ヒトFc γ RIIB、Fc γ RIIA(H131)、Fc γ RIIA(R131)、Fc γ RIIIA(F158)、Fc γ RIIIA(V158)発現細胞を用いるとヒト化抗ヒトPD-1アゴニスト抗体によってIL-2産生が抑制されたが、中でもFc γ RIIB発現細胞を用いた場合に最も高いIL-2産生抑制活性を示した。Fc γ RIA発現細胞を用いると、抗体添加によって逆にIL-2産生量が増加した。以上の結果から、ヒト化抗ヒトPD-1アゴニスト抗体は特にFc γ RIIB存在下で最も高いアゴニスト活性を示すことが示唆された。

[図16]抗ヒトPD-1抗体のアゴニスト活性の発揮はFc受容体の発現レベルに依存する。図3に示した評価システムにて、(A)Fc受容体を発現していないIIA1.6細胞を用いた際、ヒト化抗ヒトPD-1抗体はアゴニスト活性を示さなかった。(B, C)一方、Fc γ RIIBを発現させたIIA1.6細胞を用いるとヒト化抗ヒトPD-1抗体はアゴニスト活性を示すが、その活性はFc γ RIIBの発現量に依存していた。(D)Fc γ RIIB高発現細胞と低発現細胞において、Fc γ RIIBの発現量をFACSで測定したところ、幾何学的平均蛍光強度（Geometric Mean Fluorescence I

ntensity : GMFI) に約6倍の差があった。

[図17A]Fc領域の改変によるヒトFc γ RIIBへの親和性向上。(A)Fc領域改変体のヒトFc γ RIIBへの親和性 (K_D 値)。X2-K、X3-KS、X4-KといったヒトIgG1 Fc領域改変体のヒトFc γ RIIBへの親和性がIgG1-K322Aと比べ2.18~9.83倍向上していた。

[図17B]Fc領域の改変によるヒトFc γ RIIBへの親和性向上。(B)Fc領域改変体のヒトFc γ RIIBへの親和性 (GMFI)。X2-K、X3-KS、X4-KといったヒトIgG1 Fc領域改変体のヒトFc γ RIIBへの親和性は、同一Fv領域を持つIgG1-K322Aと比べ2.92~84.8倍向上していた。DFは脱フコース体であることを表す。

[図17C]Fc領域の改変によるヒトFc γ RIIBへの親和性向上。(C)Fc領域改変体のヒトFc γ RIIBへの親和性 (GMFI) とアゴニスト活性 (IC₅₀ : ng/ml) の相関。各プロットは図17Bに記載の抗体を表す。Fv領域を固定した時、Fc領域のヒトFc γ RIIBへの親和性が高いほどアゴニスト活性が高くなる傾向にあった。

[図17D]Fc領域の改変によるヒトFc γ RIIBへの親和性向上。(D)HM266のFc領域改変キメラ抗体を作製し、アゴニスト活性を評価した。ヒトFc γ RIIB低発現のIIA1.6細胞を用いた場合、IgG1-K322A型やIgG4-S228P型、公知の抗ヒトPD-1アゴニスト抗体であるPD1AB-6や949では弱いアゴニスト活性しか示さなかったが、ヒトFc γ RIIBへの親和性を向上させた各Fc領域改変体は高いアゴニスト活性を示した。

[図18]ヒト細胞を用いた評価系における抗ヒトPD-1アゴニスト-ヒトFc領域キメラ抗体の免疫抑制作用。HM266のFab領域と各種Fc領域改変体のFc領域とを有するキメラ抗体及びIgG1-K322Aとのキメラ抗体、CTLA-4-IgをCD4⁺ T細胞とCD19⁺ B細胞のMLR系にて評価した。結果、Fc領域改変体のFc領域を有することでヒトFc γ RIIBに対する親和性が向上したキメラ抗体は、元となったIgG1-K322Aに比較してT細胞抑制活性が大きく改善され、CTLA-4-Igを上回る抗炎症作用を発揮した。

[図19]ヒト細胞を用いた評価系におけるヒト化抗ヒトPD-1アゴニスト抗体の

抗炎症作用。選択されたヒト化Fab領域（図13参照）とヒトFc領域改変体のFc領域とを組み合わせたヒト化抗体をCD4⁺ T細胞とCD19⁺ B細胞のMLR系にて評価した。なお、ここで示す抗体は全てヒトIgG1のFc領域改変体である。その結果、Fc γ RIIB親和性を向上させたFc領域改変ヒト化抗体は、いずれもCTLA-4-Igを上回る強力なT細胞抑制作用を発揮し、これらヒト化抗体がヒトT細胞の機能抑制を介した抗炎症作用を示しうることが示唆された。

[図20]ヒト化抗ヒトPD-1アゴニスト抗体の抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性。Fc領域がX2-Kの抗体はADCC活性が低く、X3-KSの抗体はIgG1-K322Aと同等、X4-Kの抗体や脱フコース化されたX3-KS（X3-KS-DF）は高いADCC活性を持っていた。

[図21]抗原特異的なT細胞の活性化に対するヒト化抗ヒトPD-1アゴニスト抗体の抑制作用。ヒトPBMCを破傷風毒素で刺激した際に活性化・増殖したCD4⁺ T細胞をCD4⁺ T細胞中のカルボキシフルオレセインスクシンイミジルエステル（CFSE）蛍光の減退によりモニターした。データは、細胞増殖によってCFSE蛍光強度が弱化したCD4⁺ T細胞の割合を示す。図20で高いADCC活性を示した抗体がCTLA-4-Igと同等以上の高い増殖抑制効果を示した。本結果より、アゴニスト活性に加えて高いADCC活性を備えた抗体は、より広範な炎症性疾患に対する抑制効果を備えていることが示唆された。

[図22]抗ヒトPD-1アゴニスト抗体のERKリン酸化抑制作用。図3と同様に、ヒトPD-1を発現させたD011.10 T細胞ハイブリドーマと、PD-L1を発現せずマウスFc γ RIIBを発現させたIIA1.6 B細胞リンパ腫細胞を組み合わせる系にて評価した。HM266はD011.10におけるリン酸化ERK陽性率の経時的な増加を抑制した。以上より、抗ヒトPD-1アゴニスト抗体はT細胞受容体の下流シグナル伝達を抑制することが示唆された。

[図23]図3B中のHM266、HM242、HM297、HM268及びJ116を強調して示した図。J116に比べ、HM266、HM242、HM297及びHM268は高いアゴニスト活性を示した。

[図24]マウスにおけるアレルギー性喘息の誘導と抗ヒトPD-1アゴニスト抗体

の抗炎症作用。(A)アレルギー性喘息の誘導方法と抗体投与のスケジュールを示した図。図6と同様のスケジュールでアレルギー性喘息を誘導した。(B-D)図3のPD-1アゴニスト活性*in vitro*評価系で、HM266よりも弱い活性を示したJ116投与により、組織に浸潤した炎症性細胞の総数(B)が抑制され、特に好酸球の浸潤が有意に抑制されたが(C)、CD4⁺ T細胞の浸潤は有意な抑制効果が認められなかった(D)。

[図25]アレルギー性喘息に対する抗ヒトPD-1アゴニスト抗体の抗炎症作用とTh2型免疫反応の抑制。図6と同じスケジュールでアレルギー性喘息を誘導し、気管支肺泡洗浄液の回収を行った。肺胞内に浸潤したCD4⁺ 細胞からのサイトカイン産生を細胞内染色によって検討したところ、J116を投与した群においてIL-5及びIL-13産生細胞の減少が観察されたが、HM266投与で認められたIL-4産生細胞やIL-10産生細胞の減少は認められなかった。以上より、抗ヒトPD-1アゴニスト抗体のアレルギー性疾患治療への有用性が示唆され、更に*in vitro*のアゴニスト活性と*in vivo*モデルの有効性が相関する傾向が示された。

[図26]マウスにおける大腸炎の誘導と抗ヒトPD-1アゴニスト抗体の抗炎症作用。ヒトPD-1ノックインマウス由来のCD25-CD4⁺ T細胞をRAG2ノックアウトマウスに移入することで、T細胞依存的な大腸炎を誘導した。(A-C)移入後8週目に回収した大腸の解析では、コントロールに比べ、粘膜固有層の総細胞数(A)、粘膜固有層に浸潤したCD4⁺ T細胞数(B)及び浸潤したCD4⁺ T細胞のIFN- γ 陽性かつIL-17陽性細胞の存在率(C)が有意に低下した。以上より抗ヒトPD-1アゴニスト抗体の炎症性腸疾患治療への応用可能性が示唆された。

[図27A]マウスにおける急性GVHDの誘導と抗ヒトPD-1アゴニスト抗体の抗炎症作用。C57BL/6ヒトPD-1ノックインマウス(ドナー)由来の脾臓細胞をBDF1マウス(レシピエント)に移入することで急性GVHDを誘導した。(A)ドナー由来細胞(H-2K^b/H-2K^d)中のCD4⁺ 又はCD8⁺ T細胞におけるヒトPD-1の発現を表した図。GVHDを誘導したマウスでは、ドナー由来CD4⁺ T細胞の内61.7%、ドナー由来CD8⁺ T細胞の内49.5%がヒトPD-1陽性となった。

[図27BCD]マウスにおける急性GVHDの誘導と抗ヒトPD-1アゴニスト抗体の抗炎症

症作用。(B-D)誘導2週間後のマウス血漿中のAST(B)、ALT(C)、IFN- γ (D)。GVHDの誘導により、血漿中ALT、AST及びIFN- γ の上昇が見られたが、予防的にHM266、HM242、HM297及びHM268を投与することによりこれらの上昇が顕著に抑制された。

[図28ABCD]マウスにおけるT細胞依存性抗体応答の誘導と抗ヒトPD-1アゴニスト抗体の抗体産生抑制作用。C57BL/6ヒトPD-1ノックインマウスに対し、アラムアジュバントと共に4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニルアセチルオボアルブミン (NP-OVA) 抗原を腹腔内投与することでT細胞依存性抗体応答を誘導した。HM266投与により、抗原投与後10日時点のマウス脾臓中におけるTfh細胞(A)や胚中心B細胞(B)、クラススイッチB細胞(C)、形質細胞(D)の割合が抑制された。

[図28E]また、抗原投与により血中IL-21濃度の上昇も認められたが、HM266投与により抑制された(E)。

[図28F]更に抗原投与後7日の血漿中抗体価を解析したところ、低親和性IgG抗体価 (anti-NP25 IgG)、高親和性IgG/IgM抗体価 (anti-NP2 IgG又はIgM) が抑制されていた(F)。以上より、抗ヒトPD-1アゴニスト抗体投与により、抗体のクラススイッチや親和性成熟が抑制される可能性が示唆された。

[図29ABCD]マウスにおける慢性GVHD/ループス様症状の誘導と抗ヒトPD-1アゴニスト抗体の抗炎症作用。C57BL/6ヒトPD-1ノックインマウス (ドナー) 由来の脾臓細胞からCD8⁺ 細胞を除去した後、BDF1マウス (レシピエント) に移入することで慢性GVHD/ループス様症状を誘導した。細胞移入後、レシピエント脾臓中でドナー由来Tfh細胞(A)やレシピエント由来胚中心B細胞(B)、クラススイッチB細胞(C)、形質細胞(D)の顕著な増加が確認された。この炎症モデルに対して予防的にHM242又はCTLA-4-Igの投与を行うと、これらの細胞数の増加が抑制された。「-」はドナー細胞を移入していないレシピエントマウスを表す。

[図29EF]マウスにおける慢性GVHD/ループス様症状の誘導と抗ヒトPD-1アゴニスト抗体の抗炎症作用。C57BL/6ヒトPD-1ノックインマウス (ドナー) 由来の

脾臓細胞からCD8⁺ 細胞を除去した後、BDF1マウス（レシピエント）に移入することで慢性GVHD/ループス様症状を誘導した。細胞移入後、血中IL-21濃度(E)及び抗dsDNA抗体価(F)の顕著な上昇が確認された。この炎症モデルに対して予防的にHM242又はCTLA-4-Igの投与を行うと、血中抗dsDNA抗体の増加が抑制された。以上より、自己抗体産生が見られる炎症性疾患治療への抗ヒトPD-1アゴニスト抗体の応用可能性が示唆された。

[図30]ヒト細胞を用いた評価系における抗ヒトPD-1アゴニスト-ヒトFc領域キメラ抗体の免疫抑制作用。HM266のFab領域と各種Fc領域改変体のFc領域とのキメラ抗体及びIgG1-K322AやIgG4-S228PのFc領域とのキメラ抗体をCD4⁺ T細胞とヒト単球系細胞株であるTHP-1の共培養系にてIFN- γ の産生を指標に評価した。ヒトFc γ RIIB遺伝子を人工的に導入し高発現させたTHP-1を用いて評価したところ、HM266のFab領域とIgG1-K322AやIgG4-S228PのFc領域とのキメラ抗体は公知抗体と同等以上の免疫抑制活性を示した(A)。一方、遺伝子導入せず、内在のFc γ RIIBを発現するTHP-1を用いた評価系ではIgG1-K322AやIgG4-S228Pのキメラ抗体及び公知抗体は免疫抑制活性を示さなかったが、ヒトFc γ RIIBへの親和性を向上させた各Fc領域改変体は高い免疫抑制活性を示した(B)。以上より、Fc領域改変体のFc領域を有することでヒトFc γ RIIBに対する親和性が向上したキメラ抗体は、元となったIgG1-K322Aに比較してT細胞抑制活性が大きく向上した。

[図31]抗ヒトPD-1アゴニスト-ヒトFc領域キメラ抗体のADCC活性。Fc領域がX2型の抗体はADCC活性が低く、X3型やX4型の抗体はIgG1-K322A型と同等以上の高いADCC活性を持っていた。IgG4-S228PのFc領域がベースとなるFc領域改変体は、IgG4-S228Pに比べADCC活性が向上していたが、IgG1-K322A型やX3、X4型程ではなかった。

[図32]抗原特異的なT細胞の活性化に対するヒト化抗ヒトPD-1アゴニスト抗体の抑制作用。ヒトPBMCを破傷風毒素で刺激した際に産生されるIFN- γ を指標に免疫抑制活性を評価した。図21でCTLA-4-Igと同等以上の高いCD4⁺ 細胞増殖抑制効果を示した抗体は、IFN- γ の産生も抑制したが、Fc領域がX3-KS-DF

の抗体は低濃度域でもIFN- γ の産生を抑制した。

[図33]ヒトTfh細胞の活性化に対するヒト化抗ヒトPD-1アゴニスト抗体の抑制作用。各サイトカイン存在下での培養によりTfh細胞様に分化させたヒトCD4⁺T細胞をTHP-1と共培養し、CytoStim刺激により産生されるIL-21を指標に評価した。結果、ヒト化抗ヒトPD-1アゴニスト抗体はTfh様細胞によるIL-21産生を抑制した。

[図34]自己免疫疾患患者由来細胞に対するヒト化抗ヒトPD-1アゴニスト抗体の免疫抑制作用。関節リウマチ (RA) (A, B)及び全身性エリテマトーデス (SLE) (C, D)患者由来のPBMCを自己抗原存在下で培養し、CD4⁺T細胞の増殖(A, C)やIFN- γ 産生(B, D)を指標に評価した。結果、ヒト化抗ヒトPD-1アゴニスト抗体は、自己抗原刺激に対する患者由来細胞の活性化に対してCTLA-4-Igと同等以上の抑制活性を示した。

[図35]Fc領域の改変によるヒトFc γ RIIBへの親和性向上。(A)Fc領域改変体のヒトFc γ RIIBへの親和性 (K_D 値)。ヒトIgG1 Fc領域改変体のヒトFc γ RIIBへの親和性がIgG1-K322Aと比べ2.34~8.65倍向上していた。(B)Fc領域改変体のヒトFc γ RIIBへの親和性 (GMFI)。ヒトIgG1 Fc領域改変体のヒトFc γ RIIBへの親和性がIgG1-K322Aと比べ26.1~180倍向上していた。

[図36A]Fc領域の改変によるヒトFc γ RIIIAへの親和性向上。(A)Fc領域改変体のヒトFc γ RIIIA(V158)への親和性 (K_D 値)。X4-K、X3-KS-DF、X3-K、X3-KSI、X3-KI、X3-KEといったヒトIgG1 Fc領域改変体のヒトFc γ RIIIA(V158)への親和性がIgG1-K322Aと比べ2.92~7.55倍向上していた。

[図36B]Fc領域の改変によるヒトFc γ RIIIAへの親和性向上。(B)Fc領域改変体のヒトFc γ RIIIA(V158)への親和性 (GMFI)。X4-K、X3-KS-DF、X3-K、X3-KSI、X3-KI、X3-KEといったヒトIgG1 Fc領域改変体のヒトFc γ RIIIA(V158)への親和性は、同一Fv領域を持つIgG1-K322Aと比べ1.92~6.98倍向上していた。

[図37]Fc領域の改変によるアゴニスト活性の向上。ヒトFc γ RIIB低発現のIIA 1.6細胞を用いて評価した結果、公知の抗ヒトPD-1アゴニスト抗体である3.7C6やAntibody 1は弱いアゴニスト活性しか示さなかったが、ヒトFc γ RIIBへの

親和性を向上させた各Fc領域改変体は高いアゴニスト活性を示した。

[図38]ヒト細胞を用いた評価系におけるヒト化抗ヒトPD-1アゴニスト抗体の抗炎症作用。HM268-K8のヒト化Fab領域とヒトFc領域改変体のFc領域とを組み合わせたヒト化抗体を図19と同様にCD4⁺ T細胞とCD19⁺ B細胞のMLR系にて評価した。その結果、Fc γ RIIB親和性を向上させたFc領域改変ヒト化抗体は、いずれもCTLA-4-Igを上回る強力なT細胞抑制作用を発揮し、これらヒト化抗体がヒトT細胞の機能抑制を介した抗炎症作用を示しうることが示唆された。

[図39]ヒト化抗ヒトPD-1アゴニスト抗体のADCC活性。Fc領域がX3-KSL、X3-KLの抗体はADCC活性が低く、X3-KSI、X3-KIの抗体やX3-KS-DFは高いADCC活性を持っていた。

[図40]抗原特異的なT細胞の活性化に対するヒト化抗ヒトPD-1アゴニスト抗体の抑制作用。図21と同様に、ヒトPBMCを破傷風毒素で刺激した際に活性化・増殖したCD4⁺ T細胞をCD4⁺ T細胞中のCFSE蛍光の減退によりモニターした。データは、細胞増殖によってCFSE蛍光強度が弱化したCD4⁺ T細胞の割合を示す。図39で高いADCC活性を示した抗体が特に高い増殖抑制効果を示した。図21で使用した細胞と異なるドナー由来細胞を用いたところ、CTLA-4-Igは増殖抑制効果を示さなかった。本結果より、高いアゴニスト活性に加えて高いADCC活性を備えた抗体は、より広範な炎症性疾患に対する抑制効果を有しており、異なるドナーに対しても安定して抑制効果を発揮しうることが示唆された。

発明を実施するための形態

[0012] 以下、本発明の実施の形態を詳細に説明する。

[0013] 本発明は、ヒトPD-1に対するアゴニスト抗体（抗ヒトPD-1アゴニスト抗体）又はその機能的断片であって、配列番号9で表される、ヒトPD-1の#7領域に結合することを特徴とする抗体又はその機能的断片を提供する。

[0014] 本発明において、抗ヒトPD-1アゴニスト抗体とは、ヒトPD-1に結合する抗体であって、ヒト生体内においてヒトPD-L1と同様の細胞内情報伝達系を作動させるものであればよく、ヒトPD-1を発現させたT細胞とヒトFc γ RIIBを発現

させた抗原提示細胞の共培養系において、抗原刺激依存的にT細胞から産生されるIL-2を抑制する活性を指標に選択することができる（後述の実施例参照）。

[0015] 本発明の抗体又はその機能的断片は、ヒトPD-1の#7領域（配列番号1のアミノ酸配列の第38番目のアミノ酸～第48番目のアミノ酸までの領域、配列番号9）のみに結合してもよいし、さらに、ヒトPD-1の#6領域（配列番号1のアミノ酸配列の第109番目のアミノ酸～第120番目のアミノ酸までの領域、配列番号8）、#1領域（配列番号1のアミノ酸配列の第129番目のアミノ酸～第139番目のアミノ酸までの領域、配列番号3）などに結合してもよいが、ヒトPD-1の#7領域のみに結合することが好ましい。配列番号1で表されるヒトPD-1の#7領域を、マウスPD-1（配列番号2）の対応する領域の配列に置換することにより、抗ヒトPD-1抗体の結合能が低下した場合に、抗ヒトPD-1抗体がヒトPD-1の#7領域に結合すると定義することができ、この場合において#7領域への結合はヒトPD-1の他の領域などへの結合からは独立して判断される。ヒトPD-1の#7領域以外の領域への結合についても同様に定義される。ヒトPD-1のアミノ酸配列の登録データベースと登録番号は、NCBI accession number: NP_005009.2であり、マウスPD-1のアミノ酸配列の登録データベースと登録番号は、NCBI accession number: NP_032824.1である。本発明の抗体又はその機能的断片はまた、マウスPD-1の#7領域をヒトPD-1の#7領域のアミノ酸配列に置換したマウスPD-1置換体（Mouse PD-1 (hu38-48)）及び／又はヒトPD-1の143番目のアルギニンをアラニンに変異させたヒトPD-1（R143A点変異体）にも結合するものであることが好ましい。

[0016] 本発明の抗体又はその機能的断片のヒトPD-1に対する結合能（結合親和性）は、平衡解離定数（ K_D ）が、 10^{-7}M 以下であるとよく、好ましくは、 10^{-8}M 以下である。平衡解離定数は、surface plasmon resonance (SPR) 法により測定することができるが、本発明の抗体又はその機能的断片のヒトPD-1に対する結合能はPD-1発現細胞に対する結合の濃度依存性からフローサイトメトリーにより求めることもできる。

[0017] 本発明の抗体の重鎖CDR 1～3及び軽鎖CDR 1～3の配列の一例を下記の表Iに示す。CDRは例えばKabat (J Exp Med. 1970; 132: 211-50)、Chothia (J Mol Biol. 1987; 196: 901-17)、IMGT (Dev Comp Immunol. 2003; 27: 55-7) 及びParatome (PLoS Comput Biol. 2012; 8: e1002388) などのアルゴリズムによって同定されたものであってよく、Kabatの方法によることが好ましい。表Iにおいて、HM242、HM266、HM268及びHM297は、マウスにヒトPD-1を免疫して作製された、PD-1アゴニスト活性を示すマウス抗ヒトPD-1抗体である。本発明の抗体は、下記の表Iに示す、重鎖CDR 1～3を含む重鎖可変領域及び軽鎖CDR 1～3を含む軽鎖可変領域を持つものであるとよい。本発明の抗体において、重鎖CDR 1～3及び軽鎖CDR 1～3は、下記の表Iに示す配列に対して、CDR全体として少なくとも85%、85～90%、90～95%、95～97%又は97%以上の同一性を有する配列からなるとよい。2つの配列の同一性は、BLASTを用いて決定することができる。

[表I] HM242、HM266、HM268及びHM297の重鎖CDR 1～3及び軽鎖CDR 1～3の配列

		Heavy Chain			Light Chain		
		CDR1	CDR2	CDR3	CDR1	CDR2	CDR3
HM242	Kabat	SYIIQ	WIYPGDGTTKYNEKFKG	YYGSYFDY	RASQDISNYLN	YTSKLHS	QQSSTLPFT
	Chothia	GYTFTSY	YPGDGT	YYGSYFDY	RASQDISNYLN	YTSKLHS	QQSSTLPFT
	IMGT	GYTFTSY	IYPGDGTT	ASYGGSYFDY	QDISNY	YTS	QQSSTLPFT
	Paratome	YTFTSYYIQ	WIGWIYPGDGTTKY	SYGGSYFDY	QDISNY	LLIYYTSKLHS	QQSSTLPF
HM266	Kabat	SYIIQ	WIYPGDGSSKYNEKFKG	YYGSSFYD	RASQDISNYLN	YSSRLHS	QQGSTLPFT
	Chothia	GYTFTSY	YPGDGS	YYGSSFYD	RASQDISNYLN	YSSRLHS	QQGSTLPFT
	IMGT	GYTFTSY	IYPGDGSS	ASYGGSFYD	QDISNY	YSS	QQGSTLPFT
	Paratome	YTFTSYYIQ	WIGWIYPGDGSSKY	SYGGSFYD	QDISNY	FLIYYSSRLHS	QQGSTLPF
HM268	Kabat	SYIIQ	WIYFGDASTKYNEKFKG	YYGSYFDY	RASQDISNYLN	STSLRLHS	QQGSTLPFT
	Chothia	GYTFTSY	YFGDAS	YYGSYFDY	RASQDISNYLN	STSLRLHS	QQGSTLPFT
	IMGT	GYTFTSY	IYFGDAST	ASYGGSYFDY	QDISNY	STS	QQGSTLPFT
	Paratome	YTFTSYYIQ	WIGWIYFGDASTKY	SYGGSYFDY	QDISNY	LLIYSTSLRLHS	QQGSTLPF
HM297	Kabat	DYNVD	DIDPNNGGTIYNQKFKD	WRGAMDY	RASQDIDNYLK	DTSRLHS	QQGYTLPWT
	Chothia	GYTFTDY	DPNNGG	WRGAMDY	RASQDIDNYLK	DTSRLHS	QQGYTLPWT
	IMGT	GYTFTDYN	IDPNNGGT	ARWRGAMDY	QDIDNY	DTS	QQGYTLPWT
	Paratome	YTFTDYNVD	WIGDIDPNNGGTIY	RWRGAMDY	QDIDNY	LLIYDTSRLHS	QQGYTLPW

本発明の抗体の可変領域 (Fv) は、ヒト以外の動物 (例えば、マウス、ウサギ、ラット、ハムスター、モルモット、ヤギ、ヒツジ、ロバ、ラマ、ラクダ、ニワトリ、ダチョウ、サメなど) に由来する抗体のFvであってもよいし、ヒト以外の動物に由来する抗体の重鎖及び/又は軽鎖のFv領域をヒト化した

ものであってもよい。ヒト化は例えば、ヒト以外の動物由来抗体のVH及びVLのCDRをヒト抗体のVH及びVLのフレームワークに移植することにより実施する (Nature, 332, 323-327, 1988)。ヒト化はCDRの配列が維持されたものであればよいが、直接抗原との結合に関与しているアミノ酸残基、CDRと相互作用しているアミノ酸残基及びCDRの立体構造を維持するのに関与しているアミノ酸残基を同定し、非ヒト化抗体のアミノ酸残基に置換することなどにより抗原結合を向上させたものなどであってもよい (MABS, 8(7), 1302-1318, 2016)。

[0018] PD-1アゴニスト活性を示すマウス由来の抗体の重鎖可変領域 (VH領域。1位～117位。EUナンバリングによる。以下同様。) の配列及びヒト化したVH領域配列の一例を下記の表IIに示す。

[表II] HM242、HM266、HM268及びHM297の重鎖可変領域 (VH領域) の配列とヒト化したHM242、HM266、HM268及びHM297のVH領域の配列

HM242	mouse	QVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYIIQWVKQRPGQGLEWIGWIYPGDGTTKYN EKFKGKTTLTIDKSSRTAYMLFNSLTSEDSGIYFCASYYGSYFDYWGQGTTLTVSS	
	humanized	A	QVQLVQSGPELVKPGASVKVCKASGYTFTSYIIQWVKQRPGQGLEWIGWIYPGDGTTKYNE KFKGKTTLTIDKSTRTAYMELRSLRSDDTAVYYCASYYGSYFDYWGQGTTLTVSS
		B	QVQLVQSGPEVKKPGASVKVCKASGYTFTSYIIQWVRQVPGQGLEWMGWYIPGDGTTKYN EKFKGKTTLTIDKSTRTAYMELRSLRSDDTAVYYCASYYGSYFDYWGQGTTLTVSS
		C	QVQLVQSGPEVKKPGASVKVCKASGYTFTSYIIQWVKQRPGQGLEWIGWIYPGDGTTKYNE KFKGRVTMTIDKSTRTAYMELRSLRSDDTAVYYCASYYGSYFDYWGQGTTLTVSS
		D	QVQLVQSGPEVKKPGASVKVCKASGYTFTSYIIQWVRQVPGQGLEWMGWYIPGDGTTKYN EKFKGRVTMTIDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCASYYGSYFDYWGQGTTLTVSS
HM297	mouse	EVLLQQSGPELVKPGASVKIPCKASGYTFTDYNVDWVRQSHGKSLEWIGDIDPNNGGTIYNQ KFKDKATLTVDKSSRTAYMELRSLTSEDATVYYCARWRGAMDYWGQGTSTVTVSS	
	humanized	E	QVQLVQSGPELVKPGASVKIPCKASGYTFTDYNVDWVRQSHGKSLEWIGDIDPNNGGTIYNQ KFKDKATLTVDKSTRTAYMELRSLRSDDTAVYYCARWRGAMDYWGQGTTLTVSS
		F	QVQLVQSGPEVKKPGASVKIPCKASGYTFTDYNVDWVRQSHGKSLEWIGDIDPNNGGTIYNQ KFKDRVTMTVDKSTRTAYMELRSLRSDDTAVYYCARWRGAMDYWGQGTTLTVSS
		G	QVQLVQSGPEVKKPGASVKIPCKASGYTFTDYNVDWVRQVPGQGLEWIGDIDPNNGGTIYNQ KFKDKATLTVDKSTRTAYMELRSLRSDDTAVYYCARWRGAMDYWGQGTTLTVSS
		H	QVQLVQSGPEVKKPGASVKIPCKASGYTFTDYNVDWVRQVPGQGLEWMGDIDPNNGGTIYN QKFKDRVTMTVDKSTRTAYMELRSLRSDDTAVYYCARWRGAMDYWGQGTTLTVSS
		I	QVQLVQSGPEVKKPGASVKVCKASGYTFTDYNVDWVRQVPGQGLEWMGDIDPNNGGTIYN QKFKDRVTMTVDTSTRTAYMELRSLRSDDTAVYYCARWRGAMDYWGQGTTLTVSS
HM268	mouse	QVQLQQSGPELVKPGASVKMPCKTSGYTFTSYIIQWLKQRPGQGLEWIGWIYFGDASTKYNE KFKGKTTLTADKSSSTAYMLLSSLTSEDSGIYFCASYYGSYFDYWGQGTTLTVSS	
	humanized	J	QVQLVQSGPEVKKPGASVKVCKTSGYTFTSYIIQWVRQVPGQGLEWMGWYIFGDASTKYN EKFKGKTTLTADKSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCASYYGSYFDYWGQGTTLTVSS
		K	QVQLVQSGPEVKKPGASVKVCKTSGYTFTSYIIQWLKQRPGQGLEWIGWIYFGDASTKYNE KFKGRVTMTADKSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCASYYGSYFDYWGQGTTLTVSS
		L	QVQLVQSGPEVKKPGASVKVCKTSGYTFTSYIIQWVRQVPGQGLEWMGWYIFGDASTKYN EKFKGRVTMTADTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCASYYGSYFDYWGQGTTLTVSS
		M	QVQLVQSGPEVKKPGASVKVCKASGYTFTSYIIQWVRQVPGQGLEWMGWYIFGDASTKYN EKFKGRVTMTADTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCASYYGSYFDYWGQGTTLTVSS
HM266	mouse	QVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYIIQWVKQRPGQGLEWIGWIYPGDGSSKYN EKFKGKTTLTADKSSSTAYMLLSSLTSEDSGIYFCASYYGSSFDYWGQGTTLTVSS	

PD-1アゴニスト活性を示すマウス由来の抗体の軽鎖可変領域（VL領域。1位～107位。）の配列及びヒト化したVL領域配列の一例を下記の表IIIに示す。

[表III] HM242、HM266、HM268及びHM297の軽鎖可変領域（VL領域）とヒト化したHM242、HM266、HM268及びHM297のVL領域の配列

HM242	mouse		DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPDGTVTLIIYYTSKLHSGVPSRFS GSGSGTDYSLTITNLEQKDFATYFCQQSSSTLPFTFGGGTKLEIK
	humanized	1	DIQMTQTSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPDGTVTLIIYYTSKLHSGVPSRFS GSGSGTDYTLTISSLEQKDFATYYCQQSSSTLPFTFGGGTKLEIK
		2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPDGTVTLIIYYTSKLHSGVPSRFS GSGSGTDYTLTISSLPEDFATYYCQQSSSTLPFTFGGGTKLEIK
		3	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSKLHSGVPSRFS GSGSGTDYTLTISSLPEDFATYYCQQSSSTLPFTFGGGTKLEIK
HM297	mouse		DVQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDIDNYLKWYQQKPDGTVKLLIYDTSRLHSGVPSRFS GSGSGTDYSLTISNLEQEDATYFCQQGYTLPWTFGGGTRLEIK
	humanized	4	DIQMTQTSSLSASVGDRVTITCRASQDIDNYLKWYQQKPDGTVKLLIYDTSRLHSGVPSRFS GSGSGTDYTLTISSLEQEDFATYYCQQGYTLPWTFGGGTRLEIK
		5	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIDNYLKWYQQKPDGTVKLLIYDTSRLHSGVPSRFS GSGSGTDYTLTISSLEQEDFATYYCQQGYTLPWTFGGGTRLEIK
		6	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIDNYLKWYQQKPGKAPKLLIYDTSRLHSGVPSRFS GSGSGTDYTLTISSLPEDFATYYCQQGYTLPWTFGGGTRLEIK
HM268	mouse		NIQMTQNTSSLSATLGVRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYSTRLHSGIPSRFSQ SGSGTDYSLTISNLEQEDATYFCQQGSTLPFTFGGGTKLEIK
	humanized	7	DIQMTQNTSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYSTRLHSGVPSRFS GSGSGTDYTLTISSLEQEDFATYYCQQGSTLPFTFGGGTKLEIK
		8	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYSTRLHSGVPSRFS GSGSGTDYTLTISSLPEDFATYYCQQGSTLPFTFGGGTKLEIK
		9	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYSTRLHSGVPSRFS GSGSGTDYTLTISSLPEDFATYYCQQGSTLPFTFGGGTKLEIK
HM266	mouse		DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPDGTVKFLIYYSSRLHSGVPSRFS GSGSGTDYSLTISNLEQEDATYFCQQGSTLPFTFGGGTKLEIK

本発明の抗体は、上記の表II及び/又はIIIに示す、重鎖可変領域及び/又は軽鎖可変領域を持つものであるとよい。本発明の抗体において、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域は、それぞれ、上記の表II及びIIIに示す配列に対して、少なくとも90%、90~95%、95~99%又は99%以上の同一性を有する配列からなるとよい。

[0019] 本発明の抗体は、ヒトFc受容体に対する親和性が向上したものであってよく、Fc受容体は、Fc γ 受容体であることが好ましく、Fc γ RIIであることがより好ましく、Fc γ RIIBであることがさらに好ましい。本発明の抗体のヒトFc受容体に対する親和性は、フローサイトメーターによるヒトFc受容体発現細胞株に対する結合性測定試験や、Biacore 8K (Cytiva) による表面プラズモン共鳴技術を使用したFc受容体結合親和性測定試験により評価できる。本発明の抗体のヒトFc受容体に対する親和性の向上はこれらいずれの方法によって評価されたものであっても良く、フローサイトメーターによって評価され

たものであることが好ましく、これら両方の方法によって評価されたものであることがより好ましい。本発明の抗体のヒトFc γ RIIBへの親和性は、表面プラズモン共鳴技術を使用したヒトFc γ RIIB結合親和性測定試験により測定した場合、ヒトIgG1-K322AのFc領域を有する抗体（参照抗体）に対する平衡解離定数（ K_D ）比で表すことができ、本発明の抗体は、参照抗体の1.5倍以上の親和性を有し、好ましくは参照抗体の2倍以上の親和性を有し、より好ましくは参照抗体の2.5倍以上の親和性を有する（後述の実施例参照）。本発明の抗体のヒトFc γ RIIBへの親和性は、フローサイトメーターを使用したヒトFc γ RIIB発現細胞株に対する結合性測定試験により測定した場合、ヒトIgG1-K322AのFc領域を有する抗体（参照抗体）に対するGMFI比で表すことができる。抗体添加なしのGMFIが40程度で、参照抗体添加時のGMFIが300-1500の測定条件において、本発明の抗体は、同じFv領域を有する参照抗体添加時に比べ2倍以上のGMFIを示し、好ましくは、5倍以上のGMFIを示し、より好ましくは、20倍以上のGMFIを示す。

[0020] 本発明の抗体は、ヒトFc γ RIIIAに対する親和性が向上したものであっても良い。本発明の抗体のヒトFc γ RIIIAへの親和性は、表面プラズモン共鳴技術を使用したヒトFc γ RIIIA(V158)結合親和性測定試験により測定した場合、ヒトIgG1-K322AのFc領域を有する抗体（参照抗体）に対する平衡解離定数（ K_D ）比で表すことができ、本発明の抗体は、参照抗体の1.5倍以上の親和性を有し、好ましくは参照抗体の2倍以上の親和性を有し、より好ましくは参照抗体の2.5倍以上の親和性を有し、さらに好ましくは、4倍以上の親和性を有する（後述の実施例参照）。本発明の抗体のヒトFc γ RIIIAへの親和性は、フローサイトメーターを使用したヒトFc γ RIIIA(V158)発現細胞株に対する結合性測定試験により測定した場合、ヒトIgG1-K322AのFc領域を有する抗体（参照抗体）に対するGMFI比で表すことができる。抗体添加なしのGMFIが10程度で、参照抗体添加時のGMFIが6000-15000の測定条件において、本発明の抗体は、同じFv領域を有する参照抗体添加時に比べ1.5倍以上のGMFIを示し、好ましくは、2倍以上のGMFIを示し、より好ましくは、4倍以上のGMFI

を示し、さらに好ましくは、5倍以上のGMFIを示す。

[0021] 本発明の抗体は、ヒト抗体（例えば、IgG1、IgG4など）のFc領域を持つものであるとよく、さらに当該ヒト抗体のFc領域が、ヒトFc受容体（ヒトFc γ R IIA、ヒトFc γ RIIB、ヒトFc γ RIIIAのいずれか1以上）に対する親和性が向上するように改変されたFc領域改変体であることが好ましい。抗体のFc領域（216位～447位。）を改変することにより、ヒトFc受容体に対する親和性を向上させることができる。また、抗体の脱フコース処理によってもヒトFc受容体に対する親和性を向上させることができる。

[0022] ヒトIgG1のFc領域のアミノ酸配列の一例を配列番号47に示す。また、ヒトIgG4のFc領域のアミノ酸配列の一例を配列番号64に示す。本発明の抗体においては、ヒトFc受容体に対する親和性を向上させる手段として、例えば、配列番号47で表されるヒトIgG1のFc領域のアミノ酸配列中において233位、234位、236位、237位、238位、239位、267位、268位、271位、296位、323位、326位、328位、330位及び332位のうち、いずれか1以上に変異が導入されるとよく、好ましくはこれらの組み合わせであるとよい。また、これら変異と脱フコース化を組み合わせてもよい。変異を組み合わせる場合、例えば236/268、239/268、239/268/328/332、239/267/268、239/267/268/328、239/267/268/332、239/268/328、239/268/332、239/267/268/328/332、233/237/238/268/271/330、267/328のいずれかであるとよく、好ましくは239/268、239/268/328/332、239/267/268、239/267/268/332、239/268/332、233/237/238/268/271/330、267/328のいずれかであるとよく、より好ましくは239/268/328/332、233/237/238/268/271/330、267/328のいずれかであるとよい。236位のGは、例えば、D、E、N、Q、F、H、I、K、L、M、P、R、S、T、V、W、Y、Aなどに変異させるとよく、好ましくはD、E、N、Qに変異させると良く、より好ましくはDに変異させるとよい。268位のHは、例えば、D、E、N、Q、A、Gなどに変異させるとよく、好ましくはD、E、N、Qに変異させるとよく、より好ましくはDに変異させるとよい。239位のSは、例えば、D、E、N、Q、F、T、H、Y、G、Lなどに変異させるとよく、好ましくはD、E、N、Qに変異させると良く、よ

り好ましくはDに変異させるとよい。328位のLは、例えば、Y、E、F、H、I、Q、W、D、T、S、M、A、V、N、Hなどに変異させるとよく、好ましくはY、F、D、E、N、Qに変異させるとよく、より好ましくはYに変異させるとよい。332位のIは、例えば、E、D、F、L、R、S、T、D、N、Q、H、Y、A、Mなどに変異させるとよく、好ましくはE、T、Mに変異させるとよく、より好ましくはEに変異させるとよい。233位のEは、例えば、Dなどに変異させるとよい。237位のGは、例えば、W、F、A、D、E、L、M、Yなどに変異させるとよく、好ましくはD、Eに変異させるとよく、より好ましくはDに変異させるとよい。238位のPは、例えば、Dなどに変異させるとよい。271位のPは、例えば、Gなどに変異させるとよい。330位のAは、例えば、K、R、Mなどに変異させるとよく、好ましくはRに変異させるとよい。267位のSは、例えば、E、V、Q、A、Lなどに変異させるとよく、好ましくはE、Gに変異させるとよく、より好ましくはGに変異させるとよい。326位のKは、例えば、L、Q、N、M、D、S、T、Aなどに変異させるとよい。234位のLは、例えば、D、E、N、Q、T、H、I、V、F、W、Y、などに変異させるとよい。323位のVは、例えば、I、L、Mなどに変異させるとよい。296位のYは、例えば、Dなどに変異させるとよい。

[0023] ヒトIgG1のFc領域に変異を導入する場合、さらに目的に応じて、補体C1qの結合を低下させることにより補体依存性細胞傷害（CDC）活性を抑制することが知られている変異であるK322Aや、Fc γ RIIIAへの結合を低下させることによりADCC活性を抑制することが知られている変異であるE293Aなどの他の変異と組み合わせても良い。

[0024] ヒトIgG1のFc領域に導入する変異の組み合わせは、G236D/H268D、S239D/H268D、S239D/H268D/L328Y/I332E、G236D/H268D/K322A、S239D/H268D/K322A、S239D/S267G/H268D/K322A、G236D/H268D/E293A/K322A、S239D/H268D/K322A/L328Y/I332E、S239D/H268D/E293A/K322A、S239D/S267G/H268D/K322A/L328Y、S239D/S267G/H268D/K322A/I332E、S239D/H268D/K322A/L328Y、S239D/H268D/K322A/I332E、S239D/S267G/H268D/K322A/L328Y/I332E、E233D/G237D/P238D/H268D/P271G/A330R、S267E/L328Fのいずれかの組み合わせであるとしてよく、好まし

くはS239D/H268D/K322A、S239D/S267G/H268D/K322A、G236D/H268D/E293A/K322A、S239D/H268D/K322A/L328Y/I332E、S239D/H268D/E293A/K322A、S239D/S267G/H268D/K322A/I332E、S239D/H268D/K322A/I332E、E233D/G237D/P238D/H268D/P271G/A330R、S267E/L328Fの組み合わせのいずれかであるとよい。

ヒト抗体のFc領域の変異と脱フコース化と組み合わせる場合、Fc領域の変異の組合せは、脱フコース化によってヒトFc受容体、特にヒトFcγRIIIAへの親和性が同じ変異を有する脱フコース化されていない抗体よりも1.5倍以上向上するものであればよく、好ましくは2倍以上向上するものであり、より好ましくは3倍以上向上するものであればよい。好ましい変異と脱フコース化の組合せとしては、S239D/S267G/H268D/K322Aと脱フコース化の組合せが挙げられるが、これに限定されない。

[0025] ヒトFc受容体に対する親和性を向上させる手段として、例えば、配列番号64で表されるヒトIgG4のFc領域のアミノ酸配列中において236位、239位、268位、328位、332位のうち、いずれか1以上に変異が導入されるとよく、好ましくはこれらの組み合わせであるとよい。また、これら変異と脱フコース化を組み合わせてもよい。

[0026] ヒトIgG4のFc領域に変異を導入する場合、さらに抗体の安定性を向上させる効果が知られているS228Pなどの他の変異と組み合わせても良い。

[0027] 変異を組み合わせる場合、S228P/G236D/Q268D、S228P/S239D/Q268D又はS228P/S239D/Q268D/L328Y/I332Eの組み合わせのいずれかであると良く、より好ましくはS228P/S239D/Q268D又はS228P/S239D/Q268D/L328Y/I332Eの組み合わせのいずれかであると良い。

[0028] ヒトIgG1 (WT、K322A) 及びIgG4 (WT、S228P) のFc領域並びに変異を導入したFc領域改変体のFc領域配列の一例を表IVに示す。

[表IV] ヒトIgG1 (WT、K322A) 及びIgG4 (WT、S228P) のFc領域並びにFc領域改変体のFc領域

IgG1- type	IgG1 (WT)	-	EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	IgG1-K322A	K322A	EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	X2	G236D/H268D	EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	X3	S239D/H268D	EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	X4	S239D/H268D/L328Y /I332E	EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	X2-K	G236D/H268D/K322A	EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	X3-K	S239D/H268D/K322A	EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	X4-K	S239D/H268D/K322A /L328Y/I332E	EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	X2-KE	G236D/H268D/E293A /K322A	EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	X3-KE	S239D/H268D/E293A /K322A	EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	X2-KS	G236D/S267G/H268D /K322A	EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	X3-KS	S239D/S267G/H268D /K322A	EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	X3-KSL	S239D/S267G/H268D /L328Y/K322A	EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	X3-KSI	S239D/S267G/H268D /K322A/I332E	EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	X3-KL	S239D/H268D/L328Y /K322A	EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	X3-KI	S239D/H268D/K322A /I332E	EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	X4-KS	S239D/S267G/H268D /K322A/L328Y/I332E	EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
IgG4- type	IgG4 (WT)	-	ESKYGPPCPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGR
	IgG4-S228P	S228P	ESKYGPPCPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGR
	X2-P	S228P/G236D/Q268D	ESKYGPPCPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGR
	X3-P	S228P/S239D/Q268D	ESKYGPPCPCPAPEFLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGR
	X4-P	S228P/S239D/Q268D /L328Y/I332E	ESKYGPPCPCPAPEFLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGR

[0029] 本発明の抗体は、軽鎖2本と重鎖2本の4本鎖構造をもつ単量体の比率が高いものであるとよい。単量体比率はSEC-HPLCにより測定することができる（後述の実施例参照）。単量体比率は、80%以上であることが好ましく、90%以

上であることがより好ましい。

[0030] 本発明の抗体には、さらに、上述したもの以外のアミノ酸変異導入、サブクラス置換、糖鎖改変などの機能改変を施してもよい。

[0031] 本発明の抗体は、ADCC活性が、同じFv領域を採用した場合のIgG1もしくはIgG1-K322A以上であるとよい。ADCC活性が高い抗体は、ADCC活性が低いものに比べ、抗原刺激による高いT細胞抑制作用を示しうる。ADCC活性は、例えば、エフェクター細胞の代わりに、Fc受容体を発現する遺伝子改変Jurkat T細胞を用いて、Fc受容体からのシグナルが、NFAT応答配列の下流に組み込まれたルシフェラーゼ遺伝子を活性化することで生じるルシフェラーゼの量をルミノメーターで測定することにより、調べることができる（後述の実施例参照）。

[0032] 本発明の抗体は、非ヒト動物（例えば、マウス）由来の抗体（PD-1アゴニスト活性を示す）の重鎖と軽鎖の各々の可変領域がヒト化されたFab領域と、ヒトIgG1又はIgG4のFc領域改変体のFc領域を持つことが好ましい。本発明の好ましい抗体の重鎖及び軽鎖のアミノ酸配列及びこれをコードする核酸配列の一例を下記の表Vに示す。本発明の抗体は、下記の表Vに示す、重鎖の配列及び/又は軽鎖のアミノ酸配列を持つものであるとよい。本発明の抗体において、重鎖及び軽鎖は、下記の表Vに示すアミノ酸配列に対して、少なくとも90%、90～95%、95～99%又は99%以上の同一性を有する配列からなるとよい。本発明の抗体をコードする核酸はまた、これら重鎖及び軽鎖アミノ酸配列をコードする核酸であればよく、目的とするアミノ酸配列にあわせて下記の表Vに示す核酸配列から変更されてよい。目的のアミノ酸配列に応じた核酸配列の設計は当業者にとって公知であり、各アミノ酸をコードする核酸配列（コドン）は目的とするアミノ酸配列に応じて最適化されることが望ましい。

[0033] 本発明の抗体は、例えばHM242-C3-X3-K、HM242-C3-X3-KE、HM242-C3-X3-KI、HM242-C3-X3-KSI、HM242-C3-X4-K、HM242-D3-X3-K、HM242-D3-X3-KE、HM242-D3-X3-KI、HM242-D3-X3-KS、HM242-D3-X3-KSI、HM242-D3-X4-K、HM268-K8-

X3-K、HM268-K8-X3-KE、HM268-K8-X3-KI、HM268-K8-X3-KS、HM268-K8-X3-KSI
及びHM268-K8-X4-Kであり、HM242-C3-X3-KI、HM242-C3-X3-KSI、HM242-D3-X3
-KI、HM242-D3-X3-KS、HM242-D3-X3-KSI、HM268-K8-X3-KI、HM268-K8-X3-KS
及びHM268-K8-X3-KSIが好ましく、HM242-D3-X3-KS、HM268-K8-X3-KI、HM268-
K8-X3-KS及びHM268-K8-X3-KSIが最も好ましい。

[0034] [表V](表V-01)

		Amino Acid Sequence	Seq. ID	DNA Sequence	Seq. ID
mouse HM242	Heavy Chain	QVQLQQSGPELVKPGASVKMSCK ASGYFTSYIIGWVKORPGGLE WIGWIYPGGDTTKYNEKFKGKTI LTADKSSRTAYMLFNSLTSEDSG IYFCASYGSSYFDYWGQDTTLTV SSAKTITAPSVYPLAPVCGDTTGS SVTLGCLVKGYFPEPVTLTNSG SLSSGVHIFPAVLQSDLYTLSSS VTVISSTWPSQSIICNVAHPASS TKVDKKIEPRGPTIKPPCKCP APNLLGGPSVFIAPPKIKDVLMI SLSPIVTCVVVDSEDDPDVQIS WFVNNVYVHTAGTQTHREDYNSI LRVVSALPIQHGDMWSGKEFKCK VNNKDLPAPIERTISKPKGSVRA PQVYVLPPEEEMTKKQVTLTCN VTDMPEDIVYEWNTNKGTELNY KNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEK KNWVERNSYSYGVVHEGLHNHHT TKSFSRTPGK	69	cagggtgcaatccagcagctgtgtccggaattggtagaacctgggtccctcagtcagatgtcttg caaaagcatcagggtatagctttaccctcctactacatccagtgagggaacacagggcaggagcagg gccttgagtgaggattggctggaatttatccggagatggcacaacccaagatcaaacggagagttcaag ggcaaaaccacacigactatcgacacagagctccagaactgacacatgcctctcaattcccgac aagcgaagtagtgagcatctactttttgtccagctactatggagagctatttcgaatattggagtc aagggaaccactctgaccgtatccctcgcgaaaaactactgcccactcagctctatcccttgcctcc gtctgggtgataccacgggttccctcgtgactttgtgtgtctgtttaaagggtattttcccg accagtcacccctcactggaatagcgggagccctcagtgagggtgcacacctttccctgcctcc tgcactctgacctttacacactttctcaaggctgacgtggcacaagtagcacttggccctctcag tccattacttgcactgttgcacatccagcacaagtagcaaaagtgagataagaaatcgaaccag gggcccacccatcaaacctctgtccagatgaatgcccctgctccaaattctcctggcgagccta gtgtcttcaatcttcccccacaaalcaaaagatgtgtgagtagcagctgtgagccaaalagtgacc tgtgtgttagtgagcgtttccaggagtagccctgacgtccagataagctggtttgtcacaactgt ggaagtgcacacagcccaaacacagacccaicgcgaggagctaaactccacccctgagggttgg gcgcactgcccattcagcaccaggagctggatgagtgagggaaggagttcaaatgcagagtaaatcaac aaggatctgcccgcggcgtatgaacggactatcagcaaacccaaggagctccgtttagagcaccctca ggatagctgttgcacccctcagaggaggaatgaccaagaacagggttaacctgacatgcactgg taacggacttcaagctgaggagcattacgtggagtgagcagataacaggcacaacccagcagcttact taacagaacactgagcctgtctcctgattccgattggctcctatttctatgtactctaacgtcagagt ggaaaagaagaactgggtggaaacgaatagctactcagctcagtgagtgacatgagggttgcaca atcatcacactactaagtcatctctcggacacccggaaag	70
	Light Chain	DIQMTQTSSLSASLGDRVTISG RASQDINSYLNWYQKPGDGVITL LIYYTSKLHSGVPSRFSGSGSGT DYSLTIITLNEQKDFATYFCQSS TLPTFGGGTKLEIKRADAAPT VSIYFPSSSEQLISGASVVCFLNN FYPKDIIVKWKIDGSEKONGVLN SWTDQSKDSTYSMSSTLTITKD EYERHNSYTCATHKTSTSPIVK SFNRNEC	71	gacattcagatgacccagacacaaagcgccttctccggcagcttggogagtcgggtgacacacag ctgtagagcctcacaagacatcttaactaccctgagctggctcagcagaacccctgagtgccacag tcactctgctgactactacacacagcaaacctcactcgttggtgacacatcctgtttccaggaggt ggatctggcactgactattccctgaccatcaccaatctcgaacagaaggactttgcccagctattt ctgcacacagctcagctacattcccttccactttgttgaggaggaagaagtgaggatcaagcag ctgtatgcagcacaactgtctcacttctccctcctagcagtgacacagctgacatagtgaggagcc ctgtgtgtgtgttttcccaaacacttctaccccaagacatcaatgtaagtgaggagatcagatgg gtcagaacgtcacaatggcctgtcgaatagctggagacagctcaggatagcaaggactccactact caatgagctcaaacctgacactgacacaaagacagatagagaggcctaacagctatacgtgtgaa gccacacacaagaccagcacatcaccaatgtgtgaggagcttcaatcggaaatgagtg	72
	Heavy Chain	QVQLQQSGPELVKPGASVKMSCK ASGYFTSYIIGWVKORPGGLE WIGWIYPGGSSSKYNEKFKGKTI LTADKSSRTAYMLSSLTSEDSG IYFCASYGSSYFDYWGQDTTLTV SSAKTITAPSVYPLAPVCGDTTGS SVTLGCLVKGYFPEPVTLTNSG SLSSGVHIFPAVLQSDLYTLSSS VTVISSTWPSQSIICNVAHPASS TKVDKKIEPRGPTIKPPCKCP APNLLGGPSVFIAPPKIKDVLMI SLSPIVTCVVVDSEDDPDVQIS WFVNNVYVHTAGTQTHREDYNSI LRVVSALPIQHGDMWSGKEFKCK VNNKDLPAPIERTISKPKGSVRA PQVYVLPPEEEMTKKQVTLTCN VTDMPEDIVYEWNTNKGTELNY KNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEK KNWVERNSYSYGVVHEGLHNHHT TKSFSRTPGK	73	cagggtcagctgagcagaagtgagcaggaactgggttaaacccggcgcaagtgtagatgagctg taaggcttcagggtatagctttacagctactacatccagtgagggaacgagcagcctgtgtcaag gcctcagagtgagtaggggtggaatttatccggagatggatcccgcaaatataacgagaagttcaag ggcagaagcaccactgacggccgacaaatctagctcaacggcctacatgtctgctcctctgtac ttccagaagattctgggatttacttctgcgtcctctactatggctcagcttgcactatttggggcc aaggtaccacattgacagctcagctcccgcaaaaactacgcccacatcagctctatcccttgcctcc gtctcgggtgataccacgggttccctcgtgactctgtgtgtgtgtttaaagggtattttccaga accagtcacccctcactggaatagcgggagccctcactgagtgagtgacacacctttcctgcctcc tgcacatcagactttacacactttctcaaggctgacgtgacaagtagcacttggccctcag tccattacttgcactgttgacacatccagcatcaagtagcaaaagtgagataagaaatcgaaccag gggcccacccatcaaaccttgcggcactgtaaalcccttgcctcaaatctcctggcgagccta gtgtgttctcttctcccaaaaatcaaaagtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt tgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt ggaggtgcacacagcccaaacacagacccaicgcgaggagctataactccacccctgagggttgg ggcgcactgcccattcagcaccaggactggaaagtggaaggagtlcaaaagcaagglaaataac aaggatctgcccgcggcgttgatgaaggactatcagcaaacccgaggggttcctgttagagcactca ggatagctgttgcacccctcagaggaggaatgaccaagaacagggttaacctgacatgcactgg taacggacttcatgactgaggacatttactggagtgaggcagaataacggcaaaaacagcagctgaac taacagaacactgagcctgtctcctgattccggatggcctctatttctgacttcaagctcagagt ggaaaagaagaactgggtggaaacgaatagctactctgtcagtggtccatgagggttgcaca atcatcacactactaagtcatctctcggacacccggaaag	74
mouse HM266	Heavy Chain	QVQLQQSGPELVKPGASVKMSCK ASGYFTSYIIGWVKORPGGLE WIGWIYPGGSSSKYNEKFKGKTI LTADKSSRTAYMLSSLTSEDSG IYFCASYGSSYFDYWGQDTTLTV SSAKTITAPSVYPLAPVCGDTTGS SVTLGCLVKGYFPEPVTLTNSG SLSSGVHIFPAVLQSDLYTLSSS VTVISSTWPSQSIICNVAHPASS TKVDKKIEPRGPTIKPPCKCP APNLLGGPSVFIAPPKIKDVLMI SLSPIVTCVVVDSEDDPDVQIS WFVNNVYVHTAGTQTHREDYNSI LRVVSALPIQHGDMWSGKEFKCK VNNKDLPAPIERTISKPKGSVRA PQVYVLPPEEEMTKKQVTLTCN VTDMPEDIVYEWNTNKGTELNY KNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEK KNWVERNSYSYGVVHEGLHNHHT TKSFSRTPGK	75	cagggtcagctgagcagaagtgagcaggaactgggttaaacccggcgcaagtgtagatgagctg taaggcttcagggtatagctttacagctactacatccagtgagggaacgagcagcctgtgtcaag gcctcagagtgagtaggggtggaatttatccggagatggatcccgcaaatataacgagaagttcaag ggcagaagcaccactgacggccgacaaatctagctcaacggcctacatgtctgctcctctgtac ttccagaagattctgggatttacttctgcgtcctctactatggctcagcttgcactatttggggcc aaggtaccacattgacagctcagctcccgcaaaaactacgcccacatcagctctatcccttgcctcc gtctcgggtgataccacgggttccctcgtgactctgtgtgtgtgtgtttaaagggtattttccaga accagtcacccctcactggaatagcgggagccctcactgagtgagtgacacacctttcctgcctcc tgcacatcagactttacacactttctcaaggctgacgtgacaagtagcacttggccctcag tccattacttgcactgttgacacatccagcatcaagtagcaaaagtgagataagaaatcgaaccag gggcccacccatcaaaccttgcggcactgtaaalcccttgcctcaaatctcctggcgagccta gtgtgttctcttctcccaaaaatcaaaagtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt tgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt ggaggtgcacacagcccaaacacagacccaicgcgaggagctataactccacccctgagggttgg ggcgcactgcccattcagcaccaggactggaaagtggaaggagtlcaaaagcaagglaaataac aaggatctgcccgcggcgttgatgaaggactatcagcaaacccgaggggttcctgttagagcactca ggatagctgttgcacccctcagaggaggaatgaccaagaacagggttaacctgacatgcactgg taacggacttcatgactgaggacatttactggagtgaggcagaataacggcaaaaacagcagctgaac taacagaacactgagcctgtctcctgattccggatggcctctatttctgacttcaagctcagagt ggaaaagaagaactgggtggaaacgaatagctactctgtcagtggtccatgagggttgcaca atcatcacactactaagtcatctctcggacacccggaaag	76
	Light Chain	DIQMTQTSSLSASLGDRVTISG RASQDINSYLNWYQKPGDGVITL LIYYTSKLHSGVPSRFSGSGSGT DYSLTIITLNEQKDFATYFCQSS TLPTFGGGTKLEIKRADAAPT VSIYFPSSSEQLISGASVVCFLNN FYPKDIIVKWKIDGSEKONGVLN SWTDQSKDSTYSMSSTLTITKD EYERHNSYTCATHKTSTSPIVK SFNRNEC	75	gacattcagatgactcagacacagcgcctcctcgtcggcctcttgggagatcgggttaccatctc ttgcagagcactcagagatattagcaactacctgaactgggtatcagcagaacccgatgggacgg tgaagttctcactactattctccagacattcactctggggtaacctacaggtttagtgagcag ggtagcggcaccgactactctctcaccatttccaaacttgaacagggagacatagccactactt ttagcaacacagggagcactcgccttllacatttggcggaggtacaaactggagatcaaacag ctgatgcagcacaactgtctcacttctcctcctcctagcagtgacacagctgactagtgaggagcc ctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt gtcagaacgtcaaaatggcgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt caatgagctcancactgacactgaccaaagacagatagagaggcataacagctatacgtgtgaa gccacacacaagaccagcacatcaccaatgtgtgaggagcttcaatcggaaatgagtg	76

[0035] [表V] (表V続き) (表V-02)

mouse HM268	Heavy Chain	QVQLQQSGPELVKPGASVVKMPCK TSGYFTFSYYIOWLKRPQGGLE WIGDIYFGDASIKYNEFKGKGTI LTADKSSSTAYMLLSLTSDESG IYFCASPYGSDYFDYWGOGTTLTV SSAKTTPASYVPLAPVCGDITGGS SVTLGCLVKGYFPEPVLTITWNSG SLSSGVHTFPAVLQSDLYLTSSS VTVTSSSTWPSQSITCNVAHPASS TKVDKIKIEPRGPTIKPPCKPCP APNLGGPSVFIIPPKIKDVLMI SLSPITVTCVVVDVSEDDPDVQISW WFVNNVEVHTAQTQTHREDYNST LRVVSALPIQHDDWMSGKEFKCKV NNKDLPAPIERTISKPKGSVRA PQVYVLPPEPEEMTKQVLTICM VTFMPEDIIYVEWTNNGKTELNYK NTEPVLDSGSGYFMYSKLRVEK KNWVERNSYSQSVVHGLNHHHT TKFSRTPGK	caggttccagctgcagcagagtggtgcccgaacttctggaacacctgggtgcctctgtgaaaaatgcacctg taagacctctggatacacctctcaacagctctacatcacagtggtcgaaacagaggccagggacaag ctgtgaatggagttggctggatcactcttggggatgcggatccaagtagacaacgaagttccaag gggaaaaaacacactgcagacgtgcagaagcttagcagtagcgctctatctgctgctctcaagcctcac ttctgaggattcagggcatctactctttggcgcctctattatggctcctatttctgcactatttggggct aaggccatctactgcagctctccagcggcgaanaactctgcccatcagctctatccctctgctcccc gtctgtcgggttgataccacgggttccctctgtgactcttgggtgtctggttaaaagggatttctccoga acagctaccctccacatggaatagcgggagcctctcaagtggagtgcaacaccttctgcctgcctc tgcaatctgcacctttacacacttctcaagcgtgcagctgacaagtagcacttggccctctcag tccattacttgcaattgttcacatccagcatcaagtagacaagggtggataagaanaatgcagccacg ggcgccaacatcaaaacctgtccgcctgttaaatgccctgtcccaattctctcggcgagggttga gtgtgttctatcttctcccaaaalcaaaagtgtctgctgactgactctgagcccaatagtgacc ttgtgtgtagtggaagtttccggagtagccctgaagctcgaatgaagctggtttgtcaacaatgt ggaggtgcacacagcccaaacacagaccctcgcggagactataactccacctgagggttga ggcgaactgcccatcagcaccaggactggatgagtggaaggaggttcaaatgcaaggtataataac aaggatctgcccgcgcccgattgaacggcagatcagcaaacacgaagggtccgttagagacccctac ttctacgtgttggcaacctccaggtccagggagtagcaagaagaacaggttaacctgacatggaatg taacggactctatgcctgaggacatttactgtgaagtggacgaataacggcgaacacccagactgaac tacaagaacactgagcctgtcctcagattccagtgctcctcttctatgtactctaaagctcagagt ggagaagaagactgggtgggaacgcaatagctactctctgcagtggtccatgagggtctgcaca atctacacactactaagtcattctctcggacacccggaaag	77	78
	Light Chain	NIGMTQNTSSLSATLGVRVTISC RASQDINYLNYQKQPDGTVKL LIYDTSRLHSGVPSRFSGSGST DYSLTISNLQEDIAITYFCQGGY TLPFTFGGGTLEIKRADAPATY SIFPPSEQLTSGGASVVFCLNN FYPKDINVKWKIDGSEKQNGVLN SWTDGDSKDSYMSSTLTITKDK EYERHNSYTCGATHTKSTSPIVK SFNRNEC	aacattcagatgaccagaataaccagctccttgagtgccacattggcgctgagagtgaccattctc atgtgcagcctctcaggacatcagcaattaccctgaactgggtatcagcagaaaacctgtagggacag tcaagctgctcctactcctcaactctgcctgccttactccgggattcccgactgtttctctgctcct ggatcagcagctgactattcccttaccatcagtaaacctgggaacaaggagtagactgacacttact ttgcgcgaaggttagcactctccacttcaactcttggaggttgccaacaagctggagatcaaacagg ctgatgcgacccaactgtctccattctccctcctagcagtagaactgactgagtagggagcc tctgtggtgtgtttctcaacaactcttcaacccaaagacataaatgtcaagtggaaagtagctgag gtcagaagctcaaaatggcgtgctgaatagcttgacagatcaggaatgacaaggaactccacttact caatgagctcaaacactgacactgaccaaaagacagtagtatgagaggcataaacagctatacgtgtgaa ggcacacacaagaccagcacatccaggattgtgaagagcttcaatcggaatgagtgcc	79	80
mouse HM297	Heavy Chain	EVLLQQSGPELVKPGASVVKIPCK ASGYFTFDYNDVWYRQSHGKSL WIGDIDPNNGGTYNKKFKDKAT LTVDKSSRTAYMELRSLTSEDTA VYICARWRGAMDYWGQGTSTVYS SAKTTPASVYPLAPVCGDITGGS VTLGCLVKGYFPEPVLTITWNSG SLSSGVHTFPAVLQSDLYLTSSS VTVTSSSTWPSQSITCNVAHPASS TKVDKIKIEPRGPTIKPPCKPCP APNLGGPSVFIIPPKIKDVLMI SLSPITVTCVVVDVSEDDPDVQISW WFVNNVEVHTAQTQTHREDYNST LRVVSALPIQHDDWMSGKEFKCKV NNKDLPAPIERTISKPKGSVRA PQVYVLPPEPEEMTKQVLTICM VTFMPEDIIYVEWTNNGKTELNYK NTEPVLDSGSGYFMYSKLRVEK KNWVERNSYSQSVVHGLNHHHT TKFSRTPGK	gaagtgctgttcgagcagtcaggtcctgaactctgcaaacaccaggagcatccgtgaagattccctg taaggtctctgggtataccttcaccgactacaacgtggattgggttcggcagctcacggcaaaa gtctggagtgagattggcgacatagatcccaatttggcggaacacattacaaccagaagttcaag gacaagaacaccctgactgtggcaagcttgatccgaacagcctaatggagcttcogcagttcag ttccgaggatactcgccgtctactattggcgacgttggagaggagccattggactattggggccaa ggacctcagtgacggttagctcccggaacacattgccccatcagctctaccccttgcctccgctg tcgggtgataccaggggttccctctgtaactctgtgtgtgtctgggttaaaaggtattttccgaacc agtcacccctcaacatggatagacgggagcctctcaagtggaagtgaacacctttctgcctgcctgc aatctgaacatttacacattttctcaagcgtgacggcgaagtagcatttggccctctcagtcg attacttcgaattgttcacatccagcactcaagtagcaaaagttagatgaagaaatgcggacccgg cccaacccatcaaacctgtccgccaatgtaaatgccctgtccaaatctcctggcgagcactagt tgttctattttctccaaaaacaaagattgctgatcagctcagcttagccttagcccaattagtgacct gtggttagtggaagtttcggaggtatgccttgacgttcagatgaagctgtgtttgtaacaatttgga gtgcacacagcccaaacacagacccttcggcggagactataactccacctgagggttgttagcgc cactgccattcagcacccaggactggatggatgggaaggagtccaattgcaagtagtaataaacaag gatctgccgcgcccgattgaacggcactatcagcaaacccgaaggggtccgttagagcacctcaggt atacgtgttggccactccagaggaagaattgacaaagaacacaggttaccctgaactgatgtgtaa ccgacttcagcttcaggaacatttaccgttgaggtggagcaataacggcaaacccagcgaactgaac aagaacactgagcctgtcctcagattccagtggtccttattctatgtactctaagctcagagtgga aaagaagaactgggtgggaacgcaatagctactctgtcagtggttcacatgagggtctgcacact atcacactactaagctattctctcggacacccggaaag	81	82
	Light Chain	DVQMTQTSSLSASLGDRVTISC RASQDINYLKWKQKQPDGTVKL LIYDTSRLHSGVPSRFSGSGST DYSLTISNLQEDIAITYFCQGGY TLPWTFGGGTLEIKRADAPATY SIFPPSEQLTSGGASVVFCLNN FYPKDINVKWKIDGSEKQNGVLN SWTDGDSKDSYMSSTLTITKDK EYERHNSYTCGATHTKSTSPIVK SFNRNEC	gatgtgcagatgacacagaccacacttagccttagtggcttagtggcgatagagtgaccatttc ctgtcgtgcctcccaagacatgcacaactacctggaattgggtatcagcagaaaacccagtggaactg tcaagctgctgatctacgacacataacgggttgcaacagtggggtacacctcccgcttttctggcagc ggatctggtagacactatgcctgactactccaaltcgaagcaggaggacattgccacctactt ctcgcgaagaaggctatagctccatggacttttggaggtggaactcagctcgaatcaaacagg ctgatgcgacccaactgtctccattctccctcctagcagtaacagctgactagtgaggaggcc tctgtgtgtgtttctcaacaactcttcaacccaaagacataaatgtaagtgaagtggaagatcagtg gtcagaagctcaaaatggcgtgtgaatagcttgacagatcaggaatgacgaagaacacttact caatgagctcaaacactgacactgaccaaaagacagtagtatgagaggcataaacagctatacgtgtgaa ggcacacacaagaccagcacatccaggattgtgaagagcttcaatcggaatgagtgcc	83	84

