(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7520893号
(P7520893)

(45)発行日　令和6年7月23日(2024.7.23)

(24)登録日　令和6年7月12日(2024.7.12)

(51)国際特許分類

Ｃ０７Ｋ　16/28　(2006.01)	Ｃ０７Ｋ	16/28		
Ｃ１２Ｎ　15/13　(2006.01)	Ｃ１２Ｎ	15/13	ＺＮＡ	
Ｃ１２Ｎ　15/63　(2006.01)	Ｃ１２Ｎ	15/63	Ｚ	
Ｃ１２Ｎ　1/15　(2006.01)	Ｃ１２Ｎ	1/15		
Ｃ１２Ｎ　1/19　(2006.01)	Ｃ１２Ｎ	1/19		

ＦＩ

請求項の数　18　（全275頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2021-573509(P2021-573509)
(86)(22)出願日　令和2年6月10日(2020.6.10)
(65)公表番号　特表2022-536358(P2022-536358A)
(43)公表日　令和4年8月15日(2022.8.15)
(86)国際出願番号　PCT/IB2020/055468
(87)国際公開番号　WO2020/250159
(87)国際公開日　令和2年12月17日(2020.12.17)
審査請求日　令和5年6月6日(2023.6.6)
(31)優先権主張番号　62/860,508
(32)優先日　令和1年6月12日(2019.6.12)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者　504389991
ノバルティス アーゲー
スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ３５
(74)代理人　100092783
弁理士　小林 浩
(74)代理人　100095360
弁理士　片山 英二
(74)代理人　100120134
弁理士　大森 規雄
(74)代理人　100149010
弁理士　星川 亮
(72)発明者　ディーナー，ジョン ルイス
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州　０２１３９，ケンブリッジ，ブリストル
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ナトリウム利尿ペプチド受容体１抗体及び使用方法

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
単離された抗ナトリウム利尿ペプチド受容体１（ＮＰＲ１）抗体又は抗原結合フラグメントであって、
（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３４（ＬＣＤＲ３）；
（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３４（ＬＣＤＲ３）；
（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３５（ＬＣＤＲ３）；又は
（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３４（ＬＣＤＲ３）
から選択される３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を含む、抗体又は抗原結合フラグメント。
【請求項２】

（ａ）配列番号２０１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１３６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；又は
（ｂ）配列番号１２２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１３６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域
を含む、請求項１に記載の抗体又は抗原結合フラグメント。
【請求項３】
（ａ）配列番号２０３のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１３８のアミノ酸配列を含む軽鎖；又は
（ｂ）配列番号２０８のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１３８のアミノ酸配列を含む軽鎖
を含む、請求項１に記載の抗体又は抗原結合フラグメント。
【請求項４】
Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$、Ｆｖ、及び一本鎖可変フラグメント（ｓｃＦｖ）からなる群から選択される抗原結合フラグメントである、請求項１～３のいずれか一項に記載の抗体又は抗原結合フラグメント。
【請求項５】
治療用である、請求項１～４のいずれか一項に記載の抗体又は抗原結合フラグメント。
【請求項６】
請求項１～５のいずれか一項に記載の抗体又は抗原結合フラグメントのアミノ酸配列をコードする１つ又は複数の単離された核酸。
【請求項７】
請求項６に記載の単離された核酸を含むベクター。
【請求項８】
請求項６に記載の単離された核酸又は請求項７に記載のベクターを含む宿主細胞。
【請求項９】
請求項１～５のいずれか一項に記載の抗体又は抗原結合フラグメントを作製する方法であって、前記抗体又は抗原結合フラグメントを作製するのに好適な条件下において、請求項８に記載の宿主細胞を培養することを含み、任意選択により、前記抗体又は抗原結合フラグメントの精製をさらに含む方法。
【請求項１０】
請求項１～５のいずれか一項に記載の抗体若しくは抗原結合フラグメント又は請求項９に記載の方法によって作製される抗体若しくは抗原結合フラグメントと、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物であって、任意選択により、追加の治療剤をさらに含む医薬組成物。
【請求項１１】
請求項１～５のいずれか一項に記載の抗体若しくは抗原結合フラグメント又は請求項９に記載の方法によって作製される抗体若しくは抗原結合フラグメントと、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物であって、追加の治療剤と組み合わせて用いるための、医薬組成物。
【請求項１２】
前記追加の治療剤は、ＡＣＥ（アンジオテンシン変換酵素）阻害剤、アンジオテンシン受容体遮断薬（ＡＲＢ）、ネプリライシン阻害剤、ベータ遮断薬、利尿剤、カルシウムチャネル遮断薬、強心配糖体、ナトリウム・グルコース共輸送体２阻害剤（ＳＧＬＴ２ｉ）、アンジオテンシン受容体－ネプリライシン阻害剤（ＡＲＮｉ）、コルチコステロイド、ロイコトリエン修飾薬、気管支拡張薬、ベーター－アドレナリン受容体アンタゴニスト、炭酸脱水酵素阻害剤、アルファ２－アドレナリン受容体アゴニスト、副交感神経刺激薬、プロスタグランジン類似体、ｒｈｏキナーゼ阻害剤及びその組み合わせから選択される、請求項１０又は１１に記載の医薬組成物。
【請求項１３】
ナトリウム利尿ペプチド受容体活性と関連する障害又は疾患の治療であって、前記治療

を必要とする対象における治療での使用のための、請求項１０～１２のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１４】
心血管障害の治療であって、前記治療を必要とする対象における治療での使用のための、請求項１０～１２のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１５】
前記心血管障害は、末梢血管疾患、冠動脈疾患（ＣＡＤ）、虚血性心疾患（ＩＨＤ）、僧帽弁狭窄症及び僧帽弁逆流症、狭心症、糖尿病性心筋症、上室性不整脈及び心室性不整脈、不整脈、心房細動（ＡＦ）、心房細動の新規発現、再発性心房細動、心筋線維化、心房粗動、有害な血管リモデリング、粥腫安定化並びに心筋梗塞（ＭＩ）から選択される、請求項１４に記載の医薬組成物。
【請求項１６】
前記心血管障害は、心不全であり、任意選択により、前記心不全は、駆出率が低下した心不全（ＨＦｒＥＦ）、駆出率が保たれた心不全（ＨＦｐＥＦ）、急性心筋梗塞後の心不全又は急性非代償性心不全から選択される、請求項１４に記載の医薬組成物。
【請求項１７】
前記心血管障害は、高血圧であり、任意選択により、前記高血圧は、抵抗性高血圧、高血圧性心疾患、肺高血圧症、肺動脈性肺高血圧症、孤立性収縮期高血圧、抵抗性高血圧及び肺動脈性肺高血圧症から選択される、請求項１４に記載の医薬組成物。
【請求項１８】
前記心血管障害は、肥大型心筋症であり、任意選択により、前記肥大型心筋症は、心室肥大である、請求項１４に記載の医薬組成物。
【発明の詳細な説明】
【背景技術】
【０００１】
背景
心不全は、世界中で２０００万人超の患者が関係している主要な公衆衛生上の問題であり（Ｏｒｓｏ ｅｔ ａｌ．，２０１４，Ｅｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎ Ｐｈａｒｍａｃｏｔｈｅｒ．１５（１３）：１８４９－１８６１）、高い罹患率を伴う（Ｉｂｅｂｕｏｇｕ ｅｔ ａｌ．，２０１１，Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ．Ｈｅａｒｔ ｆａｉｌｕｒｅ ４（２）：１１４－１２０）。ナトリウム利尿ペプチド受容体１（ＮＰＲ１；ＮＰＲＡとしても知られる）は、血圧及び血液量の低下をもたらす心房性ナトリウム利尿ペプチド（ＡＮＰ）によって活性化される受容体グアニル酸シクラーゼである（Ｃｈｅｎ＆Ｂｕｒｎｅｔｔ，２００６，Ｅｕｒｏｐｅａｎ Ｈｅａｒｔ Ｊｏｕｒｎａｌ Ｓｕｐｐｌｅｍｅｎｔｓ ８（Ｓｕｐｐｌ Ｅ）：Ｅ１８－Ｅ２５；Ｉｂｅｂｕｏｇｕ ｅｔ ａｌ．２０１１，ｓｕｐｒａ；Ｍａｎｉ ｅｔ ａｌ．２０１５，Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ Ｒｅｐｏｒｔｓ ３５（５）：ｅ００２６０）。ＡＮＰ結合は、グアニル酸シクラーゼドメインの活性化及びＧＴＰからｃＧＭＰへの変換を誘導する受容体の二量体化及び湾曲を誘導する（Ｍｉｓｏｎｏ ｅｔ ａｌ．，２０１１，Ｔｈｅ ＦＥＢＳ ｊｏｕｒｎａｌ ２７８（１１）：１８１８－１８２９）。ＡＮＰは、グアニル酸シクラーゼドメインを欠くＮＰＲ３、ナトリウム利尿ペプチド受容体によって切断され、中性エンドペプチダーゼ（ＮＥＰ）によって分解される（Ｃｈｅｎ＆Ｂｕｒｎｅｔｔ ２００６，上掲；Ｓｃｈｍｉｔｔ ｅｔ ａｌ．，２００３，Ｃｌｉｎ Ｓｃｉ（Ｌｏｎｄ）．１０５（２）：１４１－１６０）。ＮＰＲ１に対するある種の抗体は、例えば、国際公開第２０１０／０６５２９３号パンフレットにおいて記載されている（抗体５５９１－ＩｇＧを含む）。しかしながら、これらの抗体は、インビトロでＡＮＰの非存在下で機能活性を有さず、インビボで機能活性を有しないように見える。
【０００２】
ＡＮＰの増加は、駆出（心臓による血液の外向きの汲み出し）率が低下した心不全を有する患者に有益であり得ることが示されている。ＭｃＭｕｒｒａｙ ｅｔ ａｌ．，Ｎ．Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．；Ｖｏｌ．３７１，Ｎｏ．１１，ｐｐ ９９３－１００４（２０１

４）；及びＮｏｕｇｕｅ ｅｔ ａｌ．，Ｅｕｒ Ｊ Ｈｅａｒｔ Ｆａｉｌ．２０１９ Ｍａｙ；２１（５）：５９８－６０５を参照されたい。しかしながら、既存の療法を補完するか又は置き換える代替の作用機序を有する、より長時間作用する薬剤が必要とされている。

【０００３】

開示の概要

本明細書では、アゴニストの抗ＮＰＲ１抗体又はその抗原結合フラグメントの使用によってＮＰＲ１を活性化できることが実証される。さらに、本開示は、２つの型のそのような抗体があることを実証する。１つの型は、ＮＰＲ１に結合し、且つＡＮＰ結合と競合し（ＮＰＲ１を依然として活性化し；以下では「ＡＮＰ競合的」抗ＮＰＲ１抗体）、第２の型は、ＮＰＲ１に結合し、それを活性化することができるが、ＡＮＰと競合しない（以下では「ＡＮＰ非競合的」抗ＮＰＲ１抗体）。そのような抗体（例えば、ＡＮＰ非競合的抗ＮＰＲ１抗体）は、身体の生来のシステム及び／又は既存の治療原理を支援するために使用され得る。さらに、ＡＮＰの非存在下でＮＰＲ１を活性化することができるある種のＮＰＲ１アゴニスト抗体は、ＡＮＰと機能的に均等であることが見出されている。

【０００４】

本出願の抗体は、マウス及びラットの両方においてインビボ活性を示す。さらに、本明細書に記載される抗体の固有のエピトープ結合は、結晶構造データを使用して実証されている。

【０００５】

したがって、本開示は、（ｉ）ナトリウム利尿ペプチド受容体１（ＮＰＲ１）に結合し；且つ（ｉｉ）ＡＮＰの非存在下でＮＰＲ１を活性化することができる抗ＮＰＲ１抗体（例えば、ヒトモノクローナル抗体）又はその抗原結合フラグメントを提供する。そのような抗体は、アゴニストの抗ＮＰＲ１抗体である。本発明のいくつかの実施形態では、本開示は、（ｉ）ナトリウム利尿ペプチド受容体１（ＮＰＲ１）に結合し；且つ（ｉｉ）ＡＮＰの非存在下でＮＰＲ１を活性化する抗ＮＰＲ１抗体又はその抗原結合フラグメントも提供する。本発明のいくつかの実施形態では、本開示は、（ｉ）ナトリウム利尿ペプチド受容体１（ＮＰＲ１）に結合し；且つ（ｉｉ）ＡＮＰの存在下及び非存在下の両方でＮＰＲ１を活性化する抗体又はその抗原結合フラグメントも提供する。また、前記抗体をコードする核酸、前記核酸を含むベクター、前記核酸及び／又はベクターを含む宿主細胞並びに前記核酸、ベクター及び／又は宿主細胞を使用する前記抗体の製造の方法が提供される。また、前記抗体、核酸、ベクター又は宿主細胞を含む医薬組成物及び組み合わせ医薬並びに前記抗体、核酸、ベクター、宿主細胞又は医薬組成物を使用する治療の方法が提供される。疾患を治療する際の前記抗体、核酸、ベクター、宿主細胞又は医薬組成物若しくは組み合わせの使用も本明細書で開示される。

【０００６】

したがって、本発明の一態様において、本明細書では、（ｉ）ナトリウム利尿ペプチド受容体１（ＮＰＲ１）に結合し；且つ（ｉｉ）心房性ナトリウム利尿ペプチド（ＡＮＰ）の非存在下でＮＰＲ１を活性化することができる単離された抗体又は抗原結合フラグメントが提供される。本発明のいくつかの実施形態では、単離された抗体又は抗原結合フラグメントは、ナトリウム利尿ペプチド受容体２（ＮＰＲ２）及び／又はナトリウム利尿ペプチド受容体３（ＮＰＲ３）に結合せず、且つ／又はそれを活性化しない。本発明のいくつかの実施形態では、単離された抗体又は抗原結合フラグメントは、（ａ）ヒトＮＰＲ１；並びに（ｂ）マウスＮＰＲ１及び／又はラットＮＰＲ１に結合する。

【０００７】

本発明のいくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、（ａ）ヒトＮＰＲ１；及び（ｂ）イヌＮＰＲ１に結合する。本発明のいくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、ＡＮＰ非競合的である。本発明のいくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、ＡＮＰ競合的である。本発明のいくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、ＡＮＰ－ＮＰＲ１複合体を安定化することができる。

【０００８】
本発明のいくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号１のアミノ酸９９～１３３内、例えば配列番号１のアミノ酸９９～１３３によって包含されるヒトＮＰＲ１の領域内のエピトープに結合する。本発明のいくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号１のアミノ酸９９～１３３内の少なくとも２つのアミノ酸残基を含むエピトープに結合する。本発明のいくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号１のアミノ酸９９～１３３内の少なくとも３、４、５、６、７又は８個のアミノ酸残基を含むエピトープに結合する。
【０００９】
本発明のいくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号１のアミノ酸９９～１１１内のエピトープに結合する。本発明のいくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号１のアミノ酸９９～１０３内のエピトープに結合する。本発明のいくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号１のアミノ酸１０５～１１１内のエピトープに結合する。本発明のいくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号１のアミノ酸１０５～１１１内の少なくとも２、３又は４個のアミノ酸残基を含むエピトープに結合する。本発明のいくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、ヒトＮＰＲ１の立体構造的エピトープであって、（ｉ）配列番号１のアミノ酸９９～１０３、（ｉｉ）配列番号１の１０５～１１１、（ｉｉｉ）配列番号１の１３１～１３４の各々の中の少なくとも１個のアミノ酸残基を含む立体構造的エピトープに結合し、且つ配列番号１のアミノ酸３７５及び／又は３７８にさらに結合する。本発明のいくつかの実施形態では、エピトープは、立体構造的エピトープであり、立体構造的エピトープは、配列番号１のアミノ酸３３、３４、７６、８２及び１０４からなる群から選択される少なくとも１個のアミノ酸残基をさらに含む。本発明のいくつかの実施形態では、立体構造的エピトープは、配列番号１のアミノ酸３３、３４、７６、８２、１０４、３７４及び３７５からなる群から選択される少なくとも１個のアミノ酸残基をさらに含む。
【００１０】
本発明のいくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号１の少なくともアミノ酸８２、１０２、１０３、１０５、１０６、１０９、１３２及び３７５に結合する。本発明のいくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号１の少なくともアミノ酸３４、８２、１０２、１０３、１０５、１０６、１０７、１０９、１３２、１３３、３７５及び３７８に結合する。本発明のいくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号１の少なくともアミノ酸７９、８２、９９、１０２、１０３、１０５、１０６、１０９、１３１、１３２及び３７５に結合する。
【００１１】
本発明のいくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号１のアミノ酸１８８～２１９内のエピトープに結合する。本発明のいくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号１のアミノ酸１８８～２１９内の少なくとも２、３、４、５、６又は７個のアミノ酸を含むエピトープに結合する。本発明のいくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、ＮＰＲ１内の立体構造的エピトープに結合し、立体構造的エピトープは、（ｉ）配列番号１のアミノ酸１８８～１９８、（ｉｉ）配列番号１の２０１～２０８、（ｉｉｉ）配列番号１の２１５～２３８、及び（ｉｖ）配列番号１の２９４～２９７の各々の中の少なくとも１個のアミノ酸残基を含む。本発明のいくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号１の少なくともアミノ酸１８８、１９２、１９４、１９７、２０１、２０８及び２１９に結合する。本発明のいくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号１の少なくともアミノ酸１８８、１９２、１９４、１９７、２０１、２０８、２１９及び２９５に結合する。
【００１２】
本発明のいくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、３つの重鎖相補

性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を含み、（ａ）（Ｉ）ＨＣＤＲ１は、配列番号２８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ＨＣＤＲ２は、X_1ＩX_2ＳX_3ＧX_4Ｙ$X_5$$X_6$ＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号４２９）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ａ又はＶであり、X_2は、Ｓ又はＥであり、X_3は、Ｄ又はＫであり、X_4は、Ｓ又はＮであり、X_5は、Ｉ又はＴであり、且つX_6は、Ｙ又はＦであり；ＨＣＤＲ３は、配列番号３０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ＬＣＤＲ１は、配列番号４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ＬＣＤＲ２は、配列番号４２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；且つＬＣＤＲ３は、Y_1Ｑ$Y_2$$Y_3$$Y_4$$Y_5$ＰＲＴ（配列番号４３０）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ここで、Y_1は、Ｍ又はＱであり、Y_2は、Ｓ、Ｅ、Ｔ又はＩであり、Y_3は、Ｙ又はＷであり、Y_4は、Ｅ、Ｖ、Ｒ、Ａ、Ｔ又はＭであり、且つY_5は、Ｋ、Ｖ、Ｒ又はＡであるか；（ＩＩ）ＨＣＤＲ１は、配列番号３１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ＨＣＤＲ２は、X_1ＩX_2ＳX_3ＧX_4Ｙ$X_5$$X_6$ＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号４２９）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ａ又はＶであり、X_2は、Ｓ又はＥであり、X_3は、Ｄ又はＫであり、X_4は、Ｓ又はＮであり、X_5は、Ｉ又はＴであり、且つX_6は、Ｙ又はＦであり；ＨＣＤＲ３は、配列番号３０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号４２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、Y_1Ｑ$Y_2$$Y_3$$Y_4$$Y_5$ＰＲＴ（配列番号４３０）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ここで、Y_1は、Ｍ又はＱであり、Y_2は、Ｓ、Ｅ、Ｔ又はＩであり、Y_3は、Ｙ又はＷであり、Y_4は、Ｅ、Ｖ、Ｒ、Ａ、Ｔ又はＭであり、且つY_5は、Ｋ、Ｖ、Ｒ又はＡであるか；（ＩＩＩ）ＨＣＤＲ１は、配列番号３２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、X_1ＳX_2ＧX_3Ｙ（配列番号４３１）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ｓ又はＥであり、X_2は、Ｄ又はＫであり、又はX_3は、Ｓ又はＮであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号４４に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号４５に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、$Y_1$$Y_2$$Y_3$$Y_4$ＰＲ（配列番号４３２）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ここで、Y_1は、Ｓ、Ｅ、Ｔ又はＩであり、Y_2は、Ｙ又はＷであり、Y_3は、Ｅ、Ｖ、Ｒ、Ａ、Ｔ又はＭであり、且つY_4は、Ｋ、Ｖ、Ｒ又はＡであるか；又は（ＩＶ）ＨＣＤＲ１は、配列番号３４に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、ＩX_1ＳX_2ＧX_3ＹX_4（配列番号４３３）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ｓ又はＥであり、X_2は、Ｄ又はＫであり、X_3は、Ｓ又はＮであり、且つX_4は、Ｉ又はＴであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３６に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号４７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号４５に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、Y_1Ｑ$Y_2$$Y_3$$Y_4$$Y_5$ＰＲＴ（配列番号４３０）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ここで、Y_1は、Ｍ又はＱであり、Y_2は、Ｓ、Ｅ、Ｔ又はＩであり、Y_3は、Ｙ又はＷであり、Y_4は、Ｅ、Ｖ、Ｒ、Ａ、Ｔ又はＭであり、且つY_5は、Ｋ、Ｖ、Ｒ又はＡであるか；（ｂ）（Ｉ）ＨＣＤＲ１は、配列番号２８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ＨＣＤＲ２は、X_1ＩX_2ＳX_3ＧX_4Ｙ$X_5$$X_6$ＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号４２９）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ａ又はＶであり、X_2は、Ｓ又はＥであり、X_3は、Ｄ又はＫであり、X_4は、Ｓ又はＮであり、X_5は、Ｉ又はＴであり、且つX_6は、Ｙ又はＦであり；ＨＣＤＲ３は、配

列番号３０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ＬＣＤＲ１は、配列番号４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ＬＣＤＲ２は、配列番号４２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；且つＬＣＤＲ３は、ＱＱＹ$_1$ＷＹ$_2$Ｙ$_3$ＰＲＴ（配列番号４３４）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ここで、Ｙ$_1$は、Ｓ、Ｅ、Ｔ又はＩであり、Ｙ$_2$は、Ｖ、Ｒ、Ａ、Ｔ又はＭであり、且つＹ$_3$は、Ｋ、Ｖ、Ｒ又はＡであるか；（ＩＩ）ＨＣＤＲ１は、配列番号３１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ＨＣＤＲ２は、Ｘ$_1$ＩＸ$_2$ＳＸ$_3$ＧＸ$_4$ＹＸ$_5$Ｘ$_6$ＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号４２９）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｘ$_1$は、Ａ又はＶであり、Ｘ$_2$は、Ｓ又はＥであり、Ｘ$_3$は、Ｄ又はＫであり、Ｘ$_4$は、Ｓ又はＮであり、Ｘ$_5$は、Ｉ又はＴであり、且つＸ$_6$は、Ｙ又はＦであり；ＨＣＤＲ３は、配列番号３０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号４２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、ＱＱＹ$_1$ＷＹ$_2$Ｙ$_3$ＰＲＴ（配列番号４３４）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ここで、Ｙ$_1$は、Ｓ、Ｅ、Ｔ又はＩであり、Ｙ$_2$は、Ｖ、Ｒ、Ａ、Ｔ又はＭであり、且つＹ$_3$は、Ｋ、Ｖ、Ｒ又はＡであるか；（ＩＩＩ）ＨＣＤＲ１は、配列番号３２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、Ｘ$_1$ＳＸ$_2$ＧＸ$_3$Ｙ（配列番号４３１）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｘ$_1$は、Ｓ又はＥであり、Ｘ$_2$は、Ｄ又はＫであり、又はＸ$_3$は、Ｓ又はＮであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号４４に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号４５に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、Ｙ$_1$ＷＹ$_2$Ｙ$_3$ＰＲ（配列番号４３５）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ここで、Ｙ$_1$は、Ｓ、Ｅ、Ｔ又はＩであり、Ｙ$_2$は、Ｖ、Ｒ、Ａ、Ｔ又はＭであり、且つＹ$_3$は、Ｋ、Ｖ、Ｒ又はＡであるか；又は（ＩＶ）ＨＣＤＲ１は、配列番号３４に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、ＩＸ$_1$ＳＸ$_2$ＧＸ$_3$ＹＸ$_4$（配列番号４３３）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｘ$_1$は、Ｓ又はＥであり、Ｘ$_2$は、Ｄ又はＫであり、Ｘ$_3$は、Ｓ又はＮであり、且つＸ$_4$は、Ｉ又はＴであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３６に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号４７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号４５に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、ＱＱＹ$_1$ＷＹ$_2$Ｙ$_3$ＰＲＴ（配列番号４３４）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ここで、Ｙ$_1$は、Ｓ、Ｅ、Ｔ又はＩであり、Ｙ$_2$は、Ｖ、Ｒ、Ａ、Ｔ又はＭであり、且つＹ$_3$は、Ｋ、Ｖ、Ｒ又はＡであるか；（ｃ）（Ｉ）ＨＣＤＲ１は、配列番号２８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ＨＣＤＲ２は、配列番号１１９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ＨＣＤＲ３は、配列番号３０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ＬＣＤＲ１は、配列番号４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ＬＣＤＲ２は、配列番号４２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；且つＬＣＤＲ３は、ＱＱＹ$_1$ＷＹ$_2$Ｙ$_3$ＰＲＴ（配列番号４３４）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ここで、Ｙ$_1$は、Ｓ、Ｅ、Ｔ又はＩであり、Ｙ$_2$は、Ｖ、Ｒ、Ａ、Ｔ又はＭであり、且つＹ$_3$は、Ｋ、Ｖ、Ｒ又はＡであるか；（ＩＩ）ＨＣＤＲ１は、配列番号３１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ＨＣＤＲ２は、配列番号１１９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ＨＣＤＲ３は、配列番号３０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号４２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、ＱＱＹ

$_1$ＷＹ$_2$Ｙ$_3$ＰＲＴ（配列番号４３４）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ここで、Ｙ$_1$は、Ｓ、Ｅ、Ｔ又はＩであり、Ｙ$_2$は、Ｖ、Ｒ、Ａ、Ｔ又はＭであり、且つＹ$_3$は、Ｋ、Ｖ、Ｒ又はＡであるか；（ＩＩＩ）ＨＣＤＲ１は、配列番号３２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号１２０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又
はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号４４に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号４５に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、Ｙ$_1$ＷＹ$_2$Ｙ$_3$ＰＲ（配列番号４３５）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ここで、Ｙ$_1$は、Ｓ、Ｅ、Ｔ又はＩであり、Ｙ$_2$は、Ｖ、Ｒ、Ａ、Ｔ又はＭであり、且つＹ$_3$は、Ｋ、Ｖ、Ｒ又はＡであるか；又は（ＩＶ）ＨＣＤＲ１は、配列番号３４に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号１２１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３６に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号４７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号４５に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、ＱＱＹ$_1$ＷＹ$_2$Ｙ$_3$ＰＲＴ（配列番号４３４）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ここで、Ｙ$_1$は、Ｓ、Ｅ、Ｔ又はＩであり、Ｙ$_2$は、Ｖ、Ｒ、Ａ、Ｔ又はＭであり、且つＹ$_3$は、Ｋ、Ｖ、Ｒ又はＡであるか；（ｄ）（Ｉ）ＨＣＤＲ１は、ＧＦＴＦＸ$_1$ＴＨＹＩＨ（配列番号４３６）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｘ$_1$は、Ｎ、Ｓ又はＱであり、ＨＣＤＲ２は、ＳＩＹ$_1$Ｙ$_2$Ｙ$_3$ＧＹ$_4$Ｙ$_5$ＴＹ$_6$ＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号４３７）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｙ$_1$は、Ｓ又はＧであり、Ｙ$_2$は、Ｓ又はＧであり、Ｙ$_3$は、Ｓ又はＱであり、Ｙ$_4$は、Ｓ、Ｑ又はＧであり、Ｙ$_5$は、Ｓ、Ｎ又はＭであり、且つＹ$_6$は、Ｙ又はＬであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号６に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は配列番号１７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号１８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号１９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；（ＩＩ）ＨＣＤＲ１は、配列番号７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、ＳＩＹ$_1$Ｙ$_2$Ｙ$_3$ＧＹ$_4$Ｙ$_5$ＴＹ$_6$ＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号４３７）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｙ$_1$は、Ｓ又はＧであり、Ｙ$_2$は、Ｓ又はＧであり、Ｙ$_3$は、Ｓ又はＱであり、Ｙ$_4$は、Ｓ、Ｑ又はＧであり、Ｙ$_5$は、Ｓ、Ｎ又はＭであり、且つＹ$_6$は、Ｙ又はＬであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号６に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号１７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号１８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号１９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；（ＩＩＩ）ＨＣＤＲ１は、ＧＦＴＦＸ$_1$ＴＨ（配列番号４３８）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｘ$_1$は、Ｎ、Ｓ又はＱであり、ＨＣＤＲ２は、Ｙ$_1$Ｙ$_2$Ｙ$_3$ＧＹ$_4$Ｙ$_5$（配列番号４３９）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｙ$_1$は、Ｓ又はＧであり、Ｙ$_2$は、Ｓ又はＧであり、Ｙ$_3$は、Ｓ又はＱであり、Ｙ$_4$は、Ｓ、Ｑ又はＧであり、且つＹ$_5$は、Ｓ、Ｎ又はＭであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号６に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；又は（ＩＶ）ＨＣＤＲ１は、ＧＦＴＦＸ$_1$ＴＨＹ（配列番号４４０）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｘ$_1$は、Ｎ、Ｓ又はＱであり、ＨＣＤＲ２は、ＩＹ$_1$Ｙ$_2$Ｙ$_3$ＧＹ$_4$Ｙ$_5$Ｔ

（配列番号４４１）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Y_1は、Ｓ又はＧであり、Y_2は、Ｓ又はＧであり、Y_3は、Ｓ又はＱであり、Y_4は、Ｓ、Ｑ又はＧであり、且つY_5は、Ｓ、Ｎ又はＭであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号１２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２３に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号１９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；（ｅ）（Ｉ）ＨＣＤＲ１は、ＧＦＴＦX_1ＴＨＹＩＨ（配列番号４３６）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ｎ、Ｓ又はＱであり、ＨＣＤＲ２は、ＳＩＳY_1ＳＧ$Y_2$$Y_3$ＴＹＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号４４２）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Y_1は、Ｓ又はＧであり、Y_2は、Ｓ又はＱであり、且つY_3は、Ｓ又はＮであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号６に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号１７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号１８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号１９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；（ＩＩ）ＨＣＤＲ１は、配列番号７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、ＳＩＳY_1ＳＧ$Y_2$$Y_3$ＴＹＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号４４２）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Y_1は、Ｓ又はＧであり、Y_2は、Ｓ又はＱであり、且つY_3は、Ｓ又はＮであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号６に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号１７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号１８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号１９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；（ＩＩＩ）ＨＣＤＲ１は、ＧＦＴＦX_1ＴＨ（配列番号４３８）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ｎ、Ｓ又はＱであり、ＨＣＤＲ２は、ＳY_1ＳＧ$Y_2$$Y_3$（配列番号４４３）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Y_1は、Ｓ又はＧであり、Y_2は、Ｓ又はＱであり、且つY_3は、Ｓ又はＮであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号６に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；又は（ＩＶ）ＨＣＤＲ１は、ＧＦＴＦX_1ＴＨＹ（配列番号４４０）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ｎ、Ｓ又はＱであり、ＨＣＤＲ２は、ＩＳY_1ＳＧ$Y_2$$Y_3$Ｔ（配列番号４４４）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Y_1は、Ｓ又はＧであり、Y_2は、Ｓ又はＱであり、且つY_3は、Ｓ又はＮであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号１２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２３に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号１９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；（ｆ）（Ｉ）ＨＣＤＲ１は、ＧＦX_1ＦＳX_2Ｙ$X_3$$X_4$$X_5$（配列番号４４５）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ｓ又はＴであり、X_2は、Ｓ、Ｋ又はＲであり、X_3は、Ｗ又はＹであり、X_4は、Ｉ又はＬであり、且つX_5は、Ｓ又はＮであり、ＨＣＤＲ２は、Y_1ＩY_2Ｑ$Y_3$$Y_4$$Y_5$Ｅ$Y_6$$Y_7$ＹＶＥＳＶＫＧ（配列番号４４６）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Y_1は、Ｓ又はＮであり、Y_2は、Ｋ又はＨであり、Y_3は、Ｓ、Ｑ又はＨであり、Y_4は、Ｇ又はＡであり、Y_5は、Ｓ、Ｈ又はＬであり、Y_6は、Ｔ又はＫであり、且つY_7は、Ｙ、Ｋ又はＲであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号２２８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２３７に記載されるとお

りのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２３８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；（ＩＩ）ＨＣＤＲ１は、$X_1YX_2X_3X_4$（配列番号４４７）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ｓ、Ｋ又はＲであり、X_2は、Ｗ又はＹであり、X_3は、Ｉ又はＬであり、且つX_4は、Ｓ又はＮであり、ＨＣＤＲ２は、$Y_1IY_2QY_3Y_4Y_5EY_6Y_7YVESVKG$（配列番号４４６）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Y_1は、Ｓ又はＮであり、Y_2は、Ｋ又はＨであり、Y_3は、Ｓ、Ｑ又はＨであり、Y_4は、Ｇ又はＡであり、Y_5は、Ｓ、Ｈ又はＬであり、Y_6は、Ｔ又はＫであり、且つY_7は、Ｙ、Ｋ又はＲであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号２２８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２３７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２３８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；（ＩＩＩ）ＨＣＤＲ１は、GFX_1FSX_2Y（配列番号４４８）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ｓ又はＴであり、且つX_2は、Ｓ、Ｋ又はＲであり、ＨＣＤＲ２は、$Y_1QY_2Y_3Y_4E$（配列番号４４９）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Y_1は、Ｋ又はＨであり、Y_2は、Ｓ、Ｑ又はＨであり、Y_3は、Ｇ又はＡであり、且つY_4は、Ｓ、Ｈ又はＬであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号２２８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２４０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２４２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；又は（ＩＶ）ＨＣＤＲ１は、$GFX_1FSX_2YX_3$（配列番号４５０）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ｓ又はＴであり、X_2は、Ｓ、Ｋ又はＲであり、且つX_3は、Ｗ又はＹであり、ＨＣＤＲ２は、$IY_1QY_2Y_3Y_4EY_5$（配列番号４５１）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Y_1は、Ｋ又はＨであり、Y_2は、Ｓ、Ｑ又はＨであり、Y_3は、Ｇ又はＡであり、Y_4は、Ｓ、Ｈ又はＬであり、且つY_5は、Ｔ又はＫであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号２３２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２４３に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；（ｇ）（Ｉ）ＨＣＤＲ１は、$GFX_1FSX_2YX_3X_4X_5$（配列番号４４５）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ｓ又はＴであり、X_2は、Ｓ、Ｋ又はＲであり、X_3は、Ｗ又はＹであり、X_4は、Ｉ又はＬであり、且つX_5は、Ｓ又はＮであり、ＨＣＤＲ２は、$SIHQY_1Y_2Y_3EY_4Y_5YVESVKG$（配列番号４５３）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Y_1は、Ｑ又はＨであり、Y_2は、Ｇ又はＡであり、Y_3は、Ｈ又はＬであり、Y_4は、Ｔ又はＫであり、且つY_5は、Ｋ又はＲであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号２２８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２３７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２３８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；（ＩＩ）ＨＣＤＲ１は、$X_1YX_2X_3X_4$（配列番号４４７）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ｓ、Ｋ又はＲであり、X_2は、Ｗ又はＹであり、X_3は、Ｉ又はＬであり、且つX_4は、Ｓ又はＮであり、ＨＣＤＲ２は、$SIHQY_1Y_2Y_3EY_4Y_5YVESVKG$（配列番号４５３）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Y_1は、Ｑ又はＨであり、Y_2

は、Ｇ又はＡであり、$Ｙ_3$は、Ｈ又はＬであり、$Ｙ_4$は、Ｔ又はＫであり、且つ$Ｙ_5$は、Ｋ又はＲであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号２２８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２３７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２３８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；（ＩＩＩ）ＨＣＤＲ１は、$ＧＦＸ_1ＦＳＸ_2Ｙ$（配列番号４４８）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、$Ｘ_1$は、Ｓ又はＴであり、且つ$Ｘ_2$は、Ｓ、Ｋ又はＲであり、ＨＣＤＲ２は、$ＨＱＹ_1Ｙ_2Ｙ_3Ｅ$（配列番号４５６）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、$Ｙ_1$は、Ｑ又はＨであり、$Ｙ_2$は、Ｇ又はＡであり、且つ$Ｙ_3$は、Ｈ又はＬであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号２２８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２４０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２４２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；又は（ＩＶ）ＨＣＤＲ１は、$ＧＦＸ_1ＦＳＸ_2ＹＸ_3$（配列番号４５０）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、$Ｘ_1$は、Ｓ又はＴであり、$Ｘ_2$は、Ｓ、Ｋ又はＲであり、且つ$Ｘ_3$は、Ｗ又はＹであり、ＨＣＤＲ２は、$ＩＨＱＹ_1Ｙ_2Ｙ_3ＥＹ_4$（配列番号４５８）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、$Ｙ_1$は、Ｑ又はＨであり、$Ｙ_2$は、Ｇ又はＡであり、$Ｙ_3$は、Ｈ又はＬであり、且つ$Ｙ_4$は、Ｔ又はＫであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号２３２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２４３に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；（ｈ）（Ｉ）ＨＣＤＲ１は、$ＧＦＴＦＳＸ_1ＹＸ_2ＩＸ_3$（配列番号４５２）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、$Ｘ_1$は、Ｓ又はＲであり、$Ｘ_2$は、Ｗ又はＹであり、且つ$Ｘ_3$は、Ｓ又はＮであり、ＨＣＤＲ２は、$Ｙ_1ＩＹ_2ＱＹ_3Ｙ_4Ｙ_5ＥＹ_6Ｙ_7ＹＶＥＳＶＫＧ$（配列番号４４６）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、$Ｙ_1$は、Ｓ又はＮであり、$Ｙ_2$は、Ｋ又はＨであり、$Ｙ_3$は、Ｓ、Ｑ又はＨであり、$Ｙ_4$は、Ｇ又はＡであり、$Ｙ_5$は、Ｓ、Ｈ又はＬであり、$Ｙ_6$は、Ｔ又はＫであり、且つ$Ｙ_7$は、Ｙ、Ｋ又はＲであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号２２８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２３７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２３８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；（ＩＩ）ＨＣＤＲ１は、$Ｘ_1ＹＸ_2ＩＸ_3$（配列番号４５４）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、$Ｘ_1$は、Ｓ又はＲであり、$Ｘ_2$は、Ｗ又はＹであり、且つ$Ｘ_3$は、Ｓ又はＮであり、ＨＣＤＲ２は、$Ｙ_1ＩＹ_2ＱＹ_3Ｙ_4Ｙ_5ＥＹ_6Ｙ_7ＹＶＥＳＶＫＧ$（配列番号４４６）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、$Ｙ_1$は、Ｓ又はＮであり、$Ｙ_2$は、Ｋ又はＨであり、$Ｙ_3$は、Ｓ、Ｑ又はＨであり、$Ｙ_4$は、Ｇ又はＡであり、$Ｙ_5$は、Ｓ、Ｈ又はＬであり、$Ｙ_6$は、Ｔ又はＫであり、且つ$Ｙ_7$は、Ｙ、Ｋ又はＲであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号２２８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２３７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２３８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；（ＩＩＩ）ＨＣＤＲ１は、$ＧＦＴＦＳＸ_1Ｙ$（配列番号４５５）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、$Ｘ_1$は、Ｓ又はＲであり、ＨＣＤＲ２は、$Ｙ_1ＱＹ_2Ｙ_3Ｙ_4Ｅ$（配列番号４４９）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、$Ｙ_1$は、Ｋ又はＨであり、$Ｙ_2$は、Ｓ、Ｑ

又はＨであり、Y_3は、Ｇ又はＡであり、且つY_4は、Ｓ、Ｈ又はＬであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号２２８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２４０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２４２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；又は（ＩＶ）ＨＣＤＲ１は、ＧＦＴＦＳX_1ＹX_2（配列番号４５７）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ｓ又はＲであり、且つX_2は、Ｗ又はＹであり、ＨＣＤＲ２は、ＩY_1Ｑ$Y_2$$Y_3$$Y_4$Ｅ$Y_5$（配列番号４５１）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Y_1は、Ｋ又はＨであり、Y_2は、Ｓ、Ｑ又はＨであり、Y_3は、Ｇ又はＡであり、Y_4は、Ｓ、Ｈ又はＬであり、且つY_5は、Ｔ又はＫであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号２３２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２４３に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；又は（ｉ）（Ｉ）ＨＣＤＲ１は、ＧＦＴＦＳX_1ＹX_2ＩX_3（配列番号４５２）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ｓ又はＲであり、X_2は、Ｗ又はＹであり、且つX_3は、Ｓ又はＮであり、ＨＣＤＲ２は、ＳＩＨＱ$Y_1$$Y_2$$Y_3$Ｅ$Y_4$$Y_5$ＹＶＥＳＶＫＧ（配列番号４５３）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Y_1は、Ｑ又はＨであり、Y_2は、Ｇ又はＡであり、Y_3は、Ｈ又はＬであり、Y_4は、Ｔ又はＫであり、且つY_5は、Ｋ又はＲであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号２２８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２３７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２３８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；（ＩＩ）ＨＣＤＲ１は、X_1ＹX_2ＩX_3（配列番号４５４）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ｓ又はＲであり、X_2は、Ｗ又はＹであり、且つX_3は、Ｓ又はＮであり、ＨＣＤＲ２は、ＳＩＨＱ$Y_1$$Y_2$$Y_3$Ｅ$Y_4$$Y_5$ＹＶＥＳＶＫＧ（配列番号４５３）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Y_1は、Ｑ又はＨであり、Y_2は、Ｇ又はＡであり、Y_3は、Ｈ又はＬであり、Y_4は、Ｔ又はＫであり、且つY_5は、Ｋ又はＲであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号２２８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２３７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２３８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；（ＩＩＩ）ＨＣＤＲ１は、ＧＦＴＦＳX_1Ｙ（配列番号４５５）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ｓ又はＲであり、ＨＣＤＲ２は、ＨＱ$Y_1$$Y_2$$Y_3$Ｅ（配列番号４５６）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Y_1は、Ｑ又はＨであり、Y_2は、Ｇ又はＡであり、且つY_3は、Ｈ又はＬであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号２２８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２４０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２４２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；又は（ＩＶ）ＨＣＤＲ１は、ＧＦＴＦＳX_1ＹX_2（配列番号４５７）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ｓ又はＲであり、且つX_2は、Ｗ又はＹであり、ＨＣＤＲ２は、ＩＨＱ$Y_1$$Y_2$$Y_3$Ｅ$Y_4$（配列番号４５８）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Y_1は、Ｑ又はＨであり、Y_2は、Ｇ又はＡであり、Y_3は、Ｈ又はＬであり、且つY_4は、Ｔ又はＫであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号２３２に記載さ

れるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２４３に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなる。

【００１３】

本発明のいくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を含み、（ａ）（Ｉ）ＨＣＤＲ１は、配列番号３１０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号３１１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、$GX_1X_2X_3GX_4LGFDH$（配列番号４５９）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ａ又はＳであり、X_2は、Ｖ又はＬであり、X_3は、Ａ又はＰであり、且つX_4は、Ｑ又はＬであり、ＬＣＤＲ１は、配列番号３２０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、$GNSNRPY_1$（配列番号４６０）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Y_1は、Ｓ又はＮであり、且つＬＣＤＲ３は、$QSYZ_1Z_2Z_3Z_4Z_5Z_6Z_7V$（配列番号４６１）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Z_1は、Ｙ、Ｄ又はＧであり、Z_2は、Ｔ、Ｓ又はＡであり、Z_3は、Ｓ、Ｐ又はＦであり、Z_4は、Ｓ、Ｔ又はＰであり、Z_5は、Ｈ、Ｓ又はＲであり、Z_6は、Ｇ、Ｓ又はＦであり、且つZ_7は、Ｐ、Ｓ又はＶであるか；（ＩＩ）ＨＣＤＲ１は、配列番号２２９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号３１１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、$GX_1X_2X_3GX_4LGFDH$（配列番号４５９）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ａ又はＳであり、X_2は、Ｖ又はＬであり、X_3は、Ａ又はＰであり、且つX_4は、Ｑ又はＬであり、ＬＣＤＲ１は、配列番号３２０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、$GNSNRPY_1$（配列番号４６０）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Y_1は、Ｓ又はＮであり、且つＬＣＤＲ３は、$QSYZ_1Z_2Z_3Z_4Z_5Z_6Z_7V$（配列番号４６１）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Z_1は、Ｙ、Ｄ又はＧであり、Z_2は、Ｔ、Ｓ又はＡであり、Z_3は、Ｓ、Ｐ又はＦであり、Z_4は、Ｓ、Ｔ又はＰであり、Z_5は、Ｈ、Ｓ又はＲであり、Z_6は、Ｇ、Ｓ又はＦであり、且つZ_7は、Ｐ、Ｓ又はＶであるか；（ＩＩＩ）ＨＣＤＲ１は、配列番号８０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号３１３に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、$GX_1X_2X_3GX_4LGFDH$（配列番号４５９）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ａ又はＳであり、X_2は、Ｖ又はＬであり、X_3は、Ａ又はＰであり、且つX_4は、Ｑ又はＬであり、ＬＣＤＲ１は、配列番号３２３に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号３２４に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、$YZ_1Z_2Z_3Z_4Z_5Z_6Z_7$（配列番号４６２）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Z_1は、Ｙ、Ｄ又はＧであり、Z_2は、Ｔ、Ｓ又はＡであり、Z_3は、Ｓ、Ｐ又はＦであり、Z_4は、Ｓ、Ｔ又はＰであり、Z_5は、Ｈ、Ｓ又はＲであり、Z_6は、Ｇ、Ｓ又はＦであり、且つZ_7は、Ｐ、Ｓ又はＶであるか；又は（ＩＶ）ＨＣＤＲ１は、配列番号８２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号３１４に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、$ARGX_1X_2X_3GX_4LGFDH$（配列番号４６３）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ａ又はＳであり、X_2は、Ｖ又はＬであり、X_3は、Ａ又はＰであり、且つX_4は、Ｑ又はＬであり、ＬＣＤＲ１は、配列番号３２６に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号３２４に記載されるとおりのアミノ酸配列を

含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、ＱＳＹＺ$_1$Ｚ$_2$Ｚ$_3$Ｚ$_4$Ｚ$_5$Ｚ$_6$Ｚ$_7$Ｖ（配列番号４６１）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｚ$_1$は、Ｙ、Ｄ又はＧであり、Ｚ$_2$は、Ｔ、Ｓ又はＡであり、Ｚ$_3$は、Ｓ、Ｐ又はＦであり、Ｚ$_4$は、Ｓ、Ｔ又はＰであり、Ｚ$_5$は、Ｈ、Ｓ又はＲであり、Ｚ$_6$は、Ｇ、Ｓ又はＦであり、且つＺ$_7$は、Ｐ、Ｓ又はＶであるか；（ｂ）（Ｉ）ＨＣＤＲ１は、ＧＦＴＦＸ$_1$Ｘ$_2$ＹＡＸ$_3$Ｘ$_4$（配列番号４６４）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｘ$_1$は、Ｓ又はＧであり、Ｘ$_2$は、Ｓ又はＴであり、Ｘ$_3$は、Ｉ又はＭであり、且つＸ$_4$は、Ｓ又はＴであり、ＨＣＤＲ２は、Ｙ$_1$ＩＳＹ$_2$Ｙ$_3$ＧＹ$_4$Ｙ$_5$Ｙ$_6$Ｙ$_7$ＹＡＹ$_8$ＳＶＫＧ（配列番号４６５）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｙ$_1$は、Ａ又はＳであり、Ｙ$_2$は、Ａ、Ｓ又はＧであり、Ｙ$_3$は、Ｓ又はＨであり、Ｙ$_4$は、Ｇ又はＹであり、Ｙ$_5$は、Ｓ又はＹであり、Ｙ$_6$は、Ｔ又はＡであり、Ｙ$_7$は、Ｙ、Ｒ又はＮであり、且つＹ$_8$は、Ｅ又はＧであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３３１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号３３７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号３３８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号３３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；（ＩＩ）ＨＣＤＲ１は、Ｘ$_1$ＹＡＸ$_2$Ｘ$_3$（配列番号４６６）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｘ$_1$は、Ｓ又はＴであり、Ｘ$_2$は、Ｉ又はＭであり、且つＸ$_3$は、Ｓ又はＴであり、ＨＣＤＲ２は、Ｙ$_1$ＩＳＹ$_2$Ｙ$_3$ＧＹ$_4$Ｙ$_5$Ｙ$_6$Ｙ$_7$ＹＡＹ$_8$ＳＶＫＧ（配列番号４６５）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｙ$_1$は、Ａ又はＳであり、Ｙ$_2$は、Ａ、Ｓ又はＧであり、Ｙ$_3$は、Ｓ又はＨであり、Ｙ$_4$は、Ｇ又はＹであり、Ｙ$_5$は、Ｓ又はＹであり、Ｙ$_6$は、Ｔ又はＡであり、Ｙ$_7$は、Ｙ、Ｒ又はＮであり、且つＹ$_8$は、Ｅ又はＧであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３３１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号３３７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号３３８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号３３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；（ＩＩＩ）ＨＣＤＲ１は、ＧＦＴＦＸ$_1$Ｘ$_2$Ｙ（配列番号４６７）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｘ$_1$は、Ｓ又はＧであり、且つＸ$_2$は、Ｓ又はＴであり、ＨＣＤＲ２は、ＳＹ$_1$Ｙ$_2$ＧＹ$_3$Ｙ$_4$（配列番号４６８）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｙ$_1$は、Ａ、Ｓ又はＧであり、Ｙ$_2$は、Ｓ又はＨであり、Ｙ$_3$は、Ｇ又はＹであり、且つＹ$_4$は、Ｓ又はＹであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３３１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号３４０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号３４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号３４２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；又は（ＩＶ）ＨＣＤＲ１は、ＧＦＴＦＸ$_1$Ｘ$_2$ＹＡ（配列番号４６９）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｘ$_1$は、Ｓ又はＧであり、且つＸ$_2$は、Ｓ又はＴであり、ＨＣＤＲ２は、ＩＳＹ$_1$Ｙ$_2$ＧＹ$_3$Ｙ$_4$Ｔ（配列番号４７０）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｙ$_1$は、Ｓ又はＧであり、Ｙ$_2$は、Ｓ又はＨであり、Ｙ$_3$は、Ｇ又はＹであり、且つＹ$_4$は、Ｓ又はＹであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３３２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号３４３に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号３４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号３３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；又は（ｃ）（Ｉ）ＨＣＤＲ１は、ＧＦＴＦＸ$_1$Ｘ$_2$ＹＡＸ$_3$Ｘ$_4$（配列番号４６４）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｘ$_1$は、Ｓ又はＧであり、Ｘ$_2$は、Ｓ又はＴであり、Ｘ$_3$は、Ｉ又はＭであり、且つＸ$_4$は、Ｓ又はＴであり、ＨＣＤＲ２は、ＳＩＳＹ$_1$Ｙ$_2$ＧＹＹＹ$_3$Ｙ$_4$ＹＡＹ$_5$ＳＶＫＧ（配列番号４７１）に記載されると

おりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Y_1は、Ａ又はＳであり、Y_2は、Ｓ又はＨであり、Y_3は、Ｔ又はＡであり、Y_4は、Ｒ又はＮであり、且つY_5は、Ｅ又はＧであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３３１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号３３７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号３３８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号３３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；（ＩＩ）ＨＣＤＲ１は、X_1ＹＡX_2X_3（配列番号４６６）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ｓ又はＴであり、X_2は、Ｉ又はＭであり、且つX_3は、Ｓ又はＴであり、ＨＣＤＲ２は、ＳＩＳY_1Y_2ＧＹＹＹY_3Y_4ＹＡY_5ＳＶＫＧ（配列番号４７１）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Y_1は、Ａ又はＳであり、Y_2は、Ｓ又はＨであり、Y_3は、Ｔ又はＡであり、Y_4は、Ｒ又はＮであり、且つY_5は、Ｅ又はＧであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３３１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号３３７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号３３８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号３３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；（ＩＩＩ）ＨＣＤＲ１は、ＧＦＴＦX_1X_2Ｙ（配列番号４６７）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ｓ又はＧであり、且つX_2は、Ｓ又はＴであり、ＨＣＤＲ２は、ＳY_1Y_2ＧＹＹ（配列番号４７２）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Y_1は、Ａ又はＳであり、且つY_2は、Ｓ又はＨであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３３１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号３４０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号３４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号３４２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；又は（ＩＶ）ＨＣＤＲ１は、ＧＦＴＦX_1X_2ＹＡ（配列番号４６９）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ｓ又はＧであり、且つX_2は、Ｓ又はＴであり、ＨＣＤＲ２は、ＩＳY_1Y_2Ｇ（配列番号４７３）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Y_1は、Ａ、Ｓ又はＧであり、且つY_2は、Ｓ又はＨであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３３２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号３４３に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号３４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号３３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなる。

【００１４】

本発明のいくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を含み、（ａ）（Ｉ）ＨＣＤＲ１は、配列番号２８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号２９、１１９及び１９０のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号４２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号４３、１２６、１３４、１４５、１７２、１７８及び１８４のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；（ＩＩ）ＨＣＤＲ１は、配列番号３１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号２９、１１９及び１９０のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、

ＬＣＤＲ２は、配列番号４２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号４３、１２６、１３４、１４５、１７２、１７８及び１８４のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；（ＩＩＩ）ＨＣＤＲ１は、配列番号３２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号３３、１２０及び１９１のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号４４に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号４５に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号４６、１２７、１３５、１４６、１７３、１７９及び１８５のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；又は（ＩＶ）ＨＣＤＲ１は、配列番号３４に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号３５、１２１及び１９２のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３６に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号４７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号４５に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号４３、１２６、１３４、１４５、１７２、１７８及び１８４のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；（ｂ）（Ｉ）ＨＣＤＲ１は、配列番号４、１１２及び１６５のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号５、１００及び１５１のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号６に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号１７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号１８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号１９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；（ＩＩ）ＨＣＤＲ１は、配列番号７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号５、１００及び１５１のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号６に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号１７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号１８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号１９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；（ＩＩＩ）ＨＣＤＲ１は、配列番号８、１１３及び１６６のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号９、１０１及び１５２のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号６に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；又は（ＩＶ）ＨＣＤＲ１は、配列番号１０、１１４及び１６７のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号１１、１０２及び１５３のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号１２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２３に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号１９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；又は（ｃ）（Ｉ）ＨＣＤＲ１は、配列番号２２６、３６７及び３７８のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号２２７、３６８及び３７９のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそ

れからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号２２８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２３７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２３８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；（ＩＩ）ＨＣＤＲ１は、配列番号２２９、３６９及び３８０のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号２２７、３６８及び３７９のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号２２８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２３７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２３８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；（ＩＩＩ）ＨＣＤＲ１は、配列番号３２、３７０及び３８１のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号２３０、３７１及び３８２のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号２２８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２４０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２４２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；又は（ＩＶ）ＨＣＤＲ１は、配列番号３４、３７２及び３８３のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号２３１、３７３及び３８４のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号２３２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２４３に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなる。

【００１５】

本発明のいくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を含み、（ａ）（Ｉ）ＨＣＤＲ１は、配列番号３１０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号３１１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３１２及び３４８のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号３２０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号３２１及び３５４のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号３２２、３５５及び３６１のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；（ＩＩ）ＨＣＤＲ１は、配列番号２２９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号３１１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３１２及び３４８のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号３２０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号３２１及び３５４のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号３２２、３５５及び３６１のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；（ＩＩＩ）ＨＣＤＲ１は、配列番号８０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号３１３に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３１２及び３４８のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号３２３に記載される

とおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号３２４に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号３２５、３５６及び３６２のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；又は（ＩＶ）ＨＣＤＲ１は、配列番号８２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号３１４に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３１５及び３４９のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号３２６に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号３２４に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号３２２、３５５及び３６１のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；又は（ｂ）（Ｉ）ＨＣＤＲ１は、配列番号２７０及び４０７のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号２７１、３８９及び４０８のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３３１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号３３７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号３３８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号３３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；（ＩＩ）ＨＣＤＲ１は、配列番号２７３及び４０９のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号２７１、３８９及び４０８のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３３１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号３３７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号３３８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号３３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；（ＩＩＩ）ＨＣＤＲ１は、配列番号３２及び４１０のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号２７４、３９０及び４１１のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３３１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号３４０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号３４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号３４２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；又は（ＩＶ）ＨＣＤＲ１は、配列番号２７５及び４１２のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号２７６、３９１及び４１３のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３３２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号３４３に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号３４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号３３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなる。

【００１６】

本発明のいくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、（ａ）（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３４（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３４（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３５（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列

番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３４（ＬＣＤＲ３）；（ｂ）（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１２６（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１２６（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１２７（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１２６（ＬＣＤＲ３）；（ｃ）（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１４５（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１４５（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１４６（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１４５（ＬＣＤＲ３）；（ｄ）（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７２（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７２（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７３（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７２（ＬＣＤＲ３）；（ｅ）（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７８（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７８（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７９（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７８（ＬＣＤＲ３）；（ｆ）（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１８４（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１８４（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１８５（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１８４（ＬＣＤＲ３）；（ｇ）（Ｉ）配列番号４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１００（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号７（ＨＣＤＲ１）、配列番号１０

０（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１０１（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号２０（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２２（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号１０（ＨＣＤＲ１）、配列番号１０２（ＨＣＤＲ２）、配列番号１２（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；（ｈ）（Ｉ）配列番号１１２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１００（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号７（ＨＣＤＲ１）、配列番号１００（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号１１３（ＨＣＤＲ１）、配列番号１０１（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号２０（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２２（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号１１４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１０２（ＨＣＤＲ２）、配列番号１２（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；（ｉ）（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号４３（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号４３（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号４６（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号４３（ＬＣＤＲ３）；（ｊ）（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１２６（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１２６（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号３３（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１２７（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号３５（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１２６（ＬＣＤＲ３）；（ｋ）（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３４（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３４（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号３３（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３５（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号３５（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３４（ＬＣＤＲ３）；（ｌ）（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１４５（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１４５（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号３３（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１４６（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列

番号３５（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１４５（ＬＣＤＲ３）；（ｍ）（Ｉ）配列番号４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５１（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号７（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５１（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５２（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号２０（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２２（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号１０（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５３（ＨＣＤＲ２）、配列番号１２（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；（ｎ）（Ｉ）配列番号１２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５１（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号７（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５１（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号１１３（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５２（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号２０（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２２（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号１１４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５３（ＨＣＤＲ２）、配列番号１２（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；（ｏ）（Ｉ）配列番号１６５（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５１（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号７（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５１（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号１６６（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５２（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号２０（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２２（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号１６７（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５３（ＨＣＤＲ２）、配列番号１２（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；（ｐ）（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７２（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７２（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号３３（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７３（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号３５（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７２（ＬＣＤＲ３）；（ｑ）（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７８（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７８（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号３３（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７９（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号３５（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７８（ＬＣＤＲ３）；（ｒ）（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１８４（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号