[illegible]

chimeric HM268-IgG1-K322A	Heavy Chain	QVQLQDSGPGLVKPGASVKMPCK ISGYTFISYYIQWLKORPQGLE WIGWIFYGDASTKYNEFKGKTT LTADKSSSTAYMLLSL TSEDSG IFYGASYYGSYFDYWGQGITLT SSASIKGVSFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPTVSWNSG ALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NIKVDKKVEPKSCDKTHITCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDILMI SRTEPVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNATKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCA VSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK RWQGGNVFSCSVNHLEALHNHYT QKLSLSLSPGK	93	caaggttcagctcagcagagtggtccgaacttgtaaaccciggtccctctgtgaanaatgccctg taagaccctctggatcaccttcacaaagctactacacagtggtgtaaacagagggccaggaacag gcttgggaatggatiggttggtatctacillggggatlgccagiaccaaglacaaagagagllcaag gggaaaaccacatgacagctgacaaagtctagaaagtagcggtatctgctctcagagccctac ttctgaggattcaggcatctacttttgogccctctattatggctctatttcgactattggggtc aagggaatcccttgacagctctcagcggctgacaaaggggccctcctggttcccccggccccc tccccaagtcacactccggcggaacccggccctggcctggttcggtgaaggactacilcccccga ggccgtgacccgtgctcgtgaactccggcgccctgacccctgggtgacacacttcccccgggtgc tccagtcctcagcggctgactccctgctccctggttgacccgggtccctccctccclgggvaac cagaactacatctgcaacgtgaacacacagccctcacaacccaaggtggacaaagaggtcgagcc caagtcctgacgaacagacacacactgcccccccgccccggcccgagctgctggggggccct ccgtgttccgttcccccacagccacaggaacacacactgagatctccaggaaccccgaggtgacc lccgtggllggtggagcgtgtccacagaggaaccccgaggtgaaattcaacilgggtacgtgaggaacgt ggaggtgacaaacgccaagacaaagccacggggagagagcagiacaaactccactacaggggtgtgt ccgtgclgagccgtgctgacacaggaclggctgaacggcaagaggtacaaagtgcgcgclgcccac aagggccctgcccggccctcaggaagacacatctccagggccaaagggccagacagggagcccca gggtgacacccctgccccctccagggagagagctgacaaagacacaggtgtccctgacclgcccgt tgaaagggtcttaacccctccgacatccggctggaggtccaggtccaaacggccagcccgagaaacac taaaagacacaccccccggctggagactccaggggtcccltctccctgactccaaagtgagggcl ggacaaagtcaggtggcagcagggcaacgtgttccctgctcgtgagcagagggccctgacaa aacactacacccagaagtcctgtgctcccccggcgaag	94
	Light Chain	NIQMTQNTSSLSATLGVRVTISC RASQDIDNYLWYQKPKDGTVKL LIYTSIRLHSGIPSRFSGSGSGT DYSLTISNLQGEDIAITYCQGGY TLPWTFGGGIRLEIKRTVAAPSV FIIPPSDEQLKSGTASVCLLNN FYPREAKVQKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSYSLSSLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC	95	aacattcagctgacccagaataccagctccttgagtgccacattggggctgagagtgacacatctc atgtcagagctcaccagacatcagcaattaccigaaicggatcagcagaanaactlgatgggacac tcaagctgctcactcactcactcctcctcctcactcctcctcctcctcctcctcctcctcctcctc ggatcagggcactgactatcccttaccatcagtaacccgggaacagaggaacacacagacacacac tttcgacgaagtgagcactctccactcactccttggaggtggcacaaggtggagatcaaacgaa ctgagccctgacacacagaggtgttcccltctccgacacccatgaacagctgaaagtcagggcagac tcaagttgtctgtctcctcacaacacttctacccacagagggccaaaggtgcaagtggaaggtggaaca lgccctgagctcaggaacattcaggaatctgtgacagagcaggaactccaaagacagtaactata gctcgtctgacacactgacgctctcctaaagccgactatgagaagcacaaggtctatgctgtgaa gtgacacatcaagggttgagcagtcagtcactaagagcttcaatcclggggaaag	96
	Heavy Chain	EVLLQDSGPGLVKPGASVKIPCK ASGYFTFDYNDVWVRQSHGKSL WIGDIDPNNGGTLYNQKFKDKAT LTYDKSSTAYMLLSL TSEDTA VYYCARWRGAMDYWGQGTSTVIVS SASTKGPSVFLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPTVSWNSGA LTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHITCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDILMIS RTEPVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNATKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREP PVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQGGNVFSCSVNHLEALHNHYTQ KLSLSLSPGK	97	gaagtgctgttgacagcagtgaggtcctgaactcgtcaaacacagggagcactcgtgagagttccctg taaggtctctgggtataccttcacacagctacacagtggtatgggtcgggacgtctcagggcaaaa gtctegagtggtatggcgacatagatcccaataatggcggaacacatcacaacaggaagttcaag gacaaaagccacctgacclgtggacaagcttagccgaacacgctacatggagcttgcagagctgac ttccagggatcactcctcctactatttgcgcacgttgagagagagcactggactattggggcaag ggacactcagtgacgtttagctcgcgtcagcaagggcccccctcgtgttcccccggcccccctcc tcaagtcacactccggcggaacccggccctgggctggcgtggaggaactanttcccccagacc cgtgacactgtctcgggaactccggcgccctgacclccgggtgacacacttcccccgggtgtctcc agtcctccggcctgactcctcctgctcctggtgacgctgcccctcctcctcctcctgggacacccg acactacatctgaacgtgaacacacagccctcacaacccaaggtggacaaagaggtcgagcccaa gtcctggcgaacagacacacactgccccccctgccccggcccgagctgctggggggccctccg tgttccctgttcccccaagcccaaggaacacactgagatctccaggaaccccgaggaactgc gtgttggtggagcgtgtccacagaggaaccccgaggtgaagttcaactggtaactggacggcgtgga gggtgacaaagccaaagacaaagcccgagggagagcagiacaaclccacclacaggggtgltccg tgcgtgacgggtgtgacacaggaactggctgaacggcaagggagtaacagtgccggtgtccaaacag ggcctgccccccccatcgagaagacacatccaaagggcaagggccagccagggagacccaggt gtacacccctgccccctccagggagcagagtgacaaagaaacacaggtgtccctgacatgctcgtgga aggggtctacccclccgacatccggllggaglgggagttcaacggccagccccgagaacacatac aagacacaccccccctgctggagctccgagcgtcctctctcctgactccaaagctgacgggtga caagtcaggtggcagcagggcaaggtglttccclgctccgtgagtcagcagggccctgacacac actacacccagaagtcctgtcctcgttccccggcgaag	98
chimeric HM297-IgG1-K322A	Heavy Chain	EVLLQDSGPGLVKPGASVKIPCK ASGYFTFDYNDVWVRQSHGKSL WIGDIDPNNGGTLYNQKFKDKAT LTYDKSSTAYMLLSL TSEDTA VYYCARWRGAMDYWGQGTSTVIVS SASTKGPSVFLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPTVSWNSGA LTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHITCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDILMIS RTEPVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNATKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREP PVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQGGNVFSCSVNHLEALHNHYTQ KLSLSLSPGK	99	gatgtcagatgacacagacacacatctagccttagtgcctcattggggatagagtgacatttc ctgtcgtgtccclccaaagacatgacacacacacacacacacacacacacacacacacacacacac tcaagctgctgactacgacacacacacacacacacacacacacacacacacacacacacacacac ggatctggtacagacacacacacacacacacacacacacacacacacacacacacacacacacac ctgcccagcaaggtatagcctccactggacatttggaggtggaaactcgaactcgaactcgaactcga ctgtagcgcacacacacacacacacacacacacacacacacacacacacacacacacacacacac tcaagttgtctgtctcctcacaacacttccacccagagagggccaaagtgcaagtggaaggtgga lccctcagctcaggaacatttccaggaactgtgtgacagagcaggaactccaaagacagtaactata gctcgtctgacacactgacgctctcctaaagccgactatgaggaagcacaaggtctatgctgtgaa gtgacacatcaagggtgagcagtcagtcactaagagcttcaatcclggggaaag	100

chimeric HM624-IgG1-K322A	Heavy Chain	EVLLQQSGPELVPGTSVKIFCK ASGYTFTDYNIDWVKQSHKSE WIGDIDPNNGGTVYNQKFKGKAT LTVDKSSSTAYMELRSLTSED VYYCIRWRGAMDYWRGTSVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTPVSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQQWLNQKEYKCAV SNKALPAPLEKTSKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK ITTPPVLDSGGSFFLYSKLTVDKS RWQGGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK	101	gagggttctcctcagcagctcgtggccctgaactgggtgaaccaggagctagcgtcaagatctctc caaaagcagcagatcacctttacccagctacacatcagatgggtgaagcagagctacggcaaat cccccgaatggatagggagcattgaccccaataatggcaggtacaggtatcaaccagagttcaag ggcaaaagccacctcacctcgttggaiaagtccctacacacagcctataggagtlggcagagctgac ctcagaggatcacacccgtgtattactgtactcgtcgtgagagagagccatggactatttgggttaggg gaacctcgtcactgaagctcagcgtcagcaaaagggcccccctcgtgttccccctggccccctcc tcaagtcacacctccggcggcagccgcccctggcgtgcccgtgagagagactanttccccagagcc cgtgaccgtgtctcggaaacccggcgcctgaccccccggcgtgacacacctccccccggtgtctcc agtcctccggcgtgtactcctcgtcctccgtggtgacgtgcccctcctcctccctgggcaaccag acctacacitcgaacgtgaaccacacagccctcacaacacaaagggtggacaagaaggtcgagcccaa gtcctgcagcaagaccacacctgccccccccctgccccccccccagagctgctggggcggccccctccg tgttccgtgttcccccccaagcccaagacacctgagatctccagagccccccagaglgacgtgc gtgtgtgtggagctgtccacagagagccccagaggtgaagtccaactggtagctggagcggcgtgga gggtgcacaaagcccaagaccacccagggagagagcaglacaaacccacctacaggggtgggtgcgc tgtcagccgtgtgtcaccagagacgtgactgaacggcaagaggtacaaagtgcgcctgttccaaag gccccctgccccccccatcagagaagaccatcccaagggccaaagggccagccccagggagccccaggt gtacacctgtccccctccagggagagagctgacaaagaagccaggtgtccccctgacctgacctgtgta agggcttctacccccccagacatcgcggcggagtgagaggtccaaacggcagccccagagcaacatac aagacacccccccccctgtgtgactccagagcgtcctcttctcgttactccaagctgacccgtgga caagtcaggtggcagcagggcaacgtgttctcctcgtcgtgagtcagcagggccccctgcaacaccc actacaccagaggtccccgtccccgtccccccggcaag	102
	Light Chain	DIGMTOTSSLSASLGDRVTISC RASGDVSNYLNWYQKPDGTVKL LTYDTSKLHSGVPSRFSGSGSGT DYSLTIRPDQEDATYFCQGGH TLPTWTFGGGKLEIKRTVAAPSV FIPTPSDEQLKSGTASVCLLNN FYPREAKVQKVDNALQSGNSQ SVTEGDSKSTYSLSSTLTKSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC	103	gacatccagatgacacagacaaccagctcattgtccgccccttttggcgatagggtgacaatctc ctgtcagccctcacaggagctgtccaatttaoutgaactgggtatcagcagaaccccgatggcaacgg tcaaacitgctgatctacacacacctgaagctccactcgtgccccttccaaagccgtttagcgggaagt ggaggtgtgacagactatagcctcactatcagagatcccgatcagggagacacttgcacacctctt ctgccaacacagggccaccttctccttggaccccttggtagggcacaagctggaatctcgggga ctgtacccgcacacagcgtgttcatctttccgccatccagatgaacagctgaagtccagcagagc tcagltgtctgtctcccaacacacttcaacccagagagagcacaagtgacgtggagggagggagaa tgccctgcagtcagggcaattctcaggaatcgtgacagagcagggactccaaagacacttccctata ggcgtgtcagcacacagcgtctcctgaagccgacatgagagagcacaaggtctatgacctgtgaa gtgacacatcaagggtgagcagtcaggtcactaagagcttcaactgtgggaatgc	104
	Heavy Chain	EVLLQQSGPELVKPGASVKITCK ASGYTFTDYNIDWVKQSHKSE WIGDIDPNNGGTVYNQKFKDAS LTVDKSSSTGYMELRSLTSED VYYCARRWRGAMDYWGQGISVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTPVSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQQWLNQKEYKCAV SNKALPAPLEKTSKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK ITTPPVLDSGGSFFLYSKLTVDKS RWQGGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK	105	gagggttctcctcagcagagtggaaccagaactgggtgaacacctggagcctccgtgaagatcacgtg caaaagcctcgtggtatcccttccacagactacacatcagagtgagggtgaagcagagctacggcaaat gcccagagtggaatagggagacatcagatcccaataatgggtgacactgtgtacaaacagagagttcaag gataaaggccagcttgcagctcagcaaatccctcctcctacagaggtataggaactccgctctctgac tgcagaggtatcacacccgtgtactactgtgcagaggtggagatcagacatggactatttgggttagag ggacctcagtgacccgttagctccgcgtcagcaaaagggcccccctcgtgttccccctggccccctcc tcaagtcacacctccggcggcagcccccctggcgtgcccgtgagagagactacttccccagagcc cgtgaccgtgtcctggaactccggcgcctcgcacctccggcgtgacacacctccccccggtgtctcc agtcctccggcgtgtactcctcgtcctccgtggtgacgtgccccctcctcctccctgggcaaccag acctacacitcgaacgtgaaccacacagccctcacaacacaaagggtggacaagaaggtcgagcccaa gtcctgcagcaagaccacacctgccccccccctgccccccccccagagctgctggggcggccccctccg tgttccgtgttcccccccaagcccaagacaccccgatgaltccaggaacccccagagtgacctgc gtgtgtgtggagctgtccacagagagccccaggggtgaagtccaactggtagctggagcggcgtgga gggtgcacaaagcccaagaccacccagggagagcagtlacaacitccacctacaggggtgggtgcgc tgtcagccgtgtgtgcacacagagctggcgtgaagggcaagggagtaaaagtgcgcctgtgtccaacaa ggccctgccccccccctcagagaagaccatcccaagggccaaagggccagccccagggagccccaggt gtacacctgtccccctccagggagagcgtgacccaagaacaggtgtccccctgacctgacctgtgta agggcttctacccccctcagacatcgcgtggagtgagaggtccaaagccagccccagagcaacatac aagacacacccccccccctgtgtgactccagagcgtcctcttctcgttactccaagctgacccgtgga caagtcaggtggcagcagggcaacgtgttctcctcgtcgtgagtcagcagggccccctgcaacaccc actacaccagaggtccccgtccccgtccccccggcaag	106
chimeric HM647-IgG1-K322A	Heavy Chain	EVLLQQSGPELVKPGASVKITCK ASGYTFTDYNIDWVKQSHKSE WIGDIDPNNGGTVYNQKFKDAS LTVDKSSSTGYMELRSLTSED VYYCARRWRGAMDYWGQGISVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTPVSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQQWLNQKEYKCAV SNKALPAPLEKTSKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK ITTPPVLDSGGSFFLYSKLTVDKS RWQGGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK	107	gacatccagatgacacaaacccagctcagctgtgtcgtcagcttggagatagggtgacattag ctcagagcctcacaggacatcagcaactaccctggaactggatcagcagaaccccgatgggacag tcaagctgctgatctcctataccagctgacttcaactcgggtgttccatcacagcttttttgggtgt ggcagtggaactgactactcactcactaccattccaactcgaacaaagtggacatagcaccacctact ctgtcagcagatctccaccttccctggacatttggaggtggagtagtgtaggtgaatcacaacag ctgtacagcgtgtgtcaccagagagccccaggggtgaagtccaactggtagctggagcggcgtgga gggtgcacaaagcccaagaccacccagggagagcagtlacaacitccacctacaggggtgggtgcgc tgtcagccgtgtgtgcacacagagctggcgtgaagggcaagggagtaaaagtgcgcctgtgtccaacaa ggccctgccccccccctcagagaagaccatcccaagggccaaagggccagccccagggagccccaggt gtacacctgtccccctccagggagagcgtgacccaagaacaggtgtccccctgacctgacctgtgta agggcttctacccccctcagacatcgcgtggagtgagaggtccaaagccagccccagagcaacatac aagacacacccccccccctgtgtgactccagagcgtcctcttctcgttactccaagctgacccgtgga caagtcaggtggcagcagggcaacgtgttctcctcgtcgtgagtcagcagggccccctgcaacaccc actacaccagaggtccccgtccccgtccccccggcaag	108
	Light Chain	DIGMTOTSSLSASLGDRVTISC RASGDVSNYLNWYQKPDGTVKL LTYDTSKLHSGVPSRFSGSGSGT DYSLTISNLEQVDIATYFCQGGH TLPTWTFGGGKLEIKRTVAAPSV FIPTPSDEQLKSGTASVCLLNN FYPREAKVQKVDNALQSGNSQ SVTEGDSKSTYSLSSTLTKSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC			

[illegible]

chimeric HM266-X2-K	Heavy Chain	QVQLQQSGPELVKPGASVKMSCK ASGYTFTSYIYQWVKQRPQGGL WIGWIYPGQSSSKYNEKFKGKTT LTADKSSSTAYMLLSLTSDDSG IYFCASYGSSFDYWGQGTLLTY SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGQLVKDYFPEPVTVSNNSG ALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APPELLDGPSTVFLFPPKPKDTLM I SRTEPEVTCVVDVSDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTIVLHQQDLNGKEYKCA VSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PGVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	117	caggltccagctgcagcaaaaggaccagaactggtaaaccggcgcaagtglaagatgagctg taaggcttcagggtatatacattaccagctactacatccagtgaggtaagcagcgacccgtgtaag gctggagtgagtagggtaggttattatccgggagatggatccagcaaatataacgagaagtccaag ggcaagaccacaactgacggccgacaaatctagctcaacggcctacatgctgctcagctccttgac ttccgaagattctgggatttacttctgcgcttctactaialggctctagctctgactattggggcc aaggtaaccattgacagtcagctcgcctccaccagaagggccctctgtgtttccactggcacc agctcaaaagtcacacagtgagggaaccgctgctctgggctgtgtgttaaggactatttcccgga acctgtaaccgtaagctggaatagtgggcactgacctccgggtccacacatttcccgccgtgc tgcagagttcaggccctctattccctcagctccgtctgacgtgacgttccctcctctctcccttggtact cagacttactctgcaacgtgaaccacaagccctccacaccaaggtggcaagaaggtcgagcc caagtcctgcgacaagaaccacactgccccccctgcccccccgagctgctggacggccct ccgtgttctgttcccccccaagcccaaggacacccctgactgactccaggacccccgaggtgacc tgctgtgtgtgtagctgttcgacagaggacccccgaggtgaagtccaactggtacgtggacggctg ggaggtgcacaacgccaagccaagccaggagagcagctacaactccacctacaggggtgtgtgt ccgtgctgacccgtgctgacacagagctgctgaacggcgaaggagtacaagtgcgcgtgtgccaa aaggccctgcccccccatcgagaagacacatcccaaggccaaggccagccacagggagcccca gggtgacacccctgccccctccaggagcagctgacccaagaacagggtgtccctgactgctcgtg tgaagggtcttaccctccgacatcgccgtggagtgaggagtcacaacggccagcccgagaaacac tacaagaccacccccccgtgctggagtcggagggcctccttctctgtactccaagctgacccgt ggacaagtccaggtggcagcaggccaacgtgttctcctgctcgtgacgacaggccctgcaca accactacaccagaagtccctgtccctgtccccggcaag	118
	Light Chain	DIQMTQTSSLSASLGDRVTISC RASQDI SNLYNMYQKPDGTVKF LIYYSSRLHSGVPSRFSGSGSGT DYSLTISNLEQEDIAITYFCQGS TLPTFTGGGKLEIKRTVAAPSV FIIPPSDEQLKSGTASVCLLNN FYPRFAKQVQKVDNALQSGNSQ SVTEQDSKSTYSLSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC	119	gacattcagatgactcagaccagctcctcctgtccgctctttgggagatcgcttaccatctc ttgcagagcatctcaggatattagcaactaccctgaactggatcagcagaaccggatgggacgg tgaagtctctcatctactattcctccagacttcaactctgggtaccatcaccgtttagtggaagt ggtagcggcaccgactactctctcaccatttccaaccltgaacaggaggacatagccacactct ttgccaacaaaggagcaactctgcccctttacatttggcggaggtacaacactggagatcaaacgaa ctgtagccgcaccaagcgtgttcatctttccgcatccgatgaacagctgaagtcaggcacagcgc tcagttgtctgtctctcaacaacttctaccocagagaggccaagtgacagtggaagtggaaca tgccctgcagtcaggcaattctcagggaatctgtgacagagcaggactccaagaagcagttactata gcctgtctagcacaactgacgtctctaaaggccgactatgagaagcacaaggtotatgcctgtgaa gtgacacatcaagggtcagcagtcagtcactaagagcttcaactgtgggaattgc	120
chimeric HM266-X2-KE	Heavy Chain	QVQLQQSGPELVKPGASVKMSCK ASGYTFTSYIYQWVKQRPQGGL WIGWIYPGQSSSKYNEKFKGKTT LTADKSSSTAYMLLSLTSDDSG IYFCASYGSSFDYWGQGTLLTY SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGQLVKDYFPEPVTVSNNSG ALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APPELLDGPSTVFLFPPKPKDTLM I SRTEPEVTCVVDVSDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPRAEQYNST YRVVSVLTIVLHQQDLNGKEYKCA VSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PGVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	121	caggltccagctgcagcaaaaggaccagaactggtaaaccggcgcaagtglaagatgagctg taaggcttcagggtatatacattaccagctactacatccagtgaggtaagcagcgacccgtgtaag gctggagtgagtagggtaggttattatccgggagatggatccagcaaatataacgagaagtccaag ggcaagaccacaactgacggccgacaaatctagctcaacggcctacatgctgctcagctccttgac ttccgaagattctgggatttacttctgcgcttctactaialggctctagctctgactattggggcc aaggtaaccattgacagtcagctcgcctccaccagaagggccctctgtgtttccactggcacc agctcaaaagtcacacagtgagggaaccgctgctctgggctgtgtgttaaggactatttcccgga acctgtaaccgtaagctggaatagtgggcactgacctccgggtccacacatttcccgccgtgc tgcagagttcaggccctctattccctcagctccgtctgacgtgacgttccctcctctctcccttggtact cagacttactctgcaacgtgaaccacaagccctccacaccaaggtggacaagaaggtcgagcc caagtcctgcgacaagaaccacactgccccccctgcccccccgagctgctggacggccct ccgtgttctgttcccccccaagcccaaggacacccctgactgactccaggacccccgaggtgacc tgctgtgtgtgtagctgttcgacagaggacccccgaggtgaagtccaactggtacgtggacggctg ggaggtgcacaacgccaagccaagccaggccgagcagctacaactccacctacaggggtgtgtgt ccgtgctgacccgtgctgacacagagctgctgaacggcgaaggagtacaagtgcgcgtgtgccaa aaggccctgcccccccatcgagaagacacatcccaaggccaaggccagccacagggagcccca gggtgacacccctgccccctccaggagcagctgacccaagaacagggtgtccctgactgctcgtg tgaagggtcttaccctccgacatcgccgtggagtgaggagtcacaacggccagcccgagaaacac tacaagaccacccccccgtgctggagtcggagggcctccttctctgtactccaagctgacccgt ggacaagtccaggtggcagcaggccaacgtgttctcctgctcgtgacgacaggccctgcaca accactacaccagaagtccctgtccctgtccccggcaag	122
	Light Chain	DIQMTQTSSLSASLGDRVTISC RASQDI SNLYNMYQKPDGTVKF LIYYSSRLHSGVPSRFSGSGSGT DYSLTISNLEQEDIAITYFCQGS TLPTFTGGGKLEIKRTVAAPSV FIIPPSDEQLKSGTASVCLLNN FYPRFAKQVQKVDNALQSGNSQ SVTEQDSKSTYSLSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC	123	gacattcagatgactcagaccagctcctcctgtccgctctttgggagatcgcttaccatctc ttgcagagcatctcaggatattagcaactaccctgaactggatcagcagaaccggatgggacgg tgaagtctctcatctactattcctccagacttcaactctgggtaccatcaccgtttagtggaagt ggtagcggcaccgactactctctcaccatttccaaccltgaacaggaggacatagccacactct ttgccaacaaaggagcaactctgcccctttacatttggcggaggtacaacactggagatcaaacgaa ctgtagccgcaccaagcgtgttcatctttccgcatccgatgaacagctgaagtcaggcacagcgc tcagttgtctgtctctcaacaacttctaccocagagaggccaagtgacagtggaagtggaaca tgccctgcagtcaggcaattctcagggaatctgtgacagagcaggactccaagaagcagttactata gcctgtctagcacaactgacgtctctaaaggccgactatgagaagcacaaggtotatgcctgtgaa gtgacacatcaagggtcagcagtcagtcactaagagcttcaactgtgggaattgc	124

chimeric HM266-X2-KS	Heavy Chain	QVQLQQSGPELVKPGASVKMSCK ASGYTFTSYIOWVKORPGGLE WIGWIYPDGSSSKYNEKFKGKTT LTADKSSSTAYMLLSSLTSDSG IYFCASYGSSFDYWGQGTLLTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPTVSWNSG ALTSVHTFPAVLQSSGLYSLS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLDGPVSFVLPFPKPKDTLM SRTPETVTCVVVDVDEDEPKVFN WYVDGVEVHNAKTPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKKA VSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PGVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGFFLYSKLTVDK SRWQOGNVFSCSYMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	125	caggltccagctgcagcaaaaggaccagaactgggttaaaccggcgcaagtgtagatgagctg taaggcttcagggtatatacatttaccagctactacatccagtgaggtaagcagcgacctggtcaag gcctggagtgagtagggtaggttattatccgggagatggatccagcaaatataacgagaagttcaag ggcaagaccacactgacggccgacaaatctagctcaacggcctacatgctgctcagctccttgac ttccgaagattctgggatttacttctgcgttctactatlggtctagcttcgactattggggcc aaggtaacacattgacagtcagctccgctccacaaaggccctctgtgttccactggcacc agctcaaaagtaaccagtggttggaaccgctgctctggctgtctgttgaagactatttccccc acctgtaacctgaagctgaatgtggcgcactgacctccgggtccacacatttccggcctg tgcagagttcaggcctctatccctcagctccgctgctgacgttccctctctcttcccttggtact cagacttacatctgcaacgtgaaccacaagccctccacaccaaggttggaagaaggttcagac caagtcctgcgacaagaccacacctgccccctcggcccccggagctgctggacggccct ccgtgttccctgttcccccccaagcccaaggacacccctgagatctccaggacccccagggtgac tgcgtgggtggtagctggcgacgaggaccggagglgaagttcaactggtagcaggacggcgt ggaggtgcaacaagcccaagcccaagcccaaggaggagcagtaacaactccacacaggggtggt ccgtgctgacgtgctgacacaggactggcgaacggcgaaggagtaacaagtgccgctgltccaa aaggccctgcccccccatcggaagacacatctccaaaggccaaggccgacccaggagcccca ggtagacacccctcccccctccaggacagcgtgacccaagaacagggtgctcctgacctgctgt tgaaagggtcttaccctccgacatccgctggagtgagggtccacacggccagcccgagaaacac tacaagaccacccccccgtgctggagtcggacggcctctctctctgtagtccaaagctgacgt ggacaagtcagggtggcagcagggaacagtggttctcctgctcctgtagtcagcaggccctgcac accactacaccagaagtcctgttccctgtccccggcaag	126
	Light Chain	DIQMTQTSSLSASLGDRVTISC RASQDINSYLNWYQKPDGTVKF LIYYSSRLHSGVPSRFSGSGSGI DYSLTISNLEQEDIAIFYCQGS TLPFTFGGKLEIKRTVAAPSV FIIPPSDEQLKSGTASVCLLN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ SVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC	127	gacattcagatgactcagaccagctcctccttctgctccgctcttgggagatcgcttaccatct ttgcagagcatctcaggatattagcaactaccgtaactggtagcagagaaccggatgggacga tgaagttcctcactatctacttctccagacttccactctgggtaccatcacgttttagtgagct ggtagcggcaccgactactctctcaccatttccaaacttgaacaggaggacatagccacactact ttgcacacaggagcactctgccccttaccatttggcggaggtaccacacctggagatcaaacgaa ctgtagccgcaccaagcgtgttctctcttccgcatccgatgaacagctgaagtcaggcaccagc tcagttgtctgtctcctcaacaacttctaccacagagaggccaaagtgacgtggaagtgagcaa tgccctgcagtcaggcaattctcaggaaatctgtgacagagcaggactccaagacagtaacctata gcctgtctagcacactgacgtctcttaaggccgactatgagaagcacaaggtctatgcctgtgaa gtgacacatcaaggctgagcagtcagtcactaagagcttcaatcgtgggaagtgc	128
	Heavy Chain	QVQLQQSGPELVKPGASVKMSCK ASGYTFTSYIOWVKORPGGLE WIGWIYPDGSSSKYNEKFKGKTT LTADKSSSTAYMLLSSLTSDSG IYFCASYGSSFDYWGQGTLLTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPTVSWNSG ALTSVHTFPAVLQSSGLYSLS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLDGPVSFVLPFPKPKDTLM SRTPETVTCVVVDVDEDEPKVFN WYVDGVEVHNAKTPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKKA VSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PGVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGFFLYSKLTVDK SRWQOGNVFSCSYMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	129	caggltccagctgcagcaaaaggaccagaactgggttaaaccggcgcaagtgtagatgagctg taaggcttcagggtatatacatttaccagctactacatccagtgaggtaagcagcgacctggtcaag gcctggagtgagtagggtaggttattatccgggagatggatccagcaaatataacgagaagttcaag ggcaagaccacactgacggccgacaaatctagctcaacggcctacatgctgctcagctccttgac ttccgaagattctgggatttacttctgcgttctactatlggtctagcttcgactattggggcc aaggtaacacattgacagtcagctccgctccacaaaggccctccgtgttcccccctggccccc tctccaaagtcacactccggcgccgacccgcccctggcgtgctgtggaaggactacttcccca gcccgtgacgtgtcctggaaactccggcccccctgacctccgggtgcaacaccttccccgctg tccagtcctccggcctgactcctctgctcctcgtggtgacctgacctcctcctcctcctgggacc cagacctacatctgcaacgtgaacccaagccctccacacaaagggtggacaagaaggttcagac caagtcctgcgacaagaaccacacctgccccctcggcccccggagctgctggcgccccc acgtgttctgttcccccccaagcccaaggacacccctgagatctccaggacccccagggtgac tgctgtggtggtgagcgtgtccgacgaggaccccgaggtgaagttcaactggtacgtggacggcgt ggaggtgcaacaagcccaagccaagcccaaggaggagcagtaacaactccacacaggggtggt ccgtgctgacgtgctgacacaggactggcgaacggcgaaggagtaagaagtgcaaggtgtccaa aaggccctgcccccccatcgagaagacacatctccaaaggccaaggccagcccgaggagcccca gggtacacacctgccccctccaggacggcgtgaccaagaacacaggtgtccctgacactgctg tgaaagggtcttaccctccgacatccgctggagtgagggttcacacggccagcccgagaaacac tacaagaccacccccccgtgctggactccgacggcctctctctctgtagtccaaagctgacgt ggacaagtcagggtggcagcagggaacagtggttctcctgctcctgtagtcagcaggccctgcac accactacaccagaagtcctgttccctgtccccggcaag	130
chimeric HM266-X3	Heavy Chain	QVQLQQSGPELVKPGASVKMSCK ASGYTFTSYIOWVKORPGGLE WIGWIYPDGSSSKYNEKFKGKTT LTADKSSSTAYMLLSSLTSDSG IYFCASYGSSFDYWGQGTLLTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPTVSWNSG ALTSVHTFPAVLQSSGLYSLS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLDGPVSFVLPFPKPKDTLM SRTPETVTCVVVDVDEDEPKVFN WYVDGVEVHNAKTPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKKA VSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PGVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGFFLYSKLTVDK SRWQOGNVFSCSYMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	131	gacattcagatgactcagaccagctcctccttctgctccgctcttgggagatcgcttaccatct ttgcagagcatctcaggatattagcaactaccgtaactggtagcagagaaccggatgggacga tgaagttcctcactatctacttctccagacttccactctgggttaacatcacgttttagtgagct ggtagcggcaccgactactctcaccatttccaaacttgaacaggaggacatagccacactact ttgcaacaaggaggacactctgcccctttacatttggcggaggtacacaactggagatcaaacgaa ctgtagccgcaccaagcgtgttctcttccgcatccgatgaacagctgaagtcaggcaccagc tcagttgtctgtctcctcaacaacttctaccacagagaggccaaagtgacgtggaagtgagcaa tgccctgcagtcaggcaattctcaggaaatctgtgacagagcaggactccaagacagtaacctata gcctgtctagcacactgacgtctcttaaggccgactatgagaagcacaaggtctatgcctgtgaa gtgacacatcaaggctgagcagtcagtcactaagagcttcaatcgtgggaagtgc	132
	Light Chain	DIQMTQTSSLSASLGDRVTISC RASQDINSYLNWYQKPDGTVKF LIYYSSRLHSGVPSRFSGSGSGI DYSLTISNLEQEDIAIFYCQGS TLPFTFGGKLEIKRTVAAPSV FIIPPSDEQLKSGTASVCLLN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ SVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC	131	gacattcagatgactcagaccagctcctccttctgctccgctcttgggagatcgcttaccatct ttgcagagcatctcaggatattagcaactaccgtaactggtagcagagaaccggatgggacga tgaagttcctcactatctacttctccagacttccactctgggttaacatcacgttttagtgagct ggtagcggcaccgactactctcaccatttccaaacttgaacaggaggacatagccacactact ttgcaacaaggaggacactctgcccctttacatttggcggaggtacacaactggagatcaaacgaa ctgtagccgcaccaagcgtgttctcttccgcatccgatgaacagctgaagtcaggcaccagc tcagttgtctgtctcctcaacaacttctaccacagagaggccaaagtgacgtggaagtgagcaa tgccctgcagtcaggcaattctcaggaaatctgtgacagagcaggactccaagacagtaacctata gcctgtctagcacactgacgtctcttaaggccgactatgagaagcacaaggtctatgcctgtgaa gtgacacatcaaggctgagcagtcagtcactaagagcttcaatcgtgggaagtgc	132

[0042] [表V] (表V続き) (表V-09)

chimeric HM266-X3-K	Heavy Chain	Light Chain	chimeric HM266-X3-KE	Heavy Chain	Light Chain	
	QVQLQQSGPELVKPGASVKMSCK ASGYTFTSYIYIQWVKRPGQGLE WIGWVYPGDGSSKYNEFKGKTT LTADKSSSTAYMLSSLTSDSG IYFCASYVYSSFDYWGQGTTLTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTYVNSNG ALISGVHITFAVLQSSGLYSLS VTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDGKVEPKSCDKTHTCP APELLGGPVDFLFPKPKDILMI SRTPEVTGVVDVSDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTPREEQYNST YRVSVSLTVLHQLDNGKEYKCA VSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PGVYITLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KITTPVPLDSGSGFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFCFSYMHEALHNHYT QKLSLSLSPGK	DIQMTQTSSLSASLGRVITISC RASQDINSYLNWYQKPDGTVKF LIYYSSRLHSGVPSRFGSGSGT DYSLTISLMELEDIATYFCQGS TLPTFTGGGKLEIKRTVAAPSV FIFFPSDEQLKSGTASVCLLNN FYPREAKQVQKVDNALQSGNSQ SVTEQDSKDSYSTLSSTLSKA DYEKHKYVACEVTHQGLSSPVT SFNRGEC		QVQLQQSGPELVKPGASVKMSCK ASGYTFTSYIYIQWVKRPGQGLE WIGWVYPGDGSSKYNEFKGKTT LTADKSSSTAYMLSSLTSDSG IYFCASYVYSSFDYWGQGTTLTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTYVNSNG ALISGVHITFAVLQSSGLYSLS VTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDGKVEPKSCDKTHTCP APELLGGPVDFLFPKPKDILMI SRTPEVTGVVDVSDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTPREEQYNST YRVSVSLTVLHQLDNGKEYKCA VSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PGVYITLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KITTPVPLDSGSGFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFCFSYMHEALHNHYT QKLSLSLSPGK	DIQMTQTSSLSASLGRVITISC RASQDINSYLNWYQKPDGTVKF LIYYSSRLHSGVPSRFGSGSGT DYSLTISLMELEDIATYFCQGS TLPTFTGGGKLEIKRTVAAPSV FIFFPSDEQLKSGTASVCLLNN FYPREAKQVQKVDNALQSGNSQ SVTEQDSKDSYSTLSSTLSKA DYEKHKYVACEVTHQGLSSPVT SFNRGEC	
	133	134		137	138	
	caggctcagctgcagcaaaaggaccagaactggttaaacccggcgcaagtgtagatgagctg taaggcttcagggtatatactttaccagctactacatccagtgaggtaaagcagcgacgttgtaag gcctggagtgagtaggggtggatttatccggagagatggatccagcaaatataaacgagaagtccaag ggcaagaccacactgacggccgcaaaaattctagctcaacggcctacatgctgctcagctccttgac ttccgaagattctgggatttactctgcgtcttactacttgctctgactctgactatttgggggcc aagggtaccacattgacagtcagctccgctccacaaaggccctctgtgtttccactggcaccaca agctcaaaagtcaacagtggttggaaccctgctctgggctgctgtgttfaaggactatttcccgga acctgtaacctgaagctggaatggtgcgcagctgacctccgggttccacacattttcccgcgctgc tcagagttcaggcctctattccctcagctccgtgactgtgactgtccctctcttcccttggtact cagacttatcatctgcaacgtgaaccacaaaggccctccaaaccaaagggtggacaagaaggctcgagcc caagtcctgcgcagaagaccacacctgccccccctgccccgccccggagctgctggcgggccccg acgtgttctctgttcccccccaaggcccaaggacacctgatgatctccaggaccocccgaggtgacc tgcttggttggtgagcgtgagtgacaggagcccccgaggtgaagtccaactggtacgtgagcagcgt ggaggtgcaacgaacccaagccaagcccgccggccgacagtlacaactccactcagaggttggtgt ccgtgctgacgttctgctcaccaggactggctgaacggcagaaggatlaaagctgcgcgtgttccaac aaggccctgccccccccctcgagaagaccatctccaaaggccaaggccgacccgacggagggcccca gggtacacocctgccccctccaggagcagcgtgaccaagaaccagggtgctccctgacctgctgg tgaagggtcttaccctccgcactccgctggagtgaggagtcacaacggccagcccgagaaacaac tacaagaccacccccccctgctggagctccagcagcactcttctctgtactccaagctgacacct ggacaagtccagggtggcagcagggaacgtgttctctgtctcgtgatgcagaggccctgcaca accactacaccagaagtcctgttccctgtccccggcaag	135	136		137	138

chimeric HM266-X3-KS	Heavy Chain	QVQLQQSGPELVKPGASVKMSCK ASGYTFTSYIYQWVKQRPQGGL WIGWIYPGDSGSSKYNEKFKGKTT LTADKSSSTAYMLLSLTSSEDSG IYFCASYYGSSFDYWGQGTLLTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPTVSWNSG ALTSVGHVTFPAVLQSSGLYSLSS VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMI SRTPPEVTCVVVDVDEDEPKVFN WYVDGVEVHNATKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCA VSKALPAPLEKTIKAKGQPRE PGVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KITPPVLDSDGFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	141	cagggtccagctgcagcaaaaggaccagaactgggttaaaccggcgcaagtgtagatgagctg taaggcttcagggtatatactttaccagctactacatccagtgaggtaagcagcagacctggtaag gcctggagtgtagatagggtgatttatccgggagatggatccagcaaatataaacgagaagttaag ggcaagaccacactgacggccgacaaatctagctcaacggcctacatgctgctcagctccttgac ttccgaagattctgggatttactctgctgcttactactatggtctgactctgactattggggcc aaggtaaccacattgacagtcagctccgctccacaaaggcccccctgctgtttccactggcacc agctcaagtaaccagtggtggaaacgctgctctgggtgctgtgtggttaaggactatttccccc acctgtaaccgttaagctggaatagtgccgactgacctccgggggtccacacatttcccgctg tgacaggttcaggcctctattccctcagctccgctgctgactgtccctcctcttcccttggtact cagactlacatctgcaacgtgaaccacaagccctccacaccaaggtaggacaagaaggtcgagcc caagtcctgcgacaagaccacacctgccccctcgtcccccgcgcagctgctggggggcccc acgtgttccgtgttcccccaagcccaaggacacctgaigatctccaggaccgccgaggtgac tgctggtggtggagctggcgacgaggaacccgaggtgaagttcaactggtacgtggacggcgt ggaggtgcacaacggcaagccaagccaggaggagcagctacaactccacgtacaggggtggtg ccgtgctgacccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtcgcgcctgtccaac aaggccctgcccccccatcgagaagacatctccaaggccaaggccagccaggagcccca gggtgacacacctgccccctccaggagcagctgacacagaacacaggtgtccctgactgctgctg tgaaggccttctacccctccgacatcgccgtggagtgaggagtcacaacggccagccagacaac tacaagaccacccccctgctggactccgagcgtctcttctgactacacagctgacctg ggacaagtcaggtagcagcagggaacgtgttctctgctcogtgaigacagggccctgcaca accactacaccagaagtcctgttccctgtccccggcaag	142
	Light Chain	DIGMTQTSSLSASLGDRVTISC RASQDTSNYLWYQKQKPDGTVKF LIYYSSRLHSGVPSRFSGSGSGT DYSLTISNLQEDIAITYCQGG TLPTFFGGGKLEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWVDNALQSGNSQE SVTEODSKDSTYSLSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC	143	gacattcagatgactcagaccacgtcctccttgcgcctctttgggagatcgcttaccatctc ttgcagagcatctcaggatattagcaactacctgaactggatcagcagaacccgctgggacgg tgaagttcctcatctactattctccagactcactctgggtacacacacgggttagtgacagt ggtagcggcaccgactactctctcaccatttcaaaccttgaacaggagacatagccacctactt ttgcaacaaggagcactctgcccctttacatttggcggaggtaccaaacctggagatccaacgaa ctgtagccgacccaagcgtgttcatctttccgccatccgatgaacagctgaagtcaggcacagc tcagttgtctgctcctcaacaacttctacccagagaggccaagtgacagtggaagtgagaca tgccctgcagtcaggcaattctcaggaaatctgtgacagagcaggactccaagagcagtagcata gcctgtctagcacactgacgctcttaaggccgactatgagaagcacaaggtctatgcctgtgaa gtgacacatcaaggcctgagcagtcagtcactaagagcttcaatctgtgggaatgc	144
	Heavy Chain	QVQLQQSGPELVKPGASVKMSCK ASGYTFTSYIYQWVKQRPQGGL WIGWIYPGDSGSSKYNEKFKGKTT LTADKSSSTAYMLLSLTSSEDSG IYFCASYYGSSFDYWGQGTLLTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPTVSWNSG ALTSVGHVTFPAVLQSSGLYSLSS VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMI SRTPPEVTCVVVDVDEDEPKVFN WYVDGVEVHNATKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCA VSKALPAPLEKTIKAKGQPRE PGVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KITPPVLDSDGFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	145	cagggtccagctgcagcaaaaggaccagaactgggttaaaccggcgcaagtgtagatgagctg taaggcttcagggtatatactttaccagctactacatccagtgaggtaagcagcagacctggtaag gcctggagtgtagatagggtgatttatccgggagatggatccagcaaatataaacgagaagttaag ggcaagaccacactgacggccgacaaatctagctcaacggcctacatgctgctcagctccttgac ttccgaagattctgggatttactctgctgcttactactatlggtotagctctgactattggggcc aaggtaaccacattgacagtcagctccgctgcacaaaggcccccctcgtgttcccccgtgcccc tctcccaagtcacacctccggcgccagccgcgcctggcgtgctgtggaaggactacttccccc gcccgtgacccgtgtcctggaaactccggcgccctgacctccggcgtgcacaccttccccgcctg tccagtcctccggcctgactccctgtctccgtggtgacogtgcctcctcctccctggcgcac cagacctacatctgcaacgtgaaccacaagccctccacaccaaggtaggacaagaaggtcgagcc caagtcctgcgacaagaccacacctgccccctcgtcccccgcgcagctgctggggggcccc acgtgttccgtgttcccccaagcccaaggacacctgaigatctccaggaccgccgaggtgac tgctggtggtggagctgtccgacgaggaacccgaggtgaagttcaactggtacgtggacggcgt ggaggtgcacaacggcaagccaagccaggaggagcagctacaactccactacagggtggtgt ccgtgctgacccgtgctgcaccaggactggcgtgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtgtccaac aaggccctacccccccccgaggaagacacatctccaaggccaaggccagccagggagcccca gggtgacacacctgccccctccaggagcagctgacccaagaacagggtgctcctgactcctgga tgaaggccttctacccctccgacatcgccgtggagtgaggagtcacaacggccagcccgagaacaac tacaagaccacccccctgctggactccgacggcctccttctctgactacacagctgacctg ggacaagtcaggtagcagcagggaacgtgttctcctgctcogtgaigacagggccctgcaca accactacaccagaagtcctgttccctgtccccggcaag	146
chimeric HM266-X4	Light Chain	DIGMTQTSSLSASLGDRVTISC RASQDTSNYLWYQKQKPDGTVKF LIYYSSRLHSGVPSRFSGSGSGT DYSLTISNLQEDIAITYCQGG TLPTFFGGGKLEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWVDNALQSGNSQE SVTEODSKDSTYSLSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC	147	gacattcagatgactcagaccacgtcctccttgcgcctctttgggagatcgcttaccatctc ttgcagagcatctcaggatattagcaactacctgaactggatcagcagaacccgctgggacgg tgaagttcctcatctactattctccagactcactctgggtacacacacgggttagtgacagt ggtagcggcaccgactactctctcaccatttcaaaccttgaacaggagacatagccacctactt ttgcaacaaggagcactctgcccctttacatttggcggaggtaccaaacctggagatccaacgaa ctgtagccgacccaagcgtgttcatctttccgccatccgatgaacagctgaagtcaggcacagc tcagttgtctgctcctcaacaacttctacccagagaggccaagtgacagtggaagtgagaca tgccctgcagtcaggcaattctcaggaaatctgtgacagagcaggactccaagagcagtagcata gcctgtctagcacactgacgctcttaaggccgactatgagaagcacaaggtctatgcctgtgaa gtgacacatcaaggcctgagcagtcagtcactaagagcttcaatctgtgggaatgc	148

[0044] [表V] (表V続き) (表V-11)

chimeric HM266-X4-K	Heavy Chain	QVQLQQSGPELVKPGASVKMSCK ASGYTFTSYIQQVQKRPQGGL WIGWIYPGDSGSKYNEKFKGKTT LTADKSSSTAYMLLSSLTSEDG IYFCASYGSSFDYWGQGTLLTV SSASTKGPSVFLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPTVSWNSG ALTSQVHIFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCKDTHTCPPGP APELLGGPDVFLFPPKPKDTLMIS SRTEPEVTCVVVDVSDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLIHQDWLNGKEYKKA VSNKAYPAPEKTIKAKGQPRE PGVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL KGFTYPSDIAVEWESNGPENNY KTPPVLDSGDSFLYSLTVDK SRWQGNVFCSSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	149	caggltccagctgcagcaaaaggaccagaactgggttaaaccggcgcaagtgtgaagatgagctg taaggcttcagggtatatacttaccagctactacatccagtgaggtaagcagcgacctggtcaag gcctggagtgagtagggtaggtttatccgggagatggatccagcaaatataacgagaggttcaag ggcaagaccacactgacggccgacaaatctagctcaacggcctacatgctgctcagctccttgac ttccgaagattctgggatttacttctgcttccactaactagctcagctcagctattggggcc aaggtaaccacattgacagtcagctccgctccacaaaggccctctgtgtttccactggcacc agctcaaaagtaaccagtggtgggaaccgctgctctggctgtctgtgttaaggactatttccccc acctgtaacctgaagctgaagtagtgggcagctgacctccgggtccacacatttccggcctg tgcagagttcaggcctctatccctcagctccgctgctgacgttccctcctcttcccttggtact cagacttactctgcaactggaaccacaagccctccacccaaggtggcacaagaaggtcagac caagtcctgcgacaagaccacactgccccctgcccccccgagctgctggcgggccccc acgtgttctctgttcccccccaagcccaaggacacccctgagtctccaggacccccaggtgac tgcgtgggtggtagctgtccgacgaggaccccgaggtagtcaactggtacgtggcagggcgt ggaggtgcaacaagcccaagcccaagccagggaggagcagtaacaactccactacaggtgtgt ccgtgclgacgtgclgacacagggactggcgaacggcgaaggagtaacaagtgccgclgtccaa aaggcctacccccccccggagggaagacactctccaaaggccaaggccacggccagggagccca ggtagacacccctcccccctccaggagcagcgtgacccaagaacaggltgctcagctgctgtg tgaaagggtcttaccctccgacatccgctggagtgagggtccacacggccagcccgagaaac tacaagaccacccccccgtgctggactccgacggcctcttctcctgtagtccaaagctgacgt ggacaagtcagggtggcagcagggaacgtgttctcctgctcctgtagtgcagaggccctgcac accactacaccagaagtcctgttccctgtccccggcaag	150
	Light Chain	DIQMTQTSSLSASLGDRVTISC RASQDTSNYLWYQKQPDGTVKF LIYYSSRLHSGVPSRFSGSGSGT DYSLTISNLEQEDIAIFYCQGS TLPTFTGGGKLEIKRTVAAPSV FIFFPSDEQLKSGTASVCLLN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ SVTEQDSKDSYSLSSLTILSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC	151	gacattcagatgactcagaccagctcctccttctgctccctcttgggagatcgcttaccatct ttgcagagcatctcaggatattagcaactaccgtggtatcagcagaacccgagtgaggcag tgaagttctcctactactatttctccagactcactctgggttaacctacaggttagtgagcag ggtagcggcagcagactactctcaccatttccaaactggaacaggagacatagccacact ttggcaacaaggagcagctctgccccttaccatttggcgaggtagcaaacctggagatcaaacgaa ctgtagccgacccaagcgtgttcatcttccgcatccgaagaacagctgaagtcaggcacagc tcaagttgtctctcctcaacaactctaccacagagagcccaagtgacagtggaagtggacaa tgcctctcagtcaggcaattctcaggaaactgtgacagagcaggactccaagaagcagtaactata gcctgtctagcacactgaagctctctaaaggccagactatgagaagcacaaggtctatgctgtgaa gtgacacatcaagggtcagcaggtccagtcactaagagcttcaatcgtgggaatgc	152
chimeric HM266-IgG4-S28P	Heavy Chain	QVQLQQSGPELVKPGASVKMSCK ASGYTFTSYIQQVQKRPQGGL WIGWIYPGDSGSKYNEKFKGKTT LTADKSSSTAYMLLSSLTSEDG IYFCASYGSSFDYWGQGTLLTV SSASTKGPSVFLAPSSKSTSES TAALGCLVKDYFPEPTVSWNSG ALTSQVHIFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLIHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTIKAKGQPREPQV YTLPPSDEEMTKNQVSLTCLVK FYPSDIAVEWESNGPENNYKTT PPVLDSDGSFLYSLTVDKSRW QEGNVFSCSSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGR	153	caggltccagctgcagcaaaaggaccagaactgggttaaaccggcgcaagtgtgaagatgagctg taaggcttcagggtatatacttaccagctactacatccagtgaggtaagcagcgacctggtcaag gcctggagtgagtagggtaggtttatccgggagatggatccagcaaatataacgagaggttcaag ggcaagaccacactgacggccgacaaatctagctcaacggcctacatgctgctcagctccttgac ttccgaagattctgggatttacttctgcttccactactatgctcagctcagctcagctattggggcc aaggtaaccacattgacagtcagctccgctccacaaagggtcctctgtgttcccttggcacc tgttctcgttccacaagcagagcagccggcctggtgctgtgttggaagactacttccccga gccccctacagtgctcggaaacagtgagcgttgaacttctgggtgacatcttccagctgtg tgcagcttagcggactctatagccttagctcagtggttaactgtaccttcttccactcagggac aaaactacacatgcaatgtggacacaacccagtaataacaaagtggacaacagctgtogagt caaatatggccccccctgtccacttgtccagctccagaattctgggaaggacctagcgtattcc tgttctcctcgaacactaaggatagcgtcagatttctcagcctccggaagtgcactgtgtgtg gtcagcgtgagtcagaagatccagaggttcaagttcaactgtgtatgtcagatgggttaggttcc caatgccaaagactaagcctagagaggagcagtttaactccacataccagctcgtcagtgctga ccgtcctgcatcaggactggtcactaagggaaggagtaacaatgcaaaagtctccaataagggcct ccaagttagcatagaaaagaccatttcaaaagggaaggccaaccccggaacccaggtgtatata cctgcccaccaagccaagaggagatgaccaagaatcaggttagtctcacttgcctggtcacaaggat totatccctctgacatcgccgtogaatggagtgcaatggccagccgaaacaaactacaagacc acacctccagttctggacagcagcaggttagtttcttctgtactacgctgacagtggaacaagag cagatggcaggaaggcaactatcagctcctcctgtagtgcaggaagccctgcacatcactaca cacagaagagttttagccttccccgtgtaga	154
	Light Chain	DIQMTQTSSLSASLGDRVTISC RASQDTSNYLWYQKQPDGTVKF LIYYSSRLHSGVPSRFSGSGSGT DYSLTISNLEQEDIAIFYCQGS TLPTFTGGGKLEIKRTVAAPSV FIFFPSDEQLKSGTASVCLLN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ SVTEQDSKDSYSLSSLTILSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC	155	gacattcagatgactcagaccagctcctccttctgctccctcttgggagatcgcttaccatct ttgcagagcatctcaggatattagcaactaccgtggtatcagcagaacccgagtgaggcag tgaagttctcctactactatttctccagactcactctgggttaacctacaggttagtgagcag ggtagcggcagcagactactctcaccatttccaaactggaacaggagacatagccacactact ttggcaacaaggagcagctctgccccttaccatttggcgaggtagcaaacctggagatcaaacgaa ctgtagccgacccaagcgtgttcatcttccgcatccgaagaacagctgaagtcaggcacagc tcagttgtctgtctcctcaacaactctaccacagagagcccaagtgacagtggaagtggacaa tgcctctcagtcaggcaattctcaggaaactgtgacagagcaggactccaagaagcagtaactata gcctgtctgacacactgacgtctctaaaggccagactatgagaagcacaaggtctatgcctgtgaa gtgacacatcaagggtcagcaggtccagtcactaagagcttcaatcgtgggaatgc	156

[0045] [表V] (表V続き) (表V-12)

chimeric HM266-X2-P	Heavy Chain	QVQLQQSGPELVKPGASVKMSCK ASGYTFTSYIQLWVKQRPQGGL WIGWIYPDGSSSKYNEKFKGKTT LTADKSSSTAYMLLSLTSDESG IYFCASYGSSFDYWGQGTLLTV SSASTKGPSVFPLAPCSRSTSES TAALGCLVKDYFPEPVTWSNSG ALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVDVSDDEPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREQFNSTYRV VSVLTSLHQQDLNGKEYCKVSN KGLPSSIETKISKAKQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAYEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHLEALHNHYTQKS LSLSPGR	157	caggctccagctgcagcaaaagtgaccagaactggtaaaccggcgcaagtggaagatgagctg taaggcttcagggtatatactttaccagctactacatccagtgaggtaagcagocagctggtaag gcctggagtgagatagggtggatttatccggagagtgatccagcaaatataacgagaagtccaag ggcaagaccacactgacggccgacaaatctagctcaacggcctacatgctgctcagctccttgac ttccgaagattctgggatttacttctgctccttactactatgctcagctcagactatggggcc aaggtaacacattgacagtcagctcgcctcaacgaagggtccttctgttcttcccttggcact tgtctcgtgcccacagcgagagcaccggcctctgggtgcttggtgaaagactacttcccgga gcccgttacagtgctctggaacagtgaggctttgacttctgggggagcactacttccagctgtg tcagctctagcggactctatagccttagctcagtggttaacigtacacttcttccactcgggacc aaaacctacacatgcaatgtggaccacaaaccagtaataccaaagtggacaacagctgtcagatc caaatatggccggccctgtccacttctccagctccagaatttctggaggacctagcgtattcc tgttccctccgaacctaaaggatagctcatgatttctcgcactcccggaagtgcactgtgtgtg gtcagcgtgagtgacgaagatccagaggttcagttcaacttgatgtagtgggttgaggttccca caatgccaaagactaagcctagagaggagcagtttaactccacataccagctgtgtcagtgctga ccgtcctgcatcaggactggctcaatgggaaggagtaacaatgcaaatgctccaataaggccctg ccaagttagcatagaaaagaccatttcaaaaggcaaggcccaacccgggaaccccgaggtgtatac cctgccaccaagccaaaggagatgaccaagaatcaggttagtctcacttgcctgtgtaaaaggt tctatccctctgacatcgccgtcgaaatgggagtcgaatggccagccggaacacactacaagacc acacctccagttctggacagcgacggtagtttcttctgtagtactcagcctgacagtggaacagag cagatggcaggaaggcaacgtattcagctgctcgtgtagcagcagccctgcacatcactaca cacagaagagtttagaccttccccggtgaga	158
	Light Chain	DIGMTQTSSLSASLGDRVTISC RASQDLSNYLWYQKQPDGTVKF LIYYSSRLHSGVPSRFSGSGSGT DYSLTISNLEQEDIAIFYCQGS TLPTFTGGGKLEIKRTVAAPSV FIFFPSDEQLKSGTASVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSYSLSTLTLSKA DYEKKHYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC	159	gacattcagatgactcagaccagctcctccttctcgcctccttgggagatgcggttaccatctc ttgcagagcatctcaggatattagcaactaccgtgaactggatcagcagaacccagatgggacgg tgaagtctcctcatctactattctccagacttactctgggttaacctacaggttagtgagcag ggtagcggcaccgactactctcaccatttccaaccttgaacaggaggacatagccactactt ttgccaacaaggagcactctgcctttacatttggcggaggtaccacactggagatcaaacgaa ctgtagccgcacaaagcgtgttcatcttccgccatccgaatgaacagctgaagtcaggacacagc tcagttgtctgtctcctcaacaacttctacccagagagggcacaagtgcagtggaagtggacaa tgccctgcagtcaggcaattctcaggaatctgtgacagagcaggactccaagacagtaacctata gcctgtctagcacactgacgctctctaaaggccgactatgagaagcacaaggtctatgcctgtgaa gtgacacatcaagggttagcagctcagtcactaagagcttcaatcgtgggaatgc	160
chimeric HM266-X3-P	Heavy Chain	QVQLQQSGPELVKPGASVKMSCK ASGYTFTSYIQLWVKQRPQGGL WIGWIYPDGSSSKYNEKFKGKTT LTADKSSSTAYMLLSLTSDESG IYFCASYGSSFDYWGQGTLLTV SSASTKGPSVFPLAPCSRSTSES TAALGCLVKDYFPEPVTWSNSG ALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVDVSDDEPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREQFNSTYRV VSVLTSLHQQDLNGKEYCKVSN KGLPSSIETKISKAKQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAYEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHLEALHNHYTQKS LSLSPGR	161	caggctccagctgcagcaaaagtgaccagaactggtaaaccggcgcaagtggaagatgagctg taaggcttcagggtatatactttaccagctactacatccagtgaggtaagcagocagctggtaag gcctggagtgagatagggtggatttatccggagagtgatccagcaaatataacgagaagtccaag ggcaagaccacactgacggccgacaaatctagctcaacggcctacatgctgctcagctccttgac ttccgaagattctgggatttacttctgctccttactactatgctcagctcagactatggggcc aaggtaacacattgacagtcagctcgcctcaacgaagggtccttctgttcttcccttggcact tgtctcgtgcccacagcgagagcaccggcctctgggtgcttggtgaaagactacttcccgga gcccgttacagtgctctggaacagtgaggctttgacttctgggggagcactacttccagctgtg tcagctctagcggactctatagccttagctcagtggttaacigtacacttcttccactcgggacc aaaacctacacatgcaatgtggaccacaaaccagtaataccaaagtggacaacagctgtcagatc caaatatggccggccctgtccacttctccagctccagaatttctggaggacctgacgtattcc tgttccctccgaacctaaaggatagctcatgatttctcgcactcccggaagtgcactgtgtgtg gtcagcgtgagtgacgaagatccagaggttcagttcaacttgatgtagtgggttgaggttccca caatgccaaagactaagcctagagaggagcagtttaactccacataccagctgtgtcagtgctga ccgtcctgcatcaggactggctcaatgggaaggagtaacaatgcaaatgctccaataaggccctg ccaagttagcatagaaaagaccatttcaaaaggcaaggcccaacccgggaaccccgaggtgtatac cctgccaccaagccaaaggagatgaccaagaatcaggttagtctcacttgcctgtgtaaaaggt tctatccctctgacatcgccgtcgaaatgggagtcgaatggccagccggaacacactacaagacc acacctccagttctggacagcgacggtagtttcttctgtagtactcagcctgacagtggaacagag cagatggcaggaaggcaacgtattcagctgctcgtgtagcagcagccctgcacatcactaca cacagaagagtttagaccttccccggtgaga	162
	Light Chain	DIGMTQTSSLSASLGDRVTISC RASQDLSNYLWYQKQPDGTVKF LIYYSSRLHSGVPSRFSGSGSGT DYSLTISNLEQEDIAIFYCQGS TLPTFTGGGKLEIKRTVAAPSV FIFFPSDEQLKSGTASVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSYSLSTLTLSKA DYEKKHYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC	163	gacattcagatgactcagaccagctcctccttctcgcctccttgggagatgcggttaccatctc ttgcagagcatctcaggatattagcaactaccgtgaactggatcagcagaacccagatgggacgg tgaagtctcctcatctactattctccagacttactctgggttaacctacaggttagtgagcag ggtagcggcaccgactactctcaccatttccaaccttgaacaggaggacatagccactactt ttgccaacaaggagcactctgcctttacatttggcggaggtaccacactggagatcaaacgaa ctgtagccgcacaaagcgtgttcatcttccgccatccgaatgaacagctgaagtcaggacacagc tcagttgtctgtctcctcaacaacttctacccagagagggcacaagtgcagtggaagtggacaa tgccctgcagtcaggcaattctcaggaatctgtgacagagcaggactccaagacagtaacctata gcctgtctagcacactgacgctctctaaaggccgactatgagaagcacaaggtctatgcctgtgaa gtgacacatcaagggttagcagctcagtcactaagagcttcaatcgtgggaatgc	164

[0046] [表V] (表V続き) (表V-13)

[0047] [表V] (表V続き) (表V-14)

humanized HM242-D3-IgG1-K322A	Heavy Chain	QVQLVQSGPEVKKPGASVKVCK ASGYFTSYIOWVRQVPGGLE WMGWYYPGDTTKYNEKFKGRVT MTIDTSTAYMELRSLRSDDTA VYYCASYGYSYFDYWGGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGGLVKDYFPEPVTISWNSG ALTSVGHITFAVLQSSGLYSLS VVTVPSSSLGTQTYIGNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHODWLNQKEYKCA VSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE POVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQGGNVFSCSYMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	173	cagggtcagctgggttcagagcgggtcccgagggtgaagaaaccagggttcctccgtgaaggtagtttg caaagccagtggtatatttccacctcattacatcaaaagggtgagacagggttcctccgtgaag gtcttgagtgagtgagggtggatctatcccgagtggttaaccactaagtaaacgaggaagttcaaa gggagggttacgatgaccattgacacctcaactagcactgcttattggaaactgagatctctgog atccgatgacacagcagtgtaactctgogcaagtaactaaggtattactttgactattgggao aaggaaacttggtcagctgctagtgcccaacaaagggaacatccgtgttccataggctccc agttccaaaagcaccagtggtggcaccgctgcccctggatgctctgaaggactactttccctga gcccgtgacgggtatccctggaactccggagcacttacctgtgggtgcacacctttctgcccgtcc tgcagtcctatggcctgtattctgtctctgttggtgacagtgctagcagttctttgggaact cagacctacatctgcaalgtaaccacaagccctcactacgaaggtcgataaggaaggtagaacc caaaagctgtgacaaaaccacacctgtctcctcactgtcccgctcctgaactgctgggtggacct ctgtgttctgttccaccccaaacctaaagataccctgatgatttaggacaacagaggtgaca tgtgtctgtagtgatgtgtccactgaggacccctgaagtaagttcaattggtaactgttagctgct tgaggttcacaaatgccaaagccaagcccgaggagagcagatataactcaacctatccgggtcgtca cggctgctcactgtgctgcatcaggactggttgaacgggaaggagataagttgctcagtcagtaac aaagccctgctgactccctcagaaagacatcagcaaggccaaggagcagcccgaggaacatca gggtgtatactctccacactctctgtgatgaactgaccaagaatcaggtatcactgactgactgct tgaaaggctttatccctccgacatagctgtcagtgaggagagcaatgggacgacagagaataac taacagacacacaccacccgctcctcgtatagcagcggctcctcttctgtactccaaagctcagct tgacaaagccgctggcaacaggagcaacgtgttttagctgcagtgtaagcatgaagccctgcaca accactacacacagaatcctctctctgtccaccaggcaaa	174
	Light Chain	DIGMTQSPSSLSASVGRVTITC RASQDINSYLNWYQKPKAPKL LIYYISKLHSGVPSRFSGSGSGT DYTLTISLQPEDFATYYCQGS ILPFTFGGGTKLEIKRTVAAPSV FIFFPSDEQLKSGTASVCLLN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ SVTEQDSKDSYSLSSLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC	175	gacattcagatgacccaagccctagtagccttccgcttcagttggcagtaggggtaccattac gtgtcagctagcagcagatctcaaacctacatgaatggatcagcagaacccctggcaagccc ctaagctgctgactactactactagtaagctgcatagcaggttccctctagggttctccggaagc gggttcaggagcagactataccctgacacttagctccttgcaaccagaggactttgtactactata ttgcagcagcttagtactcttcccttaccctttggcgaaggctacatgaagtgagatcaaacgga cgggttcagcagcaccctcgtctttatcttccacacttcagcagcagcctcagctccgtactgccc tccgttagtggtctcctgaacaaactctctatccagagaagccaaggtgacagtggaagtgagcaa tgctctgcagcttgaggacagtcagagctgtgtgactgaacaggattccaaggatagcactact ccttgagttctacccttacactgtcaaaagccgactacgagaagcacaaggtgtatgctcgtgcaa gtcacacacaaagggttgatctcctccgtgacaaagctcctcactcgtggcgaatgc	176
humanized HM268-K8-IgG1-K322A	Heavy Chain	QVQLVQSGPEVKKPGASVKVCK TSGYFTSYIOWLRQVPGGLE WIGWIYFGDASTKYNEKFKGRVT MTADKSTSTAYMELRSLRSDDTA VYYCASYGYSYFDYWGGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGGLVKDYFPEPVTISWNSG ALTSVGHITFAVLQSSGLYSLS VVTVPSSSLGTQTYIGNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHODWLNQKEYKCA VSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE POVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQGGNVFSCSYMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	177	cagggtcagctgggttcagtcgggctgagggtgaagaagcccgogcagtggtgaaggtcgtctg caaaacttcaggctataccttccacctcattacatccagtggtgagcaacccctggcaag ggctcgaatggatcgggtggatctactttggggacgcttctacaaagtaacacaggaagttaaag ggacagtgacaatgaccccgacaaagtcacaaagcaccgctacatggagctcagatccctcag gagcagtgatgacccagctctactattgcccctcttattacgggtcctactctgactattgggtc agggaacacaggttacagctcttccgctctactaaaggccctctgtgttctcctgtggtcca tctctaaagtaaacagcgggtaactgtgtctgtgtgtgtggtgtaagaaactacttcccgga accagtgacgtgagttggaacagtgccgattgacaagcggagtagacacaccttccagcaggtg tgcagtcacgcccgtgtatagccttctcctgtgtgtgactgtgcccctcaagtagcctgggaacg cagacatacactgtgaactgcaatcaaacccctccaataccaaggtcgataagaaggtggaacc caagttcttgagacaaaaccactacttctcctcctgcccagacacaggaactgctgggtggacct ccgtatttctcttccaccccaaaccaagacacacctgatttcccgacactcctgaggttaca tgcgtgtgtgtgtgtgtgtctatgaagatccagagggtgaagttcaactggtatgtggaaggagt agaggttcacaatgcaagacaaacccctgagaggaataataatccacctatccgggtggtta gcgtgtgacagctcctgcatcaggattggctgaatgggaaggagtagacaatgcgcgctaagcaac aaagccttgccctgcccaatagagaaaactatcagcagggccaagggtcagccacagaaacctca agtcatactctgcccctcactcagggtgaacttacaagaalacagggtgtctctgacctgtctg tcaagggtcttactcactctgacattgcccgtagagtggaagtaagtgtagcccgcaaaacaac tacaacaaactcctcagctcttgtagtagtgagcgaaggtcttctcttactccaagctgacagt ggacaaalacagtgagcagcagggcaacgtattcagtgagcagcgtatgcagaggctctccaca accactacaccagaaaagctgtctctgtcacttgcaactggcaaa	178
	Light Chain	DIGMTQSPSSLSASVGRVTITC RASQDINSYLNWYQKPKDGVKL LIYSTRLHSGVPSRFSGSGSGT DYTLTISLQPEDFATYYCQGS ILPFTFGGGTKLEIKRTVAAPSV FIFFPSDEQLKSGTASVCLLN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ SVTEQDSKDSYSLSSLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC	179	gacattcagatgacccaatctccactcttccctgtctgtctcagtcggagatcgggtcactatcac ctgtagagccagtcaggacataagcaactaccctgaactggatcagcagaaccccgatggatccg tgaaactcctgatctatagcactagcaggtgcaattccgggtgttccatccaggtttctgtgctcc ggttcaggacacagctacacgctcactatcagttcactgaacactgaggatttcacacatacta ctgcccagcaaggctcaacactgccccttaccctttgggcaaggcacaagttggagattgaaggga cagtgctgacactagtggttctcttctcctccagcagatgagcagctgaatccgggacagct ctgtgtgtgtgtgtgtgtgaacaaactctatccacagagaagtaaggtccagtggaaggtagaca tgcccctcagtcggcaattccaggagaggttaccgaacaggacagcaaggacactcacttaca gctgtctagcagcttaccctgtccaaagccgattacgagaagcacaaggtgtatgctgtgaa gtgacacatcagggtcttagttcaccgttaaccaagagcttcaatcgtggagaatgc	180

[0048] [表V] (表V続き) (表V-15)

humanized HM297-H5-IgG1-K32A	Heavy Chain	QVQLVQSGPEVKKPGASVKIPCK ASGYFTDYNVDWVRQVPGGLE WMGDIDPNNGGTINQKFKDRVT MTVDKSTRTAYMELRSLRSDDTA VYYCARWRGAMDYWGQGLTVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDILMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVQLHQLWLNQKEYKCAV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPDSIAVEWESNGQPENNYK ITPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQGNVFCFSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK	181	cagggttcagotgggtccaatccgggcccggaggtaagaagccggagctagcgtcaagataccctg caaagctagtggtatcccttcacagactacaatgtagactgggttcggcaagtaaccggtagcgg gcttggagtgagtgaggatatacgaccccaataatggaggagactatctacaaccagaattcaag gactcgtgacaaatgacgggtggagcaagagtacaaggaccgctacatggagctgggaagcttgcg ctctgacgatacagccgtctactactgtgtagggtggagaggtgcaatggactatttggggccagg gcaaccctggtaaccgtgtcactcgtctaccacaaaggtcccgagctgttctctcgcgcccaatca agcaagagacacatcagggtggagctgctgactgggggtgttgggtcaaggattacttccctgagcc agtgaacgtatatacgaactccggagcccttaccagcggagtgacatcttcccgctgtgtgtgc aatccctccggctgtatagccttctctgtgtggtcactgtgctcttctcctcactgggcaaccag acctacalttgcacagctcaaccacaagccatcaaataccaagctcgacaagaagtggaaacccaaa atcttgcgacaaaacacacacttgcctccctgtcccgaccccgaaactgctgggaggccctagcg tatttctcttccacaaaagcccaaggatactctgatgatcagocgaactcctgaggttacttgc gtctgtgggtgagtgagtcacgaggatocagagggtgaagtccaactggtatgtgagtggttgcga agttacacaaatgccaaagccaaacccagagaggagacagltataactccacctatccgggtggttctg ttcttaccgttctgcatcaggattggctcaatggaaaggagtaacagtggtcagtggtccaacaaag gcaactgctcctcctatcgaaagacagatcagtaaaagccaaagccagccaggggaacacagaggt gtacacactgctcctcctatagggatgaggtgactaagaacacaggttagcctgacactgtctgtgta aggggttctcctcctcagacatttgcgtggaaaggaaagcaatggtcagcccgaggaacacacac aagcaacccccacccgtcctggattccgagcgtcctcttctgtactcctcaaacgtgacagtgga caaaagtagatggcaacaggggaatgtgtttagttgtctgtgatgcatgaggcccttcacaaatc actatacacagaatccctcctctgtccctggaaag	182
	Light Chain	DIGMTQSPSSLSASVGRVTITC RASQDIDNYLKWYQKPKDGTVKL LIYDTSRLHSGVPSRFSGSGSGT DYTLTISLQPEDFATYYCQGGY TLPFTFGGGTKLEIKRTVAAPSV FIIPPSDEQLKSGTASVCLLN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC	183	gacatccagatgaccagctaccatcctctctgtccgcaagtggtgggtgtaggggtgacgattac ctgtcgtgctcacaagacatcgacaactacatcaagtggtacagcagaacccgagtggaacccg ttaaactgctgatctacgatacctcacgccttctctgtgctacacagccgggttcttctggtct ggcagtggtgactgactacacacttaccatttctccttgaacacagggaggttggcaccactata ttccagcagaaggatgacacactccttggacttgggtgcaaggaaagcaagtggtgagatgaagcgga ctgtgtcgtcctgactgctgttctcctcctcctcctcctcctcctcctcctcctcctcctcctcct agcgtgtgtcgtgtgtgaacaaacttctatccagagaggctaaagtgcagtggaaggtcgatata tgccctccagctcgggaatagccaggaaatccgtgactgaacaggactccaaggacagtaactata gcctgtctagcacactgacactgtcaaaagccgattatgagaagcacaaggtctatgcctgtgag gtacacacccaagcccttctcctcctgtgacaaagatttcaatcgaggagaatgc	184
	Heavy Chain	QVQLVQSGPEVKKPGASVKVVKC ASGYFTSYIYQWVKQRPQGLE WIGWIYPGGTITKYNKFKGRVT MTIDKSTRTAYMELRSLRSDDTA VYYCASYGYSFYDYGQGLTVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLDGPSTVFLFPPKPKDILMI SRTPVTCVVVDVSDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVQLHQLWLNQKEYKCA VSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPDSIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQGNVFCFSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	185	cagggtcagttggtccagagtggaacagaggtaagaagccgtggggccagtgtaagggtggtctg caaggcatcaggatatacagctttacagctattacatccagtggtgggaagcaacgtctctgtcagg gacttgatggattgggtgatttaccocgggtgagtcactactaagtaacatgagaagatttcaaa ggacagatcaccatgaccatcgataagtaactcgcacagccctatattggagctgagaagctctcgc ctctgacgatacagctgtgtattactcgcctcctactatgggtcctacttgcactattggggcc aggacactcgtgtcaccgtgtctagtgcctccacaaagccctctgtgttccactggcaca agctcaaaagtaaacagtggtggaacogctgctcgtgggtgtgtgtggttaaggactatttccocga acctgaacgttaagctggaatggtggcgcactgaactccggggccacacalttcccgccgtgc tgcagagttcaggccctctattccctcagctccgtcgtgactgtcctcctcctcctccttggtaact cagacttactatcgcacgtgaaccacaagccctccacaccaaagtggaacagaaggtcgagcc caagctcctgcgacaagaccacacactgcccgcctcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgc ccgtgttctcgttcccccccaagcccaaggacacccctgatgatcctccaggaccccgagggtgacc tgcgtgtgtgtggaactgtccgacagggaccccgagggtgaagttaactggtacgtggaacgggt ggaggtgcacaacgcgaagccaagccagggagggagcagtaacactccacclacagggtggtgt ccgtgtgacccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaggagtaacagtgccggctgttccaac aaggccctgcgcgcgcctcgcgaagaacacatcctcaaggccaaggccagccagggagcccca gggtacacccctgccccctccaggacagagctgacaaagaacagggtgtccctgaactgcccgtg tgaagggtcttaccctcgcacatcgcgtggagtgagggttcaacggccagcccgagaaacaac tacaagaccacccccctgctgtggaactccgagcgtccttctcctgtactcctcaagctgaacgt ggacaagtcaggtggcagcagggcaacgtgttctcctgctcgtgagtcagcagggccctgcaca accactacaccagaagttcctgtcctgttccctgcccccgcaag	186
humanized HM242-C3-X2-K	Heavy Chain	QVQLVQSGPEVKKPGASVKVVKC ASGYFTSYIYQWVKQRPQGLE WIGWIYPGGTITKYNKFKGRVT MTIDKSTRTAYMELRSLRSDDTA VYYCASYGYSFYDYGQGLTVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLDGPSTVFLFPPKPKDILMI SRTPVTCVVVDVSDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVQLHQLWLNQKEYKCA VSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPDSIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQGNVFCFSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	187	gacattcagatgacccaagccctagtagccttccgcttcagttggcgtatagggtaccattac gtgtcagctagccagatatactcaactacctgaattggtatcagcagaacactggcacaagccc ctaagctgctgatctactacactagtagctgctagtagcaggttccctctaggttctccggaagc ggttcaaggacacagactaaccctgacatttagctccttgaacacagaggactttagctacactata ttccagcagctctagctcttcccttacccttggccaggggtactaagctggagatcaaacggga cgggttcagcaccatccgtcttcttcttccacacttctgacgagcagctcaagtcocgtacttgc tccgtgtgtgtcctgaacaaacttctatccagagaagccaaaggtcagtggaaggtggacaa tgcctcagctcgggaacagtaagagctgtgtgactgaacaggttccaaggaatagcaccactact ccttgagttctacccctacactgtcaaaagccgactcaggaagcacaaggtgtatgcctgcgaa gtcacacaccaaggttgtctatcctcgtgacaaagtccttcaatcgtggcgaatgc	188
	Light Chain	DIGMTQSPSSLSASVGRVTITC RASQDIDNYLKWYQKPKGKAPKL LIYDTSRLHSGVPSRFSGSGSGT DYTLTISLQPEDFATYYCQGGY TLPFTFGGGTKLEIKRTVAAPSV FIIPPSDEQLKSGTASVCLLN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC	187	gacattcagatgacccaagccctagtagccttccgcttcagttggcgtatagggtaccattac gtgtcagctagccagatatactcaactacctgaattggtatcagcagaacactggcacaagccc ctaagctgctgatctactacactagtagctgctagtagcaggttccctctaggttctccggaagc ggttcaaggacacagactaaccctgacatttagctccttgaacacagaggactttagctacactata ttccagcagctctagctcttcccttacccttggccaggggtactaagctggagatcaaacggga cgggttcagcaccatccgtcttcttcttccacacttctgacgagcagctcaagtcocgtacttgc tccgtgtgtgtcctgaacaaacttctatccagagaagccaaaggtcagtggaaggtggacaa tgcctcagctcgggaacagtaagagctgtgtgactgaacaggttccaaggaatagcaccactact ccttgagttctacccctacactgtcaaaagccgactcaggaagcacaaggtgtatgcctgcgaa gtcacacaccaaggttgtctatcctcgtgacaaagtccttcaatcgtggcgaatgc	188

humanized HM242-C3-X3-K	Heavy Chain	QVQLVQSGPEVKKPGASVKVCK ASGYFTSYIOWVKORPGGLE WIGWIYPGDGTYKYNEFKGRVT MTIDKSTRTAYMELRSLRSDDTA VYYCASYGYSFYDWGGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGGLVKDYFPEPVTISWNSG ALTSVGHITFAVLQSSGLYSLS VVTVPSSSLGTQTYIGNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPDVFLFPPKPKDTLMI SRTPETVTVVDVSDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHODWLNKEYKCA VSNKALPAPIETIKSKAKGP POVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVYLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQGNVFCFSVMHEALHNYHT QKSLSLSPGK	189	cagggtcagttggtccagagtggaaccagaggtgaagaagcctggggccagtgtaaggtggtctg caaggcatcaggatatacagtttacagctattacatccagtggtgaagcaacgtctctggtcagg gaattgaatggattgggtggtattaccccggtgatggcaactactaagtaaatgagaagtcca ggacagagtcaccatgaccatcgataagtaactcgacacagcctatatggagctgagaagtctg ctctgacgatacagctgtgtattactgogcctactatgggtctactctgactattggggcc agggcactctggtcaccgtgtctagtgccctcccaaaagggccctctgtgttccactggcacc agctcaagtaaccagtggtggaacogctgctctgggtgtctgtgtaaggactatttcccgga acctglaacogtaagctggaatagtggtgacgtacgtccgggtccacacatttccggcgtg tgcagagttcaggcctctattccctcagctccgtctgtaactgtccctctctctctctgtaact cagacttacatctgcaacgtgaaccacaagccctcccaacccaaggtggacagaaggtcgagcc caagtctctgcgacaagaccacacactgccccccctgcccccccccgagctgtgtggcgccccc acgtgttctgttcccccccaagcccaaggacacccctgatgatctcaggacccccagggtgacc tgctgtgtgtggtgagctgagtgacgaggacccccagggtgaagttaactgtgtaactggacggcgt ggaggctgacacaacgccaagccaagccccaggaggagagcagtaacactccactacagggtggtg ccgtgtgacccgtgtgacacaggactggctgaacgggaaggagtaacagtgccgctgtgtccaa aaggccctgccccccctcagagaagacacatctccaaaggcccaaggcccaaggcccaaggccca gggtgtacacccctgccccccctcagggaagagctgacaaagaacacagggtgtccctgacctgctg tgaagggtctctacccctcagacatcgccgtggagtggaagtggaagtggaagtggaagtggaac tacaagaccacccccccctgctgtgactcagacggctcctctctctgtaactcacaagctgaccc ggacaagtcagagtgagcagcagggcaacgtgttctctctgctgctgagtcagcagggccctgcaca accactacaccagaagtcctctgctcctgtcccccgcaag	190
	Light Chain	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASQDINSYLNWYQKPKAPKL LIYYTSLKLSGVPSRFSGSGSGT DYTLTISLQPEDFATYYCQSS ILPFTFGGGTKLEIKRTVAAPSV FIIPPSDEQLKSGTASVCLLN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ SVTEQDSKDSYSLSSLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT SFNRGEC	191	gacattcagatgacccaagccctagtagccttccgcttcagttggcagatagggtcaccattac gtgtcagctagccaggatatacactacactagtagcctgacagagaacccctggcaagccc ctaagctgctgactactacactagtagcctgacagaggttccctctaggttctccggaagc gggtccaggacagactataccctgacacttagctccttgcaaccagaggactttgctacactacta ttgcagcagctctagtagctcttcccttacccttggccaggagtagcagctggagtagcacaagga ccgttgacagaccatccgtcttcttcttccacactcagacagcagctcacaagtcaggtactgccc tccgttagtggtctcctgaacacacttctatccagagaagccaaggtgacagtggaagtggaacaa tgctctcagctctgggaacagtcagagctgtgtgactgaacaggattccaaggatagcaccactact ccttgagttctacccctacactgtcaaaagccgactacgagaagcacaaggtgtatgctctgcgaa gtcacacaccaaggtgtgtctctccgtgacaaagtccttcaatcgtggcgaatgc	192
humanized HM242-C3-X3-KE	Heavy Chain	QVQLVQSGPEVKKPGASVKVCK ASGYFTSYIOWVKORPGGLE WIGWIYPGDGTYKYNEFKGRVT MTIDKSTRTAYMELRSLRSDDTA VYYCASYGYSFYDWGGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGGLVKDYFPEPVTISWNSG ALTSVGHITFAVLQSSGLYSLS VVTVPSSSLGTQTYIGNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPDVFLFPPKPKDTLMI SRTPETVTVVDVSDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHODWLNKEYKCA VSNKALPAPIETIKSKAKGP POVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVYLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQGNVFCFSVMHEALHNYHT QKSLSLSPGK	193	cagggtcagttggtccagagtggaaccagaggtgaagaagcctggggccagtgtaaggtggtctg caaggcatcaggatatacagtttacagctattacatccagtggtgaagcaacgtctctggtcagg gaattgaatggattgggtggtattaccccggtgatggcaactactaagtaaatgagaagtcca ggacagagtcaccatgaccatcgataagtaactcgacacagcctatatggagctgagaagtctg ctctgacgatacagctgtgtattactgogcctactatgggtctactctgactattggggcc agggcactctggtcaccgtgtctagtgccctcccaaaagggccctctgtgttccactggcacc agctcaagtaaccagtggtggaacogctgctctgggtgtctgtgtaaggactatttcccgga acctgtaacogtaagctggaatagtggtgacgtacgtccgggtccacacatttccggcgtg tgcagagttcaggcctctattccctcagctccgtctgtaactgtccctctctctctctgtaact cagacttacatctgcaacgtgaaccacaagccctcccaacccaaggtggacagaaggtcgagcc caagtctctgcgacaagaccacacactgccccccctgcccccccccgagctgtgtggcgccccc acgtgttctgttcccccccaagcccaaggacacccctgatgatctcaggacccccagggtgacc tgctgtgtgtggtgagctgagtgacgaggacccccagggtgaagttaactgtgtaactggacggcgt ggaggctgacacaacgccaagccaagccccaggggccagcagtaacactccactacagggtggtg ccgtgtgacccgtgtgacacaggactggctgaacgggaaggagtaacagtgccgctgtgtccaa aaggccctgccccccctcagagaagacacatctccaaaggccaaggcccaaggcccaaggccca gggtgtacacccctgccccccctcagggaagagctgacaaagaacacagggtgtccctgacctgccc tgaagggtctctacccctcagacatcgccgtggagtggaagtggaagtggaagtggaagtggaac tacaagaccacccccccctgctgtgactcagacggctcctctctctgtaactcacaagctgaccc ggacaagtcagagtgagcagcagggcaacgtgttctctctgctgctgagtcagcagggccctgcaca accactacaccagaagtcctctgctcctgtcccccgcaag	194
	Light Chain	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASQDINSYLNWYQKPKAPKL LIYYTSLKLSGVPSRFSGSGSGT DYTLTISLQPEDFATYYCQSS ILPFTFGGGTKLEIKRTVAAPSV FIIPPSDEQLKSGTASVCLLN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ SVTEQDSKDSYSLSSLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT SFNRGEC	195	gacattcagatgacccaagccctagtagccttccgcttcagttggcagatagggtcaccattac gtgtcagctagccaggatatacactacactagtagcctgacagagaacccctggcaagccc ctaagctgctgactactacactagtagcctgacagaggttccctctaggttctccggaagc gggtccaggacagactataccctgacacttagctccttgcaaccagaggactttgctacactacta ttgcagcagctctagtagctcttcccttacccttggccaggagtagcagctggagtagcacaagga ccgttgacagaccatccgtcttcttcttccacactcagacagcagctcacaagtcaggtactgccc tccgttagtggtctcctgaacacacttctatccagagaagccaaggtgacagtggaagtggaacaa tgctctcagctctgggaacagtcagagctgtgtgactgaacaggattccaaggatagcaccactact ccttgagttctacccctacactgtcaaaagccgactacgagaagcacaaggtgtatgctctgcgaa gtcacacaccaaggtgtgtctctccgtgacaaagtccttcaatcgtggcgaatgc	196

humanized HM242-C3-X3-KL	Heavy Chain	QVQLVQSGPEVKKPGASVKVCK ASGYTFTSYIQQVKORPGGLE WIGWIYPGDTTKYNEKFKGRVT MIDKSTRAYMELRSLRSDDTA VYYCASYGYSFYDYGQGLTVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPTVSWNSG ALTSVGHITPAVLQSSGLYSLS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPDVFLFPPKPKDTLM SRTPETCVVVDVDEDEPKVFN WYVDGVEVHNAKTPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCA VSNKALPAPEEKTISKAKGPRE PGVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGOPENNY KTPPVLDSDGFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSQSVMEALHNHYT QKSLSLSPGK	197	cagggtgcagttgggtccagagtgaccagaggtgaagaagcctggggccagtgtagaggtggtctc caaggcatcaggatacagtttaccagctattacatccagtgagggaagcaacgtctgtgtagg gacttgaatggattgggtggatttaccocggtagtgacactactaagtaacaatgagaagtcca ggacagagtcaccatgaccatcgataagtaactgcacacgctatatggagctgagaagtctgc ctctgacgatacagctgtgtattactgcgcctcctactaagggtcctacttcgactattggggc agggcactctgggtaccgtgtctagtgcctccaccaaggccctctgtgtttccactggcaca agctcaaaagtcacacagtggtgggaaccgtgtctgggtctgtgttgaaggactatttccccga acctgtaaccgtgaagctgaatgtggcgacgtgcactccgggtccacacatttccccgctgc tgacagagtcaggccctctattccctcagctccgtcgtgactgtccctcctcttcccttggtact cagacttaccatctgcaacgtgaaccacaagccctccacacaaaggtggacaagaaggtcgagoc caagtcctgcgacaagaaccacacactgccccccctgccccccccgagctgctggcgggcccc acgtgttctctgttcccccccaagcccaaggacacccctgatgacttccaggacccccgaggtgac tgctgggtgggtgagctgTCCgacgaggaccccgaggtagaagtccaactggtagcaggagcggt ggaggtgcacaagcccaagccaagcccaaggaggagcagtaacaactccacacacaggtgtgtgt ccgtgctgacgctgctgcacacaggtgctgcaacggcgaaggagtaacaagtgcgcctgtgccaac aaggccctgcccccccccGAGgagaagacactctccaaggccaaggccacccagggagcccca gggtgacacccctgccccctccaggagcagctgacccaagaaccaggtgtccctgactgtcctggt tgaagggtcttaccctccgacatccgctggagtgagggtgacacggccagcccgagaaacac tacaagaccacccccccgtgctggactccgacggctccttctctctgactccaagctgacccgt ggacaagtcagggtggcagcagggaacagctgttctcctgctcctgtagtcacgagggccctgcaca accactacaccagaagtcctgttccctgtccccggcaag	198
	Light Chain	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITC RASQDINSYLNWYQQKPKGAPKL LIYYTSKLSHGVPSRFGSGSGT DYTLTISLQPEDFATYYCQSS TLPFTFGQGTLEIKRTVAAPSV FIIPPSDEQLKSGTASVCLLN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSYSLSTLTLSKA DYEKKHYVAGEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC	199	gacattcagatgaccacaaagccctagtagcctttccgttcagttggcgataggggtaccattac gtgtcagctagccaggatattctcaactacctgaattggtagatcagcagaacccctggcaagccc ctaagctgctgactactacactagtagtgcactagcggagttccctctaggttctccgggaagc gggtcaggagacagactataccctgaccattagctccttgcaaccagaggactttgctacactata ttgccagcagcttagtactcttccctttacctttggccagggtactaagctggagatcaaacgga cgggtgcagcaccatccgtctttatcttccacactctctgacgagcagctcaagtcgggtactgco tccgtagtggtgtctcctgaacaacttctatccagagaagccaaggtgacgtggaaagtggaaca tgctctgcagcttggaacagctcaagagctctgtgactgaacaggattccaaggatgacactact ccttgagttctaccccttaccctgtcaaaagccgactacgagaagcacaaggttatatgctgcgaa gtcacacaccaaggggtgtcatctccctgacaaaagtccttcaatctggcgaatgc	200
	Heavy Chain	QVQLVQSGPEVKKPGASVKVCK ASGYTFTSYIQQVKORPGGLE WIGWIYPGDTTKYNEKFKGRVT MIDKSTRAYMELRSLRSDDTA VYYCASYGYSFYDYGQGLTVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPTVSWNSG ALTSVGHITPAVLQSSGLYSLS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPDVFLFPPKPKDTLM SRTPETCVVVDVDEDEPKVFN WYVDGVEVHNAKTPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCA VSNKALPAPEEKTISKAKGPRE PGVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGOPENNY KTPPVLDSDGFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSQSVMEALHNHYT QKSLSLSPGK	201	cagggtgcagttgggtccagagtgaccagaggtgaagaagcctggggccagtgtagaggtggtctc caaggcatcaggatacagtttaccagctattacatccagtgagggaagcaacgtctgtgtagg gacttgaatggattgggtggatttaccocggtagtgacactactaagtaacaatgagaagtcca ggacagagtcaccatgaccatcgataagtaactgcacacgctatatggagctgagaagtctgc ctctgacgatacagctgtgtattactgcgcctcctactatgggtcctacttcgactattggggc agggcactctgggtaccgtgtctagtgcctccaccaaggccctctgtgtttccactggcaca agctcaaaagtcacacagtggtgggaaccgtgtctgggctgtgttgaaggactatttccccga acctgtaaccgtgaagctgaatagtgccgacgtgcactccgggtccacacatttccccgctgtg tgacagagtcaggccctctattccctcagctccgtcgtgactgtccctcctcttcccttggtact cagacttaccatctgcaacgtgaaccacaagccctccacacaaaggtggacaagaaggtcgagoc caagtcctgcgacaagaaccacacactgccccccctgccccccccgagctgctlgggcgggcccc acgtgttctctgttcccccccaagcccaaggacacccctgatgacttccaggacccccgaggtgac tgctgggtgggtgagctgTCCgacgaggaccccgaggtagaagtccaactggtacgtggaagcggt ggaggtgcacaagcccaagccaagcccaaggaggagcagtaacaactccacacacaggtgtgtgt ccgtgctgacgctgctgcacacaggtgctgaacggcgaaggagtaacaagtgcgcctgtgccaac aaggccTACcccgccccctcgagaagacactctccaaggccaaggccagccagggagcccca gggtgacacccctgccccctccaggagcagctgacccaagaaccaggtgtccctgactcctgtg tgaagggtcttaccctccgacatccgctggagtgagggtgacacggccagcccgagaaacac tacaagaccacccccccgtgctggactccgacggctccttctcctgactccaagctgacccgt ggacaagtcagggtggcagcagggaacagctgttctcctgctcctgtagtcacgagggccctgcaca accactacaccagaagtcctgttccctgtccccggcaag	202
humanized HM242-C3-X3-KL	Heavy Chain	QVQLVQSGPEVKKPGASVKVCK ASGYTFTSYIQQVKORPGGLE WIGWIYPGDTTKYNEKFKGRVT MIDKSTRAYMELRSLRSDDTA VYYCASYGYSFYDYGQGLTVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPTVSWNSG ALTSVGHITPAVLQSSGLYSLS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPDVFLFPPKPKDTLM SRTPETCVVVDVDEDEPKVFN WYVDGVEVHNAKTPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCA VSNKALPAPEEKTISKAKGPRE PGVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGOPENNY KTPPVLDSDGFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSQSVMEALHNHYT QKSLSLSPGK	203	gacattcagatgaccacaaagccctagtagcctttccgttcagttggcgataggggtaccattac gtgtcagctagccaggatattctcaactacctgaattggtagatcagcagaacccctggcaagccc ctaagctgctgactactacactagtagtgcactagcggagttccctctaggttctccgggaagc gggtcaggagacagactataccctgaccattagctccttgcaaccagaggactttgctacactata ttgccagcagcttagtactcttccctttacctttggccagggtactaagctggagatcaaacgga cgggtgcagcaccatccgtctttatcttccacactctctgacgagcagctcaagtcgggtactgco tccgtagtggtgtctcctgaacaacttctatccagagaagccaaggtgacgtggaaagtggaaca tgctctgcagcttggaacagctcaagagctctgtgactgaacaggattccaaggatgacactact ccttgagttctaccccttaccctgtcaaaagccgactacgagaagcacaaggttatgctcctgcgaa gtcacacaccaaggggtgtcatctccctgacaaaagtccttcaatctggcgaatgc	204
	Light Chain	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITC RASQDINSYLNWYQQKPKGAPKL LIYYTSKLSHGVPSRFGSGSGT DYTLTISLQPEDFATYYCQSS TLPFTFGQGTLEIKRTVAAPSV FIIPPSDEQLKSGTASVCLLN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSYSLSTLTLSKA DYEKKHYVAGEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC	203	gacattcagatgaccacaaagccctagtagcctttccgttcagttggcgataggggtaccattac gtgtcagctagccaggatattctcaactacctgaattggtagatcagcagaacccctggcaagccc ctaagctgctgactactacactagtagtgcactagcggagttccctctaggttctccgggaagc gggtcaggagacagactataccctgaccattagctccttgcaaccagaggactttgctacactata ttgccagcagcttagtactcttccctttacctttggccagggtactaagctggagatcaaacgga cgggtgcagcaccatccgtctttatcttccacactctctgacgagcagctcaagtcgggtactgco tccgtagtggtgtctcctgaacaacttctatccagagaagccaaggtgacgtggaaagtggaaca tgctctgcagcttggaacagctcaagagctctgtgactgaacaggattccaaggatgacactact ccttgagttctaccccttaccctgtcaaaagccgactacgagaagcacaaggttatgctcctgcgaa gtcacacaccaaggggtgtcatctccctgacaaaagtccttcaatctggcgaatgc	204

humanized HM242-C3-X3-KS	Heavy Chain	QVQLVQSGPEVKKPGASVKVCK ASGYFTSYIYQWVKRPGGLE WIGWIYPGDTTKYNEKFKGRVT MTIDKSTRATYMLRSLRSDDTA VYYCASYGYSYFDYWGQGLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTWNSG ALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSS VTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APPELLGGPDVFLFPPPKDRLMI SRTPEVTVVVDVDEDEPKVFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLIHDLWNGKEYKCA PSNKAIPAPLEKTIKAKGQPRE POVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	205	cagggtcagttggtccagagtgaccagaggtgaagaagcctggggccagtgtaaggtggtctg caaggcatcaggatacacgtttaccagctattacatccagtggtggaagcaacgtctctggtcagg gacttgaatggattgggtggatttaccocgggtgatggcactactaagtaacaagagaagttcaaa ggacgaagtcaccatgaccatcgataagtcacactgcacagccatataaggagctgagaagctctcg ctctgacgatacagctgtgtattactgcgcctcctactatgggtctactctgactattggggcc agggcactctggtcaccgtgtctagtgcctccacaaaggccctctgtgttccactggcacc agctcaaaagtcacacagtggtggaacccgtgctctgggctgtctggttaaggactatttccocga acctgtaacccgaagctggaatagtgggcgcactgacctccggggccacacatttccgcctgtc tgcagagttcaggccctctattccctcagctccgtcgtgactgtccctctctcttcccttggtact cagacttacatctgcacacgtgaaccacaagccctccacaccaaggtggacagaagagtcagacc caagtcctctgcagacagaccacacacctgccccccctgcccccccccagctgctggcgggccccg acgtgttccgtgttcccccccaagcccaagacacacctgatgatctccaggacccccaggatgacc tgcgtggtggtggagctggggcgaagcagggacccccgggtgaagttcaactggtagctggagcggct ggaggtgcacacagcccaagccaagcccaaggaggaggagcagtaacaactccacctacaggtgggt cgtgctgacagctgtgcacacaggaactggctgaacggcaagagtcacaagtgcgcctgttccaa aaggccctgccccaccccatcgagaagaccatctccaaaggccaaaggccagccagggagcccca ggtgtgacacccctgccccctccaggagcagagctgacacagaacacaggtgtccctgacctgctgtg tgaaggctcttaccctccgacatcccggtggagtgaggatccacagccagccagccaggaacacac tacaagacacccccccctgctggtgactccagagctcctcttctctgactccaaagctgacccgt ggacaaagtcagagtgagcagcagggcaacgtgttctccctgctcctgtagtcacagagccctgcaca accactacacccagaagtcctgtccctgtccccggcgaag	206
	Light Chain	DIGMTQSPSSLASVGDRTITC RASQDI SNYLNWYQKPGKAPKL LIYYT SKLHSGVPSRFSGSGGT DYTLTISSLQPEDFATYYCQSS TLPTFTGGQIKLEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ SVTEQDSKDSYSLSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC	207	gacattcagatgacccaagccctagtagcctttccgcttcagttggcgatagggtcaccattac gtgtcgagctagccaggatatactcaactacctgaattggatcagcagaacacctggcgaagccc ctaagctgctgactactactactagtaagctgcatagcggagttccctctaggtttctccgaagc ggttcaaggacagactataccctgacattagctccttgcacacagaggaacttgcactacta ttgcacagcagctagtagtactcttccctttaccctttggccagggtactaagctgagatcaaaagg cgtttgcagcaccatccgtctttatcttccacaccttcagacagcagctcaagtcaggtagtcc tccgtagtggtctctcgaacaaacttctatccagagagaagccaaaggtgcagtggaaggtgagcaa tgctctgcagctctgggaacagctcaagagctgtgtagtgaacagagattcaagagtagcactact ccttgagttctacccctacactgtcaaaagccgactacgagagacacaaaggtgatgctcctgcga gtcacacacaaagggttgatctctccctgacaaagtccttcaatcgtggcgaatgc	208
	Heavy Chain	QVQLVQSGPEVKKPGASVKVCK ASGYFTSYIYQWVKRPGGLE WIGWIYPGDTTKYNEKFKGRVT MTIDKSTRATYMLRSLRSDDTA VYYCASYGYSYFDYWGQGLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTWNSG ALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSS VTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APPELLGGPDVFLFPPPKDRLMI SRTPEVTVVVDVDEDEPKVFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLIHDLWNGKEYKCA PSNKAIPAPLEKTIKAKGQPRE POVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	209	cagggtcagttggtccagagtgaccagaggtgaagaagcctggggccagtgtaaggtggtctg caaggcatcaggatacacgtttaccagctattacatccagtggtggaagcaacgtctctggtcagg gacttgaatggattgggtggatttaccocgggtgatggcactactaagtaacaagagaagttcaaa ggacgaagtcaccatgaccatcgataagtcacactgcacagccatataaggagctgagaagctctcg ctctgacgatacagctgtgtattactgcgcctcctactatgggtctactctgactattggggcc agggcactctggtcaccgtgtctagtgcctccacaaaggccctctgtgttccactggcacc agctcaaaagtcacacagtggtggaacccgtgctctgggctgtctggttaaggactatttccocga acctgtaacccgaagctggaatagtgggcgcactgacctccggggccacacatttccgcctgtc tgcagagttcaggccctctattccctcagctccgtcgtgactgtccctctctcttcccttggtact cagacttacatctgcacacgtgaaccacaagccctccacaccaaggtggacagaagagtcagacc caagtcctctgcagacagaccacacacctgccccccctgcccccccccagctgctggcgggccccg acgtgttccgtgttcccccccaagcccaaggaacacctgatgatctccaggacccccaggatgacc tgcgtggtggtggagctggggcgaagcagggacccccgggtgaagttcaactggtagctggagcggct ggaggtgcacacagcccaagccaagcccaaggaggaggagcagtaacaactccacctacaggtggtgt cgtgtcgaacgtgtgcacacaggaactggctgaacggcaagagtagacaagtcgcctgttccaa aaggccctgcccccccgAGgagaagaccatctccaaaggccaaggccagccagggagcccca gggtgtacacccctgccccctccaggagcagctgaaccaagaacaggtgtccctgactgctgctg tgaaggctcttaccctccgacatcccggtggagtgaggatccaaaggccagccagagaacacac tacaagacacccccccctgctggtgactccagagctccttctctctgactccaaagctgacccgt ggacaaagtcaggtggcagcagggcaacgtgttctcctgctcctgtagtcacagagccctgcaca accactacacccagaagtcctgtccctgtccccggcgaag	210
humanized HM242-C3-X3-KSI	Heavy Chain	QVQLVQSGPEVKKPGASVKVCK ASGYFTSYIYQWVKRPGGLE WIGWIYPGDTTKYNEKFKGRVT MTIDKSTRATYMLRSLRSDDTA VYYCASYGYSYFDYWGQGLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTWNSG ALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSS VTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APPELLGGPDVFLFPPPKDRLMI SRTPEVTVVVDVDEDEPKVFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLIHDLWNGKEYKCA PSNKAIPAPLEKTIKAKGQPRE POVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	211	gacattcagatgacccaagccctagtagcctttccgcttcagttggcgatagggtcaccattac gtgtcgagctagccaggatatactcaactacctgaattggatcagcagaacacctggcgaagccc ctaagctgctgactactactactagtaagctgcatagcggagttccctctaggtttctccgaagc ggttcaggacagactataccctgacattagctccttgcacacagaggaacttctgactacta ttgcacagcagctagtagtactcttccctttaccctttggccagggtactaagctggagatcaaaagg cgtttgcagcaccatccgtctttatcttccacaccttcagacagcagctcaagtcaggtagtcc tccgtagtggtctctcgaacaaacttctatccagagagaagccaaggtgcagtggaaggtgagcaa tgctctgcagctctgggaacagctcaagagctgtgtagtgaacagagattcaagagtagcactact ccttgagttctacccctacactgtcaaaagccgactacgagagacacaaaggtgatgctcctgcga gtcacacacaaagggttgatctctccctgacaaagtccttcaatcgtggcgaatgc	212
	Light Chain	DIGMTQSPSSLASVGDRTITC RASQDI SNYLNWYQKPGKAPKL LIYYT SKLHSGVPSRFSGSGGT DYTLTISSLQPEDFATYYCQSS TLPTFTGGQIKLEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ SVTEQDSKDSYSLSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC			

humanized HM242-C3-X3-KSL	Heavy Chain	QVQLVQSGPEVKKPGASVKVCK ASGYFTSYIYQWVKRPGGLE WIGWIYPGDTTKYNEKFKGRVT MTIDKSTRATYMLRSLRSDDTA VYYCASYYGSYFDYWGQGLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTWNSG ALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSS VTVTPSSSLGTOTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCP APELLGGPDVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTVVVDVDEDEPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLIHDLWNGKEYKCA PSNKAYPEPEKTIKSKAKGPQRE POVYTLPPSRDELTKNOVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVPLDSGDSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	213	cagggtcagttggtccagagtggaaccagaggtgaagaagcctggggccagtgtaaggtggtctg caaggcatcaggatacacgtttaccagctattacatccagtggtggaagcaacgtctctggtcagg gacttgaatggattgggtggatttaccocgggtgatggcactactaagtaacaagagaagttcaaa ggacagagtcaccatgaccatcgataagtaactgcacagccatataaggagctgagaagttctcg ctctgacgatacagctgtgtattactgcgcctcctactatgggtctacttgcactattggggcc agggcactctggtcaccgtgtctagtgcctccacaaagggccctctgtgttccactggcacc agctcaaaagtcacacagtggtggaaccgtgtctctgggtgtgtctgttaaggactatttccocga acctgtaaccgttaagctggaatagtgggcgcactgacctccggggccacacatttccoccggtgc tgcagagttcaggccctctattccctcagctccgtctgactgtccctctctcttcccttggtact cagacttacatctgcacagtggaaccacaagccctccacaccaaaggtggacagaagagtcagacc caagtcctctgcagacagaccacacacctgccccccctgcccccccccagctgctggcgggccccg acgtgttccgtgttcccccccaagcccaagacacctgatgatctccaggaccocagggtgacc tgcgtgtgtgtggagctgtggcgaagggagggagggagtggaagttcaactggtagctggagggcgt ggaggtgcacacagcccaagccaagccagggagggagggagtcacactccactacacaggggtggt cgtgtgtgacgtgtgtgcacacaggaactgggtgaacgggaagagtcacaaagtgcgcgtgttcaaa aaggccTACccacccccatcgagaagacacatccaaagccaaagggccagccagggagcccca ggtgtgacacccctgccccctccaggagcgagctgacaaagacacaggtgtccctgacctgacctgg tgaagggtcttaccctccgacatcccggtggagtggaagttccacagccagccagccaggaacacac tacaagacacccccccgtgtgtgactccagaggtcctcttctctgactccaaagtgacccgt ggacaaagtcagagtgagcagcagggcaacgtgttctctgctcctgtagtcacagagccctgcaca accactacacccagaagtcctgtctctgtccccggcaag	214
	Light Chain	DIGMTQSPSSLASVGDRTITC RASQDINSYLNWYQKPGKAPKL LIYYTISKLSHGVPSRFSGSGSGT DYTLTISLQPEDFATYYCQSS TLPTFTGGQIKLEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ SVTEQDSKDSYSLSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT SFNRGEC	215	gacattcagatgacccaagccctagtagccttccgcttcagttggcgatagggtcaccattac gtgtcgagctagccaggatatacctaactacgtgaattggatcagcagaacacgtggcaaaagccc ctaagctgtctgactactactagtagtaagctgcatagcggagttccctctaggtttctccgaagc ggttcaaggagacagactataccctgaccattagctccttgcacacagaggaacttgcactacta ttgccagcagctctagtagctcttccctttacccttggccagggtagtactaagctggaagatcaaa cggttgcagcaccatccgtctttatcttccacacctgcacagcagctcaagtcggtagtctgccc tccgtgtgtgtctctgaacaaacttctatccagagagaagccaaaggtgcagtggaaggtggacaa tgcctgtcagctctgggaacagtcacagaggtgtgtagtgaacagagattccaaagtagcactact ccttgagttctacccctacactgtcaaaagccgactacagagagcacaaggtgtatgcctgcgaa gtcacacacaaaggttgcctctccctgacaaagtccttcaatcgtggcaatgc	216
	Heavy Chain	QVQLVQSGPEVKKPGASVKVCK ASGYFTSYIYQWVKRPGGLE WIGWIYPGDTTKYNEKFKGRVT MTIDKSTRATYMLRSLRSDDTA VYYCASYYGSYFDYWGQGLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTWNSG ALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSS VTVTPSSSLGTOTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCP APELLGGPDVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTVVVDVDEDEPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLIHDLWNGKEYKCA PSNKAYPEPEKTIKSKAKGPQRE POVYTLPPSRDELTKNOVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVPLDSGDSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	217	cagggtcagttggtccagagtggaaccagaggtgaagaagcctggggccagtgtaaggtggtctg caaggcatcaggatacacgtttaccagctattacatccagtggtggaagcaacgtctctggtcagg gacttgaatggattgggtggatttaccocgggtgatggcactactaagtaacaagagaagttcaaa ggacagagtcaccatgaccatcgataagtaactgcacagccatataaggagctgagaagttctcg ctctgacgatacagctgtgtattactgcgcctcctactatgggtctacttgcactattggggcc agggcactctggtcaccgtgtctagtgcctccacaaagggccctctgtgttccactggcacc agctcaaaagtcacacagtggtggaaccgtgtctctgggtgtgtctgttaaggactatttccocga acctgtaaccgttaagctggaatagtgggcgcactgacctccggggccacacatttccoccggtgc tgcagagttcaggccctctattccctcagctccgtctgactgtccctctctcttcccttggtact cagacttacatctgcacagtggaaccacaagccctccacaccaaaggtggacagaagagtcagacc caagtcctctgcagacagaccacacacctgccccccctgcccccccccagctgctggcgggccccg acgtgttccgtgttcccccccaagcccaaggaacacctgatgatctccaggaccocagggtgacc tgcgtgtgtgtggagctgtgcgaaggaagcccgaggtagtgaactggaactggaactggaactgga ggaggtgcacacagcccaagccaagccagggagggagggagtcacactccactacaggggtggtgt cgtgtgtcagcgtgtgcacacaggaactggctgaacgggaagggagtcacaaagtcgcctgttccaa aaggccTACccacccccatcgagaagacacatccaaagccaaagggccagccagggagcccca gggtgtacacccctgccccctccaggagcagctgacaaagaacacaggtgtccctgacatgcctgg tgaagggtcttaccctccgacatcccggtggagtggaagttccacagccagccagagagaacacac tacaagacacccccccgtgtgtgactccagaggtcctcttctctgactccaaagtgacccgt ggacaaagtcagagtgagcagcagggcaacgtgttctctgctcctgtagtcacagagccctgcaca accactacacccagaagtcctgtctctgtccccggcaag	218
humanized HM242-C3-X4-K	Heavy Chain	QVQLVQSGPEVKKPGASVKVCK ASGYFTSYIYQWVKRPGGLE WIGWIYPGDTTKYNEKFKGRVT MTIDKSTRATYMLRSLRSDDTA VYYCASYYGSYFDYWGQGLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTWNSG ALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSS VTVTPSSSLGTOTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCP APELLGGPDVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTVVVDVDEDEPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLIHDLWNGKEYKCA PSNKAYPEPEKTIKSKAKGPQRE POVYTLPPSRDELTKNOVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVPLDSGDSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	219	gacattcagatgacccaagccctagtagccttccgcttcagttggcgatagggtcaccattac gtgtcgagctagccaggatatacctaactacgtgaattggatcagcagaacacgtggcaaaagccc ctaagctgtctgactactactagtagtaagctgcatagcggagttccctctaggtttctccgaagc ggttcaggagacagactataccctgaccattagctccttgcacacagaggaacttgcactacta ttgccagcagctctagtagctcttccctttacccttggccagggtagtactaagctggagatcaaa cggttgcagcaccatccgtctttatcttccacacctgtgcagcagcagtcacagtcggtagtctgccc tccgtgtgtgtctctgaacaaacttctatccagagagaagccaaaggtgcagtggaaggtggacaa tgcctgtcagctctgggaacagtcacagaggtgtgtagtgaacagagattccaaagtagcactact ccttgagttctacccctacactgtcaaaagccgactacagagagcacaaggtgtatgcctgcgaa gtcacacacaaaggttgcctctccctgacaaagtccttcaatcgtggcaatgc	220
	Light Chain	DIGMTQSPSSLASVGDRTITC RASQDINSYLNWYQKPGKAPKL LIYYTISKLSHGVPSRFSGSGSGT DYTLTISLQPEDFATYYCQSS TLPTFTGGQIKLEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ SVTEQDSKDSYSLSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT SFNRGEC	219	gacattcagatgacccaagccctagtagccttccgcttcagttggcgatagggtcaccattac gtgtcgagctagccaggatatacctaactacgtgaattggatcagcagaacacgtggcaaaagccc ctaagctgtctgactactactagtagtaagctgcatagcggagttccctctaggtttctccgaagc ggttcaggagacagactataccctgaccattagctccttgcacacagaggaacttgcactacta ttgccagcagctctagtagctcttccctttacccttggccagggtagtactaagctggagatcaaa cggttgcagcaccatccgtctttatcttccacacctgtgcagcagcagtcacagtcggtagtctgccc tccgtgtgtgtctctgaacaaacttctatccagagagaagccaaaggtgcagtggaaggtggacaa tgcctgtcagctctgggaacagtcacagaggtgtgtagtgaacagagattccaaagtagcactact ccttgagttctacccctacactgtcaaaagccgactacagagagcacaaggtgtatgcctgcgaa gtcacacacaaaggttgcctctccctgacaaagtccttcaatcgtggcaatgc	220

humanized HM242-C3-X4-KS	Heavy Chain	QVQLVQSGPEVKKPGASVKVCK ASGYFTSYIYIQWVKRPGGLE WIGWIYPGDTTKYNEKFKGRVT MTIDKSTRTAYMELRSLRSDDTA VYYCASYGYSYFDYWGQGLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTWNSG ALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCP APPELLGGPDVFLFPPKPKDTLM SRTPEVTVVVDVDEDEPKVFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHODWLNQKEYKCA VSNKAYPAPEEKTISKAKGQPRE POVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	221	cagggtcagttggtccagagtgaccagaggtgaagaagcctggggccagtgtagaggtggtctg caaggcatcaggatacacgtttaccagctattacatccagtggtgagcaacgtctctggtcagg gacttgaatggattgggtggatttaccocgggtgatggcactactaagtaacaagagaagttcaaa ggacagagtcaccatgaccatcgataagtcactcgcacagccatataggagctgagaagctctcgc ctctgacgatacagctgtgtattactgocctcctactatgggtcctactctgactattggggcc agggcactctggtcaccgtgtctagtgcctccacaaagcccccctgtgtttccactggcacc agotcaaaagtcacacagtggtggaacccgtgctctgggtgtgtctggttaaggactatttccocga accgttaaccgttaagctggaatagtgggccactgacctccggggccacacatttccggccgtgc tgcagagttcaggccctctattccctcagctccgtgctgactgctccctcctcttcccttggtact cagacttacatctgcacacgtgaaccacaagccctccacaccaaagtgagacaagaaggtcgagcc caagtcctctgcgacagaccacacacctgccccccctgcccccccccagctgctggggggccccg acgtgttccgtgttcccccccaagcccaagacacctgatgatctccaggaccocccaggtgaacc tgcgtggtggtggagctggggcagcaggaccocccaggtgaagttcaactggtacgtggagcggct ggaggtgcacacagcccaagccaagcccaaggaggagagcagtaacatccacctacacgtgaggtgt cgtgtgacgtgctgcacacaggaactggctgaacgggaagagtagaagtgocggtgttccaa aaggccTACccacccccGAGgagaagaccatctccaaagccaaagggccagccagggagcccca gtgtgacacccctgccccctccaggagcagagctgacaaagaccaggtgtccctgacctgctgtg tgaaggctcttaccctccgacatccggaggagtggaagtgacacggccagccaggaacacac tacaagaccacccccccgtgtgtgactccagaggtcctcttctctgactccaagctgacccgt ggacaaagtcagagtgagcagcagggcaacgtgttctccgtcctcgtgagtcacagagccctgcaca accactacaccagaagtcctgtctcctgtcccccgcaag	222
	Light Chain	DIGMTQSPSSLASVGDRTITC RASQDLSNYLWVYQKPGKAPKL LIYYTSKLSHGVPSRFSGSGSGT DYTLTISLQPEDFATYYCQSS TLPTFTGGGKLEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVCLLNN FYPREAKVQWVDNALQSGNSQ SVTEQDSKDSYSLSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT SFNRGEC	223	gacattcagatgacccaaagccctagtagccttccgctcagttggcgatagggtaccattac gtgtgagctagccaggatatacctcaactacgtgaattggatcagcagaacccctggcaaaagccc ctaagctgctgactactactactagtaagctgcatagcggaggttccctctaggttctccggaagc ggttcaaggacagactataccctgaccattagctccttgcacacagaggaacttctgactacta ttgccagcagctagtagtactcttcccttacccttggccagggtactaagctgagatcaaaagga cgttgcagcaccatccgtctttatcttccacccctctgacagcagcagctcaagtcaggactgccc tccgtagtgtgtctctgaacaaacttctatccagagagaagccaaaggtgacagtggaaggtgagcaa tgctctgacgtctgggaacagctcaagaggtgtgtgactgaacagagattcaagagtagcactact ccttgagttctacccctacactgtcaaaagccgactacgagagacacaaaggtgtatgctcgtgaa gtcacacacaaaggtgtctatctccgtgacaaagtccttcaatcgtggcaatgc	224
	Heavy Chain	QVQLVQSGPEVKKPGASVKVCK ASGYFTSYIYIQWVQVPGGLE WIGWIYPGDTTKYNEKFKGRVT MTIDTSTAYMELRSLRSDDTA VYYCASYGYSYFDYWGQGLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTWNSG ALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCP APPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM SRTPEVTVVVDVDEDEPKVFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHODWLNQKEYKCA VSNKALPAPEEKTISKAKGQPRE POVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	225	cagggtcagctggttcagagcgggtcccgaggtgaagaaccaggtgcttccgtgaaggtagttg caaagccagtggtctatcttaccctcctattacatccaatgggtgagacaggtgcttggccaag gtcttgagtgagtggttgatctatccggcgatggatccactaagtaacaagagaagttcaaa ggaggggttacgatgacattgacaccccaactagcactgcttatatggaactgagatctctcgc atccgatgacacagcagtgactactgocgaagctactacaggtacttactttgactattggggcc aaggaaactctgtgacaggtgtctagtgcctcaacaaagggaacacccgtgttccacttggctccc agtccaaaagcaccagtggtggcaccgtgccccctggatgctcgttaaaagactactttctga gcccgtgacgggtatcttggaactccggagcacttacatctgggggtgcacaccttctcgcctcc tgcagtcactgacctgtattctctgtctctgtgtggtgacagtgctagcaggtcttctgggaact cagacccatcatctgcacacgtgaaccacaagccctccacaccaaaggtggacaaagaggtcgagcc caagtcctctgcgacagaccacacacctgccccccctgcccccccccagctgctggagcggcccc ccgtgttccctgttcccccccaagcccaaggacacctgatgatctccaggaccocccaggtgacc tgcgtggtggtggagctgtccgaaggaagcccccaggtgaagttcaactggtacgtggagcggct ggaggtgcacacagcccaagccaagcccaaggaggagcagtaacatccacctacaggtgtgtgt ccgtgctgacccgtgctgcacacaggtggtgaacgggaaggtgacaaagtcgcccgtgtccaac aaggccctgcccccccatcgagaagaccatctccaaagccaagggccagccagggagcccca gggtgtacacccctgccccccctccaggagcagctgaaccaagaacaggtgtccctgactgctgtg tgaagggtcttaccctccgacatccggaggagtggaagtgacaaagccagcccgagagaacacac tacaagaccacccccccgtgctgactccagaggtccttcttctgactccaagctgacccgt ggacaaagtcaggtggcagcagggcaacgtgttctcctgctcgtgagtcacagagccctgcaca accactacaccagaagtcctgtcctgtcccccgcaag	226
humanized HM242-D3-X2-K	Light Chain	DIGMTQSPSSLASVGDRTITC RASQDLSNYLWVYQKPGKAPKL LIYYTSKLSHGVPSRFSGSGSGT DYTLTISLQPEDFATYYCQSS TLPTFTGGGKLEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVCLLNN FYPREAKVQWVDNALQSGNSQ SVTEQDSKDSYSLSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT SFNRGEC	227	gacattcagatgacccaaagccctagtagccttccgctcagttggcgatagggtaccattac gtgtgagctagccaggatatacctcaactacgtgaattggatcagcagaacccctggcaaaagccc ctaagctgctgactactactactagtaagctgcatagcggaggttccctctaggttctccggaagc ggttcagggaacagactataccctgaccattagctccttgcacacagaggaacttctgactacta ttgccagcagctagtagtactcttcccttacccttggccagggtactaagctggagatcaaaagga cgttgcagcaccatccgtctttatcttccacccctctgacagcagcagctcaagtcaggactgccc tccgtagtgtgtctctgaacaaacttctatccagagagaagccaaaggtgacagtggaaggtgagcaa tgctctgacgtctgggaacagctcaagaggtgtgtgactgaacagagattcaagagtagcactact ccttgagttctacccctacactgtcaaaagccgactacgagagacacaaaggtgtatgctcgtgaa gtcacacacaaaggtgtctatctccgtgacaaagtccttcaatcgtggcaatgc	228

[0054] [表V] (表V続き) (表V-21)

humanized HM242-D3-X3-K	Heavy Chain	QVQLVQSGPEVKKPGASVKVCK ASGYFTSYIYIQWVRQVPGGLE WMGWIPYDGTITKYNEKFKGRVT MTIDTSTSTAYMELRSLRSDDTA VYYCASYGYSYFDYWGQGLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLS VTVTPSSSLGTOTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APPELLGGPDVFLFPPKPKDLM SRTPEVTVVVDVDEDEPKVFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHWDWLNQKEYKCA PSNKAIPAPTEKTSKAKGQPRE POVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSQVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	229	cagggtcagctggttcagagcggtcccgagggtgaagaaccagggtgttcctggaaggtagtttg caaagccagtggtatatttaccctcctattacatccaatgggtgagacaggtgcttgcccaag gtcttgagtgagtggttggtatctatcccgcgatggtaccactaagtaaacgagaagttcaaa ggaggggttacgatgacattgacacctcaactagcactgcttatatggaactgagatctctcgc atccgatgacacagcagtgactactgogcaagctactacggatcttactttgactattggggac aaggactctggtcagctgtctagtgcctcccaaaagggccctctgtgttccactggcacc agctcaaaagtaaccagtggtggaacggctgctctgggtgtctgtgttaaggactatttcccgga acctgtaaccgttaagctggaatagtgggcactgacctccgggggtccacacatttccgcctgtc tgcagagttcaggccctctattccctcagctccgtcgtgactgtccctcctcttcccttggtact cagacttacatctgcaacgtgaaccacaagccctccacaccaaggtggacagaaggctcgagcc caagtcctcgcgacagaccacacctgccccccctgcccccccccgagctgctggcgggccccg acgtgttccgtgttcccccccaagcccaagacacctgagatctccaggaccocagggtgacc tgcgtgtgtgtgagctgagtgacgagggaccccgagggtgaagttaactggtagctggagcggct ggaggtgcacacagcccaagccaagcccgaggaggagcagtaacactccacctacacgtgaggt cgtgtgacagctgtgcacacaggaactggctgaacgggaagagtaacaaagtgcgcgtgttcaaac aaggccctgccccccatcgagaagaccatctccaaaggccaaaggccagccagggagcccca gggtgacacacctgccccctccaggagcagagctgacaaagaccaggtgttccctgacctgctgtg tgaagggtcttaccctccgacatcccggtggagtgaggatccacagccagccagccaggaacac tacaagaccacccccctgtgtgactccagagctccttcttctgtactccaagctgacccgt ggacaaagtcaggtggcagcagggcaacgtgttctcctgctcctgtagtcacagggccctgcaca accactacaccagaagtcctgtcctgtcccccggaag	230
	Light Chain	DIGMTQSPSSLASVGDRTITC RASQDINSYLNWYQKPGKAPKL LIYYTSKLSHGVPSRFSGSGSGT DYTLTISLQPEDFATYYCQSS TLPTFTGGGKLEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ SVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC	231	gacattcagatgacccaagccctagtagccttccgcttcagttggcgatagggtaccattac gtgtgagctagccaggatattcctaactacgtgaattggatcagcagaacacctggcaaaagccc ctaagctgctgactactactagtagtaagctgcatagcggagttccctctaggtttctccgaagc gggtcaaggacagactataccctgacattagctccttgcacacagaggaactttgctacacta ttccagcagctgactgactcttcccttaccctttggccagggtactaagctggagatcaaacgga cgtttgcagcaccatccgtttttatcttccaccttctgacagcagcagctcaagtcggtagtgc tccgtagtgtgtctctgaacaaacttctatccagagagaagccaaaggtgacagtggaagtaggaca tgctctgacgtctgggaacagctcaagagtgctgactgaacagagattcaagagtagcacactact ccttgagttctacccctacactgtcaaaagccgactacgagagacacaaaggtgtatgcctgcgaa gtcacacaccaaggttgatctctccgtgacaaagtccttcaatcgtggcaatgc	232
	Heavy Chain	QVQLVQSGPEVKKPGASVKVCK ASGYFTSYIYIQWVRQVPGGLE WMGWIPYDGTITKYNEKFKGRVT MTIDTSTSTAYMELRSLRSDDTA VYYCASYGYSYFDYWGQGLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLS VTVTPSSSLGTOTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APPELLGGPDVFLFPPKPKDLM SRTPEVTVVVDVDEDEPKVFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHWDWLNQKEYKCA PSNKAIPAPTEKTSKAKGQPRE POVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSQVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	233	cagggtcagctggttcagagcggtcccgagggtgaagaaccagggtgttcctggaaggtagtttg caaagccagtggtatatttaccctcctattacatccaatgggtgagacaggtgcttgcccaag gtcttgagtgagtggttggtatctatcccgcgatggtaccactaagtaaacgagaagttcaaa ggaggggttacgatgacattgacacctcaactagcactgcttatatggaactgagatctctcgc atccgatgacacagcagtgactactgogcaagctactacggatcttactttgactattggggac aaggactctggtcagctgtctagtgcctcccaaaagggccctctgtgttccactggcacc agctcaaaagtaaccagtggtggaacggctgctctgggtgtctgtgttaaggactatttcccgga acctgtaaccgttaagctggaatagtgggcactgacctccgggggtccacacatttccgcctgtc tgcagagttcaggccctctattccctcagctccgtcgtgactgtccctcctcttcccttggtact cagacttacatctgcaacgtgaaccacaagccctccacaccaaggtggacagaaggctcgagcc caagtcctcgcgacagaccacacctgccccccctgcccccccccgagctgctggcgggccccg acgtgttccgtgttcccccccaagcccaaggaacacctgagatctccaggaccocagggtgacc tgcgtgtgtgtgagctgagtgacgaggaaccccgagggtgaagttaactggtagctggagcggct ggaggtgcacacagcccaagccaagcccgaggccagcagtaacactccacctacaggtgtgtgt cgtgtcagcagctgtgcacacaggtggtgacgaggaaggaagtagacaagtgccctgttccaac aaggccctgccccccatcgagaagaccatctccaaaggccaaggccagccagggagcccca gggtgtacacccctgccccctccaggagcagctgaaccaagaacaggtgtccctgacatgctgtg tgaagggtcttaccctccgacatcccggtggagtgaggatccaaaggccagcccgagagaacac tacaagaccacccccctgtgtgactccagaggtccttcttctgtactccaagctgacccgt ggacaaagtcaggtggcagcagggcaacgtgttctcctgctcctgtagtcacagggccctgcaca accactacaccagaagtcctgtcctgtcccccggaag	234
humanized HM242-D3-X3-KE	Heavy Chain	QVQLVQSGPEVKKPGASVKVCK ASGYFTSYIYIQWVRQVPGGLE WMGWIPYDGTITKYNEKFKGRVT MTIDTSTSTAYMELRSLRSDDTA VYYCASYGYSYFDYWGQGLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLS VTVTPSSSLGTOTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APPELLGGPDVFLFPPKPKDLM SRTPEVTVVVDVDEDEPKVFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHWDWLNQKEYKCA PSNKAIPAPTEKTSKAKGQPRE POVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSQVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	235	gacattcagatgacccaagccctagtagccttccgcttcagttggcgatagggtaccattac gtgtgagctagccaggatattcctaactacgtgaattggatcagcagaacacctggcaaaagccc ctaagctgctgactactactagtagtaagctgcatagcggagttccctctaggtttctccgaagc gggtcaggagacagactataccctgacattagctccttgcacacagaggaactttgctacacta ttccagcagctgactgactcttcccttaccctttggccagggtactaagctggagatcaaacgga cgtttgcagcaccatccgtttttatcttccaccttctgacagcagcagctcaagtcggtagtgc tccgtagtgtgtctctgaacaaacttctatccagagagaagccaaaggtgacagtggaagtaggaca tgctctgacgtctgggaacagctcaagagtgctgactgaacagagattcaagagtagcacactact ccttgagttctacccctacactgtcaaaagccgactacgagagacacaaaggtgtatgcctgcgaa gtcacacaccaaggttgatctctccgtgacaaagtccttcaatcgtggcaatgc	236
	Light Chain	DIGMTQSPSSLASVGDRTITC RASQDINSYLNWYQKPGKAPKL LIYYTSKLSHGVPSRFSGSGSGT DYTLTISLQPEDFATYYCQSS TLPTFTGGGKLEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ SVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC	235	gacattcagatgacccaagccctagtagccttccgcttcagttggcgatagggtaccattac gtgtgagctagccaggatattcctaactacgtgaattggatcagcagaacacctggcaaaagccc ctaagctgctgactactactagtagtaagctgcatagcggagttccctctaggtttctccgaagc gggtcaggagacagactataccctgacattagctccttgcacacagaggaactttgctacacta ttccagcagctgactgactcttcccttaccctttggccagggtactaagctggagatcaaacgga cgtttgcagcaccatccgtttttatcttccaccttctgacagcagcagctcaagtcggtagtgc tccgtagtgtgtctctgaacaaacttctatccagagagaagccaaaggtgacagtggaagtaggaca tgctctgacgtctgggaacagctcaagagtgctgactgaacagagattcaagagtagcacactact ccttgagttctacccctacactgtcaaaagccgactacgagagacacaaaggtgtatgcctgcgaa gtcacacaccaaggttgatctctccgtgacaaagtccttcaatcgtggcaatgc	236

humanized HM242-D3-X3-KI	Heavy Chain	QVQLVQSGPEVKKPGASVKVCK ASGYFTSYIYIQWVRQVPGGLE WMGWIPYDGTITKYNEKFKGRVT MTIDTSTAYMELRSLRSDDTA VYYCASYGYSYFDYWGQGLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSS VTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCP APELLGGPDVFLFPPKPKDLM SRTPEVTVVVDVDEDEPKVFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHWDWLNQKEYKCA VSNKALPAPEEKTISKAKGQPRE POVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	237	cagggtcagctggttcagagcggtcccgagggtgaagaaccagggtgttcctggaaggtagtttg caaagccagtggtatatttaccctcctattacatccaatgggtgagacaggtgcttgcccaag gtcttgagtgagtggttggtatctatcccgcgatggtaccactaagtaacagagaagttcaaa ggagaggttacgatgacattgacacctcaactagcactgcttatatggaactgagatctctcgc atccgatgacacagcagtgactactgogcaagctactacggatcttactttgactattggggac aaggactctggtcagctgcttagtgcctccacaaaggccctctgtgttccactggcacc agctcaagtcacacagtggtggaaccgctgctctgggtgctgtgttaaggactatttcccgga acctgtaacctgaagctggaatagtgggcactgacctccggggccacacatttccgcctgtc tgcagagttcaggcctctattccctcagctcgtgctgactgctccctcctcttcccttggtact cagacttacatctgcaacgtgaaccacaagccctccacaccaaggtggacagaaggctcgagcc caagtcctgogacagaccacacctgccccccctgcccccccccgagctgctggcgggccccg acgtgttccgtgtcccccacagcccaaggacacctgagatctccaggaccocagggtgacc tgcgtggttggtgagctgTGGagcagggagccccgggtggaagttaactggtagctggagcggct ggaggtgcacacagcccaagccaagcccgaggaggagcagtaacactccacctacagtgaggt cgtgctgacagctgctgacacaggaactggctgaacgggaagagtaacagtgogcgtgttcaaac aaggccctgcccccccgAGgagaagacacatcccaaggccaaaggccagccagggagcccca gtgtgacacctgccccctccaggagcagctgacacagaacacaggtgttccctgacctgctgtg tgaaggctcttaccctccgacatcccggtggagtggaagtccaacggccagccagacacacac tacaagaccaccccccgctgctggaactccagcgtccttcttctgactccaagctgacccgt ggacaaagtcaggtggcagcagggcaacgtgttctccctgctcctgtagtcacagggccctgcaca accactacaccagaagtcctgtctcctgtcccccggaag	238
	Light Chain	DIGMTQSPSSLASVGDRTITC RASQDINSYLNWYQKPKGKAPKL LIYYTISKLSHGVPSRFSGSGSGT DYTLTISLQPEDFATYYCQSS TLPTFTGGGKLEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ SVTEQDSKDSYSLSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFRNGEC	239	gacattcagatgacccaagccctagtagccttccgcttcagttggcgatagggtaccattac gtgtcgagctagccaggatattcactacactgaattggatcagcagaacacctggcaaaagccc ctaagctgctgactactactagtagtaagctgcatagcggagtttccctctaggttctccgaagc ggttcaaggacagactataccctgacattagctccttgaacacagaggactttgctacactacta ttccagcagctgactgactcttcccttaccctttggccagggtactaagctggagatcaaacgga cgtttgcagcaccatccgttcttattcttccacctctgcagcagcagctcaagtcggtagtgc tccgtagtggttctctgaacaaacttctatccagagaagccaaaggtgcagtggaaggtgagcaa tgctctgacgtctgggaacagtcgaaggtctgtgactgaacagagattccaaggtatgacactact ccttgagttctacactgacactgacaaagccgactacgagagacacaaaggtgtatgctgagaa gtcacacaccaaggttgatctctccgtgacaaagtccttcaatcgtggcaatgc	240
humanized HM242-D3-X3-KL	Heavy Chain	QVQLVQSGPEVKKPGASVKVCK ASGYFTSYIYIQWVRQVPGGLE WMGWIPYDGTITKYNEKFKGRVT MTIDTSTAYMELRSLRSDDTA VYYCASYGYSYFDYWGQGLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSS VTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCP APELLGGPDVFLFPPKPKDLM SRTPEVTVVVDVDEDEPKVFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHWDWLNQKEYKCA VSNKALPAPEEKTISKAKGQPRE POVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	241	cagggtcagctggttcagagcggtcccgagggtgaagaaccagggtgttcctggaaggtagtttg caaagccagtggtatatttaccctcctattacatccaatgggtgagacaggtgcttgcccaag gtcttgagtgagtggttggtatctatcccgcgatggtaccactaagtaacagagaagttcaaa ggagaggttacgatgacattgacacctcaactagcactgcttatatggaactgagatctctcgc atccgatgacacagcagtgactactgogcaagctactacggatcttactttgactattggggac aaggactctggtcagctgcttagtgcctccacaaaggccctctgtgttccactggcacc agctcaagtcacacagtggtggaaccgctgctctgggtgctgtgttaaggactatttcccgga acctgtaacctgaagctggaatagtgggcactgacctccggggccacacatttccgcctgtc tgcagagttcaggcctctattccctcagctcgtgctgactgctccctcctcttcccttggtact cagacttacatctgcaacgtgaaccacaagccctccacaccaaggtggacagaaggctcgagcc caagtcctgogacagaccacacctgccccccctgcccccccccgagctgctggcgggccccg acgtgttccgtgtccccccacagcccaaggacacctgagatctccaggaccocagggtgacc tgcgtggttggtgagctgTGGagcagggagccccgggtggaagttaactggtagctggagcggct ggaggtgcacacagcccaagccaagcccgaggaggagcagtaacactccacctacaggtggtgt cgtgtgctgacccgtgctgacacaggtggtggaacgggaaggtacaagtgccgctgttccaac aaggccTACcccccctcagagaagacatctccaagccaagggccagccagggagcccca gggtgtacacctgccccctccaggagcagctgacccaagaacacaggtgtccctgacatgctgtg tgaagggtcttaccctccgacatcccggtggagtggaagtccaacggccagcccgagaaacac tacaagaccaccccccgctgctggaactccagcgtccttcttctgactccaagctgacccgt ggacaaagtcaggtggcagcagggcaacgtgttctcctgctcctgtagtcacagggccctgcaca accactacaccagaagtcctgtctcctgtcccccggaag	242
	Light Chain	DIGMTQSPSSLASVGDRTITC RASQDINSYLNWYQKPKGKAPKL LIYYTISKLSHGVPSRFSGSGSGT DYTLTISLQPEDFATYYCQSS TLPTFTGGGKLEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ SVTEQDSKDSYSLSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFRNGEC	243	gacattcagatgacccaagccctagtagccttccgcttcagttggcgatagggtaccattac gtgtcgagctagccaggatattcactacactgaattggatcagcagaacacctggcaaaagccc ctaagctgctgactactactagtagtaagctgcatagcggagtttccctctaggttctccgaagc ggttcaggagacagactataccctgacattagctccttgaacacagaggactttgctacactacta ttccagcagctgactgactcttcccttaccctttggccagggtactaagctggagatcaaacgga cgtttgcagcaccatccgttcttattcttccacctctgcagcagcagctcaagtcggtagtgc tccgtagtggttctctgaacaaacttctatccagagaagccaaaggtgcagtggaaggtgagcaa tgctctgacgtctgggaacagtcgaaggtctgtgactgaacagagattccaaggtatgacactact ccttgagttctacactgacactgacaaagccgactacgagagacacaaaggtgtatgctgagaa gtcacacaccaaggttgatctctccgtgacaaagtccttcaatcgtggcaatgc	244