２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１８４（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号３３（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１８５（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号３５（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１８４（ＬＣＤＲ３）；（ｓ）（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１９０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３４（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号１９０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３４（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１９１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３５（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１９２（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３４（ＬＣＤＲ３）；（ｔ）（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１９０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７２（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号１９０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７２（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１９１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７３（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１９２（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７２（ＬＣＤＲ３）；（ｕ）（Ｉ）配列番号４（ＨＣＤＲ１）、配列番号５（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号７（ＨＣＤＲ１）、配列番号５（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号８（ＨＣＤＲ１）、配列番号９（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号２０（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２２（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号１０（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１（ＨＣＤＲ２）、配列番号１２（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；（ｖ）（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号４３（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号４３（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号３３（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号４６（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号３５（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号４３（ＬＣＤＲ３）；（ｗ）（Ｉ）配列番号３６７（ＨＣＤＲ１）、配列番号３６８（ＨＣＤＲ２）、配列番号２２８（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号２３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２３９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３６９（ＨＣＤＲ１）、配列番号３６８（ＨＣＤＲ２）、配列番号２２８（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号２３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２３９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３７０（ＨＣＤＲ１）、配列番号３７１（ＨＣＤＲ２）、配列番号２２８（ＨＣＤＲ３）、配列番号２４０（ＬＣＤＲ１）、配列番号２４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２４２（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号

３７２（ＨＣＤＲ１）、配列番号３７３（ＨＣＤＲ２）、配列番号２３２（ＨＣＤＲ３）、配列番号２４３（ＬＣＤＲ１）、配列番号２４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２３９（ＬＣＤＲ３）；（ｘ）（Ｉ）配列番号３７８（ＨＣＤＲ１）、配列番号３７９（ＨＣＤＲ２）、配列番号２２８（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号２３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２３９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３８０（ＨＣＤＲ１）、配列番号３７９（ＨＣＤＲ２）、配列番号２２８（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号２３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２３９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３８１（ＨＣＤＲ１）、配列番号３８２（ＨＣＤＲ２）、配列番号２２８（ＨＣＤＲ３）、配列番号２４０（ＬＣＤＲ１）、配列番号２４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２４２（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３８３（ＨＣＤＲ１）、配列番号３８４（ＨＣＤＲ２）、配列番号２３２（ＨＣＤＲ３）、配列番号２４３（ＬＣＤＲ１）、配列番号２４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２３９（ＬＣＤＲ３）；（ｙ）（Ｉ）配列番号２２６（ＨＣＤＲ１）、配列番号２２７（ＨＣＤＲ２）、配列番号２２８（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号２３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２３９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号２２９（ＨＣＤＲ１）、配列番号２２７（ＨＣＤＲ２）、配列番号２２８（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号２３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２３９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号２３０（ＨＣＤＲ２）、配列番号２２８（ＨＣＤＲ３）、配列番号２４０（ＬＣＤＲ１）、配列番号２４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２４２（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号２３１（ＨＣＤＲ２）、配列番号２３２（ＨＣＤＲ３）、配列番号２４３（ＬＣＤＲ１）、配列番号２４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２３９（ＬＣＤＲ３）；（ｚ）（Ｉ）配列番号２７０（ＨＣＤＲ１）、配列番号２７１（ＨＣＤＲ２）、配列番号２７２（ＨＣＤＲ３）、配列番号２８２（ＬＣＤＲ１）、配列番号２６１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２８３（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号２７３（ＨＣＤＲ１）、配列番号２７１（ＨＣＤＲ２）、配列番号２７２（ＨＣＤＲ３）、配列番号２８２（ＬＣＤＲ１）、配列番号２６１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２８３（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号２７４（ＨＣＤＲ２）、配列番号２７２（ＨＣＤＲ３）、配列番号２８４（ＬＣＤＲ１）、配列番号２４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２８５（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号２７５（ＨＣＤＲ１）、配列番号２７６（ＨＣＤＲ２）、配列番号２７７（ＨＣＤＲ３）、配列番号２８６（ＬＣＤＲ１）、配列番号２４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２８３（ＬＣＤＲ３）；又は（ａａ）（Ｉ）配列番号２９１（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９２（ＨＣＤＲ２）、配列番号２９３（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号２３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３０４（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号２９４（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９２（ＨＣＤＲ２）、配列番号２９３（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号２３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３０４（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号２９５（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９６（ＨＣＤＲ２）、配列番号２９３（ＨＣＤＲ３）、配列番号２４０（ＬＣＤＲ１）、配列番号２４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３０５（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号２９７（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９８（ＨＣＤＲ２）、配列番号２９９（ＨＣＤＲ３）、配列番号２４３（ＬＣＤＲ１）、配列番号２４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３０４（ＬＣＤＲ３）から選択される３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を含む。

【００１７】

本発明のいくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、（ａ）（Ｉ）配列番号５２（ＨＣＤＲ１）、配列番号５３（ＨＣＤＲ２）、配列番号５４（ＨＣＤＲ３）、配列番号６５（ＬＣＤＲ１）、配列番号６６（ＬＣＤＲ２）及び配列番号６７（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号５５（ＨＣＤＲ１）、配列番号５３（ＨＣＤＲ２）、配列番号５４（ＨＣＤＲ３）、配列番号６５（ＬＣＤＲ１）、配列番号６６（ＬＣＤＲ２）及び配列番号６７（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号５６（ＨＣＤＲ１）、配列番号５７（Ｈ

ＣＤＲ２）、配列番号５４（ＨＣＤＲ３）、配列番号６８（ＬＣＤＲ１）、配列番号６９（ＬＣＤＲ２）及び配列番号７０（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号５８（ＨＣＤＲ１）、配列番号５９（ＨＣＤＲ２）、配列番号６０（ＨＣＤＲ３）、配列番号７１（ＬＣＤＲ１）、配列番号６９（ＬＣＤＲ２）及び配列番号６７（ＬＣＤＲ３）；（ｂ）（Ｉ）配列番号７６（ＨＣＤＲ１）、配列番号７７（ＨＣＤＲ２）、配列番号７８（ＨＣＤＲ３）、配列番号８９（ＬＣＤＲ１）、配列番号９０（ＬＣＤＲ２）及び配列番号９１（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号７９（ＨＣＤＲ１）、配列番号７７（ＨＣＤＲ２）、配列番号７８（ＨＣＤＲ３）、配列番号８９（ＬＣＤＲ１）、配列番号９０（ＬＣＤＲ２）及び配列番号９１（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号８０（ＨＣＤＲ１）、配列番号８１（ＨＣＤＲ２）、配列番号７８（ＨＣＤＲ３）、配列番号９２（ＬＣＤＲ１）、配列番号９３（ＬＣＤＲ２）及び配列番号９４（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号８２（ＨＣＤＲ１）、配列番号８３（ＨＣＤＲ２）、配列番号８４（ＨＣＤＲ３）、配列番号９５（ＬＣＤＲ１）、配列番号９３（ＬＣＤＲ２）及び配列番号９１（ＬＣＤＲ３）；（ｃ）（Ｉ）配列番号３１０（ＨＣＤＲ１）、配列番号３１１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３４８（ＨＣＤＲ３）、配列番号３２０（ＬＣＤＲ１）、配列番号３５４（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３６１（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号２２９（ＨＣＤＲ１）、配列番号３１１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３４８（ＨＣＤＲ３）、配列番号３２０（ＬＣＤＲ１）、配列番号３５４（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３６１（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号８０（ＨＣＤＲ１）、配列番号３１３（ＨＣＤＲ２）、配列番号３４８（ＨＣＤＲ３）、配列番号３２３（ＬＣＤＲ１）、配列番号３２４（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３６２（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号８２（ＨＣＤＲ１）、配列番号３１４（ＨＣＤＲ２）、配列番号３４９（ＨＣＤＲ３）、配列番号３２６（ＬＣＤＲ１）、配列番号３２４（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３６１（ＬＣＤＲ３）；（ｄ）（Ｉ）配列番号２７０（ＨＣＤＲ１）、配列番号３８９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３１（ＨＣＤＲ３）、配列番号３３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号３３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３３９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号２７３（ＨＣＤＲ１）、配列番号３８９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３１（ＨＣＤＲ３）、配列番号３３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号３３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３３９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号３９０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３１（ＨＣＤＲ３）、配列番号３４０（ＬＣＤＲ１）、配列番号３４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３４２（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号２７５（ＨＣＤＲ１）、配列番号３９１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３２（ＨＣＤＲ３）、配列番号３４３（ＬＣＤＲ１）、配列番号３４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３３９（ＬＣＤＲ３）；（ｅ）（Ｉ）配列番号４０７（ＨＣＤＲ１）、配列番号４０８（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３１（ＨＣＤＲ３）、配列番号３３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号３３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３３９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号４０９（ＨＣＤＲ１）、配列番号４０８（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３１（ＨＣＤＲ３）、配列番号３３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号３３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３３９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号４１０（ＨＣＤＲ１）、配列番号４１１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３１（ＨＣＤＲ３）、配列番号３４０（ＬＣＤＲ１）、配列番号３４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３４２（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号４１２（ＨＣＤＲ１）、配列番号４１３（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３２（ＨＣＤＲ３）、配列番号３４３（ＬＣＤＲ１）、配列番号３４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３３９（ＬＣＤＲ３）；（ｆ）（Ｉ）配列番号３１０（ＨＣＤＲ１）、配列番号３１１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３１２（ＨＣＤＲ３）、配列番号３２０（ＬＣＤＲ１）、配列番号３２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３２２（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号２２９（ＨＣＤＲ１）、配列番号３１１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３１２（ＨＣＤＲ３）、配列番号３２０（ＬＣＤＲ１）、配列番号３２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３２２（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号８０（ＨＣＤＲ１）、配列番号３１３（ＨＣＤＲ２）、配列番号３１２（ＨＣＤＲ３）、配列番号３２３（ＬＣＤＲ１）、配列番号３２４（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３２５（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号８２（ＨＣＤＲ１）、配列番号３１４（ＨＣＤＲ２）、配列番号３１５（ＨＣＤ

Ｒ３）、配列番号３２６（ＬＣＤＲ１）、配列番号３２４（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３２２（ＬＣＤＲ３）；（ｇ）（Ｉ）配列番号２７０（ＨＣＤＲ１）、配列番号２７１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３１（ＨＣＤＲ３）、配列番号３３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号３３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３３９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号２７３（ＨＣＤＲ１）、配列番号２７１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３１（ＨＣＤＲ３）、配列番号３３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号３３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３３９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号２７４（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３１（ＨＣＤＲ３）、配列番号３４０（ＬＣＤＲ１）、配列番号３４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３４２（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号２７５（ＨＣＤＲ１）、配列番号２７６（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３２（ＨＣＤＲ３）、配列番号３４３（ＬＣＤＲ１）、配列番号３４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３３９（ＬＣＤＲ３）；又は（ｈ）（Ｉ）配列番号３１０（ＨＣＤＲ１）、配列番号３１１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３４８（ＨＣＤＲ３）、配列番号３２０（ＬＣＤＲ１）、配列番号３５４（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３５５（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号２２９（ＨＣＤＲ１）、配列番号３１１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３４８（ＨＣＤＲ３）、配列番号３２０（ＬＣＤＲ１）、配列番号３５４（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３５５（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号８０（ＨＣＤＲ１）、配列番号３１３（ＨＣＤＲ２）、配列番号３４８（ＨＣＤＲ３）、配列番号３２３（ＬＣＤＲ１）、配列番号３２４（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３５６（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号８２（ＨＣＤＲ１）、配列番号３１４（ＨＣＤＲ２）、配列番号３４９（ＨＣＤＲ３）、配列番号３２６（ＬＣＤＲ１）、配列番号３２４（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３５５（ＬＣＤＲ３）から選択される３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を含む。

【００１８】

本発明のいくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、（ａ）配列番号２０１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１３６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；（ｂ）配列番号１２２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１３６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；（ｃ）配列番号２０１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１２８のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；（ｄ）配列番号１２２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１２８のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；（ｅ）配列番号２０１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１４７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；（ｆ）配列番号１２２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１４７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；（ｇ）配列番号２０１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１７４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；（ｈ）配列番号１２２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１７４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；（ｉ）配列番号２０１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１８０のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；（ｊ）配列番号１２２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１８０のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；（ｋ）配列番号２０１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１８６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；（ｌ）配列番号１２２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１８６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；（ｍ）配列番号１０３のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号２４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；（ｎ）配列番号１１５のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号２４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；（ｏ）配列番号１２２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号４８のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；（ｐ）配列番号３７のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１２８のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；（ｑ）配列番号３７のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１３６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；（ｒ）配列番号３７のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１４７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；（ｓ）配列番号１５４のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号２４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；（ｔ）配列番号１６１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域

及び配列番号２４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；（ｕ）配列番号１６８のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号２４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；（ｖ）配列番号３７のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１７４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；（ｗ）配列番号３７のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１８０のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；（ｘ）配列番号３７のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１８６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；（ｙ）配列番号１９３のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１３６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；（ｚ）配列番号１９３のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１７４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；（ａａ）配列番号１３のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号２４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；（ｂｂ）配列番号３７のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号４８のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；（ｃｃ）配列番号３７４のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号２４４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；（ｄｄ）配列番号３８５のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号２４４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；（ｅｅ）配列番号２３３のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号２４４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；（ｆｆ）配列番号２７８のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号２８７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；又は（ｇｇ）配列番号３００のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号３０６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【００１９】

本発明のいくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、（ａ）配列番号６１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号７２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；（ｂ）配列番号８５のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号９６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；（ｃ）配列番号３５０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号３６３のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；（ｄ）配列番号３９２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号３４４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；（ｅ）配列番号４１４のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号３４４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；（ｆ）配列番号３１６のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号３２７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；（ｇ）配列番号３３３のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号３４４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；又は（ｈ）配列番号３５０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号３５７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【００２０】

本発明のいくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、（ａ）配列番号２０３のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１３８のアミノ酸配列を含む軽鎖；（ｂ）配列番号２０８のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１３８のアミノ酸配列を含む軽鎖；（ｃ）配列番号２０３のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含む軽鎖；（ｄ）配列番号２０８のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含む軽鎖；（ｅ）配列番号２０３のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１４９のアミノ酸配列を含む軽鎖；（ｆ）配列番号２０８のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１４９のアミノ酸配列を含む軽鎖；（ｇ）配列番号２０３のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１７６のアミノ酸配列を含む軽鎖；（ｈ）配列番号２０８のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１７６のアミノ酸配列を含む軽鎖；（ｉ）配列番号２０３のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１８２のアミノ酸配列を含む軽鎖；（ｊ）配列番号２０８のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１８２のアミノ酸配列を含む軽鎖；（ｋ）配列番号２０３のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１８８のアミノ酸配列を含む軽鎖；（ｌ）配列番号２０８のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１８８のアミノ酸配列を含む軽鎖；（ｍ）配列番号１０５のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号２６のアミノ酸配列を含む軽鎖；（ｎ）配列番号１０８のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号２６のアミノ酸配列を含む軽鎖；（ｏ）配列番号１１７のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号２６のアミノ酸配列を含む軽鎖；（ｐ）配列番号１２４のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号５０

のアミノ酸配列を含む軽鎖；（ｑ）配列番号３９のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含む軽鎖；（ｒ）配列番号３９のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１３８のアミノ酸配列を含む軽鎖；（ｓ）配列番号１４１のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１３８のアミノ酸配列を含む軽鎖；（ｔ）配列番号３９のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１４９のアミノ酸配列を含む軽鎖；（ｕ）配列番号１５６のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号２６のアミノ酸配列を含む軽鎖；（ｖ）配列番号１５９のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号２６のアミノ酸配列を含む軽鎖；（ｗ）配列番号１６３のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号２６のアミノ酸配列を含む軽鎖；（ｘ）配列番号１７０のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号２６のアミノ酸配列を含む軽鎖；（ｙ）配列番号３９のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１７６のアミノ酸配列を含む軽鎖；（ｚ）配列番号３９のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１８２のアミノ酸配列を含む軽鎖；（ａａ）配列番号３９のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１８８のアミノ酸配列を含む軽鎖；（ｂｂ）配列番号１９５のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１３８のアミノ酸配列を含む軽鎖；（ｃｃ）配列番号１９５のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１７６のアミノ酸配列を含む軽鎖；（ｄｄ）配列番号１５のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号２６のアミノ酸配列を含む軽鎖；（ｅｅ）配列番号３９のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号５０のアミノ酸配列を含む軽鎖；（ｆｆ）配列番号３７６のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号２４６のアミノ酸配列を含む軽鎖；（ｇｇ）配列番号３８７のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号２４６のアミノ酸配列を含む軽鎖；（ｈｈ）配列番号２３５のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号２４６のアミノ酸配列を含む軽鎖；（ｉｉ）配列番号２８０のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号２８９のアミノ酸配列を含む軽鎖；又は（ｊｊ）配列番号３０２のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号３０８のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【００２１】

本発明のいくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、（ａ）配列番号６３のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号７４のアミノ酸配列を含む軽鎖；（ｂ）配列番号８７のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号９８のアミノ酸配列を含む軽鎖；（ｃ）配列番号３５２のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号３６５のアミノ酸配列を含む軽鎖；（ｄ）配列番号３９４のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号３４６のアミノ酸配列を含む軽鎖；（ｅ）配列番号４１６のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号３４６のアミノ酸配列を含む軽鎖；（ｆ）配列番号３１８のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号３２９のアミノ酸配列を含む軽鎖；（ｇ）配列番号３３５のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号３４６のアミノ酸配列を含む軽鎖；又は（ｈ）配列番号３５２のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号３５９のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【００２２】

本発明のいくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$、Ｆｖ、単一ドメイン抗体（ｄＡｂ）及び一本鎖可変フラグメント（ｓｃＦｖ）からなる群から選択される抗原結合フラグメントである。本発明のいくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆｖ、単一ドメイン抗体（ｄＡｂ）及び一本鎖可変フラグメント（ｓｃＦｖ）からなる群から選択される抗原結合フラグメントである。

【００２３】

本発明のいくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、モノクローナルである。本発明のいくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、完全にヒトである。本発明のいくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、ＩｇＧ抗体である。本発明のいくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、ＩｇＧ１抗体である。本発明のいくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、カッパ軽鎖を有するＩｇＧ１抗体である。本発明のいくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、ＩｇＧ１アイソタイプの完全ヒト抗体であり、且つカッパ軽鎖を有する。

【００２４】
本発明のいくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、ＫａｂａｔのＥＵインデックスに従うＦｃ領域において変異をさらに有し、変異は、少なくともＤ２６５Ａ及びＰ３２９Ａを含む。
【００２５】
本発明のいくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、ＫａｂａｔのＥＵインデックスに従うＦｃ領域において変異をさらに有し、変異は、少なくともＬ２３４Ａ及びＬ２３５Ａを含む。
【００２６】
本発明のいくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、治療用である。
【００２７】
本発明のいくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、本明細書で定義される抗体若しくは抗原結合フラグメント又は群のいずれかと同じヒトＮＰＲ１上のエピトープに結合する（例えば、ＸＸ１６）。本発明のいくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、本明細書で定義される抗体若しくは抗原結合フラグメント又は群のいずれかとヒトＮＰＲ１に対する結合について競合する（例えば、ＸＸ１６）。
【００２８】
本発明の一態様において、本明細書では、本明細書で定義される抗体若しくは抗原結合フラグメント又は群のいずれかのアミノ酸配列をコードする単離された核酸が提供される。本発明の一態様において、本明細書では、単離された核酸を含むベクターが提供される。本発明の一態様において、本明細書では、単離された核酸又はベクターを含む宿主細胞が提供される。
【００２９】
本発明の一態様において、本明細書では、本明細書に記載される抗体又は抗原結合フラグメントのいずれかを作製する方法であって、抗体又は抗原結合フラグメントを作製するのに好適な条件下において、本明細書に記載される宿主細胞を培養することを含む方法が提供される。本発明の一態様において、方法は、抗体又は抗原結合フラグメントの精製をさらに含む。
【００３０】
本発明の一態様において、本明細書では、本明細書に記載される方法によって作製される精製された抗体又は抗原結合フラグメントと、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物が提供される。
【００３１】
本発明の一態様において、本明細書では、本明細書に記載される抗体又は抗原結合フラグメントのいずれかと、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物が提供される。
【００３２】
本発明の一態様において、本明細書では、ａ）ナトリウム利尿ペプチド受容体１（ＮＰＲ１）に結合し、且つＡＮＰの非存在下でＮＰＲ１を活性化するための手段；及びｂ）薬学的に許容される担体を含む医薬組成物が提供される。本発明のいくつかの実施形態では、結合し且つ活性化するための前記手段は、ＡＮＰ非競合的である。本発明のいくつかの実施形態では、結合し且つ活性化するための前記手段は、ＡＮＰ競合的である。本発明のいくつかの実施形態では、結合し且つ活性化するための前記手段は、ＡＮＰ－ＮＰＲ１複合体をさらに安定化することができる。本発明のいくつかの実施形態では、組成物は、追加の治療剤をさらに含む。
【００３３】
本発明のいくつかの実施形態では、追加の治療剤は、ＡＣＥ（アンジオテンシン変換酵素）阻害剤、アンジオテンシン受容体遮断薬（ＡＲＢ）、ネプリライシン阻害剤、ベータ遮断薬、利尿剤、カルシウムチャネル遮断薬、強心配糖体、ナトリウム・グルコース共輸送体２阻害剤（ＳＧＬＴ２ｉ）及びその組み合わせから選択される。本発明のいくつかの実施形態では、追加の治療剤は、エナラプリル、ベナゼプリル、カプトプリル、ホシノプ

リル、リシノプリル、モエキシプリル、ペリンドプリル、キナプリル、ラミプリル、トランドラプリル、バルサルタン、アジルサルタン、カンデサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、オルメサルタン、テルミサルタン、サクビトリル、ビソプロロール、カルベジロール、プロパノロール、メトプロロール、酒石酸メトプロロール、コハク酸メトプロロール、チアジド利尿剤、ループ利尿剤、カリウム保持性利尿剤、アムロジピン、クレビジピン、ジルチアゼム、フェロジピン、イスラジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニソルジピン、ベラパミル、ジギタリス配糖体、カナグリフロジン、ダパグリフロジン、エンパグリフロジン、エルツグリフロジン及びその組み合わせから選択される。本発明のいくつかの実施形態では、追加の治療剤は、クロロチアジド、クロルタリドン、ヒドロクロロチアジド、インダパミド、メトラゾン、ブメタニド、エタクリン酸、フロセミド、トルセミド、アミロライド、エプレレノン、スピロノラクトン（ｓｐｉｒｏｎｏｌａｃｔｏｎｅｍ）、トリアムテレン、ジゴキシン及びその組み合わせから選択される。本発明のいくつかの実施形態では、追加の治療剤は、アンジオテンシン受容体－ネプリライシン阻害剤（ＡＲＮｉ）である。

【００３４】

本発明のいくつかの実施形態では、追加の治療剤は、コルチコステロイド、ロイコトリエン修飾薬、気管支拡張薬及びその組み合わせから選択される。本発明のいくつかの実施形態では、追加の治療剤は、フルチカゾン、ブデソニド、モメタゾン、ベクロメタゾン、シクレソニド、フロ酸フルチカゾン、プレドニゾン、メチルプレドニゾロン、モンテルカスト、ザフィルルカスト、ジロートン、長時間作用型ベータアゴニスト、短時間作用型ベータアゴニスト、テオフィリン及びイプラトロピウム並びにその組み合わせから選択される。本発明のいくつかの実施形態では、追加の治療剤は、サルメテロール、ホルモテロール、アルブテロール及びレブアルブテロール並びにその組み合わせから選択される。

【００３５】

本発明のいくつかの実施形態では、追加の治療剤は、ベーター－アドレナリン受容体アンタゴニスト、炭酸脱水酵素阻害剤、アルファ２－アドレナリン受容体アゴニスト、副交感神経刺激薬、プロスタグランジン類似体、ｒｈｏキナーゼ阻害剤及びその組み合わせ並びにその組み合わせから選択される。本発明のいくつかの実施形態では、追加の治療剤は、チモロール、レボブノロール、メチプラノロール、カルテオロール、ベタキソロール、アセタゾラミド、ドルゾラミド、ブリンゾラミド、メタゾラミド、ブリモニジン、アプラクロニジン、コリン作用薬、ラタノプロスト、ラタノプロステンブノド、トラボプロスト、ビマトプロスト、タフルプロスト、ネタルスジル及びリパスジル並びにその組み合わせから選択される。

【００３６】

本発明の一態様において、本明細書では、ナトリウム利尿ペプチド受容体活性と関連する障害又は疾患の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、治療有効量の、本明細書に記載される抗体若しくは抗原結合フラグメント又は本明細書に記載されるとおりの医薬組成物若しくは組み合わせのいずれかを投与することを含む方法が提供される。

【００３７】

本発明の一態様において、本明細書では、心血管障害の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、治療有効量の、本明細書に記載される抗体若しくはその抗原結合フラグメントのいずれか１つ又は本明細書に記載される医薬組成物若しくは組み合わせのいずれか１つを投与することを含む方法が提供される。

【００３８】

本発明のいくつかの実施形態では、心血管障害は、高血圧、末梢血管疾患、心不全、冠動脈疾患（ＣＡＤ）、虚血性心疾患（ＩＨＤ）、僧帽弁狭窄症及び僧帽弁逆流症、狭心症、肥大型心筋症、糖尿病性心筋症、上室性不整脈及び心室性不整脈、不整脈、心房細動（ＡＦ）、心房細動の新規発現、再発性心房細動、心筋線維化、心房粗動、有害な血管リモデリング、粥腫安定化並びに心筋梗塞（ＭＩ）から選択される。

【００３９】
本発明の一態様において、本明細書では、心不全、肥大型心筋症（ＨＣＭ）、高血圧、子癇前症、喘息、緑内障及び／又はサイトカイン放出症候群の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、治療有効量の、本明細書に記載される抗体若しくはその抗原結合フラグメントのいずれか１つ又は本明細書に記載される医薬組成物若しくは組み合わせのいずれか１つを投与することを含む方法が提供される。
【００４０】
本発明のいくつかの実施形態では、対象は、心不全を有し、心不全は、駆出率が低下した心不全（ＨＦｒＥＦ）、駆出率が保たれた心不全（ＨＦｐＥＦ）、急性心筋梗塞後の心不全又は急性非代償性心不全から選択される。本発明のいくつかの実施形態では、対象は、肥大型心筋症を有し、肥大型心筋症は、心室肥大である。本発明のいくつかの実施形態では、対象は、高血圧であり、高血圧は、抵抗性高血圧、高血圧性心疾患、肺高血圧症、肺動脈性肺高血圧症、孤立性収縮期高血圧、抵抗性高血圧及び肺動脈性肺高血圧症から選択される。本発明のいくつかの実施形態では、対象は、高血圧であり、高血圧は、抵抗性高血圧又は高血圧性心疾患から選択される。
【００４１】
本発明の一態様において、本明細書では、腎障害の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、治療有効量の、本明細書に記載される抗体若しくはその抗原結合フラグメントのいずれか１つ又は本明細書に記載される医薬組成物若しくは組み合わせのいずれか１つを投与することを含む方法が提供される。本発明のいくつかの実施形態では、腎障害は、糖尿病性腎機能不全、非糖尿病性腎機能不全、腎不全、糖尿病性腎症、非糖尿病性腎症、急性腎損傷、造影剤腎症、ネフローゼ症候群、糸球体腎炎、強皮症、糸球体硬化症、原発性腎疾患の蛋白尿症、腎血管性高血圧、糖尿病性網膜症及び末期腎疾患（ＥＳＲＤ）、内皮細胞機能不全、拡張機能障害、腎線維症及び多発性嚢胞腎（ＰＫＤ）から選択される。
【００４２】
本発明の一態様において、本明細書では、ナトリウム利尿ペプチド受容体活性と関連する障害又は疾患の治療であって、そのような治療を必要とする対象における治療のための医薬の製造のための、本明細書に記載される抗体若しくはその抗原結合フラグメントのいずれか１つ又は本明細書に記載される医薬組成物若しくは組み合わせのいずれか１つの使用が提供される。
【００４３】
本発明の一態様において、本明細書では、心血管障害の治療であって、そのような治療を必要とする対象における治療のための医薬の製造のための、本明細書に記載される抗体若しくはその抗原結合フラグメントのいずれか１つ又は本明細書に記載される医薬組成物若しくは組み合わせのいずれか１つの使用が提供される。
【００４４】
本発明のいくつかの実施形態では、心血管障害は、高血圧、末梢血管疾患、心不全、冠動脈疾患（ＣＡＤ）、虚血性心疾患（ＩＨＤ）、僧帽弁狭窄症及び僧帽弁逆流症、狭心症、肥大型心筋症、糖尿病性心筋症、上室性不整脈及び心室性不整脈、不整脈、心房細動（ＡＦ）、心房細動の新規発現、再発性心房細動、心筋線維化、心房粗動、有害な血管リモデリング、粥腫安定化並びに心筋梗塞（ＭＩ）から選択される。
【００４５】
本発明の一実施形態において、本明細書では、心不全、肥大型心筋症（ＨＣＭ）、高血圧、子癇前症、喘息、緑内障及び／又はサイトカイン放出症候群の治療であって、そのような治療を必要とする対象における治療のための医薬の製造のための、本明細書に記載される抗体若しくはその抗原結合フラグメントのいずれか１つ又は本明細書に記載される医薬組成物若しくは組み合わせのいずれか１つの使用が提供される。
【００４６】
本発明のいくつかの実施形態では、対象は、心不全を有し、心不全は、駆出率が低下し

た心不全（ＨＦｒＥＦ）、駆出率が保たれた心不全（ＨＦｐＥＦ）、急性心筋梗塞後の心不全又は急性非代償性心不全から選択される。本発明のいくつかの実施形態では、対象は、肥大型心筋症を有し、肥大型心筋症は、心室肥大である。本発明のいくつかの実施形態では、対象は、高血圧であり、高血圧は、抵抗性高血圧、高血圧性心疾患、肺高血圧症、肺動脈性肺高血圧症、孤立性収縮期高血圧、抵抗性高血圧及び肺動脈性肺高血圧症から選択される。本発明のいくつかの実施形態では、対象は、高血圧であり、高血圧は、抵抗性高血圧又は高血圧性心疾患から選択される。

【００４７】

本発明の一態様において、本明細書では、腎障害の治療であって、そのような治療を必要とする対象における治療のための医薬の製造のための、本明細書に記載される抗体若しくはその抗原結合フラグメントのいずれか１つ又は本明細書に記載される医薬組成物若しくは組み合わせのいずれか１つの使用が提供される。本発明のいくつかの実施形態では、腎障害は、糖尿病性腎機能不全、非糖尿病性腎機能不全、腎不全、糖尿病性腎症、非糖尿病性腎症、急性腎損傷、造影剤腎症、ネフローゼ症候群、糸球体腎炎、強皮症、糸球体硬化症、原発性腎疾患の蛋白尿症、腎血管性高血圧、糖尿病性網膜症及び末期腎疾患（ＥＳＲＤ）、内皮細胞機能不全、拡張機能障害、腎線維症及び多発性嚢胞腎（ＰＫＤ）から選択される。

【００４８】

本発明の一態様において、本明細書では、ナトリウム利尿ペプチド受容体活性と関連する障害又は疾患の治療であって、そのような治療を必要とする対象における治療での使用のための、本明細書に記載される抗体若しくはその抗原結合フラグメント又は本明細書に記載される医薬組成物若しくは組み合わせのいずれか１つが提供される。

【００４９】

本発明の一態様において、本明細書では、心血管障害の治療であって、そのような治療を必要とする対象における治療での使用のための、本明細書に記載される抗体若しくはその抗原結合フラグメント又は本明細書に記載される医薬組成物若しくは組み合わせのいずれか１つが提供される。

【００５０】

本発明のいくつかの実施形態では、心血管障害は、高血圧、末梢血管疾患、心不全、冠動脈疾患（ＣＡＤ）、虚血性心疾患（ＩＨＤ）、僧帽弁狭窄症及び僧帽弁逆流症、狭心症、肥大型心筋症、糖尿病性心筋症、上室性不整脈及び心室性不整脈、不整脈、心房細動（ＡＦ）、心房細動の新規発現、再発性心房細動、心筋線維化、心房粗動、有害な血管リモデリング、粥腫安定化並びに心筋梗塞（ＭＩ）から選択される。

【００５１】

本発明の一実施形態において、本明細書では、心不全、肥大型心筋症（ＨＣＭ）、高血圧、子癇前症、喘息、緑内障及び／又はサイトカイン放出症候群の治療であって、そのような治療を必要とする対象における治療での使用のための、本明細書に記載される抗体若しくはその抗原結合フラグメント又は本明細書に記載される医薬組成物若しくは組み合わせのいずれか１つが提供される。

【００５２】

本発明のいくつかの実施形態では、対象は、心不全を有し、心不全は、駆出率が低下した心不全（ＨＦｒＥＦ）、駆出率が保たれた心不全（ＨＦｐＥＦ）、急性心筋梗塞後の心不全又は急性非代償性心不全から選択される。本発明のいくつかの実施形態では、対象は、肥大型心筋症を有し、肥大型心筋症は、心室肥大である。本発明のいくつかの実施形態では、対象は、高血圧であり、高血圧は、抵抗性高血圧、高血圧性心疾患、肺高血圧症、肺動脈性肺高血圧症、孤立性収縮期高血圧、抵抗性高血圧及び肺動脈性肺高血圧症から選択される。本発明のいくつかの実施形態では、対象は、高血圧であり、高血圧は、抵抗性高血圧又は高血圧性心疾患から選択される。

【００５３】

本発明の一態様において、本明細書では、腎障害の治療であって、そのような治療を必

要とする対象における治療での使用のための、本明細書に記載される抗体若しくはその抗原結合フラグメント又は本明細書に記載される医薬組成物若しくは組み合わせのいずれか１つが提供される。本発明のいくつかの実施形態では、腎障害は、糖尿病性腎機能不全、非糖尿病性腎機能不全、腎不全、糖尿病性腎症、非糖尿病性腎症、急性腎損傷、造影剤腎症、ネフローゼ症候群、糸球体腎炎、強皮症、糸球体硬化症、原発性腎疾患の蛋白尿症、腎血管性高血圧、糖尿病性網膜症及び末期腎疾患（ＥＳＲＤ）、内皮細胞機能不全、拡張機能障害、腎線維症及び多発性嚢胞腎（ＰＫＤ）から選択される。

【００５４】

本発明の一態様において、本明細書では、ナトリウム利尿ペプチド受容体活性と関連する障害又は疾患の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、ナトリウム利尿ペプチド受容体１（ＮＰＲ１）に結合し、且つＡＮＰの非存在下でＮＰＲ１を活性化する手段；及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を投与することを含む方法が提供される。

【００５５】

本発明の一態様において、本明細書では、心血管障害の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、ナトリウム利尿ペプチド受容体１（ＮＰＲ１）に結合し、且つＡＮＰの非存在下でＮＰＲ１を活性化する手段；及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を投与することを含む方法が提供される。本発明のいくつかの実施形態では、心血管障害は、高血圧、末梢血管疾患、心不全、冠動脈疾患（ＣＡＤ）、虚血性心疾患（ＩＨＤ）、僧帽弁狭窄症及び僧帽弁逆流症、狭心症、肥大型心筋症、糖尿病性心筋症、上室性不整脈及び心室性不整脈、不整脈、心房細動（ＡＦ）、心房細動の新規発現、再発性心房細動、心筋線維化、心房粗動、有害な血管リモデリング、粥腫安定化並びに心筋梗塞（ＭＩ）から選択される。

【００５６】

本発明の一態様において、本明細書では、心不全、肥大型心筋症（ＨＣＭ）、高血圧、子癇前症、喘息、緑内障及び／又はサイトカイン放出症候群の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、ナトリウム利尿ペプチド受容体１（ＮＰＲ１）に結合し、且つＡＮＰの非存在下でＮＰＲ１を活性化する手段；及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を投与することを含む方法が提供される。本発明のいくつかの実施形態では、対象は、心不全を有し、心不全は、駆出率が低下した心不全（ＨＦｒＥＦ）、駆出率が保たれた心不全（ＨＦｐＥＦ）、急性心筋梗塞後の心不全又は急性非代償性心不全から選択される。本発明のいくつかの実施形態では、対象は、肥大型心筋症を有し、肥大型心筋症は、心室肥大である。本発明のいくつかの実施形態では、対象は、高血圧であり、高血圧は、抵抗性高血圧、高血圧性心疾患、肺高血圧症、肺動脈性肺高血圧症、孤立性収縮期高血圧、抵抗性高血圧及び肺動脈性肺高血圧症から選択される。本発明のいくつかの実施形態では、対象は、高血圧であり、高血圧は、抵抗性高血圧又は高血圧性心疾患から選択される。

【００５７】

本発明の一態様において、本明細書では、腎障害の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、ナトリウム利尿ペプチド受容体１（ＮＰＲ１）に結合し、且つＡＮＰの非存在下でＮＰＲ１を活性化する手段；及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を投与することを含む方法が提供される。本発明のいくつかの実施形態では、腎障害は、糖尿病性腎機能不全、非糖尿病性腎機能不全、腎不全、糖尿病性腎症、非糖尿病性腎症、急性腎損傷、造影剤腎症、ネフローゼ症候群、糸球体腎炎、強皮症、糸球体硬化症、原発性腎疾患の蛋白尿症、腎血管性高血圧、糖尿病性網膜症及び末期腎疾患（ＥＳＲＤ）、内皮細胞機能不全、拡張機能障害、腎線維症及び多発性嚢胞腎（ＰＫＤ）から選択される。本発明のいくつかの実施形態では、結合し且つ活性化するための前記手段は、ＡＮＰ非競合的である。本発明のいくつかの実施形態では、結合し且つ活性化するための前記手段は、ＡＮＰ競合的である。本発明のいくつかの実施形態では、結合し且つ活性化するための前記手段は、ＡＮＰ－ＮＰＲ１複合体をさらに安定化することができる。

【図面の簡単な説明】
【００５８】
【図１】２５０倍過剰なモル濃度のＡＮＰの非存在下及び存在下の両方で以下の抗原（ＥＬＩＳＡ分析）：ヒトＮＰＲ１、構成的に活性なヒトＮＰＲ１変異体（Ｗ７４Ｒ）、ラットＮＰＲ１及びヒトＮＰＲ３（対応標的）に結合する抗体候補ＷＷ０１、ＷＷ０２、ＷＷ０３、ＷＷ０４及びＷＷ０６の結果を示すグラフのセットである。
【図２】飽和濃度のＡＮＰの非存在下及び存在下のヒトＮＰＲ１発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞並びに親ＣＨＯ－Ｋ１細胞に結合するための抗体候補ＷＷ０１、ＷＷ０２、ＷＷ０３、ＷＷ０４及びＷＷ０６のフローサイトメトリー分析の結果を示すグラフのセットである。
【図３】ＮＰＲ１特異的抗体がＮＰＲ１に対する結合についてＡＮＰと競合した蛍光共鳴エネルギー移動（ＦＲＥＴ）ベースアッセイの図示である。このＦＲＥＴベースアッセイにおいて、Ｅｕ標識ストレプトアビジン（ＩｇＧの測定用）又はＥｕ標識抗ｈＦｃ抗体（ＦａｂＣｙｓの測定用）がエネルギードナーとして使用された一方、Ｃｙ５標識ＡＮＰはアクセプターとして使用された。
【図４】図３に示されるＦＲＥＴベースアッセイを使用する候補ＷＷ０１、ＷＷ０２、ＷＷ０３、ＷＷ０４及びＷＷ０６のＡＮＰ競合分析の結果を示すグラフのセットである。
【図５】ヒトＮＰＲ１発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞を使用する細胞性ｃＧＭＰ産生アッセイにおける候補ＷＷ０１、ＷＷ０２、ＷＷ０３、ＷＷ０４及びＷＷ０６の機能活性分析の結果を示すグラフのセットである。結果は、０．０７５ｎＭのＡＮＰの非存在下又は存在下でのｃＧＭＰ［ｎＭ］の細胞性産生を表す。
【図６】ヒトＮＰＲ１発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞を使用する細胞性ｃＧＭＰ産生アッセイにおけるＩｇＧ又はＦａｂＣｙｓ形式の候補ＷＷ０６の機能活性分析の結果を示すグラフのセットである。結果は、０．０７５ｎＭのＡＮＰの非存在下又は存在下でのｃＧＭＰ［ｎＭ］の細胞性産生を表す。
【図７】親抗体に基づく８２個のＨＣＤＲ２又はＬＣＤＲ３の固有の改善されたＨｕＣＡＬ（登録商標）派生体のＳＥＴスクリーニング（ｈＮＰＲ１親和性）の結果を示す。
【図８】親抗体に基づく８２個のＨＣＤＲ２又はＬＣＤＲ３の固有の改善されたＨｕＣＡＬ（登録商標）派生体のＳＥＴスクリーニング（ｈＮＰＲ１－ＡＮＰ複合体親和性）の結果を示す。
【図９－１】図９：２５０倍過剰なモル濃度のＡＮＰの非存在下又は存在下で以下の抗原（ＥＬＩＳＡ分析）：ヒトＮＰＲ１、構成的に活性なヒトＮＰＲ１変異体（Ｗ７４Ｒ）、ラットＮＰＲ１及びヒトＮＰＲ３（対応標的）に結合する抗体候補ＸＸ０１～ＸＸ０８、ＸＸ１０及びＸＸ１２の結果を示すグラフのセットである。
【図９－２】（上記のとおり。）
【図１０－１】図１０：飽和濃度のＡＮＰの非存在下又は存在下のヒトＮＰＲ１発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞並びに親ＣＨＯ－Ｋ１細胞に結合するための抗体候補ＸＸ０１～ＸＸ０８、ＸＸ１０及びＸＸ１２のフローサイトメトリー分析の結果を示すグラフのセットである。
【図１０－２】（上記のとおり。）
【図１１－１】図１１：図３に示されるＦＲＥＴベースアッセイを使用する候補ＸＸ０１～ＸＸ０７、ＸＸ１０及びＸＸ１２のＡＮＰ競合分析の結果を示すグラフのセットである。
【図１１－２】（上記のとおり。）
【図１１－３】（上記のとおり。）
【図１２－１】図１２：ヒトＮＰＲ１発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞を使用する細胞性ｃＧＭＰ産生アッセイにおける候補ＸＸ０１～ＸＸ０８、ＸＸ１０及びＸＸ１２の機能活性分析の結果を示すグラフのセットである。結果は、０．０７５ｎＭのＡＮＰの非存在下又は存在下でのｃＧＭＰ［ｎＭ］の細胞性産生を表す。
【図１２－２】（上記のとおり。）
【図１３】ヒトＮＰＲ１発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞を使用する細胞性ｃＧＭＰ産生アッセイにおける天然リガンドＡＮＰを伴う候補ＸＸ０６及びＸＸ１６の機能活性分析の結果を示すグラフのセットである。結果は、０．０７５ｎＭのＡＮＰの非存在下又は存在下でのｃＧ

ＭＰ［ｎＭ］の細胞性産生を表す。
【図１４】ヒトＮＰＲ１発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞を使用する細胞性ｃＧＭＰ産生アッセイにおける天然リガンドＡＮＰを伴う候補ＸＸ１６の機能活性分析の結果を示すグラフである。結果は、ＡＮＰ又はＸＸ１６のいずれかに応じたｃＧＭＰ［ｎＭ］の細胞性産生を表す。
【図１５】ｈＮＰＲ１細胞外ドメインとの複合体におけるＦａｂ０６（Ｆａｂ形式のＷＷ０６抗体）の結晶構造の図示である。
【図１６】Ｆａｂ０６と複合体化した場合のｈＮＰＲ１細胞外ドメインの立体構造の図示である。Ｆａｂ０６は、Ｆａｂ結合によって誘導されるｈＮＰＲ１の立体構造をより明白に明らかにするためにこの図示から除かれた。Ｗ７４Ｒは、空間充填で示される。
【図１７】空間充填で示されるＷ７４を有するＡＮＰ（左）と複合化したｈＮＰＲ１細胞外ドメインの結晶構造及びｈＮＰＲ１細胞外ドメイン（右）と複合化したＦａｂ１６（Ｆａｂ形式のＸＸ１６抗体）の結晶構造の図示である。
【図１８】ＷＴ　ｈＮＰＲ１（パネルＢ）と比較して、ｈＮＰＲ１　Ｗ７４Ｒ／Ｃ２３２Ｔ（構成的に活性な変異体：パネルＡ）を発現するＣＨＯ－Ｋ１細胞で試験されるときに使用する細胞性ｃＧＭＰ産生アッセイにおいて候補ＷＷ０６の機能活性分析の結果を示すグラフのセットである。
【図１９－１】図１９：２５０倍過剰なモル濃度のＡＮＰの非存在下又は存在下で以下の抗原（ＥＬＩＳＡ分析）：ヒトＮＰＲ１、構成的に活性なヒトＮＰＲ１変異体（Ｗ７４Ｒ）、ラットＮＰＲ１及びヒトＮＰＲ３（対応標的）に結合する抗体候補ＹＹ０１～ＹＹ０７の結果を示すグラフのセットである。
【図１９－２】（上記のとおり。）
【図２０－１】図２０：飽和濃度のＡＮＰの非存在下又は存在下のヒトＮＰＲ１発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞並びに親ＣＨＯ－Ｋ１細胞に結合するための抗体候補ＹＹ０１～ＹＹ０７のフローサイトメトリー分析の結果を示すグラフのセットである。
【図２０－２】（上記のとおり。）
【図２１－１】図２１：図３に示されるＦＲＥＴベースアッセイを使用する候補ＹＹ０１～ＹＹ０７のＡＮＰ競合分析の結果を示すグラフのセットである。
【図２１－２】（上記のとおり。）
【図２２－１】図２２：ヒトＮＰＲ１発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞を使用する細胞性ｃＧＭＰ産生アッセイにおける候補ＹＹ０１～ＹＹ０７の機能活性分析の結果を示すグラフのセットである。結果は、０．０７５ｎＭのＡＮＰの非存在下又は存在下でのｃＧＭＰ［ｎＭ］の細胞性産生を表す。
【図２２－２】（上記のとおり。）
【図２３】ヒトＮＰＲ１発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞を使用する細胞性ｃＧＭＰ産生アッセイにおけるＩｇＧ又はＦａｂＣｙｓ形式の候補ＹＹ０５及びＹＹ０７の機能活性分析の結果を示すグラフのセットである。結果は、０．０７５ｎＭのＡＮＰの非存在下又は存在下でのｃＧＭＰ［ｎＭ］の細胞性産生を表す。
【図２４】親抗体に基づく１１２個のＨＣＤＲ１／２又はＬＣＤＲ３の固有の改善されたＹｌａｎｔｈｉａ（登録商標）誘導体のＳＥＴスクリーニング（ｈＮＰＲ１親和性）の結果を示す。
【図２５】親抗体に基づく１１２個のＨＣＤＲ１／２又はＬＣＤＲ３の固有の改善されたＹｌａｎｔｈｉａ（登録商標）誘導体のＳＥＴスクリーニング（ｈＮＰＲ１－ＡＮＰ複合体親和性）の結果を示す。
【図２６】１ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ又は１０ｍｇ／ｋｇのＷＷ０６　Ｆａｂが静脈内投与されたｈＮＰＲ１　Ｔｇマウスにおける経時的な血漿ｃＧＭＰ（ｎＭ）濃度を示すグラフのセットである。
【図２７】１ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ又は１０ｍｇ／ｋｇのＷＷ０６　Ｆａｂが静脈内投与されたｈＮＰＲ１　Ｔｇマウスにおける経時的な抗体の濃度を示すグラフである。
【図２８】心臓重量／体重比（左）及び血漿ＮＴ－ｐｒｏＢＮＰレベル（ｐｇ／ｍＬ；右）に対する野生型又はＡＮＰノックアウト（ＡＮＰ　ＫＯ）マウスにおける２週間毎に１

回の溶媒、０．３ｍｇ／ｋｇ　ＸＸ１６又は３ｍｇ／ｋｇ　ＸＸ１６の皮下投与の結果を示すグラフのセットである。測定は、２回目の投与の２週間後に行われた。
【図２９】高血圧ラット（自然発症高血圧ラット発作誘発性、ＳＨＲｓｐ）における血圧（平均動脈圧；左）及び尿流速（右）に対する溶媒、０．３ｍｇ／ｋｇ　ＸＸ１６又は１ｍｇ／ｋｇ　ＸＸ１６の単回の静脈内投与の結果を示すグラフのセットである。測定は、静脈内投与の３時間後に行われた。
【図３０】経時的な平均動脈圧（ＭＡＰ：上部）及び血漿ｃＧＭＰ（下部）に対する遠隔測定植え込み正常ラットにおける０．１、０．３、１、３、１０又は３０ｍｇ／ｋｇ　ＸＸ１６の単回の皮下投与の結果を示すグラフのセットである。
【図３１】ヒトＮＰＲ１発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞又はラットＮＰＲ１発現ラット細胞を使用する細胞性ｃＧＭＰ産生アッセイにおける候補ＷＷ０３及び比較抗体（国際公開第２０１０／０６５２９３Ａ１号パンフレットからの抗体５５９１－ＩｇＧ）の機能活性分析の結果を示すグラフのセットである。結果は、０．０７５ｎＭのＡＮＰの非存在下又は存在下でのｃＧＭＰ［ｎＭ］の細胞性産生を表す（ヒト又はラット）。
【００５９】
一般的定義
本開示がより容易に理解され得るようにするために、特定の用語が最初に定義される。追加の定義は、必要に応じて詳細な説明の全体にわたって記載される。
【００６０】
本明細書の記載及び特許請求の範囲全体にわたり、語「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」及び「含有する」並びにそれらの語の変形、例えば「含んでいる」及び「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ）」は、「含むが、限定されない）」を意味し、他の成分、整数又は工程を排除しない。さらに、単数形は、文脈が別途要求しない限り複数を包含する：特に、不定冠詞が使用される場合、その仕様は、文脈が別途要求しない限り、複数形及び単数形を意図するものとして理解されるべきである。
【００６１】
本明細書で使用する場合、「ＮＰＲ１」及び「ＮＰＲ１タンパク質」は、ナトリウム利尿ペプチド受容体１を指す。このタンパク質は、心房性ナトリウム利尿ペプチド受容体Ａ型（ＡＮＰ－Ａ、ＡＮＰＲ－Ａ又はＮＰＲ－Ａ）及びグアニル酸シクラーゼＡ（ＧＣ－Ａ）としても知られる。いくつかの実施形態では、参照されるＮＰＲ１は、ヒトＮＰＲ１である。いくつかの実施形態では、ヒトＮＰＲ１は、ＵｎｉＰｒｏｔ受入番号Ｐ１６０６６又はＧｅｎＢａｎｋ受入番号ＥＡＷ５３２８４．１（配列番号１）を有する。いくつかの実施形態では、参照されるＮＰＲ１は、マウス（Ｍｕｓ　ｍｕｓｃｕｌｕｓ）ＮＰＲ１である。いくつかの実施形態では、マウスＮＰＲ１は、ＮＣＢＩ参照配列番号ＮＰ＿０３２７５３．５（配列番号２）を有する。いくつかの実施形態では、参照されるＮＰＲ１は、ラット（Ｒａｔｔｕｓ　ｎｏｒｖｅｇｉｃｕｓ）ＮＰＲ１である。いくつかの実施形態では、ラットＮＰＲ１は、ＮＣＢＩ参照配列番号ＮＰ＿０３６７４５．１（配列番号３）を有する。例示的なＮＰＲ１タンパク質は、表１において示される。構成的に活性な又はＷ７４Ｒ変異体が本明細書で論じられる場合、この変異体は、成熟ヒトＮＰＲ１タンパク質のアミノ酸７４でのＴｒｐを指し、これは、配列番号１に示されるｈＮＰＲ１タンパク質のアミノ酸１０６でのＴｒｐとしても参照され得る。
【００６２】

【表１】

表 1. NPR1 タンパク質配列

配列番号	動物	配列 (アミノ酸)
1	ヒト	MPGPRRPAGSRLRLLLLLLLPPLLLLLRGSHAGNLTVAVVLPLANTSYPWS WARVGPAVELALAQVKARPDLLPGWTVRTVLGSSENALGVCSDTAAPLA AVDLKWEHNPAVFLGPGCVYAAAPVGRFTAHWRVPLLTAGAPALGFGV KDEYALTTRAGPSYAKLGDFVAALHRRLGWERQALMLYAYRPGDEEHC FFLVEGLFMRVRDRLNITVDHLEFAEDDLSHYTRLLRTMPRKGRVIYICSS PDAFRTLMLLALEAGLCGEDYVFFHLDIFGQSLQGGQGPAPRRPWERGDG QDVSARQAFQAAKIITYKDPDNPEYLEFLKQLKHLAYEQFNFTMEDGLVN TIPASFHDGLLLYIQAVTETLAHGGTVTDGENITQRMWNRSFQGVTGYLKI DSSGDRETDFSLWDMDPENGAFRVVLNYNGTSQELVAVSGRKLNWPLG YPPPDIPKCGFDNEDPACNQDHLSTLEVLALVGSLSLLGILIVSFFIYRKMQ LEKELASELWRVRWEDVEPSSLERHLRSAGSRLTLSGRGSNYGSLLTTEG QFQVFAKTAYYKGNLVAVKRVNRKRIELTRKVLFELKHMRDVQNEHLTR FVGACTDPPNICILTEYCPRGSLQDILENESITLDWMFRYSLTNDIVKGMLF LHNGAICSHGNLKSSNCVVDGRFVLKITDYGLESFRDLDPEQGHTVYAKK LWTAPELLRMASPPVRGSQAGDVYSFGIILQEIALRSGVFHVEGLDLSPKEI IERVTRGEQPPFRPSLALQSHLEELGLLMQRCWAEDPQERPPFQQIRLTLR KFNRENSSNILDNLLSRMEQYANNLEELVEERTQAYLEEKRKAEALLYQI LPHSVAEQLKRGETVQAEAFDSVTIYFSDIVGFTALSAESTPMQVVTLLND LYTCFDAVIDNFDVYKVETIGDAYMVVSGLPVRNGRLHACEVARMALAL LDAVRSFRIRHRPQEQLRLRIGIHTGPVCAGVVGLKMPRYCLFGDTVNTAS RMESNGEALKIHLSSETKAVLEEFGGFELELRGDVEMKGKGKVRTYWLL GERGSSTRG

【００６３】

【表２】

2	マウス	MPGSRRVRPRLRALLLLPPLLLLRSGHASDLTVAVVLPLTNTSYPWSWAR VGPAVELALGRVKARPDLLPGWTVRMVLGSSENAAGVCSDTAAPLAAV DLKWEHSPAVFLGPGCVYSAAPVGRFTAHWRVPLLTAGAPALGIGVKDE YALTTRTGPSHVKLGDFVTALHRRLGWEHQALVLYADRLGDDRPCFFIVE GLYMRVRERLNITVNHQEFVEGDPDHYTKLLRTVQRKGRVIYICSSPDAF RNLMLLALDAGLTGEDYVFFHLDVFGQSLQGAQGPVPRKPWERDDGQD RRARQAFQAAKIITYKEPDNPEYLEFLKQLKLLADKKFNFTMEDGLKNIIP ASFHDGLLLYVQAVTETLAQGGTVTDGENITQRMWNRSFQGVTGYLKID RNGDRDTDFSLWDMDPETGAFRVVLNFNGTSQELMAVSEHRLYWPLGY PPPDIPKCGFDNEDPACNQDHFSTLEVLALVGSLSLVSFLIVSFFIYRKMQL EKELVSELWRVRWEDLQPSSLERHLRSAGSRLTLSGRGSNYGSLLTTEGQ FQVFAKTAYYKGNLVAVKRVNRKRIELTRKVLFELKHMRDVQNEHLTRF VGACTDPPNICILTEYCPRGSLQDILENESITLDWMFRYSLTNDIVKGMLFL HNGAIGSHGNLKSSNCVVDGRFVLKITDYGLESFRDPEPEQGHTLFAKKL WTAPELLRMASPPARGSQAGDVYSFGIILQEIALRSGVFYVEGLDLSPKEII ERVTRGEQPPFRPSMDLQSHLEELGQLMQRCWAEDPQERPPFQQIRLALR KFNKENSSNILDNLLSRMEQYANNLEELVEERTQAYLEEKRKAEALLYQI LPHSVAEQLKRGETVQAEAFDSVTIYFSDIVGFTALSAESTPMQVVTLLND LYTCFDAVIDNFDVYKVETIGDAYMVVSGLPVRNGQLHAREVARMALAL LDAVRSFRIRHRPQEQLRLRIGIHTGPVCAGVVGLKMPRYCLFGDTVNTAS RMESNGEALRIHLSSETKAVLEEFDGFELELRGDVEMKGKGKVRTYWLL GERGCSTRG
3	ラット	MPGSRRVRPRLRALLLLPPLLLLRGGHASDLTVAVVLPLTNTSYPWSWAR VGPAVELALARVKARPDLLPGWTVRMVLGSSENAAGVCSDTAAPLAAV DLKWEHSPAVFLGPGCVYSAAPVGRFTAHWRVPLLTAGAPALGIGVKDE YALTTRTGPSHVKLGDFVTALHRRLGWEHQALVLYADRLGDDRPCFFIVE GLYMRVRERLNITVNHQEFVEGDPDHYPKLLRAVRRKGRVIYICSSPDAF RNLMLLALNAGLTGEDYVFFHLDVFGQSLKSAQGLVPQKPWERGDGQD RSARQAFQAAKIITYKEPDNPEYLEFLKQLKLLADKKFNFTVEDGLKNIIP ASFHDGLLLYVQAVTETLAQGGTVTDGENITQRMWNRSFQGVTGYLKID RNGDRDTDFSLWDMDPETGAFRVVLNYNGTSQELMAVSEHKLYWPLGY PPPDVPKCGFDNEDPACNQDHFSTLEVLALVGSLSLISFLIVSFFIYRKMQL EKELVSELWRVRWEDLQPSSLERHLRSAGSRLTLSGRGSNYGSLLTTEGQ FQVFAKTAYYKGNLVAVKRVNRKRIELTRKVLFELKHMRDVQNEHLTRF VGACTDPPNICILTEYCPRGSLQDILENESITLDWMFRYSLTNDIVKGMLFL HNGAICSHGNLKSSNCVVDGRFVLKITDYGLESFRDPEPEQGHTLFAKKL WTAPELLRMASPPARGSQAGDVYSFGIILQEIALRSGVFYVEGLDLSPKEII ERVTRGEQPPFRPSMDLQSHLEELGQLMQRCWAEDPQERPPFQQIRLALR KFNKENSSNILDNLLSRMEQYANNLEELVEERTQAYLEEKRKAEALLYQI LPHSVAEQLKRGETVQAEAFDSVTIYFSDIVGFTALSAESTPMQVVTLLND LYTCFDAVIDNFDVYKVETIGDAYMVVSGLPVRNGQLHAREVARMALAL LDAVRSFRIRHRPQEQLRLRIGIHTGPVCAGVVGLKMPRYCLFGDTVNTAS RMESNGEALKIHLSSETKAVLEEFDGFELELRGDVEMKGKGKVRTYWLL GERGCSTRG