[0056] [表V] (表V続き) (表V-23)

humanized HM242-D3-X3-KS	Heavy Chain	QVQLVQSGPEVKKPGASVKVCK ASGYFTSYIYQWVRQVPGGLE WMGVIYPGDGTIKYNEKFKGRVT MTIDTSTSTAYMELRLSDSDTA VYYCASYYGSFYDYWGQGLTVT SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPTVSWNSG ALTSGVHITFAVLQSSGLYSLS VVTVPSSSLGTOTYIGNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTPCP APELLGGPDVFLFPPKPKDTLM SRTPEVTCVVVDGDEDEPKVFN WYVDGVEVHNKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHDIWLNQKEYKA VSNKALPAPEIKTISKAKGP POVYTLPPSRDELTKNOVSLTGL VKGFYPSDIAVEWEISNGQPENNY KITPPVLDSGDSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSVCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	cagggtgcagctgattcagagcggtcccgagggtgaagaaaccagggtgcttccgtgaaggtagtttgc caaaagtcaggtgcgtatactttcaacctctattacatccaatgggtgagacaggttgcctggccaag gtcttgtagtggatgggtggatctatcccgccgcatgggtaccactaagtacaacgagaagttcaaa ggagaggttaccgataccattgacacctacacgacagctgcttataatggaactgagatctcgcg atccgatgacacagcagtgtaactactgcgaagactactacggatcttactttgactattgggagc aaggaaactctgtgtcacagtgcttagtgcctccaaccaaggggacacactccgtgttcccatgtgtcc agttccaaaagaccaggtgggtggcaccgctgcccttggatgctcctgtaaaaggactacttctctga gcccctgacagatctcggaaactccggagacacttaccatctgggttgacacaccttctcctccgtgc tgcagtcacttggcctgtattctctgttccctgtgtgtgacagtgctactagcagttcttttgggaact cagacctacatctgcaacgtgaaccacaagccctccaacacccaaggtggacaagaaggctcgagcc caagtctctgcgacaagaaccacacctgcccccctgtgccccgcccccgagctgtcggcgcccccgc acgtgttctctgttccccccaagcccaaggacacacctlgatgatctccaggaccccccagggtgacc tgcgtgggtgtgtgacagtgggcgagcaggacccccgaggtgaaggttcaactgtgtactgtgacggcgt ggaggtgcacaaagcccaagaccagccagccaggaggagcagtagtaactccacctacagggtgggtgt ccgtgtgcagcgtgctgcaccaggactgggtgaagcagaggtgacaaggtgcgcgtgtgtgtccaac aaggcccttgcgcccccctcagagaaagacatctccaaggccaaggccagccagccaggaggcccca gggtgtacacctgtccccctccagggaacagctgacccaagaaccagggtgtccctgacctgctgtg tgaaggcttctacctccgacatgcgcctggagtggaagtccaacggccagcccgagacagacacac tacaagacacccccccctgtggtgacttcgaaggtgctcttcttctgtactccaaggtgacagct ggacaagtccaagtgagcagcaggagcaacgtgttctcctgtcctgtgtagtcacagaggccctgcaca accactacacccagaagtcctgtcctgtgtccccggcaag	245	246
	Light Chain	DIQMTQSPSSLSASVGRVITTC RASQDINSYLNWYQKPGKAPKL LIYYTKLSHGVPSPFSGSGSGT DYTLTISLQPEDFATYYCQSS TLPFTFGQGTILKIKRTVAAPSV FIIPPSDEQLKSGTASVGLNN FYPREAKVQWVMDALQNSGNS SVTEQDSKDSYSLSSLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC	gacattcagatgacccaaagccctagtagcctttccgcttcagttggcgatagggtaccattac gtgtcgagctagccaggtatctcaaaactacctgaattgggtatcagcagaaccctggcaaaagccc ctaagctcgtgactgactacactagctagctgcacatgcaggagtctccctctaggtttctccgaagc gggttcaggagcagactataccctgacattagctccttgcacacagaggactttgtactactacta ttgcagcagctgtagtagtcttctccctttacctttggccagggtactaagctggagatcaaacgga cgggtgcagacacatccgtcttattcttccacctctcagcagcagcagctcaagtcgcgtactgcg tccgtagtggtgtcctcgaacaaactctatccacagagaagccaaggtgcagtggaaggtgacaa tgtctgtcagctctgggaacagtcgaaggtgtgtgactgaacaggattccaaggtatgacacctact ccttgagttctaccttacctgtcaaaagccgactacgagaagccacaaggtgtatgtcgtcgaa gtcacacaccaagggtgtcatctccgtgcacaaagttctcaactcgtggcgaaagc	247	248
humanized HM242-D3-X3-KSI	Heavy Chain	QVQLVQSGPEVKKPGASVKVCK ASGYFTSYIYQWVRQVPGGLE WMGVIYPGDGTIKYNEKFKGRVT MTIDTSTSTAYMELRLSDSDTA VYYCASYYGSFYDYWGQGLTVT SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPTVSWNSG ALTSGVHITFAVLQSSGLYSLS VVTVPSSSLGTOTYIGNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTPCP APELLGGPDVFLFPPKPKDTLM SRTPEVTCVVVDGDEDEPKVFN WYVDGVEVHNKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHDIWLNQKEYKA VSNKALPAPEIKTISKAKGP POVYTLPPSRDELTKNOVSLTGL VKGFYPSDIAVEWEISNGQPENNY KITPPVLDSGDSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSVCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	cagggtgcagctgattcagagcggtcccgagggtgaagaaaccagggtgcttccgtgaaggtagtttgc caaaagtcaggtgcgtatactttcaacctctattacatccaatgggtgagacaggttgcctggccaag gtcttgtagtggatgggtggatctatcccgccgcatgggtaccactaagtacaacgagaagttcaaa ggagaggttaccgatgacattgacacctcaactgacgtgactgtatataatggaactgagatctcgcg atccgatgacacagcagtgtaactactgcgaagactactacggatcttactttgactattgggagc aaggaaactctgtgtcacagtgcttagtgcctccaaccaaggccctctgtgttcccatgtgaccca agctcaaaagtaaacaggtgggtggaaccgctgctgtgggtctctgttgaaggactatttccccga acctgttaacctgaagctggaaatagtgagcgcactgacctccgggtgcacacacttccccgcgtgc tgcagattcaggcctgtattctcctcagctccgtgtgactgttccctcctcttccctgtgtaact cagacttaccatctgcaacgtgaaccgaacgcccctccaaccaagggtggacaagaaggctcgagcc caagtctctgcgacaagaaccacacctgcccccctgtgccccgcccccgagctgtcggcgcccccgc acgtgttctctgttccccccaagcccaaggacacacctlgatgatctccaggaccccccagggtgacc tgcgtgggtgtgtgacagtgggcgagcaggacccccgaggtgaaggttcaactgtgtactgtgacggcgt ggaggtgcacaaagcccaagaccagccagccaggaggagcagtagtaactccacctacagggtgggtgt ccgtgtgcagcgtgctgcaccaggactgggtgaagcagaggtgacaaggtgcgcgtgtgtgtccaac aaggcccttgcgcccccctcagagaaagacatctccaaggccaaggccagccagccaggaggcccca gggtgtacacctgtccccctccagggaacagctgacccaagaaccagggtgtccctgacctgctgtg tgaaggcttctacctccgacatgcgcctggagtggaagtccaacggccagcccgagacagacacac tacaagacacccccccctgtggtgacttcgaaggtgctcttcttctgtactccaaggtgacagct ggacaagtccaagtgagcagcaggagcaacgtgttctcctgtcctgtgtagtcacagaggccctgcaca accactacacccagaagtcctgtcctgtgtccccggcaag	249	250
	Light Chain	DIQMTQSPSSLSASVGRVITTC RASQDINSYLNWYQKPGKAPKL LIYYTKLSHGVPSPFSGSGSGT DYTLTISLQPEDFATYYCQSS TLPFTFGQGTILKIKRTVAAPSV FIIPPSDEQLKSGTASVGLNN FYPREAKVQWVMDALQNSGNS SVTEQDSKDSYSLSSLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC	gacattcagatgacccaaagccctagtagcctttccgcttcagttggcgatagggtaccattac gtgtcgagctagccaggtatctcaaaactacctgaattgggtatcagcagaaccctggcaaaagccc ctaagctcgtgactgactacactagctagctgcacatgcaggagtctccctctaggtttctccgaagc gggttcaggagcagactataccctgacattagctccttgcacacagaggactttgtactactacta ttgcagcagctgtagtagtcttctccctttacctttggccagggtactaagctggagatcaaacgga cgggtgcagacacatccgtcttattcttccacctctcagcagcagcagctcaagtcgcgtactgcg tccgtagtggtgtcctcgaacaaactctatccacagagaagccaaggtgcagtggaaggtgacaa tgtctgtcagctctgggaacagtcgaaggtgtgtgactgaacaggattccaaggtatgacacctact ccttgagttctaccttacctgtcaaaagccgactacgagaagccacaaggtgtatgtcgtcgaa gtcacacaccaagggtgtcatctccgtgcacaaagttctcaactcgtggcgaaagc	251	252

humanized HM242-D3-X3-KSL	Heavy Chain	Light Chain
	253 QVQLVQSGPEVKKPGASVKVCK ASGYTFTSYIYQWVRQVPGGLE WMGWYIPGDGTIKYNEKFKGRVT MTIDTSTSTAYMELRLSDSDTA VYYCASYYGSFYDYWGQGLTVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGLVKDYFPEPVTVSNWSG ALTSGVHTFFPAVLQSSGLYSLS VVTVPSSSLGTOTYIGNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPDVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDDEPEVKFN WYVDGVEVHNAAKTPREEQYNST YRVVSVLTVLHWDWLNGKEYKA VSNKAPPAPEIKTISKAKGP POVYTLPPSRDELTKNOVSLTGL VKGFYPSDIAVEWEISNGQPENNY KITPPVLDSGDSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSVCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	254 CAGGTGcagctgattcagagcggtcccgagggtgaagaaaccagggtgcttccgtgaaggtagtttg caaaagcaggtggctatactttcaacctctattacatccaatgggtgagacaggttgcctggccaag gtcttgtagtgagtgagggtggatctatcccgccgcatgggtaccactaagtacaaacagagaagttcaaa gggaagggttacgataccattgacacccacacatgacatgcttataatggaactgagatctcgcg atccgatgacacagcagtgtaactactgcgaacgactacaggatcttactttgactattggggac aaggaaactctgtgtcacagtgcttagtgccttccacaaggccctctgtgtttccacttggccaca agctcaaaagtcaaccagtggttggaaacogctgctctgggtgctgtggttaaggactatttccccga acctgataaccctaaagctggaaatagttggcgactgacctccggggtccacacatttcccccgctgc tgcagagttcaggccctctatttccctcagcttcctgtgactgtgacctccctctcttcccttgaact cagacttaccattgtcaacgtgaaccacaagccctccacaaccacaaggtggacaagaaggtcgagcc caagtccctgcgacaagaaccacacctgcccccctgtcccgcgccccgagctgtcgggcgccccgc acgtgttctctgttcccccccaagcccaaggacacctlgatgatctccaggaccocccgaggtlgacc tgcgtgggtgtgtgacagtgTGCGcagcagggacccccgagggtgaagttcaactgtgtactgtgacgcgt ggaggtlgcacaacgcgaagaccacagcccgaggaggagcagtagacaactccacctacagggtgggtg ccgtgtgcagcgtgctgcacccagctgggtgcagcggcgaaggtacaaggtgcgcgtgtgtccacaac aaggccctACccccccccctcagagaagacacatcccaaggcccaaggccagcccgaggagccccca gggtgtacacctgccccctccagggaacagctgacccaagaaccagggtgtccctgacctgctgtg tgaaggcttctacctccgacatgcgcctggagtggaagtccaacggccagcccgagacgaacac tacaagacacccccccctgtggtgacttcgaaggtgctcttcttctgtactccaaggtgacgct ggacaagtccaagtgaggcagcagggaacagcttctctctgtcctgtgactgacacaggccctlgaca accactacacccagaagtcctgtccctgtcccccgcaag
	255 DIQMTQSPSSLSASVGRVITTC RASQDINSYLNWYQKPGKAPKL LIYYTSLKSHGVPSPFSGSGGT DYTLTISLQPEDFATYYCQSS TLPFTFGQGTILKIKRTVAAPSV FIFFPSDEQLKSGTASVGLLNN FYPREAKVQWVDMALQSGNSGE SVTEQDSKDSYSLSSLTILSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC	256 gacattcagatgacccaaagccctagtagaccttccgcttcagttggcgatagggtaccattac gtgtcgagctagccaggtatctcaaaactacctgaattgggtatcagcagaaccctggccaagccc ctaaagctgctgattactataactagatagctgcatacagcaggttccctctaggtttctccgaagc gggttcaggagcagactataccctgaccttagctctgttccacacaggaactttgtactactacta ttgcacagcagctgtactacttctccctttacctttggccagggtactaagctggagatcaaacgga cgggtgcagacacacctccgttttatcttccacctctcagcagcagcagctcaagttccagttactgc tccgtagtgtgtctctgaacaacttctatccacagagaagcgaaggtgcagtggaaggtgacaa tgcctgtcagctgtgggaacagctcaagagttgtgactgaacaggattccaaggtatgacacctact ccttgagttctaccttacctgtcaaaagccgactacgagaagccacaaggtgtatgtcctgcgaa gtcacacaccaagggtgtcatctccgtgacaaaagttctcaactcgtggcgaatgc
humanized HM242-D3-X4-K	257 QVQLVQSGPEVKKPGASVKVCK ASGYTFTSYIYQWVRQVPGGLE WMGWYIPGDGTIKYNEKFKGRVT MTIDTSTSTAYMELRLSDSDTA VYYCASYYGSFYDYWGQGLTVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGLVKDYFPEPVTVSNWSG ALTSGVHTFFPAVLQSSGLYSLS VVTVPSSSLGTOTYIGNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPDVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDDEPEVKFN WYVDGVEVHNAAKTPREEQYNST YRVVSVLTVLHWDWLNGKEYKA VSNKAPPAPEIKTISKAKGP POVYTLPPSRDELTKNOVSLTGL VKGFYPSDIAVEWEISNGQPENNY KITPPVLDSGDSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSVCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	258 CAGGTGcagctgattcagagcggtcccgagggtgaagaaaccagggtgcttccgtgaaggtagtttg caaaagcaggtggctatactttcaacctctattacatccaatgggtgagacaggttgcctggccaag gtcttgtagtgagtgagggtggatctatcccgccgcatgggtaccactaagtacaaacagagaagttcaaa gggaagggttacgatgacctgacacctcaactagcactgcttataatggaactgagatctctgcg atccgatgacacagcagtgtaactactgcgaacgactactacggatcttactttgactattggggac aaggaaactctgtgtcacagtgcttagtgccttccacaagggaacacctcgtgttccacttggctccc agttccaaaagcaccagtggttggcaccogtgccttggatgctcctgtaaaaggactacttctcga ggccgttgacgattctcctggaaactccgagacacttaactctgggttgacacaccttctcgtctgc tgcagtcacttggctgtattctgttgcctctgtgtgtagactgactcaggttcttgggaact cagacactacatctgcaacgtgaaccacaagccctccacaaccagaaggtgacacaaaggtcgaccc caagtccctgcgacaagaaccacacctgcccccctgtcccgcgccccgagctgtcggcgccccgc acgtgttctctgttcccccccaagcccaaggacacctlgatgatctccaggaccocccgaggtlgacc tgcgtgggtgtgtgacagtgTGCgacgaggaacccccgagggtgaagttcaactgtgtactgtgacgcgt ggaggtlgcacaacgcgaagaccacagcccgaggaggagcagtagacaactccacctacagggtgggtg ccgtgtgcagcgtgctgcacccagggactgctgcaacgcgaaggtacaagttcgccctgttccacaac aaggccctaccccccccgaggagaagacacatcccaaggcccaaggccagcccgaggagccccca gggtgtacacctgccccctccagggaacagctgacccaagaaccagggtgtccctgacctgctgtg tgaagggttctacctcccgacatgcgcctggagtggaagtccaacggccagcccgagacgaacac tacaagacacccccccctgtggtgacttcgaaggtgctcttcttctgtactccaaggtgacgct ggacaagtccaagtgaggcagcagggaacagcttctctctgtcctgtgactgacacaggccctlgaca accactacacccagaagtcctgtccctgtcccccgcaag
	259 DIQMTQSPSSLSASVGRVITTC RASQDINSYLNWYQKPGKAPKL LIYYTSLKSHGVPSPFSGSGGT DYTLTISLQPEDFATYYCQSS TLPFTFGQGTILKIKRTVAAPSV FIFFPSDEQLKSGTASVGLLNN FYPREAKVQWVDMALQSGNSGE SVTEQDSKDSYSLSSLTILSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC	260 gacattcagatgacccaaagccctagtagaccttccgcttcagttggcgatagggtaccattac gtgtcgagctagccaggtatctcaaaactacctgaattgggtatcagcagaaccctggccaagccc ctaaagctgctgattactataactagatagctgcatacagcaggttccctctaggtttctccgaagc gggttcaggagcagactataccctgaccttagctctgttccacacaggaactttgtactactacta ttgcacagcagctgtactacttctccctttacctttggccagggtactaagctggagatcaaacgga cgggtgcagacacacctccgttttatcttccacctctcagcagcagcagctcaagttccagttactgc tccgtagtgtgtctctgaacaacttctatccacagagaagcgaaggtgcagtggaaggtgacaa tgcctgtcagctgtgggaacagctcaagagttgtgactgaacaggattccaaggtatgacacctact ccttgagttctaccttacctgtcaaaagccgactacgagaagccacaaggtgtatgtcctgcgaa gtcacacaccaagggtgtcatctccgtgacaaaagttctcaactcgtggcgaatgc

humanized HM242-D3-X4-KS	Heavy Chain	QVQLVQSGPEVKKPGASVKVCK ASGYFTSYIYIQWVRQVPGGLE WMGWYYPGDTTKYNEKFKGRVT MTIDTSTSTAYMELRSLRSDDTA VYYCASYYGSYFDYWGQGLTVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSG ALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCP APPELLGGPDVFLFPPPKDRLMI SRTPETVGVVVDGDEDEPKVFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHODWLNQKEYKCA VSNKAPAPEEKTISKAKGQPRE POVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSQVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	261	cagggtcagctggttcagagcggtcccgagggtgaagaaccagggtcttcctggaaggtagtttg caaaagccagtggtatatttccactcctattacatccaatgggtgagacaggtgcttggaacag gtcttgagtgagtggttggtatctatcccggtgagtggtaccactaagtaacaggaagttcaaa ggagaggttacatgacacattgacaccccaactagcactgcttataatggaactgagatctctcga atccagtgacacagcagtgactactgacgaagctactacaggtacttactttgactattggagac aaggactctggtcagctgcttagtgcctcccaaaagccctctgtgttccactggcaccac agotcaaaagtaaccagtggtggaacccgtgctctggtgctgtgtggttaaggactatttcccgga accgttaaccgttaagctggaatagtggtgacactgaccccggtggtccacacatttcccgccgtgc tgcagagttcagccctctattccctcagctcgtgactgctccctcctcttcccttggactac cagacttacatctgcacacgtgaaccacaagccctccacacccaaggtggacagaagagtcagacc caagtcctgacgacagaccacacactgccccccctgcccccccgagctgctggcggtcccg acgtgttccgtgttcccccccaagcccaagacacccctgagatctccagacccccaggtgacc tgcgtggtggtgagctggggcagcagggacccccgggtggaagttaactggtagctggagcggct ggaggtgcacacagcccaagccaagcccgaggaggagcagtaactccactacaggaaggtgt cgtgctgacagctgctgaacacaggaactggctgaacggaagagtagaagtgctgctgctgaac aaggccTACccacccccGAGgagaagacacatcccaagcccaagggccagccagggagcccca gtgtgacacccctgccccctccagggcagagctgacacagaacacaggtgtccctgactgctgtg tgaaggctcttaccctccgacatcccggtggagtggaagtccaacggccagccagacacacac tacaagacacccccccgtgctggaactccagagctccttcttctgactccaagctgacccgt ggacaaagtcaggtggcagcagggcaacgtgttctcctgctcctgtagtcacagagccctgcaca accactacacccagaagtcctgtccctgtcccccggaag	262
	Light Chain	DIGMTQSPSSLASVGDRTITC RASQDLSNYLWVYQKPKGAPKL LIYYTSKLSHGVPSRFSGSGSGT DYTLTISLQPEDFATYYCQGS TLPTFTGGQIKLEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ SVTEQDSKDSYSLSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT SFNRGEC	263	gacattcagatgacccaagccctagtagccttccgcttcagttggcagatagggtcaccattac gtctgagctagccaggtatctcaactacctgaattggatcagcagaacccctggcgaagcc ctaagctgctgactactactactagtaagctgcatagcggaggttccctctaggttctccggaagc ggttcaaggacagactataccctgacacattagctccttgaacacagaggaacttctgactacta ttccagcagctctgactactcttcccttacccttggccaggtgactaagctggagatcaagagga cgttgcagcaccatccgttcttattcttccacccctcagcagcagcagcagcagcagcagcagc tccgtgagtggttctcctgaacacattctatccagagagaagccaaaggtgacagtggaagtaggaca tgctctgacgtctgggaacagctcaagaggtgtgactgaacagagattcaagagtagcactact ccttgagttctacccctacactgtcaaaagccgactacagagagcacaaggtgtatgctgctgaa gtcacacacccaaggttgatctctccgtgacaaagtccttcaatcgtggcaatgct	264
	Heavy Chain	QVQLVQSGPEVKKPGASVKVCK TSGYFTSYIYIQWLRQVPGGLE WIGWYFPGDASTKYNEKFKGRVT MTADKSTSTAYMELRSLRSDDTA VYYCASYYGSYFDYWGQGLTVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSG ALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCP APPELLGGPSVFLFPPPKDRLMI SRTPETVGVVVDGDEDEPKVFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHODWLNQKEYKCA VSNKALPAPEEKTISKAKGQPRE POVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSQVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	265	cagggtcagctggttcagtcgggctgagggtgaagaagcccggtcagtggaaggtgctctg caaaacttcaggctatccctcactcctattacatccagtggtggaagcaacccctgggaacag ggctcgaatggatcgggtggatctactttggggacgcttctaccagtaacaggaaggtttaag ggacagagtgacaatgaccgcgcgaagaatccacaagcaccgctcactggagctcagatccctcag gacagatgataccgcagctctactattgcgcctcttattacgggttccctacttcagactattgggtc agggaacaacggttacagctctctccgctctactaaaggccctctgtgttccctggtgctc tccctcagtaacacagcggcgtgactgctgcttggctgtctggtgaaagactattcccgga accagtgacccgtgagttggaacagtggtgacattgacaagcggagtagacacaccccttccagcagtg tgcagtcacagcgcctgtatagccttccctctgtgtgagtgactgtccctcaagtagcctgggaacg cagacatacatctgcaacgtgaaccacaagccctccacacccaaggtggacagaaggtcagacc caagtcctgacgacagaccacacactgccccccctgcccccccgagctgctggacggccct ccgtgttccctgttcccccccaagcccaaggaacccctgagatctccaggaaccccgaggtgacc tgcgtggtggtgagctgtccgaaggaaccccgaggtgaagttaactggtagctggagcggcgt ggaggtgcacaacgccaagccaagcccgaggagagcagtagaactccacctacaggggtggtgt ccgtgctgacccgtgctgacacaggaactggctgaacggcgaaggaagtagaagtgccctgttccaac aaggccctgccccccatcgagaagacacatcccaagccaagggccagcccgaggagcccca gggtgtacacccctgccccctccagggacagctgaaccaagaacacaggtgtccctgacatgctgtg tgaagggtcttaccctccgacatcccggtggagtggaagtccaacggccagcccgagagaacac tacaagacacccccccgtgctggaactccagaggtccttcttctgactccaagctgacccgt ggacaaagtcaggtggcagcagggcaacgtgttctcctgctcctgtagtcacagagccctgcaca accactacacccagaagtcctgtccctgtcccccggaag	266
humanized HM268-K8-X2-K	Heavy Chain	QVQLVQSGPEVKKPGASVKVCK TSGYFTSYIYIQWLRQVPGGLE WIGWYFPGDASTKYNEKFKGRVT MTADKSTSTAYMELRSLRSDDTA VYYCASYYGSYFDYWGQGLTVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSG ALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCP APPELLGGPSVFLFPPPKDRLMI SRTPETVGVVVDGDEDEPKVFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHODWLNQKEYKCA VSNKALPAPEEKTISKAKGQPRE POVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSQVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	267	gacattcagatgacccaatctccatcttccctgtctgcttcagtcggagatgggtcactatcac ctgtagagccagtcaggacataagaactacctgaactggtatcagcagaaccccgatggtaccg tgaactccctgactatagcactagcaggtgctcctcgtgttccatccaggttttctgactcc ggttcaggcagacagactacacgtcactatcagttcactgcaacctgaggtttccgacataca ctgcccagcaaggtcacaactgcccccttacccttgggcaaggcaccaggttggagattaaagcga cagtggtgcaactagtggttcatcttctcccgagatgagcagctgaactccgggacagct tctgtgtgtgtgtgtgtaacacattctatccacgagaagctaaaggtccagtggaagtagaca tgccttccagtcggcgaattccagagaggtgttaccgaacaggacagcaaggactctactaca gcctgtctagcagccttaccctgtccaaagccgattacgagagcacaaggtgtatgctgtgaa gtgacacatcagggtcttagttaccctgaaccaagagcttcaactggtggaagatgc	268
	Light Chain	DIGMTQSPSSLASVGDRTITC RASQDLSNYLWVYQKPKDGTVKL LIYSTRLHSGVPSRFSGSGSGT DYTLTISLQPEDFATYYCQGS TLPTFTGGQIKLEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ SVTEQDSKDSYSLSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT SFNRGEC	267	gacattcagatgacccaatctccatcttccctgtctgcttcagtcggagatgggtcactatcac ctgtagagccagtcaggacataagaactacctgaactggtatcagcagaaccccgatggtaccg tgaactccctgactatagcactagcaggtgctcctcgtgttccatccaggttttctgactcc ggttcaggcagacagactacacgtcactatcagttcactgcaacctgaggtttccgacataca ctgcccagcaaggtcacaactgcccccttacccttgggcaaggcaccaggttggagattaaagcga cagtggtgcaactagtggttcatcttctcccgagatgagcagctgaactccgggacagct tctgtgtgtgtgtgtgtaacacattctatccacgagaagctaaaggtccagtggaagtagaca tgccttccagtcggcgaattccagagaggtgttaccgaacaggacagcaaggactctactaca gcctgtctagcagccttaccctgtccaaagccgattacgagagcacaaggtgtatgctgtgaa gtgacacatcagggtcttagttaccctgaaccaagagcttcaactggtggaagatgc	268

humanized HM268-K8-X3-K	Heavy Chain	QVQLVQSGPEVKKPGASVKVCK TSGYFTSYIQLWLRPGGLE WIGWIYFGDASTKYNEKFKGRVT MTADKSTSTAYMELRSLRSDDTA VYYCASYYGSYFDYWGQGITVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPTVSWNSG ALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSS VTVTPSSSLGTOTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APPELLGGPDVFLFPPKPKDLM SRTPPEVTVVVDVSEDEPKVFN WYVDGVEVHNAKTPREEQYNST YRVVSVLTVLIHDLWGKEYKCA PSNKAIPAPIETKISKAKGQPRE POVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSQVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	269	cagggtcagctggttcagtcgggctgaggtagaagaagcccgctagtgtagaggtcgctg caaaacttcaggctataccttcacatcctattacatccagtgagcaaacgcccgtggaacg ggctcgaatggatcgggtggatctactttggggacgcttctaccagtaaacgagaagtttaag ggacagtgacaatgaccgcccgaagaagtcacacagccgctacatggagctcagatccctcag gagcagtgataccgcagctactatttgcgcctctattacgggttctacttcgactattgggtc agggaacaacggttacagctctctccgctccacaaaggccctctgtgttccactggcacc agctcaaaagtcacacagtggtggaacgctgctctgggtgctgtgttaaggactatttcccgga acctgtaacctgaagctggaataggcgcagctgacctccgggtccacacatttccgcctgtc tgcagagttcaggcctctattccctcagctccgtcgtgactgtccctctctcttcccttggtact cagacttacatctgcaacgtgaaccacaagccctccacaccaaagtgagacaagaaggtcgagcc caagtcctcgcagacagaccacacacctgccccccctgcccccccccgagctgctggcgggccccg acgtgttccgtgttcccccccaagcccaagacacctgagatctccaggaccocagggtgacc tgcgtggtggtgagctgagtgacgagggaccccgaggtagagttcaactggtagctggagcggct ggaggtgcacaacgccaagccaagcccgaggaggagcagtagaactccacctacaggttgggtg cgtgctgacagctgctgaacaggaactggctgaacggaagagtagaagtgccgctgttccaa aaggccctgcccacccccatcgagaagaccatctccaaagccaaaggccagcccagggagcccca gtgtgacacctgccccctccaggagcagagctgacaaagaaacaggtgtccctgacctgctgtg tgaaggctcttaccctccgacatcccggtggagtaggaagtcacacgcccagcccagagaacaac tacaagaccacccccctgctgagctccagagctcctcttctctgactccaagctgacccgt ggacaagtcaggtggcagcagggcaacgtgttctctgctcctgtagtcacagagccctgcaca accactacaccagaagtcctgtctctgtcccccggaag	270
	Light Chain	DIGMTQSPSSLASVGDRTITC RASQDLSNYLWYQKPDGTVKL LIYSTSRHLHSGVPSRFSGSGGT DYTLTISLQPEDFATYYCQGS TLPTFTGGGKLEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ SVTEQDSKSTYSLSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSNRGE	271	gacattcagatgacccaatctccatcttccctgtctgcttcagtcggagatcggtcactatcac ctgtagagccagtcaggacataagaactacgtgaactggatcagcagaaccccgatggtaccg tgaactcctgatctatagcactagcaggtcgtcattccgggtgttccatccagggtttctggtcc ggttcaggcagagactacagctcactatcagttcactgcaacctgaggatttcgacacatacta ctgcacagaaggtcacaactgccccttacccttgggcaaggcaccaggttggagattgaaggga cagtggtcgcacctagtgtgttcatcttctccacagcagtagcagctgaactccggagacgt tctgtgtgtgtgtgtgacacaaacttctatccacgagaagctaaagttccagtggaaggttagaca tgcccttcagtcgggaattccagaggaggtgttaccgaacagagcagcagaagactctacttaca gcctgtctagcagccttaccctgtccaaagccgattacgagaagcacaaggtgtatgcctgtgaa gtgacacatcaggagcttagttcaccgtgaaccaagagcttcaatcgtggagaatg	272
	Heavy Chain	QVQLVQSGPEVKKPGASVKVCK TSGYFTSYIQLWLRPGGLE WIGWIYFGDASTKYNEKFKGRVT MTADKSTSTAYMELRSLRSDDTA VYYCASYYGSYFDYWGQGITVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPTVSWNSG ALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSS VTVTPSSSLGTOTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APPELLGGPDVFLFPPKPKDLM SRTPPEVTVVVDVSEDEPKVFN WYVDGVEVHNAKTPREEQYNST YRVVSVLTVLIHDLWGKEYKCA PSNKAIPAPIETKISKAKGQPRE POVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSQVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	273	cagggtcagctggttcagtcgggctgaggtagaagaagcccgctagtgtagaggtcgctg caaaacttcaggctataccttcacatcctattacatccagtgagcaaacgcccgtggaacg ggctcgaatggatcgggtggatctactttggggacgcttctaccagtaaacgagaagtttaag ggacagtgacaatgaccgcccgaagaagtcacacagccgctacatggagctcagatccctcag gagcagtgataccgcagctactatttgcgcctctattacgggttctacttcgactattgggtc agggaacaacggttacagctctctccgctccacaaaggccctctgtgttccactggcacc agctcaaaagtcacacagtggtggaacgctgctctgggtgctgtgttaaggactatttcccgga acctgtaacctgaagctggaataggcgcagctgacctccgggtccacacatttccgcctgtc tgcagagttcaggcctctattccctcagctccgtcgtgactgtccctctctcttcccttggtact cagacttacatctgcaacgtgaaccacaagccctccacaccaaagtgagacaagaaggtcgagcc caagtcctcgcagacagaccacacacctgccccccctgcccccccccgagctgctggcgggccccg acgtgttccgtgttcccccccaagcccaaggaacacctgagatctccaggaccocagggtgacc tgcgtggtggtgagctgagtgacgagggaccccgaggtagagttcaactggtagctggagcggct ggaggtgcacaacgccaagccaagcccgaggccgagcagtagaactccacctacaggttgggtg cgtgtcagcgtgctgcacacaggtggtgaacgggaagtagaagtgccctgtgtcccaac aaggccctgcccacccccatcgagaagaccatctccaaagccaaggccagcccagggagcccca gggtgtacacccctgccccctccagggaagcagctgaaccaagaacaggtgtccctgacatgctgtg tgaaggctcttaccctccgacatcccggtggagtaggaagtcacacggccagcccgagaacaac tacaagaccacccccctgctgagctccagagctcctcttctctgactccaagctgacccgt ggacaagtcaggtggcagcagggcaacgtgttctctgctcctgtagtcacagagccctgcaca accactacaccagaagtcctgtctctgtcccccggaag	274
humanized HM268-K8-X3-KE	Heavy Chain	QVQLVQSGPEVKKPGASVKVCK TSGYFTSYIQLWLRPGGLE WIGWIYFGDASTKYNEKFKGRVT MTADKSTSTAYMELRSLRSDDTA VYYCASYYGSYFDYWGQGITVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPTVSWNSG ALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSS VTVTPSSSLGTOTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APPELLGGPDVFLFPPKPKDLM SRTPPEVTVVVDVSEDEPKVFN WYVDGVEVHNAKTPREEQYNST YRVVSVLTVLIHDLWGKEYKCA PSNKAIPAPIETKISKAKGQPRE POVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSQVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	275	gacattcagatgacccaatctccatcttccctgtctgcttcagtcggagatcggtcactatcac ctgtagagccagtcaggacataagaactacgtgaactggatcagcagaaccccgatggtaccg tgaactcctgatctatagcactagcaggtcgtcattccgggtgttccatccagggtttctggtcc ggttcaggcagagactacagctcactatcagttcactgcaacctgaggatttcgacacatacta ctgcacagaaggtcacaactgccccttacccttgggcaaggcaccaggttggagattgaaggga cagtggtcgaactagtgtgttcatcttctccacagcagtagcagctgaactccggagacgt tctgtgtgtgtgtgtgacacaaacttctatccacgagaagctaaagttccagtggaaggttagaca tgcccttcagtcgggaattccagaggaggtgttaccgaacagagcagcagaagactctacttaca gcctgtctagcagccttaccctgtccaaagccgattacgagaagcacaaggtgtatgcctgtgaa gtgacacatcaggagcttagttcaccgtgaaccaagagcttcaatcgtggagaatg	276
	Light Chain	DIGMTQSPSSLASVGDRTITC RASQDLSNYLWYQKPDGTVKL LIYSTSRHLHSGVPSRFSGSGGT DYTLTISLQPEDFATYYCQGS TLPTFTGGGKLEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ SVTEQDSKSTYSLSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSNRGE	275	gacattcagatgacccaatctccatcttccctgtctgcttcagtcggagatcggtcactatcac ctgtagagccagtcaggacataagaactacgtgaactggatcagcagaaccccgatggtaccg tgaactcctgatctatagcactagcaggtcgtcattccgggtgttccatccagggtttctggtcc ggttcaggcagagactacagctcactatcagttcactgcaacctgaggatttcgacacatacta ctgcacagaaggtcacaactgccccttacccttgggcaaggcaccaggttggagattgaaggga cagtggtcgaactagtgtgttcatcttctccacagcagtagcagctgaactccggagacgt tctgtgtgtgtgtgtgacacaaacttctatccacgagaagctaaagttccagtggaaggttagaca tgcccttcagtcgggaattccagaggaggtgttaccgaacagagcagcagaagactctacttaca gcctgtctagcagccttaccctgtccaaagccgattacgagaagcacaaggtgtatgcctgtgaa gtgacacatcaggagcttagttcaccgtgaaccaagagcttcaatcgtggagaatg	276

humanized HM268-K8-X3-K1	Heavy Chain	QVQLVQSGPEVKKPGASVKVCK TSGYFTSYIQLKORPGGLE WIGWIYFGDASTKYNEKFKGRVT MTADKSTSTAYMELRSLRSDDTA VYYCASYYGSYFDYWGQGITVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTWNSG ALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSS VTVTPSSSLGTOTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APPELLGGPDVFLFPPKPKDLM SRTPEVTVVVDVDEDEPKVFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLIHDLWNGKEYKCA VSNKALPAPEEKTISKAKGQPRE POVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVPLDSDGFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSQVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	277	cagggtcagctggttcagtcgggctgagggtgaagaagcccgctagtgtagaggtcgctg caaaacttcaggctataccttcacatcctattacatccagtggtgaagcaacccctggacaag ggctcgaatggatcgggtggatctactttggggacgcttctaccagtaacagagaagtttaag ggacagtgacaaatgaccgcccgaagtcacaaagcaccgctacatggagctcagatccctcag gagcagtgataccgcagctctactattgcccctctattacgggttctacttcgactattgggtc agggaacaacgggttacagctctctccgctccacaaagccctctgtgttccactggcacc agctcaaaagtcacacagtggtggaacgctgctctgggtgctgtgttaaggactatttcccgga acctgtaacccgaagctggaatagtgggcgcactgacctccgggtccacacatttccgcccgtgc tgcagagttcaggccctctattccctcagctccgtcgtgactgctccctctctctcttggtaact cagacttacatctgcaacgtgaaccacaagccctccacacccaaggtggacagaaggtcgagcc caagtctcgcgacaagaccacacacctgccccccctgcccccccccgagctgctggcgggccccg acgtgttccgtgttcccccccaagcccaagacacctgagatctccaggaaccccgaggtagcc tgcgtggtggtggagctgTGGgagcaggagccccgggtgaagttcaactggtagctggagcggct ggaggtgcacaacgccaagccaagccagggaggagcagtaacatccacctacaggttgaggtg cgtgctgacagctgctgaacacaggaactggctgaacggaagagtagacaagtgcgctgttccaa aagccctgccccccccGAGgagaagacacatcccaagcccaagggccagccagggagcccca gtgtgacacccctgccccctccaggagcagagctgacaaagacacaggtgtccctgactgctgtg tgaaggctcttaccctccgacatccgggtggagtggaagttccacagccagcccgagaaacaac tacaagacacccccccgtgtgtgactccagagctccttcttctgtactccaagctgacccgt ggacaaagtcaggtggcagcagggaacagctgttctccgtcctcgtgagtcagagagccctgcaca accactacacccagaagtcctgtccctgtcccccggaag	278
	Light Chain	DIGMTQSPSSLASVGDRTITC RASQDLSNYLWYQKPDGTVKL LIYSTSRHLHSGVPSRFSGSGGT DYTLTISSLQPEDFATYYCQGS TLPTFTGGQTKLEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ SVTEQDSKSTYSLSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSNRGE	279	gacattcagatgacccaatctccatcttccctgtctgcttcagtcggagatcggtcactatcac ctgtagagccagtcaggacataagcaactacctgaactggatcagcagaaccccgatggtaccg tgaactcctgatctatagcactagcaggtcgtcattccgggtgttccatccaggttttctagctcc ggttcaggcagagactacacgctcactatcagttcactgcaacccgaggatttcgacacatacta ctgcagcagaaggtcacaactgccccttaccctttgggcaaggcaccaggttggagatgaaggga cagtggtcgcacctagtggttctcttctccacgagatgagcagctgaactccggagacgct tctgtgtgtgtgtgtgtaacaaacttctatccacgagaagctaaagttccagtggaaggttagaca tgcccttcagtcgggaattccagggagagtggttaccgaacaggaacagcagaagactctactaca gctgtctagcagccttaccctgtccaaagccgattacgagagacacaaagtgtatgctgtgaa gtgacacatcaggagcttagttcaccgtgaaccaagagcttcaatcgtggagaatg	280
	Heavy Chain	QVQLVQSGPEVKKPGASVKVCK TSGYFTSYIQLKORPGGLE WIGWIYFGDASTKYNEKFKGRVT MTADKSTSTAYMELRSLRSDDTA VYYCASYYGSYFDYWGQGITVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTWNSG ALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSS VTVTPSSSLGTOTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APPELLGGPDVFLFPPKPKDLM SRTPEVTVVVDVDEDEPKVFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLIHDLWNGKEYKCA VSNKALPAPEEKTISKAKGQPRE POVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVPLDSDGFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSQVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	281	cagggtcagctggttcagtcgggctgagggtgaagaagcccgctagtgtagaggtcgctg caaaacttcaggctataccttcacatcctattacatccagtggtgaagcaacccctggacaag ggctcgaatggatcgggtggatctactttggggacgcttctaccagtaacagagaagtttaag ggacagtgacaaatgaccgcccgaagtcacaaagcaccgctacatggagctcagatccctcag gagcagtgataccgcagctctactattgcccctctattacgggttctacttcgactattgggtc agggaacaacgggttacagctctctccgctccacaaagccctctgtgttccactggcacc agctcaaaagtcacacagtggtggaacgctgctctgggtgctgtgttaaggactatttcccgga acctgtaacccgaagctggaatagtgggcgcactgacctccgggtccacacatttccgcccgtgc tgcagagttcaggccctctattccctcagctccgtcgtgactgctccctctctctcttggtaact cagacttacatctgcaacgtgaaccacaagccctccacacccaaggtggacagaaggtcgagcc caagtctcgcgacaagaccacacacctgccccccctgcccccccccgagctgctggcgggccccg acgtgttccgtgttcccccccaagcccaaggaacacctgagatctccaggaaccccgaggtagcc tgcgtggtggtggagctgTGGgagcaggagccccgggtgaagttcaactggtagctggagcggct ggaggtgcacaacgccaagccaagccagggaggagcagtaacatccacctacaggttgaggtg cgtgtcagcagctgctgaaccaggactggctgaacgggaaggtgacaagtcgcccgtgtccaac aaggctTACccccccccatcgagaagacacatcccaagccaagggccagccagggagcccca gggtgtacacccctgccccctccagggaagcagctgaacgaagaacaggtgtccctgactgctgtg tgaagggtcttaccctccgacatccgggtggagtggaagttccacggccagcccgagaacaac tacaagacacccccccgtgtgtgactccagagctccttcttctgtactccaagctgacccgt ggacaaagtcaggtggcagcagggaacagctgttctcctgctcctgtagtcagcagagccctgcaca accactacacccagaagtcctgtccctgtcccccggaag	282
humanized HM268-K8-X3-KL	Heavy Chain	QVQLVQSGPEVKKPGASVKVCK TSGYFTSYIQLKORPGGLE WIGWIYFGDASTKYNEKFKGRVT MTADKSTSTAYMELRSLRSDDTA VYYCASYYGSYFDYWGQGITVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTWNSG ALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSS VTVTPSSSLGTOTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APPELLGGPDVFLFPPKPKDLM SRTPEVTVVVDVDEDEPKVFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLIHDLWNGKEYKCA VSNKALPAPEEKTISKAKGQPRE POVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVPLDSDGFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSQVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	283	gacattcagatgacccaatctccatcttccctgtctgcttcagtcggagatcggtcactatcac ctgtagagccagtcaggacataagcaactacctgaactggatcagcagaaccccgatggtaccg tgaactcctgatctatagcactagcaggtcgtcattccgggtgttccatccaggttttctagctcc ggttcaggcagagactacacgctcactatcagttcactgcaacctgaggatttcgacacatacta ctgcagcagaaggtcacaactgccccttaccctttgggcaaggcaccaggttggagatgaaggga cagtggtcgaactagtggttctcttctccacgagatgagcagctgaactccggagacgct tctgtgtgtgtgtgtgtaacaaacttctatccacgagaagctaaagttccagtggaaggttagaca tgcccttcagtcgggaattccagggagagtggttaccgaacaggaacagcagaagactctactaca gctgtctagcagccttaccctgtccaaagccgattacgagagacacaaagtgtatgctgtgaa gtgacacatcaggagcttagttcaccgtgaaccaagagcttcaatcgtggagaatg	284
	Light Chain	DIGMTQSPSSLASVGDRTITC RASQDLSNYLWYQKPDGTVKL LIYSTSRHLHSGVPSRFSGSGGT DYTLTISSLQPEDFATYYCQGS TLPTFTGGQTKLEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ SVTEQDSKSTYSLSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSNRGE			

humanized HM268-K8-X3-K5	Heavy Chain	QVQLVQSGPVEKPKPASVYKVVCK TSGYFTSYIYIQLKQRPQGGLG WIGWIFYGDASTKYNEKFKGRVY MTADKSTSTAYMELRLSRDSDTA VYYCASYYGSFYDYWGOGITVTV SSASTKGPSVFLPAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS VVTVPSSSLGTOTYIGNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTPCP APELLGGPDVFLFPKPKDLMIS SRTPEVTCVVVDGDEDEPKVFN WYVDGVEVHNKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHDIWLNQKEYKA VSNKALPAPEIKTISKAKGP POVYTLPPSRDELTKNOVSLTGL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KITPPVLDSGDFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSVCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	285	cagggtgcagctgattcagtcgaggcctgagggtgaagaagccggcgctagtgtgaaggtcgtctg caaaacttcagggtatataccttcaacatctattacatccaggttggaagcaacgccctggacaag ggctcgaaatggatcgggtggatctacttctgggaagcgcttccaccaagtaacaagcagaagittaa ggacgaagtgaacaatgaccgcggcgaagaagtcaccaagcaccgccctacatggagctcagaatccctcag ggacgagatgacccagcttactatttgcgccttctattacgggctctactctgactattgggctg agggaacaacaggttacagctctcttcgcgccttccataaaggccctctgtgtttcctctcgtccaca tctcttaagtcaaccagcggcggttactgtctgtctgttggctgtctgtgtgaagactacttccccga accagtgaccctgaattgggaacagtggcgcattgacaagccggagtaacacaccttccacagatgt tgcagtcacagcgccgtgtatagcctttctctgtgtgtgtgacgtccacatcaagtagctcaggaacg cagacatacatctgcaacgtgaaccacaagccctccacaacccaaggtggacaagaaggtcgagcc caagtctctgcgacaagaaccacacctgccccccctgccccgcccccgagctgtcggcgccggccgc acgtgttctctgtttcccccccaagcccaaggacacctgagatgctccaggaccgccaggttgacc tgcgtgggtgtgtggaagctggcgacagaggacccccgaggtgaaggttcaactgtgtactgtggaagcgt ggaggtgcacaacgccaagaccagccagccaggaggaggagcagtaacaactccacctacagggtgggtg ccgtgtgcagcgtgtgcaccagagctggctgaacggcgaagtgacaaggtgcagcgtgtgcagcttccaa aaggcccttgcccccccccatcgagaagaacatctccaaaggccaaggccagccagccagggaaccca gggtgtacacctgtccccctccagggaacagctgaccaagaaccaggtgtccctgacctgootgg tgaaggcttctacctctccagatcgccctggagtggaagtccaacggccagccaggaacgaacaa tacaagaaccccccccgctgtggacttcgaagcgtctcttctctgacttccaaagctggaagct ggacaagtccagatggcagcagggaacagcttctctctgctcgtgtgacgacaggccctlgaca accactacaccagaagtcctgtctcgtgtcccccggaag	286
	Light Chain	DIQMTQSPSSLSASVGRVITTC RASQDINSYLNWYQKPDGTVKL LYSTSRHSGVSPFRSGSGST DYTLTISLQPEDFATYIYQQGGS TLPFTFGQGTIKLEIKRTVAAPSV FIFFPSDEQLKSGTASVGLLNN FYPREAKVQWVDMALQSGNSGE SVTEQDSKDSYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC	287	gacattcagatgaccaaatctccatcttccctgtctgcttcagtcggagatcgggtcactatcac ctgtagagccagtcaggacataagaactacctgaaciggtatcagcagaaccggatgggtaccg tgaacctctgactatagactagcagctgacatccaggttctccatccaggttttctgctgcct gggttcaggcacagactacacgctcactatcagttcactgcacactcagagatttcggcacactacta ctgcacgaaggtctcaacactgcctttacctttggccaaggcaccagttggagatttaagcggga cagtgctgcaacctagtgtttcatcttcttcctccagcagatgacagctgaaattccaggacagct tctgtgtgtgtgtgtgtgaacattctatccacaggaagcagtaaggtccagtggaagtagacaac tgccttcagtcogcgaattccaggagaggtgttacccaacaggacagacgaaggaactctacttaca gcctgtctagacagcttacctgttccaaagccgattacgagaagcacaagaagtgtatgcctgtgaa gtgacaacatcaggagcttagttccacctgaaccgaagcgttcaatcgtggagaatgc	288
humanized HM268-K8-X3-KSI	Heavy Chain	QVQLVQSGPVEKPKPASVYKVVCK TSGYFTSYIYIQLKQRPQGGLG WIGWIFYGDASTKYNEKFKGRVY MTADKSTSTAYMELRLSRDSDTA VYYCASYYGSFYDYWGOGITVTV SSASTKGPSVFLPAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS VVTVPSSSLGTOTYIGNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTPCP APELLGGPDVFLFPKPKDLMIS SRTPEVTCVVVDGDEDEPKVFN WYVDGVEVHNKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHDIWLNQKEYKA VSNKALPAPEIKTISKAKGP POVYTLPPSRDELTKNOVSLTGL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KITPPVLDSGDFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSVCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	289	caggltgcagctgattcagtcgaggcctgaggltgaagaagccggcgctagtgtgaaggtcgtctg caaaacttcagggtatataccttcaacatctattacatccaggttggaagcaacgccctggacaag ggctcgaaatggatcgggtggatctacttctgggaagcgcttccaccaagtaacaagcagaagittaa ggacgaagtgaacaatgaccgcggcgaagaagtcaccaagcaccgccctacatggagctcagaatccctcag ggacgagatgacccagcttactatttgcgccttctattacgggctctactctgactattgggctg agggaacaacaggttacagctctcttcgcgcctccacaagaaggccctctgtgtttccactggacca agctcaaaagtaaccagtggttggaaaccgtgtctgtggctgtctgtgttaaggactatttccccga acctgttaaccgttaagctggaaatgtggcgcactgacctcggggtccacacatttccccgcgtgc tgcagatttcaggccttattccctcagtcgcgtgtgactgtccccctcttctcctgtgtact cagacttctacatctgcaacgtgaaccacaagccctccacaacccaaggtggacaagaaggtcgagcc caagtctctgcgacaagaaccacacctgccccccctgccccgcccccgagctgtcggcgccggccgc acgtgttctctgtttcccccccaagcccaaggacacctgagatgctccaggaccgccaggttgacc tgcgtgggtgtgtggaagctggGcagcaggacccccgaggtgaaggttcaactgtgtactgtggaagcgt ggaggtgcacaacgccaagaccagccagccaggaggaggagcagtaacaactccacctacagggtgggtg ccgtgtgcagcgtgtgcaccagagctgtgtgaacggccaaggtgacaagtgcgcctcttccaa aaggcccttgccccccccGAggaagaacatctccaaaggccaaggccagccagccagggaaccca gggtgtacacctgtccccctccagggaacagctgaccaagaaccaggtgtccctgacctgootgg tgaaggcttctacctctccagatcgccctggagtggaagtccaacggccagccaggaacaa tacaagaaccccccccgctgtggacttcgaagcgtctcttctctgacttccaaagctggaagct ggacaagtccagatggcagcagggaacagcttctctctgctcgtgtgacgacaggccctlgaca accactacaccagaagtcctgtctcgtgtcccccggaag	290
	Light Chain	DIQMTQSPSSLSASVGRVITTC RASQDINSYLNWYQKPDGTVKL LYSTSRHSGVSPFRSGSGST DYTLTISLQPEDFATYIYQQGGS TLPFTFGQGTIKLEIKRTVAAPSV FIFFPSDEQLKSGTASVGLLNN FYPREAKVQWVDMALQSGNSGE SVTEQDSKDSYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC	291	gacattcagatgaccaaatctccatcttccctgtctgcttcagtcggagatcgggtcactatcac ctgtagagccagtcaggacataagaactacctgaactgggtatcagcagaaccggatgggtaccg tgaacctctgactatagactagcagctgacatccaggttctccatccaggttttctgctgcct gggttcaggcacagactacacgctcactatcagttcactgcacactcagagatttcggcacactacta ctgcacgaaggtctcaacactgcctttacctttggccaaggcaccagttggagatttaagcggga cagtggtgtgaacctagtgtgttcatcttcttccctccagcagatgacagctgaaattccaggacagct tctgtgtgtgtgtgtgtgaacattctatccacaggaagcagtaaggtccagtggaagtagacaac tgccttcagtcogcgaattccaggagaggtgttacccaacaggacagacgaaggaactctacttaca gcctgtctagacagcttacctgttccaaagccgattacgagaagcacaagaagtgtatgcctgtgaa gtgacaacatcaggagcttagttccacctgaaccgaagcgttcaatcgtggagaatgc	292

humanized HM268-K8-X3-KSL	Heavy Chain	QVQLVQSGPVEKPKPQASVKVVCK TSGYFTSYIYQWLKQRPQGGLG WIGWLYFGDASTKYNEKFKGRVT MTADKSTSTAYMELRSLRSDDTA VYYCASYYGSFYDYWGQGITTVT SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS VVTVPSSSLGTOTYIGNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTPCP APELLGGPDVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDDEPVEKFN WYVDGVEVHNAAKTPREEQYNST YRVVSVLTVLHDIWLNKGEYKCA VSNKAYPAPEIKTISKAKGP POVYTLPPSRDELTKNOVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KITPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQGGVNFSCSMVHEALNHYT QKSLSLSPGK	caggTgcagctggttcagtcocgggcttgaggTgaagaagcccggcgtagTgtgaaggtcgctc caaaacttcaggctataccttcacatcctattacatcagtcagTtggaagcaacgccttggaagag ggctcgaaTgagtcgggtggatcattctgggaagcgttctaccaagTacaacgagaagTttaag ggacagagTgaacaatgaaccgcgcgaagTlccacaagcaccgcctacatggagctcagatccctcag gagcagatgataccgcagtcactatttgcgcctcttattacggggtcctacttcgactattggagTc agggaacaacggTtacagctctcttcgcctccacaaaggccctctgtgttccactggaccaca agctcaaaagTcaaccagTtggtggaacgcgtcgtctgtgggtgctctggttaaggactatttccccga acctgtaacctgaagctggaaatagTggcgcaactgacctcggggTccacacatttccccgcTgc TgcagagTtgcggcctctatttccctcagctcgcgtgTgcagTtccctcctctcttcccttggtact cagacttcatctgtcaacgtgaaccacaagccctccacaaccaagTtggaacaagaagTcgagcc caagTcctgcgacaagaccacacctgcgcccccctgcgccgcgcccgagctgTcTggggggccccg acgtgttccTgtttcccccccaagcccaaggacacccTgatgatctccaggaccgcccaagTgacc TgctgtggtTgTggacgtTgGGLGcagaggacccccgagTggaagTtcaactgTgactgTggacggcgt ggagTgcaacaacgccaaagaccagccaggggaggagcagTacaactccacctacaggttggtgt ccgtgctgaacgctgctgcaccaggactggctgaacggcaaggTacaagTgcggcgtgTtccaaac aaggccTACcccccccccatcgagaagaccatctccaaaggccaaggccagccagggaagcccca ggTgtacacccctccccctccaggggacagctgaccaagaaccaggtgtccctgaacctgcctgg TgaaggcttctaccctccagcatcgccTggagTggagTlccaaagccagccagccaggaacaac Tacaagcaacccccccctgctggactccgaaggtcctcttctcctgaactccaaagctgaacgt ggacaagTccagTtgacagcagggaacagTtctctcgtccgtgatgacagaggccctgcaca accactacaccacagaagTccctgtccctgtcccccggaag	293	294
	Light Chain	DIGMTQSPSSLSASVGRVITTC RASQDINSYLNWYQKPDGTVKL LIYSTSRHLSGVSPRSFGSGS DYTLTISLQPEDFATFYQQQS TLPFTFGQGTIKLEIKRTVAAPSV FIFFPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWVKDNLQSGNSDE SVTEQDSKDSYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC	gacattcagatgacccaatctccactcttccctgtctgcttcagtcggagatcgggtcactatcac ctgtagagccagtcaggacataaagcaactacctgaacTggtatcagcagaacaccgatggtacccg Tgaacctcctgctatagactagcagctgacgtgcattccggtgttccatccaggttttctgagctcc tgctcaggccacagactacaagctcactactcagTtcaatcgcaacctgaggatttcgcacatacta ctgcacgaaggtcacaactgcctcttaccctttgggcaaggcaccagTtggagatttaagcgga cagTggctgacactagTgttctatctcttctccacagcgaTgagcagTgaattccggaggaacag ctctgtggtTgtctgtgcgaacacttctatccacagaagcagTtccagTccagTggaggttagaca TgccttcagtcocggaattccaggagagTgttaccgaacaggacagcagaaggaactctacttaca gcctgtctagcacgcttaccctgtccaaagccgattacgagaagccaaagTgtatgcctgtgaa gtgacacatcaggggcttagttccacctgaaccagaagcttcaactcgtggagaatgc	295	296
humanized HM268-K8-X4-K	Heavy Chain	QVQLVQSGPVEKPKPQASVKVVCK TSGYFTSYIYQWLKQRPQGGLG WIGWLYFGDASTKYNEKFKGRVT MTADKSTSTAYMELRSLRSDDTA VYYCASYYGSFYDYWGQGITTVT SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS VVTVPSSSLGTOTYIGNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTPCP APELLGGPDVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDDEPVEKFN WYVDGVEVHNAAKTPREEQYNST YRVVSVLTVLHDIWLNKGEYKCA VSNKAYPAPEIKTISKAKGP POVYTLPPSRDELTKNOVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KITPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQGGVNFSCSMVHEALNHYT QKSLSLSPGK	caggTgcagctggttcagtcocgggcttgaggTgaagaagcccggcgtagTgtgaaggtcgctc caaaacttcaggctataccttcacatcctattacatcagtcagTtggaagcaacgccttggaagag ggctcgaaTgagtcgggtggatcattctgggaagcgttctaccaagTacaacgagaagTttaag ggacagagTgaacaatgaaccgcgcgaagTlccacaagcaccgcctacatggagctcagatccctcag gagcagatgataccgcagtcactatttgcgcctcttattacggggtcctacttcgactattggagTc agggaacaacggTtacagctctcttcgcctccactaaaggccctctgtgttccctcgtgctcca tctcttaagTcaaccagcggcggtactgctgctcttggctgtctgttgTgaagaactattccccga accagTgacagctgagTtggaacagTggcgacttgaacaaggagTgaacaagcttccagcagTgt cagTccagccagccgctgtatagccttctccttggttgTgactgTccctcaagTgactcggagcgt cgacatacatctgcaacgtgaaccagTgaaccgcctccacaacaaaggTtggaacaagaagTcgagcc caagTcctgcgacaagaccacacctgcgcccccctgcgccgcgcccgagctcTlgggcgccccg acgtgttccTgtttcccccccaagcccaaggacacccTgatgatctccaggaccgcccaagTgacc TgctgtggtTggacgtgTcccaagTggcgactcaggTgaagTtcaactgTgactgTggagcagctg ggagTgcaacaacgccaaagaccagccaggggaggagcagTacaactccacctacaggttggtgt ccgtgctgaacgctgctgcaccaggactggctgaacggcaaggTacaagTgcgcctcttccaaac aaggctcaccgcccccggagggaagacacttccaaaggccaaggccagccagggaagcccca ggTgtacacccctccccctccagggaacagctgaccaagaaccaggtgtccctgaacctgcctgg TgaagggttctaccctccagcatcgccTggagTggagTlccaaagccagccagccaggaacaac Tacaagcaacccccccctgctggactccgaaggtcctcttctcctgaactccaaagctgaacgt ggacaagTccagTtgacagcagggaacagTgttctcctgctcgtgatgacagaggccctgcaca accactacaccacagaagTccctgtccctgtcccccggaag	297	298
	Light Chain	DIGMTQSPSSLSASVGRVITTC RASQDINSYLNWYQKPDGTVKL LIYSTSRHLSGVSPRSFGSGS DYTLTISLQPEDFATFYQQQS TLPFTFGQGTIKLEIKRTVAAPSV FIFFPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWVKDNLQSGNSDE SVTEQDSKDSYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC	gacattcagatgacccaatctccactcttccctgtctgcttcagtcggagatcgggtcactatcac ctgtagagccagtcaggacataaagcaactacctgaactggtatcagcagaacaccgatggtacccg Tgaacctcctgctatagactagcagctgacgtgcattccggtgttccatccaggttttctgagctcc tgctcaggccacagactacaagctcactactcagTtcaatcgcaacctgaggatttcgcacatacta ctgcacgaaggtcacaactgcctcttaccctttgggcaaggcaccagTtggagatttaagcgga cagTggctgacactagTgttctatctcttctccacagcgaTgagcagTgaattccggaggaacag ctctgtggtTgtctgtgcgaacacttctatccacagaagcagTtccagTccagTggaggttagaca TgccttcagtcocggaattccaggagagTgttaccgaacaggacagcagaaggaactctacttaca gcctgtctagcacgcttaccctgtccaaagccgattacgagaagccaaagTgtatgcctgtgaa gtgacacatcaggggcttagttccacctgaaccagaagcttcaactcgtggagaatgc	299	300

humanized HM268-K8-X4-KS	Heavy Chain	QVQLVQSGPEVKKPGASVKVCK TSGYFTSYIOWLKORPGGLE WIGWIYFGDASTKYNEKFKGRVT MTADKSTSTAYMELRSLRSDDTA VYYCASYYGSYFDYWGGTTVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG LAALGCLVKDYFPEPVTISWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPDVFLFPPKPKDTLMIS SRTEPEVTCVVVDVGDDEPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTIVLHODWLNQKEYKCA VSNKAYPAPEEKTISKAKGQPRE POVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTRTPVLDSDGSFFLYSKLTVDK RWQGGNVFSCSVMHREALHNYITQ KSLSLSPGK	301	cagggtcagctggttcaatccgggcccagggttaagaagcccggagctagcgtcaagataccctg caaagctagtggtctataccttcacagactacaatgtagactgggttcgcaagtaaccggtcagg gcttgagtggtgagtgagtgatctacgttggggagcgtcttaccagtaaacgagaggttttaag ggacagtgacaaatgaccgcccagacaagtcacaaagcaccgctacatggagctcagatccctcag gagogatgataccgagcttactattgogccttatttaaggggtcactcagactattggggtc agggaacaacgggttacagctctctccgctccaccaagggccctctgtgttccacitggcaccac agctcaaaagtaaacagtggtggaacgctgctctgggctgtctgtttaaggactatttcccgga acotglacacgtlaagctggaatagtgggcagctgacotccgggggtccacacatttccggcggico tgcagagttcaggcctctattccctcagctcgtgctgagctgctccctctctctctcttggact cagacttacatctgcaacgtgaaccacaagccctccacacccaaggtggacaaagaggtcagacc caagtccctgcgacaagaccacacotgcccctccctgcccgcggccggagctgtggcgggcccg acgtgttccgtgttcccccacagcccaagggacacccctgatgatctccaggaccccccagggtgacc tgctgtgtgtggtgagctgggagcagcagggacccggaggtgaagttaactggtacgtggacggcgt ggagggtgcacaacgccaagccaagcccaggggagggagcagtaacactccacctacagggttggtgt ccgtgctgacgtgctgcaaccaggactggctgaacggcgaaggagtaacagtgccgctgtgtccaa aagggctACcccagccccGAGagagaagacatctccaaagggccagggccagggcagggccca gggtgtacacccctgcccctccagggaagagctgaccaagaacacaggtgtccctgactgctgctg tgaagggtcttaccctccgacatccggctggagtgaggagtgcaacggccgacccgaggaacaac taacagaccacccccctgctggaactccgacggctccttcttctgactccaaagctgacccgt ggacaaagtcaggtggcagcagggcaacgtgttctcctgctcgtgagtcacgagggccctgcaca accactaacccagaagtcctctgctccctgtcccccggcaag	302
	Light Chain	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITC RASQDI SNYLNWYQKPDGTVKL LIYSTRLHSGVPSRFSGSGSGT DYTLTISLQPEDFATYYCQGG ILPFTFGGGTKLEIKRTVAAPSV FIFFPSDEQLKSGTASVCLLN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ SVTEQDSKDSYSLSSLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSNRGE	303	gacattcagatgacccaatctccatcttccctgtctgctcagtcaggagatcgggtcactatcac ctgtagagcagtcaggacataagcaactccgaactggatcagcagaacccagatggtagcc tgaactcctgatctatagcactagcaggctgacatccgggtgttccatccagggtttctggctcc gggttcaggcagacagactacacgtcactatcagttcactgcaacctcagggttccggcacatacta ctgcagcagaaggtccacactgcttacccttggggcgaagcacaagtgaggattaaaggga cagtggtcagcactagtgtgttcatcttccctccagcgaagcagcagcgaatccgggacacgt tctgtgtgtgtgtgtgtaacaaactcttatccagcagaagcgaaggtccagtggaaggttagaca tgcccttcagtcaggcgaattccaggagaggtgttaccgaacagggacagcaaggactctactaca gcctgtctagcagccttaccctgtccaaagccgattacgagaagcacaaggtgtatgctgtgaa gtgacacatcaggggcttagttaccctgtaaccaagagcttcaatcgtggagaatgc	304
	Heavy Chain	QVQLVQSGPEVKKPGASVKIPCK ASGYFTDYNVDWVROVPGGLE WMGDI DPNGGTIYNQKFKDRVT MTVDKSTRATAYMELRSLRSDDTA VYYCARWRGAMDYWGGLTIVTS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT LAALGCLVKDYFPEPVTISWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLDGPVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSDDEPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTIVLHODWLNQKEYKCAV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TRTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQGGNVFSCSVMHREALHNYITQ KSLSLSPGK	305	caggltcagctggttcaatccgggcccagggttaagaagcccggagctagcgtcaagataccctg caaagctagtggtctataccttcacagactacaatgtagactgggttcgcaagtaaccggtcagg gcttgagtggtgagtgagtgatctacgttggggagcactatcaacaggaatccaag gatctgttcacaaatgacgtggcgaagagtaacaaagccctacatggagctcagagcttgcg ctctgacgatacagccgtctactctgctgaggtggagaggtgcaatggactatggggcagg gcaacccgtggttaacgtgtcactgctcttaccaaaggtccagcgtgttccctcgcggccatca agcaagagcacatcagggtgggactgctgactgggtgtttggtaaggattacttccctgagcc agtacgggtatcatggaactccggagcccttaccagcggagtgacatcttccctcgtgtgtgc aatccctcggctgtatagccttctctgtgtgctcactgtgcttctcctcactgggacccag accatacatctgcaacgtgaaccacaagccctccacacccaaggtggacaagaaggtcagagccaa gtccctgcagaagaaccacacgtgcccctccctgcccgcggccggagctgtggagggccctccg tgttccctgttcccccacagcccaaggacacccctgatgatctccaggaccccccagggtgacotgc gtgtgtgtggagctgtccgacagggaccccggagtggaagtcaactggtacgtggagggcgtgga gggtgcacaacgccaagccaagcccaggggagggagcagtaacactccacctacagggttggtgtccg tgtgacgtgtgtgcaccaggactggctgaacggcgaaggagtaacagtgccgctgtccaacaag gcccgtcccgcggccatcgagaagacatctccaaaggccaagggccagccaggggagcccccagg gtacacccctgcccctccaggagcagctgaccaagaacagggtgtccctgacctgctgtgtga agggttctacccctccgacatccgctggagtgagggtccaaaggccagcccgagacaactac aagaccacccccccgtgtggaactccgagcgtccttcttctgactccaaagctgacctgtga caagtcagggtggcagcagggcaacgtgttctcctgctcgtgagtcacgagggccctgcacaacc actacaccacagaagtcctgtccctgtcccccggcaag	306
humanized HM297-H5-X2-K	Heavy Chain	QVQLVQSGPEVKKPGASVKIPCK ASGYFTDYNVDWVROVPGGLE WMGDI DPNGGTIYNQKFKDRVT MTVDKSTRATAYMELRSLRSDDTA VYYCARWRGAMDYWGGLTIVTS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT LAALGCLVKDYFPEPVTISWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLDGPVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSDDEPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTIVLHODWLNQKEYKCAV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TRTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQGGNVFSCSVMHREALHNYITQ KSLSLSPGK	307	gacatccagatgacccaagtcaccatcctctctgtccgcaagtggtgggtgatgggtgacgattac ctgtctgtcctcacaagacatcgacaactacctcaagtggtacagcagaacccgatggaacg ttaaactgctgatctacgatacctcagcctcattctggcgtacaaagccggtttctggctct ggcagtgacactgacacacacttaccatttccctccttgaacacaggaggttttgcacactacta ttgcagcagaagggtacacactgcttggacttttgggcaagggaacgaagttggagataaagcggga ctgttctgtctctagcgtgttcatcttccaccagtgacgaacagctcagagcaggtactgct agcgtgtgtgtgtgtgtaacaaactcttatccagagaggttaaggtcagtggaaggtcgataa tgccctccagcttggaatagccaggaatccgtgactgaacaggaactccaaggacagtaacctata gctgtctagcacactgacactgtcaaaagccgattatgagaagcacaaggtctatgctgtgag gtaacacaccaagggcttccctcctgtgacaagaggttcaatcagggagaatgc	308

[0064] [表V] (表V続き) (表V-31)

humanized HM297-H5-X3-KS	Heavy Chain	QVQLVQSGPEVKKPGASVKIPCK ASGYFTDYNVDWVROVPGGLE WMGDI DPNNGGT:YNQKFKDRVT MTVDKSTRTAYMELRSLRSDDTA VYYCARWRGAMDYWGQGLTVTS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTPVSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPDVFLFPPKPKDILMIS RTPEVTCVVVDVGDDEPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAV SNKALPAPIETISAKAGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK ITPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQGGNVFSCSVMHLEALHNHYTQ KSLSLSPGK	309	cagggttcagctgggtccaatccgggcccagggttaagaagcccggagctagcgtcaagataccctg caaagctagtggtctataccttcacagactacaatgtagactgggttcggcaagtaaccggtagcagg gcttggagtgagatggagagatatcgaccccaataatggaggagactatctacaaccagaattcaag gactgtgtcacatgacgggtggacaagagtacaaggaccgctacatggagctgggaagcttgcg ctctgacgatacagccgtctactactgtgttaggtggagaggtgcaatggactatttggggccagg gcacccctggttaaccgtgtcactctgctctaccaaaaggtccagcgtgttctctctcccccacatca agcaagagcacatcagggtggagactgctgcactgggtgtttggtaaggattacttccctgagcc agtgaaggatataatggaaactccggagcccttaccagcggagtgacatctttcccgctgtgtgc aatctccgggtgtatagcctttctctgtgtggtcactgtgcttctctccctacgtgggaaccacag acctacatctgcaacgtgaaccacaagccctccaacaccaaggtggacaagaaggtcgagcccaa gtctctgcgacaagaccacacactgccccccctgccccgccccgagctgctgggcccggcccgacg tgttctgttcccccccaagcccaaggacacccctgatgatctccaggacccccggagtgacctgc gtggtgtgtgagctggggacgagggaccccgagggtgaagtccaactggtacgtggagcggcgtgga gggtgcacaacgccaagaccacagcccgaggaggagcagtaacactccacctacagggttggttccg tgtgacccgtgtgtgacacaggaactggctgaacggcgaaggagtaacagtgcgcgtgtccaacag gcccctgccccccatcgagaagaccatctccaaggccaaggccagcccgaggagagccagccagglt gtacacccctgccccccctccaggagcagagtgaccagaacacaggtgtccctgacctgctgtgga aggccttctacccctccgacatcgccgtggagtgagggtcccaacgcccagcccgaggaacacatc aagaccacccccccctgctgtgactccgagcgtctcttctctgtactccaagctgacctgtgga caagtcagggtggcagcagggaacaggtgttctctgtctccgtgatgcagaggccctgcacaacc actacaccagaagttccctgtccctgttccccggcaag	310
	Light Chain	DIGMTQSPSSLASVGDRTITC RASQDIDNYLKWYQKPDGTVKL LIYDTSRLHSGVPSRFSGSGSGT DYTLTISLKGEDFATYYCQGGY TLPWTFGGGKLEIKRTVAAPSV FIFFPSDEQLKSGTASVCLLN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ SVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC	311	gacatccagatgaccagctaccatctctctgtccgcaagtggtgggtgatagggtgacgattac ctgtctgtgctcacaagacatcgacaactacctaagtggtacagcagaacccgatggaaaccg ttaaactgctgatctacgatacctcacgccttcaattctggcgtacccaagccggttttctggctct ggcagtggaactgactacacacttaccatttctctctgaaacaggaggatttggcaccactata ttgcagcaagggtacacactgcttggacttttgggcaagggaacgaagtggagataaaggcga ctgttctgtctctagcgtgttctctcttccaccagtgacgaacagctcagaagcggtagct agcgtgtgtctgtgtgaacaaacttctatccagagagggttaagtgacgtgggaaggtcgatata tgccctccagcttggaataagccaggaaatccgtgactgaacagagctccaaggacagctata gctgtctagcacactgacactgtcaaaagccgattatgagaagcacaaggtctatgctgtgag gtacacaccagaagccttctctctgtgacaaagatttcaatcgaggagaatgc	312
	Heavy Chain	QVQLVQSGPEVKKPGASVKIPCK ASGYFTDYNVDWVROVPGGLE WMGDI DPNNGGT:YNQKFKDRVT MTVDKSTRTAYMELRSLRSDDTA VYYCARWRGAMDYWGQGLTVTS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTPVSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPDVFLFPPKPKDILMIS RTPEVTCVVVDVGDDEPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAV SNKALPAPIETISAKAGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK ITPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQGGNVFSCSVMHLEALHNHYTQ KSLSLSPGK	313	cagggttcagctgggtccaatccgggcccagggttaagaagcccggagctagcgtcaagataccctg caaagctagtggtctataccttcacagactacaatgtagactgggttcggcaagtaaccggtagcagg gcttggagtgagatggagagatatcgaccccaataatggaggagactatctacaaccagaattcaag gactgtgtcacatgacgggtggacaagagtacaaggaccgctacatggagctgggaagcttgcg ctctgacgatacagccgtctactactgtgttaggtggagaggtgcaatggactatttggggccagg gcacccctggttaaccgtgtcactctgctctaccaaaaggtccagcgtgttctctctcccccacatca agcaagagcacatcagggtggagactgctgcactgggtgtttggtaaggattacttccctgagcc agtgaaggatataatggaaactccggagcccttaccagcggagtgacatactttcccgctgtgtgc aatctccgggtgtatagcctttctctgtgtgactgctgtgcttctctctccctacgtgggaaccacag acctacatctgcaacgtgaaccacaagccctccaacaccaaggtggacaagaaggtcgagcccaa gtctctgcgacaagaccacacactgccccccctgccccgccccgagctgctgggcccggcccgacg tgttctgttcccccccaagcccaaggacacccctgatgatctccaggacccccgaggtgacctgc gtggtgtgtgagctgtccagcagggacccccgagggtgaagtccaactggtacgtggagcggcgtgga gggtgcacaacgccaagaccacagcccgaggaggagcagtaacactccacctacagggttggttccg tgtgacccgtgtgtgacacaggaactggctgaacggcgaaggagtacaagtgcgcgtgtccaacaag gctaccccccccccgaggagaagaccatctccaaggccaaggccagccagggagccccagggt gtacacccctgccccccctccaggagcagagtgaccagaacacaggtgtccctgacctgctgtgga agggttctacccctccgacatcgccgtggagtgagggtccaacggccagcccgaggaacaaactac aagaccacccccccctgctgtgactccgagcgtctcttctctgtactccaagctgacctgtgga caagtcagggtggcagcagggaacaggtgttctctgtctccgtgatgcagaggccctgcacaacc actacaccagaagttccctgtccctgttccccggcaag	314
humanized HM297-H5-X4-K	Heavy Chain	QVQLVQSGPEVKKPGASVKIPCK ASGYFTDYNVDWVROVPGGLE WMGDI DPNNGGT:YNQKFKDRVT MTVDKSTRTAYMELRSLRSDDTA VYYCARWRGAMDYWGQGLTVTS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTPVSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPDVFLFPPKPKDILMIS RTPEVTCVVVDVGDDEPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAV SNKALPAPIETISAKAGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK ITPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQGGNVFSCSVMHLEALHNHYTQ KSLSLSPGK	315	gacatccagatgaccagctaccatctctctgtccgcaagtggtgggtgatagggtgacgattac ctgtctgtgctcacaagacatcgacaactacctaagtggtacagcagaacccgatggaaaccg ttaaactgctgatctacgatacctcacgccttcaattctggcgtacccaagccggttttctggctct ggcagtggaactgactacacacttaccatttctctctgaaacaggaggatttggcaccactata ttgcagcaagggtacacactgcttggacttttgggcaagggaacgaagtggagataaaggcga ctgttctgtctctagcgtgttctcttccaccagtgacgaacagctcagaagcggtagct agcgtgtgtctgtgtgaacaaacttctatccagagagggttaagtgacgtgggaaggtcgatata tgccctccagcttggaataagccaggaaatccgtgactgaacagagactccaaggacagctata gctgtctagcacactgacactgtcaaaagccgattatgagaagcacaaggtctatgctgtgag gtacacaccagaagccttctctctgtgacaaagatttcaatcgaggagaatgc	316
	Light Chain	DIGMTQSPSSLASVGDRTITC RASQDIDNYLKWYQKPDGTVKL LIYDTSRLHSGVPSRFSGSGSGT DYTLTISLKGEDFATYYCQGGY TLPWTFGGGKLEIKRTVAAPSV FIFFPSDEQLKSGTASVCLLN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ SVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC	315	gacatccagatgaccagctaccatctctctgtccgcaagtggtgggtgatagggtgacgattac ctgtctgtgctcacaagacatcgacaactacctaagtggtacagcagaacccgatggaaaccg ttaaactgctgatctacgatacctcacgccttcaattctggcgtacccaagccggttttctggctct ggcagtggaactgactacacacttaccatttctctctgaaacaggaggatttggcaccactata ttgcagcaagggtacacactgcttggacttttgggcaagggaacgaagtggagataaaggcga ctgttctgtctctagcgtgttctcttccaccagtgacgaacagctcagaagcggtagct agcgtgtgtctgtgtgaacaaacttctatccagagagggttaagtgacgtgggaaggtcgatata tgccctccagcttggaataagccaggaaatccgtgactgaacagagactccaaggacagctata gctgtctagcacactgacactgtcaaaagccgattatgagaagcacaaggtctatgctgtgag gtacacaccagaagccttctctctgtgacaaagatttcaatcgaggagaatgc	316

[illegible]

humanized HM297-H5-X3-KSI	Heavy Chain	QVQLVQSGPEVKKPGASVKIPCK ASGYFTDYNVDWVROVPGGLE WMGDI DPNNGGT:YNQKFKDRVT MTVDKSTRTAYMELRSLRSDDTA VYYCARWRGAMDYWGQGLTVTS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTPVSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPDVFLFPPKPKDILMIS RTPEVTCVVVDVGDDEPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQLWLNQKEYKCAV SNKALPAPEKTI:SKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPDSIAVEWESNGQPENNYK ITPPVLDSDGSFFLYSKLTVDSK RWQGGNVFSCSVMHLEALHNHYTQ KSLSLSPGK	325	cagggttcagctgggtccaatccgggcccagggttaagaagcccggagctagcgtcaagataccctg caaagctagtggtctatcccttcacagactacaatgtagactgggttcggcaagtaaccgggtcagg gcttggagtgagtgaggagatatcgaccccaataatggaggagactatctacaaccagaattcaag gactgtgtcacatgacgggtggagacaagagtacaaggaccgctacatggagctgggaagcttgcg ctctgacgatacagccgtctactactgtgttaggtggagaggtgcaatggactatttggggccagg gcacccctggtaaccgtgtlcatctgcctccaccaaaagccctctgtgtttccactggcaccgaagc tcaaagtcacaccagtggtggaaaccgtgtctgtgggtgtgtgttgaaggactatttcccggaacc tgtaacctgaagctggaatagtgccgcactgaccccggggtccacacatttccggcgtgtgtgc agagttcaggcctctattccctcagctccgtctgtgactgtccctctctcttcccttgggtactcag acttacatctgcaacgtgaaccacaagccctccaacaccaaggtggacaagaaggtcgagcccaa gtcctgtgcacaagaccacacccctgccccccctgccccgccccgagctgtgtggcgccccgagc tgttccctgttcccccccaagcccaaggacacccctgatgatctccaggacccccggagtgacgtgc gtgtgtgtggagctgtggcagcagggaccccgagggtgaagtccaactgtgtgtggagcgggtgga gggtgcacaacgccaagaccagcccaaggaggagagcagtaactccactacagggtgtgttccg tgtgtgacgtgtgtgcaccaggaactggctgaacggcaaggagtaacagtgcgcgtgtccaacag gccttcccccgcgaaggaagaccatctccaagggccaagggccagcccgaggagccagggagccg gtacacccctgccccctccaggagcagagtgaccagaagacccaggtgtccctgacccgtgtgtgga aggccttctacccctccgacatcgccgtggagtggtccacccgagccagcccgaggaacacatc aagaccacccccccctgtgtgactccgagcgtctcttctgtactccaagctgacccgtgga caagtcagggtggcagcagggcaacgtgttctctgtctccgtgatgcagggccctgcacaacc actacaccagaagctccctgtccctgttccccggcaag	326
	Light Chain	DIGMTQSPSSLASVGDRTITC RASQDIDNYLKWYQKPDGTVKL LIYDTSRLHSGVPSRFSGSGSGT DYTLTISLKGEDFATYYCQGGY ILPWTFGGGKLEIKRTVAAPSV FIFFPSDEQLKSGTASVCLLN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ SVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC	327	gacatccagatgacccagtcaccatctctctgtccgcaagtggtgggtgatagggtgacgattac ctgtgtgtcctcacaagacatcgacaactacctaagtggtacagcagaaccogattggaaccg ttaaactgtgatctacgatacctcacgccttcaattctggcgtacccaagccggttttctggctct ggcagtggaactgactacacacttaccatttctctcttgaacacaggaggtatttgcacactacta ttgcagcaagggtacacactctgtgacttttgggcaagggaacgaagtggagataaaggcga ctgtgtgtctctagcgtgttcatcttccaccagtgacgaacagctcagaagcgggtactgct agcgtgtgtctgtgtgaacacattctatccagagaggctaaagtgcagtggaaggtcgatata tgccctccagcttggaataagccaggaatccgtgactgaacaggaactccaaggacagtaactata gcctgtctagcacactgacactgtcaaaagccgattatgagaagcacaaggtctatgcctgtgag gtaacacaccaagcccttctctctgtgacaaagatttcaatcgaggagaatgc	328
	Heavy Chain	QVQLVQSGPEVKKPGASVKIPCK ASGYFTDYNVDWVROVPGGLE WMGDI DPNNGGT:YNQKFKDRVT MTVDKSTRTAYMELRSLRSDDTA VYYCARWRGAMDYWGQGLTVTS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTPVSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPDVFLFPPKPKDILMIS RTPEVTCVVVDVGDDEPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQLWLNQKEYKCAV SNKALPAPEKTI:SKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPDSIAVEWESNGQPENNYK ITPPVLDSDGSFFLYSKLTVDSK RWQGGNVFSCSVMHLEALHNHYTQ KSLSLSPGK	329	cagggttcagctgggtccaatccgggcccagggttaagaagcccggagctagcgtcaagataccctg caaagctagtggtctatcccttcacagactacaatgtagactgggttcggcaagtaaccgggtcagg gcttggagtgagtgaggagatatcgaccccaataatggaggagactatctacaaccagaattcaag gactgtgtcacatgacgggtggagacaagagtacaaggaccgctacatggagctgggaagcttgcg ctctgacgatacagccgtctactactgtgttaggtggagaggtgcaatggactatttggggccagg gcacccctggtaaccgtgtlcatctgcctccaccaaaagccctctgtgtttccactggcaccgaagc tcaaagtcacaccagtggtggaaaccgtgtctgtgggtgtgtgttgaaggactatttcccggaacc tgtaacctgaagctggaatagtgccgcactgaccccggggtccacacatttccggcgtgtgtgc agagttcaggcctctattccctcagctccgtgtgactgtccctctcttctcttgggtactcag acttacatctgcaacgtgaaccacaagccctccaacaccaaggtggacaagaaggtcgagcccaa gtcctgtgcacaagaccacacccctgccccccctgccccgccccgagctgtgtggcgccccgagc tgttccctgttcccccccaagcccaaggacacccctgatgatctccaggacccccgagtgacactgc gtgtgtgtggagctgtccgagcagggaccccgagggtgaagtccaactgtgtgtgacggcgtgga gggtgcacaacgccaagaccagcccaaggaggagcagtaactccactacagggtgtgttccg tgtgtgacgtgtgtgacaccaggaactggctgaacggcaaggagtaacagtgcgcgtgtccaacaag gcctACccccccccctcgagaagaccatctccaaggccaaggccagccagggagccccaggt gtacacccctgccccctccaggagcagagtgaccagaacccaggtgtccctgacctgctgtgga agggttctacccctccgacatcgccgtggagtgagggtccaacggccagcccgagacaactac aagaccacccccccctgtgtgactccgagcgtctcttctgtactccaagctgacccgtgga caagtcagggtggcagcagggcaacgtgttctctgtctccgtgatgcagggccctgcacaacc actacaccagaagctccctgtccctgttccccggcaag	330
humanized HM297-H5-X3-KL	Heavy Chain	QVQLVQSGPEVKKPGASVKIPCK ASGYFTDYNVDWVROVPGGLE WMGDI DPNNGGT:YNQKFKDRVT MTVDKSTRTAYMELRSLRSDDTA VYYCARWRGAMDYWGQGLTVTS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTPVSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPDVFLFPPKPKDILMIS RTPEVTCVVVDVGDDEPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQLWLNQKEYKCAV SNKALPAPEKTI:SKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPDSIAVEWESNGQPENNYK ITPPVLDSDGSFFLYSKLTVDSK RWQGGNVFSCSVMHLEALHNHYTQ KSLSLSPGK	331	gacatccagatgacccagtcaccatctctctgtccgcaagtggtgggtgatagggtgacgattac ctgtgtgtcctcacaagacatcgacaactacctaagtggtacagcagaaccogattggaaccg ttaaactgtgatctacgatacctcacgccttcaattctggcgtacccaagccggttttctggctct ggcagtggaactgactacacacttaccatttctctcttgaacacaggaggtatttgcacactacta ttgcagcaagggtacacactgcttggacttttgggcaagggaacgaagtggagataaaggcga ctgtgtgtctctagcgtgttcatcttccaccagtgacgaacagctcagaagcgggtactgct agcgtgtgtctgtgtgaacacattctatccagagaggctaaagtgcagtggaaggtcgatata tgccctccagcttggaataagccaggaatccgtgactgaacaggaactccaaggacagtaactata gcctgtctagcacactgacactgtcaaaagccgattatgagaagcacaaggtctatgcctgtgag gtaacacaccaagcccttctctctgtgacaaagatttcaatcgaggagaatgc	332
	Light Chain	DIGMTQSPSSLASVGDRTITC RASQDIDNYLKWYQKPDGTVKL LIYDTSRLHSGVPSRFSGSGSGT DYTLTISLKGEDFATYYCQGGY ILPWTFGGGKLEIKRTVAAPSV FIFFPSDEQLKSGTASVCLLN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ SVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC	331	gacatccagatgacccagtcaccatctctctgtccgcaagtggtgggtgatagggtgacgattac ctgtgtgtcctcacaagacatcgacaactacctaagtggtacagcagaaccogattggaaccg ttaaactgtgatctacgatacctcacgccttcaattctggcgtacccaagccggttttctggctct ggcagtggaactgactacacacttaccatttctctcttgaacacaggaggtatttgcacactacta ttgcagcaagggtacacactgcttggacttttgggcaagggaacgaagtggagataaaggcga ctgtgtgtctctagcgtgttcatcttccaccagtgacgaacagctcagaagcgggtactgct agcgtgtgtctgtgtgaacacattctatccagagaggctaaagtgcagtggaaggtcgatata tgccctccagcttggaataagccaggaatccgtgactgaacaggaactccaaggacagtaactata gcctgtctagcacactgacactgtcaaaagccgattatgagaagcacaaggtctatgcctgtgag gtaacacaccaagcccttctctctgtgacaaagatttcaatcgaggagaatgc	332

[0067] [表V] (表V続き) (表V-34)

humanized HM297-H5-X3-K1	Heavy Chain	QVQLVQSGPEVKKPGASVKIPCK ASGYFTDYNVDWVROVPGGLE WMGDI DPNGGTIYNQKFKDRVT MTVDKSTRTAYMELRSLRSDDTA VYYCARWRGAMDYWGQGLTVTS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPDVFLFPPKPKDILMIS RTPEVTCVVVDVSDDEPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQLWLNQKEYKCAV SNKALPAPEEKIISKAKGPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK ITPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSQSVMHLEALHNHYTQ KSLSLSPGK	333	cagggttcagctgggtccaatccgggcccagggttaagaagcccggagctagcgtcaagataccctg caaagctagtggtctataccttcacagactacaatgtagactgggttcggcaagtaaccgggtcagg gcttggagtgagtgaggagatatcgaccccaataatggaggagactatctacaaccagaattcaag gactcgtgtcacatgacgggtggacaagagtacaaggaccgctacatggagctgggaagcttgcg ctctgacgatacagccgtctactactgtgttaggtggagaggtgcaatggactatttggggccagg gcacccctggtaaccgtgtlcatctgcctccaccaaaagccctctgtgtttccactggcaccagg tcaaagtaaccagtggtggaaacgctgtctgtgggtgtgtgttgaaggactatttcccgaaac tgtaacctgaagctggaatagtgccgcactgaccccggggtccacacatttcccgccgtgtgtgc agagttcaggcctctatttccctcagctccgtcgtgactgtccctcctcttcccttgggtactcag acttacatctgcaacgtgaaccacaagccctccaacaccaaggtggacaagaaggtcgagcccaa gtcctgtgcacaagaccacacccctgccccccctgccccgccccgagctgtgtggcgcccccagc tgttccctgttcccccccaagcccaaggacacccctgatgatctccaggacccccgggtgacccg gtgtgtgtggagctgttgcgacgaggaccccgagggtgaagtccaactggtacgtggacggcgtgga gggtgcacaacgccaagaccaccccgaggaggagcagtaactccacctacagggtgtgttccg tgtgtacccgtgtgtgcaccaggactggctgaacggcaagggtacaagtgcgcctgttccaacaa gcccctgccccccGAGGagaagaccatctccaaggccaaggccagcccgaggagcccgagggt gtacacccctgccccccctcaggagacaggtgacccaagaacagggttccctgacccctgtgtgta aggccttctacccctcggacatcgccgtggagtgccacacggccagcccgaggacacacacac aagaccacccccccctgtgtgactccgagggctccttcttctgtactccaagctgacccgtgga caagtcagggtggcagcagggaacaggtgttctcctgtcctgtgatgcagaggccctgcacaacc actacacccagaagctcctgtcctgttccccggcaag	334
	Light Chain	DIGMTQSPSSLASVGDRTITC RASQDIDNYLKWYQKPDGTVKL LIYDTSRLHSGVPSRFSGSGSGT DYTLTISLKGEDFATYYCQGGY TLPWTFGGGKLEIKRTVAAPSV FIIPPSDEQLKSGTASVCLLN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ SVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC	335	gacatccagatgacccagtcaccatcctctctgtccgcaagtggtgggtgatagggtgacgattac ctgtcgtgtcctcacaagacatcgacaactacctaagtggtacacagcagaaccogattggaaccg ttaaactgctgatctacgatacctcacgccttcaattctggcgtacacagccggttttctggctct ggcagtggaactgactacacacttaccatttccctccttgaacacaggaggtatttgcacactacta ttgcagcaagggtacacactccttggacttttgggcaagggaacaggaagttggagataaaggcga ctgtgtcgtcctagcgtgttcatcttccaccacagtgacgaacagctcaagagcggtactgct agcgtgtgtcgtgtgtgaacacattctatccagagaggctaaagtgcagtggaaggtcgatata tgccctccagcttggaataagccaggaaatccgtgactgaacaggactccaaggacagtaactata gcctgtctagcacactgacactgtcaaaagccgattatgagaagcacaaggcttatgcctgtgag gtaacacaccaagcccttctcctcctgtgacaaagagtttcaatcgaggagaatgc	336
	Heavy Chain	QVQLVQSGPEVKKPGASVKIPCK ASGYFTDYNVDWVROVPGGLE WMGDI DPNGGTIYNQKFKDRVT MTVDKSTRTAYMELRSLRSDDTA VYYCARWRGAMDYWGQGLTVTS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPDVFLFPPKPKDILMIS RTPEVTCVVVDVSDDEPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQLWLNQKEYKCAV SNKALPAPEEKIISKAKGPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK ITPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSQSVMHLEALHNHYTQ KSLSLSPGK	337	cagggttcagctgggtccaatccgggcccagggttaagaagcccggagctagcgtcaagataccctg caaagctagtggtctataccttcacagactacaatgtagactgggttcggcaagtaaccgggtcagg gcttggagtgagtgaggagatatcgaccccaataatggaggagactatctacaaccagaattcaag gactcgtgtcacatgacgggtggacaagagtacaaggaccgctacatggagctgggaagcttgcg ctctgacgatacagccgtctactactgtgttaggtggagaggtgcaatggactatttggggccagg gcacccctggtaaccgtgtlcatctgcctccaccaaaagccctctgtgtttccactggcaccagg tcaaagtaaccagtggtggaaacgctgtctgtgggtgtgtgttgaaggactatttcccgaaac tgtaacctgaagctggaatagtgccgcactgaccccggggtccacacatttcccgccgtgtgtgc agagttcaggcctctatttccctcagctccgtcgtgactgtccctcctcttcccttgggtactcag acttacatctgcaacgtgaaccacaagccctccaacaccaaggtggacaagaaggtcgagcccaa gtcctgtgcacaagaccacacccctgccccccctgccccgccccgagctgtgtggcgcccccagc tgttccctgttcccccccaagcccaaggacacccctgatgatctccaggacccccgggtgacccgtc gtgtgtgtggagctggcgacgaggacccccgggtgaagtccaactggtacgtggacggcgtgga gggtgcacaacgccaagaccaccccgaggaggagcagtaactccacctacagggtgtgttccg tgtgtacccgtgtgtgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgcgcctgttccaacaa gcttACccccccccGAGGagaagaccatctccaaggccaaggccagcccgaggagccccagggt gtacacccctgccccccctcaggagacaggtgacccaagaacagggttccctgacccctgtgtgta agggttctacccctcggacatcgccgtggagtgagggtccaacggccagcccgagacaactac aagaccacccccccctgtgtgactccgagggctccttcttctgtactccaagctgacccgtgga caagtcagggtggcagcagggaacaggtgttctcctgtcctgtgatgcagaggccctgcacaacc actacacccagaagctcctgtcctgttccccggcaag	338
humanized HM297-H5-X4-KS	Heavy Chain	QVQLVQSGPEVKKPGASVKIPCK ASGYFTDYNVDWVROVPGGLE WMGDI DPNGGTIYNQKFKDRVT MTVDKSTRTAYMELRSLRSDDTA VYYCARWRGAMDYWGQGLTVTS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPDVFLFPPKPKDILMIS RTPEVTCVVVDVSDDEPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQLWLNQKEYKCAV SNKALPAPEEKIISKAKGPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK ITPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSQSVMHLEALHNHYTQ KSLSLSPGK	339	gacatccagatgacccagtcaccatcctctctgtccgcaagtggtgggtgatagggtgacgattac ctgtcgtgtcctcacaagacatcgacaactacctaagtggtacacagcagaaccogattggaaccg ttaaactgctgatctacgatacctcacgccttcaattctggcgtacacagccggttttctggctct ggcagtggaactgactacacacttaccatttccctccttgaacacaggaggtatttgcacactacta ttgcagcaagggtacacactccttggacttttgggcaagggaacaggaagttggagataaaggcga ctgtgtcgtcctagcgtgttcatcttccaccacagtgacgaacagctcaagagcggtactgct agcgtgtgtcgtgtgtgaacacattctatccagagaggctaaagtgcagtggaaggtcgatata tgccctccagcttggaataagccaggaaatccgtgactgaacaggactccaaggacagtaactata gcctgtctagcacactgacactgtcaaaagccgattatgagaagcacaaggcttatgcctgtgag gtaacacaccaagcccttctcctcctgtgacaaagagtttcaatcgaggagaatgc	340
	Light Chain	DIGMTQSPSSLASVGDRTITC RASQDIDNYLKWYQKPDGTVKL LIYDTSRLHSGVPSRFSGSGSGT DYTLTISLKGEDFATYYCQGGY TLPWTFGGGKLEIKRTVAAPSV FIIPPSDEQLKSGTASVCLLN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ SVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC			

humanized HM297-H5-X3-KE	Heavy Chain	OVQLVQSGPEVKKPGASVKIPCK ASGYTFIDYNVDWVRQVPGGLE WMGDIDPNNGGTIYNQKFKDRVT MTVDKSTRTAYMELRSLRSDDTA VYYCARWRGAMDYWGQGLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTPVSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKHTHTCPCPA PELLGGPDVFLFPPKPKDILMIS RTPETVCTGVVDVSDDEPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPRAEQYNSTY RVYSVLTIVLHQDWLNGKEYKCAV SNKALPAPIEKTIISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFPYSDIPEWESNNGQPENNYK ITPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQGGNVFSCSVMHENHNYTQ KSLSLSPGK	341	caggttcagctgggtccaaatccggggccggaggttaagaagccggagctagcgtcaagataccctg caaagctagtggctataccttcacagactaacaatgtagactgggttcggcaagtaaccggctcagg gcttggagtgagtgagagatatacagcccaataatggaggactatctacaaccagaaattcaag gacgtgtgtcaaatgacgggtggacaagagtacaaggaccgctacatggagctggcgaagcttgog ctctgacatacagccgtctactactgtgttaggtggagaggtgccatggactattggggccagg gcacccctggtaaccgtgtcatctgctcccaaaaggccctctgtgtttccactggcacaagc tcaaaagtcaaccagtggtggaaacogctgctctgggtgtgtgttaaggactatttcccggaacc tgaaccgtaagctggaatagtgccgactgacctccgggtccacacatttcccgccgtgtgc agagttcaggccctctattccctcagctccgtcgtgacgtgctccctctcttcccttggtaactcag acttacatctgcaacgtgaaccacaagccctccaacacacagggtggacaagaaggtgcagcccaa gtcctgcgacaagaccacaactgccccccctgccccccccggagctgctggggggcccccagc tgttccgtgttcccccccaagcccaaggacacctgatgatctccaggacccccgggtgacctgc gtggtgtgtggagtgagtgacgaggacccccgggtgaagttcaactgtgactggagccgttgga ggtagcacaacccaagaccaagcccaggccgagcagtaactccacctacagggtgtgtccg tgctgacgtgtgtgcacaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgccgctgttccaacaag gcccctgcccccccatcgagaagaccatctccaaggccaaggccagccagggagcccgaggt gtacacccctgccccctccaggagcagagtgaccaagaacagggtgtccctgacctgctgtgtga agggtcttaccctccgacatcgccgtggagtgagggtccaacggccagcccgagaacaactac aagaccaccccccggtgctgactccgacggctccttcttctgactccaagctgacccgtgga caagtcaggtggcagcagggaacgtgttctctgctcctgctgacgagggccctgcacaacc actacaccagaagtcctgttccctgtccccccggcaag	342
	Light Chain	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITC RASQDIDNYLKWYQQKPDGTVKL LIYDTSRLHSGVPSRFSGSGGT DYLTITSLKQEDFATYYCQGGY TLPWTFGGGTKLEIKRTVAAPSV FIAPPDEQLKSGTASVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSYSLSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPYTK SFNRGEC	343	gacatccagatgaccagtcacatcctctctgtccgcaagtgtgggtgatagggtgacgattac ctgtctgtcctcacaagacatcgacaactaactcaagtgtaccagcagaaacccgatggaaacg ttaactgtctgactacgatacctcagcccttcttctgggtaccagccggttttctggctct ggcagtgccactgactacacacttaccatttcttcttgaacaggaggattttgccaactacta ttgccagcaagggtacacactgacctggacttttgggcaaggaaacgaagtggagataaagcga ctgtgtgtctcctagcgtgttcatcttccacccagtgacgaacagctcaagagcggttaactgt agcgtgtgtctgtgtgcaacaacttctatccagagagggtcaaaagtgcagtggaaggtgcataa tgccctccagctctgggaalagccaggaaatccgtgactgaacaggactccaaggacagtaactata gctgtctagcacactgacactgtcaaaagccgattatgagaagcacaaaggtctatgctgtgag gtaacacaccaaggccttctctctgtgacaaagagtttcaatcgaggagaatgc	344

[0069] 本発明において機能的断片とは、例えば本発明の抗体のscFv、Fv、F(ab')₂、Fab'、Fabを一つ又は複数有する分子を意味し、さらにFc受容体にも結合するものが好ましく、例えば本発明の抗体と薬物の抗体薬物複合体や、本発明の抗体のscFvと抗Fc受容体抗体のscFvとを有するポリペプチド、本発明の抗体のscFvとFc領域とを有する融合タンパク質などを挙げることができるが、これらに限定されるわけではない。機能的断片が本発明の抗体のscFvとFc領域との融合タンパク質である等、Fc領域を有するものである場合、該Fc領域は本明細書に記載されるFc領域改変体のFc領域であることが望ましい。機能的断片においても、上述するようなタンパク質の改善、最適化技術を適用し得る。

[0070] 本発明の抗体及びその機能的断片は、遺伝子工学的手法でリコンビナント抗体又はその機能的断片として作製することができる。すなわち、本発明の抗体の重鎖及び軽鎖の遺伝子又は本発明の抗体の機能的断片をコードするDNAを合成し、これを発現ベクター（例えば、プラスミド、バクテリオファージ、ウイルス）に挿入後、宿主細胞（例えば、CHO細胞、HEK細胞など）に導入

し、該宿主細胞を培養することにより、培養物からリコンビナント抗体又はその機能的断片を採取することができる。抗体の重鎖及び軽鎖の遺伝子又は機能的断片をコードするDNAを合成するにあたっては、コドン最適化することが好ましい。抗体の重鎖遺伝子と軽鎖遺伝子は同一の発現ベクターに挿入されても、別々の発現ベクターに挿入されてもよい。発現ベクターは、必要に応じて、プロモーター、エンハンサー、ポリアデニル化シグナル、複製開始点、選択マーカー遺伝子、分泌シグナル配列、などを有するとよい。

[0071] 発現ベクターに挿入される抗体の重鎖遺伝子と軽鎖遺伝子の割合は、1 : 1 であるとよいが、抗体の発現量を向上させるために適宜変更してもよい。組換え発現ベクターを宿主細胞に導入するには、リン酸カルシウム法、DEAE-デキストラン法、マイクロインジェクション法、リポフェクション法、エレクトロポレーション法、形質導入法、スクレープローディング法、ショットガン法などの公知の方法を用いることができる。組換え発現ベクターを導入した宿主細胞を培養すると、リコンビナント抗体又はその機能的断片が培養物中に産生される。適切な培養条件（培地、培養時間、培養温度、CO₂濃度など）は当業者が適宜設定できる。産生された抗体又はその機能的断片は、等電点、サイズ、溶解度（水、有機溶媒中など）、ある種の物質への親和性（酵素の場合、基質、補酵素など）等を利用する公知のタンパク質分離・精製法を用いて回収することができる。リコンビナント抗体又はその機能的断片の脱フコース体を得るには、培地に2-Deoxy-2-fluoro-L-fucoseを添加して培養する、あるいは宿主細胞としてFucosyltransferase 8 (FUT8) 欠損細胞を用いればよいが、これらに限定されない。脱フコース体の分離・精製は上記と同様の方法で行えばよい。

[0072] 本発明の抗体又はその機能的断片は、ヒトT細胞とB細胞の混合リンパ球反応（MLR）において、CTLA-4-Igを上回る強力なT細胞抑制作用を発揮し、ヒトT細胞の機能抑制を介した抗炎症作用を示しうる（後述の実施例参照）。

[0073] 本発明の抗体又はその機能的断片は、炎症性疾患の治療及び/又は予防に用いることができる。本明細書において、炎症性疾患とは、創傷、化学物質、

感染、又は免疫細胞による自己組織の認識などを原因とした過剰な炎症が原因となっている疾患を指す。自己免疫疾患やⅠ－Ⅴ型アレルギーに分類される疾患などが含まれ、例えばベーチェット病、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、皮膚エリテマトーデス、慢性円板状エリテマトーデス、血清病、全身性硬化症（全身性強皮症、進行性全身性硬化症）、多発性硬化症、強皮症、多発性筋炎、皮膚筋炎、結節性動脈周囲炎（結節性多発動脈炎）、大動脈炎症候群（高安動脈炎）、悪性関節リウマチ、関節リウマチ、関節炎、若年性特発性関節炎、脊椎関節炎、混合性結合組織病、シェーグレン症候群、成人スティル病、血管炎、アレルギー性肉芽腫性血管炎、過敏性血管炎、リウマトイド血管炎、大型血管炎、ANCA関連血管炎（例えば、顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症及び好酸球性多発血管炎性肉芽腫症）、コーガン症候群、RS3PE、側頭動脈炎、リウマチ性多発筋痛症、線維筋痛症、抗リン脂質抗体症候群、好酸球性筋膜炎、IgG4関連疾患（例えば、原発性硬化性胆管炎、自己免疫性膵炎など）、ギラン・バレー症候群、重症筋無力症、慢性萎縮性胃炎、肝炎、自己免疫性肝炎、非アルコール性脂肪肝炎、原発性胆汁性肝硬変、グッドパスチャー症候群、糸球体腎炎、急速進行性糸球体腎炎、巨赤芽球性貧血、溶血性貧血、自己免疫性溶血性貧血、クームス陽性自己免疫性溶血性貧血、悪性貧血、自己免疫性好中球減少症、特発性血小板減少性紫斑病、バセドウ病（グレーブス病（甲状腺機能亢進症））、橋本病、自己免疫性副腎機能不全、原発性甲状腺機能低下症、アジソン病（慢性副腎皮質機能低下症）、特発性アジソン病、Ⅰ型糖尿病、緩徐進行性Ⅰ型糖尿病（成人潜在性自己免疫性糖尿病）、限局性強皮症、乾癬、乾癬性関節炎、水疱性類天疱瘡、天疱瘡、類天疱瘡、妊娠性疱疹、線状IgA水疱性皮膚症、後天性表皮水疱症、円形脱毛症、白斑、尋常性白斑、ステイブンスジョンソン症候群、固定薬疹、視神経脊髄炎、慢性炎症性脱髄性多発神経炎、多巣性運動ニューロパチー、サルコイドーシス、巨細胞性動脈炎、筋萎縮性側索硬化症、原田病、自己免疫性視神経症、特発性無精子症、自然流産、習慣性流産、不妊、母体-胎児間寛容破綻による不妊、炎症性腸疾患

(例えば、潰瘍性大腸炎、クローン病)、セリアック病、強直性脊椎炎、喘息、重症喘息、感染症(ウイルス、細菌、真菌、寄生虫)、慢性閉塞性肺疾患、蕁麻疹、慢性蕁麻疹、移植免疫、家族性地中海熱、好酸球性副鼻腔炎、好酸球性消化器疾患、拡張型心筋症、全身性肥満細胞症、封入体筋炎、骨盤内炎症性疾患、アルツハイマー病、ペロニー病、胆嚢疾患、毛巣洞疾患、腹膜炎、外科手術上の癒着、脳卒中、ライム病、髄膜脳炎、自己免疫性ぶどう膜炎、非感染性ぶどう膜炎、過敏症、慢性アレルギー疾患(アトピー性皮膚炎、発熱、アレルギー性鼻炎)、食物アレルギー、結膜炎、アナフィラキシーショック、接触性皮膚炎、線維性肺胞炎、過敏性肺炎、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー脳炎、IgA腎症、メニエール病、胆管炎、膵炎、手術による外傷、急性及び慢性移植片対宿主病、移植拒絶反応、心臓病(心筋梗塞、アテローム性動脈硬化症などの虚血性疾患)、血管内凝固症候群、骨粗しょう症、変形性関節症、歯周炎、低酸素症、妊娠性ヘルペス、後天性性腺機能低下症、上皮小体機能低下症、サイトカインストームが挙げられるが、これらに限定されない。

[0074] 本発明の抗体又はその機能的断片は、炎症性疾患のうち、特にT細胞や自己抗体が関与する疾患、例えば全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、多発性硬化症、全身性硬化症(全身性強皮症、進行性全身性硬化症)、多発性硬化症、強皮症、多発性筋炎、皮膚筋炎、関節リウマチ、シェーグレン症候群、アレルギー性肉芽腫性血管炎、大型血管炎、ANCA関連血管炎(例えば、顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症及び好酸球性多発血管炎性肉芽腫症)、抗リン脂質抗体症候群、IgG4関連疾患(例えば、原発性硬化性胆管炎、自己免疫性膵炎など)、特発性血小板減少性紫斑病、バセドウ病(グレーブス病(甲状腺機能亢進症))、橋本病、乾癬、乾癬性関節炎、水疱性類天疱瘡、天疱瘡、類天疱瘡、円形脱毛症、白斑、尋常性白斑、ステューブンスジョンソン症候群、固定薬疹、視神経脊髄炎、炎症性腸疾患(例えば、潰瘍性大腸炎、クローン病)、喘息、急性及び慢性移植片対宿主病の治療及び/又は予防に用いることができる。

- [0075] 本発明は、ヒトPD-1に対するアゴニスト抗体（抗ヒトPD-1アゴニスト抗体）又はその機能的断片であって、配列番号9で表される、ヒトPD-1の#7領域に結合することを特徴とする抗体又はその機能的断片と、薬学的に許容される担体とを含有する医薬組成物を提供する。本発明の医薬組成物は医薬として用いることができる。
- [0076] 本発明の医薬組成物は、全身又は局所に、経口又は非経口で被験者（ヒト又は非ヒト動物）に投与することができる。
- [0077] 本発明の医薬組成物は、有効量の抗ヒトPD-1アゴニスト抗体又はその機能的断片を含有すればよいが、薬学的に許容しうる担体とともに、混合、溶解、乳化、カプセル封入、凍結乾燥等により、製剤化して製造することができる。
- [0078] 本発明の医薬組成物は、経口投与、非経口投与のいずれの投与方法によっても良いが、経口投与用の好適な製剤は、抗ヒトPD-1アゴニスト抗体又はその機能的断片を、水、生理食塩水のような希釈剤に有効量溶解させた液剤、有効量を固体や顆粒として含んでいるカプセル剤、顆粒剤、散剤又は錠剤、適当な分散媒中に有効量を懸濁させた懸濁液剤、有効量を溶解させた溶液を適当な分散媒中に分散させ乳化させた乳剤等である。
- [0079] 非経口投与用には、抗ヒトPD-1アゴニスト抗体又はその機能的断片を、薬学的に許容しうる溶媒、賦形剤、結合剤、安定化剤、分散剤等とともに、注射用溶液（凍結乾燥製剤を含む）、懸濁液、乳剤、クリーム剤、軟膏剤、吸入剤、坐剤等の剤形に製剤化することができる。注射用の処方においては、抗ヒトPD-1アゴニスト抗体又はその機能的断片を水性溶液、好ましくはハンクス溶液、リンゲル溶液、又は生理的食塩緩衝液等の生理学的に適合性の緩衝液中に溶解することができる。さらに、本発明の医薬は、油性又は水性のベヒクル中で、懸濁液、溶液、又は乳濁液等の形状をとることができる。あるいは、抗ヒトPD-1アゴニスト抗体又はその機能的断片を粉体の形態で製造し、使用前に滅菌水等を用いて水溶液又は懸濁液を調製してもよい。吸入による投与用には、抗ヒトPD-1アゴニスト抗体又はその機能的断片を粉末化し

、ラクトース又はデンプン等の適当な基剤とともに粉末混合物とすることができる。坐剤処方、抗ヒトPD-1アゴニスト抗体又はその機能的断片をカカオバター等の慣用の坐剤基剤と混合することにより製造することができる。さらに、医薬組成物は、ポリマーマトリクス等に封入して、持続放出用製剤として処方することができる。非経口投与としては、静脈内、筋肉内、皮下、直腸、経鼻、口腔内、経皮投与などを挙げることができる。

[0080] 投与量は、ヒト成人に対して、1回あたり約0.1～100 mg/kg（体重）を単回あるいは、約1日～6月間に1回の間隔で複数回投与すればよい。

[0081] 本発明の医薬組成物は、単独で用いてもよいが、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬、血管収縮性点鼻薬、ステロイド薬、低分子免疫抑制剤（シクロスポリン、タクロリムスなど）、抗体医薬品（抗IgE抗体、抗IL-4抗体、抗IL-5抗体、抗IL-6抗体、抗IL-13抗体、抗IL-4レセプター抗体、抗IL-5レセプター抗体、抗IL-22抗体、抗IL-25抗体、抗IL-33抗体、抗TNF α 抗体、抗TSLP抗体、抗BAFF抗体など）、遺伝子組換え可溶性融合タンパク（CTLA-4-Igなど）など他の治療薬と組み合わせて用いてもよい。これにより、薬効の相乗効果が期待できる。

実施例

[0082] 以下、実施例により本発明を更に詳細に説明する。

Methods

[0083] 市販抗体、市販融合タンパク質及び公知抗体

市販抗体及び市販組換えタンパク質は、抗ヒトPD-1抗体（クローン名：EH12.2H7、Biolegend）、抗ヒトPD-1抗体（クローン名：J116、Invitrogen）、抗ヒトPD-1抗体（クローン名：MIH4、Invitrogen）、コントロールマウスIgG1（クローン名：MOPC-21、Biolegend）、コントロールヒトIgG1（クローン名：QA16A12、Biolegend）、コントロールヒトIgG4（クローン名：QA16A15、Biolegend）、リコンビナントヒトCTLA-4-Fc領域キメラタンパク（CTLA-4-Ig、Cat#：591908、Biolegend）を用いた。公知抗体は、949（W02011/110621に記載の抗ヒトPD-1抗体、Fc領域の配列はヒトIgG4-S228P）、PD1AB-6（

W02017/058859に記載のPD1AB-6-IgG1-K322A)、PD1-17 (W02004/056875に記載の抗ヒトPD-1抗体、Fc領域の配列はIgG1)、3.7C6 (W02020/247648に記載の抗ヒトPD-1抗体、Fc領域の配列はIgG1)、Antibody 1 (W02019/168745に記載の抗ヒトPD-1抗体、Fc領域の配列はIgG1) を下記の方法で作製した。

[0084] 新規抗体の取得及び精製

抗ヒトPD-1マウスモノクローナル抗体を産生するための技法は当該技術分野で既知であり、例えば、Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, pp.59-103 (Academic Press, 1986) に記載されている方法を用いた。免疫ホストとしてA/J及びBALB/cマウスを用い、免疫原としては、ヒトPD-1タンパク質 (NCBI accession number: NP_005009.2) の全長、又はその変異体を発現するプラスミドベクター (15-50 μ g)、リコンビナントヒトPD-1細胞外ドメインとヒトIgG1-Fc領域の融合タンパク質 (25 μ g)、ヒトPD-1又はその変異体を一過性に発現させた293T細胞 (5×10^7 個) を用いた。これらのいずれかを10-50日間隔で、筋注、皮内投与、腹腔内投与、又は静注した。アジュバントを用いた場合には、Sigma adjuvant system (S6322-1VL; Sigma-Aldrich) を用いた。最終免疫から3日後に免疫ホストの脾臓細胞とP3U1マウスミエローマ細胞との細胞融合を行い、ハイブリドーマを調製した。抗ヒトPD-1抗体を産生するハイブリドーマのスクリーニングは、ヒトPD-1を強制発現させたHEK293細胞に各ハイブリドーマの培養上清を添加し、二次抗体として R-フィコエリスリン標識ヤギ抗マウスIgG(H+L) F(ab')₂フラグメント (115-116-146; Jackson ImmunoResearch) を用いて染色後、フローサイトメーターを用いて解析することで行った。最終的に選択したハイブリドーマを限界希釈法によりクローン化し、セルライン バイオリアクター (Wheaton) での高密度培養後、その培養上清から Ab-Capture ExTra (P-003-10; プロテノバ) を用いて抗ヒトPD-1抗体を精製した。

[0085] 抗体配列シーケンス

抗ヒトPD-1抗体の可変領域配列の特定は、凍結ハイブリドーマを株式会社 ビジコムジャパンに送付し、Fusion Antibodies社の委託解析サービスを利用

した。

[0086] 抗ヒトPD-1抗体のヒト化

マウス抗体の相補性決定領域（CDR）及びマウス抗体のCDRコンフォメーションを保持するのに必要な残基をヒト抗体フレームワークに移植することによりヒト化を実施した。

[0087] リコンビナント抗体の発現と精製

重鎖配列をコードするDNAと発現ベクター（pcDNA3.4、Thermo Fisher Scientific）を用いて重鎖発現ベクターを構築した。同様に軽鎖配列をコードするDNAと発現ベクター（pcDNA3.4、Thermo Fisher Scientific）を用いて軽鎖発現ベクターを構築した。上記二種の発現ベクターを重鎖と軽鎖の割合を1：1となるよう混合し、培養液1 ml当たり0.8 μ gのDNA量でCHO細胞にExpiFectamine CHO Reagent（Thermo Fisher Scientific）を用いて導入した。トランスフェクションした翌日にExpiCHO Feed及びExpiFectamine CHO Enhancerを添加し、32℃で10から12日間培養した。培養液より遠心分離及びフィルトレーションにより細胞を除去し培養上清を回収した。培養上清中の抗体量はCedex Bio（Roche Diagnostic）を用いて測定した。予めPhosphate-buffered saline（PBS）で平衡化したProtein Aカラムに培養上清をアプライ後、PBSを用いてカラムを洗浄した。抗体の溶出はクエン酸バッファー（pH3.4）を用いて行い、溶出液1 mlあたり160 μ lの1 M Tris-HCL（pH9.0）を添加することにより中和した。限外ろ過による濃縮後にSuperdex 200 Increase 10/300 GL（Cytiva）を用いたゲルろ過クロマトグラフィーにより精製した。脱フコース体は培養液に終濃度10～1000 μ Mとなるよう2-Deoxy-2-fluoro-L-fucose（2-DFF）を添加することにより得た。2-DFF終濃度が10～1000 μ Mの範囲内において、同等のFc γ RIIIA親和性が見られた。脱フコース体の精製は上記と同様の方法で実施した。

[0088] SDS-PAGEによる分析

精製した抗体をサンプルバッファー（還元剤を含むもの及び含まないもの）に懸濁し、98℃で3分間加熱後、本サンプルを4-15% ミニプロティアンTGX

ポリアクリルアミドゲル (Bio-Rad) にアプライし、200 V定電圧で30分間泳動した。染色はSYPRO Ruby Protein Gel Stain (Thermo Fisher Scientific) で行い、LAS500 (Cytiva) で解析した。

[0089] SEC-HPLCによる分析

サンプル中に含まれる単量体比率をSEC-HPLCにより測定した。カラムはTSK gel G3000SWXL、5 μ m、7.8 mm $\times$ 300 mm (TOSOH社) を使用し、移動相はリン酸二水素カリウム84.4 g及びリン酸水素二カリウム66.2 gを水に溶解し、1000 mlとした溶液を10倍希釈したものを使用した。単量体比率は試料溶液の各々のピーク面積を自動積分法により測定し、面積百分率法によりそれらの割合を求めた。

[0090] 示差走査熱量計を用いた熱安定性の評価

抗ヒトPD-1抗体の熱安定性は、予測指標の一つとして用いられる変性中点温度 (T_m) 及び変性開始温度 (T_{onset}) を測定した。0.1 mg/mlに希釈した抗ヒトPD-1抗体試料400 μ lにつき、示差走査熱量計 (Microcal PEAQ-DSC; Malvern Panalytical) を用いて、25° Cから100° Cまで200° C/hrの速度で昇温させたときの熱量変化を求めた。なお測定時のリファレンスにはPBSを用いた。得られたデータについて、バッファー測定結果によるベースライン補正、及びNon-two-stateモデルによるフィッティング解析を実施し、Fab、CH2、CH3領域の T_m 、 T_{onset} を算出した。

[0091] 表面プラズモン共鳴技術を使用したPD-1結合親和性測定試験

各抗体のヒトPD-1に対する結合親和性をBiacore 8K (Cytiva) を用いて測定した。カルボキシメチルデキストランが金膜に固定されているセンサーチップの8チャンネル (16フローセル、1チャンネルを2フローセルとする) にAmine Coupling Kit 及びHis Capture Kitを用いてアミンカップリング法により抗His Tag抗体を固定化した。固定化は、流速10 μ l/minにてNHS及びEDCを等量混合した活性化溶液を7分間、5 μ l/minにて固定化溶液を7分間、10 μ l/minにて1 M Ethanolamine hydrochloride-NaOH pH 8.5を7分間送液することにより行った。固定化時の緩衝液は1 $\times$ HBS-EP+バッファーを用いた。固定化し

たそれぞれのチャネルの2フローセルのうち1つのフローセルに試料注入前に1×HBS-EP+ Bufferにて1 $\mu\text{g/ml}$ に調製したHuman PD-1 /PDCD1 Protein (PD-1) を流速10 $\mu\text{l/min}$ にて20 μl 注入し、センサーチップ上にPD-1を捕捉させた。また、もう一つのフローセルには、1×HBS-EP+ Bufferを同様に送液し、対照フローセルとした。各抗体を1×HBS-EP+ Bufferを加えて16 nMとなるよう調製後、それぞれ1×HBS-EP+ Bufferを用いて各2倍7段階希釈を行った。流速10 $\mu\text{l/min}$ にて試料溶液を30 μl 注入しレスポンスを測定した。リガンドを捕捉させたフローセルのレスポンスから、対照フローセルのレスポンスを差し引いたうえで、Biacore 8K Evaluation Softwareを用いてカーブフィッティングにより K_D 値を算出した。

[0092] 表面プラズモン共鳴技術を使用したFc受容体結合親和性測定試験

各抗体のFc受容体 (Fc γ RIIB/C (CD32b/c) (Fc γ RIIB) (R&D Systems) 及びFc gamma RIIIA/CD16a, CF (Fc γ RIIIA(V158)) (R&D Systems)) に対する結合親和性をBiacore 8Kを用いて測定した。カルボキシメチルデキストランが金膜に固定されているセンサーチップの8チャネル (16フローセル、1チャネルを2フローセルとする) にAmine Coupling Kit 及びHis Capture Kitを用いてアミンカップリング法により抗His Tag抗体を固定化した。固定化は、流速10 $\mu\text{l/min}$ にてNHS及びEDCを等量混合した活性化溶液を7分間、5 $\mu\text{l/min}$ にて固定化溶液を7分間、10 $\mu\text{l/min}$ にて1 M Ethanolamine hydrochloride -NaOH pH 8.5を7分間送液することにより行った。固定化時の緩衝液は1×HBS-EP+ Bufferを用いた。固定化したそれぞれのチャネルの2フローセルのうち1つのフローセルに試料注入前に1×HBS-EP+ Bufferにて1 $\mu\text{g/ml}$ に調製したFc受容体を流速10 $\mu\text{l/min}$ にて20 μl 注入し、センサーチップ上にFc受容体を捕捉させた。また、もう一つのフローセルには、1×HBS-EP+ Bufferを同様に送液し、対照フローセルとした。各抗体を1×HBS-EP+ Bufferを加えて1 mg/mlとなるよう調製後、それぞれ1×HBS-EP Bufferを用いて各2倍7段階希釈を行った (Fc γ RIIIA(V158)測定時は各4倍7段階希釈) 。流速30 $\mu\text{l/min}$ にて試料溶液を15 μl 注入しレスポンスを測定した。リガンドを捕捉させたフローセ

ルのレスポンスから、対照フローセルのレスポンスを差し引いたうえで、Biacore 8K Evaluation Softwareを用いて平衡値解析により K_D 値を算出した。

[0093] 細胞株を用いた活性評価

抗ヒトPD-1抗体の活性は、ヒトPD-1を発現するT細胞と抗原提示細胞との相互作用によるサイトカイン産生に対する効果として評価した。T細胞として、D011.10 T細胞ハイブリドーマ株（京都大学大学院医学研究科免疫ゲノム医学講座より）に対してCas9（Invitrogen）を用いてマウスPD-1をノックアウトした株、及びこれにヒトPD-1を強制発現させた株を用意した。抗原提示細胞として、IIA1.6 B細胞株（京都大学大学院医学研究科免疫ゲノム医学講座より）に対してマウスPD-L1をノックアウトした株、さらにこれにヒトPD-L1、又はマウスFc γ RIIBを強制発現させた株をそれぞれ用意した。ヒトPD-1アゴニスト活性を評価するためマウス又はヒトFc γ RIIB発現IIA1.6細胞を、アンタゴニスト活性を評価するためヒトPD-L1発現IIA1.6細胞を用いた。また、各Fc受容体依存性を評価するため各種ヒトFc受容体発現IIA1.6細胞を用いた。ヒトPD-1発現D011.10 T細胞ハイブリドーマと各IIA1.6細胞を培地（10%牛胎児血清を含むRPMI1640培地）に懸濁し、D011.10 T細胞ハイブリドーマを 5×10^4 、IIA1.6細胞を 1×10^4 個/ウェル/50 μ lで丸底96ウェルプレートに播種した。これに抗ヒトPD-1抗体を最終濃度5、0.5、0.05、0.005 μ g/mlになるよう50 μ l/ウェルで添加した。その後、抗原としてOVA₃₂₃₋₃₃₉ペプチド（Eurofins）を最終濃度2 μ g/mlになるよう、50 μ l/ウェルで添加した。18時間後、マウスIL-2 DuoSet ELISA（R&D Systems）を用いて培養上清中のIL-2濃度を測定した。

[0094] ヒトPD-1アゴニスト活性評価において、ヒトPD-L1発現IIA1.6細胞を用いた場合に得られるサイトカイン抑制をポジティブコントロールとし、ヒトPD-1を発現させていないD011.10 T細胞ハイブリドーマを用いた場合の結果をネガティブコントロールとした。ヒトPD-1アンタゴニスト活性評価では、アンタゴニスト活性が既知である抗ヒトPD-1抗体（クローン名：EH12.2H7）を用いた。

[0095] フローサイトメーターによるヒトFc受容体発現細胞株に対する親和性測定試験

ヒトFc γ RIIB又はヒトFc γ RIIIAを強制発現させたIIA1.6細胞に各種抗体 5 μ g/ml、50 μ lを加え、4℃にて15分間インキュベートした。その後、細胞を洗浄し、APC標識抗ヒトIgG Fab抗体を用いて4℃にて15分間インキュベートすることで、細胞上に結合した抗体を染色した。再び細胞を洗浄した後、FACS解析により細胞上の結合抗体を検出し、GMFIをFc γ RIIB又はFc γ RIIIAへの親和性として算出した。

[0096] 抗ヒトPD-1抗体の結合特性の解析

ヒトPD-1（野生型）あるいは図2Aの1-8の領域をマウス配列に置換したヒトPD-1置換体の遺伝子とGFPなど蛍光タンパク質の遺伝子とを、IRES配列でつないだベクターにより細胞株（D011.10 T細胞ハイブリドーマやHEK293Tなど）に共発現させた。この細胞株上のPD-1発現量はGFPなどの蛍光タンパク質の発現量と相関している。PD-1/GFP発現細胞に抗ヒトPD-1抗体を結合させ、結合した抗体を別の蛍光色素で標識された二次抗体を用いて検出した。すなわち、PD-1を発現させた細胞を 1×10^5 個ずつV底96ウェルプレートに播種し、細胞ペレットに対し5 μ g/mlに調整した抗ヒトPD-1抗体を50 μ lずつ添加、混合し、4℃で15分間インキュベートした。洗浄後、5 μ g/mlに調整したBV421標識抗マウスIgG抗体あるいはBV421標識抗ヒトIgG抗体を50 μ lずつ添加し、4℃で15分間インキュベートした。洗浄後、200 μ lのバッファーで懸濁し、70 μ mフィルターに通し、フローサイトメーターで蛍光強度を測定した。この時の蛍光強度は、抗ヒトPD-1抗体のヒトPD-1（野生型あるいは置換体）への結合能と言い換えることができる。野生型ヒトPD-1への結合能に比べ、ある領域をマウスPD-1の対応する配列に置換したヒトPD-1置換体への結合能が低下した場合、当該領域をその抗体が結合する領域であると定義した。R143A点変異体や、Mouse PD-1(hu38-48)置換体に対する結合特性も同様に解析した。

[0097] ゲノム編集を用いたヒトPD-1ノックインマウスの作製

5' -GCCAGGGGCTCTGGGCATGT-3' を標的とするgRNA、及びヒトPD-1遺伝子を含むドナーベクターを、Cas9タンパク質 (Invitrogen) とともにC57BL/6Nマウス由来前核期受精卵にmicroinjectionにて導入し、仮親マウスの卵管に移植した。これより得られたマウス (F0) について、indelマウスを選別し、これを野生型マウスと掛け合わせるによりF1マウスを得た。遺伝子導入が確認されたF1マウスをさらに交配させて得たホモ接合型をヒトPD-1ノックインマウスとして実験に用いた。

[0098] チリダニ抽出物 (House dust mite extract、HDM) 誘導性アレルギーモデルによるPD-1アゴニストの評価

予防的投与条件下での実験においては、ヒトPD-1ノックインマウスにHDM (D. Pteronyssinus; Greer) を総タンパク量400 ng (Derp1量換算で10 ng) を腹腔内投与し、同時に抗ヒトPD-1抗体を500 μ g腹腔内投与した (0日目)。抗ヒトPD-1抗体はさらに3日後、7日後、10日後に同量腹腔内投与した。また、治療的投与条件下での実験においては、抗ヒトPD-1抗体の投与は10日後の一度だけ行った。HDM 腹腔内投与7日後より、麻酔下にてHDM総タンパク量25 μ g/25 μ lを経鼻投与した。この経鼻投与は8日間連続で行われ、最終経鼻投与の4時間後にマウスから採血した後に安楽死させ、気管支肺胞洗浄液、肺を回収し、気管支肺胞洗浄液より肺胞内に浸潤した単核球を単離した。肺は酵素処理及び密度勾配遠心により単核球を単離し、FACS 解析によりCD4⁺ T細胞、好酸球 (CD11c-SiglecF⁺) の細胞数などを算出した。また気管支肺胞洗浄液由来単核球、及び肺由来単核球の細胞内サイトカインをFACSにより解析した。HDM特異的なIgEの血中濃度はELISA (mouse serum anti-HDM IgE antibody assay kit; Chondrex) によって測定した。

[0099] 急性移植片対宿主病 (GVHD) モデルによるPD-1アゴニストの評価

BDF1マウス (レシピエント、H-2K^bH-2K^d) にPBSに溶解したシクロホスファミド (富士フイルム和光純薬) を100 mg/kgとなるよう腹腔内投与した (-1日目)。1日後、ヒトPD-1ノックインマウス (ドナー、H-2K^bH-2K^d) の脾臓細胞を回収し、PBSで洗浄後、5x10⁷個/200 μ lとなるようPBSに懸濁した。この細

胞懸濁液をBDF1マウスに尾静脈投与により200 μ l移入した（0日目）。抗ヒトPD-1アゴニスト抗体は0日目より3-4日に1回、500 μ g/マウスとなるよう腹腔内投与した。GVHD症状を評価するため、4、7、11、14日後に体重測定を行い、0日目からの体重減少率を算出した。また、7及び14日後に採血を行い、遠心分離操作により血漿を採取した後、密度勾配遠心によりPBMCを単離した。14日後にマウスを安楽死させ、脾臓及び肝臓を回収し、細胞懸濁液を調製した。これらのフローサイトメーターによる解析、細胞数計測結果から、PBMCや脾臓、又は肝臓におけるドナー細胞（H-2K^b/H-2K^d）率及び細胞数を算出した。血漿中のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）はトランスアミナーゼCII-テストワコー（FULIFILM）、IFN- γ 濃度はマウスIFN- γ ELISA MAX Deluxe（BioLegend）を用いて測定した。

[0100] EAEモデルによるPD-1アゴニストの評価

野生型マウスに完全フロイントアジュバントと混合してエマルジョンにしたMOG₃₅₋₅₅ペプチド（Eurofins）100 μ gずつを背部皮下2箇所免疫し、百日咳毒素（富士フィルム和光純薬）400 ngを尾静脈より投与した。1日後に百日咳毒素 400 ngを再度投与し、13日後に脾臓と腋窩リンパ節から細胞を単離した。CD8⁺ 細胞及びGr-1⁺ 細胞をAutoMACSで取り除き、残った細胞を 1.05×10^7 個ずつ平底12ウェルプレートに播種し、20 μ g/ml MOGペプチド、10 ng/ml IL-23存在下で5日間培養した。培養初日と2日目に、レトロウイルスを用いてヒトPD-1を強制発現させた。培養5日後細胞を回収し、200 μ lにリンパ球中の活性化CD4⁺ T細胞が 1×10^6 個になるようPBSで濃度を調整し、200 μ lずつ野生型マウスに尾静脈より移入した（0日目）。抗ヒトPD-1アゴニスト抗体は細胞移入後0日目より3日に1回、500 μ g/マウスとなるよう腹腔内投与した。また、図8に示したタイミングで、体重測定とスコアリングを行った。スコアは以下のように記録した。0:無症状、0.5:尾先の麻痺、1.0:尾の麻痺、1.5:下肢（片方）の軽い麻痺、2.0:下肢（両方）の軽い麻痺、2.5:下肢（片方）の麻痺、3.0:下肢（両方）の麻痺、3.5:四肢の麻痺、4.0:瀕死、5.0:死亡

[0101] 大腸炎モデルによるPD-1アゴニストの評価

ヒトPD-1ノックインマウスの脾臓及びリンパ節から細胞を調製し、セルソーターによりCD25⁻CD4⁺ 細胞を単離した。この細胞を 5×10^5 個/200 μ lとなるようPBS中に懸濁し、RAG2 ノックアウトマウスに尾静脈投与により200 μ l移入した（0日目）。抗ヒトPD-1アゴニスト抗体は0日目より3-4日に1回、500 μ g/マウスとなるよう腹腔内投与した。週2回体重測定を行い、0日目からの体重減少率を算出した。8週目にマウスを安楽死させ、大腸を回収し、長さを測定した。また、大腸粘膜層固有に浸潤したCD4⁺ T細胞を回収し、細胞内サイトカイン染色後、フローサイトメーターで解析した。

[0102] 慢性GVHD/ループス様モデルによるPD-1アゴニストの評価

BDF1マウス（レシピエント、H-2K^bH-2K^d）にPBSに溶解したシクロホスファミド（富士フイルム和光純薬）を100 mg/kgとなるよう腹腔内投与した（-1日目）。1日後、ヒトPD-1ノックインマウス（ドナー、H-2K^bH-2K^d）の脾臓細胞を回収し、AutoMACSを用いてCD8⁺ 細胞を除去した。その後PBSで洗浄し、 2×10^7 個/200 μ lとなるようPBSに懸濁した。この細胞懸濁液をBDF1マウスに尾静脈投与により200 μ l移入した（0日目）。抗ヒトPD-1アゴニスト抗体は0日目より3-4日に1回、500 μ g/マウスとなるよう腹腔内投与した。ループス様症状を評価するため、1週ごとに11週間採血を行い、血漿中のIL-21又は抗dsDNA抗体濃度をELISA法により測定した。また、7及び14日後にマウスを安楽死させ、脾臓を回収し、細胞懸濁液を調製した。フローサイトメーターにより、これらの、ドナー由来Tfh細胞（CXCR5⁺ICOS⁺H-2K^dCD4⁺）、もしくはレシピエント由来胚中心B細胞（CD95⁺GL7⁺H-2K^dB220⁺）、クラススイッチB細胞（IgD⁻IgM⁻H-2K^dB220⁺）、形質細胞（CD138⁺H-2K^dCD19⁺）について解析した。

[0103] ヒトT細胞/B細胞 混合リンパ球反応（MLR）におけるPD-1アゴニストの評価

健常人PBMCからネガティブセレクションにより単離されたヒトCD4⁺ T細胞（LONZA）及びヒトCD19⁺ B細胞（Precision for medicine）のMLRにおいて、T細胞のアロ抗原への反応に対する抗ヒトPD-1アゴニスト抗体の活性を評価した。具体的には、CFSEにより染色したヒトT細胞（ 2×10^5 個）をB細胞（ 1×10^5 個）

と混合し、200 μ l/ウェルになるよう丸底96ウェルプレートに播種した。6-7日間の培養後、細胞を回収した。この細胞からCD19抗体を用いたネガティブセレクションによりB細胞を除去し、再度同じドナーのB細胞を新たに添加することでT細胞を再刺激した。この再刺激の際、同時に各薬剤を最終濃度5、0.5、0.05、0.005 μ g/mlになるよう添加した。12時間後に培養上清を回収し、ヒトIFN- γ ELISA MAX Deluxe (BioLegend) を用いてIFN- γ 濃度を測定した。

[0104] ADCC活性の評価

標的細胞としてRaji-hPD-1 Cells (InvivoGen) を 1.1×10^6 個/mlになるよう培地に懸濁し、90 μ l/ウェルになるよう丸底96ウェルプレートに播種した。この時同時に、抗ヒトPD-1抗体を最終濃度1000、300、100、30、10、3、1、0.3、0.1、0.03、0.01 ng/mlになるよう20 μ l/ウェルで添加した。1時間培養後、エフェクター細胞としてJurkat-Lucia NFAT-CD16 Cells (InvivoGen) を 2.2×10^6 個/mlになるよう培地に懸濁し、90 μ l/ウェルで添加した。6時間培養後、培養上清20 μ lにQUANTI-Luc溶液 (InvivoGen) 50 μ lを加え、マイクロプレートリーダーで発光強度を測定した。

[0105] ヒトPBMCの抗原応答におけるPD-1アゴニストの評価

凍結健常人PBMC (Precision for medicine) を融解後、 1×10^7 個/2 mlになるよう培地に懸濁し、2 ml/ウェルになるよう12ウェルプレートに播種した。24時間の事前培養後、細胞を回収し、CFSEにより染色後、 3×10^6 個/mlになるよう培地に懸濁し、100 μ l/ウェルになるよう丸底96ウェルプレートに播種した。この細胞に対する抗原として、破傷風毒素 (Merck) を最終濃度1 μ g/mlになるよう50 μ l/ウェルで添加した。また、各薬剤を最終濃度5、0.5、0.05、0.005 μ g/mlになるよう50 μ l/ウェルで添加した。4-5日後、フローサイトメーターによりCFSEを指標としたCD4⁺ T細胞増殖を評価した。また、ヒトIFN- γ ELISA MAX Deluxe (BioLegend) を用いて培養上清中IFN- γ 濃度を測定した。