【００６４】

様々な実施形態では、本明細書で開示される抗ＮＰＲ１抗体及び抗原結合フラグメントは、ＡＮＰの非存在下でＮＰＲ１に結合し、且つＮＰＲ１を活性化することができる。この活性により、開示される抗ＮＰＲ１抗体及び抗原結合フラグメントは、心血管障害（例えば、高血圧、末梢血管疾患、心不全（駆出率が低下した心不全（ＨＦｒＥＦ）、駆出率が保たれた心不全（ＨＦｐＥＦ）、急性心筋梗塞後の心不全又は急性非代償性心不全を含むが、これらに限定されない）、冠動脈疾患（ＣＡＤ）、虚血性心疾患（ＩＨＤ）、僧帽弁狭窄症及び僧帽弁逆流症、狭心症、肥大型心筋症（例えば、心室肥大）、糖尿病性心筋症、上室性不整脈及び心室性不整脈、不整脈、心房細動（ＡＦ）、心房細動の新規発現、再発性心房細動、心筋線維化、心房粗動、有害な血管リモデリング、粥腫安定化又は心筋梗塞（ＭＩ））、高血圧（例えば、抵抗性高血圧、高血圧性心疾患、肺高血圧症、肺動脈性肺高血圧症、孤立性収縮期高血圧、抵抗性高血圧又は肺動脈性肺高血圧症）、子癇前症、喘息、緑内障、サイトカイン放出症候群及び／又は腎障害（例えば、糖尿病性腎機能不全、非糖尿病性腎機能不全、腎不全、糖尿病性腎症、非糖尿病性腎症、急性腎損傷、造影剤腎症、ネフローゼ症候群、糸球体腎炎、強皮症、糸球体硬化症、原発性腎疾患の蛋白尿

症、腎血管性高血圧、糖尿病性網膜症及び末期腎疾患（ＥＳＲＤ）、内皮細胞機能不全、拡張機能障害、腎線維症及び多発性嚢胞腎（ＰＫＤ））を含む望ましくない状態、疾患及び障害を治療する際に有用であり得る。

【００６５】

用語「抗体」は、本明細書で使用する場合、全抗体又はその抗原結合フラグメントを指す。全抗体は、ジスルフィド結合により相互接続される少なくとも２つの重（Ｈ）鎖及び２つの軽（Ｌ）鎖を含む糖タンパク質である。各重鎖は、重鎖可変領域（本明細書では、ＶＨと略記する）及び重鎖定常領域で構成されている。重鎖定常領域は、３つのドメインであるＣＨ１、ＣＨ２及びＣＨ３で構成されている。各軽鎖は、軽鎖可変領域（本明細書では、ＶＬと略記する）及び軽鎖定常領域で構成されている。軽鎖定常領域は１つのドメインであるＣＬで構成されている。ＶＨ領域及びＶＬ領域は、相補性決定領域（ＣＤＲ）と呼ばれる超可変性の領域にさらに細分化することができ、フレームワーク領域（ＦＲ）と呼ばれる、より保存されている領域が点在している。各ＶＨ及び各ＶＬは、アミノ末端からカルボキシ末端に、以下の順序：ＦＲ１、ＣＤＲ１、ＦＲ２、ＣＤＲ２、ＦＲ３、ＣＤＲ３、ＦＲ４で配置された３つのＣＤＲ及び４つのＦＲで構成されている。重鎖及び軽鎖の可変領域は、抗原と相互作用する結合ドメインを含有する。抗体の定常領域は、免疫グロブリンの、宿主組織又は免疫系の多様な細胞（例えば、エフェクター細胞）及び古典的補体系の第１の成分（Ｃｌｑ）を含む因子への結合を媒介し得る。用語「抗体」は、モノクローナル抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、ラクダ科抗体及びキメラ抗体を含むが、これらに限定されない。抗体は、任意のアイソタイプ／クラス（例えば、ＩｇＧ、ＩｇＥ、ＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＡ及びＩｇＹ）又はサブクラス（例えば、IgG_1、IgG_2、IgG_3、IgG_4、IgA_1及びIgA_2）のものであり得る。

【００６６】

用語「抗原結合フラグメント」は、所与の抗原（例えば、ＮＰＲ１）に特異的に結合し且つ／又はインタクトな抗体の機能をもたらす能力を保持するインタクトな抗体のフラグメントを指す。そのようなフラグメントは、Ｆａｂフラグメント、Ｆａｂ’フラグメント、ＶＬ、ＶＨ、ＣＬ及びＣＨ１ドメインからなる一価フラグメント；Ｆ（ａｂ’）２フラグメント、ヒンジ領域でジスルフィド架橋により連結された２つのＦａｂフラグメントを含む二価フラグメント；ＶＨ及びＣＨ１ドメインからなるＦｄフラグメント；ＶＬ及びＶＨドメインからなるＦｖフラグメント；リンカー配列により結合されたＶＬ及びＶＨドメインからなる一本鎖Ｆｖフラグメント（ｓｃＦｖ）；並びにＶＨドメイン又はＶＬドメインからなる単一ドメイン抗体（ｄＡｂ）フラグメント（Ｗａｒｄ ｅｔ ａｌ．，１９８９ Ｎａｔｕｒｅ ３４１：５４４－５４６）を含む。

【００６７】

用語「一本鎖抗体」、「一本鎖Ｆｖ」又は「ｓｃＦｖ」は、抗体重鎖可変ドメイン（又は領域；ＶＨ）及びリンカーにより結合された抗体軽鎖可変ドメイン（又は領域；ＶＬ）を含む分子を指す。そのようなｓｃＦｖ分子は、一般構造：ＮＨ２－ＶＬ－リンカー－ＶＨ－ＣＯＯＨ又はＮＨ２－ＶＨ－リンカー－ＶＬ－ＣＯＯＨを有し得る。任意の好適なリンカーが使用され得る。そのような一本鎖抗体において使用され得るリンカーの非限定的なセットは、各々の内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれるＨｏｌｌｉｇｅｒ ｅｔ ａｌ．（１９９３），Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９０：６４４４－６４４８，Ａｌｆｔｈａｎ ｅｔ ａｌ．（１９９５），Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇ．８：７２５－７３１，Ｃｈｏｉ ｅｔ ａｌ．（２００１），Ｅｕｒ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．３１：９４－１０６，Ｈｕ ｅｔ ａｌ．（１９９６），Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．５６：３０５５－３０６１，Ｋｉｐｒｉｙａｎｏｖ ｅｔ ａｌ．（１９９９），Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２９３：４１－５６及びＲｏｏｖｅｒｓ ｅｔ ａｌ．（２００１），Ｃａｎｃｅｒ Ｉｍｍｕｎｏｌによって記載される。そのような一本鎖抗体は、抗体の「抗原結合フラグメント」という用語の範囲内に包含されるようにも意図される。これらの抗体フラグメントは、当業者に知られる技法を使用して得られ、フラグメントは、インタクトな抗体と同じ様式で有用性についてスクリーニングされる。限定されることなく、抗原

結合フラグメントは、当技術分野で知られる任意の好適な方法により作製され得る。例えば、本明細書に記載される様々な抗原結合フラグメントは、インタクトな抗体の酵素的又は化学的修飾により作製され得るか、組換えＤＮＡの方法論（例えば、一本鎖Ｆｖ）を使用して新規に合成され得るか、又はファージディスプレイライブラリーを使用して同定され得る（例えば、内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれるＰｉｎｉ ａｎｄ Ｂｒａｃｃｉ，Ｃｕｒｒ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｐｅｐｔ Ｓｃｉ ２０００；１（２）：１５５－６９を参照されたい）。抗原結合フラグメントは、インタクトな抗体と同じ様式で有用性（例えば、結合親和性、活性）についてスクリーニングされる。

【００６８】

抗原結合フラグメントは、単一ドメイン抗体、マキシボディ、ミニボディ、イントラボディ、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、ｖ－ＮＡＲ及びビス－ｓｃＦｖにも組み込まれ得る（例えば、内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれるＨｏｌｌｉｎｇｅｒ ａｎｄ Ｈｕｄｓｏｎ，２００５，Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，２３，９，１１２６－１１３６を参照されたい）。抗体の抗原結合部分は、ＩＩＩ型フィブロネクチン（Ｆｎ３）などのポリペプチドに基づく足場に移植され得る（例えば、内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれるフィブロネクチンポリペプチドモノボディについて記載する米国特許第６，７０３，１９９号明細書を参照されたい）。

【００６９】

抗原結合フラグメントは、相補的な軽鎖ポリペプチドと合わせて抗原結合領域の対を形成する、タンデムＦｖセグメント（ＶＨ－ＣＨ１－ＶＨ－ＣＨ１）の対を含む一本鎖分子に組み込まれ得る（各々の内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれるＺａｐａｔａ ｅｔ ａｌ．，１９９５ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇ．８（１０）：１０５７－１０６２；及び米国特許第５，６４１，８７０号明細書を参照されたい）。

【００７０】

用語「単離された」は、本明細書全体をとおして、免疫グロブリン、抗体又はポリヌクレオチドが、場合によっては、それが天然に存在し得るものと異なる物理的環境中に存在することを意味する。例えば、生物中に存在する天然に存在するポリヌクレオチド又はポリペプチドは単離されていないが、生物中に共存する材料のいくつか又は全てから分離された同じポリヌクレオチド又はポリペプチドは単離されている。

【００７１】

用語「単離された抗体」は、本明細書で使用する場合、その源環境の構成要素（重量）の１つ以上（例えば、大多数）から、例えばハイブリドーマ細胞培養物又はその産生のために使用された異なる細胞培養物（例えば、抗体を組換えにより発現する本明細書に記載される例示的な宿主細胞を含むが、これらに限定されないプロデューサー細胞）の構成要素から同定及び分離されている抗体を指す。分離は、そうでない場合に所望の適用のための（例えば、抗ＮＰＲ１抗体の治療的使用のための）抗体の適合性に支障をきたし得る構成要素を十分に除去するように実施される。単離された抗体を調製するための方法は、当技術分野で知られており、且つプロテインＡクロマトグラフィー、アニオン交換クロマトグラフィー、カチオン交換クロマトグラフィー、ウイルス保持性濾過及び限外濾過を含む。

【００７２】

本明細書全体にわたり、相補性決定領域（「ＣＤＲ」）は、ＣＤＲが別の定義に従って定義されると指定されない限り、Ｋａｂａｔ定義に従って定義される。所与のＣＤＲの厳密なアミノ酸配列境界は、各々の内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれるＫａｂａｔ ｅｔ ａｌ．（１９９１），「Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ」，５th Ｅｄ．Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｅｒｖｉｃｅ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，ＭＤ（「Ｋａｂａｔ」付番スキーム）、Ａｌ－Ｌａｚｉｋａｎｉ ｅｔ ａｌ．，（１９９７）ＪＭＢ ２７３，９２７－９４８（「Ｃｈｏｔｈｉａ付番スキーム）及びＩｍＭｕｎｏＧｅｎＴｉｃｓ（ＩＭＧＴ）付番（Ｌｅｆｒａｎｃ

，Ｍ．－Ｐ．，Ｔｈｅ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｓｔ，７，１３２－１３６（１９９９）；Ｌｅｆｒａｎｃ，Ｍ．－Ｐ．ｅｔ ａｌ．，Ｄｅｖ．Ｃｏｍｐ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，２７，５５－７７（２００３）（「ＩＭＧＴ」付番スキーム）によって記載されるものを含むいくつかのよく知られたスキームのいずれかを使用して決定され得る。例えば、古典的な形式のために、Ｋａｂａｔの下では、重鎖可変ドメイン（ＶＨ）におけるＣＤＲアミノ酸残基は、３１～３５（ＨＣＤＲ１）、５０～６５（ＨＣＤＲ２）及び９５～１０２（ＨＣＤＲ３）と番号付けされ；且つ軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）におけるＣＤＲアミノ酸残基は、２４～３４（ＬＣＤＲ１）、５０～５６（ＬＣＤＲ２）及び８９～９７（ＬＣＤＲ３）と番号付けされる。Ｃｈｏｔｈｉａの下では、ＶＨにおけるＣＤＲアミノ酸は、２６～３２（ＨＣＤＲ１）、５２～５６（ＨＣＤＲ２）及び９５～１０２（ＨＣＤＲ３）と番号付けされ；且つＶＬにおけるアミノ酸残基は、２６～３２（ＬＣＤＲ１）、５０～５２（ＬＣＤＲ２）及び９１～９６（ＬＣＤＲ３）と番号付けされる。Ｋａｂａｔ及びＣｈｏｔｈｉａの両方のＣＤＲ定義を組み合わせることにより、ＣＤＲは、ヒトＶＨにおけるアミノ酸残基２６～３５（ＨＣＤＲ１）、５０～６５（ＨＣＤＲ２）及び９５～１０２（ＨＣＤＲ３）並びにヒトＶＬにおけるアミノ酸残基２４～３４（ＬＣＤＲ１）、５０～５６（ＬＣＤＲ２）及び８９～９７（ＬＣＤＲ３）からなる。ＩＭＧＴの下では、ＶＨにおけるＣＤＲアミノ酸残基は、およそ２６～３５（ＣＤＲ１）、５１～５７（ＣＤＲ２）及び９３～１０２（ＣＤＲ３）と番号付けされ、ＶＬにおけるＣＤＲアミノ酸残基は、およそ２７～３２（ＣＤＲ１）、５０～５２（ＣＤＲ２）及び８９～９７（ＣＤＲ３）（「Ｋａｂａｔ」による番号付け）と番号付けされる。ＩＭＧＴの下では、抗体のＣＤＲ領域を、プログラムＩＭＧＴ／ＤｏｍａｉｎＧａｐ Ａｌｉｇｎを用いて決定することができる。

【００７３】

慣例により、重鎖中のＣＤＲ領域は通常、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３として参照され、且つ軽鎖においてＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３として参照される。それらは、アミノ末端からカルボキシ末端の方向に順次番号付けされる。

【００７４】

用語「抗体フレームワーク」は、本明細書で使用する場合、可変ドメイン、ＶＬ又はＶＨのいずれかの部分を指し、この可変ドメインの抗原結合ループ（ＣＤＲ）のための足場として機能する。本質的に、それはＣＤＲを有しない可変ドメインである。

【００７５】

用語「定常領域」又は「定常ドメイン」は、抗体の抗原に対する結合に直接的に関与しないが、Ｆｃ受容体との相互作用などの様々なエフェクター機能を示す軽鎖及び重鎖のカルボキシ末端部分を指す。この用語は、抗原結合部位を含有する免疫グロブリンの他の部分、可変ドメインに対してより保存されたアミノ酸配列を有する免疫グロブリン分子の部分を指す。定常ドメインは、重鎖のＣＨ１、ＣＨ２及びＣＨ３ドメイン並びに軽鎖のＣＨＬドメインを含有する。

【００７６】

用語「エピトープ」又は「抗原決定基」は、免疫グロブリン又は抗体が（例えば、標的分子上の特異的な部位に）特異的に結合する抗原上の部位を指す。エピトープは通常、固有の空間的立体構造中に少なくとも３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４又は１５個の保存的又は非保存的アミノ酸を含む。例えば、内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれるＥｐｉｔｏｐｅ Ｍａｐｐｉｎｇ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｖｏｌ．６６，Ｇ．Ｅ．Ｍｏｒｒｉｓ，Ｅｄ．（１９９６）を参照されたい。加えて、本明細書で使用する場合、エピトープは、抗体が特異的に結合する多糖の１つ以上の単糖単位を含み得る。特定の態様では、エピトープは、立体構造的エピトープであり得る。例えば、内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれるＴｈｏｍｐｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，２００９，Ｊ．ｏｆ Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．５１：３５６２１－３５６３１を参照されたい。

【００７７】

用語「モノクローナル抗体」又は「モノクローナル抗体組成物」は、本明細書で使用す

る場合、特定の細胞又は細胞株によって産生される実質的に均一な抗体の集団から得られる抗体を指し、その集団を構成する個々の抗体は、少量で存在し得る天然に存在する起こり得る変異を除いて配列において本質的に同一である。モノクローナル抗体製剤は、特定のエピトープについて単一の結合特異性及び親和性を示す。対照的に、従来の（ポリクローナル）抗体製剤は通常、異なるエピトープに対して向けられるか又はそれらに特異的な多数の抗体を含む。修飾語「モノクローナル」は、実質的に均一な抗体集団から得られるという抗体の特徴を示し、任意の特定の方法による抗体の産生を必要とすると解釈されるべきではない。モノクローナル抗体（ｍＡｂ）は、従来の方法論、例えば、内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれるＫｏｈｌｅｒ ａｎｄ Ｍｉｌｓｔｅｉｎ（Ｎａｔｕｒｅ １９７５；２５６（５５１７）：４９５－７）の標準的な体細胞ハイブリダイゼーション手法を含む様々な手法により作製され得る。モノクローナル抗体は、各々の内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれるＣｌａｃｋｓｏｎ ｅｔ ａｌ．（Ｎａｔｕｒｅ １９９１；３５２（６３３６）：６２４－８）又はＭａｒｋｓ ｅｔ ａｌ．（Ｊ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ １９９１；２２２（３）：５８１－９７）において記載されるものなどのファージディスプレイ手法を含む他の好適な方法からも得ることができる。用語「モノクローナル抗体」は、特定の種の起源又は１つの単一の種の起源に由来する抗体配列でもあるが、これらに限定されない。したがって、用語「モノクローナル抗体」の意味は、ヒト化モノクローナル抗体などのキメラモノクローナル抗体を包含する。

【００７８】

用語「キメラ抗体」は、本明細書で使用する場合、（ａ）抗原結合部位（可変領域）が、異なる又は改変されたクラス、エフェクター機能及び／又は種の定常領域に連結されるように定常領域が改変されているか、置き換えられているか、又は交換されているか；又は（ｂ）可変領域又はその部分が、異なる若しくは改変された抗原特異性を有する可変領域若しくはその部分で改変されているか、置き換えられているか、又は交換されている抗体を指す。キメラ抗体を作製するために、非ヒトドナー抗体（例えば、マウス、ウサギ又はラットドナー抗体）に由来する可変領域配列は、当技術分野で知られる方法を使用してヒト定常領域に連結され得る（例えば、内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれる米国特許第４，８１６，５６７号明細書（Ｃａｂｉｌｌｙら）を参照されたい）。例えば、マウス抗ＮＰＲ１抗体は、その定常領域をヒト免疫グロブリンに由来する定常領域と置き換えることによって改変され得る。ヒト定常領域との置き換えに起因して、キメラ抗体は、ヒトＮＰＲ１を認識する際にその特異性を保持し得るが、元のマウス抗体と比較してヒトにおいて免疫原性の低減を有する。

【００７９】

本明細書で使用する場合、用語「ヒト化抗体」は、少なくともいくつかのヒト配列及び少なくともいくつかの非ヒト配列を含有する抗体の形式を指す。通常、その抗体は、ヒト配列及び標的抗原に対する結合特異性を付与する非ヒト配列の少数の部分を含有する。そのような抗体は、非ヒト免疫グロブリンに由来する最小の配列を含有し且つ非ヒト抗体の反応性を保持するがヒトにおいて免疫原性がより少ないキメラ抗体である。通常、ヒト化抗体は、ヒトアクセプター抗体に由来する超可変領域配列を目的の抗原（例えば、ＮＰＲ１）に結合する非ヒトドナー抗体（例えば、マウス、ウサギ又はラットドナー抗体）に由来する超可変領域配列と置き換えることによって作製される。いくつかの場合、アクセプター抗体のフレームワーク領域配列も、ドナー抗体の対応する配列と置き換えられ得る（例えば、親和性成熟を介して）。ドナー及びアクセプター抗体に由来する配列に加えて、ヒト化抗体は、そのフレームワーク領域中並びに／又は本明細書で論じられるとおりの抗体特異性、親和性及び／又は活性を洗練し且つ最適化するために置き換えられた非ヒト残基内のいずれかの残基の置換によってさらに改変され得る。ヒト化抗体を作製するための方法は、当技術分野において知られている。例えば、各々の内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれるＲｉｅｃｈｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．（Ｎａｔｕｒｅ １９８８；３３２（６１６２）：３２３－７）；Ｊｏｎｅｓ ｅｔ ａｌ．（Ｎａｔｕｒｅ １９８６；３２１（６０６９）：５２２－５）；米国特許第５，２２５，５３９号明細書（W

ｉｎｔｅｒ）；並びに米国特許第５，５３０，１０１号明細書；同第５，５８５，０８９号明細書；同第５，６９３，７６２号明細書及び同第６，１８０，３７０号明細書（Ｑｕｅｅｎら）を参照されたい。

【００８０】

用語「ヒト抗体」は、本明細書で使用する場合、フレームワーク領域及びＣＤＲ領域の両方がヒト起源配列に由来する可変領域を有する抗体を含むことが意図される。さらに、抗体が定常領域を含有する場合、定常領域も、このようなヒト配列、例えばヒト生殖細胞系列の配列若しくはヒト生殖細胞系列の配列の変異型又は例えば内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれるＫｎａｐｐｉｋ，ｅｔ ａｌ．，（２０００）Ｊ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ；２９６：５７－８６において記載されるヒトフレームワーク配列分析から導出されたコンセンサスフレームワーク配列を含有する抗体に由来する。ヒト抗体は、ヒト配列によりコードされないアミノ酸残基を含み得る（例えば、インビトロでのランダム若しくは部位特異的変異誘発又はインビボでの体細胞変異によって導入される変異）。

【００８１】

本開示の抗体又は抗原結合フラグメントは、ヒト配列によりコードされないアミノ酸残基を含み得る（例えば、インビトロでのランダム若しくは部位特異的変異誘発又はインビボでの体細胞変異によって導入される変異）。しかし、本明細書で使用する場合、用語「ヒト抗体」は、マウスなどの別の哺乳動物種の生殖細胞系列に由来するＣＤＲ配列がヒトフレームワーク配列上に移植された抗体を含むように意図されていない。

【００８２】

用語「ペプチド」、「ポリペプチド」及び「タンパク質」は、本明細書で互換的に使用され、アミノ酸残基のポリマーを指す。この用語は、１つ以上のアミノ酸残基が、対応する、天然に存在するアミノ酸の人工化学的ミメティックであるアミノ酸ポリマー並びに天然に存在するアミノ酸ポリマー及び天然に存在しないアミノ酸ポリマー包含する。特に指示がない限り、特定のポリペプチド配列は、その保存的に改変されたバリアントも暗に包含する。

【００８３】

用語「保存的に改変されたバリアント」は、アミノ酸配列及び核酸配列のいずれにも適用される。核酸配列に関して、保存的に改変されたバリアントは、同一なアミノ酸配列若しくは本質的に同一なアミノ酸配列をコードする核酸又は核酸がアミノ酸配列をコードしない場合、本質的に同一な配列を指す。遺伝子コードの縮重性のために、多数の機能的に同一な核酸が、所与の任意のタンパク質をコードする。例えば、コドンであるＧＣＡ、ＧＣＣ、ＧＣＧ及びＧＣＵのいずれも、アミノ酸であるアラニンをコードする。したがって、アラニンがコドンにより指定されるあらゆる位置で、コードされるポリペプチドを改変することなく、コドンを、記載された対応するコドンのいずれかに改変され得る。このような核酸バリエーションは、保存的に改変されたバリアントの１種である「サイレントバリエーション」である。ポリペプチドをコードする、本明細書のあらゆる核酸配列は、核酸のあらゆる可能なサイレントバリエーションについても記載する。当業者は、核酸内の各コドン（通常、メチオニンのみのコドンであるＡＵＧ及び通常、トリプトファンのみのコドンであるＴＧＧを除く）を改変して、機能的に同一な分子をもたらし得ることを認識するであろう。したがって、記載される各配列内では、ポリペプチドをコードする核酸の各サイレントバリエーションが含意されている。ポリペプチド配列では、「保存的に改変されたバリアント」は、アミノ酸の、化学的に類似するアミノ酸による置換を結果としてもたらす、ポリペプチド配列への個別の置換、欠失又は付加を含む。機能的に類似するアミノ酸を提供する保存的置換表は、当技術分野でよく知られている。以下の８つの群は、互いに保存的置換であるアミノ酸を含有する：

１）アラニン（Ａ）、グリシン（Ｇ）；

２）アスパラギン酸（Ｄ）、グルタミン酸（Ｅ）；

３）アスパラギン（Ｎ）、グルタミン（Ｑ）；

４）アルギニン（Ｒ）、リジン（Ｋ）；

５）イソロイシン（Ｉ）、ロイシン（Ｌ）、メチオニン（Ｍ）、バリン（Ｖ）；
６）フェニルアラニン（Ｆ）、チロシン（Ｙ）、トリプトファン（Ｗ）；
７）セリン（Ｓ）、スレオニン（Ｔ）；及び
８）システイン（Ｃ）、メチオニン（Ｍ）。

【００８４】

用語「同一性」又は「相同性」は、配列を比較することによって決定されるとおり、２つ以上のポリペプチドの配列間での関連性を指す。「同一性」は、２つ以上のアミノ酸残基の連なりの間での一致の数によって決定されるとおり、ポリペプチド間の配列関連性の程度も意味する。２つの配列間のパーセント「同一性」は、ギャップの数及び各ギャップの長さを考慮した配列により共有される同一位置の数の関数（すなわち、パーセント同一性は、同一位置の数／位置の総数×１００に等しい）であり、２つの配列の最適なアライメントにおいて導入される必要がある。２つの配列間での配列比較及びパーセント同一性の決定は、数理的アルゴリズムを使用して達成され得る。配列比較の場合、典型的には、１つの配列が参照配列としての役割を果たし、それが試験配列と比較される。配列比較アルゴリズムを使用する場合、試験配列及び参照配列をコンピューターに入力し、必要に応じて部分配列座標を指定し、配列アルゴリズムプログラムパラメーターを指定する。初期設定のプログラムパラメーターを使用し得るか、又は代替的パラメーターを指定し得る。次に、配列比較アルゴリズムは、プログラムパラメーターに基づいて、参照配列に対する試験配列のパーセント配列同一性を算出する。加えて又は代わりに、本開示のタンパク質配列をさらに、「クエリ配列」として使用して、公的データベースに対して探索を実施して、例えば、関連配列を同定することが可能である。例えば、そのような探索は、内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれるＡｌｔｓｃｈｕｌ　ｅｔ　ａｌ．（Ｊ　Ｍｏｌ　Ｂｉｏｌ　１９９０；２１５（３）：４０３－１０）のＢＬＡＳＴプログラムを使用して実施され得る。

【００８５】

２つの配列は、以下の配列比較アルゴリズムの１つを使用して、又は手動アライメント及び目視検査によって測定された比較ウィンドウ又は指定領域にわたって最大の一致となるように比較及びアライメントしたとき、２つの配列が同じある（例えば、指定領域にわたって又は指定しない場合には配列全体にわたって６０％の同一性、６５％の同一性、７０％の同一性、７５％の同一性、８０％の同一性、８５％の同一性、９０％の同一性、９５％同一性又は９９％同一性）アミノ酸残基又はヌクレオチドが特定の割合を有する場合、「実質的に同一」である。任意選択により、同一性は、少なくとも約５０ヌクレオチド長（又は１０アミノ酸）である領域にわたって存在するか、又は１００～５００又は１０００以上のヌクレオチド長（又は２０、５０、２００以上のアミノ酸）である領域にわたって存在する。

【００８６】

結合「親和性」は、単一の抗原部位における抗体と抗原との間の相互作用の強度を指す。各抗原性部位内では、抗体「アーム」の可変領域は、多数の部位において、弱い非共有結合的力を介して抗原と相互作用する。一般に、相互作用が大きいほど、親和性が強い。一般に、そのような決定は、細胞ベースアッセイを使用してなされ得る。

【００８７】

用語「Ｋａｓｓｏｃ」又は「Ｋａ」は、本明細書で使用する場合、特定の結合分子－抗原相互作用の結合速度を指すように意図されている一方、用語「Ｋｄｉｓ」又は「Ｋｄ」は、本明細書で使用する場合、特定の結合分子－抗原相互作用の解離速度を指すように意図されている。用語「K_D」は、本明細書で使用する場合、平衡解離定数を指すように意図されており、それはＫｄ対Ｋａの比（すなわち、Ｋｄ／Ｋａ）から得られ、且つモル濃度（Ｍ）として表される。抗体のK_D値は、当技術分野で十分に確立されている方法を使用して決定され得る。抗体のK_Dを決定するための方法は、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）システムなどの表面プラズモン共鳴又は溶液平衡滴定（ＳＥＴ）を使用することによる（各々の内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれるＦｒｉｇｕｅｔ　ｅｔ

ａｌ．，（１９８５）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ，７７（２）：３０５－３１９，及びＨａｎｅｌ　ｅｔ　ａｌ．，（２００５）Ａｎａｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．，３３９（１）：１８２－１８４を参照されたい）。

【００８８】

本明細書で使用する場合、用語「特異的」、「特異的に結合する（ｓｐｅｃｉｆｉｃａｌｌｙ　ｂｉｎｄｓ）」及び「特異的に結合する（ｂｉｎｄｓ　ｓｐｅｃｉｆｉｃａｌｌｙ）」は、タンパク質及び他の生物製剤の異種集団における抗体又は抗原結合フラグメント（例えば、抗ＮＰＲ１抗体）と標的抗原（例えば、ＮＰＲ１）の間の結合反応を指す。抗体は、所与の条件のセットの下で適切な抗原に対する結合と不適切な抗原又は抗原混合物に対する結合を比較することによって結合の特異性について試験され得る。抗体が、不適切な抗原又は抗原混合物に対するものより少なくとも２、５、７及び好ましくは１０倍以上高い親和性を有して適切な抗原に結合する場合、それは特異的であると考えられる。「特異的抗体」又は「標的特異的抗体」は、標的抗原（例えば、ＮＰＲ１）のみに結合するが、他の抗原には結合しない（又は最小限の結合を示す）ものである。ある種の実施形態では、標的抗原（例えば、ＮＰＲ１）に特異的に結合する抗体又は抗原結合フラグメントは、1×10^{-6}Ｍ未満、1×10^{-7}Ｍ未満、1×10^{-8}Ｍ未満、1×10^{-9}Ｍ未満、1×10^{-10}Ｍ未満、1×10^{-11}Ｍ未満、1×10^{-12}Ｍ未満又は1×10^{-13}Ｍ未満のK_Dを有する。ある種の実施形態では、K_Dは、約１ｐＭ～約６００ｐＭである。ある種の実施形態では、K_Dは、６００ｐＭ～１μＭ、１μＭ～１００ｎＭ又は１００ｍＭ～１０ｎＭ（両端を含む）である。

【００８９】

いくつかの実施形態では、抗体又はその抗原結合フラグメントは、非競合的アゴニストとして作用する。「非競合的アゴニスト」は、その天然のリガンドの結合部位から離れた部位で酵素又は受容体に結合する分子を指す。非競合的又はアロステリック受容体活性化作用は一般に、酵素又は受容体のための天然のリガンドの会合又は濃度とは独立している。そのような非競合的アゴニストは、例えば、天然のリガンドと実質的に独立し得るあるレベルの活性化をもたらし得る。特定の実施形態では、本明細書に記載される抗ＮＰＲ１抗体又は抗原結合フラグメントは、ＡＮＰ非競合的であり、これは、抗体又は抗原結合フラグメントが、ＮＰＲ１のＡＮＰ結合部位から離れた部位で結合し、且つＮＰＲ１がＡＮＰに結合するかどうかにかかわらずアゴニスト活性をもたらすアゴニストとして作用することを意味する。

【００９０】

いくつかの実施形態では、抗体又はその抗原結合フラグメントは、競合的アゴニストとして作用する。「競合的アゴニスト」は、酵素又は受容体のその結合部位のための天然のリガンドを妨害するか又は競合するアゴニストを指す。特定の実施形態では、本明細書に記載される抗ＮＰＲ１抗体又は抗原結合フラグメントは、ＡＮＰ競合的であり、これは、抗体又は抗原結合フラグメントが、ＮＰＲ１のＡＮＰ結合部位でＡＮＰと競合するアゴニストとして作用することを意味する。

【００９１】

いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントによるＮＰＲ１の活性化は、任意の好適なアッセイによって決定され得る。ＮＰＲ１活性化の決定のための例示的なアッセイは、ｈＮＰＲ１を発現する哺乳動物細胞（例えば、ＣＨＯ細胞又はヒト細胞株）によるｃＧＭＰの産生である。

【００９２】

いくつかの実施形態では、ＡＮＰ－ＮＰＲ１複合体の安定化は、任意の好適なアッセイによって決定され得る。ＡＮＰ－ＮＰＲ１複合体の安定性の決定のための例示的なアッセイは、本明細書に記載されるＦＲＥＴアッセイである（例えば、図３を参照されたい）。

【００９３】

数値ｘに関連する用語「約」は、例えば、ｘ±１０％を意味する。

【００９４】

本開示の抗体

本開示のある特定の抗ＮＰＲ１抗体配列が以下で開示される。本明細書で使用する場合、用語「抗ＮＰＲ１抗体」又は「ＮＰＲ１に結合する抗体」は、ＮＰＲ１に特異的に結合する抗体又は抗原結合フラグメントの任意の形態、例えば、表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）分光法（Ｂｉａｃｏｒｅ（商標）を使用する）又は溶液平衡滴定（ＳＥＴ）によって決定されるとおりの1×10^{-8}Ｍ未満のK_Dを有して結合するものを指す。この用語は、それらがＮＰＲ１に特異的に結合する限り、モノクローナル抗体（インタクトなモノクローナル抗体を含む）、ポリクローナル抗体及び生物学的に機能的な抗原結合フラグメントを包含する。

【００９５】

本開示の例示的な抗ＮＰＲ１抗体のアミノ酸及び核酸配列は、表２に記載される。いくつかの実施形態では、抗体は、表２に記載される抗体のいずれかの重鎖及び軽鎖のＣＤＲ、ＶＨ及びＶＬ配列並びに／又は重鎖及び軽鎖配列を有する。いくつかの実施形態では、抗ＮＰＲ１抗体は、２つの重鎖及び２つの軽鎖を含む四鎖抗体（インタクトな抗体とも称される）である。いくつかの実施形態では、抗ＮＰＲ１抗体は、インタクトな抗体の抗原結合フラグメント、例えば、ＮＰＲ１に結合し且つ／又はインタクト抗体の機能（例えば、ＡＮＰの非存在下でＮＰＲ１を活性化する）をもたらす能力を保持する表２に記載されるもののいずれかから選択されるインタクトな抗体の機能的フラグメントである。いくつかの実施形態では、抗ＮＰＲ１抗体は、表２に示される任意の重鎖可変領域及び軽鎖可変領域対のＣＤＲを有する抗体である。いくつかの実施形態では、抗ＮＰＲ１抗体は、表２に示される任意の重鎖及び軽鎖対のＣＤＲを有する抗体である。

【００９６】

【表３】

表 2. 例示的な抗 NPR1 抗体配列

WW01_LALA		
配列番号 4	HCDR1 (組み合わせ)	GFTFNTHYIH
配列番号 5	HCDR2 (組み合わせ)	SISGSGSNTYYADSVKG
配列番号 6	HCDR3 (組み合わせ)	ERGYVYYHMFDP
配列番号 7	HCDR1 (Kabat)	THYIH
配列番号 5	HCDR2 (Kabat)	SISGSGSNTYYADSVKG
配列番号 6	HCDR3 (Kabat)	ERGYVYYHMFDP
配列番号 8	HCDR1 (Chothia)	GFTFNTH
配列番号 9	HCDR2 (Chothia)	SGSGSN
配列番号 6	HCDR3 (Chothia)	ERGYVYYHMFDP
配列番号 10	HCDR1 (IMGT)	GFTFNTHY
配列番号 11	HCDR2 (IMGT)	ISGSGSNT
配列番号 12	HCDR3 (IMGT)	ARERGYVYYHMFDP
配列番号 13	VH	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTHYIHWVRQAPGKGLEWVSSI SGSGSNTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERG YVYYHMFDPWGQGTLVTVSS
配列番号 14	DNA VH	caggtgcaattgctggaaagcggcggtggcctggtgcagccgggtggcagcctgcgtctgagctgcgcggcgtccg gattcacctttaacactcattacatccattgggtgcgccaggccccggcaaaggtctcgagtgggtttcctctatctctgg ttctggttctaacacctactatgcggatagcgtgaaaggccgctttaccatcagccgcgataattcgaaaaacaccctgta tctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgcgcgcgtgaacgtggttacgtttactaccatat gttcgatccgtggggccaaggcaccctggtgactgttagctca
配列番号 15	重鎖	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTHYIHWVRQAPGKGLEWVSSI SGSGSNTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERG YVYYHMFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【００９７】

【表４】

配列番号 16	DNA 重鎖	caggtgcaattgctggaaagcggcggtggcctggtgcagccgggtggcagcctgcgtctgagctgcgcggcgtccg gattcacctttaacactcattacatccattgggtgcgccaggccccggcaaaggtctcgagtgggtttcctctatctctgg ttctggttctaacacctactatgcggatagcgtgaaaggccgctttaccatcagccgcgataattcgaaaaacaccctgta tctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgcgcgcgtgaacgtggttacgtttactaccatat gttcgatccgtggggccaaggcacctggtgactgttagctcagcctccacaagggtccatcggtcttcccccctggca ccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgac ggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactcc ctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagc aacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaa gcagcgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtc acatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgca taatgccaagacaaagccgcgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgggtggtcagcgtcctcaccgtcctgcac caggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccat ctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaa ccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagc cggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtgga caagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaa gagcctctccctgtctccgggtaaa	10
配列番号 17	LCDR1 (組み合わせ)	RASQSITRNYLA
配列番号 18	LCDR2 (組み合わせ)	GASSRAT
配列番号 19	LCDR3 (組み合わせ)	QQHSMYPRT
配列番号 17	LCDR1 (Kabat)	RASQSITRNYLA
配列番号 18	LCDR2 (Kabat)	GASSRAT
配列番号 19	LCDR3 (Kabat)	QQHSMYPRT
配列番号 20	LCDR1 (Chothia)	SQSITRNY
配列番号 21	LCDR2 (Chothia)	GAS
配列番号 22	LCDR3 (Chothia)	HSMYPR
配列番号 23	LCDR1 (IMGT)	QSITRNY
配列番号 21	LCDR2 (IMGT)	GAS
配列番号 19	LCDR3 (IMGT)	QQHSMYPRT
配列番号 24	VL	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSITRNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGA SSRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHSMYPRTFGQGTK VEIK
配列番号 25	DNA VL	gatatcgtgctgacccagagcccggcgaccctgagcctgagcccgggtgaacgtgccaccctgagctgcagagcga gccagtctatcactcgtaactacctggcttggtaccagcagaaacgggccaggccccgcgtctattaatctacggtgct tcttctcgtgcgaccggcattccggcgcgttttagcggcagcggatccggcaccgatttcaccctgaccattagcagcct ggaaccggaagactttgcggtgtattattgccagcagcattctatgtacccgcgtacctttggccagggcacgaaagttg aaattaaa
配列番号 26	軽鎖	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSITRNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGA SSRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHSMYPRTFGQGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
配列番号 27	DNA 軽鎖	gatatcgtgctgacccagagcccggcgaccctgagcctgagcccgggtgaacgtgccaccctgagctgcagagcga gccagtctatcactcgtaactacctggcttggtaccagcagaaacgggccaggccccgcgtctattaatctacggtgct tcttctcgtgcgaccggcattccggcgcgttttagcggcagcggatccggcaccgatttcaccctgaccattagcagcct ggaaccggaagactttgcggtgtattattgccagcagcattctatgtacccgcgtacctttggccagggcacgaaagttg aaattaaacgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccccccagcgacgagcagctgaagagcggcaccgcc agcgtggtgtgcctgctgaacaacttctacccccgggaggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagag cggcaacagccaggaaagcgtcaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgaccct gagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaggtgacccaccagggcctgtccagcccgtgac caagagcttcaaccggggcgagtgt
WW03_LALA		
配列番号 28	HCDR1 (組み合わせ)	GFTFSSYWMN
配列番号 29	HCDR2 (組み合わせ)	AISSDGSYTYYADSVKG
配列番号 30	HCDR3 (組み合わせ)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 31	HCDR1 (Kabat)	SYWMN
配列番号 29	HCDR2 (Kabat)	AISSDGSYTYYADSVKG
配列番号 30	HCDR3 (Kabat)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 32	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSY
配列番号 33	HCDR2 (Chothia)	SSDGSY
配列番号 30	HCDR3 (Chothia)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 34	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYW
配列番号 35	HCDR2 (IMGT)	ISSDGSYT
配列番号 36	HCDR3 (IMGT)	ARDRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 37	VH	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS AISSDGSYTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSS
配列番号 38	DNA VH	caggtgcaattgctggaaagcggcggtggcctggtgcagccgggtggcagcctgcgtctgagctgcgcggcgtccg gattcacctttttcttcttactggatgaactgggtgcgccaggccccgggcaaaggtctcgagtgggtttccgctatctcttc tgacggttcttacacctactatgcggatagcgtgaaaggccgctttaccatcagccgcgataattcgaaaaacaccctgt atctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgcgcgcgtgaccgttactctatgatctactctta cggtgctggtgctttcgattactgggggccaaggcaccctggtgactgttagctca

【００９８】

【表５】

配列番号 39	重鎖	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS AISSDGSYTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号 40	DNA 重鎖	caggtgcaattgctggaaagcggcggtggcctggtgcagccgggtggcagcctgcgtctgagctgcgcggcgtccg gattcacctttttcttcttactggatgaactgggtgcgccaggccccgggcaaaggtctcgagtgggtttccgctatctcttc tgacggttcttacacctactatgcggatagcgtgaaaggccgctttaccatcagccgcgataatttcgaaaaacaccctgt atctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgcgcgcgtgaccgttactctatgatctactctta cggtgctggtgctttcgattactggggccaaggcaccctggtgactgttagctcagcctccaccaagggtccatcggtct tcccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccg aaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcag gactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatca caagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcc cagcacctgaagcagcgggggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccgga ccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggc gtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgggtggtcagcgtcctca ccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccccatc gagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggag atgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagag caatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaa gctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaacca ctacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa
配列番号 41	LCDR1 (組み合わせ)	RASQGISSYLA
配列番号 42	LCDR2 (組み合わせ)	TASTLQS
配列番号 43	LCDR3 (組み合わせ)	MQSYEKPRT
配列番号 41	LCDR1 (Kabat)	RASQGISSYLA
配列番号 42	LCDR2 (Kabat)	TASTLQS
配列番号 43	LCDR3 (Kabat)	MQSYEKPRT
配列番号 44	LCDR1 (Chothia)	SQGISSY
配列番号 45	LCDR2 (Chothia)	TAS
配列番号 46	LCDR3 (Chothia)	SYEKPR
配列番号 47	LCDR1 (IMGT)	QGISSY
配列番号 45	LCDR2 (IMGT)	TAS
配列番号 43	LCDR3 (IMGT)	MQSYEKPRT
配列番号 48	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCMQSYEKPRTFGQGTKV EIK
配列番号 49	DNA VL	gatatccagatgacccagagcccgagcagcctgagcgccagcgtgggcgatcgcgtgaccattacctgcagagcca gccagggtatttcttcttacctggcttggtaccagcagaaaccgggcaaagcgccgaaactattaatctacactgcttcta ctctgcaaagcggcgtgccgagccgctttagcggcagcggatccggcaccgatttcaccctgaccattagctctctgca accggaagacttttgcgacctattattgcatgcagtcttacgaaaaaccgcgtacctttggccagggcacgaaagttgaaa ttaaa
配列番号 50	軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCMQSYEKPRTFGQGTKV EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
配列番号 51	DNA 軽鎖	gatatccagatgacccagagcccgagcagcctgagcgccagcgtgggcgatcgcgtgaccattacctgcagagcca gccagggtatttcttcttacctggcttggtaccagcagaaaccgggcaaagcgccgaaactattaatctacactgcttcta ctctgcaaagcggcgtgccgagccgctttagcggcagcggatccggcaccgatttcaccctgaccattagctctctgca accggaagacttttgcgacctattattgcatgcagtcttacgaaaaaccgcgtacctttggccagggcacgaaagttgaaa ttaaacgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccccccagcgacgagcagctgaagagcggcaccgccagc gtggtgtgcctgctgaacaacttctaccccgggaggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcg gcaacagccaggaaagcgtcaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgaccctga gcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaggtgacccaccagggcctgtccagccccgtgaccaa gagcttcaaccggggcgagtgt
WW05_LALA		
配列番号 52	HCDR1 (組み合わせ)	GYSFSNYWIG
配列番号 53	HCDR2 (組み合わせ)	IIYPDVSYTRYSPSFQG
配列番号 54	HCDR3 (組み合わせ)	YWSEAYTFDY
配列番号 55	HCDR1 (Kabat)	NYWIG
配列番号 53	HCDR2 (Kabat)	IIYPDVSYTRYSPSFQG
配列番号 54	HCDR3 (Kabat)	YWSEAYTFDY
配列番号 56	HCDR1 (Chothia)	GYSFSNY
配列番号 57	HCDR2 (Chothia)	YPDVSY
配列番号 54	HCDR3 (Chothia)	YWSEAYTFDY
配列番号 58	HCDR1 (IMGT)	GYSFSNYW
配列番号 59	HCDR2 (IMGT)	IYPDVSYT

【００９９】

【表６】

配列番号 60	HCDR3 (IMGT)	ARYWSEAYTFDY
配列番号 61	VH	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSNYWIGWVRQMPGKGLEWMGI IYPDVSYTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYWS EAYTFDYWGQGTLVTVSS
配列番号 62	DNA VH	caggtgcaattggtgcagagcggtgcggaagtgaaaaaaccgggcgaaagcctgaaaattagctgcaaaggctccg gatatagcttctctaactactggatcggttgggtgcgccagatgccgggcaaaggtctcgagtggatgggcatcatctac ccggacgttagctacacccgttatagcccgagctttcagggccaggtgaccattagcgcggataaaagcatcagcacc gcgtatctgcaatggagcagcctgaaagcgagcgatacccgcgatgtattattgcgcgcgttactggtctgaagcttacac tttcgattactggggccaaggcaccctggtgactgttagctca
配列番号 63	重鎖	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSNYWIGWVRQMPGKGLEWMGI IYPDVSYTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYWS EAYTFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号 64	DNA 重鎖	caggtgcaattggtgcagagcggtgcggaagtgaaaaaaccgggcgaaagcctgaaaattagctgcaaaggctccg gatatagcttctctaactactggatcggttgggtgcgccagatgccgggcaaaggtctcgagtggatgggcatcatctac ccggacgttagctacacccgttatagcccgagctttcagggccaggtgaccattagcgcggataaaagcatcagcacc gcgtatctgcaatggagcagcctgaaagcgagcgatacccgcgatgtattattgcgcgcgttactggtctgaagcttacac tttcgattactggggccaaggcaccctggtgactgttagctcagcctccaccaagggtccatcggtcttcccctggcac cctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacg gtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccc tcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagca acaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaa gcagcgggggacgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtc acatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgca taatgccaagacaaagccgcgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgggtggtcagcgtcctcaccgtcctgcac caggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccat ctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgccccatcccgggaggagatgaccaagaa ccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagc cggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttctttcctctacagcaagctcaccgtgga caagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaa gagcctctccctgtctccgggtaaa
配列番号 65	LCDR1 (組み合わせ)	SGDNIRKKYVF
配列番号 66	LCDR2 (組み合わせ)	GDNDRPS
配列番号 67	LCDR3 (組み合わせ)	GTYTLLFTSKV
配列番号 65	LCDR1 (Kabat)	SGDNIRKKYVF
配列番号 66	LCDR2 (Kabat)	GDNDRPS
配列番号 67	LCDR3 (Kabat)	GTYTLLFTSKV
配列番号 68	LCDR1 (Chothia)	DNIRKKY
配列番号 69	LCDR2 (Chothia)	GDN
配列番号 70	LCDR3 (Chothia)	YTLLFTSK
配列番号 71	LCDR1 (IMGT)	NIRKKY
配列番号 69	LCDR2 (IMGT)	GDN
配列番号 67	LCDR3 (IMGT)	GTYTLLFTSKV
配列番号 72	VL	DIELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDNIRKKYVFWYQQKPGQAPVLVIYGDND RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCGTYTLLFTSKVFGGGTK LTVL
配列番号 73	DNA VL	gatatcgaactgacccagccgccgagcgtgagcgtgagtccgggccagaccgcgagcattacctgtagcggcgata acatccgtaaaaaatacgttttctggtaccagcagaaaccgggccaggcgccggtgctggtgatctacggtgacaacg accgtccgagcggcatcccggaacgttttagcggatccaacagcggcaacaccgcgaccctgaccattagcggcacc caggcggaagacgaagcggattattactgcggtacttacactctgctgttcacttctaaagtgtttggcggcggcacgaa gttaaccgtccta
配列番号 74	軽鎖	DIELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDNIRKKYVFWYQQKPGQAPVLVIYGDND RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCGTYTLLFTSKVFGGGTK LTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSP VKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKT VAPTECS
配列番号 75	DNA 軽鎖	gatatcgaactgacccagccgccgagcgtgagcgtgagtccgggccagaccgcgagcattacctgtagcggcgata acatccgtaaaaaatacgttttctggtaccagcagaaaccgggccaggcgccggtgctggtgatctacggtgacaacg accgtccgagcggcatcccggaacgttttagcggatccaacagcggcaacaccgcgaccctgaccattagcggcacc caggcggaagacgaagcggattattactgcggtacttacactctgctgttcacttctaaagtgtttggcggcggcacgaa gttaaccgtcctaggtcagcccaaggctgcccctcggtcactctgttcccgcccctcctctgaggagcttcaagccaaca aggccacactggtgtgtctcataagtgacttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagatagcagccccg tcaaggcgggagtggagaccaccacacccctccaaacaaagcaacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcct gacgcctgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcatgaagggagcaccgtggagaagac agtggcccctacagaatgttca
WW06_LALA		
配列番号 76	HCDR1 (組み合わせ)	GYSFTSYWIA
配列番号 77	HCDR2 (組み合わせ)	RIDPDNSYTRYSPSFQG
配列番号 78	HCDR3 (組み合わせ)	WLSPGYALGEQPAGMDH
配列番号 79	HCDR1 (Kabat)	SYWIA
配列番号 77	HCDR2 (Kabat)	RIDPDNSYTRYSPSFQG

【０１００】

【表７】

配列番号 78	HCDR3 (Kabat)	WLSPGYALGEQPAGMDH
配列番号 80	HCDR1 (Chothia)	GYSFTSY
配列番号 81	HCDR2 (Chothia)	DPDNSY
配列番号 78	HCDR3 (Chothia)	WLSPGYALGEQPAGMDH
配列番号 82	HCDR1 (IMGT)	GYSFTSYW
配列番号 83	HCDR2 (IMGT)	IDPDNSYT
配列番号 84	HCDR3 (IMGT)	ARWLSPGYALGEQPAGMDH
配列番号 85	VH	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIAWVRQMPGKGLEWMG RIDPDNSYTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARWL SPGYALGEQPAGMDHWGQGTLVTVSS
配列番号 86	DNA VH	caggtgcaattggtgcagagcggtgcggaagtgaaaaaaccgggcgaaagcctgaaaattagctgcaaaggctccg gatatagcttcacttcttactggatcgcttgggtgcgccagatgccgggcaaaggtctcgagtggatgggccgtatcgac ccggacaacagctacacccgttatagcccgagctttcagggccaggtgaccattagcgcggataaaagcatcagcacc gcgtatctgcaatggagcagcctgaaagcgagcgataccgcgatgtattattgcgcgcgttggctgtctccgggttacg ctctgggtgaacagccggctggtatggatcattggggccaaggcaccctggtgactgttagctca
配列番号 87	重鎖	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIAWVRQMPGKGLEWMG RIDPDNSYTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARWL SPGYALGEQPAGMDHWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号 88	DNA 重鎖	caggtgcaattggtgcagagcggtgcggaagtgaaaaaaccgggcgaaagcctgaaaattagctgcaaaggctccg gatatagcttcacttcttactggatcgcttgggtgcgccagatgccgggcaaaggtctcgagtggatgggccgtatcgac ccggacaacagctacacccgttatagcccgagctttcagggccaggtgaccattagcgcggataaaagcatcagcacc gcgtatctgcaatggagcagcctgaaagcgagcgataccgcgatgtattattgcgcgcgttggctgtctccgggttacg ctctgggtgaacagccggctggtatggatcattggggccaaggcaccctggtgactgttagctcagcctccaccaagg gtccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaagg actacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcc tacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctg caacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatg cccaccgtgcccagcacctgaagcagcgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcat gatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggta cgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgggtggt cagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctccc agccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcc cgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtgga gtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcct ctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctct gcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa
配列番号 89	LCDR1 (組み合わせ)	TGSSSNIGAGYAVH
配列番号 90	LCDR2 (組み合わせ)	SNNKRPS
配列番号 91	LCDR3 (組み合わせ)	QSYDLQKSSRV
配列番号 89	LCDR1 (Kabat)	TGSSSNIGAGYAVH
配列番号 90	LCDR2 (Kabat)	SNNKRPS
配列番号 91	LCDR3 (Kabat)	QSYDLQKSSRV
配列番号 92	LCDR1 (Chothia)	SSSNIGAGYA
配列番号 93	LCDR2 (Chothia)	SNN
配列番号 94	LCDR3 (Chothia)	YDLQKSSR
配列番号 95	LCDR1 (IMGT)	SSNIGAGYA
配列番号 93	LCDR2 (IMGT)	SNN
配列番号 91	LCDR3 (IMGT)	QSYDLQKSSRV
配列番号 96	VL	DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYAVHWYQQLPGTAPKLLIYS NNKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDLQKSSRVFG GGTKLTVL
配列番号 97	DNA VL	gatatcgtgctgacccagccgccgagcgtgagcggtgcaccgggccagcgcgtgaccattagctgtaccggcagca gcagcaacattggtgctggttacgctgtgcattggtaccagcagctgccgggcacggcgccgaaactgctgatctactc taacaacaaacgcccgagcggcgtgccggatcgctttagcggatccaaaagcggcaccagcgccagcctggcgatt accggcctgcaagcagaagacgaagcggattattactgccagtcttacgacctgcagaaatcttctcgtgtgtttggcgg cggcacgaagttaaccgtccta
配列番号 98	軽鎖	DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYAVHWYQQLPGTAPKLLIYS NNKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDLQKSSRVFG GGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS
配列番号 99	DNA 軽鎖	gatatcgtgctgacccagccgccgagcgtgagcggtgcaccgggccagcgcgtgaccattagctgtaccggcagca gcagcaacattggtgctggttacgctgtgcattggtaccagcagctgccgggcacggcgccgaaactgctgatctactc taacaacaaacgcccgagcggcgtgccggatcgctttagcggatccaaaagcggcaccagcgccagcctggcgatt accggcctgcaagcagaagacgaagcggattattactgccagtcttacgacctgcagaaatcttctcgtgtgtttggcgg cggcacgaagttaaccgtcctaggtcagcccaaggctgcccccctcggtcactctgttcccgccctcctctgaggagctt caagccaacaaggccacactggtgtgtctcataagtgacttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagat agcagccccgtcaaggcgggagtggagaccaccacacccctccaaacaaagcaacaacaagtacgcggccgcagcagc tatctgagcctgacgcctgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcatgaagggagcaccgt ggagaagacagtggcccctacagaatgttca

【０１０１】

【表８】

XX01_LALA		
配列番号 4	HCDR1 (組み合わせ)	GFTFNTHYIH
配列番号 100	HCDR2 (組み合わせ)	SISSSGQSTYYADSVKG
配列番号 6	HCDR3 (組み合わせ)	ERGYVYYHMFDP
配列番号 7	HCDR1 (Kabat)	THYIH
配列番号 100	HCDR2 (Kabat)	SISSSGQSTYYADSVKG
配列番号 6	HCDR3 (Kabat)	ERGYVYYHMFDP
配列番号 8	HCDR1 (Chothia)	GFTFNTH
配列番号 101	HCDR2 (Chothia)	SSSGQS
配列番号 6	HCDR3 (Chothia)	ERGYVYYHMFDP
配列番号 10	HCDR1 (IMGT)	GFTFNTHY
配列番号 102	HCDR2 (IMGT)	ISSSGQST
配列番号 12	HCDR3 (IMGT)	ARERGYVYYHMFDP
配列番号 103	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTHYIHWVRQAPGKGLEWVSSI SSSGQSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERG YVYYHMFDPWGQGTLVTVSS
配列番号 104	DNA VH	gaggtgcaattgctggaaagcggcggtggcctggtgcagccgggtggcagcctgcgtctgagctgcgcggcgtccg gattcacctttaacactcattacatccattgggtgcgccaggccccggcaaaggtctcgagtgggtttcctctatctcttct tctggccagtctacttactatgcggatagcgtgaaaggccgctttaccatcagccgcgataattcgaaaaacaccctgtat ctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgcgcgcgtgaacgtggttacgtttactaccatat gttcgatccgtggggccaaggcaccctggtgactgttagctca
配列番号 105	重鎖	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTHYIHWVRQAPGKGLEWVSSI SSSGQSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERG YVYYHMFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号 106	DNA 重鎖	gaggtgcaattgctggaaagcggcggtggcctggtgcagccgggtggcagcctgcgtctgagctgcgcggcgtccg gattcacctttaacactcattacatccattgggtgcgccaggccccggcaaaggtctcgagtgggtttcctctatctcttct tctggccagtctacttactatgcggatagcgtgaaaggccgctttaccatcagccgcgataattcgaaaaacaccctgtat ctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgcgcgcgtgaacgtggttacgtttactaccatat gttcgatccgtggggccaaggcaccctggtgactgttagctcagcctccaccaagggtccatcggtcttcccccctggca ccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgac ggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactcc ctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagc aacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaa gcagcgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtc acatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgca taatgccaagacaaagccgcgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgggtggtcagcgtcctcaccgtcctgcac caggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccat ctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgccccatcccgggaggagatgaccaagaa ccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagc cggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtgga caagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaa gagcctctccctgtctccgggtaaa
配列番号 17	LCDR1 (組み合わせ)	RASQSITRNYLA
配列番号 18	LCDR2 (組み合わせ)	GASSRAT
配列番号 19	LCDR3 (組み合わせ)	QQHSMYPRT
配列番号 17	LCDR1 (Kabat)	RASQSITRNYLA
配列番号 18	LCDR2 (Kabat)	GASSRAT
配列番号 19	LCDR3 (Kabat)	QQHSMYPRT
配列番号 20	LCDR1 (Chothia)	SQSITRNY
配列番号 21	LCDR2 (Chothia)	GAS
配列番号 22	LCDR3 (Chothia)	HSMYPR
配列番号 23	LCDR1 (IMGT)	QSITRNY
配列番号 21	LCDR2 (IMGT)	GAS
配列番号 19	LCDR3 (IMGT)	QQHSMYPRT
配列番号 24	VL	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSITRNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGA SSRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHSMYPRTFGQGTK VEIK
配列番号 25	DNA VL	gatatcgtgctgacccagagcccggcgaccctgagcctgagcccgggtgaacgtgccaccctgagctgcagagcga gccagtctatcactcgtaactacctggcttggtaccagcagaaacgggccaggccccgcgtctattaatctacggtgct tcttctcgtgcgaccggcattccggcgcgttttagcggcagcggatccggcaccgatttcaccctgaccattagcagcct ggaaccggaagactttgcggtgtattattgccagcagcattctatgtacccgcgtacctttggccagggcacgaaagttg aaattaaa
配列番号 26	軽鎖	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSITRNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGA SSRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHSMYPRTFGQGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC

【０１０２】

【表９】

配列番号 27	DNA 軽鎖	gatatcgtgctgacccagagcccggcgaccctgagcctgagcccgggtgaacgtgccaccctgagctgcagagcga gccagtctatcactcgtaactacctggcttggtaccagcagaaaccgggccaggccccgcgtctattaatctacggtgct tcttctcgtgcgaccggcattccggcgcgcgttttagcggcagcggatccggcaccgatttcaccctgaccattagcagcct ggaaccggaagactttgcggtgtattattgccagcagcattctatgtacccgcgtacctttggccagggcacgaaagttg aaattaaacgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttccccccagcgacgagcagctgaagagcggcaccgcc agcgtggtgtgcctgctgaacaacttctaccccgggaggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagag cggcaacagccaggaaagcgtcaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgaccct gagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaggtgacccaccagggcctgtccagccccgtgac caagagcttcaaccggggcgagtgt
XX01_DAPA		
配列番号 4	HCDR1 (組み合わせ)	GFTFNTHYIH
配列番号 100	HCDR2 (組み合わせ)	SISSSGQSTYYADSVKG
配列番号 6	HCDR3 (組み合わせ)	ERGYVYYHMFDP
配列番号 7	HCDR1 (Kabat)	THYIH
配列番号 100	HCDR2 (Kabat)	SISSSGQSTYYADSVKG
配列番号 6	HCDR3 (Kabat)	ERGYVYYHMFDP
配列番号 8	HCDR1 (Chothia)	GFTFNTH
配列番号 101	HCDR2 (Chothia)	SSSGQS
配列番号 6	HCDR3 (Chothia)	ERGYVYYHMFDP
配列番号 10	HCDR1 (IMGT)	GFTFNTHY
配列番号 102	HCDR2 (IMGT)	ISSSGQST
配列番号 12	HCDR3 (IMGT)	ARERGYVYYHMFDP
配列番号 103	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTHYIHWVRQAPGKGLEWVSSI SSSGQSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERG YVYYHMFDPWGQGTLVTVSS
配列番号 107	DNA VH	gaagtgcagctgcttgagtccgggggtggactggtgcagcccggaggatccctgcgcctgagctgcgctgcatccgg cttcaccttcaacacgcactacatccattgggtcagacaggccccaggaaaaggcctggaatgggtgtcctccatctcct cgtcggggcagtcaacctactacgcggactccgtcaagggccggtttaccattagccgggacaacagcaagaataacc ctgtacctccaaatgaactcgctgagggccgaagataccgccgtgtattactgtgcccgcgagagaggctacgtgtact accacatgttcgacccgtggggacagggtactctcgtgactgtgtcttct
配列番号 108	重鎖	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTHYIHWVRQAPGKGLEWVSSI SSSGQSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERG YVYYHMFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号 109	DNA 重鎖	gaagtgcagctgcttgagtccgggggtggactggtgcagcccggaggatccctgcgcctgagctgcgctgcatccgg cttcaccttcaacacgcactacatccattgggtcagacaggccccaggaaaaggcctggaatgggtgtcctccatctcct cgtcggggcagtcaacctactacgcggactccgtcaagggccggtttaccattagccgggacaacagcaagaataacc ctgtacctccaaatgaactcgctgagggccgaagataccgccgtgtattactgtgcccgcgagagaggctacgtgtact accacatgttcgacccgtggggacagggtactctcgtgactgtgtcttctgcgagcactaagggcccgtcagtgttcccg ctggctccatcgtcgaagtccacctccggaggaaccgcagcactcggttgcctggtcaaggactacttccctgagcca gtgaccgtgtcgtggaacagcggagccctgacttccggcgtgcacacttttcccgcggtgctgcagtcctccggtctgt actccctttcgtccgtggtcaccgtgccgtcgtctagcctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaaccacaagcc gtccaacaccaaagtggataagcgggtggagccgaagtcctgcgataagacacacacgtgcccgccatgtccagcg cctgaattgcttggcggaccttccgtgttcctgttcccgcctaagcccaaggacaccttgatgattagccggactcccgaa gtcacctgtgtggtggtggcagtgtcccacgaggacccgaggtcaagtttaattggtacgtggacggcgtcgaagtgc acaacgccaagactaagcccccgggaggaacagtacaacagcacctaccgggtcgtgtccgtgctgaccgtgctgcac caggactggctgaatgggaaagagtacaagtgcaaagtgtccaacaaggccttggccgctcctatcgaaaaaactatc agcaaggctaagggacagccgagggaaccccaagtctacaccctgccccctcacgcgaagagatgaccaagaatc aagtgtcgctgacctgcctcgtcaagggattctacccctccgacattgcggtggagtgggagtccaacggccagcccg agaacaactacaagactactccgcccgtgctggactccgacggcagcttcttcctgtattccaagctgaccgtggacaa gtcccggtggcagcaaggaaacgtgttctcctgctcggtcatgcacgaagccctgcacaaccactatacgcagaagtc cctgtccttgagcccggggaaa
配列番号 17	LCDR1 (組み合わせ)	RASQSITRNYLA
配列番号 18	LCDR2 (組み合わせ)	GASSRAT
配列番号 19	LCDR3 (組み合わせ)	QQHSMYPRT
配列番号 17	LCDR1 (Kabat)	RASQSITRNYLA
配列番号 18	LCDR2 (Kabat)	GASSRAT
配列番号 19	LCDR3 (Kabat)	QQHSMYPRT
配列番号 20	LCDR1 (Chothia)	SQSITRNY
配列番号 21	LCDR2 (Chothia)	GAS
配列番号 22	LCDR3 (Chothia)	HSMYPR
配列番号 23	LCDR1 (IMGT)	QSITRNY
配列番号 21	LCDR2 (IMGT)	GAS
配列番号 19	LCDR3 (IMGT)	QQHSMYPRT
配列番号 24	VL	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSITRNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGA SSRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHSMYPRTFGQGTK VEIK

【０１０３】

【表１０】

配列番号 110	DNA VL	gacatcgtgctgactcagtcccctgcgactctgagcctgtcaccgggagaacgggccaccctctcttgccgcgcctccc aatccattactcggaactacctggcctggtatcagcagaagccaggacaggccctaggcttctgatctacggggcca gctcaagagcaactggcatcccggctcgcttctccggttcgggaagcggcaccgacttcaccctgacaatttcgtcct cgaacccgaggatttcgccgtgtactactgccaacagcactccatgtacccccggaccttttgggcagggaaccaaagt cgagatcaag
配列番号 26	軽鎖	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSITRNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGA SSRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHSMYPRTFGQGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
配列番号 111	DNA 軽鎖	gacatcgtgctgactcagtcccctgcgactctgagcctgtcaccgggagaacgggccaccctctcttgccgcgcctccc aatccattactcggaactacctggcctggtatcagcagaagccaggacaggccctaggcttctgatctacggggcca gctcaagagcaactggcatcccggctcgcttctccggttcgggaagcggcaccgacttcaccctgacaatttcgtcct cgaacccgaggatttcgccgtgtactactgccaacagcactccatgtacccccggaccttttgggcagggaaccaaagt cgagatcaagcgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccccccagcgacgagcagctgaagagcggcaccg ccagcgtggtgtgcctgctgaacaacttctacccccgggaggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccctgcag agcggcaacagccaggagagcgtcaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacc ctgagcaaggccgactacgagaagcataaggtgtacgcctgcgaggtgacccaccagggcctgtccagccccgtga ccaagagcttcaacaggggcgagtgc
XX01_N30S_DAPA		
配列番号 112	HCDR1 (組み合わせ)	GFTFSTHYIH
配列番号 100	HCDR2 (組み合わせ)	SISSSGQSTYYADSVKG
配列番号 6	HCDR3 (組み合わせ)	ERGYVYYHMFDP
配列番号 7	HCDR1 (Kabat)	THYIH
配列番号 100	HCDR2 (Kabat)	SISSSGQSTYYADSVKG
配列番号 6	HCDR3 (Kabat)	ERGYVYYHMFDP
配列番号 113	HCDR1 (Chothia)	GFTFSTH
配列番号 101	HCDR2 (Chothia)	SSSGQS
配列番号 6	HCDR3 (Chothia)	ERGYVYYHMFDP
配列番号 114	HCDR1 (IMGT)	GFTFSTHY
配列番号 102	HCDR2 (IMGT)	ISSSGQST
配列番号 12	HCDR3 (IMGT)	ARERGYVYYHMFDP
配列番号 115	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTHYIHWVRQAPGKGLEWVSSI SSSGQSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERG YVYYHMFDPWGQGTLVTVSS
配列番号 116	DNA VH	gaagtgcagctgcttgagtccgggggtggactggtgcagcccggaggatccctgcgcctgagctgcgctgcatccgg cttcaccttcagcacgcactacatccattgggtcagacaggccccaggaaaaggcctggaatgggtgtcctccatctcct cgtcggggcagtcaacctactacgcggactccgtcaagggccggtttaccattagccgggacaacagcaagaatacc ctgtacctccaaatgaactcgctgagggccgaagatacccgccgtgtattactgtgcccgcgagagaggctacgtgtact accacatgttcgacccgtggggacagggtactctcgtgactgtgtcttct
配列番号 117	重鎖	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTHYIHWVRQAPGKGLEWVSSI SSSGQSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERG YVYYHMFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号 118	DNA 重鎖	gaagtgcagctgcttgagtccgggggtggactggtgcagcccggaggatccctgcgcctgagctgcgctgcatccgg cttcaccttcagcacgcactacatccattgggtcagacaggccccaggaaaaggcctggaatgggtgtcctccatctcct cgtcggggcagtcaacctactacgcggactccgtcaagggccggtttaccattagccgggacaacagcaagaatacc ctgtacctccaaatgaactcgctgagggccgaagatacccgccgtgtattactgtgcccgcgagagaggctacgtgtact accacatgttcgacccgtggggacagggtactctcgtgactgtgtcttctgcgagcactaagggcccgtcagtgttcccg ctggctccatcgtcgaagtccacctccggaggaaccgcagcactcggttgcctggtcaaggactacttccctgagcca gtgaccgtgtcgtggaacagcggagccctgacttccggcgtgcacacttttcccgcggtgctgcagtcctccggtctgt actccctttcgtccgtggtcaccgtgccgtcgtctagcctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaaccacaagcc gtccaacaccaaagtggataagcgggtggagccgaagtcctgcgataagacacacacgtgcccgccatgtccagcg cctgaattgcttggcggaccttccgtgttcctgttcccgcctaagcccaaggacaccttgatgattagccggactcccgaa gtcacctgtgtggtggtggcagtgtcccacgaggacccgaggtcaagtttaattggtacgtggacggcgtcgaagtgc acaacgccaagactaagccccgggaggaacagtacaacagcacctaccgggtcgtgtccgtgctgaccgtgctgcac caggactggctgaatgggaaagagtacaagtgcaaagtgtccaacaaggccttggccgctcctatcgaaaaactatc agcaaggctaagggacagccgagggaaccccaagtctacaccctgccccctcacgcgaagagatgaccaagaatc aagtgtcgctgacctgcctcgtcaagggattctaccccctccgacattgcggtggagtgggagtccaacggccagcccg agaacaactacaagactactccgcccgtgctggactccgacggcagcttcttcctgtattccaagctgaccgtggacaa gtcccggtggcagcaaggaaacgtgttctcctgctcggtcatgcacgaagccctgcacaaccactatacgcagaagtc cctgtccttgagcccggggaaa

【０１０４】

【表１１】

配列番号 17	LCDR1 (組み合わせ)	RASQSITRNYLA
配列番号 18	LCDR2 (組み合わせ)	GASSRAT
配列番号 19	LCDR3 (組み合わせ)	QQHSMYPRT
配列番号 17	LCDR1 (Kabat)	RASQSITRNYLA
配列番号 18	LCDR2 (Kabat)	GASSRAT
配列番号 19	LCDR3 (Kabat)	QQHSMYPRT
配列番号 20	LCDR1 (Chothia)	SQSITRNY
配列番号 21	LCDR2 (Chothia)	GAS
配列番号 22	LCDR3 (Chothia)	HSMYPR
配列番号 23	LCDR1 (IMGT)	QSITRNY
配列番号 21	LCDR2 (IMGT)	GAS
配列番号 19	LCDR3 (IMGT)	QQHSMYPRT
配列番号 24	VL	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSITRNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGA SSRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHSMYPRTFGQGTK VEIK
配列番号 110	DNA VL	gacatcgtgctgactcagtcccctgcgactctgagcctgtcaccgggagaacgggccaccctctcttgccgcgcctccc aatccattactcggaactacctggcctggtatcagcagaagccaggacaggccccttaggcttctgatctacggggcca gctcaagagcaactggcatcccggctcgcttctccggttcgggaagcggcaccgacttcaccctgacaatttcgtccct cgaacccgaggatttcgccgtgtactactgccaacagcactccatgtaccccggaccttgggcagggaaccaaagt cgagatcaag
配列番号 26	軽鎖	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSITRNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGA SSRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHSMYPRTFGQGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
配列番号 111	DNA 軽鎖	gacatcgtgctgactcagtcccctgcgactctgagcctgtcaccgggagaacgggccaccctctcttgccgcgcctccc aatccattactcggaactacctggcctggtatcagcagaagccaggacaggccccttaggcttctgatctacggggcca gctcaagagcaactggcatcccggctcgcttctccggttcgggaagcggcaccgacttcaccctgacaatttcgtccct cgaacccgaggatttcgccgtgtactactgccaacagcactccatgtaccccggaccttgggcagggaaccaaagt cgagatcaagcgtacggtggccgctccagcgtgttcatcttcccccccagcgacgagcagctgaagagcggcaccg ccagcgtggtgtgcctgctgaacaacttctaccccccgggaggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccctgcag agcggcaacagccaggagagcgtcaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacc ctgagcaaggccgactacgagaagcataaggtgtacgcctgcgaggtgacccaccagggcctgtccagccccgtga ccaagagcttcaacaggggcgagtgc
XX03_LALA		
配列番号 28	HCDR1 (組み合わせ)	GFTFSSYWMN
配列番号 119	HCDR2 (組み合わせ)	VIESKGNYIFYADSVKG
配列番号 30	HCDR3 (組み合わせ)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 31	HCDR1 (Kabat)	SYWMN
配列番号 119	HCDR2 (Kabat)	VIESKGNYIFYADSVKG
配列番号 30	HCDR3 (Kabat)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 32	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSY
配列番号 120	HCDR2 (Chothia)	ESKGNY
配列番号 30	HCDR3 (Chothia)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 34	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYW
配列番号 121	HCDR2 (IMGT)	IESKGNYI
配列番号 36	HCDR3 (IMGT)	ARDRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 122	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS VIESKGNYIFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSS
配列番号 123	DNA VH	gaggtgcaattgctggaaagcggcggtggcctggtgcagccgggtggcagcctgcgtctgagctgcgcggcgtccg gattcacctttttcttcttactggatgaactgggtgcgccaggccccgggcaaaggtctcgagtgggtttccgttatcgaatc taaaggcaactacatcttctatgcggatagcgtgaaaggccgctttaccatcagccgcgataattcgaaaaacaccctgt atctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgcgcgcgtgaccgttactctatgatctactctta cggtgctggtgctttcgattactggggccaaggcaccctggtgactgttagctca
配列番号 124	重鎖	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS VIESKGNYIFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【０１０５】

【表１２】

配列番号 125	DNA 重鎖	gaggtgcaattgctggaaagcggcggtggcctggtgcagccgggtggcagcctgcgtctgagctgcgcggcgtccg gattcacctttttcttcttactggatgaactgggtgcgccaggccccgggcaaaggtctcgagtgggtttccgttatcgaatc taaaggcaactacatcttctatgcggatagcgtgaaaggccgctttaccatcagccgcgataattcgaaaaacaccctgt atctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgcgcgcgtgaccgttactctatgatctactctta cggtgctggtgctttcgattactggggccaaggcaccctggtgactgttagctcagcctccaccaagggtccatcggtct tcccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccg aaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcag gactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatca caagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcc cagcacctgaagcagcgggggacgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccgga ccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggc gtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgggtggtcagcgtcctca ccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccatc gagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggag atgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagag caatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaa gctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaacca ctacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa
配列番号 41	LCDR1 (組み合わせ)	RASQGISSYLA
配列番号 42	LCDR2 (組み合わせ)	TASTLQS
配列番号 43	LCDR3 (組み合わせ)	MQSYEKPRT
配列番号 41	LCDR1 (Kabat)	RASQGISSYLA
配列番号 42	LCDR2 (Kabat)	TASTLQS
配列番号 43	LCDR3 (Kabat)	MQSYEKPRT
配列番号 44	LCDR1 (Chothia)	SQGISSY
配列番号 45	LCDR2 (Chothia)	TAS
配列番号 46	LCDR3 (Chothia)	SYEKPR
配列番号 47	LCDR1 (IMGT)	QGISSY
配列番号 45	LCDR2 (IMGT)	TAS
配列番号 43	LCDR3 (IMGT)	MQSYEKPRT
配列番号 48	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCMQSYEKPRTFGQGTKV EIK
配列番号 49	DNA VL	gatatccagatgacccagagcccgagcagcctgagcgccagcgtgggcgatcgcgtgaccattacctgcagagcca gccagggtatttcttcttacctggcttggtaccagcagaaaccgggcaaagcgccgaaactattaatctacactgcttcta ctctgcaaagcggcgtgccgagccgctttagcggcagcggatccggcaccgatttcaccctgaccattagctctctgca accggaagactttgcgacctattattgcatgcagtcttacgaaaaaccgcgtacctttggccagggcacgaaagttgaaa ttaaa
配列番号 50	軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCMQSYEKPRTFGQGTKV EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
配列番号 51	DNA 軽鎖	gatatccagatgacccagagcccgagcagcctgagcgccagcgtgggcgatcgcgtgaccattacctgcagagcca gccagggtatttcttcttacctggcttggtaccagcagaaaccgggcaaagcgccgaaactattaatctacactgcttcta ctctgcaaagcggcgtgccgagccgctttagcggcagcggatccggcaccgatttcaccctgaccattagctctctgca accggaagactttgcgacctattattgcatgcagtcttacgaaaaaccgcgtacctttggccagggcacgaaagttgaaa ttaaacgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccccccagcgacgagcagctgaagagcggcaccgccagc gtggtgtgcctgctgaacaacttctaccccccgggaggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcg gcaacagccaggaaagcgtcaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacctga gcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaggtgacccaccagggcctgtccagccccgtgaccaa gagcttcaaccggggcgagtgt
XX04_LALA		
配列番号 28	HCDR1 (組み合わせ)	GFTFSSYWMN
配列番号 29	HCDR2 (組み合わせ)	AISSDGSYTYYADSVKG
配列番号 30	HCDR3 (組み合わせ)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 31	HCDR1 (Kabat)	SYWMN
配列番号 29	HCDR2 (Kabat)	AISSDGSYTYYADSVKG
配列番号 30	HCDR3 (Kabat)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 32	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSY
配列番号 33	HCDR2 (Chothia)	SSDGSY
配列番号 30	HCDR3 (Chothia)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 34	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYW
配列番号 35	HCDR2 (IMGT)	ISSDGSYT
配列番号 36	HCDR3 (IMGT)	ARDRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 37	VH	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS AISSDGSYTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSS

【０１０６】

【表１３】

配列番号 38	DNA VH	caggtgcaattgctggaaagcggcggtggcctggtgcagccgggtggcagcctgcgtctgagctgcgcggcgtccg gattcacctttttcttcttactggatgaactgggtgcgccaggccccgggcaaaggtctcgagtgggtttccgctatctcttc tgacggttcttacacctactatgcggatagcgtgaaaggccgctttaccatcagccgcgataattcgaaaaacaccctgt atctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgcgcgcgtgaccgttactctatgatctactctta cggtgctggtgctttcgattactggggccaaggcaccctggtgactgttagctca
配列番号 39	重鎖	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS AISSDGSYTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号 40	DNA 重鎖	caggtgcaattgctggaaagcggcggtggcctggtgcagccgggtggcagcctgcgtctgagctgcgcggcgtccg gattcacctttttcttcttactggatgaactgggtgcgccaggccccgggcaaaggtctcgagtgggtttccgctatctcttc tgacggttcttacacctactatgcggatagcgtgaaaggccgctttaccatcagccgcgataattcgaaaaacaccctgt atctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgcgcgcgtgaccgttactctatgatctactctta cggtgctggtgctttcgattactggggccaaggcaccctggtgactgttagctcagcctccaccaagggtccatcggtct tcccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccg aaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcag gactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatca caagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcc cagcacctgaagcagcgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacacccctcatgatctcccgga ccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggc gtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgggtggtcagcgtcctca ccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccccatc gagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggag atgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagag caatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaa gctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaacca ctacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa
配列番号 41	LCDR1 (組み合わせ)	RASQGISSYLA
配列番号 42	LCDR2 (組み合わせ)	TASTLQS
配列番号 126	LCDR3 (組み合わせ)	QQEWVKPRT
配列番号 41	LCDR1 (Kabat)	RASQGISSYLA
配列番号 42	LCDR2 (Kabat)	TASTLQS
配列番号 126	LCDR3 (Kabat)	QQEWVKPRT
配列番号 44	LCDR1 (Chothia)	SQGISSY
配列番号 45	LCDR2 (Chothia)	TAS
配列番号 127	LCDR3 (Chothia)	EWVKPR
配列番号 47	LCDR1 (IMGT)	QGISSY
配列番号 45	LCDR2 (IMGT)	TAS
配列番号 126	LCDR3 (IMGT)	QQEWVKPRT
配列番号 128	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQEWVKPRTFGQGTKV EIK
配列番号 129	DNA VL	gatatccagatgacccagagcccgagcagcctgagcgccagcgtgggcgatcgcgtgaccattacctgcagagcca gccagggtatttcttcttacctggcttggtaccagcagaaaccgggcaaagcgccgaaactattaatctacactgcttcta ctctgcaaagcggcgtgccgagccgctttagcggcagcggatccggcaccgatttcaccctgaccattagctctctgca accggaagactttgcgacctattattgccagcaggaatgggttaaaccgcgtacctttggccagggcacgaaagttgaa attaaa
配列番号 130	軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQEWVKPRTFGQGTKV EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
配列番号 131	DNA 軽鎖	gatatccagatgacccagagcccgagcagcctgagcgccagcgtgggcgatcgcgtgaccattacctgcagagcca gccagggtatttcttcttacctggcttggtaccagcagaaaccgggcaaagcgccgaaactattaatctacactgcttcta ctctgcaaagcggcgtgccgagccgctttagcggcagcggatccggcaccgatttcaccctgaccattagctctctgca accggaagactttgcgacctattattgccagcaggaatgggttaaaccgcgtacctttggccagggcacgaaagttgaa attaaacgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccccccagcgacgagcagctgaagagcggcaccgccag cgtggtgtgcctgctgaacaacttctacccccgggaggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcg gcaacagccaggaaagcgtcaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgaccctga gcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaggtgacccaccagggcctgtccagccccgtgaccaa gagcttcaaccggggcgagtgt

【０１０７】

【表１４】

XX06_LALA		
配列番号 28	HCDR1 (組み合わせ)	GFTFSSYWMN
配列番号 29	HCDR2 (組み合わせ)	AISSDGSYTYYADSVKG
配列番号 30	HCDR3 (組み合わせ)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 31	HCDR1 (Kabat)	SYWMN
配列番号 29	HCDR2 (Kabat)	AISSDGSYTYYADSVKG
配列番号 30	HCDR3 (Kabat)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 32	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSY
配列番号 33	HCDR2 (Chothia)	SSDGSY
配列番号 30	HCDR3 (Chothia)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 34	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYW
配列番号 35	HCDR2 (IMGT)	ISSDGSYT
配列番号 36	HCDR3 (IMGT)	ARDRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 37	VH	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS AISSDGSYTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSS
配列番号 132	DNA VH	caggtgcaattgctggaaagcggcggtggcctggtgcagccgggtggcagcctgcgtctgagctgcgcggcgtccg gattcacctttttcttcttactggatgaactgggtgcgccaggccccaggcaaaggtctcgagtgggtttccgctatctcttct gacggttcttacacctactatgcggatagcgtgaaaggccgctttaccatcagccgcgataattcgaaaaacaccctgta tctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgcgcgcgtgaccgttactctatgatctactcttac ggtgctggtgctttcgattactggggccaaggcaccctggtgactgttagctca
配列番号 39	重鎖	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS AISSDGSYTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号 133	DNA 重鎖	caggtgcaattgctggaaagcggcggtggcctggtgcagccgggtggcagcctgcgtctgagctgcgcggcgtccg gattcacctttttcttcttactggatgaactgggtgcgccaggccccaggcaaaggtctcgagtgggtttccgctatctcttct gacggttcttacacctactatgcggatagcgtgaaaggccgctttaccatcagccgcgataattcgaaaaacaccctgta tctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgcgcgcgtgaccgttactctatgatctactcttac ggtgctggtgctttcgattactggggccaaggcaccctggtgactgttagctcagcctccaccaagggtccatcggtctt ccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccg aaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcag gactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatca caagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcc cagcacctgaagcagcgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccgga ccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggc gtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgggtggtcagcgtcctca ccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccatc gagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgccccatcccgggaggag atgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagag caatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaa gctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaacca ctacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa
配列番号 41	LCDR1 (組み合わせ)	RASQGISSYLA
配列番号 42	LCDR2 (組み合わせ)	TASTLQS
配列番号 134	LCDR3 (組み合わせ)	QQTWRKPRT
配列番号 41	LCDR1 (Kabat)	RASQGISSYLA
配列番号 42	LCDR2 (Kabat)	TASTLQS
配列番号 134	LCDR3 (Kabat)	QQTWRKPRT
配列番号 44	LCDR1 (Chothia)	SQGISSY
配列番号 45	LCDR2 (Chothia)	TAS
配列番号 135	LCDR3 (Chothia)	TWRKPR
配列番号 47	LCDR1 (IMGT)	QGISSY
配列番号 45	LCDR2 (IMGT)	TAS
配列番号 134	LCDR3 (IMGT)	QQTWRKPRT
配列番号 136	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTWRKPRTFGQGTKV EIK
配列番号 137	DNA VL	gatatccagatgacccagagcccgagcagcctgagcgccagcgtgggcgatcgcgtgaccattacctgcagagcca gccagggtatttcttcttacctggcttggtaccagcagaaaccgggcaaagcgccgaaactattaatctacactgcttcta ctctgcaaagcggcgtgccgagccgctttagcggcagcggatccggcaccgatttcaccctgaccattagctctctgca accggaagactttgcgacctattattgccagcagacttggcgtaaaccgcgtacctttggccagggcacgaaagttgaa attaaa

【０１０８】

【表１５】

配列番号 138	軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTWRKPRTFGQGTKV EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
配列番号 139	DNA 軽鎖	gatatccagatgacccagagcccgagcagcctgagcgccagcgtgggcgatcgcgtgaccattacctgcagagcca gccagggtatttcttcttacctggcttggtaccagcagaaaccgggcaaagcgccgaaactattaatctacactgcttcta ctctgcaaagcggcgtgccgagccgctttagcggcagcggatccggcaccgatttcaccctgaccattagctctctgca accggaagactttgcgacctattattgccagcagacttggcgtaaaccgcgtacctttggccagggcacgaaagttgaa attaaacgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccccccagcgacgagcagctgaagagcggcaccgccag cgtggtgtgcctgctgaacaacttctacccccgggaggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcg gcaacagccaggaaagcgtcaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgaccctga gcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaggtgacccaccagggcctgtccagccccgtgaccaa gagcttcaaccggggcgagtgt
XX06_DAPA		
配列番号 28	HCDR1 (組み合わせ)	GFTFSSYWMN
配列番号 29	HCDR2 (組み合わせ)	AISSDGSYTYYADSVKG
配列番号 30	HCDR3 (組み合わせ)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 31	HCDR1 (Kabat)	SYWMN
配列番号 29	HCDR2 (Kabat)	AISSDGSYTYYADSVKG
配列番号 30	HCDR3 (Kabat)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 32	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSY
配列番号 33	HCDR2 (Chothia)	SSDGSY
配列番号 30	HCDR3 (Chothia)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 34	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYW
配列番号 35	HCDR2 (IMGT)	ISSDGSYT
配列番号 36	HCDR3 (IMGT)	ARDRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 37	VH	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS AISSDGSYTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSS
配列番号 140	DNA VH	caagtgcagctgcttgagagcggtggcggactggtgcagccaggggggatccttgcgcctgtcatgcgctgcgtcggg gttcaccttctcgtcctactggatgaactgggtcagacaggctccggggaagggactcgaatgggtgtccgccatttcct ccgacggctcctacacttactacgccgatagcgtcaagggccggttcaccatctcccgggacaattcgaagaacaccct gtacctccaaatgaactcactgcgcgccgaggacactgcggtgtattactgtgcccgggataggtacagcatgatctact cctacggtgccggagcctttgactactggggacagggaacccttgtgaccgtgtctagc
配列番号 141	重鎖	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS AISSDGSYTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号 142	DNA 重鎖	caagtgcagctgcttgagagcggtggcggactggtgcagccaggggggatccttgcgcctgtcatgcgctgcgtcggg gttcaccttctcgtcctactggatgaactgggtcagacaggctccggggaagggactcgaatgggtgtccgccatttcct ccgacggctcctacacttactacgccgatagcgtcaagggccggttcaccatctcccgggacaattcgaagaacaccct gtacctccaaatgaactcactgcgcgccgaggacactgcggtgtattactgtgcccgggataggtacagcatgatctact cctacggtgccggagcctttgactactggggacagggaacccttgtgaccgtgtctagcgcgtccactaagggcccgt cagtgttcccgctggctccatcgtcgaagtccacctccggaggaaccgcagcactcggttgcctggtcaaggactactt ccctgagccagtgaccgtgtcgtggaacagcggagccctgacttccggcgtgcacacttttcccgcggtgctgcagtc ctccggtctgtactccctttcgtccgtggtcaccgtgccgtcgtctagcctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaa ccacaagccgtccaacaccaaagtggataagcgggtggagccgaagtcctgcgataagacacacacgtgcccgcca tgtccagcgcctgaattgcttggcggaccttccgtgttcctgttcccgcctaagcccaaggacaccttgatgattagccgg actcccgaagtcacctgtgtggtggtggcagtgtcccacgaggaccccgaggtcaagtttaattggtacgtggacggc gtcgaagtgcacaacgccaagactaagccccgggaggaacagtacaacagcacctaccgggtcgtgtccgtgctga ccgtgctgcaccaggactggctgaatgggaaagagtacaagtgcaaagtgtccaacaaggccttggccgctcctatcg aaaaaactatcagcaaggctaagggacagccgagggaaccccaagtctacaccctgcccccttcacgcgaagagatg accaagaatcaagtgtcgctgacctgcctcgtcaagggattctacccctccgacattgcggtggagtgggagtccaacg gccagcccgagaacaactacaagactactccgcccgtgctggactccgacggcagcttcttcctgtattccaagctgac cgtggacaagtcccggtggcagcaaggaaacgtgttctcctgctcggtcatgcacgaagccctgcacaaccactatac gcagaagtccctgtccttgagcccggggaaa

【０１０９】

【表１６】

配列番号 41	LCDR1 (組み合わせ)	RASQGISSYLA
配列番号 42	LCDR2 (組み合わせ)	TASTLQS
配列番号 134	LCDR3 (組み合わせ)	QQTWRKPRT
配列番号 41	LCDR1 (Kabat)	RASQGISSYLA
配列番号 42	LCDR2 (Kabat)	TASTLQS
配列番号 134	LCDR3 (Kabat)	QQTWRKPRT
配列番号 44	LCDR1 (Chothia)	SQGISSY
配列番号 45	LCDR2 (Chothia)	TAS
配列番号 135	LCDR3 (Chothia)	TWRKPR
配列番号 47	LCDR1 (IMGT)	QGISSY
配列番号 45	LCDR2 (IMGT)	TAS
配列番号 134	LCDR3 (IMGT)	QQTWRKPRT
配列番号 136	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTWRKPRTFGQGTKV EIK
配列番号 143	DNA VL	gacatccagatgacccagtctccgtcctccctgtccgcatcagtgggggacagagtgaccatcacttgtcgggcctccc aaggcatctcgtcatacctggcctggtatcagcagaaacccggaaaggctccaaagctgctcatctacaccgcctcgac tctgcaatccggagtgccttcccgcttctccggatccggttcgggaaccgacttcaccctcaccattagcagccttcagc cggaagatttcgcgacctactactgccagcaaacctggcggaagcccaggacatttggccagggcactaaggtcgag attaag
配列番号 138	軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTWRKPRTFGQGTKV EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
配列番号 144	DNA 軽鎖	gacatccagatgacccagtctccgtcctccctgtccgcatcagtgggggacagagtgaccatcacttgtcgggcctccc aaggcatctcgtcatacctggcctggtatcagcagaaacccggaaaggctccaaagctgctcatctacaccgcctcgac tctgcaatccggagtgccttcccgcttctccggatccggttcgggaaccgacttcaccctcaccattagcagccttcagc cggaagatttcgcgacctactactgccagcaaacctggcggaagcccaggacatttggccagggcactaaggtcgag attaagcgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccccccagcgacgagcagctgaagagcggcaccgccag cgtggtgtgcctgctgaacaacttctaccccccgggaggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcg gcaacagccaggagagcgtcaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacgctga gcaaggccgactacgagaagcataaggtgtacgcctgcgaggtgacccaccagggcctgtccagccccgtgaccaa gagcttcaacaggggcgagtgc
XX07_LALA		
配列番号 28	HCDR1 (組み合わせ)	GFTFSSYWMN
配列番号 29	HCDR2 (組み合わせ)	AISSDGSYTYYADSVKG
配列番号 30	HCDR3 (組み合わせ)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 31	HCDR1 (Kabat)	SYWMN
配列番号 29	HCDR2 (Kabat)	AISSDGSYTYYADSVKG
配列番号 30	HCDR3 (Kabat)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 32	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSY
配列番号 33	HCDR2 (Chothia)	SSDGSY
配列番号 30	HCDR3 (Chothia)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 34	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYW
配列番号 35	HCDR2 (IMGT)	ISSDGSYT
配列番号 36	HCDR3 (IMGT)	ARDRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 37	VH	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS AISSDGSYTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSS
配列番号 38	DNA VH	caggtgcaattgctggaaagcggcggtggcctggtgcagccgggtggcagcctgcgtctgagctgcgcggcgtccg gattcacctttttcttcttactggatgaactgggtgcgccaggccccgggcaaaggtctcgagtgggtttccgctatctcttc tgacggttcttacacctactatgcggatagcgtgaaaggccgctttaccatcagccgcgataattcgaaaaacaccctgt atctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgcgcgcgtgaccgttactctatgatctactctta cggtgctggtgctttcgattactggggccaaggcaccctggtgactgttagctca
配列番号 39	重鎖	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS AISSDGSYTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【０１１０】

【表１７】

配列番号 40	DNA 重鎖	caggtgcaattgctggaaagcggcggtggcctggtgcagccgggtggcagcctgcgtctgagctgcgcggcgtccg gattcacctttttcttcttactggatgaactgggtgcgccaggccccgggcaaaggtctcgagtgggtttccgctatctcttc tgacggttcttacacctactatgcggatagcgtgaaaggccgctttaccatcagccgcgataattcgaaaaacaccctgt atctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgcgcgcgtgaccgttactctatgatctactctta cggtgctggtgctttcgattactggggccaaggcaccctggtgactgttagctcagcctccaccaagggtccatcggtct tcccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccg aaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcag gactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatca caagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcc cagcacctgaagcagcgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccgga ccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggc gtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgggtggtcagcgtcctca ccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccatc gagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggag atgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagag caatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaa gctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaacca ctacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa	
配列番号 41	LCDR1 (組み合わせ)	RASQGISSYLA
配列番号 42	LCDR2 (組み合わせ)	TASTLQS
配列番号 145	LCDR3 (組み合わせ)	QQIWTVPRT
配列番号 41	LCDR1 (Kabat)	RASQGISSYLA
配列番号 42	LCDR2 (Kabat)	TASTLQS
配列番号 145	LCDR3 (Kabat)	QQIWTVPRT
配列番号 44	LCDR1 (Chothia)	SQGISSY
配列番号 45	LCDR2 (Chothia)	TAS
配列番号 146	LCDR3 (Chothia)	IWTVPR
配列番号 47	LCDR1 (IMGT)	QGISSY
配列番号 45	LCDR2 (IMGT)	TAS
配列番号 145	LCDR3 (IMGT)	QQIWTVPRT
配列番号 147	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQIWTVPRTFGQGTKV EIK
配列番号 148	DNA VL	gatatccagatgacccagagcccgagcagcctgagcgccagcgtgggcgatcgcgtgaccattacctgcagagcca gccagggtatttcttcttacctggcttggtaccagcagaaaccgggcaaagcgccgaaactattaatctacactgcttcta ctctgcaaagcggcgtgccgagccgctttagcggcagcggatccggcaccgatttcaccctgaccattagctctctgca accggaagactttgcgacctattattgccagcagatctggactgttccgcgtacctttggccagggcacgaaagttgaaa ttaaa
配列番号 149	軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQIWTVPRTFGQGTKV EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
配列番号 150	DNA 軽鎖	gatatccagatgacccagagcccgagcagcctgagcgccagcgtgggcgatcgcgtgaccattacctgcagagcca gccagggtatttcttcttacctggcttggtaccagcagaaaccgggcaaagcgccgaaactattaatctacactgcttcta ctctgcaaagcggcgtgccgagccgctttagcggcagcggatccggcaccgatttcaccctgaccattagctctctgca accggaagactttgcgacctattattgccagcagatctggactgttccgcgtacctttggccagggcacgaaagttgaaa ttaaacgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccccccagcgacgagcagctgaagagcggcaccgccagc gtggtgtgcctgctgaacaacttctaccccgggaggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcg gcaacagccaggaaagcgtcaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgaccctga gcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaggtgacccaccagggcctgtccagccccgtgaccaa gagcttcaaccggggcgagtgt
XX08_LALA		
配列番号 4	HCDR1 (組み合わせ)	GFTFNTHYIH
配列番号 151	HCDR2 (組み合わせ)	SIGGQGGMTLYADSVKG
配列番号 6	HCDR3 (組み合わせ)	ERGYVYYHMFDP
配列番号 7	HCDR1 (Kabat)	THYIH
配列番号 151	HCDR2 (Kabat)	SIGGQGGMTLYADSVKG
配列番号 6	HCDR3 (Kabat)	ERGYVYYHMFDP
配列番号 8	HCDR1 (Chothia)	GFTFNTH
配列番号 152	HCDR2 (Chothia)	GGQGGM
配列番号 6	HCDR3 (Chothia)	ERGYVYYHMFDP
配列番号 10	HCDR1 (IMGT)	GFTFNTHY
配列番号 153	HCDR2 (IMGT)	IGGQGGMT
配列番号 12	HCDR3 (IMGT)	ARERGYVYYHMFDP
配列番号 154	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTHYIHWVRQAPGKGLEWVSSI GGQGGMTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARER GYVYYHMFDPWGQGTLVTVSS
配列番号 155	DNA VH	gaggtgcaattgctggaaagcggcggtggcctggtgcagccgggtggcagcctgcgtctgagctgcgcggcgtccg gattcacctttaacactcattacatccattgggtgcgccaggccccggcaaaggtctcgagtgggtttcctctatcggtg gtcagggcggtatgactctgtatgcggatagcgtgaaaggccgctttaccatcagccgcgataattcgaaaaacaccct gtatctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgcgcgcgtgaacgtggttacgtttactacc atatgttcgatccgtggggccaaggcaccctggtgactgttagctca	

【０１１１】

【表１８】

配列番号 156	重鎖	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTHYIHWVRQAPGKGLEWVSSI GGQGGMTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARER GYVYYYHMFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号 157	DNA 重鎖	gaggtgcaattgctggaaagcggcggtggcctggtgcagccgggtggcagcctgcgtctgagctgcgcggcgtccg gattcacctttaacactcattacatccattgggtgcgccaggccccggcaaaggtctcgagtgggtttcctctatcggtg gtcagggcggtatgactctgtatgcggatagcgtgaaaggccgctttaccatcagccgcgataatttcgaaaaacaccct gtatctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgcgcgcgtgaacgtggttacgtttactacc atatgttcgatccgtggggccaaggcaccctggtgactgttagctcagcctccaccaagggtccatcggtcttcccccctg gcaccctcctccaagagcacctctggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggt gacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactcta ctccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcc cagcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac ctgaagcagcgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccccctg aggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggag gtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgggtggtcagcgtcctcaccgtcct gcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaa accatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgacca agaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatggg cagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcacc gtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacg cagaagagcctctccctgtctccgggtaaa
配列番号 17	LCDR1 (組み合わせ)	RASQSITRNYLA
配列番号 18	LCDR2 (組み合わせ)	GASSRAT
配列番号 19	LCDR3 (組み合わせ)	QQHSMYPRT
配列番号 17	LCDR1 (Kabat)	RASQSITRNYLA
配列番号 18	LCDR2 (Kabat)	GASSRAT
配列番号 19	LCDR3 (Kabat)	QQHSMYPRT
配列番号 20	LCDR1 (Chothia)	SQSITRNY
配列番号 21	LCDR2 (Chothia)	GAS
配列番号 22	LCDR3 (Chothia)	HSMYPR
配列番号 23	LCDR1 (IMGT)	QSITRNY
配列番号 21	LCDR2 (IMGT)	GAS
配列番号 19	LCDR3 (IMGT)	QQHSMYPRT
配列番号 24	VL	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSITRNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGA SSRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHSMYPRTFGQGTK VEIK
配列番号 25	DNA VL	gatatcgtgctgacccagagcccggcgaccctgagcctgagcccgggtgaacgtgccaccctgagctgcagagcga gccagtctatcactcgtaactacctggcttggtaccagcagaaaccgggccaggccccgcgtctattaatctacggtgct tcttctcgtgcgaccggcattccggcgcgcgttttagcggcagcggatccggcaccgatttcaccctgaccattagcagcct ggaaccggaagactttgcggtgtattattgccagcagcattctatgtacccgcgtacctttggccagggcacgaaagttg aaattaaa
配列番号 26	軽鎖	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSITRNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGA SSRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHSMYPRTFGQGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
配列番号 27	DNA 軽鎖	gatatcgtgctgacccagagcccggcgaccctgagcctgagcccgggtgaacgtgccaccctgagctgcagagcga gccagtctatcactcgtaactacctggcttggtaccagcagaaaccgggccaggccccgcgtctattaatctacggtgct tcttctcgtgcgaccggcattccggcgcgcgttttagcggcagcggatccggcaccgatttcaccctgaccattagcagcct ggaaccggaagactttgcggtgtattattgccagcagcattctatgtacccgcgtacctttggccagggcacgaaagttg aaattaaacgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccccccagcgacgagcagctgaagagcggcaccgcc agcgtggtgtgcctgctgaacaacttctacccccgggaggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagag cggcaacagccaggaaagcgtcaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgaccct gagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaggtgacccaccagggcctgtccagccccgtgac caagagcttcaaccggggcgagtgt

【０１１２】

【表１９】

XX08_DAPA		
配列番号 4	HCDR1 (組み合わせ)	GFTFNTHYIH
配列番号 151	HCDR2 (組み合わせ)	SIGGQGGMTLYADSVKG
配列番号 6	HCDR3 (組み合わせ)	ERGYVYYHMFDP
配列番号 7	HCDR1 (Kabat)	THYIH
配列番号 151	HCDR2 (Kabat)	SIGGQGGMTLYADSVKG
配列番号 6	HCDR3 (Kabat)	ERGYVYYHMFDP
配列番号 8	HCDR1 (Chothia)	GFTFNTH
配列番号 152	HCDR2 (Chothia)	GGQGGM
配列番号 6	HCDR3 (Chothia)	ERGYVYYHMFDP
配列番号 10	HCDR1 (IMGT)	GFTFNTHY
配列番号 153	HCDR2 (IMGT)	IGGQGGMT
配列番号 12	HCDR3 (IMGT)	ARERGYVYYHMFDP
配列番号 154	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTHYIHWVRQAPGKGLEWVSSI GGQGGMTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARER GYVYYHMFDPWGQGTLVTVSS
配列番号 158	DNA VH	gaagtgcagctcctggagtcgggtggcggactggtgcagcctggcggatcactgcggctgtcatgtgccgcgagcgg gtttactttcaacacccactacatccactgggtccgccaagctcccggaaagggactcgaatgggtgtcctccattggtg gacagggcggcatgacccttacgcggatagcgtgaaggggaggttcaccatctcccgcgacaacagcaagaacac cctgtacctccaaatgaactcgcttcgggccgaggacactgccgtgtactattgcgcaagagagcggggctacgtgtac taccacatgttcgacccatggggacagggaacgctggtcaccgtctcc
配列番号 159	重鎖	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTHYIHWVRQAPGKGLEWVSSI GGQGGMTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARER GYVYYHMFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号 160	DNA 重鎖	gaagtgcagctcctggagtcgggtggcggactggtgcagcctggcggatcactgcggctgtcatgtgccgcgagcgg gtttactttcaacacccactacatccactgggtccgccaagctcccggaaagggactcgaatgggtgtcctccattggtg gacagggcggcatgacccttacgcggatagcgtgaaggggaggttcaccatctcccgcgacaacagcaagaacac cctgtacctccaaatgaactcgcttcgggccgaggacactgccgtgtactattgcgcaagagagcggggctacgtgtac taccacatgttcgacccatggggacagggaacgctggtcaccgtgtcctccgcctccactaagggcccgtcagtgttcc cgctggctccatcgtcgaagtccacctccggaggaaccgcagcactcggttgcctggtcaaggactacttccctgagc cagtgaccgtgtcgtggaacagcggagccctgacttccggcgtgcacacttttcccgcggtgctgcagtcctccggtct gtactcccctttcgtccgtggtcaccgtgccgtcgtctagcctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaaccacaagc cgtccaacaccaaagtggataagcgggtggagccgaagtcctgcgataagacacacacgtgcccgccatgtccagc gcctgaattgcttggcggaccttccgtgttcctgttcccgcctaagcccaaggacaccttgatgattagccggacctccg aagtcacctgtgtggtggtggcagtgtcccacgaggaccccgaggtcaagtttaattggtacgtggacggcgtcgaagt gcacaacgccaagactaagccccgggaggaacagtacaacagcacctaccgggtcgtgtccgtgctgaccgtgctg caccaggactggctgaatgggaaagagtacaagtgcaaagtgtccaacaaggccttggccgctcctatcgaaaaaact atcagcaaggctaagggacagccgagggaaccccaagtctacaccctgccccctcacgcgaagagatgaccaaga atcaagtgtcgctgacctgcctcgtcaagggattctacccctccgacattgcggtggagtgggagtccaacggccagcc cgagaacaactacaagactactccgcccgtgctggactccgacggcagcttcttcctgtattccaagctgaccgtggac aagtcccggtggcagcaaggaaacgtgttctcctgctcggtcatgcacgaagccctgcacaaccactatacgcagaag tccctgtccttgagcccggggaaa

【０１１３】

【表２０】

配列番号 17	LCDR1 (組み合わせ)	RASQSITRNYLA
配列番号 18	LCDR2 (組み合わせ)	GASSRAT
配列番号 19	LCDR3 (組み合わせ)	QQHSMYPRT
配列番号 17	LCDR1 (Kabat)	RASQSITRNYLA
配列番号 18	LCDR2 (Kabat)	GASSRAT
配列番号 19	LCDR3 (Kabat)	QQHSMYPRT
配列番号 20	LCDR1 (Chothia)	SQSITRNY
配列番号 21	LCDR2 (Chothia)	GAS
配列番号 22	LCDR3 (Chothia)	HSMYPR
配列番号 23	LCDR1 (IMGT)	QSITRNY
配列番号 21	LCDR2 (IMGT)	GAS
配列番号 19	LCDR3 (IMGT)	QQHSMYPRT
配列番号 24	VL	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSITRNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGA SSRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHSMYPRTFGQGTK VEIK
配列番号 110	DNA VL	gacatcgtgctgactcagtcccctgcgactctgagcctgtcaccgggagaacgggccaccctctcttgccgcgcctccc aatccattactcggaactacctggcctggtatcagcagaagccaggacaggccctaggcttctgatctacggggcca gctcaagagcaactggcatcccggctcgcttctccggttcgggaagcggcaccgacttcaccctgacaatttcgtcct cgaacccgaggatttcgccgtgtactactgccaacagcactccatgtacccccggacctttgggcagggaaccaaagt cgagatcaag
配列番号 26	軽鎖	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSITRNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGA SSRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHSMYPRTFGQGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
配列番号 111	DNA 軽鎖	gacatcgtgctgactcagtcccctgcgactctgagcctgtcaccgggagaacgggccaccctctcttgccgcgcctccc aatccattactcggaactacctggcctggtatcagcagaagccaggacaggccctaggcttctgatctacggggcca gctcaagagcaactggcatcccggctcgcttctccggttcgggaagcggcaccgacttcaccctgacaatttcgtcct cgaacccgaggatttcgccgtgtactactgccaacagcactccatgtacccccggacctttgggcagggaaccaaagt cgagatcaagcgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccccccagcgacgagcagctgaagagcggcaccg ccagcgtggtgtgcctgctgaacaacttctaccccccgggaggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccctgcag agcggcaacagccaggagagcgtcaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacc ctgagcaaggccgactacgagaagcataaggtgtacgcctgcgaggtgacccaccagggcctgtccagccccgtga ccaagagcttcaacaggggcgagtgc
XX08_N30S_DAPA		
配列番号 112	HCDR1 (組み合わせ)	GFTFSTHYIH
配列番号 151	HCDR2 (組み合わせ)	SIGGQGGMTLYADSVKG
配列番号 6	HCDR3 (組み合わせ)	ERGYVYYHMFDP
配列番号 7	HCDR1 (Kabat)	THYIH
配列番号 151	HCDR2 (Kabat)	SIGGQGGMTLYADSVKG
配列番号 6	HCDR3 (Kabat)	ERGYVYYHMFDP
配列番号 113	HCDR1 (Chothia)	GFTFSTH
配列番号 152	HCDR2 (Chothia)	GGQGGM
配列番号 6	HCDR3 (Chothia)	ERGYVYYHMFDP
配列番号 114	HCDR1 (IMGT)	GFTFSTHY
配列番号 153	HCDR2 (IMGT)	IGGQGGMT
配列番号 12	HCDR3 (IMGT)	ARERGYVYYHMFDP
配列番号 161	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTHYIHWVRQAPGKGLEWVSSI GGQGGMTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARER GYVYYHMFDPWGQGTLVTVSS
配列番号 162	DNA VH	gaagtgcagctcctggagtcgggtggcggactggtgcagcctggcggatcactgcggctgtcatgtgccgcgagcgg gtttacttttctccacccactacatccactgggtccgccaagctcccggaaagggactcgaatgggtgtcctccattggtg gacagggcggcatgacccttttacgcggatagcgtgaagggaggttcaccatctcccgcgacaacagcaagaacac cctgtacctccaaatgaactcgcttcgggccgaggacactgccgtgtactattgcgcaagagagcggggctacgtgtac taccacatgttcgacccatggggacagggaacgctggtcaccgtgtcctcc
配列番号 163	重鎖	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTHYIHWVRQAPGKGLEWVSSI GGQGGMTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARER GYVYYHMFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【０１１４】

【表２１】

配列番号 164	DNA 重鎖	gaagtgcagctcctggagtcgggtggcggactggtgcagcctggcggatcactgcggctgtcatgtgccgcgagcgg gtttacttttctccacccactacatccactgggtccgccaagctcccggaaagggactcgaatgggtgtcctccattggtg gacagggcggcatgacccttacgcggatagcgtgaaggggaggttcaccatctcccgcgacaacagcaagaacac cctgtacctccaaatgaactcgcttcgggccgaggacactgccgtgtactattgcgcaagagagcggggctacgtgtac taccacatgttcgacccatgggacagggaacgctggtcaccgtgtcctccgcctccactaagggcccgtcagtgttcc cgctggctccatcgtcgaagtccacctccggaggaaccgcagcactcggttgcctggtcaaggactacttccctgagc cagtgaccgtgtcgtggaacagcggagccctgacttccggcgtgcacacttttcccgcggtgctgcagtcctccggtct gtactccctttcgtccgtggtcaccgtgccgtcgtctagcctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaaccacaagc cgtccaacaccaaagtggataagcgggtggagccgaagtcctgcgataagacacacacgtgcccgccatgtccagc gcctgaattgcttggcggaccttccgtgttcctgttcccgcctaagcccaaggacaccttgatgattagccggactcccg aagtcacctgtgtggtggtggcagtgtcccacgaggaccccgaggtcaagtttaattggtacgtggacggcgtcgaagt gcacaacgccaagactaagccccgggaggaacagtacaacagcgacctaccgggtcgtgtccgtgctgaccgtgctg caccaggactggctgaatgggaaagagtacaagtgcaaagtgtccaacaaggccttggccgctcctatcgaaaaaact atcagcaaggctaagggacagccgagggaaccccaagtctacaccctgccccctcacgcgaagagatgaccaaga atcaagtgtcgctgacctgcctcgtcaagggattctaccctccgacattgcggtggagtgggagtccaacggccagcc cgagaacaactacaagactacctccgcccgtgctggactccgacggcagcttcttcctgtattccaagctgaccgtggac aagtcccggtggcagcaaggaaacgtgttctcctgctcggtcatgcacgaagccctgcacaaccactatacgcagaag tccctgtccttgagcccggggaaa
配列番号 17	LCDR1 (組み合わせ)	RASQSITRNYLA
配列番号 18	LCDR2 (組み合わせ)	GASSRAT
配列番号 19	LCDR3 (組み合わせ)	QQHSMYPRT
配列番号 17	LCDR1 (Kabat)	RASQSITRNYLA
配列番号 18	LCDR2 (Kabat)	GASSRAT
配列番号 19	LCDR3 (Kabat)	QQHSMYPRT
配列番号 20	LCDR1 (Chothia)	SQSITRNY
配列番号 21	LCDR2 (Chothia)	GAS
配列番号 22	LCDR3 (Chothia)	HSMYPR
配列番号 23	LCDR1 (IMGT)	QSITRNY
配列番号 21	LCDR2 (IMGT)	GAS
配列番号 19	LCDR3 (IMGT)	QQHSMYPRT
配列番号 24	VL	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSITRNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGA SSRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHSMYPRTFGQGTK VEIK
配列番号 110	DNA VL	gacatcgtgctgactcagtcccctgcgactctgagcctgtcaccgggagaacgggccaccctctcttgccgcgcctccc aatccattactcggaactacctggcctggtatcagcagaagccaggacaggcccctaggcttctgatctacggggcca gctcaagagcaactggcatcccggctcgcttctccggttcgggaagcggcaccgacttcaccctgacaatttcgtccct cgaacccgaggatttcgccgtgtactactgccaacagcactccatgtacccccggacctttgggcagggaaccaaagt cgagatcaag
配列番号 26	軽鎖	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSITRNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGA SSRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHSMYPRTFGQGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
配列番号 111	DNA 軽鎖	gacatcgtgctgactcagtcccctgcgactctgagcctgtcaccgggagaacgggccaccctctcttgccgcgcctccc aatccattactcggaactacctggcctggtatcagcagaagccaggacaggcccctaggcttctgatctacggggcca gctcaagagcaactggcatcccggctcgcttctccggttcgggaagcggcaccgacttcaccctgacaatttcgtccct cgaacccgaggatttcgccgtgtactactgccaacagcactccatgtacccccggacctttgggcagggaaccaaagt cgagatcaagcgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccccccagcgacgagcagctgaagagcggcaccg ccagcgtggtgtgcctgctgaacaacttctaccccccgggaggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccctgcag agcggcaacagccaggagagcgtcaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacc ctgagcaaggccgactacgagaagcataaggtgtacgcctgcgaggtgacccaccagggcctgtccagccccgtga ccaagagcttcaacaggggcgagtgc
XX08_N30Q_DAPA		
配列番号 165	HCDR1 (組み合わせ)	GFTFQTHYIH
配列番号 151	HCDR2 (組み合わせ)	SIGGQGGMTLYADSVKG
配列番号 6	HCDR3 (組み合わせ)	ERGYVYYHMFDP
配列番号 7	HCDR1 (Kabat)	THYIH
配列番号 151	HCDR2 (Kabat)	SIGGQGGMTLYADSVKG
配列番号 6	HCDR3 (Kabat)	ERGYVYYHMFDP
配列番号 166	HCDR1 (Chothia)	GFTFQTH
配列番号 152	HCDR2 (Chothia)	GGQGGM
配列番号 6	HCDR3 (Chothia)	ERGYVYYHMFDP
配列番号 167	HCDR1 (IMGT)	GFTFQTHY
配列番号 153	HCDR2 (IMGT)	IGGQGGMT
配列番号 12	HCDR3 (IMGT)	ARERGYVYYHMFDP
配列番号 168	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFQTHYIHWVRQAPGKGLEWVSSI GGQGGMTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARER GYVYYHMFDPWGQGTLVTVSS