[0106] ERKリン酸化に対するPD-1アゴニストの評価

ヒトPD-1発現D011.10 T細胞ハイブリドーマとマウスFc γ RIIB発現IIA1.6細胞を培地（10%牛胎児血清を含むRPMI1640培地）に懸濁し、D011.10 T細胞ハイブリドーマを 5×10^4 、IIA1.6細胞を 1×10^4 個/ウェル/50 μ lで丸底96ウェルプレートに播種した。これにコントロールマウス抗体（MOPC-21）もしくは抗ヒトPD-1抗体HM266を最終濃度5 μ g/mlになるよう50 μ l/ウェルで添加した。その後、抗原としてOVA323-339ペプチド（Eurofins）を最終濃度2 μ g/mlになるよう、50 μ l/ウェルで添加した。OVA添加直後（0時間）、もしくは37℃、5% CO₂で2、4、6時間後、細胞を回収した。細胞を4%パラホルムアルデヒドで15分間固定処理し、洗浄後、0.1% Triton X-100で15分間投下処理した。細胞を洗浄後、50%メタノール-PBSに懸濁し、-20℃で一晩静置した。細胞を洗浄後、Alexa488-anti-phospho-p44/42 MAPK (Erk1/2) (Thr202/Tyr204) mAb、PE-anti-D011.10 TCR mAb、APC-anti-B220 mAbにて染色した。染色後の細胞をFACS解析し、D011.10 (D011.10 TCR⁺B220⁻) におけるリン酸化ERK陽性率を算出した。

[0107] T細胞依存性抗体応答によるPD-1アゴニストの評価

ヒトPD-1ノックインマウスにNP-OVA（総タンパク量100 μ g）とアラムアジユバントの共沈降物を腹腔内投与し、同時に抗ヒトPD-1抗体を500 μ g腹腔内投与した（0日目）。抗ヒトPD-1抗体はさらに3日後、7日後に同量腹腔内投与した。NP-OVA投与7日後、10日後に採血を行い、血中の抗原特異的抗体価やIL-21量をELISA法により測定した。ウシ血清アルブミン（BSA）1分子に対してNPが2分子あるいは25分子結合したものに結合する抗体（anti-NP2, anti-NP25）をELISA法により測定し、それぞれ高親和性、低親和性の抗原特異的抗体と定義した。また、抗原免疫10日後に安楽死させ、脾臓を回収し、細胞懸濁液を調製した。フローサイトメーターにより、これらのTfh細胞（CXCR5⁺ICOS⁺CD4⁺）、胚中心B細胞（CD95⁺GL7⁺B220⁺）、クラススイッチB細胞（IgD⁻IgM⁻B220⁺）、形質細胞（CD138⁺B220⁻）について解析した。

[0108] 活性化ヒトT細胞あるいはヒトTfh様細胞とTHP-1細胞の共培養系におけるPD-1アゴニストの評価

活性化ヒトT細胞は以下のように調製した。健常人PBMCからネガティブセクションにより単離されたヒトCD4⁺ T細胞 (LONZA) を 1×10^6 cells/mlに調製し、抗CD3抗体 (3 μ g/ml) を固相化した24ウェルプレートに1 ml/ウェルで播種し、3日間刺激した。ヒトTfh様細胞は以下のように調製した。セルソーターを用いて、ヒトCD4⁺ T細胞よりナイーブT細胞 (CD45RA⁺CXCR5⁺CD11c⁻) 画分をソーティングし、 1×10^6 個/mlに調製した。この細胞1 mlあたり、洗浄済みDynabeads Human T-activator CD3/28 (Thermo Fisher) 25 μ lを添加し、細胞・ビーズ混合液を24ウェルプレートに1 ml/ウェルで播種した。翌日、ビーズで刺激していた細胞を回収し、ビーズを除去後、 5×10^5 個/mlに調製し、抗CD3抗体 (5 μ g/ml) を固相化した平底96ウェルプレートに100 μ l/ウェルで播種した。その後、Human IL-23 25 ng/ml、Human TGF β 5 ng/ml、Human IL-12 1 ng/ml、anti-human CD28 1 μ g/mlとなるよう添加し、200 μ l/wellとした後、37°C、5% CO₂で48-72時間培養した。培養後の細胞をFACSで解析し、50%以上がTfh様細胞 (CXCR5⁺ICOS⁺PD-1⁺) となったことを確認した。THP-1細胞株 (親株、もしくはヒトFc γ RIIB過剰発現株) を 1×10^7 個/mlとなるよう、500 μ g/mlのマイトマイシンC希釈液で懸濁し、2時間、37°C処理した後、培養培地で3回洗浄した。調製した活性化ヒトT細胞あるいはヒトTfh様細胞を 5×10^4 個/ウェル、THP-1細胞を 2.5×10^4 個/ウェルとなるよう丸底96ウェルプレートに播種した。さらに刺激剤としてCytoStim (Miltenyi Biotec) 0.2 μ l/ウェル及び各種薬剤を終濃度5-5000 ng/mlとなるよう添加し、37°C、5% CO₂で18時間培養した。培養後、上清を回収し、ヒトIFN- γ ELISA MAX Deluxe (BioLegend) やHuman IL-21 DuoSet ELISA (R&D) を用いてサイトカイン濃度を測定した。

[0109] 自己免疫疾患患者由来末梢血単核球細胞 (PBMC) の自己抗原応答におけるPD-1アゴニストの評価

RA、SLE患者PBMC (Precision for medicine, STEMCELL Technologies) を融解後、 1×10^7 個/2 mlになるよう培地に懸濁し、2 ml/ウェルになるよう12ウェルプレートに播種した。16~24時間の事前培養後、細胞を回収し、CFSEによ

り染色後、 3×10^6 個/mlになるよう培地に懸濁し、 $100 \mu\text{l}$ /ウェルになるよう丸底96ウェルプレートに播種した。この細胞に対する抗原として、RA患者PBMCにはシトルリン化フィブリノーゲン (Cayman) を、SLE患者PBMCにはSm抗原 (AROTEC DIAGNOSTICS) をそれぞれ最終濃度 $10 \mu\text{g/ml}$ 、 $5 \mu\text{g/ml}$ になるよう $50 \mu\text{l}$ /ウェルで添加した。また、各薬剤を最終濃度5、0.5、0.05、0.005 $\mu\text{g/ml}$ になるよう $50 \mu\text{l}$ /ウェルで添加した。6-7日後、フローサイトメーターによりCFSEを指標とした CD4^+ T細胞増殖を評価した。また、ヒトIFN- γ ELISA M AX Deluxe (BioLegend) を用いて培養上清中IFN- γ 濃度を測定した。

[0110] Results and Discussion

PD-1アゴニスト活性により、T細胞の活性を抑制すると主張されているPD-1抗体は存在する。(Ref. 1) しかし、そのPD-1抗体は本当にPD-1を刺激できるかどうかは証明されていない。先行研究は、T細胞を固相化した抗 $\text{CD3}\epsilon$ 抗体などで刺激した際に、同じく固相化した抗PD-1抗体が活性化を抑制したという、人工的な試験系の結果からアゴニスト活性を論じている。しかし、このような人工的な条件は生体内でのT細胞活性化を正確に再現したとは言えない。遊離状態の抗PD-1抗体を投与した際に、生体内のT細胞が抗原提示細胞との相互作用を介して活性化するプロセスを抑制できるかどうかとなると、これは別な問題となる。

[0111] 生理的条件下で作動する抗ヒトPD-1アゴニスト抗体を見出すためには、T細胞と抗原提示細胞の相互作用、及び抗原特異的なT細胞活性化条件を再現する評価系が理想的である。また、その作用の特徴解析のためには、条件加工が容易な試験系が有用である。樹立済みの細胞株であるD011.10 T細胞ハイブリドーマと抗原提示細胞としてのIIA1.6細胞株との組み合わせは、抗原特異的なT細胞の活性化や、効率的かつ再現性のある作用機序解析を可能とする、有用なプラットフォームとなった(図1)。D011.10 T細胞ハイブリドーマは、オボアルブミン由来のペプチド($\text{OVA}_{323-339}$)を認識するMHC class II(I-A^d)拘束性のT細胞レセプターを発現するD011.10マウスの CD4^+ T細胞から作られた、T細胞ハイブリドーマの細胞株である。D011.10 T細胞ハイブリドーマは、B細

胞リンパ腫細胞株であるIIA1.6細胞に発現するMHC class II(I-A^d)に提示された抗原ペプチドに反応してIL-2を産生する(図1A)。この細胞の組み合わせでは抗原特異的T細胞活性化を誘導可能であるため、この試験系は非特異的なT細胞活性化を促す実験系では得られない生理的な活性化機構を再現するという点においてアドバンテージを有する。さらに、遺伝子のノックアウト、強制発現など条件加工が容易である。

[0112] ヒトPD-1を発現するD011.10 T細胞ハイブリドーマは、PD-L1を発現するIIA1.6細胞による抗原刺激を受けたときにIL-2産生量を明確に減少させ、この変化はPD-1依存的な反応であることも確認された(図1B)。細胞膜上に発現したPD-1、PD-L1は膜タンパク質本来の立体構造を取っていると考えられ、この点も可溶化融合タンパクを利用した人工的な実験システムに対するアドバンテージである。実際に、この実験系にすでにブロッキング抗体として確立されている抗ヒトPD-1抗体(EH12.2H7)を加えたところ、PD-L1の作用によって減少したIL-2を回復させ、この実験システムはブロッキング抗体を確実に検出できていることが示された(図1C)。本発明者らは、細胞同士の相互作用を利用したこの実験系が、PD-1を介したT細胞抑制作用を観察するために適した組み合わせであると判断し、抗ヒトPD-1抗体のPD-1アゴニスト活性と結合特性との特徴付けや、アゴニスト活性発揮に必要な条件探索を実施することとした。

[0113] 生物学的に機能的な抗ヒトPD-1抗体を見出し、特徴付けるために、ヒトPD-1の様々な領域に結合する多数のモノクローナル抗体を作製した。これら抗体を産生するハイブリドーマはヒトPD-1を免疫したマウスから調製した。抗体はヒトPD-1の分子表面を構成する8つの推定領域に対する結合特異性により分類された(図2)。結合特性の解析により、抗体パネルには様々な結合エピートープを有する多数の抗体が含まれていることが確認された。

[0114] 続いて、得られた抗体のアゴニスト活性を評価した。抗PD-1アゴニスト抗体による免疫抑制活性の検出は、PD-L1による抑制が起っていない条件で行われる必要がある。アゴニスト抗体のスクリーニングシステムは、ブロッキン

グ抗体の検出とは異なり、ヒトPD-1を発現させたD011.10 T細胞ハイブリドーマと、PD-L1を欠損させFc γ RIIBを発現させたIIA1.6細胞の組み合わせを用いた。本発明者らはブロッキング抗体検出用とアゴニスト抗体検出用のこれら2種類のシステムを用い、様々な結合エピトープを持つ抗ヒトPD-1抗体パネル及び入手可能な抗ヒトPD-1モノクローナル抗体の活性を評価した。結果、様々な活性強度を持つアゴニスト抗体、及びブロッキング抗体が得られた（図3-5）。これらの活性は、PD-1が存在しない条件では観察されないことを確認している。明確にアゴニスト活性／ブロッキング活性の両方の活性を持つ抗体は見出されなかった。最も強力なアゴニスト抗体の一つであるクローンHM266は、刺激されたD011.10細胞においてT細胞受容体の下流で生じるERKのリン酸化を抑制することができ、T細胞受容体シグナルを遮断できることが示された（図22）。

[0115] これら各抗体の生物活性は結合部位と相関し、アゴニスト抗体とブロッキング抗体の結合部位は明確に区別されることが分かった（図5）。具体的には、アゴニスト抗体はヒトPD-1分子表面の#6領域（配列番号8）、#7領域（配列番号9）又は#8領域（配列番号10）に結合するのに対し、ブロッキング抗体は#1領域（配列番号3）、#2領域（配列番号4）又は#5領域（配列番号7）に結合した。#7領域に結合するアゴニスト抗体が高活性であり、その中にはHM266、HM242、HM297、HM268といったクローンが含まれた。このようなヒトPD-1分子の結合領域とアゴニスト活性との相関関係は、抗ヒトPD-1アゴニスト抗体グループを定義する上で報告されたことはない。

[0116] 本発明の抗ヒトPD-1アゴニスト抗体は、T細胞と抗原提示細胞が相互作用することでT細胞が活性化される試験系で選択されたため、遊離状態の抗ヒトPD-1抗体の添加による免疫抑制活性は、生理的な条件で作用する可能性が高いことが示唆される。さらに、本発明の抗体はPD-1を欠損したT細胞に対して全く活性は呈さず、明確にPD-1依存的な免疫抑制作用を示している。先行例の実験手法のように、抗CD3抗体と抗PD-1抗体を共に固相化して機能評価する場合においては、組み合わせる抗PD-1抗体の影響によって抗CD3抗体の固相化量

が減少することがある。この場合、T細胞の活性化は見かけ上抑制されるが、これは抗CD3抗体による刺激の減少が原因であり、抗PD-1抗体の作用とは無関係の非特異的な現象である。実際に、本発明者らもこのような事例を経験しているが、この種の実験系をPD-1研究に利用する際には抗CD3抗体の固相化量に細心の注意が必要であり、PD-1を欠損したT細胞を用いてPD-1特異的な免疫抑制を確認する必要がある。

[0117] 本発明の抗ヒトPD-1アゴニスト抗体は活性化T細胞を標的としたin vitro免疫抑制活性を示すため、多くの炎症性疾患に対する有効性が期待できる。活性化T細胞は、各種臓器特異的な障害やI型アレルギー疾患に関与することが報告され（Ref. 2）、例えば活性化T細胞由来のサイトカインを中和することにより、これら疾患における炎症反応を減ずることも知られている（Ref. 3）。また、がんの治療のために抗PD-1ブロッキング抗体の投与を受けた患者において、副作用としてT細胞の関与が強い疾患に類似した症状がみられる（Ref. 4）。動物実験において、T細胞依存的な炎症時にPD-1誘導がみられること（Ref. 5）、PD-1ノックアウトや抗PD-1ブロッキング抗体の投与により炎症が増強されること（Ref. 6）から、PD-1は病態時の活性化T細胞の制御に非常に重要であることが知られている。以上より、PD-1を標的とした治療介入は、病態に関与する活性化T細胞を制御し、各種炎症性疾患に幅広い効果を示す有用な治療法となる十分なポテンシャルを有するものと考えられる。そこで、次に本発明者らは複数のマウス炎症モデルにおける抗ヒトPD-1アゴニスト抗体の抗炎症作用を検証した。

[0118] まずチリダニの抗原を吸入させることによって病態を誘導する喘息の動物実験モデルを利用し、アレルギー性喘息に対する効果を検証した。抗ヒトPD-1アゴニスト抗体HM266をヒトPD-1ノックインマウスに予防的に投与した結果、肺胞内への好酸球及びCD4⁺ T細胞の肺胞内への浸潤が抑制され、CD4⁺ T細胞はIL-4、IL-5、IL-13を産生するものが軒並み減少していた（図6、7）。Th2細胞の減少と相関するようにダニ抗原特異的なIgEの血中濃度も大きく減少しており、実際にTh2型免疫が抑制されていることが示された（図7）。さら

に、治療的なセッティング (Therapeutic regimen) でも好酸球及びTh2型のサイトカインを産生するCD4⁺ T細胞の浸潤は有意に抑制された (図 6, 7)。以上の結果は、PD-1アゴニストによるT細胞の抑制が、アレルギー性炎症に対する予防薬及び治療戦略として有用であることを示している。PD-1アゴニスト活性がHM266より弱いJ116の投与によっても同様にダニ抗原刺激による肺胞内への好酸球浸潤が有意に抑制された。J116はIL-5、IL-13産生細胞数を減少させたが、CD4⁺ T細胞浸潤やIL-4産生細胞数を有意に減少させなかった (図 24、25)。HM266はJ116に比べアゴニスト活性が高いため (図 23)、抗炎症作用の違いはアゴニストとしてのポテンシャルを反映していると考えられ、HM266はヒトPD-1の#7領域に結合する抗体群の中でも優れたクローンだといえる。

[0119] 抗ヒトPD-1アゴニスト抗体の抗炎症作用について、多発性硬化症モデル (EAEモデル)、大腸炎モデル、急性GVHDモデル及び慢性GVHD/ループス様モデルなど、T細胞が関与する他の疾患のモデルでさらに評価した。これらの疾患モデルはT細胞移入により誘導され、T細胞移入と同時に抗ヒトPD-1アゴニスト抗体による処置を開始した。その結果、EAEモデルの脳脊髄炎スコアはHM266投与により有意に低下した (図 8)、大腸炎モデルにおいて、HM266は体重減少、大腸長の短縮及び粘膜層固有におけるサイトカイン陽性CD4⁺ 細胞の浸潤を減少させた (図 9、26)。また、急性GVHDモデルにおいて、抗ヒトPD-1アゴニスト抗体は、体重減少、末梢血や臓器中のドナー由来細胞の拡大、血漿中のAST、ALT及びIFN- γ 上昇を顕著に抑制し、急性GVHD症状を強力に抑制した。これらの抗炎症作用は、HM266、HM242、HM268、HM297といった抗ヒトPD-1アゴニスト抗体において一貫していた (図 10、図 27)。また、抗ヒトPD-1アゴニスト抗体は慢性GVHD/ループス様モデルでの自己抗体の誘導及びその産生に関わるTfh細胞や抗体産生B細胞の増加を有意に抑制した (図 8-11、29)。この結果は、抗ヒトPD-1アゴニスト抗体がT細胞依存性抗体産生応答に対する抑制効果を有することを示唆している。

[0120] T細胞が関与する複数の疾患のモデルにおける抗ヒトPD-1アゴニスト抗体の

一貫した抗炎症作用から、本発明の抗体が広範な炎症性疾患に対する治療戦略として有用であることが示唆された。すでに臨床で使用するT細胞由来のサイトカインに対する中和抗体は、効果を持続させるためには継続的な使用が必要となることがある。しかし、抗ヒトPD-1アゴニスト抗体はT細胞の長期抑制を達成しうるため、これら疾患を治癒させることができる可能性がある。具体的には、急性GVHDモデルにて抗ヒトPD-1アゴニスト抗体投与がCD8⁺ T細胞を顕著に抑制したことから、抗PD-1アゴニスト抗体が、主にCD8⁺ T細胞が関与するGVHDや円形脱毛症への治療薬として有効であることが考えられる。また、抗ヒトPD-1アゴニスト抗体は喘息、大腸炎、EAEモデルでCD4⁺ T細胞を抑制したため、抗PD-1アゴニスト抗体は、CD4⁺ T細胞が重要な役割を果たすアレルギー性疾患、大腸炎、多発性硬化症の他、乾癬などへの治療薬にも応用できると考えられる。さらに、ループス様モデルへのPD-1アゴニスト投与により、自己抗体が抑制されたことから、PD-1アゴニストはループス腎炎や関節リウマチなど、自己抗体が関わる疾患の治療薬に応用できると考えられる。

[0121] 本発明者らは、ヒトへの適応を可能にするため、抗ヒトPD-1アゴニスト抗体をヒト化抗体に変換した。元々マウスIgGである7つの抗ヒトPD-1アゴニスト抗体について、Fc領域配列をヒトIgG1-K322Aの配列に置き換えキメラ抗体に変換した。得られたキメラ抗体について、ヒトPD-1を過剰発現させたT細胞株、ヒトFcγRIIBを発現させた抗原提示細胞株を用いてアゴニスト活性を評価した結果、いずれのキメラ抗体もマウス抗体と同等の活性を示した（図12）。7つの抗体のうち物性面で比較的優れた安定性を示した3つの抗体を選択した。次に、これら抗体のFv領域をヒト配列に変換した。それぞれの抗体について、Fv領域を12あるいは15パターンのヒト化配列に改変し、それぞれヒトIgG1-K322A配列の定常領域と組み合わせた。HM242由来の12種はいずれも高いPD-1アゴニスト活性を維持し、物性も優れたものが多かった。HM297由来の15種及びHM268由来の12種に関しては、HM242と同様にヒト化を進めたにも関わらず、それらのいくつかは予想外にもアゴニスト活性や物性プロファイルがヒト化前に比べ劣っていた。その中でも活性・物性共に高水準で維持

した抗体を得ることができ、最終的に4種のヒト化抗体を選択した（図13、表1-3）。

[0122] これらヒト化抗体について、初代ヒトリンパ球における免疫抑制活性を評価した。ヒト末梢血単核球由来のCD4⁺ T細胞を他のヒト由来のB細胞と混合培養し、アロ反応によるT細胞活性化への有効性を評価した。その結果、陽性対象であるCTLA-4-Igは有効性を示した一方、これら4種の抗ヒトPD-1アゴニスト抗体はいずれも有意な抑制活性を示さなかった（図14）。

[0123] この課題を解決すべく、ヒト化抗ヒトPD-1アゴニスト抗体の改変を試みた。アゴニスト抗体の中には、アゴニスト活性を発揮するために抗体のクロスリンクを必要とするものがあり、抗体のクロスリンクの手段としてFc受容体が重要な役割を果たすものも存在する。しかし、抗ヒトPD-1アゴニスト抗体の活性にFc受容体依存的クロスリンクが必要かどうかを論じた例はない。本発明者らの検証によると、Fc受容体非存在下では抗ヒトPD-1アゴニスト抗体はアゴニスト活性を発揮できなかった。これに対し、Fc受容体存在下では抗ヒトPD-1アゴニスト抗体はアゴニスト活性を発揮し、いくつか存在するヒトFc受容体の中で、抗ヒトPD-1アゴニスト抗体の活性発揮に対して最も有効性が高いのがFcγRIIBであった（図15、16）。他にFcγRIIA(H131)やFcγRIIA(R131)によっても免疫抑制活性は誘導できるが、その強度はFcγRIIBに比較して劣っており、FcγRIIIA(F158)やFcγRIIIA(V158)によるアゴニスト活性の誘導はさらに弱かった。予想外なことに、ヒト化抗ヒトPD-1抗体を結合させるためにFcγRIAを発現した抗原提示細胞を用いると、サイトカイン産生が逆に増加する傾向がみられた。

[0124] ヒト化抗ヒトPD-1アゴニスト抗体のアゴニスト活性は抗原提示細胞側に発現するヒトFcγRIIBの発現量に依存して増加する（図16）。すなわち、FcγRIIBを高レベルで発現する抗原提示細胞を用いると高い免疫抑制活性が現れる反面、FcγRIIBの発現が低レベルであればわずかな免疫抑制作用しか観察されなかった。よって、本発明のアゴニスト抗体が、実際のヒトのリンパ球にみられる低レベルのヒトFcγRIIBを介して免疫抑制作用を発揮するには

、ヒトFc γ RIIBの親和性が向上するよう最適化することが考えられた。この課題や課題解決策は、既知抗PD-1アゴニスト抗体が採用している試験系（抗体固相化）では見出すことができなかったものであり、本発明の進歩性を担保する知見である。

[0125] そこで、本発明者らはアゴニスト抗体のヒトFc γ RIIBへの親和性を向上させることを考えた。簡単に述べると、本発明者らは、Fc領域へのアミノ酸変異導入等により、Fc γ RIIB親和性が選択的に向上する組み合わせを見出した。これら改変Fc領域を、抗ヒトPD-1アゴニスト抗体に付加したキメラ抗体を作製した。得られたキメラ抗体はFc γ RIIB低発現条件下でさえも高いアゴニスト活性を示し、更に初代ヒト細胞を用いた評価系においても良好な免疫抑制活性を示した（図17、18、30、35、37）。これらのFc改変を導入したヒト化抗体は、ヒトT細胞の活性化抑制作用においてCTLA-4-Igより強力であることが確認された（図19、38）。この結果は、本発明のFc改変抗ヒトPD-1アゴニスト抗体が、ヒト細胞が生理的に発現するレベルのPD-1及びFc γ RIIBを介して強力な免疫抑制作用を発揮できることを示している。

[0126] また、いくつかのFc領域改変体はFc γ RIIB親和性向上によるPD-1アゴニスト活性向上に加えてFc γ RIIIA親和性も向上し、これに伴いFc γ RIIIAを介したADCC活性が亢進した（図20、31、36、39）。このような抗体は、Fc γ RIIIA親和性が低いものに比べ、ヒトPBMCを抗原で刺激する評価系における高いT細胞抑制作用を示した（図21、32、40）。以上から、抗PD-1アゴニスト抗体の全体的な免疫抑制活性は、PD-1発現細胞を除去するADCC活性の付加によってさらに改善されうる。

[0127] TNF受容体スーパーファミリーなどの細胞表面分子についてはこれまでに、これら細胞表面分子を標的としてFc γ RIIB依存的にアゴニスト活性を発揮する抗体がいくつか知られている（Ref. 7）。これらのアゴニスト抗体はFc γ RIIBに結合し、標的分子間を架橋することで標的分子下流のTRAFs（TNF receptor-associated factors）などを介したシグナル伝達を誘発する（Ref. 8）。一方、PD-1は免疫グロブリンスーパーファミリーに属する分子であり、細

胞内に免疫抑制ドメイン（ITIM/ITSM）を持ち、脱リン酸化酵素SHP-1/2をリクルートし、各種免疫活性化シグナル分子の脱リン酸化を起こすことで免疫抑制を生じる（Ref. 9）。つまり、本件発明に係る抗ヒトPD-1抗体を介したアゴニストシグナル伝達は、その分子種や細胞内シグナル伝達様式の観点で既知アゴニスト抗体によるシグナル伝達とは全く異なるものである。実際、抗PD-1アゴニスト抗体が属する免疫グロブリンスーパーファミリーの分子に対するアゴニスト抗体のFc γ RIIB依存性を報告した例はなく、本発明の抗ヒトPD-1アゴニスト抗体が上記既知抗体と同じ性質を示すことは予想できない。さらに、抗ヒトPD-1抗体のアゴニスト活性は、抗体がヒトPD-1の特定の領域に結合した場合にのみ生じることも予想できるものではない。

[0128] また、前述のTNF受容体スーパーファミリーに対するアゴニスト抗体の一つである抗CD40抗体は臨床試験に進んでいるが、マウスモデルで示された効果ほど明確な薬効は示さなかった（Ref. 10）。この報告では、抗体のFc γ RIIBへの結合を向上させるFc改変がヒトにおける応答を改善すると推測している。しかし、抗PD-1アゴニスト抗体に関しては、そもそもFc γ RIIB依存性を報告した例がなく、抗ヒトPD-1アゴニスト抗体のFc γ RIIBへの高い親和性の必要性は全く知られていない。抗ヒトPD-1アゴニスト抗体のFc γ RIIBへの親和性を向上させるという本発明者らによる新規のアイデアは、ヒトの生理的なFc γ RIIB発現レベルが低いという条件においても本発明の抗体が十分なPD-1アゴニスト活性を発揮し、炎症疾患の免疫抑制治療を実現しうる。さらに、ADCC活性を増強するためのFc改変が、抗ヒトPD-1アゴニスト抗体の免疫抑制作用をさらに強化することもこれまで報告がない。Fc改変によりPD-1アゴニスト活性あるいはそれに加えてADCC活性を強化することは、既存の抗ヒトPD-1抗体に比べて強力な免疫抑制作用を示し、本発明の抗体の進歩性を示すものと考えられる。

[0129]

[表1]

Activity and Property of Humanized HM242

VH	VL	Sample	Productivity (mg/l)	Monomer ratio(%) _Gel filtration	Cell-cell contact assay (ng/ml)	SPR(PD-1) K _D (M)	DSC Tm2 (°C)_Fab	Identical with human sequence(%)
	mouse	HM242- IgG1-K322A	n.d.	78.3	13.7	<5.105E-11	78.9	91%
		1 HM242-A1	352	88.5	13.1	<3.561E-11	82.5	94%
		2 HM242-A2	97	93.4	16.7	<4.080E-11	87.2	95%
A	3	HM242-A3	252	95.1	18.8	<2.172E-11	90.2	96%
	1	HM242-B1	216	91.4	7.15	<4.482E-11	82.2	95%
	2	HM242-B2	91	100.0	8.83	<3.153E-11	85.9	96%
B	3	HM242-B3	141	100.0	20.8	<3.072E-11	87.1	97%
	1	HM242-C1	485	94.5	19.0	<1.786E-11	82.7	95%
	2	HM242-C2	187	73.9	18.1	<2.107E-11	88.3	96%
C	3	HM242-C3	409	96.0	23.7	<1.861E-11	91.8	97%
	1	HM242-D1	485	95.4	24.8	1.03E-10	82.1	95%
	2	HM242-D2	158	86.8	33.3	<6.031E-11	87.7	96%
D	3	HM242-D3	368	95.7	31.5	<4.924E-11	92.4	97%

(n.d. = not determined)

[表2]

Activity and Property of Humanized HM297

VH	VL	Sample	Productivity (mg/l)	Monomer ratio(%) _Gel filtration	Cell-cell contact assay (ng/ml)	SPR(PD-1) K _d (M)	DSC T _m 2 (°C)_ Fab	Identical with human sequence(%)
	mouse	HM297- IgG1-K322A	n.d.	95.7	78.3	4.932E-11	78.21	92%
		4 HM297-E4	311	85.70	100	1.293E-10	80.18	94%
		5 HM297-E5	614	94.12	78.6	5.022E-08	83.35	94%
E	6	HM297-E6	508	94.02	65.4	1.259E-08	84.47	95%
	4	HM297-F4	736	87.84	92.3	2.412E-08	80.82	94%
	5	HM297-F5	555	85.39	98.9	2.349E-09	85.40	95%
F	6	HM297-F6	447	84.72	150	4.825E-09	86.45	96%
	4	HM297-G4	449	84.23	55.4	4.507E-10	80.39	94%
	5	HM297-G5	276	85.78	102	2.319E-10	82.62	95%
G	6	HM297-G6	350	79.17	59.7	1.892E-09	82.61	96%
	4	HM297-H4	740	89.90	185	2.206E-10	80.99	95%
	5	HM297-H5	728	90.72	96.4	5.630E-10	84.98	95%
H	6	HM297-H6	757	86.03	141	1.860E-09	85.71	96%
	4	HM297-I4	686	90.07	65.6	4.844E-09	82.61	95%
	5	HM297-I5	538	90.11	94.9	2.200E-09	86.13	95%
I	6	HM297-I6	558	88.57	137	3.479E-09	86.83	96%

(n.d. = not determined)

[表3]

Activity and Property of Humanized HM268

VH	VL	Sample	Productivity (mg/l)	Monomer ratio(%) _Gel filtration	Cell-cell contact assay (ng/ml)	SPR(PD-1) K _D (M)	DSC Tm2 (°C)_Fab	Identical with human sequence(%)
	mouse	HM268- IgG1-K322A	n.d.	94.9	46.5	<1.694E-12	70.4	91%
		7 HM268-J7	332	100.0	70.9	4.816E-12	80.4	95%
		8 HM268-J8	639	99.1	63.1	<2.837E-12	82.5	96%
J	9	HM268-J9	201	97.3	301	2.524E-11	81.4	97%
	7	HM268-K7	473	76.4	43.7	6.906E-12	80.6	95%
	8	HM268-K8	905	91.8	39.4	<3.062E-12	86.9	96%
K	9	HM268-K9	366	65.3	150	1.511E-10	87.5	97%
	7	HM268-L7	369	98.0	103	2.161E-12	82.0	96%
	8	HM268-L8	701	99.1	98.2	1.291E-12	87.2	96%
L	9	HM268-L9	612	87.1	87.4	1.105E-11	87.1	97%
	7	HM268-M7	401	83.7	149	1.199E-11	82.5	96%
	8	HM268-M8	521	93.0	75.8	3.588E-12	87.4	97%
M	9	HM268-M9	295	66.5	1.43E+03	6.143E-11	88.3	97%

(n.d. = not determined)

Ref. 1

- ・ 特許第6174321号
- ・ WO 2017/058859
- ・ WO 2018/053405
- ・ WO 2018/183459
- ・ 特許第4511943号
- ・ WO 2019/168745
- ・ WO 2018/226580
- ・ WO 2019/156199
- ・ WO 2019/219709
- ・ WO 2020/247648
- ・ Bennett F, Luxenberg D, Ling V, Wang IM, Marquette K, Lowe D, Khan N, Veldman G, Jacobs KA, Valge-Archer VE, Collins M, Carreno BM. Program Death-1 Engagement Upon TCR Activation Has Distinct Effects on Costimulation and Cytokine-Driven Proliferation: Attenuation of ICOS, IL-4, and IL-21, But Not CD28, IL-7, and IL-15 Responses. *J Immunol.* 170:711-718 (2003).

Ref. 2

- ・ Hirahara K, Nakayama T. CD4⁺ T-cell subsets in inflammatory diseases: beyond the Th1/Th2 paradigm. *Int Immunol.* 28:163-171 (2016).
- ・ Noda S, Krueger JG, Guttman-Yassky E. The translational revolution and use of biologics in patients with inflammatory skin diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 135:324-336 (2015).

Ref. 3

- ・ Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork M J, Silverberg JI, Deleuran M, Kataoka Y, Lacour JP, Kingo K, Worm M, Poulin Y, Wollenberg A, Soo Y, Graham NM, Pirozzi G, Akinlade B, Staudinger H, Mastey V, Eckert L, Gadkari A, Stahl N, Yancopoulos GD, Ard

eleanu M; S0L0 1 and S0L0 2 Investigators. Two Phase 3 Trials of Dupi-
lumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 375:2335–234
8 (2016).

· Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K, P-
uig L, Nakagawa H, Spelman L, Sigurgeirsson B, Rivas E, Tsai TF, Wase-
l N, Tying S, Salko T, Hampele I, Notter M, Karpov A, Helou S, Papav-
assilis C; ERASURE Study Group; FIXTURE Study Group. Secukinumab in p-
laque psoriasis—results of two phase 3 trials. *N Engl J Med.* 371:326
–38 (2014).

Ref. 4

· Roskopf S, Jahn-Schmid B, Schmetterer KG, Zlabinger GJ, Steinberge-
r P. PD-1 has a unique capacity to inhibit allergen-specific human CD
4+ T cell responses. *Sci Rep.* 8:13543 (2018).

· Bottlaender L, Amini-Adle M, Maucourt-Boulch D, Robinson P, Thomas L
, Dalle S. Cutaneous adverse events: a predictor of tumour response u-
nder anti-PD-1 therapy for metastatic melanoma, a cohort analysis of
189 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 34:2096–2105 (2020).

Ref. 5

· Liang SC, Latchman YE, Buhlmann JE, Tomczak MF, Horwitz BH, Freeman
GJ, Sharpe AH. Regulation of PD-1, PD-L1, and PD-L2 expression durin-
g normal and autoimmune responses. *Eur J Immunol.* 33:2706–16 (2003).

Ref. 6

· Nishimura H, Nose M, Hiai H, Minato N, Honjo T. Development of lupus-
like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an
ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity.* 11:141–51 (1999).

· Wang J, Yoshida T, Nakaki F, Hiai H, Okazaki T, Honjo T. Establishm-
ent of NOD-Pdcd1/ mice as an efficient animal model of type I diabete-
s. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 102:11823–8 (2005).

· Ansari MJ, Salama AD, Chitnis T, Smith RN, Yagita H, Akiba H, Yamazaki T, Azuma M, Iwai H, Khoury SJ, Auchincloss H Jr, Sayegh MH. The programmed death-1 (PD-1) pathway regulates autoimmune diabetes in non obese diabetic (NOD) mice. *J Exp Med.* 198:63-9 (2003).

· Nishimura H, Okazaki T, Tanaka Y, Nakatani K, Hara M, Matsumori A, Sasayama S, Mizoguchi A, Hiai H, Minato N, Honjo T. Autoimmune dilated cardiomyopathy in PD-1 receptor-deficient mice. *Science.* 291:319-22 (2001).

· Okazaki T, Tanaka Y, Nishio R, Mitsuiye T, Mizoguchi A, Wang J, Ishida M, Hiai H, Matsumori A, Minato N, Honjo T. Autoantibodies against cardiac troponin I are responsible for dilated cardiomyopathy in PD-1-deficient mice. *Nat Med.* 9:1477-83 (2003).

· Okazaki T, Honjo T. Pathogenic roles of cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy. *Trends Mol Med.* 11:322-6 (2005).

· Tsushima F, Iwai H, Otsuki N, Abe M, Hirose S, Yamazaki T, Akiba H, Yagita H, Takahashi Y, Omura K, Okumura K, Azuma M. Preferential contribution of B7-H1 to programmed death-1-mediated regulation of hapten-specific allergic inflammatory responses. *Eur J Immunol.* 33:2773-82 (2003).

· Tanaka R, Ichimura Y, Kubota N, Saito A, Nakamura Y, Ishitsuka Y, Watanabe R, Fujisawa Y, Kanzaki M, Mizuno S, Takahashi S, Fujimoto M, Okiyama N. Activation of CD8 T cells accelerates anti-PD-1 antibody-induced psoriasis-like dermatitis through IL-6. *Commun Biol.* 3:571 (2020).

Ref. 7

· Li F, Ravetch JV. Inhibitory Fcγ receptor engagement drives adjuvant and anti-tumor activities of agonistic CD40 antibodies. *Science.* 333:1030-4 (2011).

· White AL, Chan HT, Roghanian A, French RR, Mockridge CI, Tutt AL, Dixon SV, Ajona D, Verbeek JS, Al-Shamkhani A, Cragg MS, Beers SA, Glennie MJ. Interaction with Fc γ RIIB is critical for the agonistic activity of anti-CD40 monoclonal antibody. *J Immunol.* 187:1754–63 (2011).

· Wilson NS, Yang B, Yang A, Loeser S, Marsters S, Lawrence D, Li Y, Pitti R, Totpal K, Yee S, Ross S, Vernes JM, Lu Y, Adams C, Offringa R, Kelley B, Hymowitz S, Daniel D, Meng G, Ashkenazi A. An Fc γ receptor-dependent mechanism drives antibody-mediated target-receptor signaling in cancer cells. *Cancer Cell.* 19:101–13 (2011).

· Li F, Ravetch JV. Apoptotic and antitumor activity of death receptor antibodies require inhibitory Fc γ receptor engagement. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 109:10966–71 (2012).

Ref. 8

· Elgueta R, Benson MJ, de Vries VC, Wasiuk A, Guo Y, Noelle RJ. Molecular mechanism and function of CD40/CD40L engagement in the immune system. *Immunol Rev.* 229:152–72 (2009).

Ref. 9

· Okazaki T, Maeda A, Nishimura H, Kurosaki T, Honjo T. PD-1 immunoreceptor inhibits B cell receptor-mediated signaling by recruiting src homology 2-domain-containing tyrosine phosphatase 2 to phosphotyrosine. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 98:13866–13871(2001).

· Sheppard KA, Fitz LJ, Lee JM, Benander C, George JA, Wooters J, Qiu Y, Jussif JM, Carter LL, Wood CR, Chaudhary D. PD-1 inhibits T-cell receptor induced phosphorylation of the ZAP70/CD3zeta signalosome and downstream signaling to PKC θ . *FEBS Lett.* 574:37–41 (2004).

· Yokosuka T, Takamatsu M, Kobayashi-Imanishi W, Hashimoto-Tane A, Azuma M, Saito T. Programmed cell death 1 forms negative costimulatory microclusters that directly inhibit T cell receptor signaling by recr

uiting phosphatase SHP2. J Exp Med. 209:1201–1217 (2012).

Ref. 10

· Dahan R, Barnhart BC, Li F, Yamniuk AP, Korman AJ, Ravetch JV. Therapeutic activity of agonistic, human anti-CD40 monoclonal Abs requires selective Fc γ R-engagement. Cancer Cell. 29(6): 820–831 (2016).

本明細書で引用した全ての刊行物、特許および特許出願をそのまま参考として本明細書にとり入れるものとする。

産業上の利用可能性

[0133] 本発明は、炎症性疾患の治療及び/又は予防に利用できる。

配列表フリーテキスト

[0134]

Seq. ID	Seq. name
1	humam PD-1 Amino Acid Sequence
2	mouse PD-1 Amino Acid Sequence
3	epitope / binding Region #1 of humam PD-1
4	epitope / binding Region #2 of humam PD-1
5	epitope / binding Region #3 of humam PD-1
6	epitope / binding Region #4 of humam PD-1
7	epitope / binding Region #5 of humam PD-1
8	epitope / binding Region #6 of humam PD-1
9	epitope / binding Region #7 of humam PD-1
10	epitope / binding Region #8 of humam PD-1
11	human FcγRIIA Amino Acid Sequence
12	human FcγRIIA(H131) Amino Acid Sequence
13	human FcγRIIA(R131) Amino Acid Sequence
14	human FcγRIIB Amino Acid Sequence
15	human FcγRIIA(F158) Amino Acid Sequence
16	human FcγRIIA(V158) Amino Acid Sequence
17	mouse HM242 VH Region Amino Acid Sequence
18	humanized VH ver.A (HM242) Amino Acid Sequence
19	humanized VH ver.B (HM242) Amino Acid Sequence
20	humanized VH ver.C (HM242) Amino Acid Sequence
21	humanized VH ver.D (HM242) Amino Acid Sequence
22	mouse HM297 VH Region Amino Acid Sequence
23	humanized VH ver.E (HM297) Amino Acid Sequence
24	humanized VH ver.F (HM297) Amino Acid Sequence
25	humanized VH ver.G (HM297) Amino Acid Sequence
26	humanized VH ver.H (HM297) Amino Acid Sequence
27	humanized VH ver.I (HM297) Amino Acid Sequence
28	mouse HM268 VH Region Amino Acid Sequence
29	humanized VH ver.J (HM268) Amino Acid Sequence
30	humanized VH ver.K (HM268) Amino Acid Sequence
31	humanized VH ver.L (HM268) Amino Acid Sequence

32	humanized VH ver.M (HM268) Amino Acid Sequence
33	mouse HM266 VH Region Amino Acid Sequence
34	mouse HM242 VL Region Amino Acid Sequence
35	humanized VL ver.1 (HM242) Amino Acid Sequence
36	humanized VL ver.2 (HM242) Amino Acid Sequence
37	humanized VL ver.3 (HM242) Amino Acid Sequence
38	mouse HM297 VL Region Amino Acid Sequence
39	humanized VL ver.4 (HM297) Amino Acid Sequence
40	humanized VL ver.5 (HM297) Amino Acid Sequence
41	humanized VL ver.6 (HM297) Amino Acid Sequence
42	mouse HM268 VL Region Amino Acid Sequence
43	humanized VL ver.7 (HM268) Amino Acid Sequence
44	humanized VL ver.8 (HM268) Amino Acid Sequence
45	humanized VL ver.9 (HM268) Amino Acid Sequence
46	mouse HM266 VL Region Amino Acid Sequence
47	human IgG1 WT Fc Region Amino Acid Sequence
48	human IgG1 Fc_K322A Amino Acid Sequence
49	human IgG1 Fc_G236D/H268D(X2) Amino Acid Sequence
50	human IgG1 Fc_G236D/H268D/K322A(X2-K) Amino Acid Sequence
51	human IgG1 Fc_G236D/H268D/E293A/K322A(X2-KE) Amino Acid Sequence
52	human IgG1 Fc_S236D/S267G/H268D/K322A(X2-KS) Amino Acid Sequence
53	human IgG1 Fc_S239D/H268D(X3) Amino Acid Sequence
54	human IgG1 Fc_S239D/H268D/K322A(X3-K) Amino Acid Sequence
55	human IgG1 Fc_S239D/H268D/E293A/K322A(X3-KE) Amino Acid Sequence
56	human IgG1 Fc_S239D/H268D/K322A/I332E(X3-KI) Amino Acid Sequence
57	human IgG1 Fc_S239D/H268D/L328Y/K322A(X3-KL) Amino Acid Sequence
58	human IgG1 Fc_S239D/S267G/H268D/K322A(X3-KS) Amino Acid Sequence
59	human IgG1 Fc_S239D/S267G/H268D/K322A/I332E(X3-KSI) Amino Acid Sequence
60	human IgG1 Fc_S239D/S267G/H268D/L328Y/K322A(X3-KSL) Amino Acid Sequence
61	human IgG1 Fc_S239D/H268D/L328Y/I332E(X4) Amino Acid Sequence
62	human IgG1 Fc_S239D/H268D/K322A/L328Y/I332E(X4-K) Amino Acid Sequence
63	human IgG1 Fc_S239D/S267G/H268D/K322A/L328Y/I332E(X4-KS) Amino Acid Sequence

64	human IgG4 Fc Amino Acid Sequence
65	human IgG4 Fc_S228P Amino Acid Sequence
66	human IgG4 Fc_S228P/G236D/Q268D(X2-P) Amino Acid Sequence
67	human IgG4 Fc_S228P/S239D/Q268D(X3-P) Amino Acid Sequence
68	human IgG4 Fc_S228P/S239D/Q268D/L328Y/I332E(X4-P) Amino Acid Sequence
69	mouse HM242 Heavy Chain Amino Acid Sequence
70	mouse HM242 Heavy Chain DNA Sequence
71	mouse HM242 Light Chain Amino Acid Sequence
72	mouse HM242 Light Chain DNA Sequence
73	mouse HM266 Heavy Chain Amino Acid Sequence
74	mouse HM266 Heavy Chain DNA Sequence
75	mouse HM266 Light Chain Amino Acid Sequence
76	mouse HM266 Light Chain DNA Sequence
77	mouse HM268 Heavy Chain Amino Acid Sequence
78	mouse HM268 Heavy Chain DNA Sequence
79	mouse HM268 Light Chain Amino Acid Sequence
80	mouse HM268 Light Chain DNA Sequence
81	mouse HM297 Heavy Chain Amino Acid Sequence
82	mouse HM297 Heavy Chain DNA Sequence
83	mouse HM297 Light Chain Amino Acid Sequence
84	mouse HM297 Light Chain DNA Sequence
85	chimeric HM242-IgG1-K322A Heavy Chain Amino Acid Sequence
86	chimeric HM242-IgG1-K322A Heavy Chain DNA Sequence
87	chimeric HM242-IgG1-K322A Light Chain Amino Acid Sequence
88	chimeric HM242-IgG1-K322A Light Chain DNA Sequence
89	chimeric HM266-IgG1-K322A Heavy Chain Amino Acid Sequence
90	chimeric HM266-IgG1-K322A Heavy Chain DNA Sequence
91	chimeric HM266-IgG1-K322A Light Chain Amino Acid Sequence
92	chimeric HM266-IgG1-K322A Light Chain DNA Sequence
93	chimeric HM268-IgG1-K322A Heavy Chain Amino Acid Sequence
94	chimeric HM268-IgG1-K322A Heavy Chain DNA Sequence
95	chimeric HM268-IgG1-K322A Light Chain Amino Acid Sequence

96	chimeric HM268-IgG1-K322A Light Chain DNA Sequence
97	chimeric HM297-IgG1-K322A Heavy Chain Amino Acid Sequence
98	chimeric HM297-IgG1-K322A Heavy Chain DNA Sequence
99	chimeric HM297-IgG1-K322A Light Chain Amino Acid Sequence
100	chimeric HM297-IgG1-K322A Light Chain DNA Sequence
101	chimeric HM624-IgG1-K322A Heavy Chain Amino Acid Sequence
102	chimeric HM624-IgG1-K322A Heavy Chain DNA Sequence
103	chimeric HM624-IgG1-K322A Light Chain Amino Acid Sequence
104	chimeric HM624-IgG1-K322A Light Chain DNA Sequence
105	chimeric HM647-IgG1-K322A Heavy Chain Amino Acid Sequence
106	chimeric HM647-IgG1-K322A Heavy Chain DNA Sequence
107	chimeric HM647-IgG1-K322A Light Chain Amino Acid Sequence
108	chimeric HM647-IgG1-K322A Light Chain DNA Sequence
109	chimeric HM698-IgG1-K322A Heavy Chain Amino Acid Sequence
110	chimeric HM698-IgG1-K322A Heavy Chain DNA Sequence
111	chimeric HM698-IgG1-K322A Light Chain Amino Acid Sequence
112	chimeric HM698-IgG1-K322A Light Chain DNA Sequence
113	chimeric HM266-X2 Heavy Chain Amino Acid Sequence
114	chimeric HM266-X2 Heavy Chain DNA Sequence
115	chimeric HM266-X2 Light Chain Amino Acid Sequence
116	chimeric HM266-X2 Light Chain DNA Sequence
117	chimeric HM266-X2-K Heavy Chain Amino Acid Sequence
118	chimeric HM266-X2-K Heavy Chain DNA Sequence
119	chimeric HM266-X2-K Light Chain Amino Acid Sequence
120	chimeric HM266-X2-K Light Chain DNA Sequence
121	chimeric HM266-X2-KE Heavy Chain Amino Acid Sequence
122	chimeric HM266-X2-KE Heavy Chain DNA Sequence
123	chimeric HM266-X2-KE Light Chain Amino Acid Sequence
124	chimeric HM266-X2-KE Light Chain DNA Sequence
125	chimeric HM266-X2-KS Heavy Chain Amino Acid Sequence
126	chimeric HM266-X2-KS Heavy Chain DNA Sequence
127	chimeric HM266-X2-KS Light Chain Amino Acid Sequence

128	chimeric HM266-X2-KS Light Chain DNA Sequence
129	chimeric HM266-X3 Heavy Chain Amino Acid Sequence
130	chimeric HM266-X3 Heavy Chain DNA Sequence
131	chimeric HM266-X3 Light Chain Amino Acid Sequence
132	chimeric HM266-X3 Light Chain DNA Sequence
133	chimeric HM266-X3-K Heavy Chain Amino Acid Sequence
134	chimeric HM266-X3-K Heavy Chain DNA Sequence
135	chimeric HM266-X3-K Light Chain Amino Acid Sequence
136	chimeric HM266-X3-K Light Chain DNA Sequence
137	chimeric HM266-X3-KE Heavy Chain Amino Acid Sequence
138	chimeric HM266-X3-KE Heavy Chain DNA Sequence
139	chimeric HM266-X3-KE Light Chain Amino Acid Sequence
140	chimeric HM266-X3-KE Light Chain DNA Sequence
141	chimeric HM266-X3-KS Heavy Chain Amino Acid Sequence
142	chimeric HM266-X3-KS Heavy Chain DNA Sequence
143	chimeric HM266-X3-KS Light Chain Amino Acid Sequence
144	chimeric HM266-X3-KS Light Chain DNA Sequence
145	chimeric HM266-X4 Heavy Chain Amino Acid Sequence
146	chimeric HM266-X4 Heavy Chain DNA Sequence
147	chimeric HM266-X4 Light Chain Amino Acid Sequence
148	chimeric HM266-X4 Light Chain DNA Sequence
149	chimeric HM266-X4-K Heavy Chain Amino Acid Sequence
150	chimeric HM266-X4-K Heavy Chain DNA Sequence
151	chimeric HM266-X4-K Light Chain Amino Acid Sequence
152	chimeric HM266-X4-K Light Chain DNA Sequence
153	chimeric HM266-IgG4-S228P Heavy Chain Amino Acid Sequence
154	chimeric HM266-IgG4-S228P Heavy Chain DNA Sequence
155	chimeric HM266-IgG4-S228P Light Chain Amino Acid Sequence
156	chimeric HM266-IgG4-S228P Light Chain DNA Sequence
157	chimeric HM266-X2-P Heavy Chain Amino Acid Sequence
158	chimeric HM266-X2-P Heavy Chain DNA Sequence
159	chimeric HM266-X2-P Light Chain Amino Acid Sequence

160	chimeric HM266-X2-P Light Chain DNA Sequence
161	chimeric HM266-X3-P Heavy Chain Amino Acid Sequence
162	chimeric HM266-X3-P Heavy Chain DNA Sequence
163	chimeric HM266-X3-P Light Chain Amino Acid Sequence
164	chimeric HM266-X3-P Light Chain DNA Sequence
165	chimeric HM266-X4-P Heavy Chain Amino Acid Sequence
166	chimeric HM266-X4-P Heavy Chain DNA Sequence
167	chimeric HM266-X4-P Light Chain Amino Acid Sequence
168	chimeric HM266-X4-P Light Chain DNA Sequence
169	humanized HM242-C3-IgG1-K322A Heavy Chain Amino Acid Sequence
170	humanized HM242-C3-IgG1-K322A Heavy Chain DNA Sequence
171	humanized HM242-C3-IgG1-K322A Light Chain Amino Acid Sequence
172	humanized HM242-C3-IgG1-K322A Light Chain DNA Sequence
173	humanized HM242-D3-IgG1-K322A Heavy Chain Amino Acid Sequence
174	humanized HM242-D3-IgG1-K322A Heavy Chain DNA Sequence
175	humanized HM242-D3-IgG1-K322A Light Chain Amino Acid Sequence
176	humanized HM242-D3-IgG1-K322A Light Chain DNA Sequence
177	humanized HM268-K8-IgG1-K322A Heavy Chain Amino Acid Sequence
178	humanized HM268-K8-IgG1-K322A Heavy Chain DNA Sequence
179	humanized HM268-K8-IgG1-K322A Light Chain Amino Acid Sequence
180	humanized HM268-K8-IgG1-K322A Light Chain DNA Sequence
181	humanized HM297-H5-IgG1-K322A Heavy Chain Amino Acid Sequence
182	humanized HM297-H5-IgG1-K322A Heavy Chain DNA Sequence
183	humanized HM297-H5-IgG1-K322A Light Chain Amino Acid Sequence
184	humanized HM297-H5-IgG1-K322A Light Chain DNA Sequence
185	humanized HM242-C3-X2-K Heavy Chain Amino Acid Sequence
186	humanized HM242-C3-X2-K Heavy Chain DNA Sequence
187	humanized HM242-C3-X2-K Light Chain Amino Acid Sequence
188	humanized HM242-C3-X2-K Light Chain DNA Sequence
189	humanized HM242-C3-X3-K Heavy Chain Amino Acid Sequence
190	humanized HM242-C3-X3-K Heavy Chain DNA Sequence
191	humanized HM242-C3-X3-K Light Chain Amino Acid Sequence

192	humanized HM242-C3-X3-K Light Chain DNA Sequence
193	humanized HM242-C3-X3-KE Heavy Chain Amino Acid Sequence
194	humanized HM242-C3-X3-KE Heavy Chain DNA Sequence
195	humanized HM242-C3-X3-KE Light Chain Amino Acid Sequence
196	humanized HM242-C3-X3-KE Light Chain DNA Sequence
197	humanized HM242-C3-X3-KI Heavy Chain Amino Acid Sequence
198	humanized HM242-C3-X3-KI Heavy Chain DNA Sequence
199	humanized HM242-C3-X3-KI Light Chain Amino Acid Sequence
200	humanized HM242-C3-X3-KI Light Chain DNA Sequence
201	humanized HM242-C3-X3-KL Heavy Chain Amino Acid Sequence
202	humanized HM242-C3-X3-KL Heavy Chain DNA Sequence
203	humanized HM242-C3-X3-KL Light Chain Amino Acid Sequence
204	humanized HM242-C3-X3-KL Light Chain DNA Sequence
205	humanized HM242-C3-X3-KS Heavy Chain Amino Acid Sequence
206	humanized HM242-C3-X3-KS Heavy Chain DNA Sequence
207	humanized HM242-C3-X3-KS Light Chain Amino Acid Sequence
208	humanized HM242-C3-X3-KS Light Chain DNA Sequence
209	humanized HM242-C3-X3-KSI Heavy Chain Amino Acid Sequence
210	humanized HM242-C3-X3-KSI Heavy Chain DNA Sequence
211	humanized HM242-C3-X3-KSI Light Chain Amino Acid Sequence
212	humanized HM242-C3-X3-KSI Light Chain DNA Sequence
213	humanized HM242-C3-X3-KSL Heavy Chain Amino Acid Sequence
214	humanized HM242-C3-X3-KSL Heavy Chain DNA Sequence
215	humanized HM242-C3-X3-KSL Light Chain Amino Acid Sequence
216	humanized HM242-C3-X3-KSL Light Chain DNA Sequence
217	humanized HM242-C3-X4-K Heavy Chain Amino Acid Sequence
218	humanized HM242-C3-X4-K Heavy Chain DNA Sequence
219	humanized HM242-C3-X4-K Light Chain Amino Acid Sequence
220	humanized HM242-C3-X4-K Light Chain DNA Sequence
221	humanized HM242-C3-X4-KS Heavy Chain Amino Acid Sequence
222	humanized HM242-C3-X4-KS Heavy Chain DNA Sequence
223	humanized HM242-C3-X4-KS Light Chain Amino Acid Sequence

224	humanized HM242-C3-X4-KS Light Chain DNA Sequence
225	humanized HM242-D3-X2-K Heavy Chain Amino Acid Sequence
226	humanized HM242-D3-X2-K Heavy Chain DNA Sequence
227	humanized HM242-D3-X2-K Light Chain Amino Acid Sequence
228	humanized HM242-D3-X2-K Light Chain DNA Sequence
229	humanized HM242-D3-X3-K Heavy Chain Amino Acid Sequence
230	humanized HM242-D3-X3-K Heavy Chain DNA Sequence
231	humanized HM242-D3-X3-K Light Chain Amino Acid Sequence
232	humanized HM242-D3-X3-K Light Chain DNA Sequence
233	humanized HM242-D3-X3-KE Heavy Chain Amino Acid Sequence
234	humanized HM242-D3-X3-KE Heavy Chain DNA Sequence
235	humanized HM242-D3-X3-KE Light Chain Amino Acid Sequence
236	humanized HM242-D3-X3-KE Light Chain DNA Sequence
237	humanized HM242-D3-X3-KI Heavy Chain Amino Acid Sequence
238	humanized HM242-D3-X3-KI Heavy Chain DNA Sequence
239	humanized HM242-D3-X3-KI Light Chain Amino Acid Sequence
240	humanized HM242-D3-X3-KI Light Chain DNA Sequence
241	humanized HM242-D3-X3-KL Heavy Chain Amino Acid Sequence
242	humanized HM242-D3-X3-KL Heavy Chain DNA Sequence
243	humanized HM242-D3-X3-KL Light Chain Amino Acid Sequence
244	humanized HM242-D3-X3-KL Light Chain DNA Sequence
245	humanized HM242-D3-X3-KS Heavy Chain Amino Acid Sequence
246	humanized HM242-D3-X3-KS Heavy Chain DNA Sequence
247	humanized HM242-D3-X3-KS Light Chain Amino Acid Sequence
248	humanized HM242-D3-X3-KS Light Chain DNA Sequence
249	humanized HM242-D3-X3-KSI Heavy Chain Amino Acid Sequence
250	humanized HM242-D3-X3-KSI Heavy Chain DNA Sequence
251	humanized HM242-D3-X3-KSI Light Chain Amino Acid Sequence
252	humanized HM242-D3-X3-KSI Light Chain DNA Sequence
253	humanized HM242-D3-X3-KSL Heavy Chain Amino Acid Sequence
254	humanized HM242-D3-X3-KSL Heavy Chain DNA Sequence
255	humanized HM242-D3-X3-KSL Light Chain Amino Acid Sequence

256	humanized HM242-D3-X3-KSL Light Chain DNA Sequence
257	humanized HM242-D3-X4-K Heavy Chain Amino Acid Sequence
258	humanized HM242-D3-X4-K Heavy Chain DNA Sequence
259	humanized HM242-D3-X4-K Light Chain Amino Acid Sequence
260	humanized HM242-D3-X4-K Light Chain DNA Sequence
261	humanized HM242-D3-X4-KS Heavy Chain Amino Acid Sequence
262	humanized HM242-D3-X4-KS Heavy Chain DNA Sequence
263	humanized HM242-D3-X4-KS Light Chain Amino Acid Sequence
264	humanized HM242-D3-X4-KS Light Chain DNA Sequence
265	humanized HM268-K8-X2-K Heavy Chain Amino Acid Sequence
266	humanized HM268-K8-X2-K Heavy Chain DNA Sequence
267	humanized HM268-K8-X2-K Light Chain Amino Acid Sequence
268	humanized HM268-K8-X2-K Light Chain DNA Sequence
269	humanized HM268-K8-X3-K Heavy Chain Amino Acid Sequence
270	humanized HM268-K8-X3-K Heavy Chain DNA Sequence
271	humanized HM268-K8-X3-K Light Chain Amino Acid Sequence
272	humanized HM268-K8-X3-K Light Chain DNA Sequence
273	humanized HM268-K8-X3-KE Heavy Chain Amino Acid Sequence
274	humanized HM268-K8-X3-KE Heavy Chain DNA Sequence
275	humanized HM268-K8-X3-KE Light Chain Amino Acid Sequence
276	humanized HM268-K8-X3-KE Light Chain DNA Sequence
277	humanized HM268-K8-X3-KI Heavy Chain Amino Acid Sequence
278	humanized HM268-K8-X3-KI Heavy Chain DNA Sequence
279	humanized HM268-K8-X3-KI Light Chain Amino Acid Sequence
280	humanized HM268-K8-X3-KI Light Chain DNA Sequence
281	humanized HM268-K8-X3-KL Heavy Chain Amino Acid Sequence
282	humanized HM268-K8-X3-KL Heavy Chain DNA Sequence
283	humanized HM268-K8-X3-KL Light Chain Amino Acid Sequence
284	humanized HM268-K8-X3-KL Light Chain DNA Sequence
285	humanized HM268-K8-X3-KS Heavy Chain Amino Acid Sequence
286	humanized HM268-K8-X3-KS Heavy Chain DNA Sequence
287	humanized HM268-K8-X3-KS Light Chain Amino Acid Sequence

288	humanized HM268-K8-X3-KS Light Chain DNA Sequence
289	humanized HM268-K8-X3-KSI Heavy Chain Amino Acid Sequence
290	humanized HM268-K8-X3-KSI Heavy Chain DNA Sequence
291	humanized HM268-K8-X3-KSI Light Chain Amino Acid Sequence
292	humanized HM268-K8-X3-KSI Light Chain DNA Sequence
293	humanized HM268-K8-X3-KSL Heavy Chain Amino Acid Sequence
294	humanized HM268-K8-X3-KSL Heavy Chain DNA Sequence
295	humanized HM268-K8-X3-KSL Light Chain Amino Acid Sequence
296	humanized HM268-K8-X3-KSL Light Chain DNA Sequence
297	humanized HM268-K8-X4-K Heavy Chain Amino Acid Sequence
298	humanized HM268-K8-X4-K Heavy Chain DNA Sequence
299	humanized HM268-K8-X4-K Light Chain Amino Acid Sequence
300	humanized HM268-K8-X4-K Light Chain DNA Sequence
301	humanized HM268-K8-X4-KS Heavy Chain Amino Acid Sequence
302	humanized HM268-K8-X4-KS Heavy Chain DNA Sequence
303	humanized HM268-K8-X4-KS Light Chain Amino Acid Sequence
304	humanized HM268-K8-X4-KS Light Chain DNA Sequence
305	humanized HM297-H5-X2-K Heavy Chain Amino Acid Sequence
306	humanized HM297-H5-X2-K Heavy Chain DNA Sequence
307	humanized HM297-H5-X2-K Light Chain Amino Acid Sequence
308	humanized HM297-H5-X2-K Light Chain DNA Sequence
309	humanized HM297-H5-X3-KS Heavy Chain Amino Acid Sequence
310	humanized HM297-H5-X3-KS Heavy Chain DNA Sequence
311	humanized HM297-H5-X3-KS Light Chain Amino Acid Sequence
312	humanized HM297-H5-X3-KS Light Chain DNA Sequence
313	humanized HM297-H5-X4-K Heavy Chain Amino Acid Sequence
314	humanized HM297-H5-X4-K Heavy Chain DNA Sequence
315	humanized HM297-H5-X4-K Light Chain Amino Acid Sequence
316	humanized HM297-H5-X4-K Light Chain DNA Sequence
317	humanized HM297-H5-X3-K Heavy Chain Amino Acid Sequence
318	humanized HM297-H5-X3-K Heavy Chain DNA Sequence
319	humanized HM297-H5-X3-K Light Chain Amino Acid Sequence

320	humanized HM297-H5-X3-K Light Chain DNA Sequence
321	humanized HM297-H5-X3-KSL Heavy Chain Amino Acid Sequence
322	humanized HM297-H5-X3-KSL Heavy Chain DNA Sequence
323	humanized HM297-H5-X3-KSL Light Chain Amino Acid Sequence
324	humanized HM297-H5-X3-KSL Light Chain DNA Sequence
325	humanized HM297-H5-X3-KSI Heavy Chain Amino Acid Sequence
326	humanized HM297-H5-X3-KSI Heavy Chain DNA Sequence
327	humanized HM297-H5-X3-KSI Light Chain Amino Acid Sequence
328	humanized HM297-H5-X3-KSI Light Chain DNA Sequence
329	humanized HM297-H5-X3-KL Heavy Chain Amino Acid Sequence
330	humanized HM297-H5-X3-KL Heavy Chain DNA Sequence
331	humanized HM297-H5-X3-KL Light Chain Amino Acid Sequence
332	humanized HM297-H5-X3-KL Light Chain DNA Sequence
333	humanized HM297-H5-X3-KI Heavy Chain Amino Acid Sequence
334	humanized HM297-H5-X3-KI Heavy Chain DNA Sequence
335	humanized HM297-H5-X3-KI Light Chain Amino Acid Sequence
336	humanized HM297-H5-X3-KI Light Chain DNA Sequence
337	humanized HM297-H5-X4-KS Heavy Chain Amino Acid Sequence
338	humanized HM297-H5-X4-KS Heavy Chain DNA Sequence
339	humanized HM297-H5-X4-KS Light Chain Amino Acid Sequence
340	humanized HM297-H5-X4-KS Light Chain DNA Sequence
341	humanized HM297-H5-X3-KE Heavy Chain Amino Acid Sequence
342	humanized HM297-H5-X3-KE Heavy Chain DNA Sequence
343	humanized HM297-H5-X3-KE Light Chain Amino Acid Sequence
344	humanized HM297-H5-X3-KE Light Chain DNA Sequence
345	HM242-CDR-H1 Amino Acid Sequence (Kabat)
346	HM242-CDR-H2 Amino Acid Sequence (Kabat)
347	HM242-CDR-H3 Amino Acid Sequence (Kabat)
348	HM242-CDR-L1 Amino Acid Sequence (Kabat)
349	HM242-CDR-L2 Amino Acid Sequence (Kabat)
350	HM242-CDR-L3 Amino Acid Sequence (Kabat)
351	HM266-CDR-H1 Amino Acid Sequence (Kabat)

352	HM266-CDR-H2 Amino Acid Sequence (Kabat)
353	HM266-CDR-H3 Amino Acid Sequence (Kabat)
354	HM266-CDR-L1 Amino Acid Sequence (Kabat)
355	HM266-CDR-L2 Amino Acid Sequence (Kabat)
356	HM266-CDR-L3 Amino Acid Sequence (Kabat)
357	HM268-CDR-H1 Amino Acid Sequence (Kabat)
358	HM268-CDR-H2 Amino Acid Sequence (Kabat)
359	HM268-CDR-H3 Amino Acid Sequence (Kabat)
360	HM268-CDR-L1 Amino Acid Sequence (Kabat)
361	HM268-CDR-L2 Amino Acid Sequence (Kabat)
362	HM268-CDR-L3 Amino Acid Sequence (Kabat)
363	HM297-CDR-H1 Amino Acid Sequence (Kabat)
364	HM297-CDR-H2 Amino Acid Sequence (Kabat)
365	HM297-CDR-H3 Amino Acid Sequence (Kabat)
366	HM297-CDR-L1 Amino Acid Sequence (Kabat)
367	HM297-CDR-L2 Amino Acid Sequence (Kabat)
368	HM297-CDR-L3 Amino Acid Sequence (Kabat)
369	HM242-CDR-H1 Amino Acid Sequence (Chothia)
370	HM242-CDR-H2 Amino Acid Sequence (Chothia)
371	HM242-CDR-H3 Amino Acid Sequence (Chothia)
372	HM242-CDR-L1 Amino Acid Sequence (Chothia)
373	HM242-CDR-L2 Amino Acid Sequence (Chothia)
374	HM242-CDR-L3 Amino Acid Sequence (Chothia)
375	HM266-CDR-H1 Amino Acid Sequence (Chothia)
376	HM266-CDR-H2 Amino Acid Sequence (Chothia)
377	HM266-CDR-H3 Amino Acid Sequence (Chothia)
378	HM266-CDR-L1 Amino Acid Sequence (Chothia)
379	HM266-CDR-L2 Amino Acid Sequence (Chothia)
380	HM266-CDR-L3 Amino Acid Sequence (Chothia)
381	HM268-CDR-H1 Amino Acid Sequence (Chothia)
382	HM268-CDR-H2 Amino Acid Sequence (Chothia)
383	HM268-CDR-H3 Amino Acid Sequence (Chothia)

384	HM268-CDR-L1 Amino Acid Sequence (Chothia)
385	HM268-CDR-L2 Amino Acid Sequence (Chothia)
386	HM268-CDR-L3 Amino Acid Sequence (Chothia)
387	HM297-CDR-H1 Amino Acid Sequence (Chothia)
388	HM297-CDR-H2 Amino Acid Sequence (Chothia)
389	HM297-CDR-H3 Amino Acid Sequence (Chothia)
390	HM297-CDR-L1 Amino Acid Sequence (Chothia)
391	HM297-CDR-L2 Amino Acid Sequence (Chothia)
392	HM297-CDR-L3 Amino Acid Sequence (Chothia)
393	HM242-CDR-H1 Amino Acid Sequence (IMGT)
394	HM242-CDR-H2 Amino Acid Sequence (IMGT)
395	HM242-CDR-H3 Amino Acid Sequence (IMGT)
396	HM242-CDR-L1 Amino Acid Sequence (IMGT)
397	HM242-CDR-L2 Amino Acid Sequence (IMGT)
398	HM242-CDR-L3 Amino Acid Sequence (IMGT)
399	HM266-CDR-H1 Amino Acid Sequence (IMGT)
400	HM266-CDR-H2 Amino Acid Sequence (IMGT)
401	HM266-CDR-H3 Amino Acid Sequence (IMGT)
402	HM266-CDR-L1 Amino Acid Sequence (IMGT)
403	HM266-CDR-L2 Amino Acid Sequence (IMGT)
404	HM266-CDR-L3 Amino Acid Sequence (IMGT)
405	HM268-CDR-H1 Amino Acid Sequence (IMGT)
406	HM268-CDR-H2 Amino Acid Sequence (IMGT)
407	HM268-CDR-H3 Amino Acid Sequence (IMGT)
408	HM268-CDR-L1 Amino Acid Sequence (IMGT)
409	HM268-CDR-L2 Amino Acid Sequence (IMGT)
410	HM268-CDR-L3 Amino Acid Sequence (IMGT)
411	HM297-CDR-H1 Amino Acid Sequence (IMGT)
412	HM297-CDR-H2 Amino Acid Sequence (IMGT)
413	HM297-CDR-H3 Amino Acid Sequence (IMGT)
414	HM297-CDR-L1 Amino Acid Sequence (IMGT)
415	HM297-CDR-L2 Amino Acid Sequence (IMGT)

416	HM297-CDR-L3 Amino Acid Sequence (IMGT)
417	HM242-CDR-H1 Amino Acid Sequence (Paratome)
418	HM242-CDR-H2 Amino Acid Sequence (Paratome)
419	HM242-CDR-H3 Amino Acid Sequence (Paratome)
420	HM242-CDR-L1 Amino Acid Sequence (Paratome)
421	HM242-CDR-L2 Amino Acid Sequence (Paratome)
422	HM242-CDR-L3 Amino Acid Sequence (Paratome)
423	HM266-CDR-H1 Amino Acid Sequence (Paratome)
424	HM266-CDR-H2 Amino Acid Sequence (Paratome)
425	HM266-CDR-H3 Amino Acid Sequence (Paratome)
426	HM266-CDR-L1 Amino Acid Sequence (Paratome)
427	HM266-CDR-L2 Amino Acid Sequence (Paratome)
428	HM266-CDR-L3 Amino Acid Sequence (Paratome)
429	HM268-CDR-H1 Amino Acid Sequence (Paratome)
430	HM268-CDR-H2 Amino Acid Sequence (Paratome)
431	HM268-CDR-H3 Amino Acid Sequence (Paratome)
432	HM268-CDR-L1 Amino Acid Sequence (Paratome)
433	HM268-CDR-L2 Amino Acid Sequence (Paratome)
434	HM268-CDR-L3 Amino Acid Sequence (Paratome)
435	HM297-CDR-H1 Amino Acid Sequence (Paratome)
436	HM297-CDR-H2 Amino Acid Sequence (Paratome)
437	HM297-CDR-H3 Amino Acid Sequence (Paratome)
438	HM297-CDR-L1 Amino Acid Sequence (Paratome)
439	HM297-CDR-L2 Amino Acid Sequence (Paratome)
440	HM297-CDR-L3 Amino Acid Sequence (Paratome)

請求の範囲

- [請求項1] ヒトPD-1に対するアゴニスト抗体又はその機能的断片であって、配列番号9で表される、ヒトPD-1の#7領域に結合することを特徴とする抗体又はその機能的断片。
- [請求項2] 請求項1に記載の抗体又はその機能的断片であって、以下の（A）～（D）：
- （A）配列番号17によって表されるアミノ酸配列中のCDR1、CDR2及びCDR3を含む抗体重鎖可変領域配列と、配列番号34によって表されるアミノ酸配列のCDR1、CDR2及びCDR3を含む抗体軽鎖可変領域配列
- （B）配列番号22によって表されるアミノ酸配列中のCDR1、CDR2及びCDR3を含む抗体重鎖可変領域配列と、配列番号38によって表されるアミノ酸配列のCDR1、CDR2及びCDR3を含む抗体軽鎖可変領域配列
- （C）配列番号28によって表されるアミノ酸配列中のCDR1、CDR2及びCDR3を含む抗体重鎖可変領域配列と、配列番号42によって表されるアミノ酸配列のCDR1、CDR2及びCDR3を含む抗体軽鎖可変領域配列
- （D）配列番号33によって表されるアミノ酸配列中のCDR1、CDR2及びCDR3を含む抗体重鎖可変領域配列と、配列番号46によって表されるアミノ酸配列のCDR1、CDR2及びCDR3を含む抗体軽鎖可変領域配列
- のいずれかを有する抗体又はその機能的断片。
- [請求項3] 請求項1に記載の抗体又はその機能的断片であって、以下の（A）～（D）：
- （A）配列番号：345の相補性決定領域（CDR）1、配列番号：346のCDR 2、及び配列番号：347のCDR 3を含む抗体重鎖可変領域、並びに配列番号：348のCDR1、配列番号：349のCDR 2、及び配列番号：350のCDR 3を含む、抗体軽鎖可変領域
- （B）配列番号：351のCDR1、配列番号：352のCDR 2、及び配列番号：353のCDR 3を含む抗体重鎖可変領域、並びに配列番号：354のCDR1、配列番号：355のCDR 2、及び配列番号：356のCDR 3を含む、抗体軽

鎖可変領域

(C) 配列番号：357のCDR1、配列番号：358のCDR 2、及び配列番号：359のCDR 3を含む抗体重鎖可変領域、並びに配列番号：360のCDR1、配列番号：361のCDR 2、及び配列番号：362のCDR 3を含む、抗体軽鎖可変領域

(D) 配列番号：363のCDR1、配列番号：364のCDR 2、及び配列番号：365のCDR 3を含む抗体重鎖可変領域、並びに配列番号：366のCDR1、配列番号：367のCDR 2、及び配列番号：368のCDR 3を含む、抗体軽鎖可変領域

のいずれかを有する抗体又はその機能的断片。

[請求項4] 請求項1～3に記載の抗体又はその機能的断片であって、抗体可変領域が、ヒト抗体フレームワーク又はヒト化抗体フレームワークを含む、抗体又はその機能的断片。

[請求項5] 請求項1に記載の抗体又はその機能的断片であって、以下の(A)～(D)：

(A) 配列番号20によって表されるアミノ酸配列の抗体重鎖可変領域及び配列番号37によって表されるアミノ酸配列の抗体軽鎖可変領域

(B) 配列番号21によって表されるアミノ酸配列の抗体重鎖可変領域及び配列番号37によって表されるアミノ酸配列の抗体軽鎖可変領域

(C) 配列番号26によって表されるアミノ酸配列の抗体重鎖可変領域及び配列番号40によって表されるアミノ酸配列の抗体軽鎖可変領域

(D) 配列番号30によって表されるアミノ酸配列の抗体重鎖可変領域及び配列番号44によって表されるアミノ酸配列の抗体軽鎖可変領域
のいずれかを有する抗体又はその機能的断片。

[請求項6] 請求項1～5に記載の抗体又はその機能的断片であって、抗体重鎖定常領域及び抗体軽鎖定常領域がヒト抗体由来のアミノ酸配列を含む、抗体又はその機能的断片。

[請求項7] 請求項1～5に記載の抗体又はその機能的断片であって、

抗体重鎖定常領域はヒト IgG の抗体重鎖定常領域である、抗体又はその機能的断片。

[請求項8] 請求項7に記載の抗体又はその機能的断片であって、前記ヒト IgG の抗体重鎖定常領域はヒト IgG1 の抗体重鎖定常領域である、抗体又はその機能的断片。

[請求項9] 請求項1～8に記載の抗体又はその機能的断片であって、抗体軽鎖定常領域はヒト Igκ の抗体軽鎖定常領域である、抗体又はその機能的断片。

[請求項10] 請求項1～9に記載の抗体又はその機能的断片であって、さらにヒトFcγRIIA、ヒトFcγRIIB、ヒトFcγRIIIAいずれか1以上の受容体に対する親和性が向上したことを特徴とする抗体又はその機能的断片。

[請求項11] 請求項1～9に記載の抗体又はその機能的断片であって、さらにヒトFcγRIIBに対する親和性が向上したことを特徴とする抗体又はその機能的断片。

[請求項12] 請求項1～9又は11に記載の抗体又はその機能的断片であって、さらにヒトFcγRIIIAに対する親和性が向上したことを特徴とする抗体又はその機能的断片。

[請求項13] ヒトFcγRIIBへの親和性の向上が、表面プラズモン共鳴技術を使用したFc受容体結合親和性測定試験において、ヒトIgG1-K322AのFc領域を有する参照抗体と比べて、1.5倍以上であり、好ましくは2.0倍以上であり、さらに好ましくは2.5倍以上である、請求項11又は12に記載の抗体又はその機能的断片。

[請求項14] ヒトFcγRIIBへの親和性の向上が、フローサイトメーターによるヒトFc受容体発現細胞株に対する結合性測定試験において、ヒトIgG1-K322AのFc領域を有する参照抗体と比べて、2倍以上であり、好ましくは5倍以上であり、さらに好ましくは20倍以上である、請求項11～13に記載の抗体又はその機能的断片。

- [請求項15] ヒトFc γ RIIIAへの親和性の向上が、表面プラズモン共鳴技術を使用したFc受容体結合親和性測定試験において、ヒトIgG1-K322AのFc領域を有する参照抗体と比べて、1.5倍以上であり、好ましくは2.0倍以上であり、さらに好ましくは2.5倍以上であり最も好ましくは4倍以上である、請求項12又は13に記載の抗体又はその機能的断片。
- [請求項16] ヒトFc γ RIIIAへの親和性の向上が、フローサイトメーターによるFc受容体結合親和性測定試験において、ヒトIgG1-K322AのFc領域を有する参照抗体と比べて、1.5倍以上であり、好ましくは2.0倍以上であり、さらに好ましくは4.0倍以上であり最も好ましくは5倍以上である、請求項12～15に記載の抗体又はその機能的断片。
- [請求項17] 改変されたヒトIgGのFc領域を有し、ヒトIgGのFc領域の改変により、前記受容体に対する親和性が向上した請求項10～16のいずれかに記載の抗体又はその機能的断片。
- [請求項18] 改変されたヒトIgG1又はヒトIgG4のFc領域を有し、ヒトIgG1又はヒトIgG4のFc領域の改変により、前記受容体に対する親和性が向上した請求項10～16のいずれかに記載の抗体又はその機能的断片。
- [請求項19] ヒトIgG1のFc領域のアミノ酸配列中において233位、234位、236位、237位、238位、239位、267位、268位、271位、296位、323位、326位、328位、330位及び332位（EUナンバリングによる。）のいずれかのアミノ酸が改変された請求項10～18に記載の抗体又はその機能的断片。
- [請求項20] 前記アミノ酸の改変が、G236D/H268D、S239D/H268D、S239D/H268D/L328Y/I332E、G236D/H268D/K322A、S239D/H268D/K322A、S239D/S267G/H268D/K322A、G236D/H268D/E293A/K322A、S239D/H268D/K322A/L328Y/I332E、S239D/H268D/E293A/K322A、S239D/S267G/H268D/K322A/L328Y、S239D/S267G/H268D/K322A/I332E、S239D/H268D/K322A/L328Y、S239D/H268D/K322A/I332E、S239D/S267G/H268D/K322A/L328Y/I332E、E233D/G237D/P238D/H268D/P271G/A330R、S267E/L328Fのいずれかの組み合わせ

せである、請求項 19 に記載の抗体又はその機能的断片。

[請求項21] ヒトIgG4のFc領域のアミノ酸配列中において236位、239位、268位、328位、332位（EUナンバリングによる。）のいずれかのアミノ酸が改変された請求項 10～18 に記載の抗体又はその機能的断片。

[請求項22] 前記アミノ酸の改変が、S228P/G236D/Q268D、S228P/S239D/Q268D又はS228P/S239D/Q268D/L328Y/I332Eのいずれかの組み合わせである、請求項 21 に記載の抗体又はその機能的断片。

[請求項23] 請求項 10 に記載の抗体又はその機能的断片であって、以下の（A）～（D）：

（A）配列番号245によって表されるアミノ酸配列の抗体重鎖配列及び配列番号247によって表されるアミノ酸配列の抗体軽鎖配列

（B）配列番号277によって表されるアミノ酸配列の抗体重鎖配列及び配列番号279によって表されるアミノ酸配列の抗体軽鎖配列

（C）配列番号285によって表されるアミノ酸配列の抗体重鎖配列及び配列番号287によって表されるアミノ酸配列の抗体軽鎖配列

（D）配列番号289によって表されるアミノ酸配列の抗体重鎖配列及び配列番号291によって表されるアミノ酸配列の抗体軽鎖配列

のいずれかからなる抗体又はその機能的断片。

[請求項24] 「脱フコース体」である請求項 12～23 のいずれかに記載の抗体又はその機能的断片。

[請求項25] 請求項 1～24 のいずれか一項に記載の抗体又はその機能的断片をコードする、単離された核酸。

[請求項26] 請求項 25 に記載の核酸を含むベクター。

[請求項27] 請求項 25 に記載の核酸を含む、宿主細胞。

[請求項28] 請求項 26 に記載のベクターを含む、宿主細胞。

[請求項29] 請求項 27 又は 28 に記載の宿主細胞を培養する段階を含む、抗体又はその機能的断片を産生する方法。

[請求項30] 請求項 1～24 のいずれかに記載の抗体又はその機能的断片と、薬学

的に許容される担体とを含有する医薬組成物。

A

Diagram illustrating the experimental setup. A DO11.10 cell (APC) is interacting with a T cell. The APC is labeled with DO11.10, hPD-1, TCR, and OVA₃₂₃₋₃₃₉. The T cell is labeled with αhPD-1 mAb, PD-L1, and I-Ad. The T cell is also labeled with PD-L1(+) II A1.6.

B

Bar graph showing IL-2 production (pg/ml) for PD-1(-) and PD-1(+) T cells. The y-axis ranges from 0 to 1000 pg/ml. The legend indicates PD-L1 (-) (black bars) and PD-L1 (+) (hatched bars).

T Cell Type	PD-L1 (-) (pg/ml)	PD-L1 (+) (pg/ml)
PD-1(-) T cells	~700	~650
PD-1(+) T cells	~550	~100

C

Bar graph showing IL-2 production (pg/ml) for PD-1(-) and PD-1(+) T cells. The y-axis ranges from 0 to 2000 pg/ml. The legend indicates control (black bars) and EH12.2H7 (hatched bars).

T Cell Type	control (pg/ml)	EH12.2H7 (pg/ml)
PD-1(-) T cells	~1800	~1850
PD-1(+) T cells	~250	~1400

A

N-loop (25-34) IgV (35-144) Stalk (145-167) TM (168-191)

1: 129-139
2: 56-64
3: 26-35
4: 96-104
5: 83-93
6: 109-120
7: 38-48
8: 148-155

Detailed description: The diagram shows a horizontal bar representing the IgG1 heavy chain. It is divided into four segments: 'N-loop (25-34)' with a diagonal hatching pattern, 'IgV (35-144)' with a dotted pattern, 'Stalk (145-167)' which is white, and 'TM (168-191)' which is solid black. Below the bar, eight numbered boxes are placed: box 1 is under the N-loop; boxes 2, 3, 4, 5, 6, and 7 are under the IgV region; and box 8 is under the Stalk region. To the right of the diagram, a list of residue ranges is provided, each corresponding to a number: 1: 129-139, 2: 56-64, 3: 26-35, 4: 96-104, 5: 83-93, 6: 109-120, 7: 38-48, and 8: 148-155.

Figure 1: Schematic representation of the protein structure of the five proteins. The figure shows five horizontal bars representing protein sequences. Each bar is divided into segments by vertical lines, indicating domain boundaries. The segments are labeled with numbers 1 through 10, corresponding to the domains described in the text. The proteins are: 1. Pp110000 (1-10), 2. Pp110001 (1-10), 3. Pp110002 (1-10), 4. Pp110003 (1-10), and 5. Pp110004 (1-10).

A

DO11.10

hPD-1

TCR

α hPD-1 mAb

muFc γ RIIB

OVApep

I-A^d

muFc γ RIIB(+) PD-L1(-) IIA1.6

B

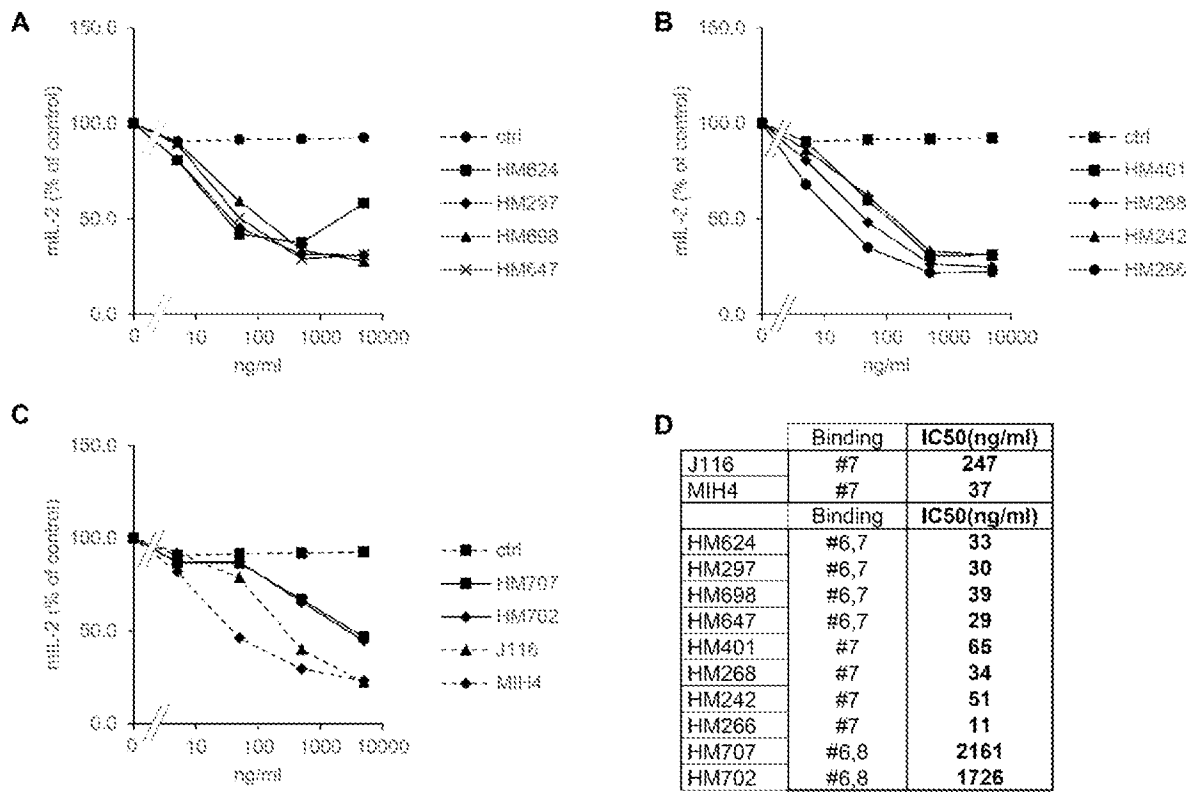
IL-2 (%)

Anti-PD-1 mAb (ng/ml)

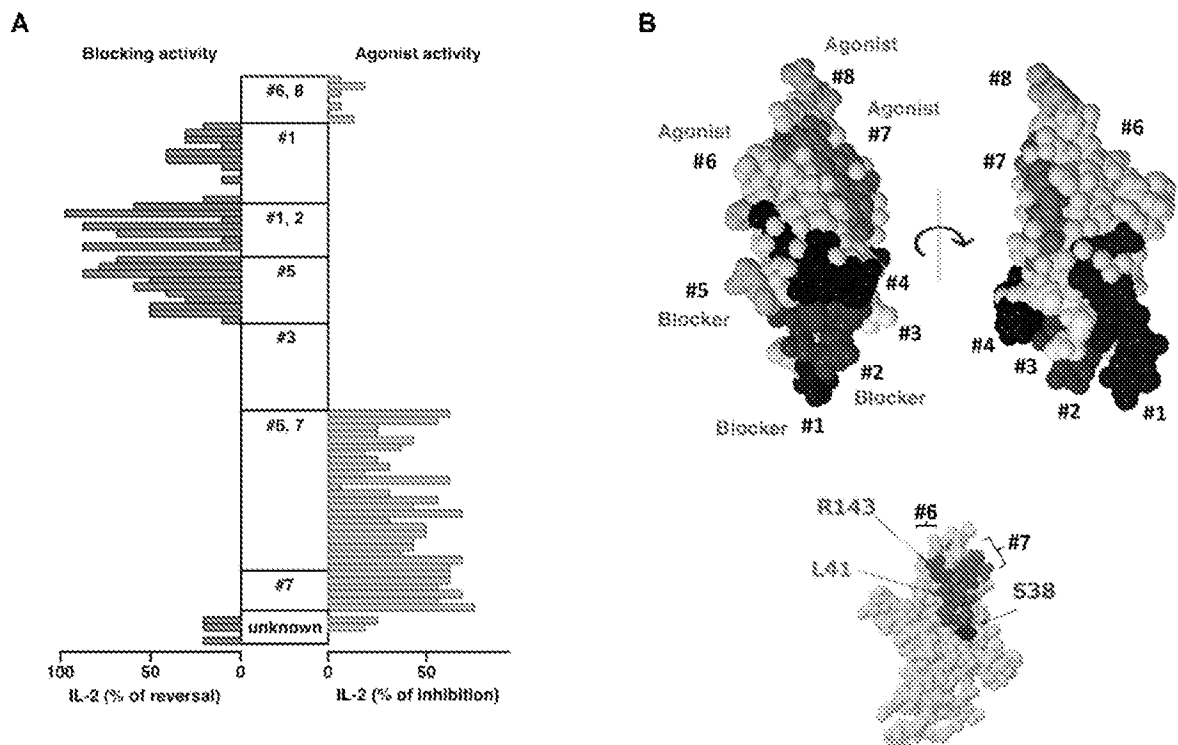
Ctrl Ab

HM266

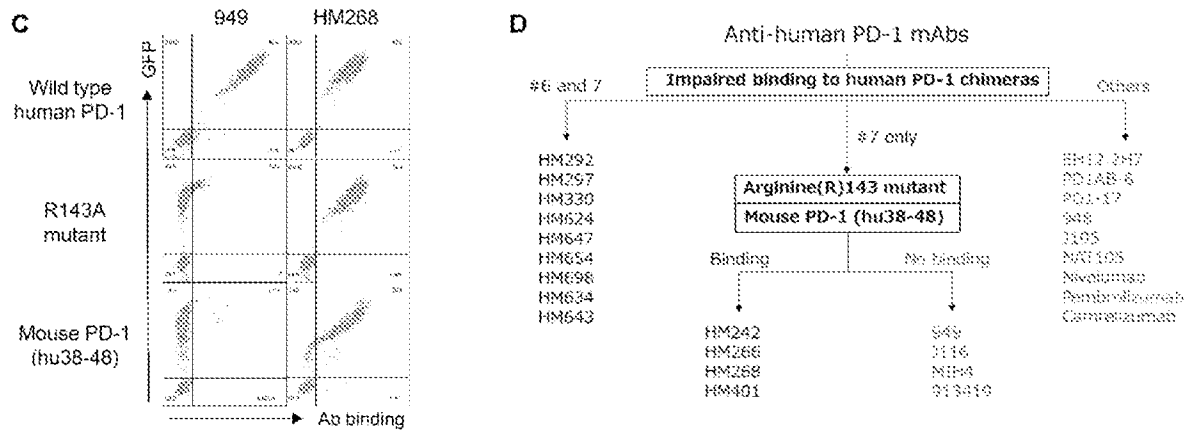
[図4]



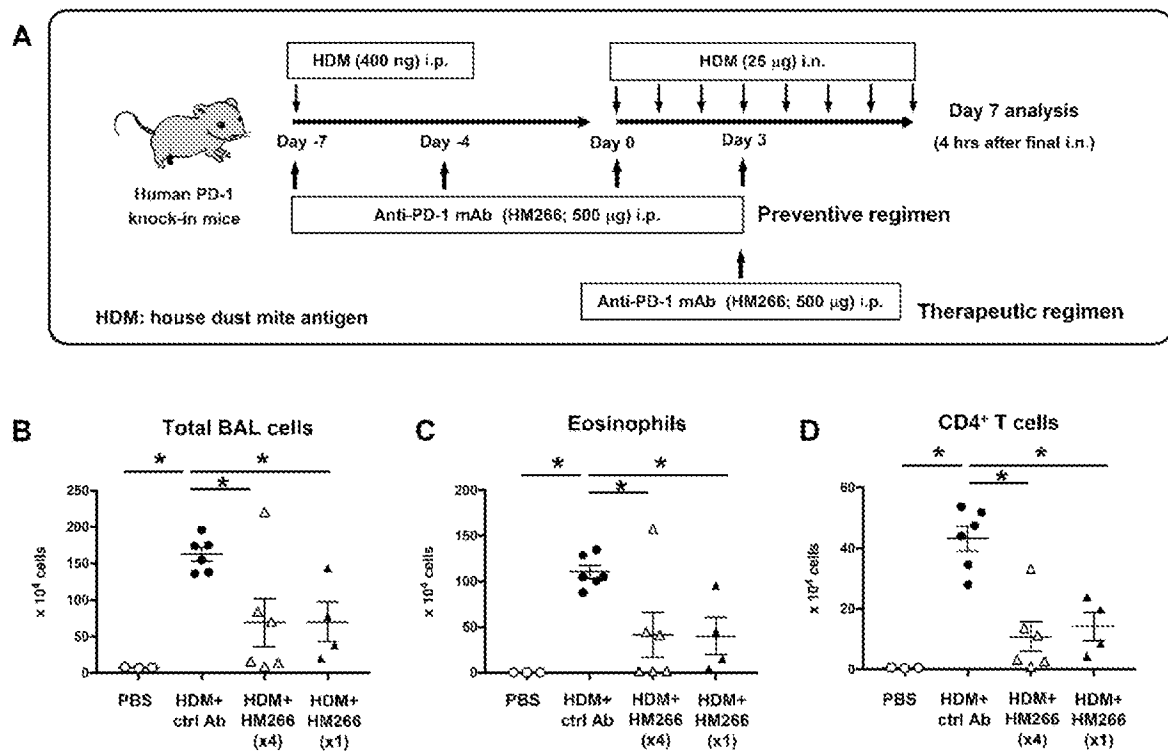
[図5AB]



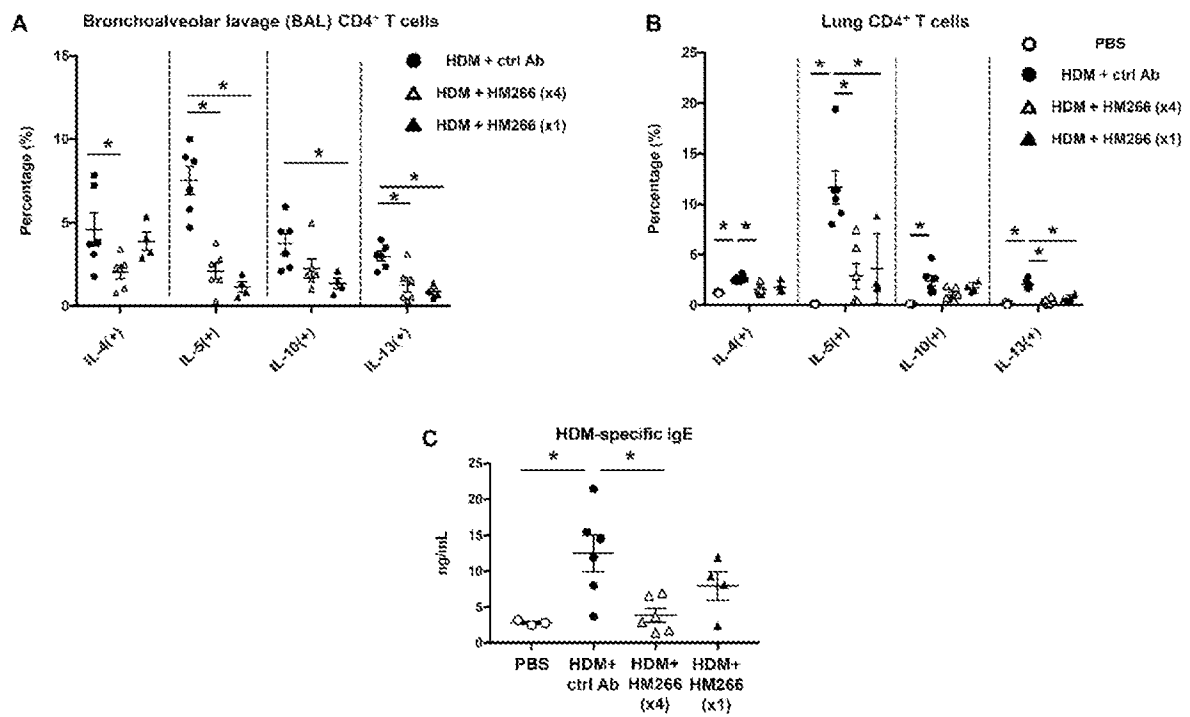
[図5CD]



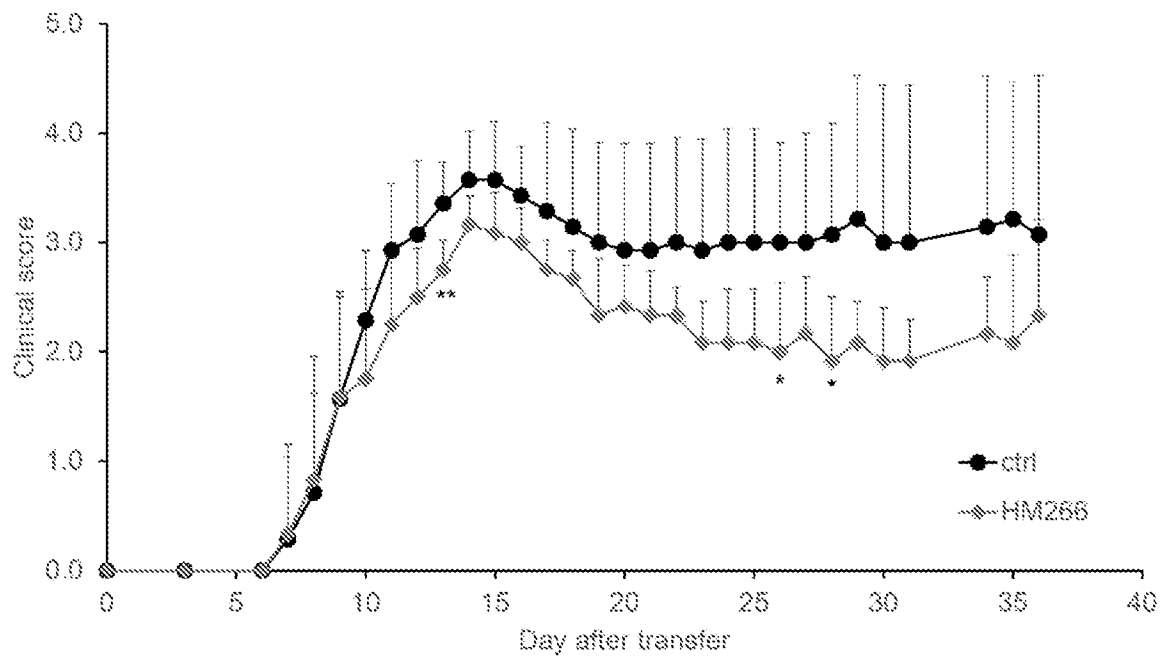
[図6]



[図7]

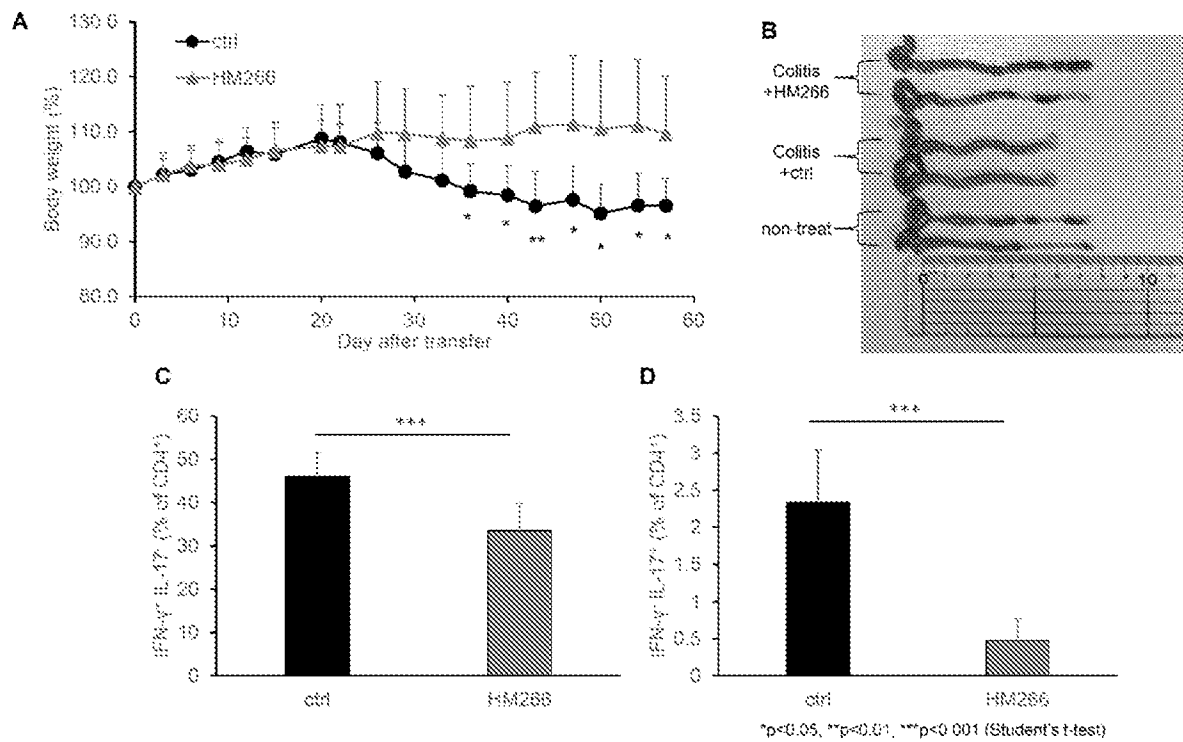


[図8]

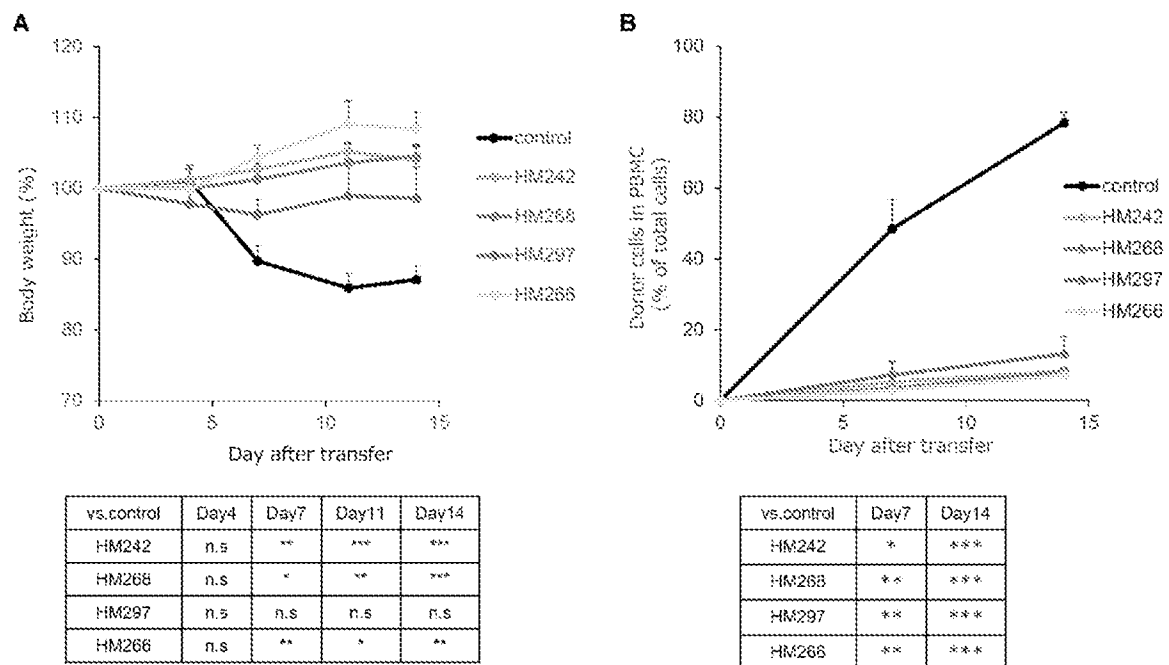


*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 (Student's t-test)

[図9]

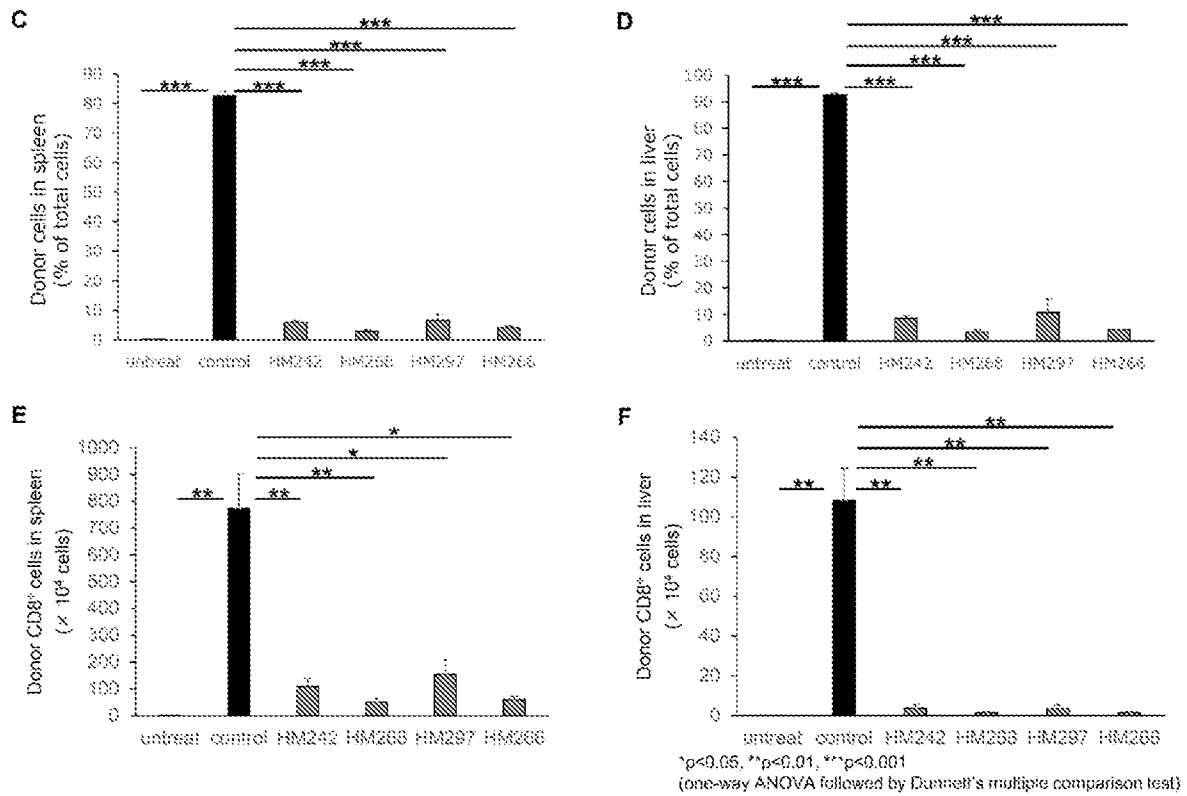


[図10AB]

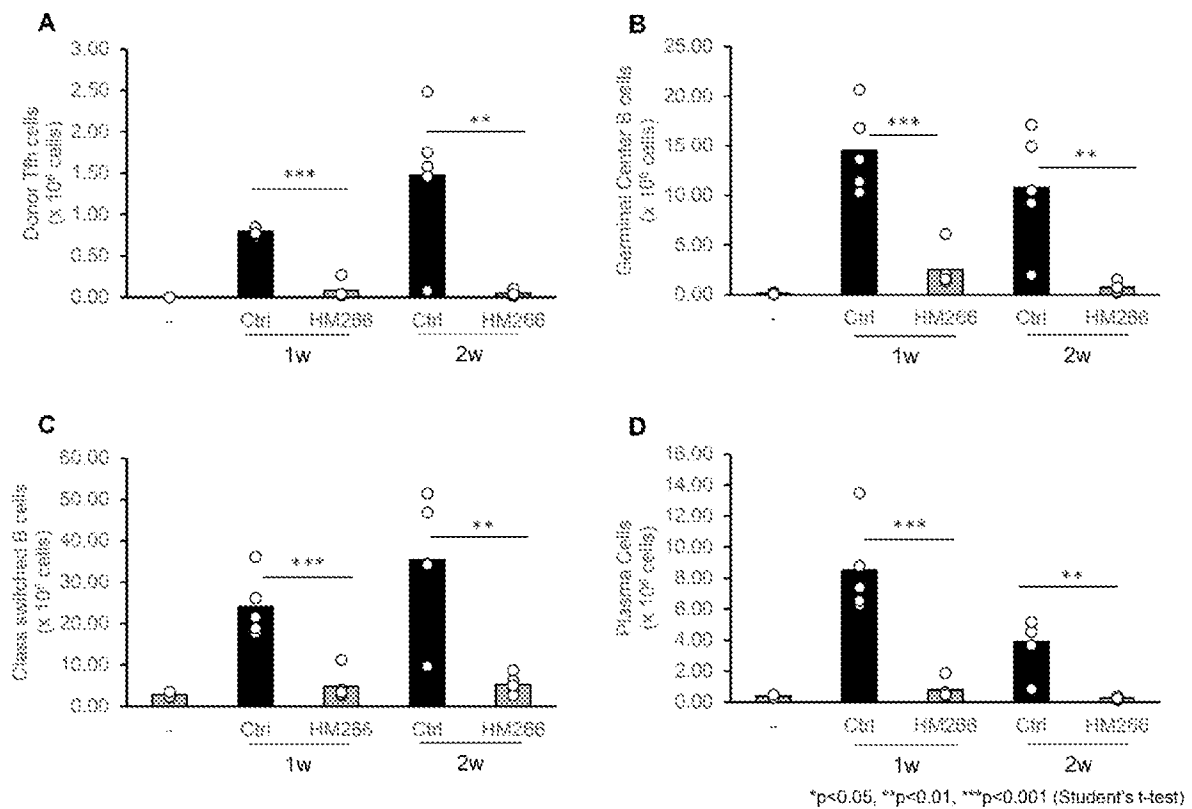


*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001
(one-way ANOVA followed by Dunnett's multiple comparison test)

[図10CDEF]

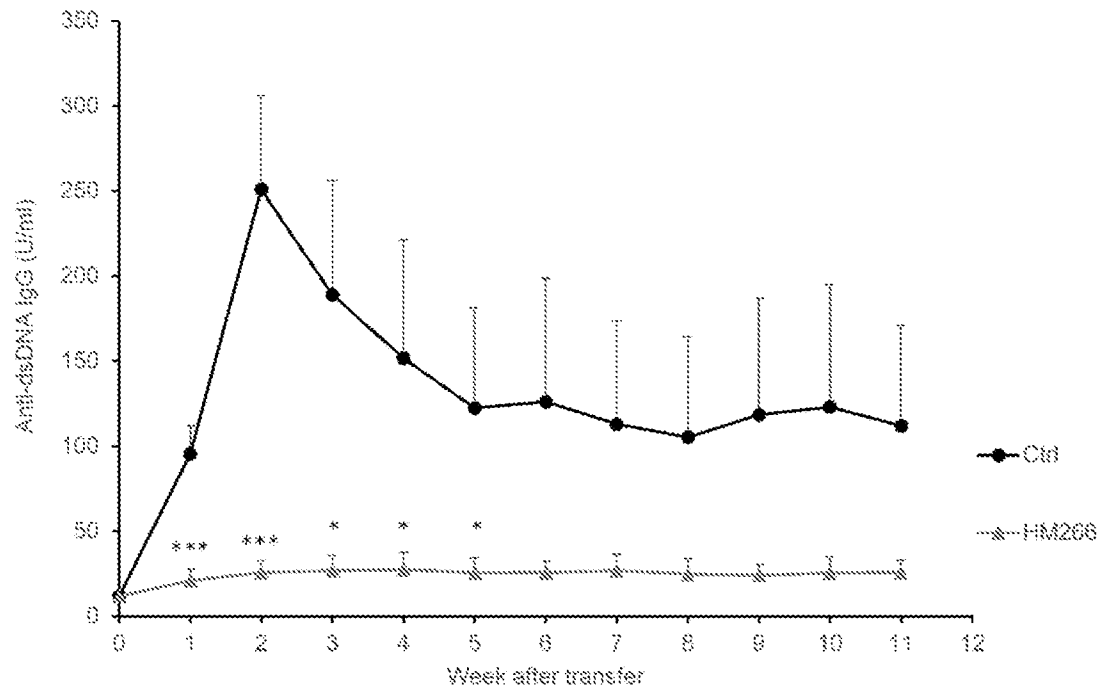


[図11ABCD]



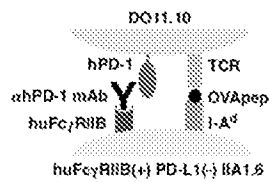
[図11E]

E

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ (Student's t-test)

[図12]

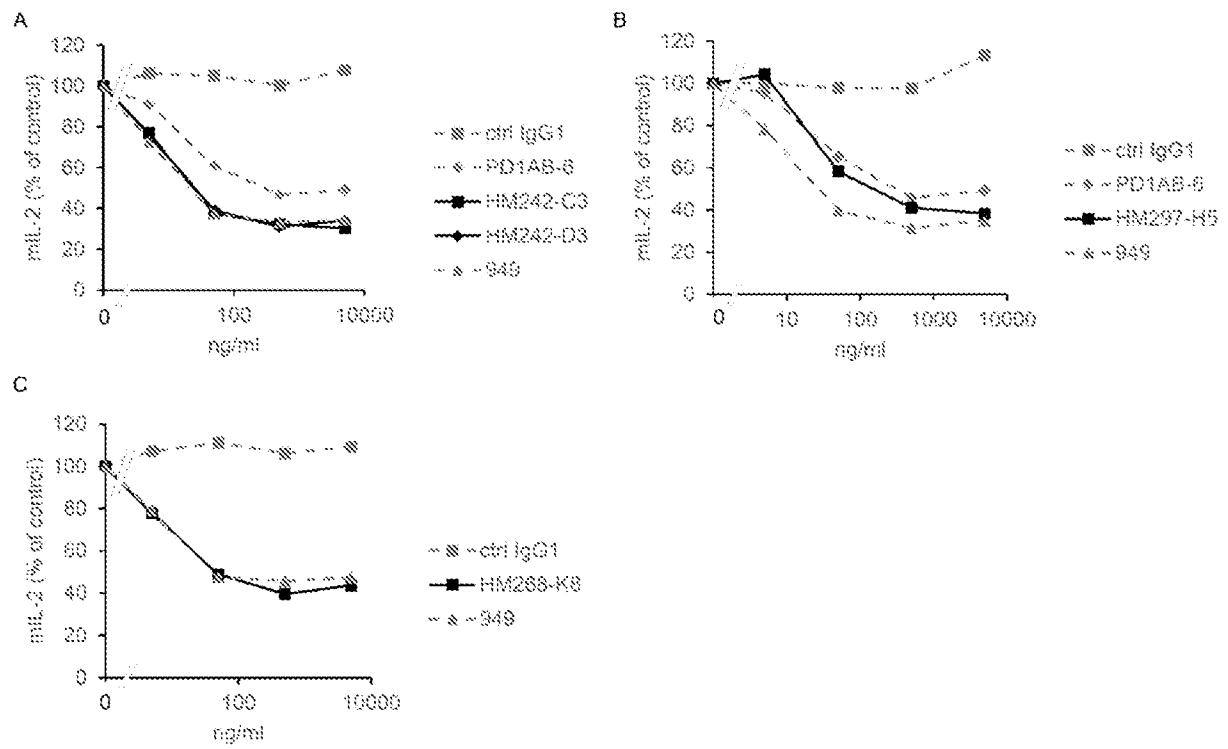
A



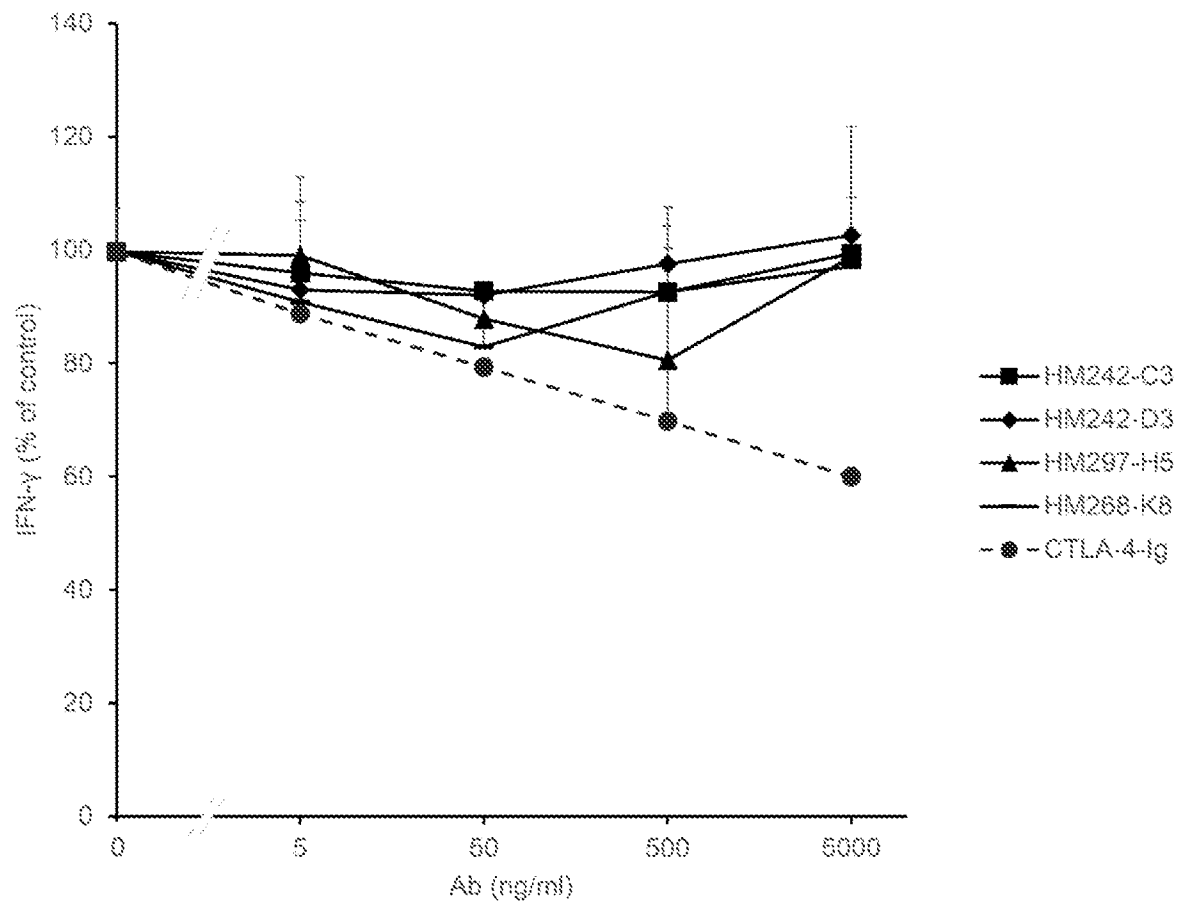
B

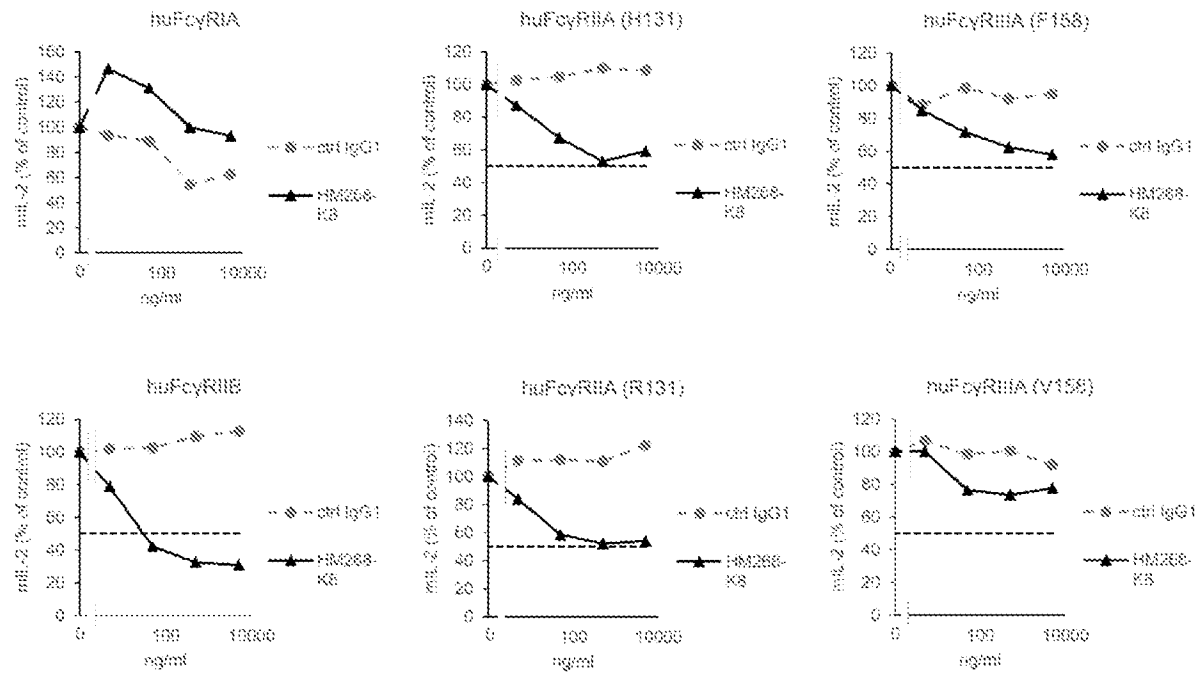
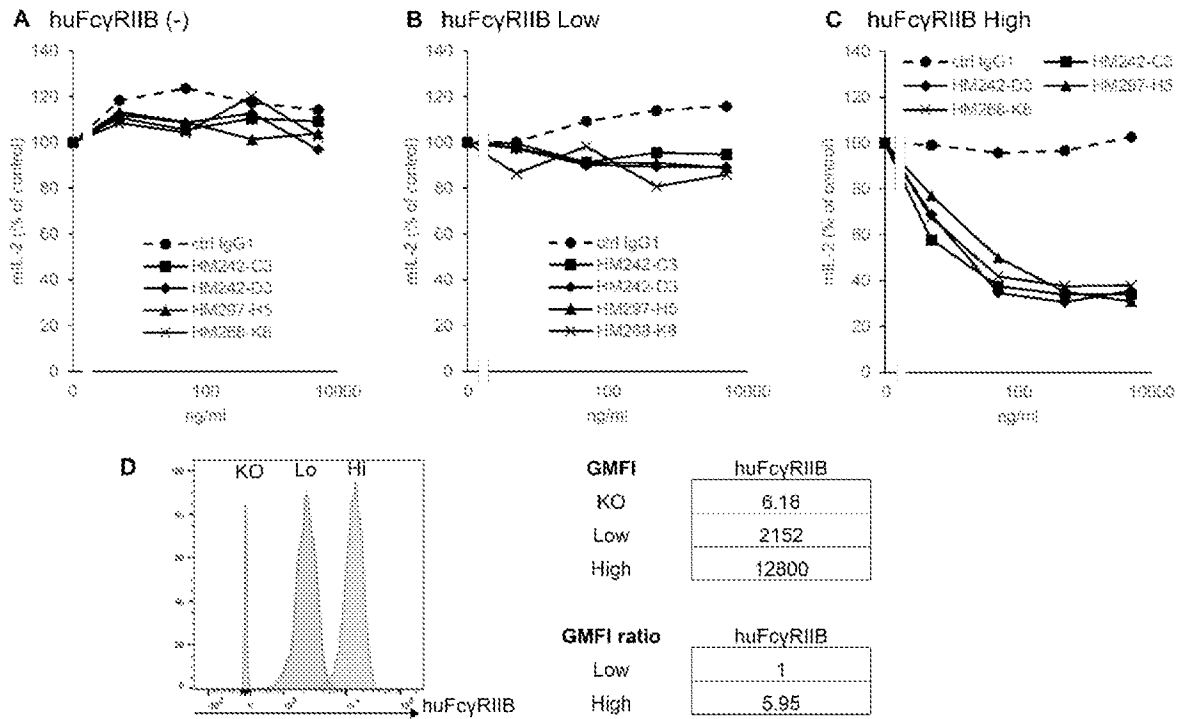
Antibody	Binding	Agonistic activity (ng/ml)	SDS-PAGE	Monomer ratio (%)_Gel filtration
HM242	#7	5.30	○	95.0%
HM266	#7	18.0	×	65.5%
HM268	#7	16.2	○	94.9%
HM297	#6,7	28.0	○	95.7%
HM624	#6,7	34.8	○	78.3%
HM647	#6,7	24.8	×	35.2%
HM698	#6,7	52.7	○	71.6%

[図13]



[図14]



[15][16]

[図17A]

A

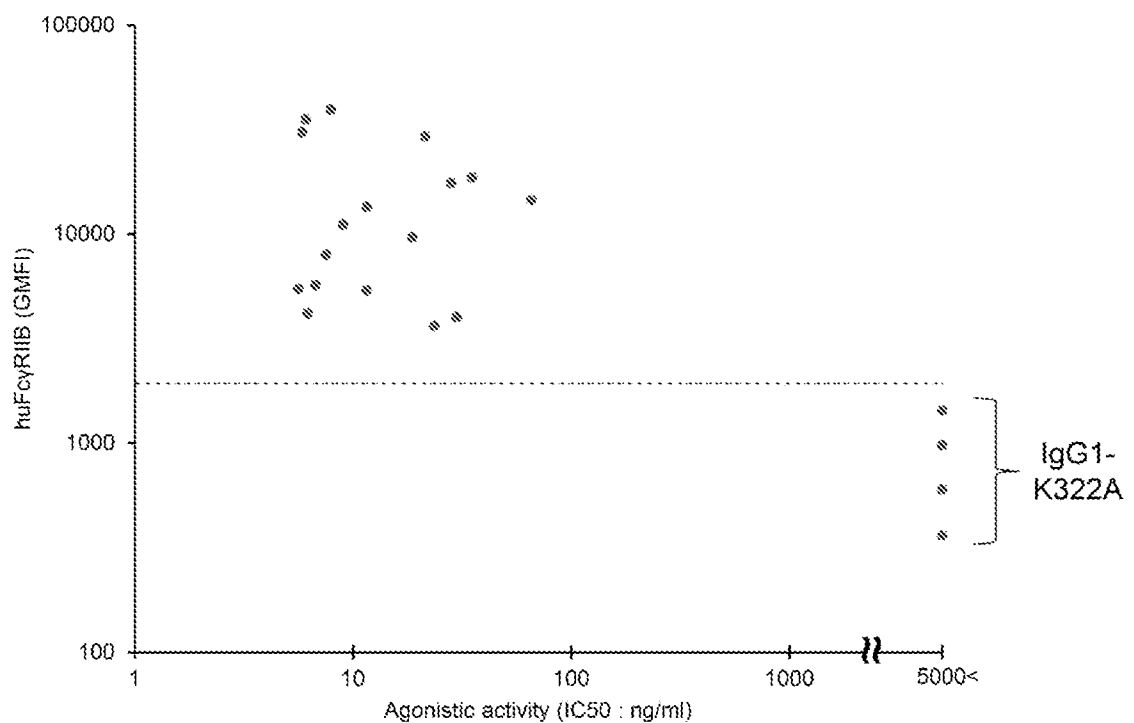
Fc	Fv	K_D (μM)	K_D (Ratio)
IgG1-K322A	Fv-1	5.96	1.00
X2-K	HM242-C3	1.21	4.93
	HM242-D3	1.25	4.77
	HM297-H5	1.29	4.62
	HM268-K8	1.65	3.61
X3-KS	HM242-C3	1.66	3.59
	HM242-D3	2.74	2.18
	HM297-H5	1.43	4.17
	HM268-K8	2.54	2.35
X4-K	HM242-C3	0.606	9.83
	HM242-D3	0.957	6.23
	HM297-H5	1.25	4.77
	HM268-K8	1.05	5.68
human IgG1 (WT)	Fv-3	7.83	0.761
mouse IgG2a (WT)	Fv-4	12.1	0.495
mouse IgG1 (WT)	Fv-5	14.5	0.412

[図17B]

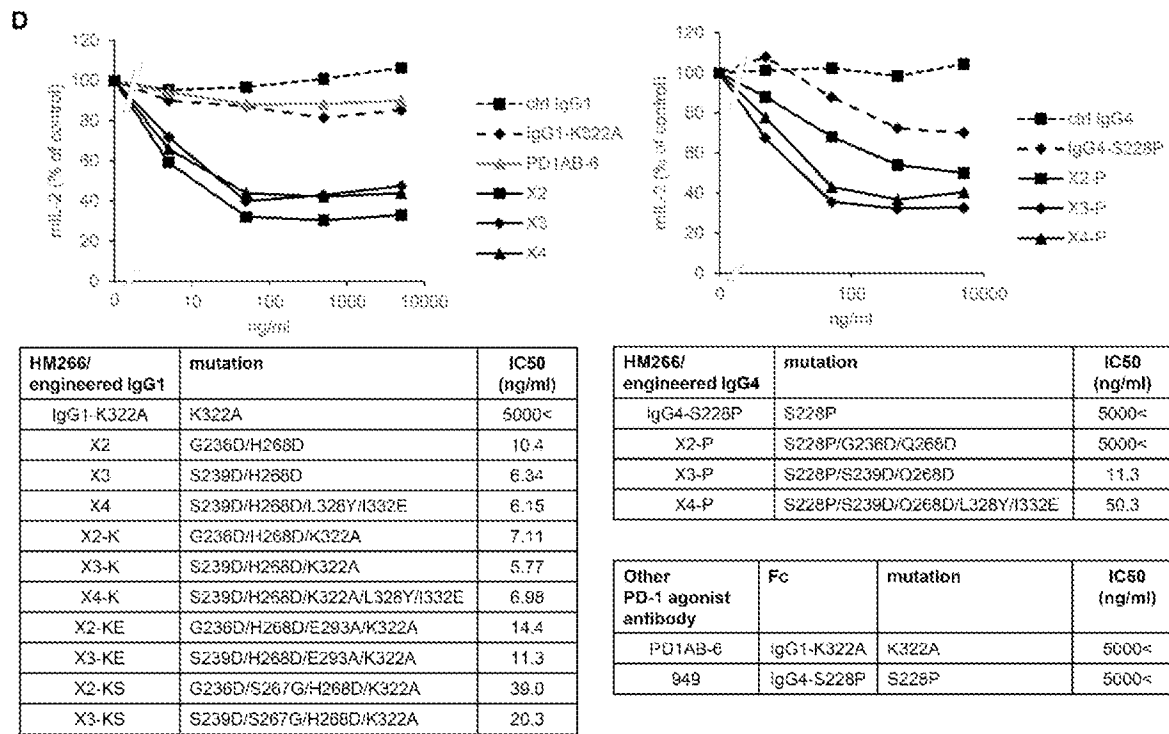
B

Fv	Fc	GMFI	GMFI (ratio to K322A)
HM242-C3	IgG1-K322A	1432	1.00
	X2-K	5708	3.99
	X3-KS	4177	2.92
	X4-K	35494	24.8
	X2-K-DF	7974	5.57
	X3-KS-DF	5464	3.82
HM242-D3	IgG1-K322A	363	1.00
	X2-K	11113	30.6
	X3-KS	3643	10.0
	X4-K	30769	84.8
	X3-KS-DF	5378	14.8
HM297-H5	IgG1-K322A	976	1.00
	X2-K	18633	19.1
	X3-KS	14569	14.9
	X4-K	29392	30.1
	X3-KS-DF	17561	18.0
HM268-K8	IgG1-K322A	602	1.00
	X2-K	13542	22.5
	X3-KS	4023	6.68
	X4-K	39483	65.6
	X3-KS-DF	9645	16.0
unstained		9.14	-
2nd Ab only		40.9	-

[図17C]

C

[17D]



[18]

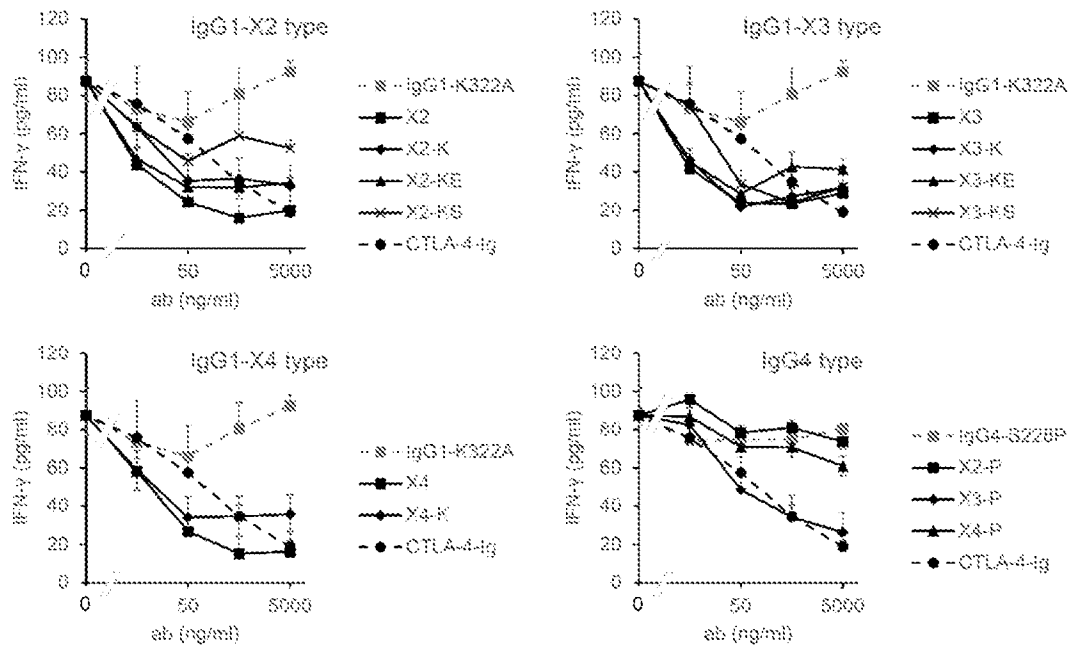
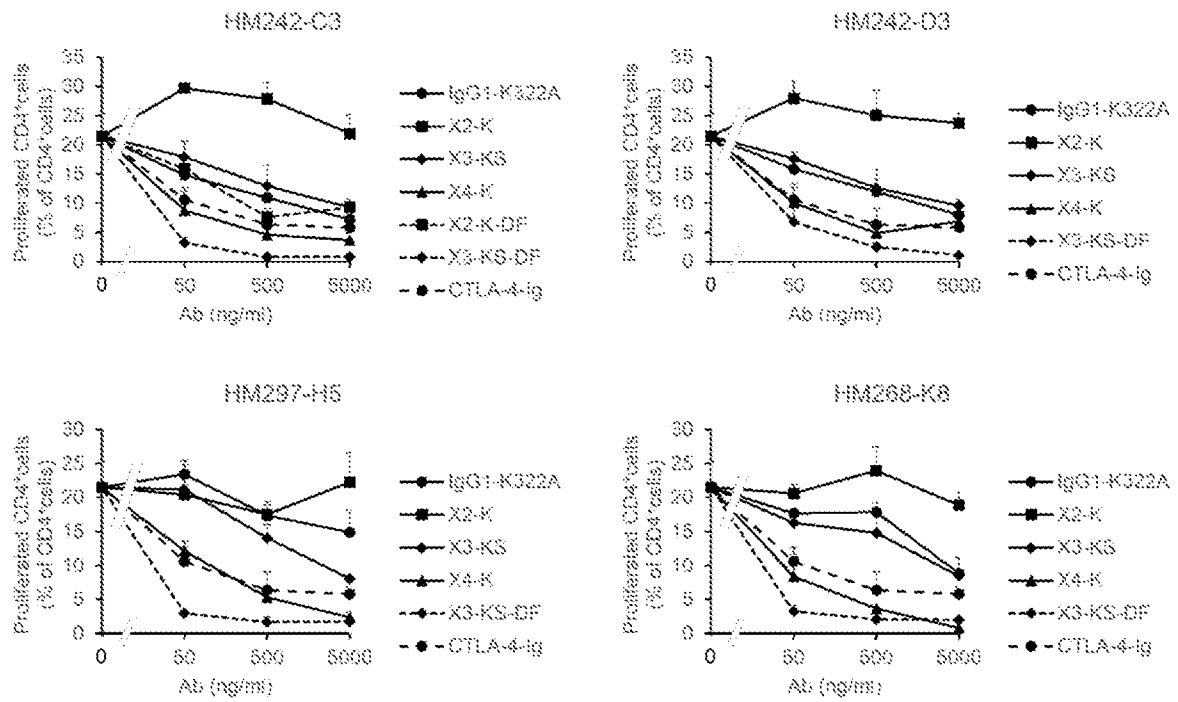
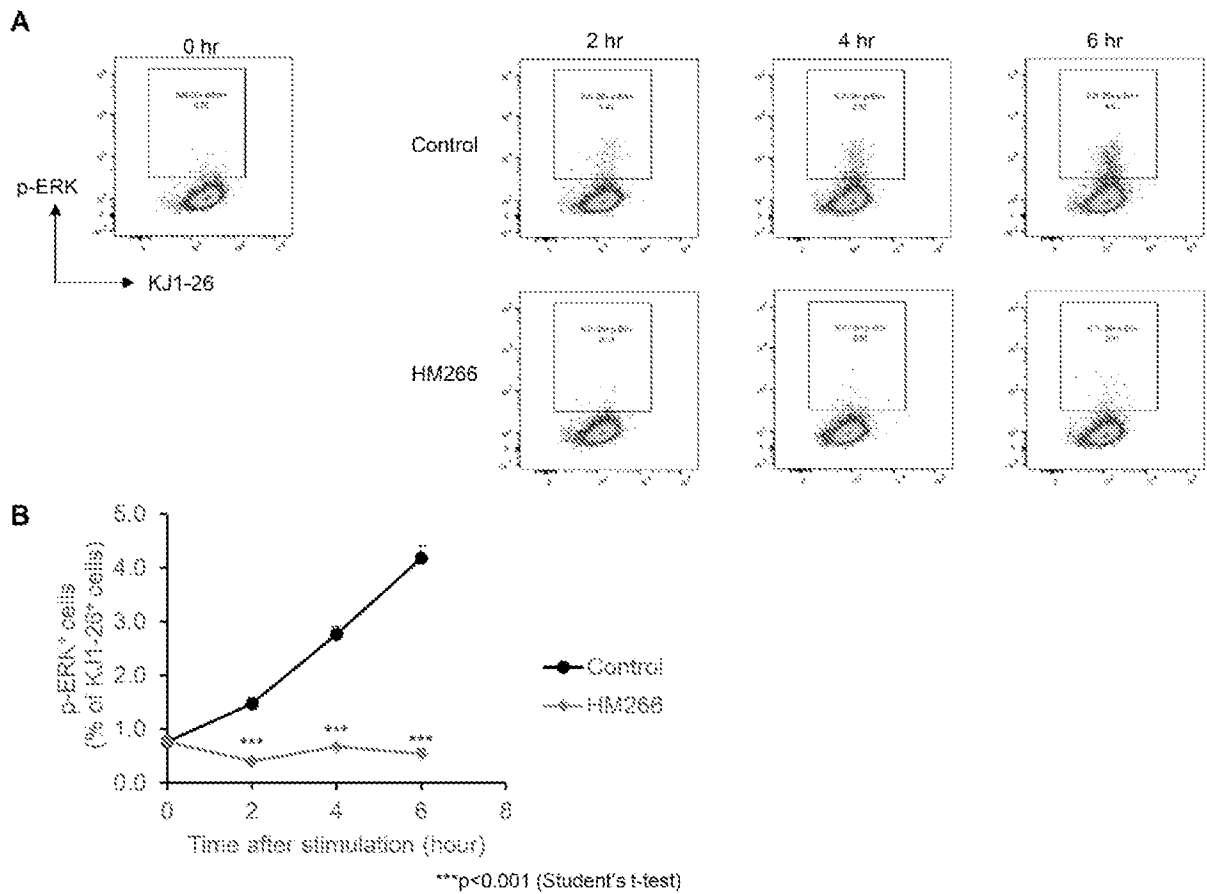


Figure 1 consists of four line graphs arranged in a 2x2 grid, showing the relative light unit (RLU) response versus antibody concentration (Ab, ng/ml) for four different antigens: HM242-C3, HM242-D3, HM297-H5, and HM268-K8. The y-axis (RLU) is on a logarithmic scale from 1 to 1000. The x-axis (Ab, ng/ml) is on a logarithmic scale from 0.01 to 1000. Each graph compares five antibody constructs: IgG1-K322A (open circles), X2-K (open triangles), X3-KS (open diamonds), X4-K (filled squares), and X3-KS-DF (filled circles). In all four graphs, X4-K and X3-KS-DF show the highest RLU values, reaching approximately 200-300 RLU at 1000 ng/ml. X2-K and X3-KS show lower RLU values, reaching approximately 10-20 RLU at 1000 ng/ml. IgG1-K322A shows the lowest RLU values, remaining below 10 RLU across all concentrations.