【０１１５】

【表２２】

配列番号 169	DNA VH	gaagtgcagctcctggagtcgggtggcggactggtgcagcctggcggatcactgcggctgtcatgtgccgcgagcgg gtttactttccagacccactacatccactgggtccgccaagctcccggaaagggactcgaatgggtgtcctccattggtg gacagggcggcatgacccttacgcggatagcgtgaaggggaggttcaccatctcccgcgacaacagcaagaacac cctgtacctccaaatgaactcgcttcgggccgaggacactgccgtgtactattgcgcaagagagcggggctacgtgtac taccacatgttcgacccatggggacagggaacgctggtcaccgtgtcctcc
配列番号 170	重鎖	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFQTHYIHWVRQAPGKGLEWVSSI GGQGGMTLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARER GYVYYHMFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号 171	DNA 重鎖	gaagtgcagctcctggagtcgggtggcggactggtgcagcctggcggatcactgcggctgtcatgtgccgcgagcgg gtttactttccagacccactacatccactgggtccgccaagctcccggaaagggactcgaatgggtgtcctccattggtg gacagggcggcatgacccttacgcggatagcgtgaaggggaggttcaccatctcccgcgacaacagcaagaacac cctgtacctccaaatgaactcgcttcgggccgaggacactgccgtgtactattgcgcaagagagcggggctacgtgtac taccacatgttcgacccatggggacagggaacgctggtcaccgtgtcctccgcctccactaagggcccgtcagtgttcc cgctggctccatcgtcgaagtccacctccggaggaaccgcagcactcggttgcctggtcaaggactacttccctgagc cagtgaccgtgtcgtggaacagcggagccctgacttccggcgtgcacacttttcccgcggtgctgcagtcctccggtct gtactccctttcgtccgtggtcaccgtgccgtcgtctagcctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaaccacaagc cgtccaacaccaaagtggataagcgggtggagccgaagtcctgcgataagacacacacgtgcccgccatgtccagc gcctgaattgcttggcggaccttccgtgttcctgttcccgcctaagcccaaggacacccttgatgattagccggactcccg aagtcacctgtgtggtggtggcagtgtcccacgaggaccccgaggtcaagtttaattggtacgtggacggcgtcgaagt gcacaacgccaagactaagccccgggaggaacagtacaacagcacctaccgggtcgtgtccgtgctgaccgtgctg caccaggactggctgaatgggaaagagtacaagtgcaaagtgtccaacaaggccttggccgctcctatcgaaaaaact atcagcaaggctaagggacagccgagggaaccccaagtctacaccctgcccccttcacgcgaagagatgaccaaga atcaagtgtcgctgacctgcctcgtcaagggattctacccctccgacattgcggtggagtgggagtccaacggccagcc cgagaacaactacaagactactccgcccgtgctggactccgacggcagcttcttcctgtattccaagctgaccgtggac aagtcccggtggcagcaaggaaacgtgttctcctgctcggtcatgcacgaagccctgcacaacactatacgcagaag tccctgtccttgagcccgggggaaa
配列番号 17	LCDR1 (組み合わせ)	RASQSITRNYLA
配列番号 18	LCDR2 (組み合わせ)	GASSRAT
配列番号 19	LCDR3 (組み合わせ)	QQHSMYPRT
配列番号 17	LCDR1 (Kabat)	RASQSITRNYLA
配列番号 18	LCDR2 (Kabat)	GASSRAT
配列番号 19	LCDR3 (Kabat)	QQHSMYPRT
配列番号 20	LCDR1 (Chothia)	SQSITRNY
配列番号 21	LCDR2 (Chothia)	GAS
配列番号 22	LCDR3 (Chothia)	HSMYPR
配列番号 23	LCDR1 (IMGT)	QSITRNY
配列番号 21	LCDR2 (IMGT)	GAS
配列番号 19	LCDR3 (IMGT)	QQHSMYPRT
配列番号 24	VL	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSITRNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGA SSRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHSMYPRTFGQGTK VEIK
配列番号 110	DNA VL	gacatcgtgctgactcagtcccctgcgactctgagcctgtcaccgggagaacgggccacccctctcttgccgcgcctccc aatccattactcggaactacctggcctggtatcagcagaagccaggacaggccccttaggcttctgatctacggggcca gctcaagagcaactggcatcccggctcgcttctccggttcgggaagcggcaccgacttcaccctgacaatttcgtcct cgaacccgaggatttcgccgtgtactactgccaacagcactccatgtaccccctggaccttttgggcagggaaccaaagt cgagatcaag
配列番号 26	軽鎖	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSITRNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGA SSRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHSMYPRTFGQGTK VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
配列番号 111	DNA 軽鎖	gacatcgtgctgactcagtcccctgcgactctgagcctgtcaccgggagaacgggccacccctctcttgccgcgcctccc aatccattactcggaactacctggcctggtatcagcagaagccaggacaggccccttaggcttctgatctacggggcca gctcaagagcaactggcatcccggctcgcttctccggttcgggaagcggcaccgacttcaccctgacaatttcgtcct cgaacccgaggatttcgccgtgtactactgccaacagcactccatgtaccccctggaccttttgggcagggaaccaaagt cgagatcaagcgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccccccagcgacgagcagctgaagagcggcaccg ccagcgtggtgtgcctgctgaacaacttctaccccccgggaggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccctgcag agcggcaacagccaggagagcgtcaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacc ctgagcaaggccgactacgagaagcataaggtgtacgcctgcgaggtgacccaccagggcctgtccagccccgtga ccaagagcttcaacaggggcgagtgc
XX09_LALA		
配列番号 28	HCDR1 (組み合わせ)	GFTFSSYWMN

【０１１６】

【表２３】

配列番号 29	HCDR2 (組み合わせ)	AISSDGSYTYYADSVKG
配列番号 30	HCDR3 (組み合わせ)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 31	HCDR1 (Kabat)	SYWMN
配列番号 29	HCDR2 (Kabat)	AISSDGSYTYYADSVKG
配列番号 30	HCDR3 (Kabat)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 32	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSY
配列番号 33	HCDR2 (Chothia)	SSDGSY
配列番号 30	HCDR3 (Chothia)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 34	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYW
配列番号 35	HCDR2 (IMGT)	ISSDGSYT
配列番号 36	HCDR3 (IMGT)	ARDRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 37	VH	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS AISSDGSYTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSS
配列番号 38	DNA VH	caggtgcaattgctggaaagcggcggtggcctggtgcagccgggtggcagcctgcgtctgagctgcgcggcgtccg gattcacctttttcttcttactggatgaactgggtgcgccaggccccgggcaaaggtctcgagtgggtttccgctatctcttc tgacggttcttacacctactatgcggatagcgtgaaaggccgctttaccatcagccgcgataattcgaaaaacaccctgt atctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgcgcgcgtgaccgttactctatgatctactctta cggtgctggtgctttcgattactggggccaaggcaccctggtgactgttagctca
配列番号 39	重鎖	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS AISSDGSYTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号 40	DNA 重鎖	caggtgcaattgctggaaagcggcggtggcctggtgcagccgggtggcagcctgcgtctgagctgcgcggcgtccg gattcacctttttcttcttactggatgaactgggtgcgccaggccccgggcaaaggtctcgagtgggtttccgctatctcttc tgacggttcttacacctactatgcggatagcgtgaaaggccgctttaccatcagccgcgataattcgaaaaacaccctgt atctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgcgcgcgtgaccgttactctatgatctactctta cggtgctggtgctttcgattactggggccaaggcaccctggtgactgttagctcagcctccaccaagggtccatcggtct tcccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccg aaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcag gactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatca caagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcc cagcacctgaagcagcgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccgga ccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggc gtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgggtggtcagcgtcctca ccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatc gagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggag atgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagag caatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaa gctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaacca ctacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa
配列番号 41	LCDR1 (組み合わせ)	RASQGISSYLA
配列番号 42	LCDR2 (組み合わせ)	TASTLQS
配列番号 172	LCDR3 (組み合わせ)	QQEWAKPRT
配列番号 41	LCDR1 (Kabat)	RASQGISSYLA
配列番号 42	LCDR2 (Kabat)	TASTLQS
配列番号 172	LCDR3 (Kabat)	QQEWAKPRT
配列番号 44	LCDR1 (Chothia)	SQGISSY
配列番号 45	LCDR2 (Chothia)	TAS
配列番号 173	LCDR3 (Chothia)	EWAKPR
配列番号 47	LCDR1 (IMGT)	QGISSY
配列番号 45	LCDR2 (IMGT)	TAS
配列番号 172	LCDR3 (IMGT)	QQEWAKPRT
配列番号 174	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQEWAKPRTFGQGTKV EIK
配列番号 175	DNA VL	gatatccagatgacccagagcccgagcagcctgagcgccagcgtgggcgatcgcgtgaccattacctgcagagcca gccagggtatttcttcttacctggcttggtaccagcagaaaccgggcaaagcgccgaaactattaatctacactgcttcta ctctgcaaagcggcgtgccgagccgctttagcggcagcggatccggcaccgatttcaccctgaccattagctctctgca accggaagactttgcgacctattattgccagcaggaatgggctaaaccgcgtacctttggccagggcacgaaagttgaa attaaa
配列番号 176	軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQEWAKPRTFGQGTKV EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC

【０１１７】

【表２４】

配列番号 177	DNA 軽鎖	gatatccagatgacccagagcccgagcagcctgagcgccagcgtgggcgatcgcgtgaccattacctgcagagcca gccagggtatttcttcttacctggcttggtaccagcagaaaccgggcaaagcgccgaaactattaatctacactgcttcta ctctgcaaagcggcgtgccgagccgctttagcggcagcggatccggcaccgatttcaccctgaccattagctctctgca accggaagactttgcgacctattattgccagcaggaatgggctaaaccgcgtacctttggccagggcacgaaagttgaa attaaacgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttccccccagcgacgagcagctgaagagcggcaccgccag cgtggtgtgcctgctgaacaacttctatccccgggaggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcg gcaacagccaggaaagcgtcaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgaccctga gcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaggtgacccaccagggcctgtccagccccgtgaccaa gagcttcaaccggggcgagtgt
XX11_LALA		
配列番号 28	HCDR1 (組み合わせ)	GFTFSSYWMN
配列番号 29	HCDR2 (組み合わせ)	AISSDGSYTYYADSVKG
配列番号 30	HCDR3 (組み合わせ)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 31	HCDR1 (Kabat)	SYWMN
配列番号 29	HCDR2 (Kabat)	AISSDGSYTYYADSVKG
配列番号 30	HCDR3 (Kabat)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 32	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSY
配列番号 33	HCDR2 (Chothia)	SSDGSY
配列番号 30	HCDR3 (Chothia)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 34	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYW
配列番号 35	HCDR2 (IMGT)	ISSDGSYT
配列番号 36	HCDR3 (IMGT)	ARDRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 37	VH	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS AISSDGSYTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSS
配列番号 38	DNA VH	caggtgcaattgctggaaagcggcggtggcctggtgcagccgggtggcagcctgcgtctgagctgcgcggcgtccg gattcacctttcttcttactggatgaactgggtgcgccaggccccgggcaaaggtctcgagtgggtttccgctatctcttc tgacggttcttacacctactatgcggatagcgtgaaaggccgctttaccatcagccgcgataattcgaaaaacaccctgt atctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgcgcgcgtgaccgttactctatgatctactctta cggtgctggtgctttcgattactggggccaaggcaccctggtgactgttagctca
配列番号 39	重鎖	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS AISSDGSYTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号 40	DNA 重鎖	caggtgcaattgctggaaagcggcggtggcctggtgcagccgggtggcagcctgcgtctgagctgcgcggcgtccg gattcacctttcttcttactggatgaactgggtgcgccaggccccgggcaaaggtctcgagtgggtttccgctatctcttc tgacggttcttacacctactatgcggatagcgtgaaaggccgctttaccatcagccgcgataattcgaaaaacaccctgt atctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgcgcgcgtgaccgttactctatgatctactctta cggtgctggtgctttcgattactggggccaaggcaccctggtgactgttagctcagcctccaccaagggtccatcggtct tcccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccg aaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcag gactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatca caagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcc cagcacctgaagcagcgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccgga ccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggc gtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgggtggtcagcgtcctca ccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccatc gagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggag atgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagag caatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaa gctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaacca ctacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa

【０１１８】

【表２５】

配列番号 41	LCDR1 (組み合わせ)	RASQGISSYLA
配列番号 42	LCDR2 (組み合わせ)	TASTLQS
配列番号 178	LCDR3 (組み合わせ)	QQSWTRPRT
配列番号 41	LCDR1 (Kabat)	RASQGISSYLA
配列番号 42	LCDR2 (Kabat)	TASTLQS
配列番号 178	LCDR3 (Kabat)	QQSWTRPRT
配列番号 44	LCDR1 (Chothia)	SQGISSY
配列番号 45	LCDR2 (Chothia)	TAS
配列番号 179	LCDR3 (Chothia)	SWTRPR
配列番号 47	LCDR1 (IMGT)	QGISSY
配列番号 45	LCDR2 (IMGT)	TAS
配列番号 178	LCDR3 (IMGT)	QQSWTRPRT
配列番号 180	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSWTRPRTFGQGTKV EIK
配列番号 181	DNA VL	gatatccagatgacccagagcccgagcagcctgagcgccagcgtgggcgatcgcgtgaccattacctgcagagcca gccagggtatttcttcttacctggcttggtaccagcagaaaccgggcaaagcgccgaaactattaatctacactgcttcta ctctgcaaagcggcgtgccgagccgctttagcggcagcggatccggcaccgatttcaccctgaccattagctctctgca accggaagactttgcgacctattattgccagcagtcttggactcgtccgcgtaccttttggccagggcacgaaagttgaaa ttaaa
配列番号 182	軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSWTRPRTFGQGTKV EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
配列番号 183	DNA 軽鎖	Gatatccagatgacccagagcccgagcagcctgagcgccagcgtgggcgatcgcgtgaccattacctgcagagcca gccagggtatttcttcttacctggcttggtaccagcagaaaccgggcaaagcgccgaaactattaatctacactgcttcta ctctgcaaagcggcgtgccgagccgctttagcggcagcggatccggcaccgatttcaccctgaccattagctctctgca accggaagactttgcgacctattattgccagcagtcttggactcgtccgcgtaccttttggccagggcacgaaagttgaaa ttaaacgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccccccagcgacgagcagctgaagagcggcaccgccagc gtggtgtgcctgctgaacaacttctacccccgggaggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcg gcaacagccaggaaagcgtcaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgaccctga gcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaggtgacccaccagggcctgtccagccccgtgaccaa gagcttcaaccggggcgagtgt
XX12_LALA		
配列番号 28	HCDR1 (組み合わせ)	GFTFSSYWMN
配列番号 29	HCDR2 (組み合わせ)	AISSDGSYTYYADSVKG
配列番号 30	HCDR3 (組み合わせ)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 31	HCDR1 (Kabat)	SYWMN
配列番号 29	HCDR2 (Kabat)	AISSDGSYTYYADSVKG
配列番号 30	HCDR3 (Kabat)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 32	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSY
配列番号 33	HCDR2 (Chothia)	SSDGSY
配列番号 30	HCDR3 (Chothia)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 34	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYW
配列番号 35	HCDR2 (IMGT)	ISSDGSYT
配列番号 36	HCDR3 (IMGT)	ARDRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 37	VH	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS AISSDGSYTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSS
配列番号 38	DNA VH	caggtgcaattgctggaaagcggcggtggcctggtgcagccgggtggcagcctgcgtctgagctgcgcggcgtccg gattcacctttttcttcttactggatgaactgggtgccgcaggccccgggcaaaggtctcgagtgggtttccgctatctcttc tgacggttcttacacctactatgcggatagcgtgaaaggccgctttaccatcagccgcgataattcgaaaaacaccctgt atctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgcgcgcgtgaccgttactctatgatctactctta cggtgctggtgctttcgattactggggccaaggcaccctggtgactgttagctca
配列番号 39	重鎖	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS AISSDGSYTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【０１１９】

【表２６】

配列番号 40	DNA 重鎖	caggtgcaattgctggaaagcggcggtggcctggtgcagccgggtggcagcctgcgtctgagctgcgcggcgtccg gattcacctttttcttcttactggatgaactgggtgcgccaggccccgggcaaaggtctcgagtgggtttccgctatctcttc tgacggttcttacacctactatgcggatagcgtgaaaggccgctttaccatcagccgcgataattcgaaaaacaccctgt atctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgcgcgcgtgaccgttactctatgatctactctta cggtgctggtgctttcgattactggggccaaggcaccctggtgactgttagctcagcctccaccaagggtccatcggtct tccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccg aaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcag gactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatca caagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcc cagcacctgaagcagcgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccgga ccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggc gtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgggtggtcagcgtcctca ccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccatc gagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgccccatcccgggaggag atgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagag caatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaa gctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaacca ctacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa
配列番号 41	LCDR1 (組み合わせ)	RASQGISSYLA
配列番号 42	LCDR2 (組み合わせ)	TASTLQS
配列番号 184	LCDR3 (組み合わせ)	QQIWMAPRT
配列番号 41	LCDR1 (Kabat)	RASQGISSYLA
配列番号 42	LCDR2 (Kabat)	TASTLQS
配列番号 184	LCDR3 (Kabat)	QQIWMAPRT
配列番号 44	LCDR1 (Chothia)	SQGISSY
配列番号 45	LCDR2 (Chothia)	TAS
配列番号 185	LCDR3 (Chothia)	IWMAPR
配列番号 47	LCDR1 (IMGT)	QGISSY
配列番号 45	LCDR2 (IMGT)	TAS
配列番号 184	LCDR3 (IMGT)	QQIWMAPRT
配列番号 186	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQIWMAPRTFGQGTKV EIK
配列番号 187	DNA VL	gatatccagatgacccagagcccgagcagcctgagcgccagcgtgggcgatcgcgtgaccattacctgcagagcca gccagggtatttcttcttacctggcttggtaccagcagaaaccgggcaaagcgccgaaactattaatctacactgcttcta ctctgcaaagcggcgtgccgagccgctttagcggcagcggatccggcaccgatttcaccctgaccattagctctctgca accggaagactttgcgacctattattgccagcagatctggatggctccgcgtacctttggccagggcacgaaagttgaa attaaa
配列番号 188	軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQIWMAPRTFGQGTKV EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
配列番号 189	DNA 軽鎖	gatatccagatgacccagagcccgagcagcctgagcgccagcgtgggcgatcgcgtgaccattacctgcagagcca gccagggtatttcttcttacctggcttggtaccagcagaaaccgggcaaagcgccgaaactattaatctacactgcttcta ctctgcaaagcggcgtgccgagccgctttagcggcagcggatccggcaccgatttcaccctgaccattagctctctgca accggaagactttgcgacctattattgccagcagatctggatggctccgcgtacctttggccagggcacgaaagttgaa attaaacgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccccccagcgacgagcagctgaagagcggcaccgccag cgtggtgtgcctgctgaacaacttctacccccgggaggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcg gcaacagccaggaaagcgtcaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgaccctga gcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaggtgacccaccagggcctgtccagccccgtgaccaa gagcttcaaccggggcgagtgt

【０１２０】

【表２７】

XX13_LALA		
配列番号 28	HCDR1 (組み合わせ)	GFTFSSYWMN
配列番号 190	HCDR2 (組み合わせ)	AISSKGSYTYYADSVKG
配列番号 30	HCDR3 (組み合わせ)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 31	HCDR1 (Kabat)	SYWMN
配列番号 190	HCDR2 (Kabat)	AISSKGSYTYYADSVKG
配列番号 30	HCDR3 (Kabat)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 32	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSY
配列番号 191	HCDR2 (Chothia)	SSKGSY
配列番号 30	HCDR3 (Chothia)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 34	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYW
配列番号 192	HCDR2 (IMGT)	ISSKGSYT
配列番号 36	HCDR3 (IMGT)	ARDRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 193	VH	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS AISSKGSYTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSS
配列番号 194	DNA VH	caagttcagctccttgagtctgggggggggcctggtgcaacctgggggctctctgcggctttcatgtgcggcctcagggtt cactttcagctcatactggatgaattgggtacgccaagctccaggcaaaggactcgaatgggtaagcgctatatccagc aaagggagctatacctattacgcggattccgttaagggcaggttcactatatcccgcgacaactccaaaaatactttgtat ctgcaaatgaattccctccgagccgaagataccgcagtatattactgtgcgagggacaggtactccatgatttacagcta cggtgccggtgctttcgattattggggacaggggacacttgtgaccgtcagttct
配列番号 195	重鎖	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS AISSKGSYTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号 196	DNA 重鎖	caagttcagctccttgagtctgggggggggcctggtgcaacctgggggctctctgcggctttcatgtgcggcctcagggtt cactttcagctcatactggatgaattgggtacgccaagctccaggcaaaggactcgaatgggtaagcgctatatccagc aaagggagctatacctattacgcggattccgttaagggcaggttcactatatcccgcgacaactccaaaaatactttgtat ctgcaaatgaattccctccgagccgaagataccgcagtatattactgtgcgagggacaggtactccatgatttacagcta cggtgccggtgctttcgattattggggacaggggacacttgtgaccgtcagttctgcaagtaccaaagggccgtctgtttt cccattggctccctcatccaagagcacgagtggaggcaccgccgcgctgggatgccttgtgaaagactatttcccgga gcccgtgaccgttagctggaacagcggcgctcttaccagtggcgttcacacattcccagctgttttgcagtcatccgggc tctactctctctcatccgtggtcaccgtgccgtctagttctttgggcacccagacctacatctgtaacgtaaatcacaaacct agtaatactaaggtggacaagcgagttgaaccgaagagctgtgataagacacatacttgtccaccatgtccggcacccg aggcagcgggggggcccagtgtttttctcttcccacccaagcccaaagacacattgatgatctcacgaaccccagaggt aacttgtgtcgtggtagatgtaagccatgaggaccccgaagttaagttcaattggtatgttgacggtgtagaggtgcacaa tgccaaaactaaaccccgggaggagcaatacaactcaacttacagagtcgtatccgtgctgaccgttttgcaccaggatt ggttgaatggtaaggaatacaaatgtaaagtgagcaataaagctctcccagcgcccatcgagaagaccattagcaaag ccaagggtcaacccagggaaccccaggtatatacgctgccaccctcaagggaagagatgacaaagaatcaagtgtca ctgacgtgtcttgtcaagggtttctatcctagcgacattgcggtggaatgggagtcaaatgggcaacccgagaacaacta caagactactcctcccgtcctggacagcgacggctccttcttcctgtatagtaaactgaccgtcgataaaagtaggtggc agcaggggaatgtctttagttgctctgtcatgcatgaggcgctccataaccactacacccaaaaatctttgagcttgagcc ctgggaaa
配列番号 41	LCDR1 (組み合わせ)	RASQGISSYLA
配列番号 42	LCDR2 (組み合わせ)	TASTLQS
配列番号 134	LCDR3 (組み合わせ)	QQTWRKPRT
配列番号 41	LCDR1 (Kabat)	RASQGISSYLA
配列番号 42	LCDR2 (Kabat)	TASTLQS
配列番号 134	LCDR3 (Kabat)	QQTWRKPRT

【０１２１】

【表２８】

配列番号 44	LCDR1 (Chothia)	SQGISSY
配列番号 45	LCDR2 (Chothia)	TAS
配列番号 135	LCDR3 (Chothia)	TWRKPR
配列番号 47	LCDR1 (IMGT)	QGISSY
配列番号 45	LCDR2 (IMGT)	TAS
配列番号 134	LCDR3 (IMGT)	QQTWRKPRT
配列番号 136	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTWRKPRTFGQGTKV EIK
配列番号 197	DNA VL	gacattcaaatgacacaaagtccgtccagtcttagtgcttctgtgggcgatagggtcaccatcacttgtcgggcgtctcag gggatcagctcttacttggcatggtatcaacaaaagccaggaaaagcacctaaattgcttatttatacagcgtccaccctc cagtcaggagtgcctagtaggttctcaggctctgggtccggtactgacttcacgctgactatatcaagcttgcaaccccga agattttgcaacatactactgccaacagacatggaggaagccaagaactttcggtcagggaacgaaagttgagataaag
配列番号 138	軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTWRKPRTFGQGTKV EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
配列番号 198	DNA 軽鎖	gacattcaaatgacacaaagtccgtccagtcttagtgcttctgtgggcgatagggtcaccatcacttgtcgggcgtctcag gggatcagctcttacttggcatggtatcaacaaaagccaggaaaagcacctaaattgcttatttatacagcgtccaccctc cagtcaggagtgcctagtaggttctcaggctctgggtccggtactgacttcacgctgactatatcaagcttgcaacccga agattttgcaacatactactgccaacagacatggaggaagccaagaactttcggtcagggaacgaaagttgagataaag cgcactgtcgcagcaccttccgtgttcattttcccgccttccgacgagcagcttaaatcagggaccgcgagtgttgtttgct tgcttaataacttttacccacgggaagccaaagttcagtggaaggtggacaatgcactccaaagcgggaatagtcagga gtcagttactgagcaagatagtaaagactctactactctttgagttcaaccttgacccctctcaaaagcggactacgagaa gcataaagtgtacgcctgcgaggtgacgcatcaagggtttgtcttccccggttacgaagtcctttaataggggggaatgt
XX14_LALA		
配列番号 28	HCDR1 (組み合わせ)	GFTFSSYWMN
配列番号 190	HCDR2 (組み合わせ)	AISSKGSYTYYADSVKG
配列番号 30	HCDR3 (組み合わせ)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 31	HCDR1 (Kabat)	SYWMN
配列番号 190	HCDR2 (Kabat)	AISSKGSYTYYADSVKG
配列番号 30	HCDR3 (Kabat)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 32	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSY
配列番号 191	HCDR2 (Chothia)	SSKGSY
配列番号 30	HCDR3 (Chothia)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 34	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYW
配列番号 192	HCDR2 (IMGT)	ISSKGSYT
配列番号 36	HCDR3 (IMGT)	ARDRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 193	VH	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS AISSKGSYTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSS
配列番号 194	DNA VH	caagttcagctccttgagtctgggggggggcctggtgcaacctgggggctctctgcggctttcatgtgcggcctcagggtt cactttcagctcatactggatgaattgggtacgccaagctccaggcaaaggactcgaatgggtaagcgctatatccagc aaagggagctataccattacgcggattccgttaagggcaggttcactatatcccgcgacaactccaaaaatactttgtat ctgcaaatgaattccctccgagccgaagatacccgcagtatattactgtgcgagggacaggtactccatgatttacagcta cggtgccggtgctttcgattattggggacaggggacacttgtgaccgtcagttct
配列番号 195	重鎖	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS AISSKGSYTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号 196	DNA 重鎖	caagttcagctccttgagtctgggggggggcctggtgcaacctgggggctctctgcggctttcatgtgcggcctcagggtt cactttcagctcatactggatgaattgggtacgccaagctccaggcaaaggactcgaatgggtaagcgctatatccagc aaagggagctatacctattacgcggattccgttaagggcaggttcactatatcccgcgacaactccaaaaatactttgtat ctgcaaatgaattccctccgagccgaagatacccgcagtatattactgtgcgagggacaggtactccatgatttacagcta cggtgccggtgctttcgattattggggacaggggacacttgtgaccgtcagttctgcaagtaccaaagggccgtctgtttt cccattggctccctcatccaagagcacgagtggaggcaccgccgcgctgggatgccttgtgaaagactatttcccgga gcccgtgaccgttagctggaacagcggcgctcttaccagtggcgttcacacattcccagctgttttgcagtcatccgggc tctactctctctcatccgtggtcaccgtgccgtctagttctttgggcacccagacctacatctgtaacgtaaatcacaaacct agtaatactaaggtggacaagcgagttgaaccgaagagctgtgataagacacatacttgtccaccatgtccggcacccg aggcagcgggggggcccagtgtttttctcttcccacccaagcccaaagacacattgatgatctcacgaaccccagaggt aacttgtgtcgtggtagatgtaagccatgaggaccccgaagttaagttcaattggtatgttgacggtgtagaggtgcacaa tgccaaaactaaaccccgggaggagcaatacaactcaacttacagagtcgtatccgtgctgaccgttttgcaccaggatt ggttgaatggtaaggaatacaaatgtaaagtgagcaataaagctctcccagcgcccatcgagaagaccattagcaaag ccaagggtcaacccagggaaccccaggtatatacgctgccaccctcaagggaagagatgacaaagaatcaagtgtca ctgacgtgtcttgtcaagggtttctatcctagcgacattgcggtggaatgggagtcaaatgggcaacccgagaacaacta caagactactcctcccgtcctggacagcgacggctccttcttcctgtatagtaaactgaccgtcgataaaagtaggtggc agcaggggaatgtctttagttgctctgtcatgcatgaggcgctccataaccactacacccaaaaatctttgagcttgagcc ctgggaaa

【０１２２】

【表２９】

配列番号 41	LCDR1 (組み合わせ)	RASQGISSYLA
配列番号 42	LCDR2 (組み合わせ)	TASTLQS
配列番号 172	LCDR3 (組み合わせ)	QQEWAKPRT
配列番号 41	LCDR1 (Kabat)	RASQGISSYLA
配列番号 42	LCDR2 (Kabat)	TASTLQS
配列番号 172	LCDR3 (Kabat)	QQEWAKPRT
配列番号 44	LCDR1 (Chothia)	SQGISSY
配列番号 45	LCDR2 (Chothia)	TAS
配列番号 173	LCDR3 (Chothia)	EWAKPR
配列番号 47	LCDR1 (IMGT)	QGISSY
配列番号 45	LCDR2 (IMGT)	TAS
配列番号 172	LCDR3 (IMGT)	QQEWAKPRT
配列番号 174	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQEWAKPRTFGQGTKV EIK
配列番号 199	DNA VL	gatatacagatgacgcaaagtccctctagtctttctgcaagtgtcggggacagagttaccattacctgcagagcgtcaca aggcatctctagttatctcgcgtggtaccaacagaagccaggtaaagcacctaaactgttgatttacacggcatcaacatt gcagtcaggtgtcccctcccgatttagtggcagtggtagcggtacagattttactcttaccatttcatctcttcagccagaa gattttgctacgtactactgtcaacaagaatgggctaaaccacgaaccttggacagggtacgaaggtcgaaataaaa
配列番号 176	軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQEWAKPRTFGQGTKV EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
配列番号 200	DNA 軽鎖	gatatacagatgacgcaaagtccctctagtctttctgcaagtgtcggggacagagttaccattacctgcagagcgtcaca aggcatctctagttatctcgcgtggtaccaacagaagccaggtaaagcacctaaactgttgatttacacggcatcaacatt gcagtcaggtgtcccctcccgatttagtggcagtggtagcggtacagattttactcttaccatttcatctcttcagccagaa gattttgctacgtactactgtcaacaagaatgggctaaaccacgaaccttggacagggtacgaaggtcgaaataaaac ggaccgttgccgcccctccgtcttcatcttcccccgtctgacgagcagctcaaatccggcacagcttctgtagtctgct tgctgaataacttctacccaagagaagccaaagttcagtggaaggtcgataatgcattgcaatctggtaatagtcaggaat ctgtgactgagcaggatagcaaagactcaacttacagcctctcttcaaccttgacgttgtccaaagcggattatgagaaa cacaaggtgtacgcttgcgaggtgacgcatcaagggcttagttccccggtaaccaaatctttcaaccgaggtgaatgc
XX15_LALA		
配列番号 28	HCDR1 (組み合わせ)	GFTFSSYWMN
配列番号 119	HCDR2 (組み合わせ)	VIESKGNYIFYADSVKG
配列番号 30	HCDR3 (組み合わせ)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 31	HCDR1 (Kabat)	SYWMN
配列番号 119	HCDR2 (Kabat)	VIESKGNYIFYADSVKG
配列番号 30	HCDR3 (Kabat)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 32	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSY
配列番号 120	HCDR2 (Chothia)	ESKGNY
配列番号 30	HCDR3 (Chothia)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 34	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYW
配列番号 121	HCDR2 (IMGT)	IESKGNYI
配列番号 36	HCDR3 (IMGT)	ARDRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 201	VH	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS VIESKGNYIFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSS
配列番号 202	DNA VH	caagttcaattgctggaaagcggaggtggacttgtccaacctggagggtcactccgactgtcttgcgctgcatcaggatt caccttagtagctattggatgaactgggtccggcaggctcctgggaaagggcttgagtgggtaagtgtcattgaatcaa agggcaactacatcttttatgctgattctgtaaagggtaggttcaccatctccagggacaattcaaaaaatactttgtatctg cagatgaactctctcagggcagaagacacggccgtttattactgcgcccgcgatcgatacagcatgatatactcctacg gcgcaggagcttttgactactggggtcaaggcacacttgttactgtcagtagc
配列番号 203	重鎖	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS VIESKGNYIFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【０１２３】

【表３０】

配列番号 204	DNA 重鎖	caagttcaattgctggaaagcggaggtggacttgtccaacctggagggtcactccgactgtcttgcgctgcatcaggatt caccttagtagctattggatgaactgggtccggcaggctcctgggaaagggcttgagtgggtaagtgtcattgaatcaa agggcaactacatcttttatgctgattctgtaaagggtaggttcaccatctccagggacaattcaaaaaatactttgtatctg cagatgaactctctcagggcagaagacacggccgtttattactgcgcccgcgatcgatacagcatgatatactcctacg gcgcaggagcttttgactactggggtcaaggcacacttgttactgtcagtagcgcctcaacgaaaggaccgtccgtgttt cctcttgctcctagctccaaatccacctcaggtggaacggccgccctggggtgcctggtaaaggactatttcccagagc cagttactgtgtcttggaattctggtgcattgacaagtggcgtacacactttcccgcggtcctccaatctagtggtctgtac tcactgtcctccgttgtgactgtcccaagtagctcacttggcacacagacttacatctgtaatgttaatcataagccgtcaaa cacgaaggtggataagagggtagaacctaagtcatgtgacaaaacgcatacttgccccccctgccctgcgccggaag ccgctggcggaccctccgtattcttgttccctccaaagccaaaggacactctgatgattagccggacaccggaggtcac ttgtgttgtagttgacgtcagccatgaggatcctgaggtgaaatttaattggtacgtggacggggttgaagtccacaatgct aaaactaaacctagggaagagcaatataatagtacatacagggttgtcagtgtgctgaccgttctccatcaggactggct gaacggcaaggaatacaagtgcaaggtcagcaacaaggccttgccggcccccatcgagaagacgatctccaaagcc aaggggcaaccccgagaaccgcaggtatacacgctccccctagtagagaagagatgacaaagaatcaagtttccttg acgtgccttgtgaaaggcttctaccctagtgacatcgcagtcgaatgggagagcaacgggcagccggagaataactat aaaacaacccccccccgtgcttgactcagacgggtcatttttctgtatagcaaattgactgttgataaatcacggtggcaac aaggaaacgtgtttagttgcagcgtaatgcacgaagctctccacaatcactatactcaaaagtcactgtcactctcccctg gcaag	10
配列番号 41	LCDR1 (組み合わせ)	RASQGISSYLA	
配列番号 42	LCDR2 (組み合わせ)	TASTLQS	
配列番号 126	LCDR3 (組み合わせ)	QQEWVKPRT	
配列番号 41	LCDR1 (Kabat)	RASQGISSYLA	
配列番号 42	LCDR2 (Kabat)	TASTLQS	
配列番号 126	LCDR3 (Kabat)	QQEWVKPRT	
配列番号 44	LCDR1 (Chothia)	SQGISSY	
配列番号 45	LCDR2 (Chothia)	TAS	
配列番号 127	LCDR3 (Chothia)	EWVKPR	
配列番号 47	LCDR1 (IMGT)	QGISSY	
配列番号 45	LCDR2 (IMGT)	TAS	
配列番号 126	LCDR3 (IMGT)	QQEWVKPRT	20
配列番号 128	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQEWVKPRTFGQGTKV EIK	
配列番号 205	DNA VL	gacatacaaatgacgcaatctccgagtagcttgtcagcgtccgtaggcgaccgagtaacgattacgtgtagagcgagc cagggaatttcatcttatttggcttggtatcagcaaaagccgggaaaagcacccaaactcctcatttatactgccagcacg ttgcaaagcggcgttccgagtcggttctctggatcagggtccgggacggacttcaccttgacgatttcatctttgcaacct gaagattttgcaacatactactgtcaacaggagtgggtgaagccaaggaccttcggacaaggcacgaaggtcgaaatc aag	
配列番号 130	軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQEWVKPRTFGQGTKV EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC	
配列番号 206	DNA 軽鎖	gacatacaaatgacgcaatctccgagtagcttgtcagcgtccgtaggcgaccgagtaacgattacgtgtagagcgagc cagggaatttcatcttatttggcttggtatcagcaaaagccgggaaaagcacccaaactcctcatttatactgccagcacg ttgcaaagcggcgttccgagtcggttctctggatcagggtccgggacggacttcaccttgacgatttcatctttgcaacct gaagattttgcaacatactactgtcaacaggagtgggtgaagccaaggaccttcggacaaggcacgaaggtcgaaatc aagcgaaccgtggcagctccgtccgtgtttatttttccgccttccgacgaacaacttaaaagtggaacagcctctgtcgtc tgtctccttaacaacttctaccccagggaagctaaagtacagtggaaggtagataacgctctgcaaagtggtaattctcag gagagcgtcacggaacaggactccaaagactccacctattctctgagctctacactgacgctcagcaaggcagactac gaaaagcacaaagtatatgcgtgtgaggtgacgcatcaaggccttagcagtccagttacaaaaagttttaacaggggag aatgc	30

【０１２４】

40

50

【表３１】

XX15_DAPA		
配列番号 28	HCDR1 (組み合わせ)	GFTFSSYWMN
配列番号 119	HCDR2 (組み合わせ)	VIESKGNYIFYADSVKG
配列番号 30	HCDR3 (組み合わせ)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 31	HCDR1 (Kabat)	SYWMN
配列番号 119	HCDR2 (Kabat)	VIESKGNYIFYADSVKG
配列番号 30	HCDR3 (Kabat)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 32	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSY
配列番号 120	HCDR2 (Chothia)	ESKGNY
配列番号 30	HCDR3 (Chothia)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 34	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYW
配列番号 121	HCDR2 (IMGT)	IESKGNYI
配列番号 36	HCDR3 (IMGT)	ARDRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 122	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS VIESKGNYIFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSS
配列番号 207	DNA VH	gaagtgcagctgctggaatccggcggaggtctggtccagcctggaggttccctgcgcctgtcatgcgcagcctccgga ttcacctttcgtcgtactggatgaactgggtcagacaggctcctggaaagggcctggaatgggtgtctgtgattgaatcc aaggggaactacatcttctacgcggacagcgtgaagggccggttcactatcagcagagacaacagcaagaacaccct gtacctccaaatgaactcgctgagggccgaagatactgccgtgtactactgtgcccgcgatcgctactcgatgatctaca gctatggtgccggagcgttcgattactggggacagggaaccctcgtgaccgtcagctcc
配列番号 208	重鎖	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS VIESKGNYIFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号 209	DNA 重鎖	gaagtgcagctgctggaatccggcggaggtctggtccagcctggaggttccctgcgcctgtcatgcgcagcctccgga ttcacctttcgtcgtactggatgaactgggtcagacaggctcctggaaagggcctggaatgggtgtctgtgattgaatcc aaggggaactacatcttctacgcggacagcgtgaagggccggttcactatcagcagagacaacagcaagaacaccct gtacctccaaatgaactcgctgagggccgaagatactgccgtgtactactgtgcccgcgatcgctactcgatgatctaca gctatggtgccggagcgttcgattactggggacagggaaccctcgtgaccgtcagctccgcctcaaccaagggcccgt cagtgttcccgctggctccatcgtcgaagtccacctccggaggaaccgcagcactcggttgcctggtcaaggactactt ccctgagccagtgaccgtgtcgtggaacagcggagccctgacttccggcgtgcacacttttcccgcggtgctgcagtc ctccggtctgtactccctttcgtccgtggtcaccgtgccgtcgtctagcctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaa ccacaagccgtccaacaccaaagtggataagcgggtggagccgaagtcctgcgataagacacacgtgcccgcca tgtccagcgcctgaattgcttggcggaccttccgtgttcctgttcccgcctaagcccaaggacaccttgatgattagccgg actcccgaagtcacctgtgtggtggtggcagtgtcccacgaggaccccgaggtcaagtttaattggtacgtggacggc gtcgaagtgcacaacgccaagactaagccccgggaggaacagtacaacagcacctaccgggtcgtgtccgtgctga ccgtgctgcaccaggactggctgaatgggaaagagtacaagtgcaaagtgtccaacaaggccttggccgctcctatcg aaaaaactatcagcaaggctaagggacagccgaggggaaccccaagtctacaccctgcccccttcacgcgaagagatg accaagaatcaagtgtcgctgacctgcctcgtcaagggattctacccctccgacattgcggtggagtgggagtccaacg gccagcccgagaacaactacaagactactccgcccgtgctggactccgacggcagcttcttcctgtattccaagctgac cgtggacaagtcccggtggcagcaaggaaacgtgttctcctgctcggtcatgcacgaagccctgcacaaccactatac gcagaagtccctgtccttgagcccggggaaa

【０１２５】

【表３２】

配列番号 41	LCDR1 (組み合わせ)	RASQGISSYLA
配列番号 42	LCDR2 (組み合わせ)	TASTLQS
配列番号 126	LCDR3 (組み合わせ)	QQEWVKPRT
配列番号 41	LCDR1 (Kabat)	RASQGISSYLA
配列番号 42	LCDR2 (Kabat)	TASTLQS
配列番号 126	LCDR3 (Kabat)	QQEWVKPRT
配列番号 44	LCDR1 (Chothia)	SQGISSY
配列番号 45	LCDR2 (Chothia)	TAS
配列番号 127	LCDR3 (Chothia)	EWVKPR
配列番号 47	LCDR1 (IMGT)	QGISSY
配列番号 45	LCDR2 (IMGT)	TAS
配列番号 126	LCDR3 (IMGT)	QQEWVKPRT
配列番号 128	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQEWVKPRTFGQGTKV EIK
配列番号 210	DNA VL	gacatccagatgacccagtctccgtcctccctgtccgcatcagtgggggacagagtgaccatcacttgtcgggcctccc aaggcatctcgtcatacctggcctggtatcagcagaaacccggaaaggctccaaagctgctcatctacaccgcctcgac tctgcaatccggagtgccttcccgcttctccggatccggttcgggaaccgacttcaccctcaccattagcagccttcagc cggaagatttcgcgacctactactgccagcaagaatgggtgaagcccaggacatttggccagggcactaaggtcgag attaag
配列番号 130	軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQEWVKPRTFGQGTKV EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
配列番号 211	DNA 軽鎖	gacatccagatgacccagtctccgtcctccctgtccgcatcagtgggggacagagtgaccatcacttgtcgggcctccc aaggcatctcgtcatacctggcctggtatcagcagaaacccggaaaggctccaaagctgctcatctacaccgcctcgac tctgcaatccggagtgccttcccgcttctccggatccggttcgggaaccgacttcaccctcaccattagcagccttcagc cggaagatttcgcgacctactactgccagcaagaatgggtgaagcccaggacatttggccagggcactaaggtcgag attaagcgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccccccagcgacgagcagctgaagagcggcaccgccag cgtggtgtgcctgctgaacaacttctacccccgggaggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcg gcaacagccaggagagcgtcaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgaccctga gcaaggccgactacgagaagcataaggtgtacgcctgcgaggtgacccaccagggcctgtccagccccgtgaccaa gagcttcaacaggggcgagtgc
XX16_LALA		
配列番号 28	HCDR1 (組み合わせ)	GFTFSSYWMN
配列番号 119	HCDR2 (組み合わせ)	VIESKGNYIFYADSVKG
配列番号 30	HCDR3 (組み合わせ)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 31	HCDR1 (Kabat)	SYWMN
配列番号 119	HCDR2 (Kabat)	VIESKGNYIFYADSVKG
配列番号 30	HCDR3 (Kabat)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 32	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSY
配列番号 120	HCDR2 (Chothia)	ESKGNY
配列番号 30	HCDR3 (Chothia)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 34	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYW
配列番号 121	HCDR2 (IMGT)	IESKGNYI
配列番号 36	HCDR3 (IMGT)	ARDRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 201	VH	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS VIESKGNYIFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSS
配列番号 202	DNA VH	caagttcaattgctggaaagcggaggtggacttgtccaacctggagggtcactccgactgtcttgcgctgcatcaggatt caccctttagtagctattggatgaactgggtccggcaggctcctgggaaagggcttgagtgggtaagtgtcattgaatcaa agggcaactacatctttttatgctgattctgtaaagggtaggttcaccatctccagggacaattcaaaaaatactttgtatctg cagatgaactctctcagggcagaagacacggccgtttattactgcgcccgcgatcgatacagcatgatatactcctacg gcgcaggagcttttgactactggggtcaaggcacacttgttactgtcagtagc
配列番号 203	重鎖	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS VIESKGNYIFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【０１２６】

【表３３】

配列番号 204	DNA 重鎖	caagttcaattgctggaaagcggaggtggacttgtccaacctggagggtcactccgactgtcttgcgctgcatcaggatt caccttttagtagctattggatgaactgggtccggcaggctcctgggaaagggcttgagtgggtaagtgtcattgaatcaa agggcaactacatcttttatgctgattctgtaaagggtaggttcaccatctccagggacaattcaaaaaatactttgtatctg cagatgaactctctcagggcagaagacacggccgtttattactgcgcccgcgatcgatacagcatgatatactcctacg gcgcaggagcttttgactactggggtcaaggcacacttgttactgtcagtagcgcctcaacgaaaggaccgtccgtgttt cctcttgctcctagctccaaatccacctcaggtggaacggccgccctggggtgcctggtaaaggactatttcccagagc cagttactgtgtcttggaattctggtgcattgacaagtggcgtacacacttttcccgcggtcctccaatctagtggtctgtac tcactgtcctccgttgtgactgtcccaagtagctcacttggcacacagacttacatctgtaatgttaatcataagccgtcaaa cacgaaggtggataagagggtagaacctaagtcatgtgacaaaacgcatacttgccccccctgccctgcgccggaag ccgctggcggaccctccgtattcttgttccctccaaagccaaaggacactctgatgattagccggacaccggaggtcac ttgtgttgtagttgacgtcagccatgaggatcctgaggtgaaatttaattggtacgtggacggggttgaagtccacaatgct aaaactaaacctagggaagagcaatataatagtacatacagggttgtcagtgtgctgaccgttctccatcaggactggct gaacggcaaggaatacaagtgcaaggtcagcaacaaggccttgccggcccccatcgagaagacgatctccaaagcc aaggggcaaccccgagaaccgcaggtatacacgctccccccctagtagagaagagatgacaaagaatcaagtttccttg acgtgccttgtgaaaggcttctaccctagtgacatcgcagtcgaatgggagagcaacgggcagccggagaataactat aaaacaaccccccccgtgcttgactcagacgggtcatttttttctgtatagcaaattgactgttgataaatcacggtggcaac aaggaaacgtgtttagttgcagcgtaatgcacgaagctctccacaatcactatactcaaaagtcactgtcactctcccctg gcaag
配列番号 41	LCDR1 (組み合わせ)	RASQGISSYLA
配列番号 42	LCDR2 (組み合わせ)	TASTLQS
配列番号 134	LCDR3 (組み合わせ)	QQTWRKPRT
配列番号 41	LCDR1 (Kabat)	RASQGISSYLA
配列番号 42	LCDR2 (Kabat)	TASTLQS
配列番号 134	LCDR3 (Kabat)	QQTWRKPRT
配列番号 44	LCDR1 (Chothia)	SQGISSY
配列番号 45	LCDR2 (Chothia)	TAS
配列番号 135	LCDR3 (Chothia)	TWRKPR
配列番号 47	LCDR1 (IMGT)	QGISSY
配列番号 45	LCDR2 (IMGT)	TAS
配列番号 134	LCDR3 (IMGT)	QQTWRKPRT
配列番号 136	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTWRKPRTFGQGTKV EIK
配列番号 197	DNA VL	gacattcaaatgacacaaagtccgtccagtcttagtgcttctgtgggcgatagggtcaccatcacttgtcgggcgtctcag gggatcagctcttacttggcatggtatcaacaaaagccaggaaaagcacctaaattgcttatttatacagcgtccaccctc cagtcaggagtgcctagtaggttctcaggctctgggtccggtactgacttcacgctgactatatcaagcttgcaacccga agattttgcaacatactactgccaacagacatggaggaagccaagaactttcggtcagggaacgaaagttgagataaag
配列番号 138	軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTWRKPRTFGQGTKV EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
配列番号 198	DNA 軽鎖	gacattcaaatgacacaaagtccgtccagtcttagtgcttctgtgggcgatagggtcaccatcacttgtcgggcgtctcag gggatcagctcttacttggcatggtatcaacaaaagccaggaaaagcacctaaattgcttatttatacagcgtccaccctc cagtcaggagtgcctagtaggttctcaggctctgggtccggtactgacttcacgctgactatatcaagcttgcaacccga agattttgcaacatactactgccaacagacatggaggaagccaagaactttcggtcagggaacgaaagttgagataaag cgcactgtcgcagcaccttccgtgttcattttcccgccttccgacgagcagcttaaatcagggacccgcgagtgttgtttgct tgcttaataacttttacccacgggaagccaaagttcagtggaaggtggacaatgcactccaaagcgggaatagtcagga gtcagttactgagcaagatagtaaagactctacttactctttgagttcaaccttgaccctctcaaaagcggactacgagaa gcataaagtgtacgcctgcgaggtgacgcatcaaggtttgtcttccccggttacgaagtcctttaatagggggaatgt
XX16_DAPA		
配列番号 28	HCDR1 (組み合わせ)	GFTFSSYWMN
配列番号 119	HCDR2 (組み合わせ)	VIESKGNYIFYADSVKG
配列番号 30	HCDR3 (組み合わせ)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 31	HCDR1 (Kabat)	SYWMN
配列番号 119	HCDR2 (Kabat)	VIESKGNYIFYADSVKG
配列番号 30	HCDR3 (Kabat)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 32	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSY
配列番号 120	HCDR2 (Chothia)	ESKGNY
配列番号 30	HCDR3 (Chothia)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 34	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYW
配列番号 121	HCDR2 (IMGT)	IESKGNYI
配列番号 36	HCDR3 (IMGT)	ARDRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 122	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS VIESKGNYIFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSS
配列番号 207	DNA VH	gaagtgcagctgctggaatccggcggaggtctggtccagcctggaggttccctgcgcctgtcatgcgcagcctccgga ttcacctttcgtcgtactggatgaactgggtcagacaggctcctggaaagggcctggaatgggtgtctgtgattgaatcc aaggggaactacatcttctacgcggacagcgtgaagggccggttcactatcagcagagacaacagcaagaacaccct gtacctccaaatgaactcgctgagggccgaagatactgccgtgtactactgtgcccgcgatcgctactcgatgatctaca gctatggtgccggagcgttcgattactggggacagggaaccctcgtgaccgtcagctcc

【０１２７】

【表３４】

配列番号 208	重鎖	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS VIESKGNYIFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号 209	DNA 重鎖	gaagtgcagctgctggaatccggcggaggtctggtccagcctggaggttccctgcgcctgtcatgcgcagcctccgga ttcacctttcgtcgtactggatgaactgggtcagacaggctcctggaaagggcctggaatgggtgtctgtgattgaatcc aaggggaactacatcttctacgcggacagcgtgaagggccggttcactatcagcagagacaacagcaagaacaccct gtacctccaaatgaactcgctgagggccgaagatactgccgtgtactactgtgcccgcgatcgctactcgatgatctaca gctatggtgccggagcgttcgattactggggacagggaaccctcgtgaccgtcagctccgcctcaaccaagggcccgt cagtgttcccgctggctccatcgtcgaagtccacctccggaggaaccgcagcactcggttgcctggtcaaggactactt ccctgagccagtgaccgtgtcgtggaacagcggagccctgacttccggcgtgcacactttcccgcggtgctgcagtc ctccggtctgtactccctttcgtccgtggtcaccgtgccgtcgtctagcctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaa ccacaagccgtccaacaccaaagtggataagcgggtggagccgaagtcctgcgataagacacacacgtgcccgcca tgtccagcgcctgaattgcttggcggaccttccgtgttcctgttcccgcctaagcccaaggacaccttgatgattagccgg actcccgaagtcacctgtgtggtggtggcagtgtcccacgaggaccccgaggtcaagtttaattggtacgtggacggc gtcgaagtgcacaacgccaagactaagccccgggaggaacagtacaacagcacctaccgggtcgtgtccgtgctga ccgtgctgcaccaggactggctgaatgggaaagagtacaagtgcaaagtgtccaacaaggccttggccgctcctatcg aaaaaactatcagcaaggctaagggacagccgagggaaccccaagtctacaccctgcccccttcacgcgaagagatg accaagaatcaagtgtcgctgacctgcctcgtcaagggattctaccctccgacattgcggtggagtgggagtccaacg gccagcccgagaacaactacaagactacgccccgtgctggactccgacggcagcttcttcctgtattccaagctgac cgtggacaagtcccggtggcagcaaggaaacgtgttctcctgctcggtcatgcacgaagccctgcacaaccactatac gcagaagtccctgtccttgagcccggggaaa
配列番号 41	LCDR1 (組み合わせ)	RASQGISSYLA
配列番号 42	LCDR2 (組み合わせ)	TASTLQS
配列番号 134	LCDR3 (組み合わせ)	QQTWRKPRT
配列番号 41	LCDR1 (Kabat)	RASQGISSYLA
配列番号 42	LCDR2 (Kabat)	TASTLQS
配列番号 134	LCDR3 (Kabat)	QQTWRKPRT
配列番号 44	LCDR1 (Chothia)	SQGISSY
配列番号 45	LCDR2 (Chothia)	TAS
配列番号 135	LCDR3 (Chothia)	TWRKPR
配列番号 47	LCDR1 (IMGT)	QGISSY
配列番号 45	LCDR2 (IMGT)	TAS
配列番号 134	LCDR3 (IMGT)	QQTWRKPRT
配列番号 136	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTWRKPRTFGQGTKV EIK
配列番号 143	DNA VL	gacatccagatgacccagtctccgtcctccctgtccgcatcagtgggggacagagtgaccatcacttgtcgggcctccc aaggcatctcgtcatacctggcctggtatcagcagaaacccggaaaggctccaaagctgctcatctacaccgcctcgac tctgcaatccggagtgccttcccgcttctccggatccggttcgggaaccgacttcaccctcaccattagcagccttcagc cggaagatttcgcgacctactactgccagcaaacctggcggaagcccaggacatttggccagggcactaaggtcgag attaag
配列番号 138	軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTWRKPRTFGQGTKV EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
配列番号 144	DNA 軽鎖	gacatccagatgacccagtctccgtcctccctgtccgcatcagtgggggacagagtgaccatcacttgtcgggcctccc aaggcatctcgtcatacctggcctggtatcagcagaaacccggaaaggctccaaagctgctcatctacaccgcctcgac tctgcaatccggagtgccttcccgcttctccggatccggttcgggaaccgacttcaccctcaccattagcagccttcagc cggaagatttcgcgacctactactgccagcaaacctggcggaagcccaggacatttggccagggcactaaggtcgag attaagcgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttccccccagcgacgagcagctgaagagcggcaccgccag cgtggtgtgcctgctgaacaacttctacccccgggaggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcg gcaacagccaggagagcgtcaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgaccctga gcaaggccgactacgagaagcataaggtgtacgcctgcgaggtgacccaccagggcctgtccagccccgtgaccaa gagcttcaacaggggcgagtgc

【０１２８】

【表３５】

XX17_LALA		
配列番号 28	HCDR1 (組み合わせ)	GFTFSSYWMN
配列番号 119	HCDR2 (組み合わせ)	VIESKGNYIFYADSVKG
配列番号 30	HCDR3 (組み合わせ)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 31	HCDR1 (Kabat)	SYWMN
配列番号 119	HCDR2 (Kabat)	VIESKGNYIFYADSVKG
配列番号 30	HCDR3 (Kabat)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 32	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSY
配列番号 120	HCDR2 (Chothia)	ESKGNY
配列番号 30	HCDR3 (Chothia)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 34	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYW
配列番号 121	HCDR2 (IMGT)	IESKGNYI
配列番号 36	HCDR3 (IMGT)	ARDRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 201	VH	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS VIESKGNYIFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSS
配列番号 202	DNA VH	caagttcaattgctggaaagcggaggtggacttgtccaacctggagggtcactccgactgtcttgcgctgcatcaggatt caccttagtagctattggatgaactgggtccggcaggctcctgggaaagggcttgagtgggtaagtgtcattgaatcaa agggcaactacatcttttatgctgattctgtaaagggtaggttcaccatctccagggacaattcaaaaaatactttgtatctg cagatgaactctctcagggcagaagacacggccgtttattactgcgcccgcgatcgatacagcatgatatactcctacg gcgcaggagcttttgactactggggtcaaggcacacttgttactgtcagtagc
配列番号 203	重鎖	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS VIESKGNYIFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号 204	DNA 重鎖	caagttcaattgctggaaagcggaggtggacttgtccaacctggagggtcactccgactgtcttgcgctgcatcaggatt caccttagtagctattggatgaactgggtccggcaggctcctgggaaagggcttgagtgggtaagtgtcattgaatcaa agggcaactacatcttttatgctgattctgtaaagggtaggttcaccatctccagggacaattcaaaaaatactttgtatctg cagatgaactctctcagggcagaagacacggccgtttattactgcgcccgcgatcgatacagcatgatatactcctacg gcgcaggagcttttgactactggggtcaaggcacacttgttactgtcagtagcgcctcaacgaaaggaccgtccgtgttt cctcttgctcctagctccaaatccacctcaggtggaacggccgccctggggtgcctggtaaaggactatttcccagagc cagttactgtgtcttggaattctggtgcattgacaagtggcgtacacactttcccgcggtcctccaatctagtggtctgtac tcactgtcctccgttgtgactgtcccaagtagctcacttggcacacagacttacatctgtaatgttaatcataagccgtcaaa cacgaaggtggataagagggtagaacctaagtcatgtgacaaaacgcatacttgccccccctgccctgcgccggaag ccgctggcggaccctccgtattcttgttccctccaaagccaaaggacactctgatgattagccggacaccggaggtcac ttgtgttgtagttgacgtcagccatgaggatcctgaggtgaaatttaattggtacgtggacggggttgaagtccacaatgct aaaactaaacctagggaagagcaatataatagtacatacagggttgtcagtgtgctgaccgttctccatcaggactggct gaacggcaaggaatacaagtgcaaggtcagcaacaaggccttgccggcccccatcgagaagacgatctccaaagcc aaggggcaaccccgagaaccgcaggtatacacgctccccctagtagagaagagatgacaaagaatcaagtttccttg acgtgccttgtgaaaggcttctaccctagtgacatcgcagtcgaatgggagagcaacgggcagccggagaataactat aaaacaacccccccccgtgcttgactcagacgggtcatttttttctgtatagcaaattgactgttgataaatcacggtggcaac aaggaaacgtgtttagttgcagcgtaatgcacgaagctctccacaatcactatactcaaaagtcactgtcactctcccctg gcaag

【０１２９】

【表３６】

配列番号 41	LCDR1 (組み合わせ)	RASQGISSYLA
配列番号 42	LCDR2 (組み合わせ)	TASTLQS
配列番号 145	LCDR3 (組み合わせ)	QQIWTVPRT
配列番号 41	LCDR1 (Kabat)	RASQGISSYLA
配列番号 42	LCDR2 (Kabat)	TASTLQS
配列番号 145	LCDR3 (Kabat)	QQIWTVPRT
配列番号 44	LCDR1 (Chothia)	SQGISSY
配列番号 45	LCDR2 (Chothia)	TAS
配列番号 146	LCDR3 (Chothia)	IWTVPR
配列番号 47	LCDR1 (IMGT)	QGISSY
配列番号 45	LCDR2 (IMGT)	TAS
配列番号 145	LCDR3 (IMGT)	QQIWTVPRT
配列番号 147	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQIWTVPRTFGQGTKV EIK
配列番号 212	DNA VL	gacatacagatgactcagagtccttcctccctcagtgcttcagtgggtgatcgcgtgacgatcacgtgcagagcctcaca agggatctccagttacctggcctggtatcaacaaaaaccaggcaaggcgcctaagctgttgatatatacggcatctacat tgcagtctggggtaccaagtcgattcagtggttctggctcaggcactgactttacccttacaatatcaagtcttcagccgga ggatttcgcaacttactattgccagcagatttggacggtgccgcgcactttcggtcagggaacaaaggtggaaataaaa
配列番号 149	軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQIWTVPRTFGQGTKV EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
配列番号 213	DNA 軽鎖	gacatacagatgactcagagtccttcctccctcagtgcttcagtgggtgatcgcgtgacgatcacgtgcagagcctcaca agggatctccagttacctggcctggtatcaacaaaaaccaggcaaggcgcctaagctgttgatatatacggcatctacat tgcagtctggggtaccaagtcgattcagtggttctggctcaggcactgactttacccttacaatatcaagtcttcagccgga ggatttcgcaacttactattgccagcagatttggacggtgccgcgcactttcggtcagggaacaaaggtggaaataaaa agaacggtcgcagcaccgagtgttttcatcttccctccctccgacgagcagcttaaaagcggtacagccagcgtagtgt gtttgttgaataatttttatccacgcgaagcaaaagttcagtggaaggtagacaacgcattgcaaagcggaaattcccaag aaagtgttacggagcaagacagtaaggactctacatattccttgtcatcaacactcacccttagtaaagcagattacgaga aacacaaggtctatgcatgtgaggtaacgcatcagggcctctccagtcccgtcaccaagtccttcaacaggggtgagtg c
XX17_DAPA		
配列番号 28	HCDR1 (組み合わせ)	GFTFSSYWMN
配列番号 119	HCDR2 (組み合わせ)	VIESKGNYIFYADSVKG
配列番号 30	HCDR3 (組み合わせ)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 31	HCDR1 (Kabat)	SYWMN
配列番号 119	HCDR2 (Kabat)	VIESKGNYIFYADSVKG
配列番号 30	HCDR3 (Kabat)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 32	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSY
配列番号 120	HCDR2 (Chothia)	ESKGNY
配列番号 30	HCDR3 (Chothia)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 34	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYW

【０１３０】

【表３７】

配列番号 121	HCDR2 (IMGT)	IESKGNYI
配列番号 36	HCDR3 (IMGT)	ARDRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 122	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS VIESKGNYIFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSS
配列番号 207	DNA VH	gaagtgcagctgctggaatccggcggaggtctggtccagcctggaggttccctgcgcctgtcatgcgcagcctccgga ttcacctttcgtcgtactggatgaactgggtcagacaggctcctggaaagggcctggaatgggtgtctgtgattgaatcc aaggggaactacatcttctacgcggacagcgtgaagggccggttcactatcagcagagacaacagcaagaacaccct gtacctccaaatgaactcgctgagggccgaagatactgccgtgtactactgtgcccgcgatcgctactcgatgatctaca gctatggtgccggagcgttcgattactggggacagggaaccctcgtgaccgtcagctcc
配列番号 208	重鎖	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS VIESKGNYIFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号 209	DNA 重鎖	gaagtgcagctgctggaatccggcggaggtctggtccagcctggaggttccctgcgcctgtcatgcgcagcctccgga ttcacctttcgtcgtactggatgaactgggtcagacaggctcctggaaagggcctggaatgggtgtctgtgattgaatcc aaggggaactacatcttctacgcggacagcgtgaagggccggttcactatcagcagagacaacagcaagaacaccct gtacctccaaatgaactcgctgagggccgaagatactgccgtgtactactgtgcccgcgatcgctactcgatgatctaca gctatggtgccggagcgttcgattactggggacagggaaccctcgtgaccgtcagctccgcctcaaccaagggcccgt cagtgttcccgctggctccatcgtcgaagtccacctccggaggaaccgcagcactcggttgcctggtcaaggactactt ccctgagccagtgaccgtgtcgtggaacagcggagccctgacttccggcgtgcacacttttcccgcggtgctgcagtc ctccggtctgtactccctttcgtccgtggtcaccgtgccgtcgtctagcctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaa ccacaagccgtccaacaccaaagtggataagcgggtggagccgaagtcctgcgataagacacacacgtgcccgcca tgtccagcgcctgaattgcttggcggaccttccgtgttcctgttcccgcctaagcccaaggacaccttgatgattagccgg actcccgaagtcacctgtgtggtggtggcagtgtcccacgaggaccccgaggtcaagtttaattggtacgtggacggc gtcgaagtgcacaacgccaagactaagccccgggaggaacagtacaacagcacctaccgggtcgtgtccgtgctga ccgtgctgcaccaggactggctgaatgggaaagagtacaagtgcaaagtgtccaacaaggccttggccgctcctatcg aaaaaactatcagcaaggctaagggacagccgagggaaccccaagtctacaccctgccccctcacgcgaagagatg accaagaatcaagtgtcgctgacctgcctcgtcaagggattctacccctccgacattgcggtggagtgggagtccaacg gccagcccgagaacaactacaagactactccgcccgtgctggactccgacggcagcttcttcctgtattccaagctgac cgtggacaagtcccggtggcagcaaggaaacgtgttctcctgctcggtcatgcacgaagccctgcacaaccactatac gcagaagtccctgtccttgagcccggggaaa
配列番号 41	LCDR1 (組み合わせ)	RASQGISSYLA
配列番号 42	LCDR2 (組み合わせ)	TASTLQS
配列番号 145	LCDR3 (組み合わせ)	QQIWTVPRT
配列番号 41	LCDR1 (Kabat)	RASQGISSYLA
配列番号 42	LCDR2 (Kabat)	TASTLQS
配列番号 145	LCDR3 (Kabat)	QQIWTVPRT
配列番号 44	LCDR1 (Chothia)	SQGISSY
配列番号 45	LCDR2 (Chothia)	TAS
配列番号 146	LCDR3 (Chothia)	IWTVPR
配列番号 47	LCDR1 (IMGT)	QGISSY
配列番号 45	LCDR2 (IMGT)	TAS
配列番号 145	LCDR3 (IMGT)	QQIWTVPRT
配列番号 147	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQIWTVPRTFGQGTKV EIK
配列番号 214	DNA VL	gacatccagatgacccagtctccgtcctccctgtccgcatcagtgggggacagagtgaccatcacttgtcgggcctccc aaggcatctcgtcatacctggcctggtatcagcagaaacccggaaaggctccaaagctgctcatctacaccgcctcgac tctgcaatccggagtgccttcccgcttctccggatccggttcgggaaccgacttcaccctcaccattagcagccttcagc cggaagatttcgcgacctactactgccagcaaatctggaccgtgcccaggacatttggccagggcactaaggtcgaga ttaag
配列番号 149	軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQIWTVPRTFGQGTKV EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
配列番号 215	DNA 軽鎖	gacatccagatgacccagtctccgtcctccctgtccgcatcagtgggggacagagtgaccatcacttgtcgggcctccc aaggcatctcgtcatacctggcctggtatcagcagaaacccggaaaggctccaaagctgctcatctacaccgcctcgac tctgcaatccggagtgccttcccgcttctccggatccggttcgggaaccgacttcaccctcaccattagcagccttcagc cggaagatttcgcgacctactactgccagcaaatctggaccgtgcccaggacatttggccagggcactaaggtcgaga ttaagcgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccccccagcgacgagcagctgaagagcggcaccgccagc gtggtgtgcctgctgaacaacttctaccccccgggaggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcg gcaacagccaggagagcgtcaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgaccctga gcaaggccgactacgagaagcataaggtgtacgcctgcgaggtgacccaccagggcctgtccagccccgtgaccaa gagcttcaacaggggcgagtgc
XX18_LALA		
配列番号 28	HCDR1 (組み合わせ)	GFTFSSYWMN
配列番号 119	HCDR2 (組み合わせ)	VIESKGNYIFYADSVKG
配列番号 30	HCDR3 (組み合わせ)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 31	HCDR1 (Kabat)	SYWMN

【０１３１】

【表３８】

配列番号 119	HCDR2 (Kabat)	VIESKGNYIFYADSVKG
配列番号 30	HCDR3 (Kabat)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 32	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSY
配列番号 120	HCDR2 (Chothia)	ESKGNY
配列番号 30	HCDR3 (Chothia)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 34	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYW
配列番号 121	HCDR2 (IMGT)	IESKGNYI
配列番号 36	HCDR3 (IMGT)	ARDRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 201	VH	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS VIESKGNYIFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSS
配列番号 202	DNA VH	caagttcaattgctggaaagcggaggtggacttgtccaacctggagggtcactccgactgtcttgcgctgcatcaggatt caccttagtagctattggatgaactgggtccggcaggctcctgggaaagggcttgagtgggtaagtgtcattgaatcaa agggcaactacatctttttatgctgattctgtaaagggtaggttcaccatctccagggacaattcaaaaaatactttgtatctg cagatgaactctctcagggcagaagacacggccgtttattactgcgcccgcgatcgatacagcatgatatactcctacg gcgcaggagcttttgactactggggtcaaggcacacttgttactgtcagtagc
配列番号 203	重鎖	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS VIESKGNYIFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号 204	DNA 重鎖	caagttcaattgctggaaagcggaggtggacttgtccaacctggagggtcactccgactgtcttgcgctgcatcaggatt caccttagtagctattggatgaactgggtccggcaggctcctgggaaagggcttgagtgggtaagtgtcattgaatcaa agggcaactacatctttttatgctgattctgtaaagggtaggttcaccatctccagggacaattcaaaaaatactttgtatctg cagatgaactctctcagggcagaagacacggccgtttattactgcgcccgcgatcgatacagcatgatatactcctacg gcgcaggagcttttgactactggggtcaaggcacacttgttactgtcagtagcgcctcaacgaaaggaccgtccgtgttt cctcttgctcctagctccaaatccacctcaggtggaacggccgcccctggggtgcctggtaaaggactatttcccagagc cagttactgtgtcttggaattctggtgcattgacaagtggcgtacacactttcccgcggtcctccaatctagtggtctgtac tcactgtcctccgttgtgactgtcccaagtagctcacttggcacacagacttacatctgtaatgttaatcataagccgtcaaa cacgaaggtggataagagggtagaacctaagtcatgtgacaaaacgcatactttgccccccctgccctgcgccggaag ccgctggcggaccctccgtattcttgttcccctccaaagccaaaggacacctctgatgattagccggacaccggaggtcac ttgtgttgtagttgacgtcagccatgaggatcctgaggtgaaatttaattggtacgtggacgggggttgaagtccacaatgct aaaactaaacctagggaagagcaatatataatagtacatacagggttgtcagtgtgctgaccgttctccatcaggactggct gaacggcaaggaatacaagtgcaaggtcagcaacaaggccttgccggcccccatcgagaagacgatctccaaagcc aaggggcaacccgagaaccgcaggtatacacgctcccccctagtagagaagagatgacaaagaatcaagtttccttg acgtgccttgtgaaaggcttctaccctagtgacatcgcagtcgaatgggagagcaacgggcagccggagaataactat aaaacaacccccccccgtgcttgactcagacgggtcatttttttctgtatagcaaattgactgttgataaatcacggtggcaac aaggaaacgtgtttagttgcagcgtaatgcacgaagctctccacaatcactatactcaaaagtcactgtcactctcccctg gcaag
配列番号 41	LCDR1 (組み合わせ)	RASQGISSYLA
配列番号 42	LCDR2 (組み合わせ)	TASTLQS
配列番号 172	LCDR3 (組み合わせ)	QQEWAKPRT
配列番号 41	LCDR1 (Kabat)	RASQGISSYLA
配列番号 42	LCDR2 (Kabat)	TASTLQS
配列番号 172	LCDR3 (Kabat)	QQEWAKPRT
配列番号 44	LCDR1 (Chothia)	SQGISSY
配列番号 45	LCDR2 (Chothia)	TAS
配列番号 173	LCDR3 (Chothia)	EWAKPR
配列番号 47	LCDR1 (IMGT)	QGISSY
配列番号 45	LCDR2 (IMGT)	TAS
配列番号 172	LCDR3 (IMGT)	QQEWAKPRT
配列番号 174	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAST LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQEWAKPRTFGQGTKVEIK
配列番号 199	DNA VL	gatatacagatgacgcaaagtccctctagtctttctgcaagtgtcggggacagagttaccattacctgcagagcgtcaca aggcatctctagttatctcgcgtggtaccaacagaagccaggtaaagcacctaaactgttgatttacacggcatcaacatt gcagtcaggtgtcccctccgatttagtggcagtggtagcggtacagattttactcttaccatttcatctcttcagccagaa gattttgctacgtactactgtcaacaagaatgggctaaaccacgaacctttggacagggtacgaaggtcgaaataaaa
配列番号 176	軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQEWAKPRTFGQGTKV EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
配列番号 200	DNA 軽鎖	gatatacagatgacgcaaagtccctctagtctttctgcaagtgtcggggacagagttaccattacctgcagagcgtcaca aggcatctctagttatctcgcgtggtaccaacagaagccaggtaaagcacctaaactgttgatttacacggcatcaacatt gcagtcaggtgtcccctccgatttagtggcagtggtagcggtacagattttactcttaccatttcatctcttcagccagaa gattttgctacgtactactgtcaacaagaatgggctaaaccacgaacctttggacagggtacgaaggtcgaaataaaac ggaccgttgccgcccctccgtcttcatcttcccccgtctgacgagcagctcaaatccggcacagcttctgtagtctgct tgctgaataacttctacccaagagaagccaaagttcagtggaaggtcgataatgcattgcaatctggtaatagtcaggaat ctgtgactgagcaggatagcaaagactcaacttacagcctctcttcaaccttgacgttgtccaaagcggattatgagaaa cacaaggtgtacgcttgcgaggtgacgcatcaagggcttagttccccggtaaccaaatctttcaaccgaggtgaatgc
XX18_DAPA		
配列番号 28	HCDR1 (組み合わせ)	GFTFSSYWMN

【０１３２】

【表３９】

配列番号 119	HCDR2 (組み合わせ)	VIESKGNYIFYADSVKG
配列番号 30	HCDR3 (組み合わせ)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 31	HCDR1 (Kabat)	SYWMN
配列番号 119	HCDR2 (Kabat)	VIESKGNYIFYADSVKG
配列番号 30	HCDR3 (Kabat)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 32	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSY
配列番号 120	HCDR2 (Chothia)	ESKGNY
配列番号 30	HCDR3 (Chothia)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 34	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYW
配列番号 121	HCDR2 (IMGT)	IESKGNYI
配列番号 36	HCDR3 (IMGT)	ARDRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 122	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS VIESKGNYIFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSS
配列番号 207	DNA VH	gaagtgcagctgctggaatccggcggaggtctggtccagcctggaggttccctgcgcctgtcatgcgcagcctccgga ttcacctttcgtcgtactggatgaactgggtcagacaggctcctggaaagggcctggaatgggtgtctgtgattgaatcc aaggggaactacatcttctacgcggacagcgtgaagggccggttcactatcagcagagacaacagcaagaacaccct gtacctccaaatgaactcgctgagggccgaagatactgccgtgtactactgtgcccgcgatcgctactcgatgatctaca gctatggtgccggagcgttcgattactggggacagggaaccctcgtgaccgtcagctcc
配列番号 208	重鎖	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS VIESKGNYIFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号 209	DNA 重鎖	gaagtgcagctgctggaatccggcggaggtctggtccagcctggaggttccctgcgcctgtcatgcgcagcctccgga ttcacctttcgtcgtactggatgaactgggtcagacaggctcctggaaagggcctggaatgggtgtctgtgattgaatcc aaggggaactacatcttctacgcggacagcgtgaagggccggttcactatcagcagagacaacagcaagaacaccct gtacctccaaatgaactcgctgagggccgaagatactgccgtgtactactgtgcccgcgatcgctactcgatgatctaca gctatggtgccggagcgttcgattactggggacagggaaccctcgtgaccgtcagctccgcctcaaccaagggcccgt cagtgttcccgctggctccatcgtcgaagtccacctccggaggaaccgcagcactcggttgcctggtcaaggactactt ccctgagccagtgaccgtgtcgtggaacagcggagccctgacttccggcgtgcacacttttcccgcggtgctgcagtc ctccggtctgtactccctttcgtccgtggtcaccgtgccgtcgtctagcctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaa ccacaagccgtccaacaccaaagtggataagcgggtggagccgaagtcctgcgataagacacacacgtgcccgcca tgtccagcgcctgaattgcttggcggaccttccgtgttcctgttcccgcctaagcccaaggacaccttgatgattagccgg actcccgaagtcacctgtgtggtggtggcagtgtcccacgaggacccgaggtcaagtttaattggtacgtggacggc gtcgaagtgcacaacgccaagactaagccccgggaggaacagtacaacagcacctaccgggtcgtgtccgtgctga ccgtgctgcaccaggactggctgaatgggaaagagtacaagtgcaaagtgtccaacaaggccttggccgctcctatcg aaaaaactatcagcaaggctaagggacagccgagggaaccccaagtctacaccctgcccccttcacgcgaagagatg accaagaatcaagtgtcgctgacctgcctcgtcaagggattctacccctccgacattgcggtggagtgggagtccaacg gccagcccgagaacaactacaagactactccgcccgtgctggactccgacggcagcttcttcctgtattccaagctgac cgtggacaagtcccggtggcagcaaggaaacgtgttctcctgctcggtcatgcacgaagccctgcacaaccactatac gcagaagtccctgtccttgagcccggggaaa
配列番号 41	LCDR1 (組み合わせ)	RASQGISSYLA
配列番号 42	LCDR2 (組み合わせ)	TASTLQS
配列番号 172	LCDR3 (組み合わせ)	QQEWAKPRT
配列番号 41	LCDR1 (Kabat)	RASQGISSYLA
配列番号 42	LCDR2 (Kabat)	TASTLQS
配列番号 172	LCDR3 (Kabat)	QQEWAKPRT
配列番号 44	LCDR1 (Chothia)	SQGISSY
配列番号 45	LCDR2 (Chothia)	TAS
配列番号 173	LCDR3 (Chothia)	EWAKPR
配列番号 47	LCDR1 (IMGT)	QGISSY
配列番号 45	LCDR2 (IMGT)	TAS
配列番号 172	LCDR3 (IMGT)	QQEWAKPRT
配列番号 174	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQEWAKPRTFGQGTKV EIK
配列番号 216	DNA VL	gacatccagatgacccagtctccgtcctccctgtccgcatcagtgggggacagagtgaccatcacttgtcgggcctccc aaggcatctcgtcatacctggcctggtatcagcagaaacccggaaaggctccaaagctgctcatctacaccgcctcgac tctgcaatccggagtgccttcccgcttctccggatccggttcgggaaccgacttcaccctcaccattagcagccttcagc cggaagatttcgcgacctactactgccagcaagaatgggccaagcccaggacatttggccagggcactaaggtcgag attaag
配列番号 176	軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQEWAKPRTFGQGTKV EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC

【０１３３】

【表４０】

配列番号 217	DNA 軽鎖	gacatccagatgacccagtctccgtcctccctgtccgcatcagtgggggacagagtgaccatcacttgtcgggcctccc aaggcatctcgtcatacctggcctggtatcagcagaaacccggaaaggctccaaagctgctcatctacaccgcctcgac tctgcaatccggagtgccttcccgcttctccggatccggttcgggaaccgacttcaccctcaccattagcagccttcagc cggaagatttcgcgacctactactgccagcaagaatgggccaagcccaggacatttggccagggcactaaggtcgag attaagcgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttccccccagcgacgagcagctgaagagcggcaccgccag cgtggtgtgcctgctgaacaacttctatccccgggaggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcg gcaacagccaggagagcgtcaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgaccctga gcaaggccgactacgagaagcataaggtgtacgcctgcgaggtgacccaccagggcctgtccagccccgtgaccaa gagcttcaacaggggcgagtgc
XX19_LALA		
配列番号 28	HCDR1 (組み合わせ)	GFTFSSYWMN
配列番号 119	HCDR2 (組み合わせ)	VIESKGNYIFYADSVKG
配列番号 30	HCDR3 (組み合わせ)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 31	HCDR1 (Kabat)	SYWMN
配列番号 119	HCDR2 (Kabat)	VIESKGNYIFYADSVKG
配列番号 30	HCDR3 (Kabat)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 32	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSY
配列番号 120	HCDR2 (Chothia)	ESKGNY
配列番号 30	HCDR3 (Chothia)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 34	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYW
配列番号 121	HCDR2 (IMGT)	IESKGNYI
配列番号 36	HCDR3 (IMGT)	ARDRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 201	VH	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS VIESKGNYIFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSS
配列番号 202	DNA VH	caagttcaattgctggaaagcggaggtggacttgtccaacctggagggtcactccgactgtcttgcgctgcatcaggatt caccttagtagctattggatgaactgggtccggcaggctcctgggaaagggcttgagtgggtaagtgtcattgaatcaa agggcaactacatcttttatgctgattctgtaaagggtaggttcaccatctccagggacaattcaaaaaatactttgtatctg cagatgaactctctcagggcagaagacacggccgtttattactgcgcccgcgatcgatacagcatgatatactcctacg gcgcaggagcttttgactactggggtcaaggcacacttgttactgtcagtagc
配列番号 203	重鎖	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS VIESKGNYIFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号 204	DNA 重鎖	caagttcaattgctggaaagcggaggtggacttgtccaacctggagggtcactccgactgtcttgcgctgcatcaggatt caccttagtagctattggatgaactgggtccggcaggctcctgggaaagggcttgagtgggtaagtgtcattgaatcaa agggcaactacatcttttatgctgattctgtaaagggtaggttcaccatctccagggacaattcaaaaaatactttgtatctg cagatgaactctctcagggcagaagacacggccgtttattactgcgcccgcgatcgatacagcatgatatactcctacg gcgcaggagcttttgactactggggtcaaggcacacttgttactgtcagtagcgcctcaacgaaaggaccgtccgtgttt cctcttgctcctagctccaaatccacctcaggtggaacggccgccctgggtgcctggtaaaggactatttcccagagc cagttactgtgtcttggaattctggtgcattgacaagtggcgtacacactttcccgcggtcctccaatctagtggtctgtac tcactgtcctccgttgtgactgtcccaagtagctcacttggcacacagacttacatctgtaatgttaatcataagccgtcaaa cacgaaggtggataagagggtagaacctaagtcatgtgacaaaacgcatactgccccccctgcccgcgccggaag ccgctggcggaccctccgtattcttgttccctccaaagccaaaggacactctgatgattagccggacaccggaggtcac ttgtgttgtagttgacgtcagccatgaggatcctgaggtgaaatttaattggtacgtggacggggttgaagtccacaatgct aaaactaaacctagggaagagcaatataatagtacatacagggttgtcagtgtgctgaccgttctccatcaggactggct gaacggcaaggaatacaagtgcaaggtcagcaacaaggccttgccggcccccatcgagaagacgatctccaaagcc aaggggcaaccccgagaaccgcaggtatacacgctccccctagtagagaagagatgacaaagaatcaagtttccttg acgtgccttgtgaaaggcttctaccctagtgacatcgcagtcgaatgggagagcaacgggcagccggagaataactat aaaacaacccccccccgtgcttgactcagacgggtcatttttctgtatagcaaattgactgttgataaatcacggtggcaac aaggaaacgtgtttagttgcagcgtaatgcacgaagctctccacaatcactatactcaaaagtcactgtcactctcccctg gcaag

【０１３４】

【表４１】

配列番号 41	LCDR1 (組み合わせ)	RASQGISSYLA
配列番号 42	LCDR2 (組み合わせ)	TASTLQS
配列番号 178	LCDR3 (組み合わせ)	QQSWTRPRT
配列番号 41	LCDR1 (Kabat)	RASQGISSYLA
配列番号 42	LCDR2 (Kabat)	TASTLQS
配列番号 178	LCDR3 (Kabat)	QQSWTRPRT
配列番号 44	LCDR1 (Chothia)	SQGISSY
配列番号 45	LCDR2 (Chothia)	TAS
配列番号 179	LCDR3 (Chothia)	SWTRPR
配列番号 47	LCDR1 (IMGT)	QGISSY
配列番号 45	LCDR2 (IMGT)	TAS
配列番号 178	LCDR3 (IMGT)	QQSWTRPRT
配列番号 180	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSWTRPRTFGQGTKV EIK
配列番号 218	DNA VL	gatattcagatgacgcaatctccgtcttccttgtcagctagtgtaggagaccgcgtcacaattacctgtagagccagccag gggatttcctcataccttgcatggtaccagcaaaagccaggcaaagcccccaaactgctgatctacaccgcgtctacctt gcaatctggtgtgccgtcacgcttttccggctctggctcaggtactgatttcacattgacgatctcaagtctccagccggaa gacttcgcaacttactactgccaacaatcctggacgaggccgaggactttcgggcagggaacaaaggttgaaattaaa
配列番号 182	軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSWTRPRTFGQGTKV EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
配列番号 219	DNA 軽鎖	gatattcagatgacgcaatctccgtcttccttgtcagctagtgtaggagaccgcgtcacaattacctgtagagccagccag gggatttcctcataccttgcatggtaccagcaaaagccaggcaaagcccccaaactgctgatctacaccgcgtctacctt gcaatctggtgtgccgtcacgcttttccggctctggctcaggtactgatttcacattgacgatctcaagtctccagccggaa gacttcgcaacttactactgccaacaatcctggacgaggccgaggactttcgggcagggaacaaaggttgaaattaaaa gaacagtcgcagcaccaagtgtttttattttttccaccctcagacgagcagctcaagtctggcaccgcgagcgtagtatgtt tgttgaataatttttaccctagggaagctaaggtacagtggaaagtggataatgctctccaaagtggcaactcccaggaat cagtgactgagcaagattcaaaggacagcacgtattctctttcttctacgcttactctctctaaggccgactacgaaaaaca caaagtttacgcttgcgaggttacccaccaggggctgtcctcaccagtaacgaaaagttttaaccggggcgagtgt
XX19_DAPA		
配列番号 28	HCDR1 (組み合わせ)	GFTFSSYWMN
配列番号 119	HCDR2 (組み合わせ)	VIESKGNYIFYADSVKG
配列番号 30	HCDR3 (組み合わせ)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 31	HCDR1 (Kabat)	SYWMN
配列番号 119	HCDR2 (Kabat)	VIESKGNYIFYADSVKG
配列番号 30	HCDR3 (Kabat)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 32	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSY
配列番号 120	HCDR2 (Chothia)	ESKGNY
配列番号 30	HCDR3 (Chothia)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 34	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYW
配列番号 121	HCDR2 (IMGT)	IESKGNYI
配列番号 36	HCDR3 (IMGT)	ARDRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 122	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS VIESKGNYIFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSS
配列番号 207	DNA VH	gaagtgcagctgctggaatccggcggaggtctggtccagcctggaggttccctgcgcctgtcatgcgcagcctccgga ttcacctttcgtctactggatgaactgggtcagacaggctcctggaaagggcctggaatgggtgtctgtgattgaatcc aaggggaactacatcttctacgcggacagcgtgaagggccggttcactatcagcagagacaacagcaagaacaccct gtacctccaaatgaactcgctgagggccgaagatactgccgtgtactactgtgcccgcgatcgctactcgatgatctaca gctatggtgccggagcgttcgattactggggacagggaaccctcgtgaccgtcagctcc

【０１３５】

【表４２】

配列番号 208	重鎖	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS VIESKGNYIFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号 209	DNA 重鎖	gaagtgcagctgctggaatccggcggaggtctggtccagcctggaggttccctgcgcctgtcatgcgcagcctccgga ttcacctttcgtcgtactggatgaactgggtcagacaggctcctggaaagggcctggaatgggtgtctgtgattgaatcc aaggggaactacatcttctacgcggacagcgtgaagggccggttcactatcagcagagacaacagcaagaacaccct gtacctccaaatgaactcgctgagggccgaagatactgccgtgtactactgtgcccgcgatcgctactcgatgatctaca gctatggtgccggagcgttcgattactggggacagggaaccctcgtgaccgtcagctccgcctcaaccaagggcccgt cagtgttcccgctggctccatcgtcgaagtccacctccggaggaaccgcagcactcggttgcctggtcaaggactactt ccctgagccagtgaccgtgtcgtggaacagcggagccctgacttccggcgtgcacacttttcccgcggtgctgcagtc ctccggtctgtactccctttcgtccgtggtcaccgtgccgtcgtctagcctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaa ccacaagccgtccaacaccaaagtggataagcgggtggagccgaagtcctgcgataagacacacacgtgcccgcca tgtccagcgcctgaattgcttggcggaccttccgtgttcctgttcccgcctaagcccaaggacaccttgatgattagccgg actcccgaagtcacctgtgtggtggtggcagtgtcccacgaggaccccgaggtcaagtttaattggtacgtggacggc gtcgaagtgcacaacgccaagactaagccccgggaggaacagtacaacagcacctaccgggtcgtgtccgtgctga ccgtgctgcaccaggactggctgaatgggaaagagtacaagtgcaaagtgtccaacaaggccttggccgctcctatcg aaaaaactatcagcaaggctaagggacagccgagggaaccccaagtctacaccctgcccccttcacgcgaagagatg accaagaatcaagtgtcgctgacctgcctcgtcaagggattctacccctccgacattgcggtggagtgggagtccaacg gccagcccgagaacaactacaagactactccgcccgtgctggactccgacggcagcttcttcctgtattccaagctgac cgtggacaagtcccggtggcagcaaggaaacgtgttctcctgctcggtcatgcacgaagccctgcacaaccactatac gcagaagtccctgtccttgagcccggggaaa
配列番号 41	LCDR1 (組み合わせ)	RASQGISSYLA
配列番号 42	LCDR2 (組み合わせ)	TASTLQS
配列番号 178	LCDR3 (組み合わせ)	QQSWTRPRT
配列番号 41	LCDR1 (Kabat)	RASQGISSYLA
配列番号 42	LCDR2 (Kabat)	TASTLQS
配列番号 178	LCDR3 (Kabat)	QQSWTRPRT
配列番号 44	LCDR1 (Chothia)	SQGISSY
配列番号 45	LCDR2 (Chothia)	TAS
配列番号 179	LCDR3 (Chothia)	SWTRPR
配列番号 47	LCDR1 (IMGT)	QGISSY
配列番号 45	LCDR2 (IMGT)	TAS
配列番号 178	LCDR3 (IMGT)	QQSWTRPRT
配列番号 180	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSWTRPRTFGQGTKV EIK
配列番号 220	DNA VL	gacatccagatgacccagtctccgtcctccctgtccgcatcagtgggggacagagtgaccatcacttgtcgggcctccc aaggcatctcgtcatacctggcctggtatcagcagaaacccggaaaggctccaaagctgctcatctacaccgcctcgac tctgcaatccggagtgccttcccgcttctccggatccggttcgggaaccgacttcaccctcaccattagcagccttcagc cggaagatttcgcgacctactactgccagcaaagctggaccaggcccaggacatttggccagggcactaaggtcgag attaag
配列番号 182	軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSWTRPRTFGQGTKV EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC

【０１３６】

【表４３】

配列番号 221	DNA 軽鎖	gacatccagatgacccagtctccgtcctccctgtccgcatcagtgggggacagagtgaccatcacttgtcgggcctccc aaggcatctcgtcatacctggcctggtatcagcagaaacccggaaaggctccaaagctgctcatctacaccgcctcgac tctgcaatccggagtgccttcccgcttctccggatccggttcgggaaccgacttcaccctcaccattagcagccttcagc cggaagatttcgcgacctactactgccagcaaagctggaccaggcccaggacatttggccagggcactaaggtcgag attaagcgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttccccccagcgacgagcagctgaagagcggcaccgccag cgtggtgtgcctgctgaacaacttctaccccgggaggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcg gcaacagccaggagagcgtcaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgaccctga gcaaggccgactacgagaagcataaggtgtacgcctgcgaggtgacccaccagggcctgtccagccccgtgaccaa gagcttcaacaggggcgagtgc
XX20_LALA		
配列番号 28	HCDR1 (組み合わせ)	GFTFSSYWMN
配列番号 119	HCDR2 (組み合わせ)	VIESKGNYIFYADSVKG
配列番号 30	HCDR3 (組み合わせ)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 31	HCDR1 (Kabat)	SYWMN
配列番号 119	HCDR2 (Kabat)	VIESKGNYIFYADSVKG
配列番号 30	HCDR3 (Kabat)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 32	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSY
配列番号 120	HCDR2 (Chothia)	ESKGNY
配列番号 30	HCDR3 (Chothia)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 34	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYW
配列番号 121	HCDR2 (IMGT)	IESKGNYI
配列番号 36	HCDR3 (IMGT)	ARDRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 201	VH	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS VIESKGNYIFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSS
配列番号 202	DNA VH	caagttcaattgctggaaagcggaggtggacttgtccaacctggagggtcactccgactgtcttgcgctgcatcaggatt caccttagtagctattggatgaactgggtccggcaggctcctgggaaagggcttgagtgggtaagtgtcattgaatcaa agggcaactacatctttatgctgattctgtaaagggtaggttcaccatctccagggacaattcaaaaaatactttgtatctg cagatgaactctctcagggcagaagacacggccgtttattactgcgcccgcgatcgatacagcatgatatactcctacg gcgcaggagcttttgactactggggtcaaggcacacttgttactgtcagtagc
配列番号 203	重鎖	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS VIESKGNYIFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号 204	DNA 重鎖	caagttcaattgctggaaagcggaggtggacttgtccaacctggagggtcactccgactgtcttgcgctgcatcaggatt caccttagtagctattggatgaactgggtccggcaggctcctgggaaagggcttgagtgggtaagtgtcattgaatcaa agggcaactacatctttatgctgattctgtaaagggtaggttcaccatctccagggacaattcaaaaaatactttgtatctg cagatgaactctctcagggcagaagacacggccgtttattactgcgcccgcgatcgatacagcatgatatactcctacg gcgcaggagcttttgactactggggtcaaggcacacttgttactgtcagtagcgcctcaacgaaaggaccgtccgtgttt cctcttgctcctagctccaaatccacctcaggtggaacggccgccctgggtgcctggtaaaggactatttcccagagc cagttactgtgtcttggaattctggtgcattgacaagtggcgtacacactttcccgcggtcctccaatctagtggtctgtac tcactgtcctccgttgtgactgtcccaagtagctcacttggcacacagacttacatctgtaatgttaatcataagccgtcaaa cacgaaggtggataagagggtagaacctaagtcatgtgacaaaacgcatacttgccccccctgccctgcgccggaag ccgctggcggaccctccgtattcttgttccctccaaagccaaaggacactctgatgattagccggacaccggaggtcac ttgtgttgtagttgacgtcagccatgaggatcctgaggtgaaatttaattggtacgtggacggggttgaagtccacaatgct aaaactaaacctagggaagagcaatataatagtacatacagggttgtcagtgtgctgaccgttctccatcaggactggct gaacggcaaggaatacaagtgcaaggtcagcaacaaggccttgccggcccccatcgagaagacgatctccaaagcc aaggggcaaccccgagaaccgcaggtatacacgctccccccctagtagagaagagatgacaaagaatcaagtttccttg acgtgccttgtgaaaggcttctaccctagtgacatcgcagtcgaatgggagagcaacgggcagccggagaataactat aaaacaaccccccccgtgcttgactcagacgggtcatttttctgtatagcaaattgactgttgataaatcacggtggcaac aaggaaacgtgtttagttgcagcgtaatgcacgaagctctccacaatcactatactcaaaagtcactgtcactctcccctg gcaag
配列番号 41	LCDR1 (組み合わせ)	RASQGISSYLA
配列番号 42	LCDR2 (組み合わせ)	TASTLQS
配列番号 184	LCDR3 (組み合わせ)	QQIWMAPRT
配列番号 41	LCDR1 (Kabat)	RASQGISSYLA
配列番号 42	LCDR2 (Kabat)	TASTLQS
配列番号 184	LCDR3 (Kabat)	QQIWMAPRT
配列番号 44	LCDR1 (Chothia)	SQGISSY
配列番号 45	LCDR2 (Chothia)	TAS
配列番号 185	LCDR3 (Chothia)	IWMAPR
配列番号 47	LCDR1 (IMGT)	QGISSY
配列番号 45	LCDR2 (IMGT)	TAS

【０１３７】

【表４４】

配列番号 184	LCDR3 (IMGT)	QQIWMAPRT
配列番号 186	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQIWMAPRTFGQGTKV EIK
配列番号 222	DNA VL	gacattcaaatgactcagtctccctcatctttgtcagcatcagttggggacagggtgacaatcacatgccgagcctcaca ggggatttctagctatcttgcatggtaccaacagaagcccggcaaagcccccaagctttgatatatacggcatccactct tcagagcggagtacccagtaggtttagtggctccgggagtggtacggactttactctgacgatttcctcccttcaacctga agactttgcaacgtattactgtcagcaaatatggatggctcccagaacgttttggtcaaggtactaaagttgaaataaag
配列番号 188	軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQIWMAPRTFGQGTKV EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
配列番号 223	DNA 軽鎖	gacattcaaatgactcagtctccctcatctttgtcagcatcagttggggacagggtgacaatcacatgccgagcctcaca ggggatttctagctatcttgcatggtaccaacagaagcccggcaaagcccccaagctttgatatatacggcatccactct tcagagcggagtacccagtaggtttagtggctccgggagtggtacggactttactctgacgatttcctcccttcaacctga agactttgcaacgtattactgtcagcaaatatggatggctcccagaacgttttggtcaaggtactaaagttgaaataaagcg aactgtagcagcacctagtgtatttatcttcccccttctgatgaacagttgaagtccgggacggcttccgtcgtatgtctcc tgaacaacttttacccaaggaggcaaaggtgcaatggaaggtggataaatgcactccagagtggcaatagccaagaat cagtaaccgaacaggattccaaggattctacctacagccttcctctacgcttacattgagcaaggcggactatgaaaag cataaggtgtatgcgtgcgaagtaacacaccagggtctcagcagtccagttacgaagtctttcaatcggggagaatgt
XX20_DAPA		
配列番号 28	HCDR1 (組み合わせ)	GFTFSSYWMN
配列番号 119	HCDR2 (組み合わせ)	VIESKGNYIFYADSVKG
配列番号 30	HCDR3 (組み合わせ)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 31	HCDR1 (Kabat)	SYWMN
配列番号 119	HCDR2 (Kabat)	VIESKGNYIFYADSVKG
配列番号 30	HCDR3 (Kabat)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 32	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSY
配列番号 120	HCDR2 (Chothia)	ESKGNY
配列番号 30	HCDR3 (Chothia)	DRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 34	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYW
配列番号 121	HCDR2 (IMGT)	IESKGNYI
配列番号 36	HCDR3 (IMGT)	ARDRYSMIYSYGAGAFDY
配列番号 122	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS VIESKGNYIFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSS
配列番号 207	DNA VH	gaagtgcagctgctggaatccggcggaggtctggtccagcctggaggttccctgcgcctgtcatgcgcagcctccgga ttcacctttcgtcgtactggatgaactgggtcagacaggctcctggaaagggcctggaatgggtgtctgtgattgaatcc aaggggaactacatcttctacgcggacagcgtgaagggccggttcactatcagcagagacaacagcaagaacaccct gtacctccaaatgaactcgctgagggccgaagatactgccgtgtactactgtgcccgcgatcgctactcgatgatctaca gctatggtgccggagcgttcgattactggggacagggaaccctcgtgaccgtcagctcc
配列番号 208	重鎖	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVS VIESKGNYIFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDR YSMIYSYGAGAFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号 209	DNA 重鎖	gaagtgcagctgctggaatccggcggaggtctggtccagcctggaggttccctgcgcctgtcatgcgcagcctccgga ttcacctttcgtcgtactggatgaactgggtcagacaggctcctggaaagggcctggaatgggtgtctgtgattgaatcc aaggggaactacatcttctacgcggacagcgtgaagggccggttcactatcagcagagacaacagcaagaacaccct gtacctccaaatgaactcgctgagggccgaagatactgccgtgtactactgtgcccgcgatcgctactcgatgatctaca gctatggtgccggagcgttcgattactggggacagggaaccctcgtgaccgtcagctccgcctcaaccaagggcccgt cagtgttcccgctggctccatcgtcgaagtccacctccggaggaaccgcagcactcggttgcctggtcaaggactactt ccctgagccagtgaccgtgtcgtggaacagcggagccctgacttccggcgtgcacactttcccgcggtgctgcagtc ctccggtctgtactccctttcgtccgtggtcaccgtgccgtcgtctagcctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaa ccacaagccgtccaacaccaaagtggataagcgggtggagccgaagtcctgcgataagacacacacgtgcccgcca tgtccagcgcctgaattgcttggcggaccttccgtgttcctgttcccgcctaagcccaaggacaccttgatgattagccgg actcccgaagtcacctgtgtggtggtggcagtgtcccacgaggaccccgaggtcaagtttaattggtacgtggacggc gtcgaagtgcacaacgccaagactaagccccgggaggaacagtacaacagcacctaccgggtcgtgtccgtgctga ccgtgctgcaccaggactggctgaatgggaaagagtacaagtgcaaagtgtccaacaaggccttggccgctcctatcg aaaaaactatcagcaaggctaagggacagccgagggaaccccaagtctacaccctgcccccttcacgcgaagagatg accaagaatcaagtgtcgctgacctgcctcgtcaagggattctaccccgacattgcggtggagtgggagtccaacg gccagcccgagaacaactacaagactactccgcccgtgctggactccgacggcagcttcttcctgtattccaagctgac cgtggacaagtcccggtggcagcaaggaaacgtgttctcctgctcggtcatgcacgaagccctgcacaaccactatac gcagaagtccctgtcctgagcccgggggaaa
配列番号 41	LCDR1 (組み合わせ)	RASQGISSYLA
配列番号 42	LCDR2 (組み合わせ)	TASTLQS
配列番号 184	LCDR3 (組み合わせ)	QQIWMAPRT
配列番号 41	LCDR1 (Kabat)	RASQGISSYLA
配列番号 42	LCDR2 (Kabat)	TASTLQS
配列番号 184	LCDR3 (Kabat)	QQIWMAPRT
配列番号 44	LCDR1 (Chothia)	SQGISSY
配列番号 45	LCDR2 (Chothia)	TAS

【０１３８】

【表４５】

配列番号 185	LCDR3 (Chothia)	IWMAPR
配列番号 47	LCDR1 (IMGT)	QGISSY
配列番号 45	LCDR2 (IMGT)	TAS
配列番号 184	LCDR3 (IMGT)	QQIWMAPRT
配列番号 186	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQIWMAPRTFGQGTKV EIK
配列番号 224	DNA VL	gacatccagatgacccagtctccgtcctccctgtccgcatcagtgggggacagagtgaccatcacttgtcgggcctccc aaggcatctcgtcatacctggcctggtatcagcagaaacccggaaaggctccaaagctgctcatctacaccgcctcgac tctgcaatccggagtgccttcccgcttctccggatccggttcgggaaccgacttcaccctcaccattagcagccttcagc cggaagatttcgcgacctactactgccagcaaatctggatggccccccaggacatttggccagggcactaaggtcgaga ttaag
配列番号 188	軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYTAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQIWMAPRTFGQGTKV EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
配列番号 225	DNA 軽鎖	gacatccagatgacccagtctccgtcctccctgtccgcatcagtgggggacagagtgaccatcacttgtcgggcctccc aaggcatctcgtcatacctggcctggtatcagcagaaacccggaaaggctccaaagctgctcatctacaccgcctcgac tctgcaatccggagtgccttcccgcttctccggatccggttcgggaaccgacttcaccctcaccattagcagccttcagc cggaagatttcgcgacctactactgccagcaaatctggatggccccccaggacatttggccagggcactaaggtcgaga ttaagcgtacggtggccgctcccagcgtgttcatcttcccccccagcgacgagcagctgaagagcggcaccgccagc gtggtgtgcctgctgaacaacttctacccccgggaggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagagcg gcaacagccaggagagcgtcaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgaccctga gcaaggccgactacgagaagcataaggtgtacgcctgcgaggtgacccaccagggcctgtccagccccgtgaccaa gagcttcaacaggggcgagtgc
YY01_LALA		
配列番号 226	HCDR1 (組み合わせ)	GFTFSSYWIS
配列番号 227	HCDR2 (組み合わせ)	NIKQSGSETYYVESVKG
配列番号 228	HCDR3 (組み合わせ)	SLRRRSTEHAGFDV
配列番号 229	HCDR1 (Kabat)	SYWIS
配列番号 227	HCDR2 (Kabat)	NIKQSGSETYYVESVKG
配列番号 228	HCDR3 (Kabat)	SLRRRSTEHAGFDV
配列番号 32	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSY
配列番号 230	HCDR2 (Chothia)	KQSGSE
配列番号 228	HCDR3 (Chothia)	SLRRRSTEHAGFDV
配列番号 34	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYW
配列番号 231	HCDR2 (IMGT)	IKQSGSET
配列番号 232	HCDR3 (IMGT)	ARSLRRRSTEHAGFDV
配列番号 233	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWISWVRQAPGKGLEWVANI KQSGSETYYVESVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSLR RRSTEHAGFDVWGQGTLVTVSS
配列番号 234	DNA VH	gaagtgcagctggtggaaagcggcggtggcctggtgcagccaggtggtagcctgcgcctgagctgcgccgccagc ggctttacctttagcagctattggattagctgggttcgccaggccccaggcaaaggcctggaatgggtggcgaacatca aacagagcggcagcgagacctactatgtggagagcgtgaaaggccgctttaccattagccgcgataacgccaaaaac agcctgtatctgcaaatgaacagcctgcgggccgaagatacccgccgtgtattattgcgcgcgtagcctgcgtcgtcgta gcactgagcacgcaggattcgacgtttggggccagggcaccctggttactgtctcgagc
配列番号 235	重鎖	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWISWVRQAPGKGLEWVANI KQSGSETYYVESVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSLR RRSTEHAGFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号 236	DNA 重鎖	gaagtgcagctggtggaaagcggcggtggcctggtgcagccaggtggtagcctgcgcctgagctgcgccgccagc ggctttacctttagcagctattggattagctgggttcgccaggccccaggcaaaggcctggaatgggtggcgaacatca aacagagcggcagcgagacctactatgtggagagcgtgaaaggccgctttaccattagccgcgataacgccaaaaac agcctgtatctgcaaatgaacagcctgcgggccgaagatacccgccgtgtattattgcgcgcgtagcctgcgtcgtcgta gcactgagcacgcaggattcgacgtttggggccagggcaccctggttactgtctcgagcgcgtcgaccaaaggcccc agcgtgttccctctggccccagcagcaagagcacctctggcggaacagccgccctgggctgcctggtcaaggacta cttccccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttttccagccgtgctcca gagcagcggcctgtacagcctgagcagcgtcgtgaccgtgcccagcagcagcctgggcacccagacctacatctgc aacgtgaaccacaagcccagcaacacaaaggtggacaagcgggtggaacccaagagctgcgacaagacccacacc tgtccccctgccctgccctgaagcggcgggaggccctccgtgttcctgttccccccaaagcctaaggacaccctg atgatcagccggacccccgaagtgacctgcgtggtggtggacgtgtcccacgaggaccctgaagtgaagtttaattggt acgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagtacaacagcacctaccgggtgg tgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctg cctgcccccatcgagaaaaccatcagcaaggccaaaggccagccccgcgagccccaggtgtacacactgccccta gccgggaagagatgaccaagaaccaggtgtccctgacctgcctcgtgaagggcttctaccccagcgacattgccgtg gaatgggagagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccacccccctgtgctggacagcgacggctcattctt cctgtacagcaagctgaccgtggacaagagccggtggcagcagggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgagg ccctgcacaaccactacacccagaagtccctgagcctgagccccggcaag
配列番号 237	LCDR1 (組み合わせ)	RASQGISNYLA
配列番号 238	LCDR2 (組み合わせ)	AASTLQS
配列番号 239	LCDR3 (組み合わせ)	QQADKFPYT

【０１３９】

【表４６】

配列番号 237	LCDR1 (Kabat)	RASQGISNYLA
配列番号 238	LCDR2 (Kabat)	AASTLQS
配列番号 239	LCDR3 (Kabat)	QQADKFPYT
配列番号 240	LCDR1 (Chothia)	SQGISNY
配列番号 241	LCDR2 (Chothia)	AAS
配列番号 242	LCDR3 (Chothia)	ADKFPY
配列番号 243	LCDR1 (IMGT)	QGISNY
配列番号 241	LCDR2 (IMGT)	AAS
配列番号 239	LCDR3 (IMGT)	QQADKFPYT
配列番号 244	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLIYAAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQADKFPYTFGQGTKV EIK
配列番号 245	DNA VL	gatattcagatgacccagagcccgagcagcctgagcgcaagcgtgggcgatcgcgtgaccattacctgccgcgccag ccagggcattagcaactatctggcctggtatcagcagaaaccgggcaaagtgccgaaactgctgatctatgccgccag caccctgcaaagcggcgtgccaagtcgctttagcggcagcggtagcggcaccgatttcaccctgaccattagcagcct gcaaccggaagacgtggcgacctattattgccagcaggctgacaaattcccgtacaccttcggccagggtaccaaagt ggaaatcaag
配列番号 246	軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLIYAAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQADKFPYTFGQGTKV EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
配列番号 247	DNA 軽鎖	gatattcagatgacccagagcccgagcagcctgagcgcaagcgtgggcgatcgcgtgaccattacctgccgcgccag ccagggcattagcaactatctggcctggtatcagcagaaaccgggcaaagtgccgaaactgctgatctatgccgccag caccctgcaaagcggcgtgccaagtcgctttagcggcagcggtagcggcaccgatttcaccctgaccattagcagcct gcaaccggaagacgtggcgacctattattgccagcaggctgacaaattcccgtacaccttcggccagggtaccaaagt ggaaatcaagcggaccgtggccgctccctccgtgttcatcttcccacccagcgacgagcagctgaagtccggcacag ccagcgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctccag agcggcaacagccaggaaagcgtcaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacc ctgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtccagcccgtga ccaagagcttcaaccggggcgagtgt
YY02_LALA		
配列番号 248	HCDR1 (組み合わせ)	GFTFSSYSMN
配列番号 249	HCDR2 (組み合わせ)	SISSSSSYIYYADSVKG
配列番号 250	HCDR3 (組み合わせ)	SGYRGVYGFDY
配列番号 251	HCDR1 (Kabat)	SYSMN
配列番号 249	HCDR2 (Kabat)	SISSSSSYIYYADSVKG
配列番号 250	HCDR3 (Kabat)	SGYRGVYGFDY
配列番号 32	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSY
配列番号 252	HCDR2 (Chothia)	SSSSSY
配列番号 250	HCDR3 (Chothia)	SGYRGVYGFDY
配列番号 253	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYS
配列番号 254	HCDR2 (IMGT)	ISSSSSYI
配列番号 255	HCDR3 (IMGT)	ARSGYRGVYGFDY
配列番号 256	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSI SSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSGYR GVYGFDYWGQGTLVTVSS
配列番号 257	DNA VH	gaagtgcagctggtggaaagcggcggtggcctggtgaaaccaggcggtagcctgcgcctgagctgcgccgccagc ggctttaccttagcagctatagcatgaactgggttcgccaggccccaggcaaaggcctggaatgggttagcagcatca gcagcagtagcagctatatctattacgccgatagcgtgaaaggccgctttaccattagccgcgataacgccaaaaacag cctgtatctgcaaatgaacagcctgcgggccgaagataccgccgtgtattattgcgcgcgaagcggatatcgtggagttt acggatttgattattggggccagggcaccctggttactgtctcgagc
配列番号 258	重鎖	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSI SSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSGYR GVYGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【０１４０】

【表４７】

配列番号 259	DNA 重鎖	gaagtgcagctggtggaaagcggcggtggcctggtgaaaccaggcggtagcctgcgcctgagctgcgccgccagc ggctttacctttagcagctatagcatgaactgggttcgccaggccccaggcaaaggcctggaatgggttagcagcatca gcagcagtagcagctatatctattacgccgatagcgtgaaaggccgctttaccattagccgcgataacgccaaaaacag cctgtatctgcaaatgaacagcctgcgggccgaagataccgccgtgtattattgcgcgcgaagcggatatcgtggagttt acggatttgattattggggccagggcaccctggttactgtctcgagcgcgtcgaccaaaggccccagcgtgttccctctg gcccccagcagcaagagcacctctggcggaacagccgccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgagcccg tgaccgtgtcctggaactctggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttccagccgtgctccagagcagcggcctgt acagcctgagcagcgtcgtgaccgtgcccagcagcagcctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaaccacaa gcccagcaacacaaaggtggacaagcgggtggaacccaagagctgcgacaagacccacacctgtccccctgccct gccctgaagcggcgggaggccctccgtgttcctgttcccccaaagcctaaggacaccctgatgatcagccggac ccccgaagtgacctgcgtggtggtggacgtgtcccacgaggaccctgaagtgaagtttaattggtacgtggacggcgt ggaagtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgacc gtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctgcctgcccccatcga gaaaaccatcagcaaggccaaaggccagccccgcgagccccaggtgtacacactgcccctagccgggaagagat gaccaagaaccaggtgtccctgacctgcctcgtgaagggcttctaccccagcgacattgccgtggaatgggagagca acggccagcccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctcattcttcctgtacagcaag ctgaccgtggacaagagccggtggcagcagggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaacc actacacccagaagtccctgagcctgagcccccggcaag
配列番号 260	LCDR1 (組み合わせ)	RASQGISSWLA
配列番号 261	LCDR2 (組み合わせ)	AASSLQS
配列番号 262	LCDR3 (組み合わせ)	QQYYHSPLT
配列番号 260	LCDR1 (Kabat)	RASQGISSWLA
配列番号 261	LCDR2 (Kabat)	AASSLQS
配列番号 262	LCDR3 (Kabat)	QQYYHSPLT
配列番号 263	LCDR1 (Chothia)	SQGISSW
配列番号 241	LCDR2 (Chothia)	AAS
配列番号 264	LCDR3 (Chothia)	YYHSPL
配列番号 265	LCDR1 (IMGT)	QGISSW
配列番号 241	LCDR2 (IMGT)	AAS
配列番号 262	LCDR3 (IMGT)	QQYYHSPLT
配列番号 266	VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAA SSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYHSPLTFGQGTKV EIK
配列番号 267	DNA VL	gatattcagatgacccagagcccgagcagcgttagcgccagcgtgggcgatcgcgtgaccattacctgccgcgccag tcagggcattagcagctggctggcctggtatcagcagaaaccgggcaaagccccgaaactgctgatctatgccgcca gcagcctgcaaagcggcgtgccaagtcgctttagcggcagcggtagcggcaccgatttcaccctgaccattagcagtc tgcaaccggaagactttgccacctattattgccagcagtactaccattctccgctgaccttcggccagggtaccaaagtg gaaatcaag
配列番号 268	軽鎖	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAA SSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYHSPLTFGQGTKV EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
配列番号 269	DNA 軽鎖	gatattcagatgacccagagcccgagcagcgttagcgccagcgtgggcgatcgcgtgaccattacctgccgcgccag tcagggcattagcagctggctggcctggtatcagcagaaaccgggcaaagccccgaaactgctgatctatgccgcca gcagcctgcaaagcggcgtgccaagtcgctttagcggcagcggtagcggcaccgatttcaccctgaccattagcagtc tgcaaccggaagactttgccacctattattgccagcagtactaccattctccgctgaccttcggccagggtaccaaagtg gaaatcaagcggaccgtggccgctccctccgtgttcatcttcccacccagcgacgagcagctgaagtccggcacagc cagcgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctccaga gcggcaacagccaggaaagcgtcaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgaccc tgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtccagccccgtgac caagagcttcaaccggggcgagtgt

【０１４１】

【表４８】

YY03_LALA		
配列番号 270	HCDR1 (組み合わせ)	GFTFSSYAIS
配列番号 271	HCDR2 (組み合わせ)	AISGSGGSTYYAESVKG
配列番号 272	HCDR3 (組み合わせ)	ESGYVYYLKFDY
配列番号 273	HCDR1 (Kabat)	SYAIS
配列番号 271	HCDR2 (Kabat)	AISGSGGSTYYAESVKG
配列番号 272	HCDR3 (Kabat)	ESGYVYYLKFDY
配列番号 32	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSY
配列番号 274	HCDR2 (Chothia)	SGSGGS
配列番号 272	HCDR3 (Chothia)	ESGYVYYLKFDY
配列番号 275	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYA
配列番号 276	HCDR2 (IMGT)	ISGSGGST
配列番号 277	HCDR3 (IMGT)	ARESGYVYYLKFDY
配列番号 278	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAISWVRQAPGKGLEWVSAI SGSGGSTYYAESVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARESGY VYYLKFDYWGQGTLVTVSS
配列番号 279	DNA VH	gaagtgcagctgctggaaagcggtggcggtctggtgcagccaggtggtagcctgcgcctgagctgtgccgcaagcg gctttacctttagcagctatgccattagctgggtgcgccaagcaccaggcaaaggcctggaatgggtgagcgccattag cggcagcggtggcagcacctattatgccgagagcgtgaaaggtcgctttaccattagtcgcgataacagcaaaaacac cctgtatctgcaaatgaacagcctgcgggcagaagataccgcagtttattattgcgcgcgtgagagcggatacgtttact atctgaaattcgattattggggccagggcaccctggttactgtctcgagc
配列番号 280	重鎖	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAISWVRQAPGKGLEWVSAI SGSGGSTYYAESVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARESGY VYYLKFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号 281	DNA 重鎖	gaagtgcagctgctggaaagcggtggcggtctggtgcagccaggtggtagcctgcgcctgagctgtgccgcaagcg gctttacctttagcagctatgccattagctgggtgcgccaagcaccaggcaaaggcctggaatgggtgagcgccattag cggcagcggtggcagcacctattatgccgagagcgtgaaaggtcgctttaccattagtcgcgataacagcaaaaacac cctgtatctgcaaatgaacagcctgcgggcagaagataccgcagtttattattgcgcgcgtgagagcggatacgtttact atctgaaattcgattattggggccagggcaccctggttactgtctcgagcgcgtcgaccaaaggccccagcgtgttccct ctggccccagcagcaagagcacctctggcggaacagccgccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgagc ccgtgaccgtgtcctggaactctggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttccagccgtgctccagagcagcggc ctgtacagcctgagcagcgtcgtgaccgtgcccagcagcagcctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaacca caagcccagcaacacaaaggtggacaagcgggtggaacccaagagctgcgacaagacccacacctgtccccctg ccctgccctgaagcggcgggaggccctccgttcctgttcccccaaagcctaaggacaccctgatgatcagccg gacccccgaagtgacctgcgtggtggtggacgtgtcccacgaggaccctgaagtgaagtttaattggtacgtggacgg cgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctg accgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctgcctgccccat cgagaaaaccatcagcaaggccaaaggccagccccgcgagccccaggtgtacacactgcccctagccgggaaga gatgaccaagaaccaggtgtccctgacctgcctcgtgaagggcttctaccccagcgacattgccgtggaatgggagag caacggccagcccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctcattcttcctgtacagcaa gctgaccgtggacaagagccggtggcagcagggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaac cactacacccagaagtccctgagcctgagccccggcaag
配列番号 282	LCDR1 (組み合わせ)	RASQSISSYLN
配列番号 261	LCDR2 (組み合わせ)	AASSLQS
配列番号 283	LCDR3 (組み合わせ)	QQHVRVPIT
配列番号 282	LCDR1 (Kabat)	RASQSISSYLN
配列番号 261	LCDR2 (Kabat)	AASSLQS
配列番号 283	LCDR3 (Kabat)	QQHVRVPIT
配列番号 284	LCDR1 (Chothia)	SQSISSY
配列番号 241	LCDR2 (Chothia)	AAS
配列番号 285	LCDR3 (Chothia)	HVRVPI
配列番号 286	LCDR1 (IMGT)	QSISSY
配列番号 241	LCDR2 (IMGT)	AAS
配列番号 283	LCDR3 (IMGT)	QQHVRVPIT
配列番号 287	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAAS SLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHVRVPITFGQGTKVE IK

【０１４２】

【表４９】

配列番号 288	DNA VL	gatattcagatgacccagagcccgagcagcctgagcgccagcgtgggtgatcgcgtgaccattacctgtcgcgcaag ccagagcattagcagctatctgaactggtatcagcagaaaccaggcaaagccccaaaactgctgatttatgccgcaagc agcctgcaaagcggtgtgccgagccgctttagcggcagcggtagcggcaccgattttaccctgaccattagtagcctg caaccggaagactttgccacctattattgccagcagcatgttcgtgttccgatcaccttcggccagggtaccaaagtgga aatcaag
配列番号 289	軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAAS SLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHVRVPITFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
配列番号 290	DNA 軽鎖	gatattcagatgacccagagcccgagcagcctgagcgccagcgtgggtgatcgcgtgaccattacctgtcgcgcaag ccagagcattagcagctatctgaactggtatcagcagaaaccaggcaaagccccaaaactgctgatttatgccgcaagc agcctgcaaagcggtgtgccgagccgctttagcggcagcggtagcggcaccgattttaccctgaccattagtagcctg caaccggaagactttgccacctattattgccagcagcatgttcgtgttccgatcaccttcggccagggtaccaaagtgga aatcaagcggaccgtggccgctccctccgtgttcatcttcccaccagcgacgagcagctgaagtccggcacagcca gcgtcgtgtgcctgctgaacaacttctaccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctccagagc ggcaacagccaggaaagcgtcaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgaccctg agcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtccagccccgtgacca agagcttcaaccggggcgagtgt
YY04_LALA		
配列番号 291	HCDR1 (組み合わせ)	GFTFSNYWIS
配列番号 292	HCDR2 (組み合わせ)	RIKSKTYGGTTDYAEPVKG
配列番号 293	HCDR3 (組み合わせ)	EKYSIRARGHGDYGFDV
配列番号 294	HCDR1 (Kabat)	NYWIS
配列番号 292	HCDR2 (Kabat)	RIKSKTYGGTTDYAEPVKG
配列番号 293	HCDR3 (Kabat)	EKYSIRARGHGDYGFDV
配列番号 295	HCDR1 (Chothia)	GFTFSNY
配列番号 296	HCDR2 (Chothia)	KSKTYGGT
配列番号 293	HCDR3 (Chothia)	EKYSIRARGHGDYGFDV
配列番号 297	HCDR1 (IMGT)	GFTFSNYW
配列番号 298	HCDR2 (IMGT)	IKSKTYGGTT
配列番号 299	HCDR3 (IMGT)	AREKYSIRARGHGDYGFDV
配列番号 300	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNYWISWVRQAPGKGLEWVGR IKSKTYGGTTDYAEPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCARE KYSIRARGHGDYGFDVWGQGTLVTVSS
配列番号 301	DNA VH	gaagtgcagctggtggaaagcggcggtggcctggtgaaaccaggcggtagcctgcgcctgagctgcgccgccagc ggctttacctttagcaactattggattagctgggttcgccaggccccaggcaaaggcctggaatgggttggccgcatcaa aagcaaaacctatggcggcaccaccgattatgccgagccagtgaaaggccgctttaccattagccgcgacgatagcaa aaacaccctgtacctgcaaatgaacagcctgaaaaccgaagataccgccgtgtattattgcgcgcgtgagaaatattcc atccgtgcacgtggtcacggagactacggatttgatgtgtgggccagggcaccctggttactgtctcgagc
配列番号 302	重鎖	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNYWISWVRQAPGKGLEWVGR IKSKTYGGTTDYAEPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCARE KYSIRARGHGDYGFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号 303	DNA 重鎖	gaagtgcagctggtggaaagcggcggtggcctggtgaaaccaggcggtagcctgcgcctgagctgcgccgccagc ggctttacctttagcaactattggattagctgggttcgccaggccccaggcaaaggcctggaatgggttggccgcatcaa aagcaaaacctatggcggcaccaccgattatgccgagccagtgaaaggccgctttaccattagccgcgacgatagcaa aaacaccctgtacctgcaaatgaacagcctgaaaaccgaagataccgccgtgtattattgcgcgcgtgagaaatattcc atccgtgcacgtggtcacggagactacggatttgatgtgtgggccagggcaccctggttactgtctcgagcgcgtcga ccaaaggccccagcgtgttccctctggccccagcagcaagagcacctctggcggaacagccgccctgggctgcct ggtcaaggactacttccccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcc agccgtgctccagagcagcggcctgtacagcctgagcagcgtcgtgaccgtgcccagcagcagcctgggcacccag acctacatctgcaacgtgaaccacaagcccagcaacacaaaggtggacaagcgggtggaacccaagagctgcgaca agacccacacctgtccccccctgccctgccccctgaagcggcgggaggccctccgtgttcctgttcccccccaaagccta aggacaccctgatgatcagccggacccccgaagtgacctgcgtggtggtggacgtgtcccacgaggaccctgaagtg aagtttaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagtacaacagca cctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtcc aacaaggccctgcctgccccccatcgagaaaaccatcagcaaggccaaaggcgcagccccgcgagccccaggtgtaca cactgccccctagccgggaagagatgaccaagaaccaggtgtccctgacctgcctcgtgaagggcttctaccccagc gacattgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcg acggctcattcttcctgtacagcaagctgaccgtggacaagagccggtggcagcagggcaacgtgttcagctgctccg tgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagtccctgagcctgagccccggcaag

【０１４３】

【表５０】

配列番号 237	LCDR1 (組み合わせ)	RASQGISNYLA
配列番号 238	LCDR2 (組み合わせ)	AASTLQS
配列番号 304	LCDR3 (組み合わせ)	QQGYHAPFT
配列番号 237	LCDR1 (Kabat)	RASQGISNYLA
配列番号 238	LCDR2 (Kabat)	AASTLQS
配列番号 304	LCDR3 (Kabat)	QQGYHAPFT
配列番号 240	LCDR1 (Chothia)	SQGISNY
配列番号 241	LCDR2 (Chothia)	AAS
配列番号 305	LCDR3 (Chothia)	GYHAPF
配列番号 243	LCDR1 (IMGT)	QGISNY
配列番号 241	LCDR2 (IMGT)	AAS
配列番号 304	LCDR3 (IMGT)	QQGYHAPFT
配列番号 306	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLIYAAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQGYHAPFTFGQGTKV EIK
配列番号 307	DNA VL	gatattcagatgacccagagcccgagcagcctgagcgcaagcgtgggcgatcgcgtgaccattacctgccgcgccag ccagggcattagcaactatctggcctggtatcagcagaaaccgggcaaagtgccgaaactgctgatctatgccgccag caccctgcaaagcggcgtgccaagtcgctttagcggcagcggtagcggcaccgatttcaccctgaccattagcagcct gcaaccggaagacgtggcgacctattattgccagcagggttaccatgctccgttcaccttcggccagggtaccaaagtg gaaatcaag
配列番号 308	軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLIYAAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQGYHAPFTFGQGTKV EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
配列番号 309	DNA 軽鎖	gatattcagatgacccagagcccgagcagcctgagcgcaagcgtgggcgatcgcgtgaccattacctgccgcgccag ccagggcattagcaactatctggcctggtatcagcagaaaccgggcaaagtgccgaaactgctgatctatgccgccag caccctgcaaagcggcgtgccaagtcgctttagcggcagcggtagcggcaccgatttcaccctgaccattagcagcct gcaaccggaagacgtggcgacctattattgccagcagggttaccatgctccgttcaccttcggccagggtaccaaagtg gaaatcaagcggaccgtggccgctccctccgtgttcatcttcccacccagcgacgagcagctgaagtccggcacagc cagcgtcgtgtgcctgctgaacaacttctaccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctccaga gcggcaacagccaggaaagcgtcaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgaccc tgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtccagccccgtgac caagagcttcaaccggggcgagtgt
YY05_LALA		
配列番号 310	HCDR1 (組み合わせ)	GYSFTSYWIS
配列番号 311	HCDR2 (組み合わせ)	IIYPGTSYTRYSPSFQG
配列番号 312	HCDR3 (組み合わせ)	GAVAGQLGFDH
配列番号 229	HCDR1 (Kabat)	SYWIS
配列番号 311	HCDR2 (Kabat)	IIYPGTSYTRYSPSFQG
配列番号 312	HCDR3 (Kabat)	GAVAGQLGFDH
配列番号 80	HCDR1 (Chothia)	GYSFTSY
配列番号 313	HCDR2 (Chothia)	YPGTSY
配列番号 312	HCDR3 (Chothia)	GAVAGQLGFDH
配列番号 82	HCDR1 (IMGT)	GYSFTSYW
配列番号 314	HCDR2 (IMGT)	IYPGTSYT
配列番号 315	HCDR3 (IMGT)	ARGAVAGQLGFDH
配列番号 316	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWISWVRQMPGKGLEWMGII YPGTSYTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGAVA GQLGFDHWGQGTLVTVSS
配列番号 317	DNA VH	gaagtgcagctggtgcagagcggtgccgaagtgaaaaaaccgggcgaaagcctgaaaatcagctgcaaaggcagc ggctatagctttaccagctattggattagctgggttcgccagatgccgggcaaaggcctggaatggatgggcattatctat ccgggcaccagctataccgctatagcccgagctttcagggccaggttacaattagcgccgacaaaagcatcagcacc gcctatctgcaatggagcagcctgaaagccagcgataccgccatgtattattgcgcgcgtggtgcagttgcaggacaac tgggatttgatcactggggccagggcaccctggttactgtctcgagc
配列番号 318	重鎖	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWISWVRQMPGKGLEWMGII YPGTSYTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGAVA GQLGFDHWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【０１４４】

【表５１】

配列番号 319	DNA 重鎖	gaagtgcagctggtgcagagcggtgccgaagtgaaaaaaccgggcgaaagcctgaaaatcagctgcaaaggcagc ggctatagctttaccagctattggattagctgggttcgccagatgccgggcaaaggcctggaatggatgggcattatctat ccgggcaccagctatacccgctatagcccgagctttcagggccaggttacaattagcgccgacaaaagcatcagcacc gcctatctgcaatggagcagcctgaaagccagcgataccgccatgtattattgcgcgcgtggtgcagttgcaggacaac tgggatttgatcactggggccagggcaccctggttactgtctcgagcgcgtcgaccaaaggccccagcgtgttcctct ggccccagcagcaagagcacctctggcggaacagccgccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgagccc gtgaccgtgtcctggaactctggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttccagccgtgctccagagcagcggcctg tacagcctgagcagcgtcgtgaccgtgcccagcagcagcctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaaccacaa gcccagcaacacaaaggtggacaagcgggtggaacccaagagctgcgacaagacccacacctgtccccctgccct gccctgaagcggcgggaggccctccgtgttcctgttccccccaaagcctaaggacacctgatgatcagccggac ccccgaagtgacctgcgtggtggtggacgtgtcccacgaggaccctgaagtgaagtttaattggtacgtggacggcgt ggaagtgcacaacgccaagaccaagcccgagagaggaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgacc gtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctgcctgccccatcga gaaaaccatcagcaaggccaaaggccagccccgcgagccccaggtgtacacactgccccctagccgggaagagat gaccaagaaccaggtgtccctgacctgcctcgtgaagggcttctacccagcgacattgccgtggaatgggagagca acggccagcccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctcattcttcctgtacagcaag ctgaccgtggacaagagccggtggcagcagggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaacc actacacccagaagtccctgagcctgagcccccggcaag
配列番号 320	LCDR1 (組み合わせ)	TGSSSNIGAGYDVH
配列番号 321	LCDR2 (組み合わせ)	GNSNRPS
配列番号 322	LCDR3 (組み合わせ)	QSYYTSSHGPV
配列番号 320	LCDR1 (Kabat)	TGSSSNIGAGYDVH
配列番号 321	LCDR2 (Kabat)	GNSNRPS
配列番号 322	LCDR3 (Kabat)	QSYYTSSHGPV
配列番号 323	LCDR1 (Chothia)	SSSNIGAGYD
配列番号 324	LCDR2 (Chothia)	GNS
配列番号 325	LCDR3 (Chothia)	YYTSSHGP
配列番号 326	LCDR1 (IMGT)	SSNIGAGYD
配列番号 324	LCDR2 (IMGT)	GNS
配列番号 322	LCDR3 (IMGT)	QSYYTSSHGPV
配列番号 327	VL	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYG NSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYYTSSHGPVFGG GTKLTVL
配列番号 328	DNA VL	cagagcgtgctgacccagccaccaagcgtgagcggtgcaccaggtcagcgcgtgaccattagctgcaccggcagca gcagcaacattggcgcaggctatgatgtgcattggtatcagcagctgccaggcaccgcaccgaaactgctgatttatgg caacagcaatcgcccaagcggtgtgccggatcgctttagcggcagcaaaagcggcaccagcgccagcctggcgatt accggtctgcaagccgaagacgaagccgattattactgccagtcttactacacttcttctcatggtccggtgtttggcggc ggtaccaagctgaccgtgctg
配列番号 329	軽鎖	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYG NSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYYTSSHGPVFGG GTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGST VEKTVAPTECS
配列番号 330	DNA 軽鎖	cagagcgtgctgacccagccaccaagcgtgagcggtgcaccaggtcagcgcgtgaccattagctgcaccggcagca gcagcaacattggcgcaggctatgatgtgcattggtatcagcagctgccaggcaccgcaccgaaactgctgatttatgg caacagcaatcgcccaagcggtgtgccggatcgctttagcggcagcaaaagcggcaccagcgccagcctggcgatt accggtctgcaagccgaagacgaagccgattattactgccagtcttactacacttcttctcatggtccggtgtttggcggc ggtaccaagctgaccgtgctgggccagcccaaagccgccccctagcgtgaccctgttcccccaagcagcgaggaact ccaggccaacaaggccaccctcgtgtgcctgatcagcgacttctaccctggcgccgtgaccgtggcctggaaggccg atagcagccctgtgaaggccggcgtggaaaccaccaccccagcaagcagagcaacaacaaatacgccgccagca gctacctgagcctgaccccgagcagtggaagtcccacagatcctacagctgccaggtcacacacgagggcagcac cgtggaaaagaccgtggccccccaccgagtgcagc
YY06_LALA		
配列番号 270	HCDR1 (組み合わせ)	GFTFSSYAIS
配列番号 271	HCDR2 (組み合わせ)	AISGSGGSTYYAESVKG
配列番号 331	HCDR3 (組み合わせ)	PYLGDRRSYGFDH
配列番号 273	HCDR1 (Kabat)	SYAIS
配列番号 271	HCDR2 (Kabat)	AISGSGGSTYYAESVKG
配列番号 331	HCDR3 (Kabat)	PYLGDRRSYGFDH
配列番号 32	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSY
配列番号 274	HCDR2 (Chothia)	SGSGGS
配列番号 331	HCDR3 (Chothia)	PYLGDRRSYGFDH
配列番号 275	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYA
配列番号 276	HCDR2 (IMGT)	ISGSGGST
配列番号 332	HCDR3 (IMGT)	ARPYLGDRRSYGFDH
配列番号 333	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAISWVRQAPGKGLEWVSAI SGSGGSTYYAESVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPYLG DRRSYGFDHWGQGTLVTVSS
配列番号 334	DNA VH	gaagtgcagctgctggaaagcggtggcggtctggtgcagccaggtggtagcctgcgcctgagctgtgccgcaagcg gctttaccttagcagctatgccattagctgggtgcgccaagcaccaggcaaaggcctggaatgggtgagcgccattag cggcagcggtggcagcacctattatgccgagagcgtgaaaggtcgctttaccattagtcgcgataacagcaaaaacac cctgtatctgcaaatgaacagcctgcgggcagaagataccgcagtttattattgcgcgcgaccttatctgggtgaccgtc gtagctatggtttcgaccactggggccagggcaccctggttactgtctcgagc

【０１４５】

【表５２】

配列番号 335	重鎖	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAISWVRQAPGKGLEWVSAI SGSGGSTYYAESVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPYLG DRRSYGFDHWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号 336	DNA 重鎖	gaagtgcagctgctggaaagcggtggcggtctggtgcagccaggtggtagcctgcgcctgagctgtgccgcaagcg gctttacctttagcagctatgccattagctgggtgcgccaagcaccaggcaaaggcctggaatgggtgagcgccattag cggcagcggtggcagcacctattatgccgagagcgtgaaaggtcgctttaccattagtcgcgataacagcaaaaacac cctgtatctgcaaatgaacagcctgcgggcagaagataccgcagtttattattgcgcgcgcgaccttatctgggtgaccgtc gtagctatggtttcgaccactggggccagggcaccctggttactgtctcgagcgcgtcgaccaaaggccccagcgtgtt ccctctggccccagcagcaagagcacctctggcggaacagccgccctgggctgcctggtcaaggactacttccccg agccccgtgaccgtgtcctggaactctggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttttccagccgtgctccagagcagc ggcctgtacagcctgagcagcgtcgtgaccgtgcccagcagcagcctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaa ccacaagcccagcaacacaaaggtggacaagcgggtggaacccaagagctgcgacaagacccacacctgtccccc ctgccctgccctgaagcggcgggaggccccctccgtgttcctgttcccccaaagcctaaggacaccctgatgatcag ccggaccccgaagtgacctgcgtggtggtggacgtgtcccacgaggaccctgaagtgaagtttaattggtacgtgga cggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgt gctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctgcctgccc ccatcgagaaaaccatcagcaaggccaaagggccagccccgcgagccccaggtgtacacactgccccctagccgggg aagagatgaccaagaaccaggtgtccctgacctgcctcgtgaagggcttctaccccagcgacattgccgtggaatggg agagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctcattcttcctgtac agcaagctgaccgtggacaagagccggtggcagcagggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgc acaaccactacacccagaagtccctgagcctgagccccggcaag
配列番号 337	LCDR1 (組み合わせ)	TGTSSDVGSYNLVS
配列番号 338	LCDR2 (組み合わせ)	EGSKRPS
配列番号 339	LCDR3 (組み合わせ)	SSYGFHIVVVV
配列番号 337	LCDR1 (Kabat)	TGTSSDVGSYNLVS
配列番号 338	LCDR2 (Kabat)	EGSKRPS
配列番号 339	LCDR3 (Kabat)	SSYGFHIVVVV
配列番号 340	LCDR1 (Chothia)	TSSDVGSYNL
配列番号 341	LCDR2 (Chothia)	EGS
配列番号 342	LCDR3 (Chothia)	YGFHIVVV
配列番号 343	LCDR1 (IMGT)	SSDVGSYNL
配列番号 341	LCDR2 (IMGT)	EGS
配列番号 339	LCDR3 (IMGT)	SSYGFHIVVVV
配列番号 344	VL	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIYE GSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYGFHIVVVFGG GTKLTVL
配列番号 345	DNA VL	cagagcgccctgacccagccagccagcgttagcggtagcccaggccagagcattaccattagctgcaccggcacca gcagcgacgtgggcagctataacctggttagctggtatcagcagcatccgggcaaagccccgaaactgatgatctatg aaggcagcaaacgcccgagcggcgttagcaaccgctttagtggcagcaaagcggcaacaccgccagcctgaccat tagcggcctgcaagccgaagacgaagccgattattactgctcctcttacggtttccatatcgttgttgttgtgtttggcggc ggtaccaagctgaccgtgctg
配列番号 346	軽鎖	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIYE GSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYGFHIVVVFGG GTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGST VEKTVAPTECS
配列番号 347	DNA 軽鎖	cagagcgccctgacccagccagccagcgttagcggtagcccaggccagagcattaccattagctgcaccggcacca gcagcgacgtgggcagctataacctggttagctggtatcagcagcatccgggcaaagccccgaaactgatgatctatg aaggcagcaaacgcccgagcggcgttagcaaccgctttagtggcagcaaaagcggcaacaccgccagcctgaccat tagcggcctgcaagccgaagacgaagccgattattactgctcctcttacggtttccatatcgttgttgttgtgtttggcggc ggtaccaagctgaccgtgctgggccagcccaaagccgcccctagcgtgaccctgttccccccaagcagcgaggaact ccaggccaacaaggccacactcgtgtgcctgatcagcgacttctaccctggcgccgtgaccgtggcctggaaggccg atagcagccctgtgaaggccggcgtggaaaccaccacccccagcaagcagagcaacaacaaatacgccgccagca gctacctgagcctgaccccgagcagtggaagtcccacagatcctacagctgccaggtcacacacgagggcagcac cgtggaaaagaccgtggcccccaccgagtgcagc
YY07_LALA		
配列番号 310	HCDR1 (組み合わせ)	GYSFTSYWIS
配列番号 311	HCDR2 (組み合わせ)	IIYPGTSYTRYSPSFQG
配列番号 348	HCDR3 (組み合わせ)	GSLPGLLGFDH
配列番号 229	HCDR1 (Kabat)	SYWIS
配列番号 311	HCDR2 (Kabat)	IIYPGTSYTRYSPSFQG
配列番号 348	HCDR3 (Kabat)	GSLPGLLGFDH
配列番号 80	HCDR1 (Chothia)	GYSFTSY
配列番号 313	HCDR2 (Chothia)	YPGTSY
配列番号 348	HCDR3 (Chothia)	GSLPGLLGFDH
配列番号 82	HCDR1 (IMGT)	GYSFTSYW
配列番号 314	HCDR2 (IMGT)	IYPGTSYT
配列番号 349	HCDR3 (IMGT)	ARGSLPGLLGFDH

【０１４６】

【表５３】

配列番号 350	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWISWVRQMPGKGLEWMGII YPGTSYTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGSLP GLLGFDHWGQGTLVTVSS
配列番号 351	DNA VH	gaagtgcagctggtgcagagcggtgccgaagtgaaaaaaccgggcgaaagcctgaaaatcagctgcaaaggcagc ggctatagctttaccagctattggattagctgggttcgccagatgccgggcaaaggcctggaatggatgggcattatctat ccgggcaccagctataccgctatagcccgagctttcagggccaggttacaattagcgccgacaaaagcatcagcacc gcctatctgcaatggagcagcctgaaagccagcgataccgccatgtattattgcgcgcgtggaagcctgcctggtctgc tgggttttgatcactggggccagggcaccctggttactgtctcgagc
配列番号 352	重鎖	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWISWVRQMPGKGLEWMGII YPGTSYTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGSLP GLLGFDHWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号 353	DNA 重鎖	gaagtgcagctggtgcagagcggtgccgaagtgaaaaaaccgggcgaaagcctgaaaatcagctgcaaaggcagc ggctatagctttaccagctattggattagctgggttcgccagatgccgggcaaaggcctggaatggatgggcattatctat ccgggcaccagctataccgctatagcccgagctttcagggccaggttacaattagcgccgacaaaagcatcagcacc gcctatctgcaatggagcagcctgaaagccagcgataccgccatgtattattgcgcgcgtggaagcctgcctggtctgc tgggttttgatcactggggccagggcaccctggttactgtctcgagcgcgtcgaccaaaggccccagcgtgttccctct ggccccagcagcaagagcacctctggcggaacagccgccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgagccc gtgaccgtgtcctggaactctggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttccagccgtgctccagagcagcggcctg tacagcctgagcagcgtcgtgaccgtgcccagcagcagcctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaaccacaa gcccagcaacacaaaggtggacaagcgggtggaacccaagagctgcgacaagacccacacctgtccccctgccct gccccgaagcggcgggaggccccgtgttcctgttcccccaaagcctaaggacaccctgatgatcagccggac ccccgaagtgacctgcgtggtggtggacgtgtcccacgaggaccctgaagtgaagtttaattggtacgtggacggcgt ggaagtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgacc gtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctgcctgccccatcga gaaaaccatcagcaaggccaaagggccagccccgcgagccccaggtgtacacactgccccctagccgggaagagat gaccaagaaccaggtgtccctgacctgcctcgtgaagggcttctaccccagcgacattgccgtggaatgggagagca acggccagccccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctcattcttcctgtacagcaag ctgaccgtggacaagagccggtggcagcagggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaacc actacacccagaagtccctgagcctgagccccggcaag
配列番号 320	LCDR1 (組み合わせ)	TGSSSNIGAGYDVH
配列番号 354	LCDR2 (組み合わせ)	GNSNRPN
配列番号 355	LCDR3 (組み合わせ)	QSYDSPTSSSV
配列番号 320	LCDR1 (Kabat)	TGSSSNIGAGYDVH
配列番号 354	LCDR2 (Kabat)	GNSNRPN
配列番号 355	LCDR3 (Kabat)	QSYDSPTSSSV
配列番号 323	LCDR1 (Chothia)	SSSNIGAGYD
配列番号 324	LCDR2 (Chothia)	GNS
配列番号 356	LCDR3 (Chothia)	YDSPTSSS
配列番号 326	LCDR1 (IMGT)	SSNIGAGYD
配列番号 324	LCDR2 (IMGT)	GNS
配列番号 355	LCDR3 (IMGT)	QSYDSPTSSSV
配列番号 357	VL	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYG NSNRPNGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSPTSSSVFGG GTKLTVL
配列番号 358	DNA VL	cagagcgtgctgacccagccaccaagcgtgagcggtgcaccaggtcagcgcgtgaccattagctgcaccggcagca gcagcaacattggcgcaggctatgatgtgcattggtatcagcagctgccaggcaccgcaccgaaactgctgatttatgg caacagcaatcgcccaaacggtgtgccggatcgctttagcggcagcaaaagcggcaccagcgccagcctggcgatt accggtctgcaagccgaagacgaagccgattattactgccagtcttacgactctccgacttcttcttctgtgtttggcggcg gtaccaagctgaccgtgctg
配列番号 359	軽鎖	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYG NSNRPNGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSPTSSSVFGG GTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGST VEKTVAPTECS
配列番号 360	DNA 軽鎖	cagagcgtgctgacccagccaccaagcgtgagcggtgcaccaggtcagcgcgtgaccattagctgcaccggcagca gcagcaacattggcgcaggctatgatgtgcattggtatcagcagctgccaggcaccgcaccgaaactgctgatttatgg caacagcaatcgcccaaacggtgtgccggatcgctttagcggcagcaaaagcggcaccagcgccagcctggcgatt accggtctgcaagccgaagacgaagccgattattactgccagtcttacgactctccgacttcttcttctgtgtttggcggcg gtaccaagctgaccgtgctgggcccagccccaaagccgccctagcgtgaccctgttcccccccaagcagcgaggaactc caggccaacaaggccacactcgtgtgcctgatcagcgacttctaccctggcgccgtgaccgtggcctggaaggccga tagcagccctgtgaaggccggcgtggaaaccaccaccccccagcaagcagagcaacaacaaatacgccgccagcag ctacctgagcctgacccccgagcagtggaagtcccacagatcctacagctgccaggtcacacacgagggcagcacc gtggaaaagaccgtggccccccaccgagtgcagc
ZZ05_LALA		
配列番号 310	HCDR1 (組み合わせ)	GYSFTSYWIS
配列番号 311	HCDR2 (組み合わせ)	IIYPGTSYTRYSPSFQG
配列番号 348	HCDR3 (組み合わせ)	GSLPGLLGFDH
配列番号 229	HCDR1 (Kabat)	SYWIS
配列番号 311	HCDR2 (Kabat)	IIYPGTSYTRYSPSFQG
配列番号 348	HCDR3 (Kabat)	GSLPGLLGFDH
配列番号 80	HCDR1 (Chothia)	GYSFTSY

【０１４７】

【表５４】

配列番号 313	HCDR2 (Chothia)	YPGTSY
配列番号 348	HCDR3 (Chothia)	GSLPGLLGFDH
配列番号 82	HCDR1 (IMGT)	GYSFTSYW
配列番号 314	HCDR2 (IMGT)	IYPGTSYT
配列番号 349	HCDR3 (IMGT)	ARGSLPGLLGFDH
配列番号 350	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWISWVRQMPGKGLEWMGII YPGTSYTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGSLP GLLGFDHWGQGTLVTVSS
配列番号 351	DNA VH	gaagtgcagctggtgcagagcggtgccgaagtgaaaaaaccgggcgaaagcctgaaaatcagctgcaaaggcagc ggctatagctttaccagctattggattagctgggttcgccagatgccgggcaaaggcctggaatggatgggcattatctat ccgggcaccagctatacccgctatagcccgagctttcagggccaggttacaattagcgccgacaaaagcatcagcacc gcctatctgcaatggagcagcctgaaagccagcgataccgccatgtattattgcgcgcgtggaagcctgcctggtctgc tgggttttgatcactggggccagggcaccctggttactgtctcgagc
配列番号 352	重鎖	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWISWVRQMPGKGLEWMGII YPGTSYTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGSLP GLLGFDHWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号 353	DNA 重鎖	gaagtgcagctggtgcagagcggtgccgaagtgaaaaaaccgggcgaaagcctgaaaatcagctgcaaaggcagc ggctatagctttaccagctattggattagctgggttcgccagatgccgggcaaaggcctggaatggatgggcattatctat ccgggcaccagctatacccgctatagcccgagctttcagggccaggttacaattagcgccgacaaaagcatcagcacc gcctatctgcaatggagcagcctgaaagccagcgataccgccatgtattattgcgcgcgtggaagcctgcctggtctgc tgggttttgatcactggggccagggcaccctggttactgtctcgagcgcgtcgaccaaaggccccagcgtgttccctct ggccccagcagcaagagcacctctggcggaacagccgccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgagccc gtgaccgtgtcctggaactctggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttttccagccgtgctccagagcagcggcctg tacagcctgagcagcgtcgtgaccgtgcccagcagcagcctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaaccacaa gcccagcaacacaaaggtggacaagcgggtggaacccaagagctgcgacaagacccacacctgtccccctgccct gccccgaagcggcgggaggccccctccgtgttcctgttcccccaaagcctaaggacaccctgatgatcagccggac ccccgaagtgacctgcgtggtggtggacgtgtcccacgaggaccctgaagtgaagtttaattggtacgtggacggcgt ggaagtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgacc gtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctgcctgccccatcga gaaaaccatcagcaaggccaaagggccagcccccgcgagccccaggtgtacacactgccccctagccgggaagagat gaccaagaaccaggtgtccctgacctgcctcgtgaagggcttctaccccagcgacattgccgtggaatgggagagca acggccagcccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctcattcttcctgtacagcaag ctgaccgtggacaagagccggtggcagcagggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaacc actacacccagaagtccctgagcctgagccccggcaag
配列番号 320	LCDR1 (組み合わせ)	TGSSSNIGAGYDVH
配列番号 354	LCDR2 (組み合わせ)	GNSNRPN
配列番号 361	LCDR3 (組み合わせ)	QSYGAFPRFVV
配列番号 320	LCDR1 (Kabat)	TGSSSNIGAGYDVH
配列番号 354	LCDR2 (Kabat)	GNSNRPN
配列番号 361	LCDR3 (Kabat)	QSYGAFPRFVV
配列番号 323	LCDR1 (Chothia)	SSSNIGAGYD
配列番号 324	LCDR2 (Chothia)	GNS
配列番号 362	LCDR3 (Chothia)	YGAFPRFV
配列番号 326	LCDR1 (IMGT)	SSNIGAGYD
配列番号 324	LCDR2 (IMGT)	GNS
配列番号 361	LCDR3 (IMGT)	QSYGAFPRFVV
配列番号 363	VL	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYG NSNRPNGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYGAFPRFVVFG GGTKLTVL
配列番号 364	DNA VL	cagagcgtgctgacccagccaccaagcgtgagcggtgcaccaggtcagcgcgtgaccattagctgcaccggcagca gcagcaacattggcgcaggctatgatgtgcattggtatcagcagctgccaggcaccgcaccgaaactgctgatttatgg caacagcaatcgcccaaacggtgtgccggatcgctttagcggcagcaaaagcggcaccagcgccagcctggcgatt accggtctgcaagccgaagacgaagccgattattactgccaatcctatggtgccttccctcgtttcgttgtttttggcggcg gtaccaagctgaccgtgctg
配列番号 365	軽鎖	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYG NSNRPNGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYGAFPRFVVFG GGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS
配列番号 366	DNA 軽鎖	cagagcgtgctgacccagccaccaagcgtgagcggtgcaccaggtcagcgcgtgaccattagctgcaccggcagca gcagcaacattggcgcaggctatgatgtgcattggtatcagcagctgccaggcaccgcaccgaaactgctgatttatgg caacagcaatcgcccaaacggtgtgccggatcgctttagcggcagcaaaagcggcaccagcgccagcctggcgatt accggtctgcaagccgaagacgaagccgattattactgccaatcctatggtgccttccctcgtttcgttgtttttggcggcg gtaccaagctgaccgtgctgggccagcccaaagccgccctagcgtgaccctgttccccccaagcagcgaggaactc caggccaacaaggccaccctcgtgtgcctgatcagcgacttctaccctggcgccgtgaccgtggcctggaaggccga tagcagccctgtgaaggccggcgtggaaaccaccaccccagcaagcagagcaacaacaaatacgccgccagcag ctacctgagcctgaccccgagcagtggaagtcccacagatcctacagctgccaggtcacacacgagggcagcacc gtggaaaagaccgtggccccccaccgagtgcagc
ZZ12_LALA		
配列番号 367	HCDR1 (組み合わせ)	GFSFSKYYLN
配列番号 368	HCDR2 (組み合わせ)	SIHQQAHEKKYVESVKG

【０１４８】

【表５５】

配列番号 228	HCDR3 (組み合わせ)	SLRRRSTEHAGFDV
配列番号 369	HCDR1 (Kabat)	KYYLN
配列番号 368	HCDR2 (Kabat)	SIHQQAHEKKYVESVKG
配列番号 228	HCDR3 (Kabat)	SLRRRSTEHAGFDV
配列番号 370	HCDR1 (Chothia)	GFSFSKY
配列番号 371	HCDR2 (Chothia)	HQQAHE
配列番号 228	HCDR3 (Chothia)	SLRRRSTEHAGFDV
配列番号 372	HCDR1 (IMGT)	GFSFSKYY
配列番号 373	HCDR2 (IMGT)	IHQQAHEK
配列番号 232	HCDR3 (IMGT)	ARSLRRRSTEHAGFDV
配列番号 374	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSKYYLNWVRQAPGKGLEWVAS IHQQAHEKKYVESVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSL RRRSTEHAGFDVWGQGTLVTVSS
配列番号 375	DNA VH	gaagtgcagctggtggaaagcggcggtggcctggtgcagccaggtggtagcctgcgcctgagctgcgccgccagc ggctttagcttcagcaaatatttacttgaactgggttcgccaggccccaggcaaaggcctggaatgggtggccagcattc accagcaagcacacgagaaaaaatacgtggagtccgtgaaaggccgctttaccattagccgcgataacgccaaaaac agcctgtatctgcaaatgaacagcctgcgggccgaagataccgccgtgtattattgcgcgcgtagcctgcgtcgtcgta gcactgagcacgcaggattcgacgtttggggccagggcaccctggttactgtctcgagc
配列番号 376	重鎖	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSKYYLNWVRQAPGKGLEWVAS IHQQAHEKKYVESVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSL RRRSTEHAGFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号 377	DNA 重鎖	gaagtgcagctggtggaaagcggcggtggcctggtgcagccaggtggtagcctgcgcctgagctgcgccgccagc ggctttagcttcagcaaatatttacttgaactgggttcgccaggccccaggcaaaggcctggaatgggtggccagcattc accagcaagcacacgagaaaaaatacgtggagtccgtgaaaggccgctttaccattagccgcgataacgccaaaaac agcctgtatctgcaaatgaacagcctgcgggccgaagataccgccgtgtattattgcgcgcgtagcctgcgtcgtcgta gcactgagcacgcaggattcgacgtttggggccagggcaccctggttactgtctcgagcgcgtcgaccaaaggcccc agcgtgttccctctggccccagcagcaagagcacctctggcggaacagccgccctgggctgcctggtcaaggacta cttccccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttccagccgtgctcca gagcagcggcctgtacagcctgagcagcgtcgtgaccgtgcccagcagcagcctgggcacccagacctacatctgc aacgtgaaccacaagcccagcaacacaaaggtggacaagcgggtggaacccaagagctgcgacaagacccacacc tgtccccctgccctgccctgaagcggcgggaggccccctccgtgttcctgttcccccaaagcctaaggacaccctg atgatcagccggacccccgaagtgacctgcgtggtggtggacgtgtcccacgaggaccctgaagtgaagtttaattggt acgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagtacaacagcacctaccgggtgg tgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctg cctgccccatcgagaaaaccatcagcaaggccaaaggccagccccgcgagccccaggtgtacacactgccccta gccgggaagagatgaccaagaaccaggtgtccctgacctgcctcgtgaaggcttctaccccagcgacattgccgtg gaatgggagagcaacggccagccgagaacaactacaagaccacccccctgtgctggacagcgacggctcattctt cctgtacagcaagctgaccgtggacaagagccggtggcagcagggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgagg ccctgcacaaccactacacccagaagtccctgagcctgagccccggcaag
配列番号 237	LCDR1 (組み合わせ)	RASQGISNYLA
配列番号 238	LCDR2 (組み合わせ)	AASTLQS
配列番号 239	LCDR3 (組み合わせ)	QQADKFPYT
配列番号 237	LCDR1 (Kabat)	RASQGISNYLA
配列番号 238	LCDR2 (Kabat)	AASTLQS
配列番号 239	LCDR3 (Kabat)	QQADKFPYT
配列番号 240	LCDR1 (Chothia)	SQGISNY
配列番号 241	LCDR2 (Chothia)	AAS
配列番号 242	LCDR3 (Chothia)	ADKFPY
配列番号 243	LCDR1 (IMGT)	QGISNY
配列番号 241	LCDR2 (IMGT)	AAS
配列番号 239	LCDR3 (IMGT)	QQADKFPYT
配列番号 244	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLIYAAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQADKFPYTFGQGTKV EIK
配列番号 245	DNA VL	gatattcagatgacccagagcccgagcagcctgagcgcaagcgtgggcgatcgcgtgaccattacctgccgcgccag ccagggcattagcaactatctggcctggtatcagcagaaaccgggcaaagtgccgaaactgctgatctatgccgccag cacctgcaaagcggcgtgccaagtcgctttagcggcagcggtagcggcaccgatttcaccctgaccattagcagcct gcaaccggaagacgtggcgacctattattgccagcaggctgacaaattcccgtacacctcggccagggtaccaaagt ggaaatcaag
配列番号 246	軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLIYAAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQADKFPYTFGQGTKV EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC

【０１４９】

【表５６】

配列番号 247	DNA 軽鎖	gatattcagatgacccagagcccgagcagcctgagcgcaagcgtgggcgatcgcgtgaccattacctgccgcgccag ccagggcattagcaactatctggcctggtatcagcagaaaccgggcaaagtgccgaaactgctgatctatgccgccag caccctgcaaagcggcgtgccaagtcgctttagcggcagcggtagcggcaccgatttcaccctgaccattagcagcct gcaaccggaagacgtggcgcacctattattgccagcaggctgacaaattcccgtacaccttcggccagggtaccaaagt ggaaatcaagcggaccgtggccgctccctccgtgttcatcttcccacccagcgacgagcagctgaagtccggcacag ccagcgtcgtgtgcctgctgaacaacttctaccccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctccag agcggcaacagccaggaaagcgtcaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacc ctgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtccagccccgtga ccaagagcttcaaccggggcgagtgt
ZZ13_LALA		
配列番号 378	HCDR1 (組み合わせ)	GFTFSRYYIN
配列番号 379	HCDR2 (組み合わせ)	SIHQHGLETRYVESVKG
配列番号 228	HCDR3 (組み合わせ)	SLRRRSTEHAGFDV
配列番号 380	HCDR1 (Kabat)	RYYIN
配列番号 379	HCDR2 (Kabat)	SIHQHGLETRYVESVKG
配列番号 228	HCDR3 (Kabat)	SLRRRSTEHAGFDV
配列番号 381	HCDR1 (Chothia)	GFTFSRY
配列番号 382	HCDR2 (Chothia)	HQHGLE
配列番号 228	HCDR3 (Chothia)	SLRRRSTEHAGFDV
配列番号 383	HCDR1 (IMGT)	GFTFSRYY
配列番号 384	HCDR2 (IMGT)	IHQHGLET
配列番号 232	HCDR3 (IMGT)	ARSLRRRSTEHAGFDV
配列番号 385	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYYINWVRQAPGKGLEWVASI HQHGLETRYVESVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSLR RRSTEHAGFDVWGQGTLVTVSS
配列番号 386	DNA VH	gaagtgcagctggtggaaagcggcggtggcctggtgcagccaggtggtagcctgcgcctgagctgcgccgccagc gggtttactttttccagatattacattaattgggttcgccaggccccaggcaaaggcctggaatgggtggcgagcatcca ccagcacggcctggagaccagatatgtggaatctgtcaaagggcgctttaccattagccgcgataacgccaaaaacag cctgtatctgcaaatgaacagcctgcgggccgaagataccgccgtgtattattgcgcgcgtagcctgcgtcgtcgtagc actgagcacgcaggattcgacgtttggggccagggcaccctggttactgtctcgagc
配列番号 387	重鎖	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYYINWVRQAPGKGLEWVASI HQHGLETRYVESVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSLR RRSTEHAGFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号 388	DNA 重鎖	gaagtgcagctggtggaaagcggcggtggcctggtgcagccaggtggtagcctgcgcctgagctgcgccgccagc gggtttactttttccagatattacattaattgggttcgccaggccccaggcaaaggcctggaatgggtggcgagcatcca ccagcacggcctggagaccagatatgtggaatctgtcaaagggcgctttaccattagccgcgataacgccaaaaacag cctgtatctgcaaatgaacagcctgcgggccgaagataccgccgtgtattattgcgcgcgtagcctgcgtcgtcgtagc actgagcacgcaggattcgacgtttggggccagggcaccctggttactgtctcgagcgcgtcgaccaaaggccccag cgtgttccctctggccccagcagcaagagcacctctggcggaacagccgccctgggctgcctggtcaaggactactt ccccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttccagccgtgctccagag cagcggcctgtacagcctgagcagcgtcgtgaccgtgcccagcagcagcctgggcacccagacctacatctgcaac gtgaaccacaagcccagcaacacaaaggtggacaagcgggtggaacccaagagctgcgacaagacccacacctgt ccccccctgccctgccctgaagcggcgggaggccctccgtgttcctgttcccccaaagcctaaggacaccctgatg atcagccggacccccgaagtgacctgcgtggtggtggacgtgtcccacgaggaccctgaagtgaagtttaattggtac gtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagtacaacagcacctaccgggtggtg tccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctgcc tgccccatcgagaaaaccatcagcaaggccaaaggccagccccgcgagccccaggtgtacacactgccccctagc cgggaagagatgaccaagaaccaggtgtccctgacctgcctcgtgaagggcttctaccccagcgacattgccgtgga atgggagagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctcattcttcc tgtacagcaagctgaccgtggacaagagccggtggcagcagggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggcc ctgcacaaccactacacccagaagtccctgagcctgagccccggcaag

【０１５０】

【表５７】

配列番号 237	LCDR1 (組み合わせ)	RASQGISNYLA
配列番号 238	LCDR2 (組み合わせ)	AASTLQS
配列番号 239	LCDR3 (組み合わせ)	QQADKFPYT
配列番号 237	LCDR1 (Kabat)	RASQGISNYLA
配列番号 238	LCDR2 (Kabat)	AASTLQS
配列番号 239	LCDR3 (Kabat)	QQADKFPYT
配列番号 240	LCDR1 (Chothia)	SQGISNY
配列番号 241	LCDR2 (Chothia)	AAS
配列番号 242	LCDR3 (Chothia)	ADKFPY
配列番号 243	LCDR1 (IMGT)	QGISNY
配列番号 241	LCDR2 (IMGT)	AAS
配列番号 239	LCDR3 (IMGT)	QQADKFPYT
配列番号 244	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLIYAAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQADKFPYTFGQGTKV EIK
配列番号 245	DNA VL	gatattcagatgacccagagcccgagcagcctgagcgcaagcgtgggcgatcgcgtgaccattacctgccgcgccag ccagggcattagcaactatctggcctggtatcagcagaaaccgggcaaagtgccgaaactgctgatctatgccgccag cacccgcaaagcggcgtgccaagtcgctttagcggcagcggtagcggcaccgatttcaccctgaccattagcagcct gcaaccggaagacgtggcgacctattattgccagcaggctgacaaattcccgtacaccttcggccagggtaccaaagt ggaaatcaag
配列番号 246	軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLIYAAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQADKFPYTFGQGTKV EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
配列番号 247	DNA 軽鎖	gatattcagatgacccagagcccgagcagcctgagcgcaagcgtgggcgatcgcgtgaccattacctgccgcgccag ccagggcattagcaactatctggcctggtatcagcagaaaccgggcaaagtgccgaaactgctgatctatgccgccag cacccgcaaagcggcgtgccaagtcgctttagcggcagcggtagcggcaccgatttcaccctgaccattagcagcct gcaaccggaagacgtggcgacctattattgccagcaggctgacaaattcccgtacaccttcggccagggtaccaaagt ggaaatcaagcggaccgtggccgctccctccgtgttcatcttcccacccagcgacgagcagctgaagtccggcacag ccagcgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaggtggacaacgccctccag agcggcaacagccaggaaagcgtcaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacc ctgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtccagccccgtga ccaagagcttcaaccggggcgagtgt
ZZ14_LALA		
配列番号 270	HCDR1 (組み合わせ)	GFTFSSYAIS
配列番号 389	HCDR2 (組み合わせ)	SISSHGYYTRYAESVKG
配列番号 331	HCDR3 (組み合わせ)	PYLGDRRSYGFDH
配列番号 273	HCDR1 (Kabat)	SYAIS
配列番号 389	HCDR2 (Kabat)	SISSHGYYTRYAESVKG
配列番号 331	HCDR3 (Kabat)	PYLGDRRSYGFDH
配列番号 32	HCDR1 (Chothia)	GFTFSSY
配列番号 390	HCDR2 (Chothia)	SSHGYY
配列番号 331	HCDR3 (Chothia)	PYLGDRRSYGFDH
配列番号 275	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYA
配列番号 391	HCDR2 (IMGT)	ISSHGYYT
配列番号 332	HCDR3 (IMGT)	ARPYLGDRRSYGFDH
配列番号 392	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAISWVRQAPGKGLEWVSSIS SHGYYTRYAESVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPYLG DRRSYGFDHWGQGTLVTVSS
配列番号 393	DNA VH	gaagtgcagctgctggaaagcggtggcggtctggtgcagccaggtggtagcctgcgcctgagctgtgccgcaagcg ggtttacattttccagctatgctatcagctgggtgcgccaagcaccaggcaaaggcctggaatgggtgagcagcattag ctcacatggatattacacccggtatgccgagtccgtgaaaggtcgctttaccattagtcgcgataacagcaaaaacaccc tgtatctgcaaatgaacagcctgcgggcagaagataccgcagtttattattgcgcgcgacctttatctgggtgaccgtcgta gctatggtttcgaccactgggggccagggcaccctggttactgtctcgagc
配列番号 394	重鎖	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAISWVRQAPGKGLEWVSSIS SHGYYTRYAESVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPYLG DRRSYGFDHWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【０１５１】

【表５８】

配列番号 395	DNA 重鎖	gaagtgcagctgctggaaagcggtggcggtctggtgcagccaggtggtagcctgcgcctgagctgtgccgcaagcg ggttacatttccagctatgctatcagctgggtgcgccaagcaccaggcaaaggcctggaatgggtgagcagcattag ctcacatggatattacacccggtatgccgagtccgtgaaaggtcgctttaccattagtcgcgataacagcaaaaacaccc tgtatctgcaaatgaacagcctgcgggcagaagataccgcagtttattattgcgcgcgaccttatctgggtgaccgtcgta gctatggtttcgaccactggggccagggcaccctggttactgtctcgagcgcgtcgaccaaaggccccagcgtgttcc ctctggcccccagcagcaagagcacctctggcggaacagccgccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgag cccgtgaccgtgtcctggaactctggcgccctgaccagcggcgtgcacacctttccagccgtgctccagagcagcgg cctgtacagcctgagcagcgtcgtgaccgtgcccagcagcagcctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaacc acaagcccagcaacacaaaggtggacaagcgggtggaacccaagagctgcgacaagacccacacctgtccccct gccctgccctgaagcggcgggaggccctccgtgttcctgttccccccaaagcctaaggacaccctgatgatcagcc ggaccccgaagtgacctgcgtggtggtggacgtgtcccacgaggaccctgaagtgaagtttaattggtacgtggacg gcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgct gaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctgcctgccccc atcgagaaaaccatcagcaaggccaaaggccagccccgcgagccccaggtgtacacactgcccccctagccgggaa gagatgaccaagaaccaggtgtccctgacctgcctcgtgaagggcttctaccccagcgacattgccgtggaatgggag agcaacggccagcccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctcattcttcctgtacag caagctgaccgtggacaagagccggtggcagcagggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcac aaccactacacccagaagtccctgagcctgagccccggcaag
配列番号 337	LCDR1 (組み合わせ)	TGTSSDVGSYNLVS
配列番号 338	LCDR2 (組み合わせ)	EGSKRPS
配列番号 339	LCDR3 (組み合わせ)	SSYGFHIVVVV
配列番号 337	LCDR1 (Kabat)	TGTSSDVGSYNLVS
配列番号 338	LCDR2 (Kabat)	EGSKRPS
配列番号 339	LCDR3 (Kabat)	SSYGFHIVVVV
配列番号 340	LCDR1 (Chothia)	TSSDVGSYNL
配列番号 341	LCDR2 (Chothia)	EGS
配列番号 342	LCDR3 (Chothia)	YGFHIVVV
配列番号 343	LCDR1 (IMGT)	SSDVGSYNL
配列番号 341	LCDR2 (IMGT)	EGS
配列番号 339	LCDR3 (IMGT)	SSYGFHIVVVV
配列番号 344	VL	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIYE GSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYGFHIVVVVFGG GTKLTVL
配列番号 345	DNA VL	cagagcgccctgacccagccagccagcgttagcggtagcccaggccagagcattaccattagctgcaccggcacca gcagcgacgtgggcagctataacctggttagctggtatcagcagcatccgggcaaagccccgaaactgatgatctatg aaggcagcaaacgcccgagcggcgttagcaaccgctttagtggcagcaaaagcggcaacaccgccagcctgaccat tagcggcctgcaagccgaagacgaagccgattattactgctcctcttacggtttccatatcgttgttgttgtgtttggcggc ggtaccaagctgaccgtgctg
配列番号 346	軽鎖	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIYE GSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYGFHIVVVVFGG GTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGST VEKTVAPTECS
配列番号 347	DNA 軽鎖	cagagcgccctgacccagccagccagcgttagcggtagcccaggccagagcattaccattagctgcaccggcacca gcagcgacgtgggcagctataacctggttagctggtatcagcagcatccgggcaaagccccgaaactgatgatctatg aaggcagcaaacgcccgagcggcgttagcaaccgctttagtggcagcaaaagcggcaacaccgccagcctgaccat tagcggcctgcaagccgaagacgaagccgattattactgctcctcttacggtttccatatcgttgttgttgtgtttggcggc ggtaccaagctgaccgtgctgggccagcccaaagccgccccctagcgtgaccctgttcccccccaagcagcgaggaact ccaggccaacaaggccacccctcgtgtgcctgatcagcgacttctaccctggcgccgtgaccgtggcctggaaggccg atagcagccctgtgaaggccggcgtggaaaccaccacccccagcaagcagagcaacaacaaatacgccgccagca gctacctgagcctgaccccccgagcagtggaagtcccacagatcctacagctgccaggtcacacacgagggcagcac cgtggaaaagaccgtggcccccaccgagtgcagc

【０１５２】

【表５９】

ZZ15_LALA		
配列番号 396	HCDR1 (組み合わせ)	GFTFASYAIT
配列番号 397	HCDR2 (組み合わせ)	TISGSGVYTYYAESVKG
配列番号 331	HCDR3 (組み合わせ)	PYLGDRRSYGFDH
配列番号 398	HCDR1 (Kabat)	SYAIT
配列番号 397	HCDR2 (Kabat)	TISGSGVYTYYAESVKG
配列番号 331	HCDR3 (Kabat)	PYLGDRRSYGFDH
配列番号 399	HCDR1 (Chothia)	GFTFASY
配列番号 400	HCDR2 (Chothia)	SGSGVY
配列番号 331	HCDR3 (Chothia)	PYLGDRRSYGFDH
配列番号 401	HCDR1 (IMGT)	GFTFASYA
配列番号 402	HCDR2 (IMGT)	ISGSGVYT
配列番号 332	HCDR3 (IMGT)	ARPYLGDRRSYGFDH
配列番号 403	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFASYAITWVRQAPGKGLEWVSTI SGSGVYTYYAESVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPYL GDRRSYGFDHWGQGTLVTVSS
配列番号 404	DNA VH	gaagtgcagctgctggaaagcggtggcggtctggtgcagccaggtggtagcctgcgcctgagctgtgccgcaagcg ggttcacattcgcatcctatgcaattacttgggtgcgccaagcaccaggcaaaggcctggaatgggtgagcaccatttcc gggtccggtgtgtacacctattacgccgagtccgtcaaaggccgctttaccattagtcgcgataacagcaaaaacaccct gtatctgcaaatgaacagcctgcgggcagaagataccgcagtttattattgcgcgcgaccttatctgggtgaccgtcgta gctatggtttcgaccactggggccagggcaccctggttactgtctcgagc
配列番号 405	重鎖	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFASYAITWVRQAPGKGLEWVSTI SGSGVYTYYAESVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPYL GDRRSYGFDHWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号 406	DNA 重鎖	gaagtgcagctgctggaaagcggtggcggtctggtgcagccaggtggtagcctgcgcctgagctgtgccgcaagcg ggttcacattcgcatcctatgcaattacttgggtgcgccaagcaccaggcaaaggcctggaatgggtgagcaccatttcc gggtccggtgtgtacacctattacgccgagtccgtcaaaggccgctttaccattagtcgcgataacagcaaaaacaccct gtatctgcaaatgaacagcctgcgggcagaagataccgcagtttattattgcgcgcgaccttatctgggtgaccgtcgta gctatggtttcgaccactggggccagggcaccctggttactgtctcgagcgcgtcgaccaaaggccccagcgtgttcc ctctggcccccagcagcaagagcacctctggcggaacagccgccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgag cccgtgaccgtgtcctggaactctggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttccagccgtgctccagagcagcgg cctgtacagcctgagcagcgtcgtgaccgtgcccagcagcagcctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaacc acaagcccagcaacacaaaggtggacaagcgggtggaacccaagagctgcgacaagacccacacctgtccccct gccctgccccgaagcggcgggaggccctccgtgttcctgttcccccaaagcctaaggacaccctgatgatcagcc ggaccccgaagtgacctgcgtggtggtggacgtgtcccacgaggaccctgaagtgaagtttaattggtacgtggacg gcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgct gaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctgcctgccccc atcgagaaaaccatcagcaaggccaaaggccagccccgcgagccccaggtgtacacactgcccccctagccgggaa gagatgaccaagaaccaggtgtccctgacctgcctcgtgaagggcttctaccccagcgacattgccgtggaatgggag agcaacggccagcccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctcattcttcctgtacag caagctgaccgtggacaagagccggtggcagcagggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcac aaccactacacccagaagtccctgagcctgagccccggcaag
配列番号 337	LCDR1 (組み合わせ)	TGTSSDVGSYNLVS
配列番号 338	LCDR2 (組み合わせ)	EGSKRPS
配列番号 339	LCDR3 (組み合わせ)	SSYGFHIVVVV
配列番号 337	LCDR1 (Kabat)	TGTSSDVGSYNLVS
配列番号 338	LCDR2 (Kabat)	EGSKRPS
配列番号 339	LCDR3 (Kabat)	SSYGFHIVVVV
配列番号 340	LCDR1 (Chothia)	TSSDVGSYNL
配列番号 341	LCDR2 (Chothia)	EGS
配列番号 342	LCDR3 (Chothia)	YGFHIVVV
配列番号 343	LCDR1 (IMGT)	SSDVGSYNL
配列番号 341	LCDR2 (IMGT)	EGS
配列番号 339	LCDR3 (IMGT)	SSYGFHIVVVV

【０１５３】

【表６０】

配列番号 344	VL	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIYE GSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYGFHIVVVVFGG GTKLTVL
配列番号 345	DNA VL	cagagcgccctgacccagccagccagcgttagcggtagcccaggccagagcattaccattagctgcaccggcacca gcagcgacgtgggcagctataacctggttagctggtatcagcagcatccgggcaaagccccgaaactgatgatctatg aaggcagcaaacgcccgagcggcgttagcaaccgctttagtggcagcaaaagcggcaacaccgccagcctgaccat tagcggcctgcaagccgaagacgaagccgattattactgctcctcttacggtttccatatcgttgttgttgtgtttggcggc ggtaccaagctgaccgtgctg
配列番号 346	軽鎖	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIYE GSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYGFHIVVVVFGG GTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGST VEKTVAPTECS
配列番号 347	DNA 軽鎖	cagagcgccctgacccagccagccagcgttagcggtagcccaggccagagcattaccattagctgcaccggcacca gcagcgacgtgggcagctataacctggttagctggtatcagcagcatccgggcaaagccccgaaactgatgatctatg aaggcagcaaacgcccgagcggcgttagcaaccgctttagtggcagcaaaagcggcaacaccgccagcctgaccat tagcggcctgcaagccgaagacgaagccgattattactgctcctcttacggtttccatatcgttgttgttgtgtttggcggc ggtaccaagctgaccgtgctgggccagcccaaagccgccctagcgtgaccctgttcccccaagcagcgaggaact ccaggccaacaaggccacccctcgtgtgcctgatcagcgacttctaccctggcgccgtgaccgtggcctggaaggccg atagcagccctgtgaaggccggcgtggaaaccaccaccccagcaagcagagcaacaacaaatacgccgccagca gctacctgagcctgaccccgagcagtggaagtcccacagatcctacagctgccaggtcacacacgagggcagcac cgtggaaaagaccgtggcccccaccgagtgcagc
ZZ16_LALA		
配列番号 407	HCDR1 (組み合わせ)	GFTFGTYAMT
配列番号 408	HCDR2 (組み合わせ)	SISASGYYANYAGSVKG
配列番号 331	HCDR3 (組み合わせ)	PYLGDRRSYGFDH
配列番号 409	HCDR1 (Kabat)	TYAMT
配列番号 408	HCDR2 (Kabat)	SISASGYYANYAGSVKG
配列番号 331	HCDR3 (Kabat)	PYLGDRRSYGFDH
配列番号 410	HCDR1 (Chothia)	GFTFGTY
配列番号 411	HCDR2 (Chothia)	SASGYY
配列番号 331	HCDR3 (Chothia)	PYLGDRRSYGFDH
配列番号 412	HCDR1 (IMGT)	GFTFGTYA
配列番号 413	HCDR2 (IMGT)	ISASG
配列番号 332	HCDR3 (IMGT)	ARPYLGDRRSYGFDH
配列番号 414	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGTYAMTWVRQAPGKGLEWVSS ISASGYYANYAGSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPYL GDRRSYGFDHWGQGTLVTVSS
配列番号 415	DNA VH	gaagtgcagctgctggaaagcggtggcggtctggtgcagccaggtggtagcctgcgcctgagctgtgccgcaagcg ggtttacattcggcacctatgcaatgacttgggtgcgccaagcaccaggcaaaggcctggaatgggtgagtagcattag cgcatccggatattacgctaactacgcaggcagcgtcaaaggccgctttaccattagtcgcgataacagcaaaaacacc ctgtatctgcaaatgaacagcctgcgggcagaagatacccgcagtttattattgcgcgcgacctttatctgggtgaccgtcgt agctatggtttcgaccactggggccagggcaccctggttactgtctcgagc
配列番号 416	重鎖	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGTYAMTWVRQAPGKGLEWVSS ISASGYYANYAGSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPYL GDRRSYGFDHWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号 417	DNA 重鎖	gaagtgcagctgctggaaagcggtggcggtctggtgcagccaggtggtagcctgcgcctgagctgtgccgcaagcg ggtttacattcggcacctatgcaatgacttgggtgcgccaagcaccaggcaaaggcctggaatgggtgagtagcattag cgcatccggatattacgctaactacgcaggcagcgtcaaaggccgctttaccattagtcgcgataacagcaaaaacacc ctgtatctgcaaatgaacagcctgcgggcagaagatacccgcagtttattattgcgcgcgacctttatctgggtgaccgtcgt agctatggtttcgaccactggggccagggcaccctggttactgtctcgagcgcgtcgaccaaaggccccagcgtgttc cctctggccccagcagcaagagcacctctggcggaacagccgccctgggctgcctggtcaaggactacttccccga gcccgtgaccgtgtcctggaactctggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttccagccgtgctccagagcagcg gcctgtacagcctgagcagcgtcgtgaccgtgcccagcagcagcctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaac cacaagcccagcaacacaaaggtggacaagcgggtggaacccaagagctgcgacaagacccacacctgtcccccct gccctgccccgaagcggcgggaggccccctccgtgttcctgttccccccaaagcctaaggacaccctgatgatcagcc ggaccccgaagtgacctgcgtggtggtggacgtgtcccacgaggaccctgaagtgaagtttaattggtacgtggacg gcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgct gaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctgcctgccccc atcgagaaaaccatcagcaaggccaaagggcagccccgcgagccccaggtgtacacactgccccctagccgggaa gagatgaccaagaaccaggtgtccctgacctgcctcgtgaagggcttctaccccagcgacattgccgtggaatgggag agcaacggccagcccgagaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggctcattcttcctgtacag caagctgaccgtggacaagagccggtggcagcagggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcac aaccactacacccagaagtccctgagcctgagccccggcaag
配列番号 337	LCDR1 (組み合わせ)	TGTSSDVGSYNLVS
配列番号 338	LCDR2 (組み合わせ)	EGSKRPS
配列番号 339	LCDR3 (組み合わせ)	SSYGFHIVVVV
配列番号 337	LCDR1 (Kabat)	TGTSSDVGSYNLVS
配列番号 338	LCDR2 (Kabat)	EGSKRPS
配列番号 339	LCDR3 (Kabat)	SSYGFHIVVVV
配列番号 340	LCDR1 (Chothia)	TSSDVGSYNL