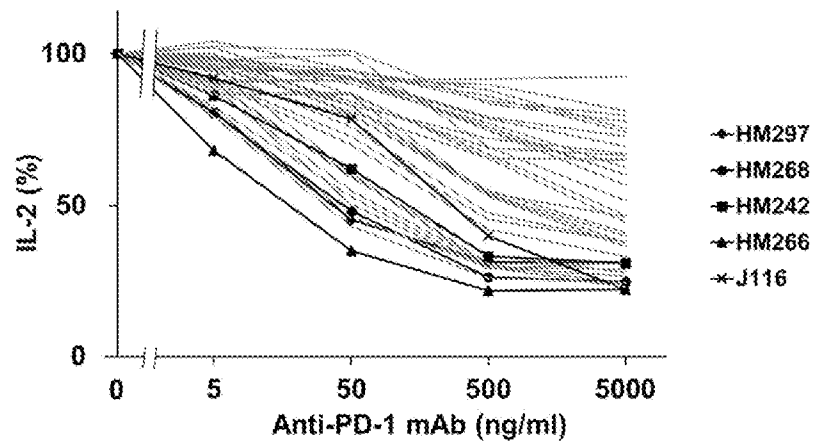
[図21]



[図22]

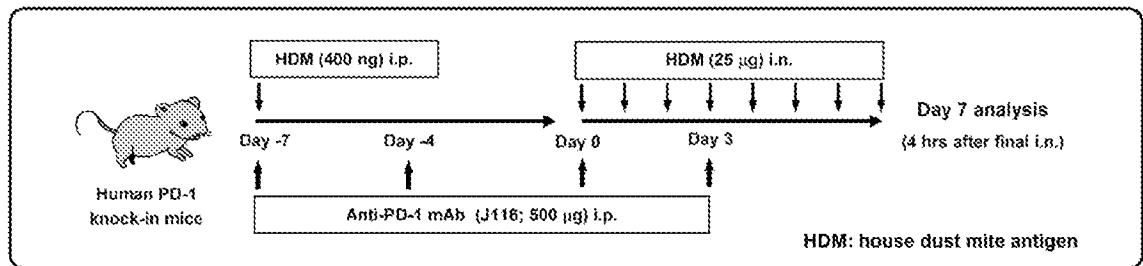


[図23]

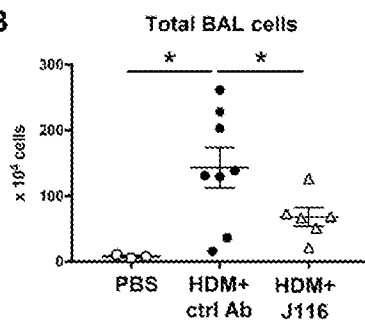


[図24]

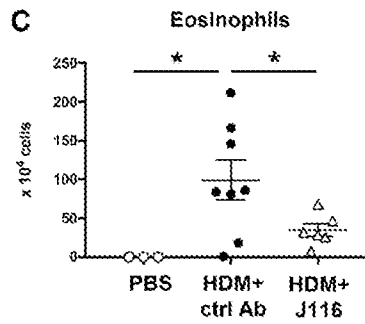
A



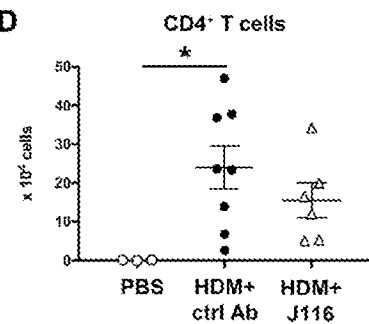
B



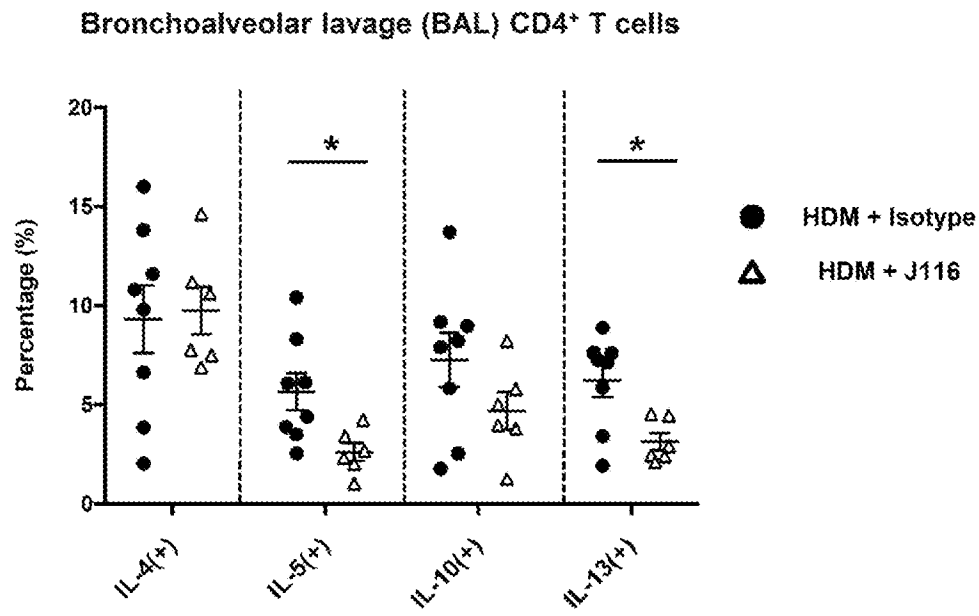
C



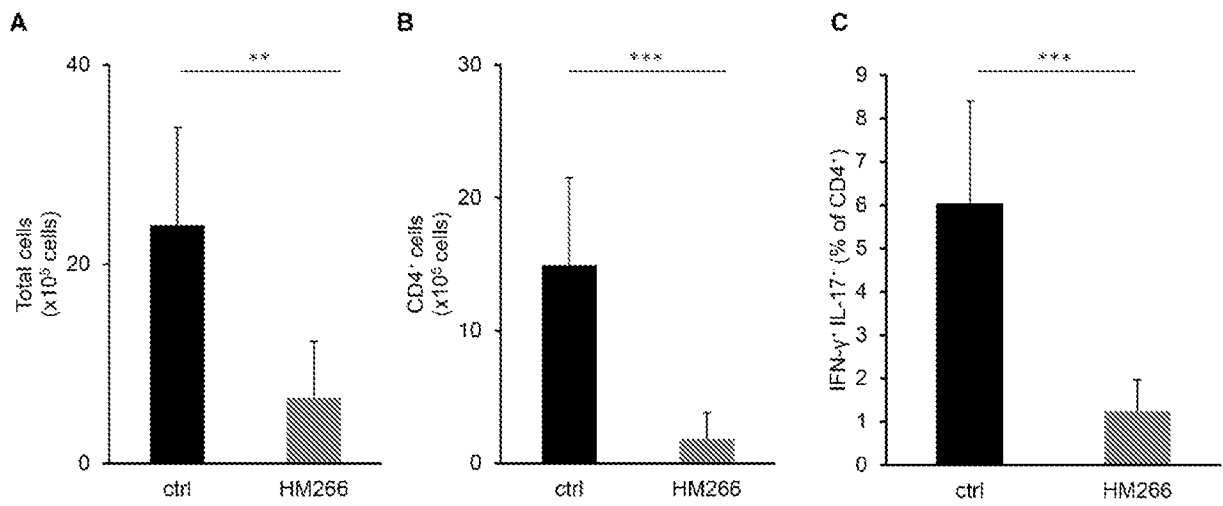
D



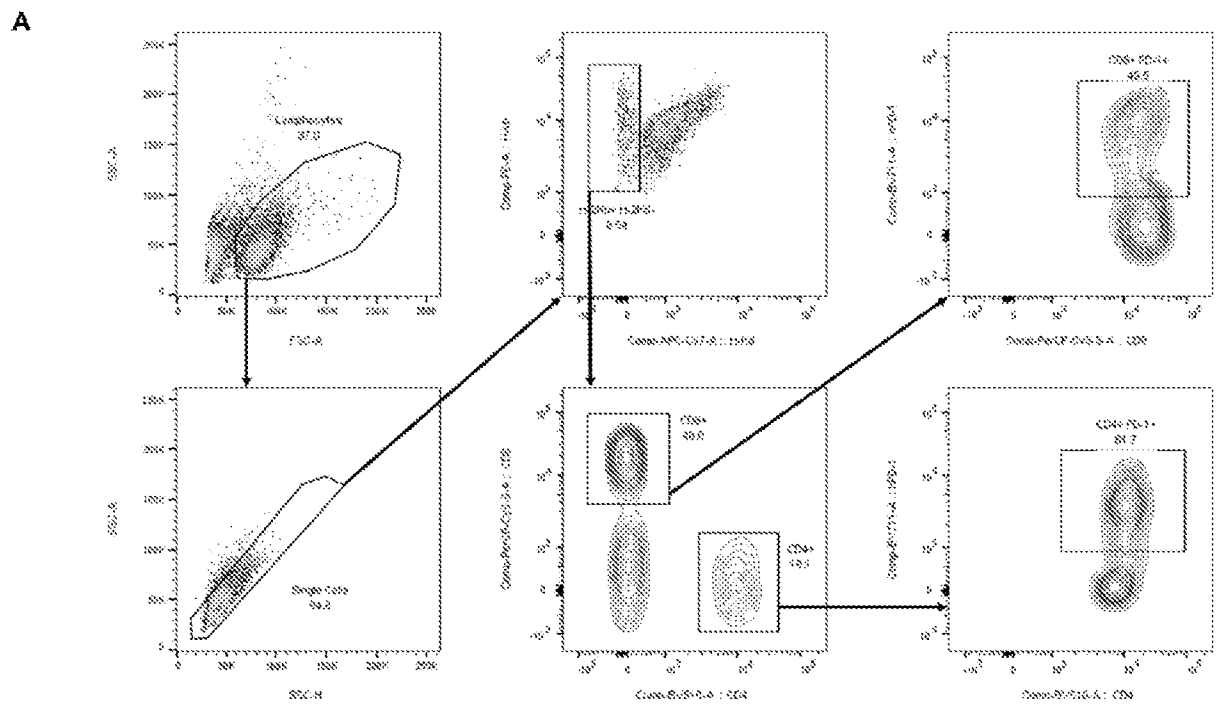
[図25]



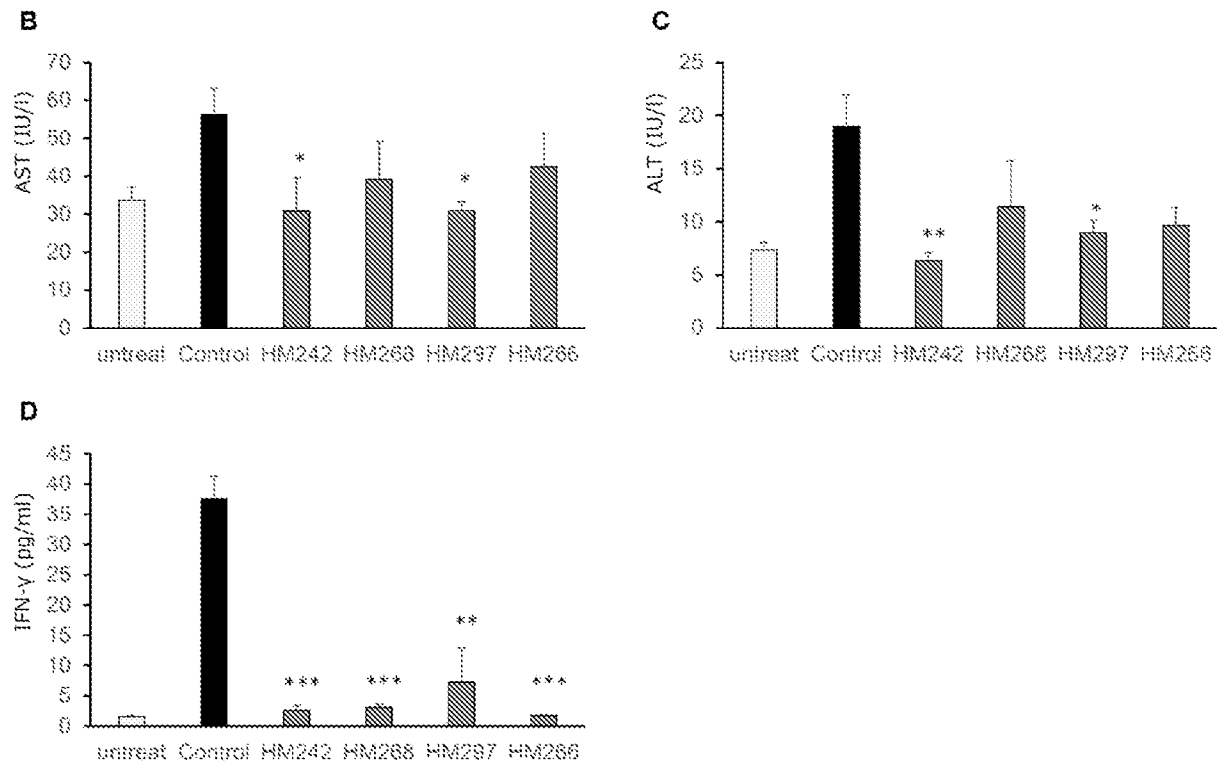
[図26]

** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ (Student's t-test)

[図27A]

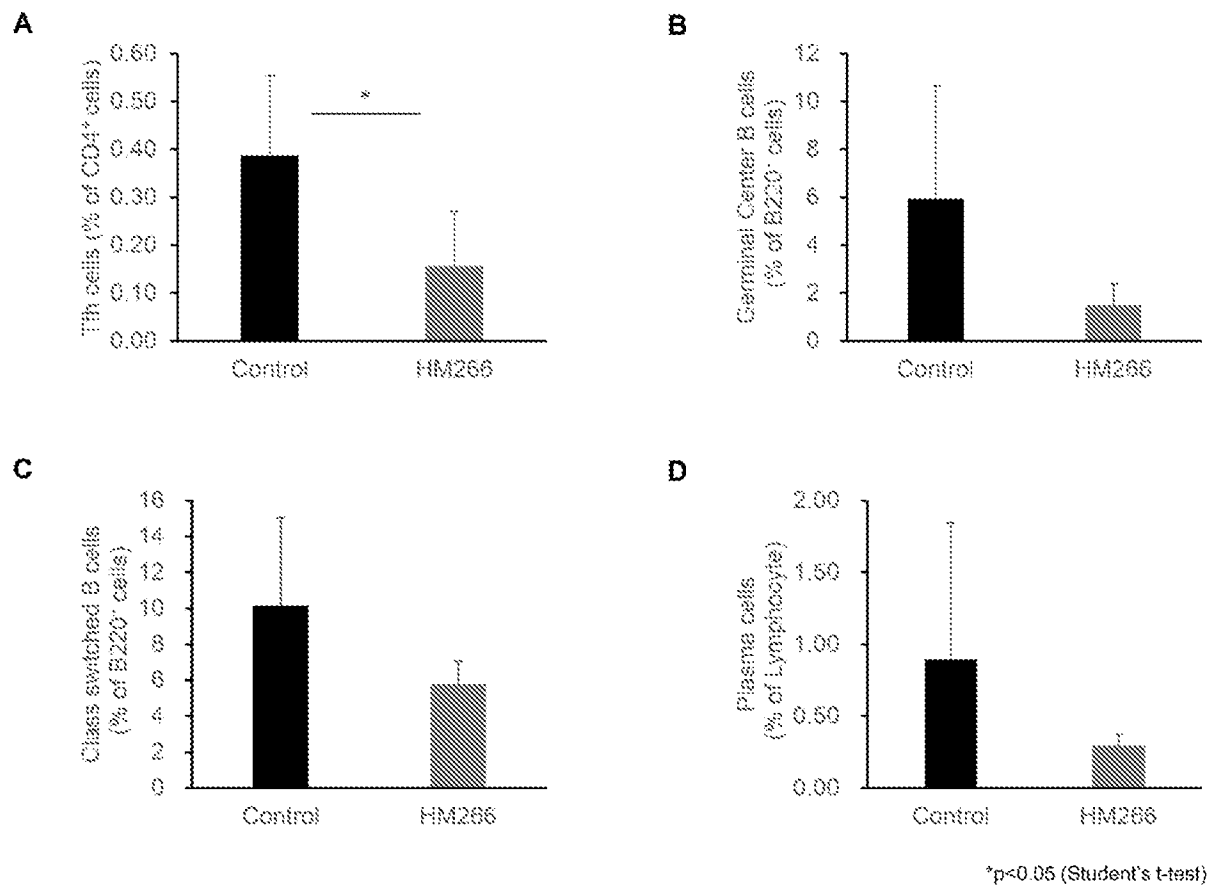


[図27BCD]

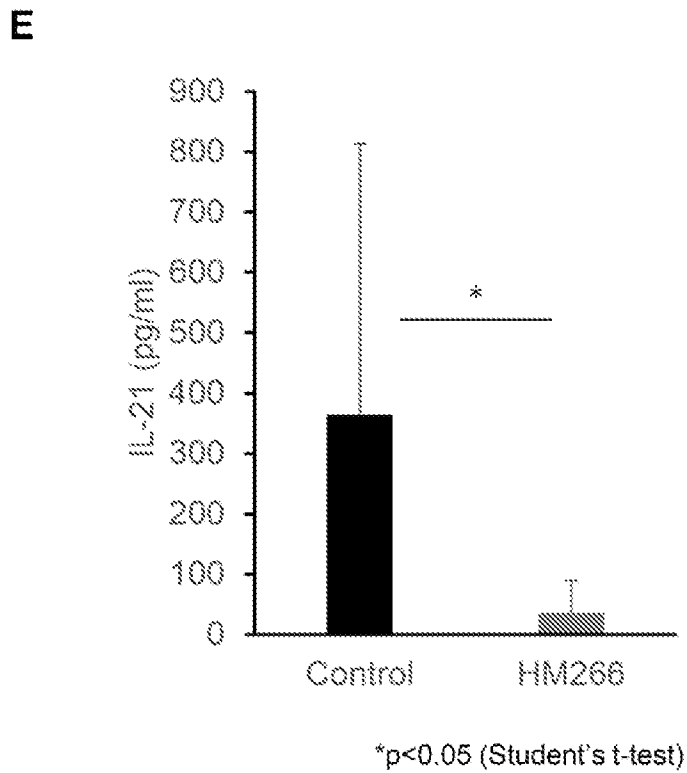


*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 (Student's t-test)

[図28ABCD]

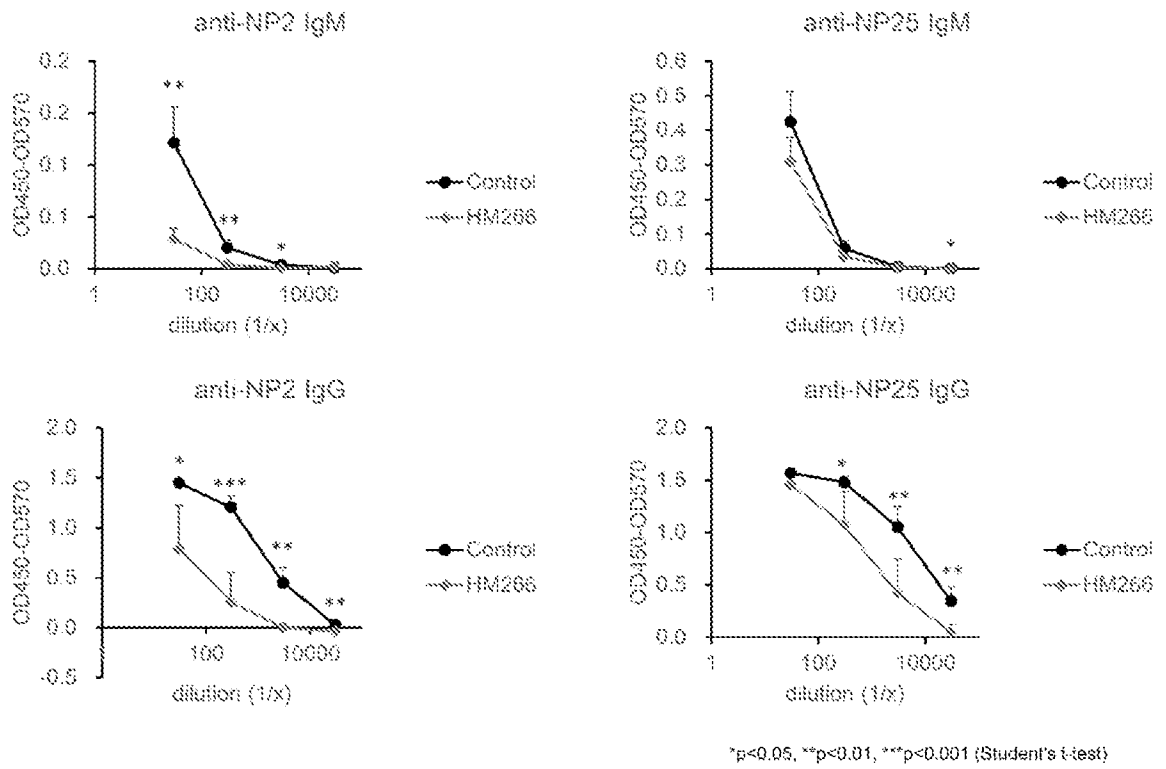
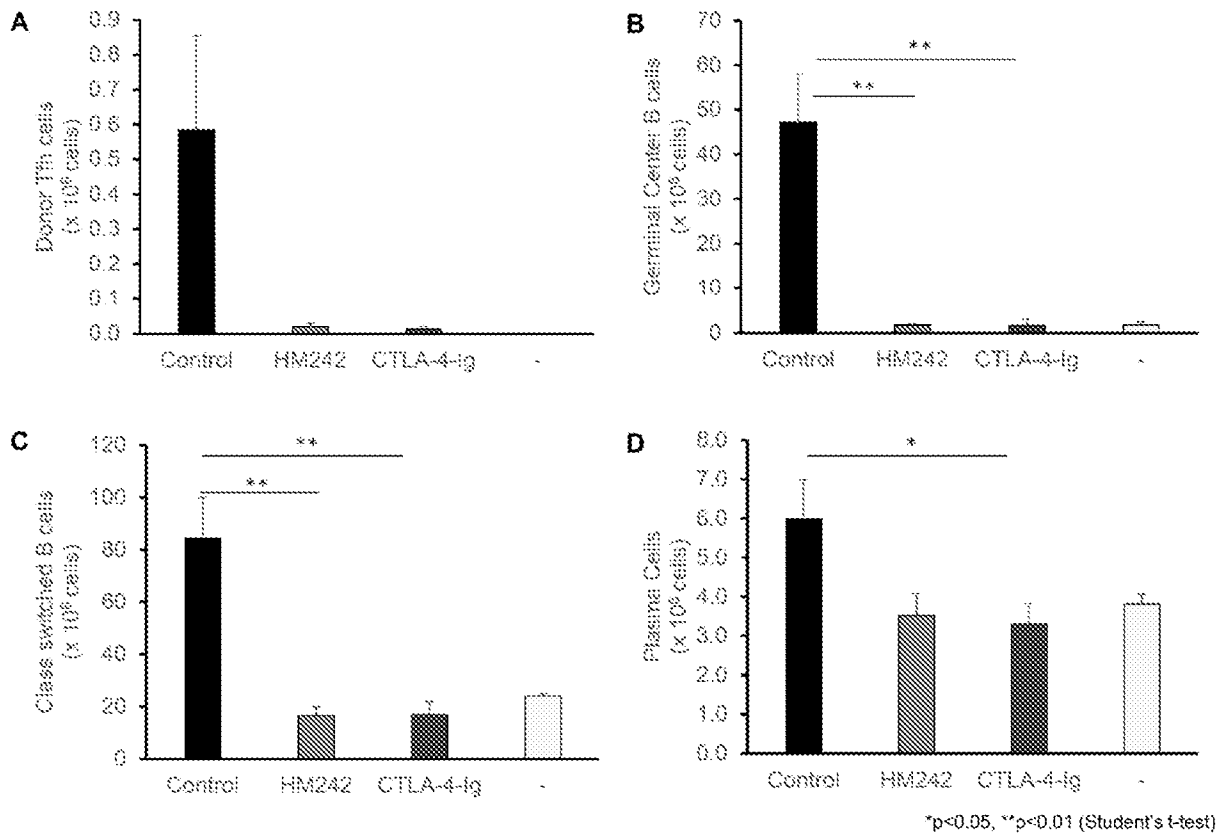


[図28E]

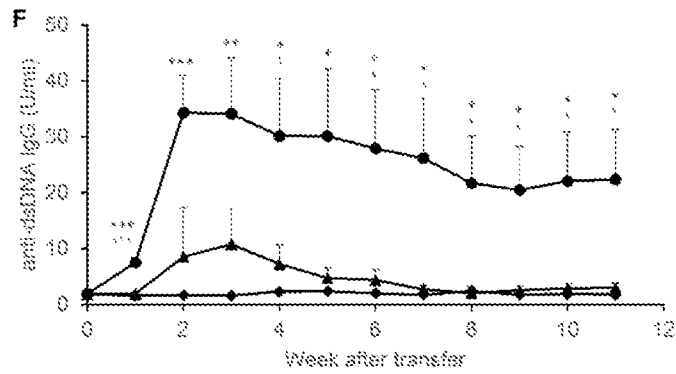
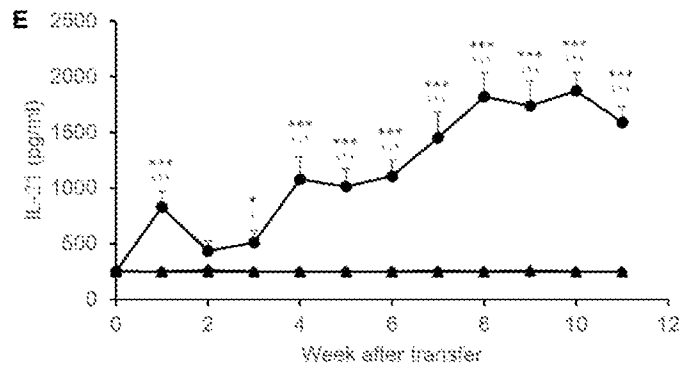


[28F]

F

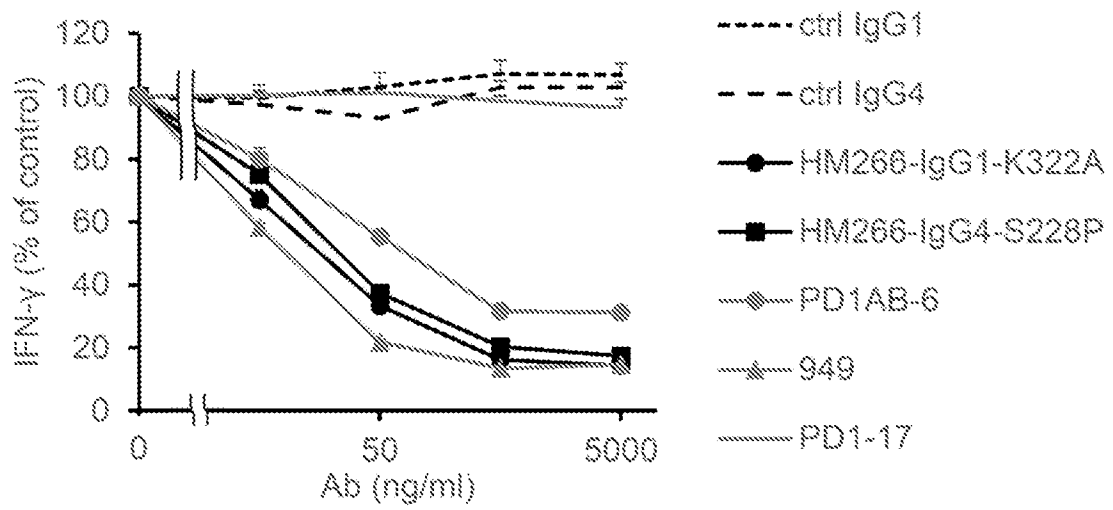
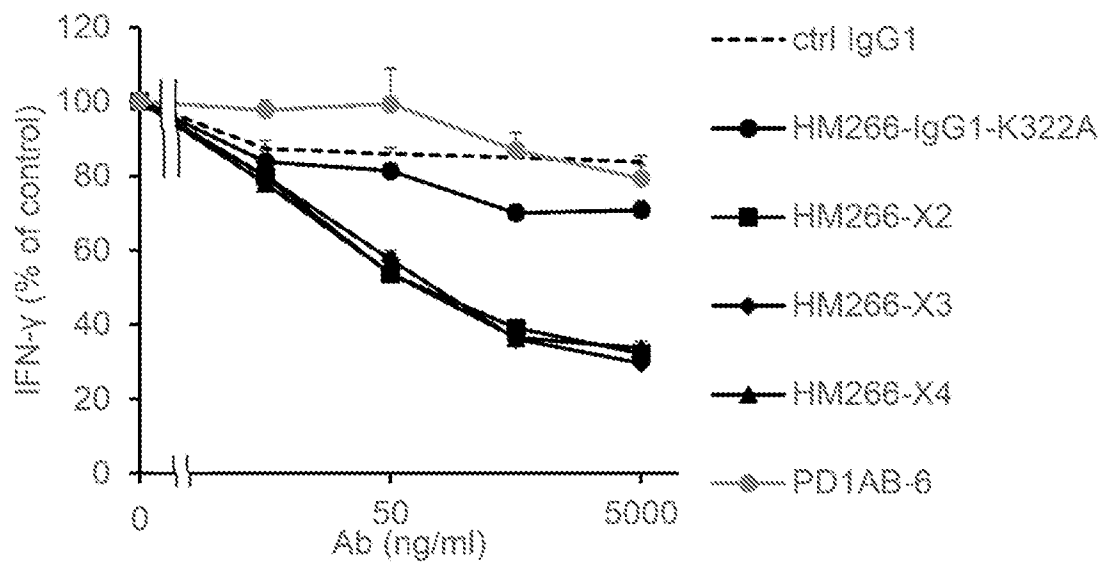
[29ABCD]

[図29EF]

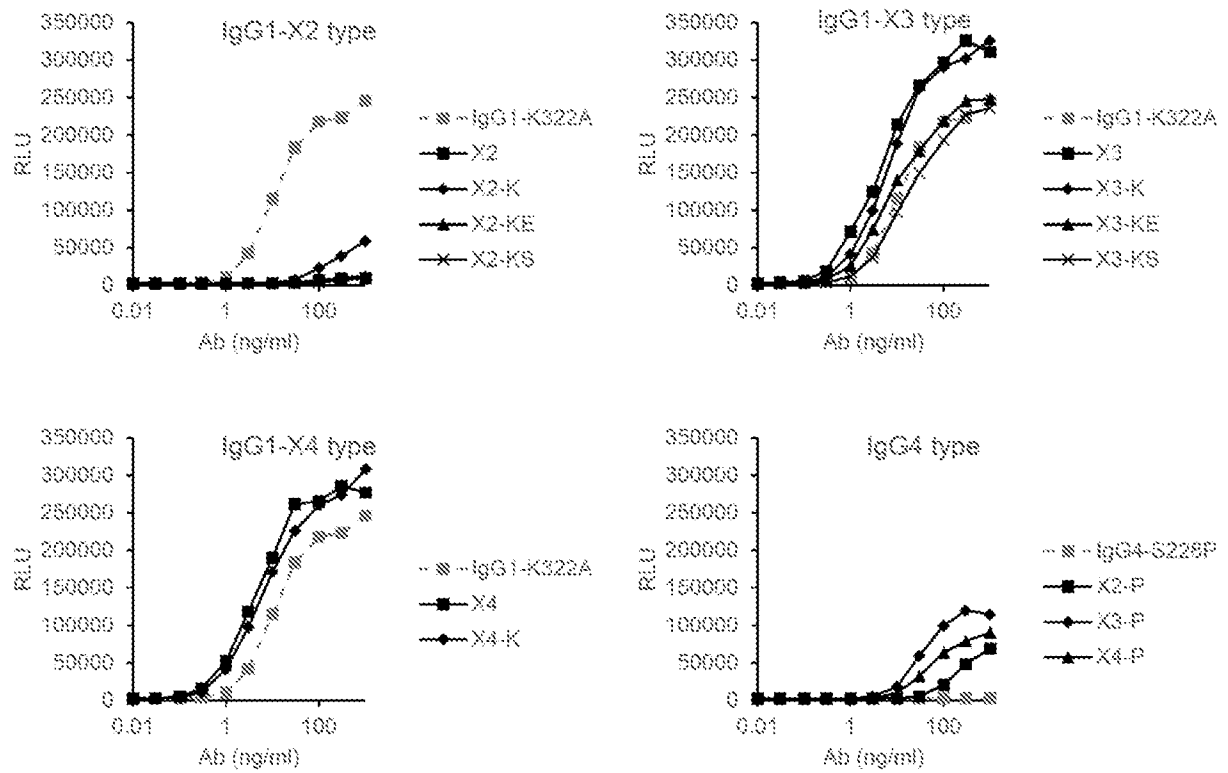


*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001, HM242 vs Control
 †p<0.05, ††p<0.001, CTLA-4-Ig vs Control
 (Student's t-test)

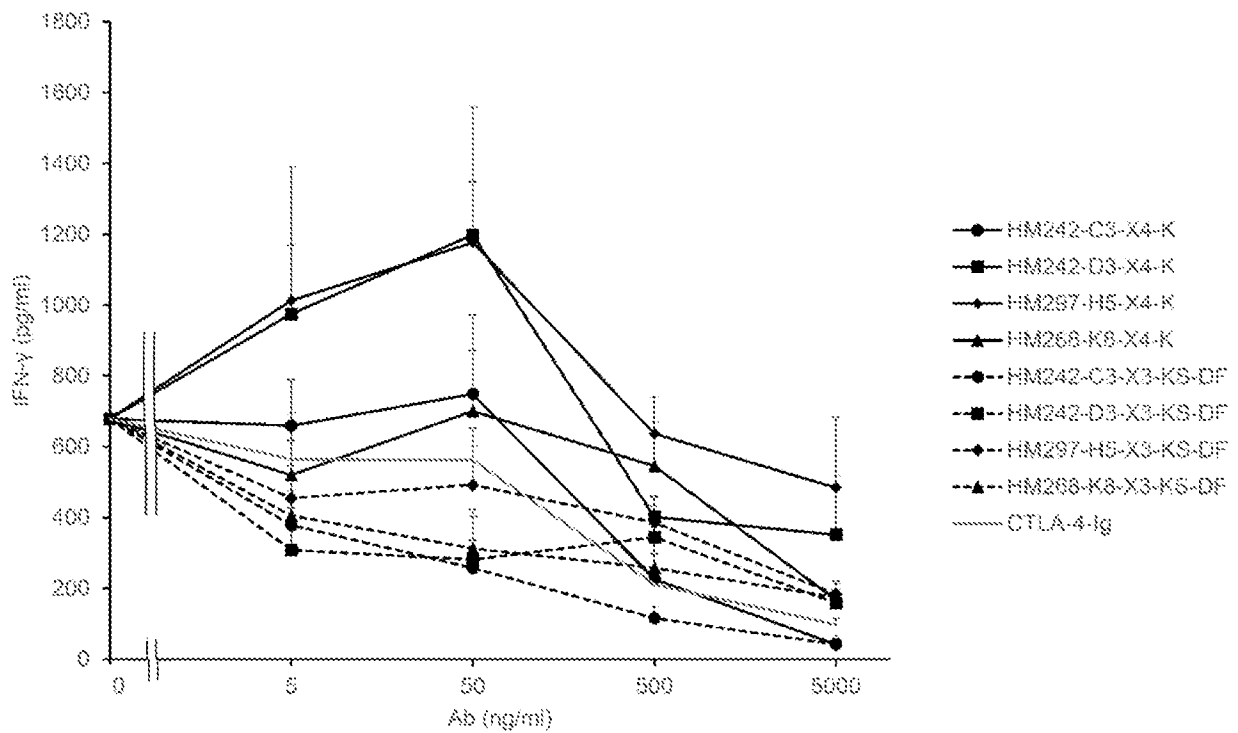
[図30]

A**B**

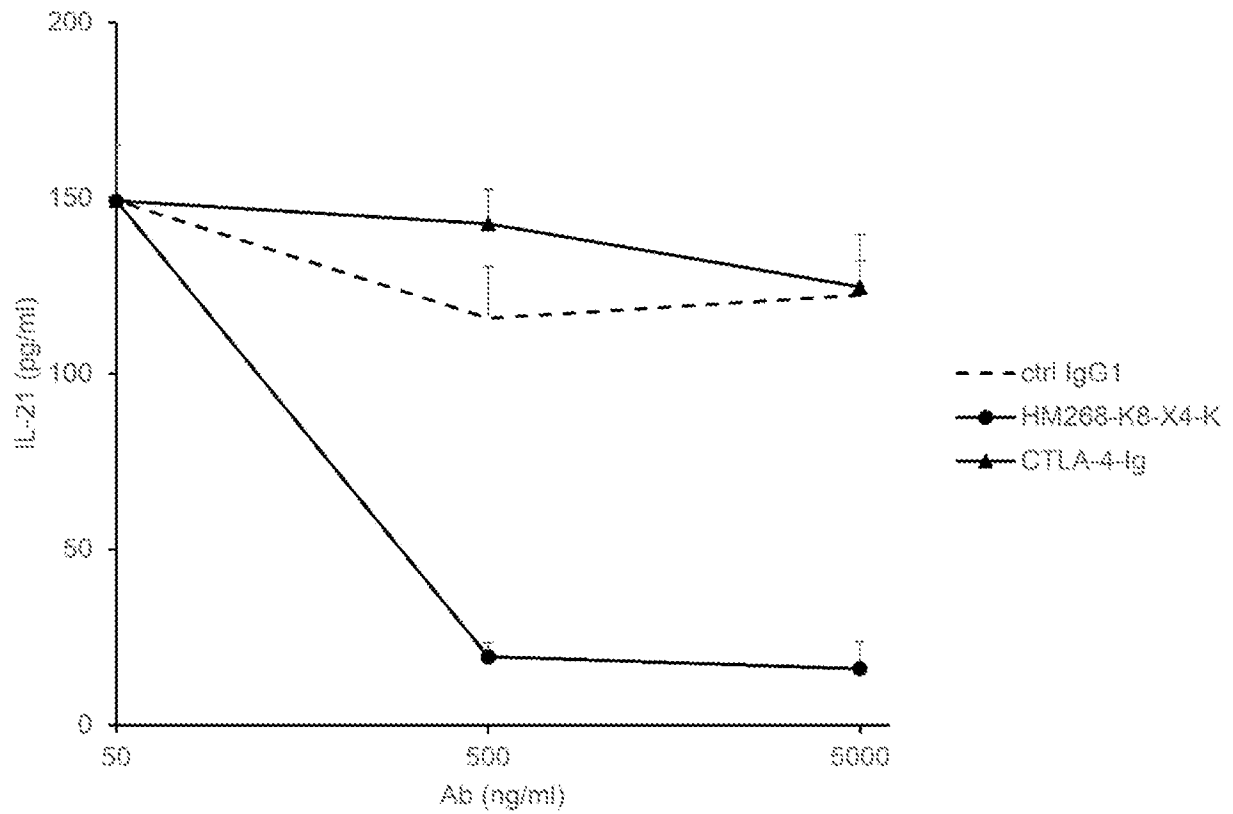
[図31]



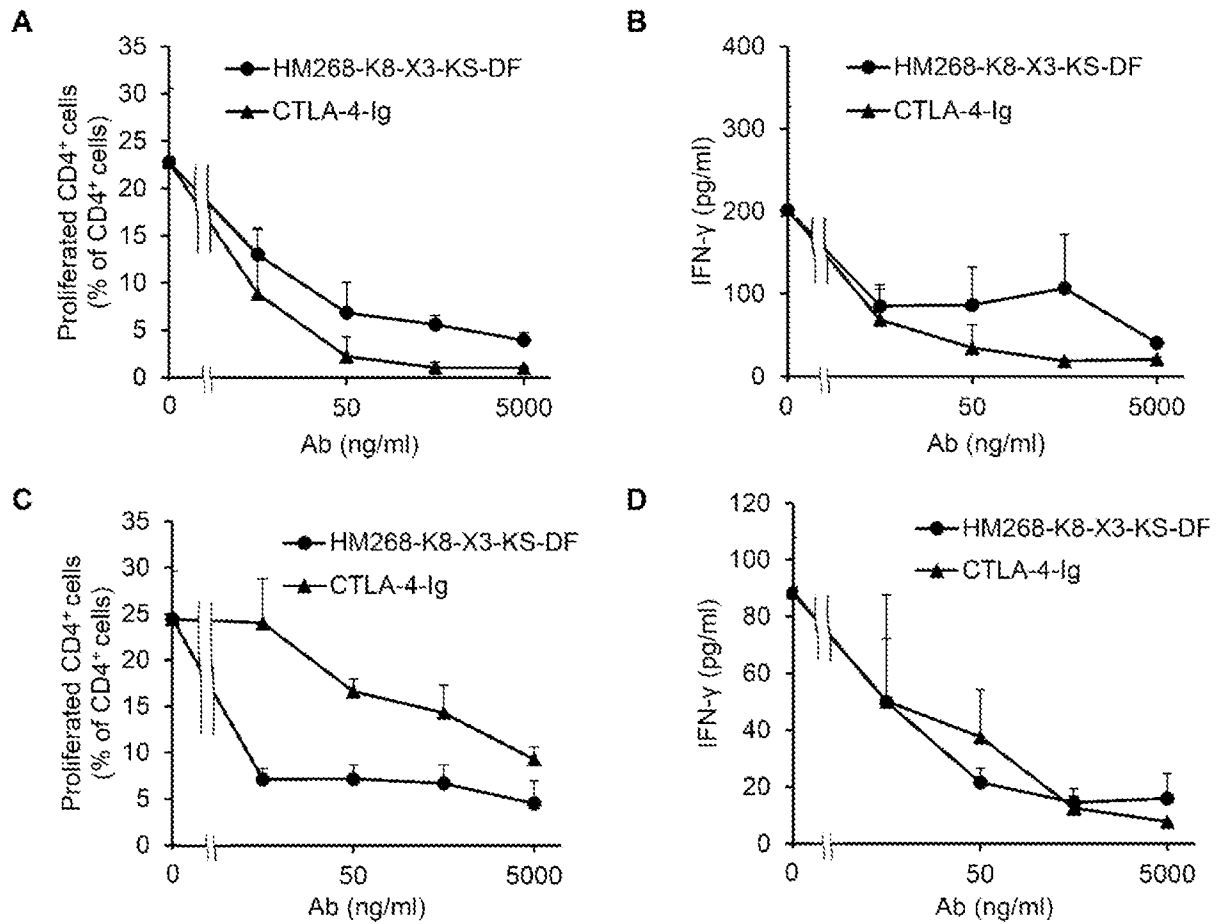
[図32]



[図33]



[図34]



[図35]

A

Fc	Fv	K _D (μM)	K _D (Ratio)
IgG1-K322A	Fv-1	5.96	1.00
X2-K-DF	HM242-C3	1.02	5.84
X3-KS-DF	HM242-C3	1.17	5.09
	HM242-D3	2.54	2.35
	HM297-H5	1.22	4.89
		2.20	2.71
X3-K	HM268-K8	1.38	4.32
X3-KSL		1.24	4.81
X3-KSI		1.64	3.63
X3-KL		0.736	8.10
X3-KI		0.689	8.65
X4-KS		2.55	2.34
X3-KE		1.11	5.37

B

Fv	Fc	GMFI	GMFI (ratio to K322A)
HM268-K8	IgG1-K322A	315	1.00
	X3-K	29636	94.1
	X3-KSL	10911	34.6
	X3-KSI	14708	46.7
	X3-KL	49522	157
	X3-KI	56627	180
	X4-KS	8222	26.1
	X3-KE	39958	127
unstained		6.27	-
2nd Ab only		55.9	-

[図36A]

A

Fc	Fv	K _D (μM)	K _D (Ratio)
IgG1-K322A	Fv-1	1.08	1.00
X2-K	HM242-C3	7.04	0.15
	HM242-D3	4.27	0.25
	HM297-H5	5.22	0.21
	HM268-K8	7.56	0.14
X3-KS	HM242-C3	0.474	2.28
	HM242-D3	0.977	1.11
	HM297-H5	0.793	1.36
	HM268-K8	0.987	1.09
X4-K	HM242-C3	0.143	7.55
	HM242-D3	0.244	4.43
	HM297-H5	3.03	0.36
	HM268-K8	0.236	4.58
IgG1 (WT)	Fv-3	1.32	0.82

Fc	Fv	K _D (μM)	K _D (Ratio)
X2-K-DF	HM242-C3	0.584	1.85
X3-KS-DF	HM242-C3	0.144	7.50
	HM242-D3	0.336	3.21
	HM297-H5	0.256	4.22
	HM268-K8	0.269	4.01
X3-K	HM268-K8	0.370	2.92
X3-KSL		3.46	0.31
X3-KSI		0.265	4.08
X3-KL		1.25	0.86
X3-KI		0.162	6.67
X4-KS		0.881	1.23
X3-KE		0.305	3.54

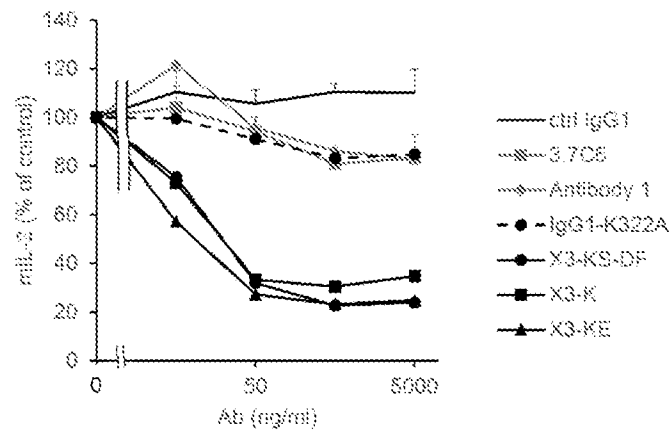
[図36B]

B

Fv	Fc	GMFI	GMFI (ratio to K322A)
HM242-C3	IgG1-K322A	15485	1.00
	X2-K	151	0.00975
	X3-KS	20823	1.34
	X4-K	37484	2.42
	X2-K-DF	6088	0.393
	X3-KS-DF	66733	4.31
HM242-D3	IgG1-K322A	9079	1.00
	X2-K	294	0.0324
	X3-KS	12614	1.39
	X4-K	17834	1.96
	X3-KS-DF	63347	6.98
HM297-H5	IgG1-K322A	9062	1.00
	X2-K	184	0.0203
	X3-KS	8149	0.899
	X4-K	26987	2.98
	X3-KS-DF	55672	6.14
unstained		23.7	-
2nd Ab only		10.4	-

Fv	Fc	GMFI	GMFI (ratio to K322A)
HM268-K8	IgG1-K322A	6785	1.00
	X2-K	53.5	0.00789
	X3-KS	6408	0.944
	X4-K	13059	1.92
	X3-K	19253	2.84
	X3-KS-DF	36295	5.35
	X3-KSL	352	0.0519
	X3-KSI	17726	2.61
	X3-KL	1594	0.235
	X3-KI	39757	5.86
unstained		5.31	-
2nd Ab only		8.39	-

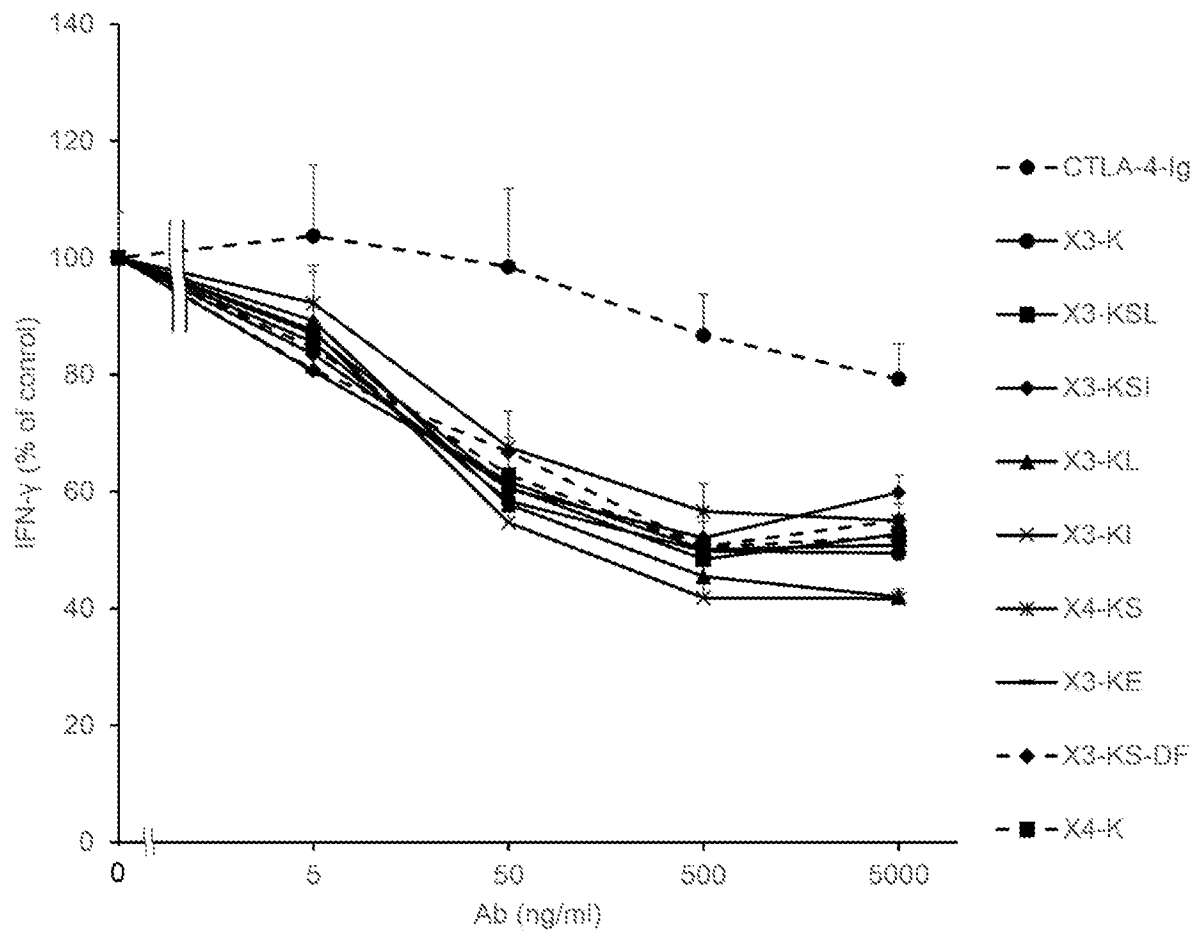
[図37]



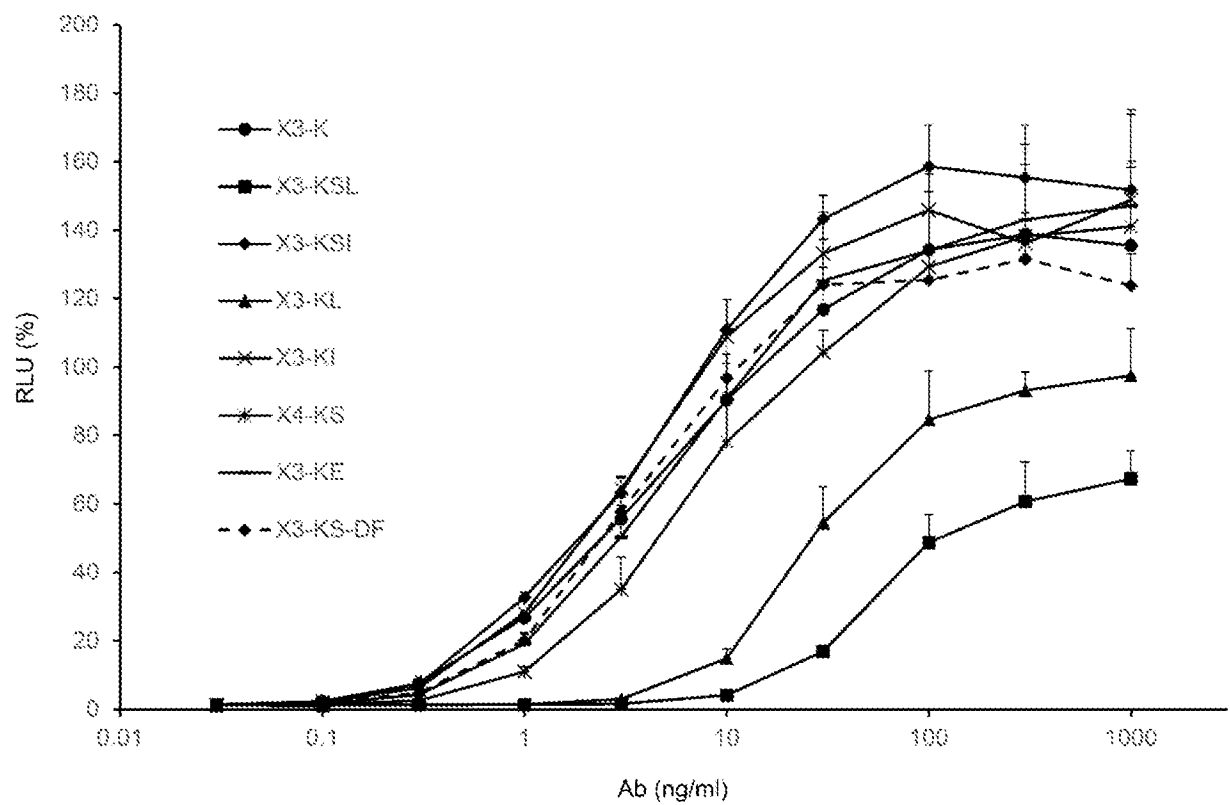
HM268-K8 engineered IgG1	mutation	IC50 (ng/ml)
IgG1-K322A	K322A	5000<
X3-KS-DF	S239D/S267G/H266D/K322A (afucosylated form)	15.3
X3-K	S239D/H266D/K322A	9.34
X3-KSL	S239D/S267G/H266D/K322A/L328Y	10.3
X3-KSI	S239D/S267G/H266D/K322A/I332E	21.9
X3-KL	S239D/H266D/K322A/L328Y	5.84
X3-KI	S239D/H266D/K322A/I332E	12.4
X4-KS	S239D/S267G/H266D/K322A/L328Y/I332E	8.32
X3-KE	S239D/H266D/E293A/K322A	6.77

Other PD-1 agonist antibody	Fc	mutation	IC50 (ng/ml)
3.7C6	IgG1	-	5000<
Antibody 1	IgG1	-	5000<

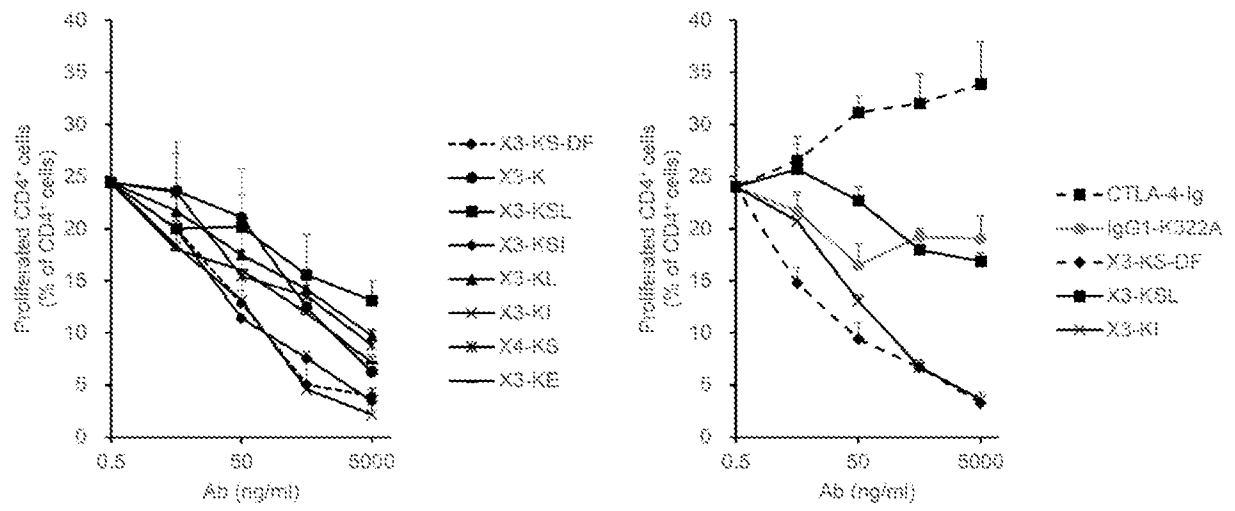
[図38]



[図39]



[図40]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2022/020011

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER <i>C12N 15/13</i> (2006.01)i; <i>A61K 39/395</i> (2006.01)i; <i>A61P 29/00</i> (2006.01)i; <i>A61P 37/06</i> (2006.01)i; <i>C07K 16/28</i> (2006.01)i FI: C12N15/13; A61K39/395 G; A61K39/395 U; A61P29/00; A61P37/06; C07K16/28 ZNA According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																							
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C12N15/13; A61K39/395; A61P29/00; A61P37/06; C07K16/28 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2022 Registered utility model specifications of Japan 1996-2022 Published registered utility model applications of Japan 1994-2022 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAlus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN); GenBank/EMBL/DBJ/ GeneSeq; PubMed																							
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>KEHRY, M. Discovery of a PD-1 Checkpoint Agonist Antibody for Autoimmune/Inflammatory Disease. AnaptysBio [online]. 2020, [retrieved on 11 July 2022], Internet <URL: https://www.anaptysbio.com/wp-content/uploads/ANB030.FestivalofBiologics.030220presentation.final2_.pdf> pp. 2, 6, 8</td> <td>1-4, 6-22, 24-30</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td></td> <td>10-22</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td></td> <td>5, 23</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>JP 2013-521769 A (UCB PHARMA S.A.) 13 June 2013 (2013-06-13) claims, examples</td> <td>1-4, 6-22, 24-30</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td></td> <td>10-22</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td></td> <td>5, 23</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	KEHRY, M. Discovery of a PD-1 Checkpoint Agonist Antibody for Autoimmune/Inflammatory Disease. AnaptysBio [online]. 2020, [retrieved on 11 July 2022], Internet <URL: https://www.anaptysbio.com/wp-content/uploads/ANB030.FestivalofBiologics.030220presentation.final2_.pdf > pp. 2, 6, 8	1-4, 6-22, 24-30	Y		10-22	A		5, 23	X	JP 2013-521769 A (UCB PHARMA S.A.) 13 June 2013 (2013-06-13) claims, examples	1-4, 6-22, 24-30	Y		10-22	A		5, 23
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																					
X	KEHRY, M. Discovery of a PD-1 Checkpoint Agonist Antibody for Autoimmune/Inflammatory Disease. AnaptysBio [online]. 2020, [retrieved on 11 July 2022], Internet <URL: https://www.anaptysbio.com/wp-content/uploads/ANB030.FestivalofBiologics.030220presentation.final2_.pdf > pp. 2, 6, 8	1-4, 6-22, 24-30																					
Y		10-22																					
A		5, 23																					
X	JP 2013-521769 A (UCB PHARMA S.A.) 13 June 2013 (2013-06-13) claims, examples	1-4, 6-22, 24-30																					
Y		10-22																					
A		5, 23																					
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.																							
* Special categories of cited documents: “A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed “T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention “X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone “Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art “&” document member of the same patent family																							
Date of the actual completion of the international search 14 July 2022		Date of mailing of the international search report 26 July 2022																					
Name and mailing address of the ISA/JP Japan Patent Office (ISA/JP) 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915 Japan		Authorized officer Telephone No.																					

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2022/020011

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2013/022091 A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 14 February 2013 (2013-02-14) claims, paragraphs [0027], [0058]	1-4, 6-22, 24-30
Y		10-22
A		5, 23
A	JP 2020-522278 A (JANSSEN BIOTECH, INC.) 30 July 2020 (2020-07-30) entire text, all drawings	1-30
A	JP 2012-501670 A (ISIS INNOVATION LTD.) 26 January 2012 (2012-01-26) entire text, all drawings	1-30
P, X	WO 2021/241523 A1 (FOUND. FOR BIOMEDICAL RESEARCH AND INNOVATION AT KOBE) 02 December 2021 (2021-12-02) claims, examples	1-22, 24-30
P, A		23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2022/020011

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2022/020011

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
JP	2013-521769	A	13 June 2013	WO	2011/110621	A1	
				claims, examples			
				US	2011/0229461	A1	
				EP	2545076	A1	
WO	2013/022091	A1	14 February 2013	US	2014/0220021	A1	
				claims, paragraphs [0180], [0233]			
				EP	2742953	A1	
JP	2020-522278	A	30 July 2020	WO	2018/226580	A2	
				US	2018/0355061	A1	
				EP	3634995	A2	
				KR	10-2020-0014414	A	
				CN	110997712	A	
JP	2012-501670	A	26 January 2012	WO	2010/029435	A1	
				US	2011/0171215	A1	
				EP	2342229	A1	
WO	2021/241523	A1	02 December 2021	(Family: none)			

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） C12N 15/13(2006.01)i; A61K 39/395(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61P 37/06(2006.01)i; C07K 16/28(2006.01)i FI: C12N15/13; A61K39/395 G; A61K39/395 U; A61P29/00; A61P37/06; C07K16/28 ZNA		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） C12N15/13; A61K39/395; A61P29/00; A61P37/06; C07K16/28		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2022年 日本国実用新案登録公報 1996-2022年 日本国登録実用新案公報 1994-2022年		
国際調査で利用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CPlus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN); GenBank/EMBL/DBJ/ GeneSeq; PubMed		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	KEHRY, M., Discovery of a PD-1 Checkpoint Agonist Antibody for Autoimmune/ Inflammatory Disease, AnaptysBio [online], 2020, [検索日 2022.07.11], インターネット<URL: https://www.anaptysbio.com/wp-content/uploads/ANB030.FestivalofBiologics.030220presentation.final2_.pdf > 第2頁, 第6頁, 第8頁	1-4, 6-22, 24-30
Y		10-22
A		5, 23
X	JP 2013-521769 A (ユセベ ファルマ ソシエテ アノニム) 13.06.2013 (2013 - 06 - 13) [特許請求の範囲], 実施例	1-4, 6-22, 24-30
Y		10-22
A		5, 23
☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☒ パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般の技術水準を示すもの “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 “T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの “&” 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 14.07.2022		国際調査報告の発送日 26.07.2022
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		権限のある職員（特許庁審査官） 山▲崎▼ 真奈 4B 7884 電話番号 03-3581-1101 内線 3488

C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X Y A	WO 2013/022091 A1 (小野薬品工業株式会社) 14.02.2013 (2013 - 02 - 14) 請求の範囲, [0027], [0058]	1-4, 6-22, 24-30 10-22 5, 23
A	JP 2020-522278 A (ヤンセン バイオテック, インコーポレーテッド) 30.07.2020 (2020 - 07 - 30) 全文, 全図	1-30
A	JP 2012-501670 A (アイシス・イノベーション・リミテッド) 26.01.2012 (2012 - 01 - 26) 全文, 全図	1-30
P, X P, A	WO 2021/241523 A1 (公益財団法人神戸医療産業都市推進機構) 02.12.2021 (2021 - 12 - 02) 請求の範囲, 実施例	1-22, 24-30 23

第 I 欄 ヌクレオチド又はアミノ酸配列（第 1 ページの 1. c の続き）

1. この国際出願で開示されたヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、以下の配列表に基づき国際調査を行った。

- a. ☒ 出願時における国際出願の一部を構成する配列表
 ☒ 附属書C/ST.25テキストファイル形式
 ☐ 紙形式又はイメージファイル形式
- b. ☐ 国際出願とともに、PCT規則13の3.1(a)に基づき国際調査のためにのみ提出された、附属書C/ST.25テキストファイル形式の配列表
- c. ☐ 国際出願日後に、国際調査のためにのみ提出された配列表
 ☐ 附属書C/ST.25テキストファイル形式(PCT規則13の3.1(a))
 ☐ 紙形式又はイメージファイル形式(PCT規則13の3.1(b)及びPCT実施細則第713号)

2. ☐ さらに、複数の版の配列表又は配列表の写しが提出され、変更後の配列表又は追加の写しに記載された情報が、出願時における配列表と同一である旨、又は出願時における国際出願の開示の範囲を超えない旨の陳述書の提出があった。

3. 補足意見:

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2022/020011

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
JP	2013-521769	A	13.06.2013	WO	2011/110621	A1	
				Claims, Examples			
				US	2011/0229461	A1	
				EP	2545076	A1	
WO	2013/022091	A1	14.02.2013	US	2014/0220021	A1	
				Claims, [0180], [0233]			
				EP	2742953	A1	
JP	2020-522278	A	30.07.2020	WO	2018/226580	A2	
				US	2018/0355061	A1	
				EP	3634995	A2	
				KR	10-2020-0014414	A	
				CN	110997712	A	
JP	2012-501670	A	26.01.2012	WO	2010/029435	A1	
				US	2011/0171215	A1	
				EP	2342229	A1	
WO	2021/241523	A1	02.12.2021	(ファミリーなし)			