【０１５４】

【表６１】

配列番号 341	LCDR2 (Chothia)	EGS
配列番号 342	LCDR3 (Chothia)	YGFHIVVV
配列番号 343	LCDR1 (IMGT)	SSDVGSYNL
配列番号 341	LCDR2 (IMGT)	EGS
配列番号 339	LCDR3 (IMGT)	SSYGFHIVVVV
配列番号 344	VL	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIYE GSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYGFHIVVVVFGG GTKLTVL
配列番号 345	DNA VL	cagagcgccctgacccagccagccagcgttagcggtagcccaggccagagcattaccattagctgcaccggcacca gcagcgacgtgggcagctataacctggttagctggtatcagcagcatccgggcaaagccccgaaactgatgatctatg aaggcagcaaacgcccgagcggcgttagcaaccgctttagtggcagcaaaagcggcaacaccgccagcctgaccat tagcggcctgcaagccgaagacgaagccgattattactgctcctcttacggtttccatatcgttgttgttgtgtttggcggc ggtaccaagctgaccgtgctg
配列番号 346	軽鎖	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIYE GSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYGFHIVVVVFGG GTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGST VEKTVAPTECS
配列番号 347	DNA 軽鎖	cagagcgccctgacccagccagccagcgttagcggtagcccaggccagagcattaccattagctgcaccggcacca gcagcgacgtgggcagctataacctggttagctggtatcagcagcatccgggcaaagccccgaaactgatgatctatg aaggcagcaaacgcccgagcggcgttagcaaccgctttagtggcagcaaaagcggcaacaccgccagcctgaccat tagcggcctgcaagccgaagacgaagccgattattactgctcctcttacggtttccatatcgttgttgttgtgtttggcggc ggtaccaagctgaccgtgctgggccagcccaaagccgccctagcgtgaccctgttcccccaagcagcgaggaact ccaggccaacaaggccacccctcgtgtgcctgatcagcgacttctaccctggcgccgtgaccgtggcctggaaggccg atagcagccctgtgaaggccggcgtggaaaccaccaccccagcaagcagagcaacaacaaatacgccgccagca gctacctgagcctgacccccgagcagtggaagtcccacagatcctacagctgccaggtcacacacgagggcagcac cgtggaaaagaccgtggcccccaccgagtgcagc
ZZ17_LALA		
配列番号 418	HCDR1 (組み合わせ)	GFTFSDYAIS
配列番号 419	HCDR2 (組み合わせ)	SISGGGYHTQYAGSVKG
配列番号 331	HCDR3 (組み合わせ)	PYLGDRRSYGFDH
配列番号 420	HCDR1 (Kabat)	DYAIS
配列番号 419	HCDR2 (Kabat)	SISGGGYHTQYAGSVKG
配列番号 331	HCDR3 (Kabat)	PYLGDRRSYGFDH
配列番号 421	HCDR1 (Chothia)	GFTFSDY
配列番号 422	HCDR2 (Chothia)	SGGGYH
配列番号 331	HCDR3 (Chothia)	PYLGDRRSYGFDH
配列番号 423	HCDR1 (IMGT)	GFTFSDYA
配列番号 424	HCDR2 (IMGT)	ISGGGYHT
配列番号 332	HCDR3 (IMGT)	ARPYLGDRRSYGFDH
配列番号 425	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYAISWVRQAPGKGLEWVSSI SGGGYHTQYAGSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPYL GDRRSYGFDHWGQGTLVTVSS
配列番号 426	DNA VH	gaagtgcagctgctggaaagcggtggcggtctggtgcagccaggtggtagcctgcgcctgagctgtgccgcaagcg gctttacctttccgactatgcaatcagctgggtgcgccaagcaccaggcaaaggcctggaatgggtgagcagcatttc cgggggggggtatcatacacaatatgcaggatccgtgaaaggccgctttaccattagtcgcgataacagcaaaaacac cctgtatctgcaaatgaacagcctgcgggcagaagataccgcagtttattattgcgcgcgacctttatctgggtgaccgtc gtagctatggtttcgaccactggggccagggcaccctggttactgtctcgagc
配列番号 427	重鎖	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYAISWVRQAPGKGLEWVSSI SGGGYHTQYAGSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPYL GDRRSYGFDHWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号 428	DNA 重鎖	gaagtgcagctgctggaaagcggtggcggtctggtgcagccaggtggtagcctgcgcctgagctgtgccgcaagcg gctttacctttccgactatgcaatcagctgggtgcgccaagcaccaggcaaaggcctggaatgggtgagcagcatttc cgggggggggtatcatacacaatatgcaggatccgtgaaaggccgctttaccattagtcgcgataacagcaaaaacac cctgtatctgcaaatgaacagcctgcgggcagaagataccgcagtttattattgcgcgcgacctttatctgggtgaccgtc gtagctatggtttcgaccactggggccagggcaccctggttactgtctcgagcgcgtcgaccaaaggccccagcgtgtt ccctctggccccagcagcaagagcacctctggcggaacagccgccctgggctgcctggtcaaggactacttccccg agcccgtgaccgtgtcctggaactctggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttttccagccgtgctccagagcagc ggcctgtacagcctgagcagcgtcgtgaccgtgcccagcagcagcctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaa ccacaagcccagcaacacaaaggtggacaagcgggtggaacccaagagctgcgacaagacccacacctgtccccc ctgccctgccccgaagcggcgggaggccccctccgtgttcctgttccccccaaagcctaaggacaccctgatgatcag ccggaccccgaagtgacctgcgtggtggtggacgtgtcccacgaggaccctgaagtgaagtttaattggtacgtgga cggcgtggaagtgcacaacgccaagacccaagcccagagaggaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgt gctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctgcctgccc ccatcgagaaaaccatcagcaaggccaaaggccagcccgcgagccccaggtgtacacactgccccctagccgggg aagagatgaccaagaaccaggtgtccctgacctgcctcgtgaagggcttctaccccagcgacattgccgtggaatggg agagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccacccccctgtgctggacagcgacggctcattcttcctgtac agcaagctgaccgtggacaagagccggtggcagcagggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgc acaaccactacacccagaagtccctgagcctgagccccggcaag
配列番号 337	LCDR1 (組み合わせ)	TGTSSDVGSYNLVS
配列番号 338	LCDR2 (組み合わせ)	EGSKRPS

【０１５５】

【表６２】

配列番号 339	LCDR3 (組み合わせ)	SSYGFHIVVVV
配列番号 337	LCDR1 (Kabat)	TGTSSDVGSYNLVS
配列番号 338	LCDR2 (Kabat)	EGSKRPS
配列番号 339	LCDR3 (Kabat)	SSYGFHIVVVV
配列番号 340	LCDR1 (Chothia)	TSSDVGSYNL
配列番号 341	LCDR2 (Chothia)	EGS
配列番号 342	LCDR3 (Chothia)	YGFHIVVV
配列番号 343	LCDR1 (IMGT)	SSDVGSYNL
配列番号 341	LCDR2 (IMGT)	EGS
配列番号 339	LCDR3 (IMGT)	SSYGFHIVVVV
配列番号 344	VL	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIYEGSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYGFHIVVVVFGGGTKLTVL
配列番号 345	DNA VL	cagagcgccctgacccagccagccagcgttagcggtagcccaggccagagcattaccattagctgcaccggcaccagcagcgacgtgggcagctataacctggttagctggtatcagcagcatccgggcaaagccccgaaactgatgatctatgaaggcagcaaacgcccgagcggcgttagcaaccgctttagtggcagcaaaagcggcaacaccgccagcctgaccattagcggcctgcaagccgaagacgaagccgattattactgctcctcttacggtttccatatcgttgttgttgtgtttggcggcggtaccaagctgaccgtgctg
配列番号 346	軽鎖	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGSYNLVSWYQQHPGKAPKLMIYEGSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYGFHIVVVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
配列番号 347	DNA 軽鎖	cagagcgccctgacccagccagccagcgttagcggtagcccaggccagagcattaccattagctgcaccggcaccagcagcgacgtgggcagctataacctggttagctggtatcagcagcatccgggcaaagccccgaaactgatgatctatgaaggcagcaaacgcccgagcggcgttagcaaccgctttagtggcagcaaaagcggcaacaccgccagcctgaccattagcggcctgcaagccgaagacgaagccgattattactgctcctcttacggtttccatatcgttgttgttgtgtttggcggcggtaccaagctgaccgtgctgggccagcccaaagccgccccctagcgtgaccctgttccccccaagcagcgaggaactccaggccaacaaggccacccctcgtgtgcctgatcagcgacttctacccctggcgccgtgaccgtggcctggaaggccgatagcagccctgtgaaggccggcgtggaaaccaccaccccccagcaagcagagcaacaacaaatacgccgccagcagctacctgagcctgaccccccgagcagtggaagtcccacagatcctacagctgccaggtcacacacgagggcagcaccgtggaaaagaccgtggcccccaccgagtgcagc

【０１５６】

例えば、ＷＷ０１＿ＬＡＬＡは、（Ｉ）配列番号４（ＨＣＤＲ１）、配列番号５（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号７（ＨＣＤＲ１）、配列番号５（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号８（ＨＣＤＲ１）、配列番号９（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号２０（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２２（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号１０（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１（ＨＣＤＲ２）、配列番号１２（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）から選択される３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＷＷ０１＿ＬＡＬＡは、配列番号４（ＨＣＤＲ１）、配列番号５（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＷＷ０１＿ＬＡＬＡは、配列番号７（ＨＣＤＲ１）、配列番号５（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＷＷ０１＿ＬＡＬＡは、配列番号８（ＨＣＤＲ１）、配列番号９（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号２０（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２２（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＷＷ０１＿ＬＡＬＡは、配列番号１０（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１（ＨＣＤＲ２）、配列番号１２（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＷＷ０１＿ＬＡＬＡは、配列番号１３のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番

号２４のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＷＷ０１＿ＬＡＬＡは、配列番号１５のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号２６のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖を含むか又は有するものとして定義され得る。

【０１５７】

例えば、ＷＷ０３＿ＬＡＬＡは、（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号４３（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号４３（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号３３（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号４６（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号３５（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号４３（ＬＣＤＲ３）から選択される３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＷＷ０３＿ＬＡＬＡは、配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号４３（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＷＷ０３＿ＬＡＬＡは、配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号４３（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＷＷ０３＿ＬＡＬＡは、配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号３３（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号４６（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＷＷ０３＿ＬＡＬＡは、配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号３５（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号４３（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＷＷ０３＿ＬＡＬＡは、配列番号３７のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号４８のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＷＷ０３＿ＬＡＬＡは、配列番号３９のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号５０のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖を含むか又は有するものとして定義され得る。

【０１５８】

例えば、ＷＷ０５＿ＬＡＬＡは、（Ｉ）配列番号５２（ＨＣＤＲ１）、配列番号５３（ＨＣＤＲ２）、配列番号５４（ＨＣＤＲ３）、配列番号６５（ＬＣＤＲ１）、配列番号６６（ＬＣＤＲ２）及び配列番号６７（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号５５（ＨＣＤＲ１）、配列番号５３（ＨＣＤＲ２）、配列番号５４（ＨＣＤＲ３）、配列番号６５（ＬＣＤＲ１）、配列番号６６（ＬＣＤＲ２）及び配列番号６７（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号５６（ＨＣＤＲ１）、配列番号５７（ＨＣＤＲ２）、配列番号５４（ＨＣＤＲ３）、配列番号６８（ＬＣＤＲ１）、配列番号６９（ＬＣＤＲ２）及び配列番号７０（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号５８（ＨＣＤＲ１）、配列番号５９（ＨＣＤＲ２）、配列番号６０（ＨＣＤＲ３）、配列番号７１（ＬＣＤＲ１）、配列番号６９（ＬＣＤＲ２）及び配列番号６７（ＬＣＤＲ３）から選択される３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＷＷ０５＿ＬＡＬＡは、配列番号５２（ＨＣＤＲ１）、配列番号５３（ＨＣＤＲ２）、配列番号５４（ＨＣＤＲ３）、配列番号６５（ＬＣＤＲ１）、配列番号６６（ＬＣＤＲ２）及び配列番号

６７（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＷＷ０５＿ＬＡＬＡは、配列番号５５（ＨＣＤＲ１）、配列番号５３（ＨＣＤＲ２）、配列番号５４（ＨＣＤＲ３）、配列番号６５（ＬＣＤＲ１）、配列番号６６（ＬＣＤＲ２）及び配列番号６７（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＷＷ０５＿ＬＡＬＡは、配列番号５６（ＨＣＤＲ１）、配列番号５７（ＨＣＤＲ２）、配列番号５４（ＨＣＤＲ３）、配列番号６８（ＬＣＤＲ１）、配列番号６９（ＬＣＤＲ２）及び配列番号７０（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＷＷ０５＿ＬＡＬＡは、配列番号５８（ＨＣＤＲ１）、配列番号５９（ＨＣＤＲ２）、配列番号６０（ＨＣＤＲ３）、配列番号７１（ＬＣＤＲ１）、配列番号６９（ＬＣＤＲ２）及び配列番号６７（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＷＷ０５＿ＬＡＬＡは、配列番号６１のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号７２のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＷＷ０５＿ＬＡＬＡは、配列番号６３のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号７４のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖を含むか又は有するものとして定義され得る。

【０１５９】

例えば、ＷＷ０６＿ＬＡＬＡは、（Ｉ）配列番号７６（ＨＣＤＲ１）、配列番号７７（ＨＣＤＲ２）、配列番号７８（ＨＣＤＲ３）、配列番号８９（ＬＣＤＲ１）、配列番号９０（ＬＣＤＲ２）及び配列番号９１（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号７９（ＨＣＤＲ１）、配列番号７７（ＨＣＤＲ２）、配列番号７８（ＨＣＤＲ３）、配列番号８９（ＬＣＤＲ１）、配列番号９０（ＬＣＤＲ２）及び配列番号９１（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号８０（ＨＣＤＲ１）、配列番号８１（ＨＣＤＲ２）、配列番号７８（ＨＣＤＲ３）、配列番号９２（ＬＣＤＲ１）、配列番号９３（ＬＣＤＲ２）及び配列番号９４（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号８２（ＨＣＤＲ１）、配列番号８３（ＨＣＤＲ２）、配列番号８４（ＨＣＤＲ３）、配列番号９５（ＬＣＤＲ１）、配列番号９３（ＬＣＤＲ２）及び配列番号９１（ＬＣＤＲ３）から選択される３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＷＷ０６＿ＬＡＬＡは、配列番号７６（ＨＣＤＲ１）、配列番号７７（ＨＣＤＲ２）、配列番号７８（ＨＣＤＲ３）、配列番号８９（ＬＣＤＲ１）、配列番号９０（ＬＣＤＲ２）及び配列番号９１（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＷＷ０６＿ＬＡＬＡは、配列番号７９（ＨＣＤＲ１）、配列番号７７（ＨＣＤＲ２）、配列番号７８（ＨＣＤＲ３）、配列番号８９（ＬＣＤＲ１）、配列番号９０（ＬＣＤＲ２）及び配列番号９１（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＷＷ０６＿ＬＡＬＡは、配列番号８０（ＨＣＤＲ１）、配列番号８１（ＨＣＤＲ２）、配列番号７８（ＨＣＤＲ３）、配列番号９２（ＬＣＤＲ１）、配列番号９３（ＬＣＤＲ２）及び配列番号９４（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＷＷ０６＿ＬＡＬＡは、配列番号８２（ＨＣＤＲ１）、配列番号８３（ＨＣＤＲ２）、配列番号８４（ＨＣＤＲ３）、配列番号９５（ＬＣＤＲ１）、配列番号９３（ＬＣＤＲ２）及び配列番号９１（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＷＷ０６＿ＬＡＬＡは、配列番号８５のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号９６のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＷＷ０６＿ＬＡＬＡは、配列番号８７のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号９８のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖を含むか又は有するものとして定義され得る。

【０１６０】

例えば、ＸＸ０１＿ＬＡＬＡは、（Ｉ）配列番号４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１００（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８

（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号７（ＨＣＤＲ１）、配列番号１００（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１０１（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号２０（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２２（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号１０（ＨＣＤＲ１）、配列番号１０２（ＨＣＤＲ２）、配列番号１２（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）から選択される３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０１＿ＬＡＬＡは、配列番号４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１００（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０１＿ＬＡＬＡは、配列番号７（ＨＣＤＲ１）、配列番号１００（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０１＿ＬＡＬＡは、配列番号８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１０１（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号２０（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２２（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０１＿ＬＡＬＡは、配列番号１０（ＨＣＤＲ１）、配列番号１０２（ＨＣＤＲ２）、配列番号１２（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０１＿ＬＡＬＡは、配列番号１０３のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号２４のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０１＿ＬＡＬＡは、配列番号１０５のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号２６のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖を含むか又は有するものとして定義され得る。

【０１６１】

例えば、ＸＸ０１＿ＤＡＰＡは、（Ｉ）配列番号４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１００（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号７（ＨＣＤＲ１）、配列番号１００（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１０１（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号２０（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２２（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号１０（ＨＣＤＲ１）、配列番号１０２（ＨＣＤＲ２）、配列番号１２（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）から選択される３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０１＿ＤＡＰＡは、配列番号４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１００（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０１＿ＤＡＰＡは、配列番号７（ＨＣＤＲ１）、配列番号１００（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０１＿ＤＡＰＡは、配列番号８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１０１（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号２０（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２２（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配

列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０１＿ＤＡＰＡは、配列番号１０（ＨＣＤＲ１）、配列番号１０２（ＨＣＤＲ２）、配列番号１２（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０１＿ＤＡＰＡは、配列番号１０３のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号２４のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０１＿ＤＡＰＡは、配列番号１０８のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号２６のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖を含むか又は有するものとして定義され得る。

【０１６２】

例えば、ＸＸ０１＿Ｎ３０Ｓ＿ＤＡＰＡは、（Ｉ）配列番号１１２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１００（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号７（ＨＣＤＲ１）、配列番号１００（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号１１３（ＨＣＤＲ１）、配列番号１０１（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号２０（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２２（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号１１４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１０２（ＨＣＤＲ２）、配列番号１２（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）から選択される３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０１＿Ｎ３０Ｓ＿ＤＡＰＡは、配列番号１１２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１００（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０１＿Ｎ３０Ｓ＿ＤＡＰＡは、配列番号７（ＨＣＤＲ１）、配列番号１００（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０１＿Ｎ３０Ｓ＿ＤＡＰＡは、配列番号１１３（ＨＣＤＲ１）、配列番号１０１（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号２０（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２２（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０１＿Ｎ３０Ｓ＿ＤＡＰＡは、配列番号１１４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１０２（ＨＣＤＲ２）、配列番号１２（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０１＿Ｎ３０Ｓ＿ＤＡＰＡは、配列番号１１５のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号２４のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０１＿Ｎ３０Ｓ＿ＤＡＰＡは、配列番号１１７のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号２６のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖を含むか又は有するものとして定義され得る。

【０１６３】

例えば、ＸＸ０３＿ＬＡＬＡは、（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号４３（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号４３（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号４６（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２１（ＨＣＤＲ２）

、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号４３（ＬＣＤＲ３）から選択される３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０３＿ＬＡＬＡは、配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号４３（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０３＿ＬＡＬＡは、配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号４３（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０３＿ＬＡＬＡは、配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号４６（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０３＿ＬＡＬＡは、配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号４３（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０３＿ＬＡＬＡは、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号４８のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０３＿ＬＡＬＡは、配列番号１２４のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号５０のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖を含むか又は有するものとして定義され得る。

【０１６４】

例えば、ＸＸ０４＿ＬＡＬＡは、（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１２６（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１２６（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号３３（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１２７（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号３５（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１２６（ＬＣＤＲ３）から選択される３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０４＿ＬＡＬＡは、配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１２６（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０４＿ＬＡＬＡは、配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１２６（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０４＿ＬＡＬＡは、配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号３３（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１２７（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０４＿ＬＡＬＡは、配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号３５（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１２６（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０４＿ＬＡＬＡは、配列番号３７の

アミノ酸配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号１２８のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０４＿ＬＡＬＡは、配列番号３９のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖を含むか又は有するものとして定義され得る。

【０１６５】

例えば、ＸＸ０６＿ＬＡＬＡは、（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３４（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３４（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号３３（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３５（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号３５（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３４（ＬＣＤＲ３）から選択される３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０６＿ＬＡＬＡは、配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３４（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０６＿ＬＡＬＡは、配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３４（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０６＿ＬＡＬＡは、配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号３３（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３５（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０６＿ＬＡＬＡは、配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号３５（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３４（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０６＿ＬＡＬＡは、配列番号３７のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号１３６のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０６＿ＬＡＬＡは、配列番号３９のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号１３８のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖を含むか又は有するものとして定義され得る。

【０１６６】

例えば、ＸＸ０６＿ＤＡＰＡは、（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３４（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３４（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号３３（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３５（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号３５（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３４（ＬＣＤＲ３）から選択される３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ

０６＿ＤＡＰＡは、配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３４（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０６＿ＤＡＰＡは、配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３４（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０６＿ＤＡＰＡは、配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号３３（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３５（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０６＿ＤＡＰＡは、配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号３５（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３４（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０６＿ＤＡＰＡは、配列番号３７のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号１３６のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０６＿ＤＡＰＡは、配列番号１４１のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号１３８のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖を含むか又は有するものとして定義され得る。

【０１６７】

例えば、ＸＸ０７＿ＬＡＬＡは、（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１４５（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１４５（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号３３（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１４６（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号３５（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１４５（ＬＣＤＲ３）から選択される３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０７＿ＬＡＬＡは、配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１４５（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０７＿ＬＡＬＡは、配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１４５（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０７＿ＬＡＬＡは、配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号３３（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１４６（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０７＿ＬＡＬＡは、配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号３５（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１４５（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０７＿ＬＡＬＡは、配列番号３７のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号１４７のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０７＿ＬＡＬＡは、配列番号３９のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号１４９のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖を含むか又は有するものとし

て定義され得る。

【０１６８】

例えば、ＸＸ０８＿ＬＡＬＡは、（Ｉ）配列番号４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５１（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号７（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５１（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５２（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号２０（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２２（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号１０（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５３（ＨＣＤＲ２）、配列番号１２（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）から選択される３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０８＿ＬＡＬＡは、配列番号４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５１（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０８＿ＬＡＬＡは、配列番号７（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５１（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０８＿ＬＡＬＡは、配列番号８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５２（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号２０（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２２（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０８＿ＬＡＬＡは、配列番号１０（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５３（ＨＣＤＲ２）、配列番号１２（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０８＿ＬＡＬＡは、配列番号１５４のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号２４のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０８＿ＬＡＬＡは、配列番号１５６のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号２６のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖を含むか又は有するものとして定義され得る。

【０１６９】

例えば、ＸＸ０８＿ＤＡＰＡは、（Ｉ）配列番号４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５１（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号７（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５１（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５２（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号２０（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２２（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号１０（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５３（ＨＣＤＲ２）、配列番号１２（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）から選択される３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０８＿ＤＡＰＡは、配列番号４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５１（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０８＿ＤＡＰＡは、配列番号７（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５１（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（Ｌ

ＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０８＿ＤＡＰＡは、配列番号８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５２（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号２０（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２２（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０８＿ＤＡＰＡは、配列番号１０（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５３（ＨＣＤＲ２）、配列番号１２（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０８＿ＤＡＰＡは、配列番号１５４のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号２４のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０８＿ＤＡＰＡは、配列番号１５９のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号２６のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖を含むか又は有するものとして定義され得る。

【０１７０】

例えば、ＸＸ０８＿Ｎ３０Ｓ＿ＤＡＰＡは、（Ｉ）配列番号１１２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５１（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号７（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５１（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号１１３（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５２（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号２０（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２２（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号１１４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５３（ＨＣＤＲ２）、配列番号１２（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）から選択される３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０８＿Ｎ３０Ｓ＿ＤＡＰＡは、配列番号１１２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５１（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０８＿Ｎ３０Ｓ＿ＤＡＰＡは、配列番号７（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５１（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０８＿Ｎ３０Ｓ＿ＤＡＰＡは、配列番号１１３（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５２（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号２０（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２２（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０８＿Ｎ３０Ｓ＿ＤＡＰＡは、配列番号１１４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５３（ＨＣＤＲ２）、配列番号１２（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０８＿Ｎ３０Ｓ＿ＤＡＰＡは、配列番号１６１のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号２４のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０８＿Ｎ３０Ｓ＿ＤＡＰＡは、配列番号１６３のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号２６のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖を含むか又は有するものとして定義され得る。

【０１７１】

例えば、ＸＸ０８＿Ｎ３０Ｑ＿ＤＡＰＡは、（Ｉ）配列番号１６５（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５１（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号７（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５１（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１

７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号１６６（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５２（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号２０（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２２（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号１６７（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５３（ＨＣＤＲ２）、配列番号１２（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）から選択される３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０８＿Ｎ３０Ｑ＿ＤＡＰＡは、配列番号１６５（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５１（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０８＿Ｎ３０Ｑ＿ＤＡＰＡは、配列番号７（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５１（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０８＿Ｎ３０Ｑ＿ＤＡＰＡは、配列番号１６６（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５２（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号２０（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２２（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０８＿Ｎ３０Ｑ＿ＤＡＰＡは、配列番号１６７（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５３（ＨＣＤＲ２）、配列番号１２（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０８＿Ｎ３０Ｑ＿ＤＡＰＡは、配列番号１６８のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号２４のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０８＿Ｎ３０Ｑ＿ＤＡＰＡは、配列番号１７０のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号２６のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖を含むか又は有するものとして定義され得る。

【０１７２】

例えば、ＸＸ０９＿ＬＡＬＡは、（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７２（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７２（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号３３（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７３（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号３５（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７２（ＬＣＤＲ３）から選択される３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０９＿ＬＡＬＡは、配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７２（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０９＿ＬＡＬＡは、配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７２（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０９＿ＬＡＬＡは、配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号３３（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７３（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実

施形態では、ＸＸ０９＿ＬＡＬＡは、配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号３５（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７２（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０９＿ＬＡＬＡは、配列番号３７のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号１７４のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ０９＿ＬＡＬＡは、配列番号３９のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号１７６のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖を含むか又は有するものとして定義され得る。

【０１７３】

例えば、ＸＸ１１＿ＬＡＬＡは、（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７８（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７８（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号３３（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７９（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号３５（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７８（ＬＣＤＲ３）から選択される３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１１＿ＬＡＬＡは、配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７８（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１１＿ＬＡＬＡは、配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７８（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１１＿ＬＡＬＡは、配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号３３（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７９（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１１＿ＬＡＬＡは、配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号３５（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７８（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１１＿ＬＡＬＡは、配列番号３７のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号１８０のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１１＿ＬＡＬＡは、配列番号３９のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号１８２のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖を含むか又は有するものとして定義され得る。

【０１７４】

例えば、ＸＸ１２＿ＬＡＬＡは、（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１８４（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１８４（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号３３（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１８５（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号３５（ＨＣＤＲ２）、

配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１８４（ＬＣＤＲ３）から選択される３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１２＿ＬＡＬＡは、配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１８４（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１２＿ＬＡＬＡは、配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１８４（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１２＿ＬＡＬＡは、配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号３３（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１８５（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１２＿ＬＡＬＡは、配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号３５（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１８４（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１２＿ＬＡＬＡは、配列番号３７のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号１８６のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１２＿ＬＡＬＡは、配列番号３９のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号１８８のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖を含むか又は有するものとして定義され得る。

【０１７５】

例えば、ＸＸ１３＿ＬＡＬＡは、（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１９０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３４（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号１９０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３４（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１９１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３５（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１９２（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３４（ＬＣＤＲ３）から選択される３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１３＿ＬＡＬＡは、配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１９０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３４（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１３＿ＬＡＬＡは、配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号１９０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３４（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１３＿ＬＡＬＡは、配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１９１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３５（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１３＿ＬＡＬＡは、配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１９２（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３４（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１３＿ＬＡＬＡは

、配列番号１９３のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号１３６のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１３＿ＬＡＬＡは、配列番号１９５のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号１３８のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖を含むか又は有するものとして定義され得る。

【０１７６】

例えば、ＸＸ１４＿ＬＡＬＡは、（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１９０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７２（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号１９０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７２（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１９１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７３（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１９２（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７２（ＬＣＤＲ３）から選択される３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１４＿ＬＡＬＡは、配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１９０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７２（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１４＿ＬＡＬＡは、配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号１９０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７２（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１４＿ＬＡＬＡは、配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１９１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７３（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１４＿ＬＡＬＡは、配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１９２（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７２（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１４＿ＬＡＬＡは、配列番号１９３のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号１７４のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１４＿ＬＡＬＡは、配列番号１９５のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号１７６のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖を含むか又は有するものとして定義され得る。

【０１７７】

例えば、ＸＸ１５＿ＬＡＬＡは、（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１２６（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１２６（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１２７（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１２６（ＬＣＤＲ３）から選択される３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態で

は、ＸＸ１５＿ＬＡＬＡは、配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１２６（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１５＿ＬＡＬＡは、配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１２６（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１５＿ＬＡＬＡは、配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１２７（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１５＿ＬＡＬＡは、配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１２６（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１５＿ＬＡＬＡは、２０１のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号１２８のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１５＿ＬＡＬＡは、配列番号２０３のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖を含むか又は有するものとして定義され得る。

【０１７８】

例えば、ＸＸ１５＿ＤＡＰＡは、（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１２６（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１２６（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１２７（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１２６（ＬＣＤＲ３）から選択される３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１５＿ＤＡＰＡは、配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１２６（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１５＿ＤＡＰＡは、配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１２６（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１５＿ＤＡＰＡは、配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１２７（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１５＿ＤＡＰＡは、配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１２６（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１５＿ＤＡＰＡは、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号１２８のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１５＿ＤＡＰＡは、配列番号２０８のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖を含む

か又は有するものとして定義され得る。

【０１７９】

例えば、ＸＸ１６＿ＬＡＬＡは、（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３４（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３４（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３５（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３４（ＬＣＤＲ３）から選択される３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１６＿ＬＡＬＡは、配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３４（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１６＿ＬＡＬＡは、配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３４（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１６＿ＬＡＬＡは、配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３５（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１６＿ＬＡＬＡは、配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３４（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１６＿ＬＡＬＡは、配列番号２０１のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号１３６のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１６＿ＬＡＬＡは、配列番号２０３のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号１３８のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖を含むか又は有するものとして定義され得る。

【０１８０】

例えば、ＸＸ１６＿ＤＡＰＡは、（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３４（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３４（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３５（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３４（ＬＣＤＲ３）から選択される３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１６＿ＤＡＰＡは、配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３４（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１６＿ＤＡＰＡは、配列番号３１（ＨＣＤ

Ｒ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３４（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１６＿ＤＡＰＡは、配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３５（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１６＿ＤＡＰＡは、配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３４（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１６＿ＤＡＰＡは、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号１３６のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１６＿ＤＡＰＡは、配列番号２０８のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号１３８のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖を含むか又は有するものとして定義され得る。

【０１８１】

例えば、ＸＸ１７＿ＬＡＬＡは、（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１４５（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１４５（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１４６（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１４５（ＬＣＤＲ３）から選択される３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１７＿ＬＡＬＡは、配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１４５（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１７＿ＬＡＬＡは、配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１４５（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１７＿ＬＡＬＡは、配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１４６（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１７＿ＬＡＬＡは、配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１４５（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１７＿ＬＡＬＡは、配列番号２０１のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号１４７のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１７＿ＬＡＬＡは、配列番号２０３のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号１４９のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖を含むか又は有するものとして定義され得る。

【０１８２】

例えば、ＸＸ１７＿ＤＡＰＡは、（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号

４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１４５（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１４５（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１４６（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１４５（ＬＣＤＲ３）から選択される３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１７＿ＤＡＰＡは、配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１４５（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１７＿ＤＡＰＡは、配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１４５（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１７＿ＤＡＰＡは、配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１４６（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１７＿ＤＡＰＡは、（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１４５（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１７＿ＤＡＰＡは、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号１４７のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１７＿ＤＡＰＡは、配列番号２０８のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号１４９のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖を含むか又は有するものとして定義され得る。

【０１８３】

例えば、ＸＸ１８＿ＬＡＬＡは、（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７２（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７２（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７３（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７２（ＬＣＤＲ３）から選択される３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１８＿ＬＡＬＡは、配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７２（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１８＿ＬＡＬＡは、配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７２（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１８＿ＬＡＬＡは、配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２０（ＨＣＤＲ２）、配列番号

３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７３（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１８＿ＬＡＬＡは、配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７２（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１８＿ＬＡＬＡは、配列番号２０１のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号１７４のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１８＿ＬＡＬＡは、配列番号２０３のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号１７６のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖を含むか又は有するものとして定義され得る。

【０１８４】

例えば、ＸＸ１８＿ＤＡＰＡは、（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７２（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７２（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７３（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７２（ＬＣＤＲ３）から選択される３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１８＿ＤＡＰＡは、配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７２（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１８＿ＤＡＰＡは、配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７２（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１８＿ＤＡＰＡは、配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７３（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１８＿ＤＡＰＡは、配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７２（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１８＿ＤＡＰＡは、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号１７４のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１８＿ＤＡＰＡは、配列番号２０８のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号１７６のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖を含むか又は有するものとして定義され得る。

【０１８５】

例えば、ＸＸ１９＿ＬＡＬＡは、（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７８（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７８（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣ

ＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７９（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７８（ＬＣＤＲ３）から選択される３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１９＿ＬＡＬＡは、配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７８（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１９＿ＬＡＬＡは、配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７８（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１９＿ＬＡＬＡは、配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７９（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１９＿ＬＡＬＡは、配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７８（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１９＿ＬＡＬＡは、配列番号２０１のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号１８０のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１９＿ＬＡＬＡは、配列番号２０３のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号１８２のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖を含むか又は有するものとして定義され得る。

【０１８６】

例えば、ＸＸ１９＿ＤＡＰＡは、（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７８（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７８（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７９（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７８（ＬＣＤＲ３）から選択される３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１９＿ＤＡＰＡは、配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７８（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１９＿ＤＡＰＡは、配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７８（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１９＿ＤＡＰＡは、配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７９（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１９＿ＤＡＰＡは、配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）

、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７８（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１９＿ＤＡＰＡは、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号１８０のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ１９＿ＤＡＰＡは、配列番号２０８のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号１８２のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖を含むか又は有するものとして定義され得る。

【０１８７】

例えば、ＸＸ２０＿ＬＡＬＡは、（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１８４（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１８４（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１８５（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１８４（ＬＣＤＲ３）から選択される３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ２０＿ＬＡＬＡは、配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１８４（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ２０＿ＬＡＬＡは、配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１８４（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ２０＿ＬＡＬＡは、配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１８５（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ２０＿ＬＡＬＡは、配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１８４（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ２０＿ＬＡＬＡは、配列番号２０１のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号１８６のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ２０＿ＬＡＬＡは、配列番号２０３のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号１８８のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖を含むか又は有するものとして定義され得る。

【０１８８】

例えば、ＸＸ２０＿ＤＡＰＡは、（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１８４（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１８４（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１８５（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１８４（ＬＣＤＲ３）から選択される３つの重鎖相補性決定領域

（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ２０＿ＤＡＰＡは、配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１８４（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ２０＿ＤＡＰＡは、配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１８４（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ２０＿ＤＡＰＡは、配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１８５（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ２０＿ＤＡＰＡは、配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１８４（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ２０＿ＤＡＰＡは、配列番号１２２のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号１８６のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＸＸ２０＿ＤＡＰＡは、配列番号２０８のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号１８８のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖を含むか又は有するものとして定義され得る。

【０１８９】

例えば、ＹＹ０１＿ＬＡＬＡは、（Ｉ）配列番号２２６（ＨＣＤＲ１）、配列番号２２７（ＨＣＤＲ２）、配列番号２２８（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号２３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２３９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号２２９（ＨＣＤＲ１）、配列番号２２７（ＨＣＤＲ２）、配列番号２２８（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号２３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２３９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号２３０（ＨＣＤＲ２）、配列番号２２８（ＨＣＤＲ３）、配列番号２４０（ＬＣＤＲ１）、配列番号２４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２４２（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号２３１（ＨＣＤＲ２）、配列番号２３２（ＨＣＤＲ３）、配列番号２４３（ＬＣＤＲ１）、配列番号２４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２３９（ＬＣＤＲ３）から選択される３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＹＹ０１＿ＬＡＬＡは、配列番号２２６（ＨＣＤＲ１）、配列番号２２７（ＨＣＤＲ２）、配列番号２２８（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号２３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２３９（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＹＹ０１＿ＬＡＬＡは、配列番号２２９（ＨＣＤＲ１）、配列番号２２７（ＨＣＤＲ２）、配列番号２２８（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号２３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２３９（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＹＹ０１＿ＬＡＬＡは、配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号２３０（ＨＣＤＲ２）、配列番号２２８（ＨＣＤＲ３）、配列番号２４０（ＬＣＤＲ１）、配列番号２４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２４２（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＹＹ０１＿ＬＡＬＡは、配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号２３１（ＨＣＤＲ２）、配列番号２３２（ＨＣＤＲ３）、配列番号２４３（ＬＣＤＲ１）、配列番号２４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２３９（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＹＹ０１＿ＬＡＬＡは、配列番号２３３のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号２４４のアミノ酸配列を含むか又は

有する軽鎖可変領域を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＹＹ０１＿ＬＡＬＡは、配列番号２３５のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号２４６のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖を含むか又は有するものとして定義され得る。

【０１９０】

例えば、ＹＹ０２＿ＬＡＬＡは、（Ｉ）配列番号２４８（ＨＣＤＲ１）、配列番号２４９（ＨＣＤＲ２）、配列番号２５０（ＨＣＤＲ３）、配列番号２６０（ＬＣＤＲ１）、配列番号２６１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２６２（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号２５１（ＨＣＤＲ１）、配列番号２４９（ＨＣＤＲ２）、配列番号２５０（ＨＣＤＲ３）、配列番号２６０（ＬＣＤＲ１）、配列番号２６１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２６２（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号２５２（ＨＣＤＲ２）、配列番号２５０（ＨＣＤＲ３）、配列番号２６３（ＬＣＤＲ１）、配列番号２４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２６４（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号２５３（ＨＣＤＲ１）、配列番号２５４（ＨＣＤＲ２）、配列番号２５５（ＨＣＤＲ３）、配列番号２６５（ＬＣＤＲ１）、配列番号２４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２６２（ＬＣＤＲ３）から選択される３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＹＹ０２＿ＬＡＬＡは、配列番号２４８（ＨＣＤＲ１）、配列番号２４９（ＨＣＤＲ２）、配列番号２５０（ＨＣＤＲ３）、配列番号２６０（ＬＣＤＲ１）、配列番号２６１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２６２（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＹＹ０２＿ＬＡＬＡは、配列番号２５１（ＨＣＤＲ１）、配列番号２４９（ＨＣＤＲ２）、配列番号２５０（ＨＣＤＲ３）、配列番号２６０（ＬＣＤＲ１）、配列番号２６１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２６２（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＹＹ０２＿ＬＡＬＡは、配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号２５２（ＨＣＤＲ２）、配列番号２５０（ＨＣＤＲ３）、配列番号２６３（ＬＣＤＲ１）、配列番号２４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２６４（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＹＹ０２＿ＬＡＬＡは、配列番号２５３（ＨＣＤＲ１）、配列番号２５４（ＨＣＤＲ２）、配列番号２５５（ＨＣＤＲ３）、配列番号２６５（ＬＣＤＲ１）、配列番号２４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２６２（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＹＹ０２＿ＬＡＬＡは、配列番号２５６のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号２６６のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＹＹ０２＿ＬＡＬＡは、配列番号２５８のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号２６８のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖を含むか又は有するものとして定義され得る。

【０１９１】

例えば、ＹＹ０３＿ＬＡＬＡは、（Ｉ）配列番号２７０（ＨＣＤＲ１）、配列番号２７１（ＨＣＤＲ２）、配列番号２７２（ＨＣＤＲ３）、配列番号２８２（ＬＣＤＲ１）、配列番号２６１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２８３（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号２７３（ＨＣＤＲ１）、配列番号２７１（ＨＣＤＲ２）、配列番号２７２（ＨＣＤＲ３）、配列番号２８２（ＬＣＤＲ１）、配列番号２６１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２８３（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号２７４（ＨＣＤＲ２）、配列番号２７２（ＨＣＤＲ３）、配列番号２８４（ＬＣＤＲ１）、配列番号２４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２８５（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号２７５（ＨＣＤＲ１）、配列番号２７６（ＨＣＤＲ２）、配列番号２７７（ＨＣＤＲ３）、配列番号２８６（ＬＣＤＲ１）、配列番号２４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２８３（ＬＣＤＲ３）から選択される３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を有するものとして定義

され得る。いくつかの実施形態では、ＹＹ０３＿ＬＡＬＡは、配列番号２７０（ＨＣＤＲ１）、配列番号２７１（ＨＣＤＲ２）、配列番号２７２（ＨＣＤＲ３）、配列番号２８２（ＬＣＤＲ１）、配列番号２６１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２８３（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＹＹ０３＿ＬＡＬＡは、配列番号２７３（ＨＣＤＲ１）、配列番号２７１（ＨＣＤＲ２）、配列番号２７２（ＨＣＤＲ３）、配列番号２８２（ＬＣＤＲ１）、配列番号２６１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２８３（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＹＹ０３＿ＬＡＬＡは、配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号２７４（ＨＣＤＲ２）、配列番号２７２（ＨＣＤＲ３）、配列番号２８４（ＬＣＤＲ１）、配列番号２４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２８５（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＹＹ０３＿ＬＡＬＡは、配列番号２７５（ＨＣＤＲ１）、配列番号２７６（ＨＣＤＲ２）、配列番号２７７（ＨＣＤＲ３）、配列番号２８６（ＬＣＤＲ１）、配列番号２４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２８３（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＹＹ０３＿ＬＡＬＡは、配列番号２７８のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号２８７のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＹＹ０３＿ＬＡＬＡは、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号２８９のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖を含むか又は有するものとして定義され得る。

【０１９２】

例えば、ＹＹ０４＿ＬＡＬＡは、（Ｉ）配列番号２９１（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９２（ＨＣＤＲ２）、配列番号２９３（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号２３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３０４（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号２９４（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９２（ＨＣＤＲ２）、配列番号２９３（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号２３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３０４（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号２９５（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９６（ＨＣＤＲ２）、配列番号２９３（ＨＣＤＲ３）、配列番号２４０（ＬＣＤＲ１）、配列番号２４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３０５（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号２９７（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９８（ＨＣＤＲ２）、配列番号２９９（ＨＣＤＲ３）、配列番号２４３（ＬＣＤＲ１）、配列番号２４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３０４（ＬＣＤＲ３）から選択される３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＹＹ０４＿ＬＡＬＡは、配列番号２９１（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９２（ＨＣＤＲ２）、配列番号２９３（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号２３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３０４（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＹＹ０４＿ＬＡＬＡは、配列番号２９４（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９２（ＨＣＤＲ２）、配列番号２９３（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号２３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３０４（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＹＹ０４＿ＬＡＬＡは、配列番号２９５（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９６（ＨＣＤＲ２）、配列番号２９３（ＨＣＤＲ３）、配列番号２４０（ＬＣＤＲ１）、配列番号２４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３０５（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＹＹ０４＿ＬＡＬＡは、配列番号２９７（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９８（ＨＣＤＲ２）、配列番号２９９（ＨＣＤＲ３）、配列番号２４３（ＬＣＤＲ１）、配列番号２４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３０４（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＹＹ０４＿ＬＡＬＡは、配列番号３００のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号３０６のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実

施形態では、ＹＹ０４＿ＬＡＬＡは、配列番号３０２のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号３０８のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖を含むか又は有するものとして定義され得る。

【０１９３】

例えば、ＹＹ０５＿ＬＡＬＡは、（Ｉ）配列番号３１０（ＨＣＤＲ１）、配列番号３１１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３１２（ＨＣＤＲ３）、配列番号３２０（ＬＣＤＲ１）、配列番号３２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３２２（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号２２９（ＨＣＤＲ１）、配列番号３１１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３１２（ＨＣＤＲ３）、配列番号３２０（ＬＣＤＲ１）、配列番号３２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３２２（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号８０（ＨＣＤＲ１）、配列番号３１３（ＨＣＤＲ２）、配列番号３１２（ＨＣＤＲ３）、配列番号３２３（ＬＣＤＲ１）、配列番号３２４（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３２５（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号８２（ＨＣＤＲ１）、配列番号３１４（ＨＣＤＲ２）、配列番号３１５（ＨＣＤＲ３）、配列番号３２６（ＬＣＤＲ１）、配列番号３２４（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３２２（ＬＣＤＲ３）から選択される３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＹＹ０５＿ＬＡＬＡは、配列番号３１０（ＨＣＤＲ１）、配列番号３１１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３１２（ＨＣＤＲ３）、配列番号３２０（ＬＣＤＲ１）、配列番号３２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３２２（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＹＹ０５＿ＬＡＬＡは、配列番号２２９（ＨＣＤＲ１）、配列番号３１１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３１２（ＨＣＤＲ３）、配列番号３２０（ＬＣＤＲ１）、配列番号３２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３２２（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＹＹ０５＿ＬＡＬＡは、配列番号８０（ＨＣＤＲ１）、配列番号３１３（ＨＣＤＲ２）、配列番号３１２（ＨＣＤＲ３）、配列番号３２３（ＬＣＤＲ１）、配列番号３２４（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３２５（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＹＹ０５＿ＬＡＬＡは、配列番号８２（ＨＣＤＲ１）、配列番号３１４（ＨＣＤＲ２）、配列番号３１５（ＨＣＤＲ３）、配列番号３２６（ＬＣＤＲ１）、配列番号３２４（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３２２（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＹＹ０５＿ＬＡＬＡは、配列番号３１６のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号３２７のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＹＹ０５＿ＬＡＬＡは、配列番号３１８のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号３２９のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖を含むか又は有するものとして定義され得る。

【０１９４】

例えば、ＹＹ０６＿ＬＡＬＡは、（Ｉ）配列番号２７０（ＨＣＤＲ１）、配列番号２７１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３１（ＨＣＤＲ３）、配列番号３３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号３３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３３９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号２７３（ＨＣＤＲ１）、配列番号２７１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３１（ＨＣＤＲ３）、配列番号３３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号３３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３３９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号２７４（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３１（ＨＣＤＲ３）、配列番号３４０（ＬＣＤＲ１）、配列番号３４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３４２（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号２７５（ＨＣＤＲ１）、配列番号２７６（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３２（ＨＣＤＲ３）、配列番号３４３（ＬＣＤＲ１）、配列番号３４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３３９（ＬＣＤＲ３）から選択される３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＹＹ０６＿ＬＡＬＡは、配列番号２７０（ＨＣＤＲ

１）、配列番号２７１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３１（ＨＣＤＲ３）、配列番号３３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号３３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３３９（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＹＹ０６＿ＬＡＬＡは、配列番号２７３（ＨＣＤＲ１）、配列番号２７１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３１（ＨＣＤＲ３）、配列番号３３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号３３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３３９（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＹＹ０６＿ＬＡＬＡは、配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号２７４（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３１（ＨＣＤＲ３）、配列番号３４０（ＬＣＤＲ１）、配列番号３４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３４２（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＹＹ０６＿ＬＡＬＡは、配列番号２７５（ＨＣＤＲ１）、配列番号２７６（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３２（ＨＣＤＲ３）、配列番号３４３（ＬＣＤＲ１）、配列番号３４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３３９（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＹＹ０６＿ＬＡＬＡは、配列番号３３３のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号３４４のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＹＹ０６＿ＬＡＬＡは、配列番号３３５のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号３４６のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖を含むか又は有するものとして定義され得る。

【０１９５】

例えば、ＹＹ０７＿ＬＡＬＡは、（Ｉ）配列番号３１０（ＨＣＤＲ１）、配列番号３１１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３４８（ＨＣＤＲ３）、配列番号３２０（ＬＣＤＲ１）、配列番号３５４（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３５５（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号２２９（ＨＣＤＲ１）、配列番号３１１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３４８（ＨＣＤＲ３）、配列番号３２０（ＬＣＤＲ１）、配列番号３５４（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３５５（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号８０（ＨＣＤＲ１）、配列番号３１３（ＨＣＤＲ２）、配列番号３４８（ＨＣＤＲ３）、配列番号３２３（ＬＣＤＲ１）、配列番号３２４（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３５６（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号８２（ＨＣＤＲ１）、配列番号３１４（ＨＣＤＲ２）、配列番号３４９（ＨＣＤＲ３）、配列番号３２６（ＬＣＤＲ１）、配列番号３２４（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３５５（ＬＣＤＲ３）から選択される３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＹＹ０７＿ＬＡＬＡは、配列番号３１０（ＨＣＤＲ１）、配列番号３１１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３４８（ＨＣＤＲ３）、配列番号３２０（ＬＣＤＲ１）、配列番号３５４（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３５５（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＹＹ０７＿ＬＡＬＡは、配列番号２２９（ＨＣＤＲ１）、配列番号３１１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３４８（ＨＣＤＲ３）、配列番号３２０（ＬＣＤＲ１）、配列番号３５４（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３５５（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＹＹ０７＿ＬＡＬＡは、配列番号８０（ＨＣＤＲ１）、配列番号３１３（ＨＣＤＲ２）、配列番号３４８（ＨＣＤＲ３）、配列番号３２３（ＬＣＤＲ１）、配列番号３２４（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３５６（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＹＹ０７＿ＬＡＬＡは、配列番号８２（ＨＣＤＲ１）、配列番号３１４（ＨＣＤＲ２）、配列番号３４９（ＨＣＤＲ３）、配列番号３２６（ＬＣＤＲ１）、配列番号３２４（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３５５（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＹＹ０７＿ＬＡＬＡは、配列番号３５０のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号３５７のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＹＹ０７＿ＬＡＬＡは、配列番号３５２のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖及び

配列番号３５９のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖を含むか又は有するものとして定義され得る。

【０１９６】

例えば、ＺＺ０５＿ＬＡＬＡは、（Ｉ）配列番号３１０（ＨＣＤＲ１）、配列番号３１１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３４８（ＨＣＤＲ３）、配列番号３２０（ＬＣＤＲ１）、配列番号３５４（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３６１（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号２２９（ＨＣＤＲ１）、配列番号３１１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３４８（ＨＣＤＲ３）、配列番号３２０（ＬＣＤＲ１）、配列番号３５４（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３６１（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号８０（ＨＣＤＲ１）、配列番号３１３（ＨＣＤＲ２）、配列番号３４８（ＨＣＤＲ３）、配列番号３２３（ＬＣＤＲ１）、配列番号３２４（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３６２（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号８２（ＨＣＤＲ１）、配列番号３１４（ＨＣＤＲ２）、配列番号３４９（ＨＣＤＲ３）、配列番号３２６（ＬＣＤＲ１）、配列番号３２４（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３６１（ＬＣＤＲ３）から選択される３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＺＺ０５＿ＬＡＬＡは、配列番号３１０（ＨＣＤＲ１）、配列番号３１１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３４８（ＨＣＤＲ３）、配列番号３２０（ＬＣＤＲ１）、配列番号３５４（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３６１（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＺＺ０５＿ＬＡＬＡは、配列番号２２９（ＨＣＤＲ１）、配列番号３１１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３４８（ＨＣＤＲ３）、配列番号３２０（ＬＣＤＲ１）、配列番号３５４（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３６１（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＺＺ０５＿ＬＡＬＡは、配列番号８０（ＨＣＤＲ１）、配列番号３１３（ＨＣＤＲ２）、配列番号３４８（ＨＣＤＲ３）、配列番号３２３（ＬＣＤＲ１）、配列番号３２４（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３６２（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＺＺ０５＿ＬＡＬＡは、配列番号８２（ＨＣＤＲ１）、配列番号３１４（ＨＣＤＲ２）、配列番号３４９（ＨＣＤＲ３）、配列番号３２６（ＬＣＤＲ１）、配列番号３２４（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３６１（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＺＺ０５＿ＬＡＬＡは、配列番号３５０のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号３６３のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＺＺ０５＿ＬＡＬＡは、配列番号３５２のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号３６５のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖を含むか又は有するものとして定義され得る。

【０１９７】

例えば、ＺＺ１２＿ＬＡＬＡは、（Ｉ）配列番号３６７（ＨＣＤＲ１）、配列番号３６８（ＨＣＤＲ２）、配列番号２２８（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号２３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２３９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３６９（ＨＣＤＲ１）、配列番号３６８（ＨＣＤＲ２）、配列番号２２８（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号２３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２３９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３７０（ＨＣＤＲ１）、配列番号３７１（ＨＣＤＲ２）、配列番号２２８（ＨＣＤＲ３）、配列番号２４０（ＬＣＤＲ１）、配列番号２４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２４２（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３７２（ＨＣＤＲ１）、配列番号３７３（ＨＣＤＲ２）、配列番号２３２（ＨＣＤＲ３）、配列番号２４３（ＬＣＤＲ１）、配列番号２４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２３９（ＬＣＤＲ３）から選択される３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＺＺ１２＿ＬＡＬＡは、配列番号３６７（ＨＣＤＲ１）、配列番号３６８（ＨＣＤＲ２）、配列番号２２８（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３

７（ＬＣＤＲ１）、配列番号２３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２３９（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＺＺ１２＿ＬＡＬＡは、配列番号３６９（ＨＣＤＲ１）、配列番号３６８（ＨＣＤＲ２）、配列番号２２８（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号２３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２３９（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＺＺ１２＿ＬＡＬＡは、配列番号３７０（ＨＣＤＲ１）、配列番号３７１（ＨＣＤＲ２）、配列番号２２８（ＨＣＤＲ３）、配列番号２４０（ＬＣＤＲ１）、配列番号２４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２４２（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＺＺ１２＿ＬＡＬＡは、配列番号３７２（ＨＣＤＲ１）、配列番号３７３（ＨＣＤＲ２）、配列番号２３２（ＨＣＤＲ３）、配列番号２４３（ＬＣＤＲ１）、配列番号２４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２３９（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＺＺ１２＿ＬＡＬＡは、配列番号３７４のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号２４４のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＺＺ１２＿ＬＡＬＡは、配列番号３７６のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号２４６のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖を含むか又は有するものとして定義され得る。

【０１９８】

例えば、ＺＺ１３＿ＬＡＬＡは、（Ｉ）配列番号３７８（ＨＣＤＲ１）、配列番号３７９（ＨＣＤＲ２）、配列番号２２８（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号２３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２３９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３８０（ＨＣＤＲ１）、配列番号３７９（ＨＣＤＲ２）、配列番号２２８（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号２３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２３９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３８１（ＨＣＤＲ１）、配列番号３８２（ＨＣＤＲ２）、配列番号２２８（ＨＣＤＲ３）、配列番号２４０（ＬＣＤＲ１）、配列番号２４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２４２（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３８３（ＨＣＤＲ１）、配列番号３８４（ＨＣＤＲ２）、配列番号２３２（ＨＣＤＲ３）、配列番号２４３（ＬＣＤＲ１）、配列番号２４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２３９（ＬＣＤＲ３）から選択される３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＺＺ１３＿ＬＡＬＡは、配列番号３７８（ＨＣＤＲ１）、配列番号３７９（ＨＣＤＲ２）、配列番号２２８（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号２３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２３９（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＺＺ１３＿ＬＡＬＡは、配列番号３８０（ＨＣＤＲ１）、配列番号３７９（ＨＣＤＲ２）、配列番号２２８（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号２３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２３９（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＺＺ１３＿ＬＡＬＡは、配列番号３８１（ＨＣＤＲ１）、配列番号３８２（ＨＣＤＲ２）、配列番号２２８（ＨＣＤＲ３）、配列番号２４０（ＬＣＤＲ１）、配列番号２４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２４２（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＺＺ１３＿ＬＡＬＡは、（ＩＶ）配列番号３８３（ＨＣＤＲ１）、配列番号３８４（ＨＣＤＲ２）、配列番号２３２（ＨＣＤＲ３）、配列番号２４３（ＬＣＤＲ１）、配列番号２４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２３９（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＺＺ１３＿ＬＡＬＡは、配列番号３８５のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号２４４のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＺＺ１３＿ＬＡＬＡは、配列番号３８７のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号２４６のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖を含むか又は有

するものとして定義され得る。

【０１９９】

例えば、ＺＺ１４＿ＬＡＬＡは、（Ｉ）配列番号２７０（ＨＣＤＲ１）、配列番号３８９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３１（ＨＣＤＲ３）、配列番号３３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号３３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３３９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号２７３（ＨＣＤＲ１）、配列番号３８９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３１（ＨＣＤＲ３）、配列番号３３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号３３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３３９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号３９０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３１（ＨＣＤＲ３）、配列番号３４０（ＬＣＤＲ１）、配列番号３４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３４２（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号２７５（ＨＣＤＲ１）、配列番号３９１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３２（ＨＣＤＲ３）、配列番号３４３（ＬＣＤＲ１）、配列番号３４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３３９（ＬＣＤＲ３）から選択される３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＺＺ１４＿ＬＡＬＡは、配列番号２７０（ＨＣＤＲ１）、配列番号３８９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３１（ＨＣＤＲ３）、配列番号３３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号３３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３３９（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＺＺ１４＿ＬＡＬＡは、配列番号２７３（ＨＣＤＲ１）、配列番号３８９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３１（ＨＣＤＲ３）、配列番号３３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号３３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３３９（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＺＺ１４＿ＬＡＬＡは、配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号３９０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３１（ＨＣＤＲ３）、配列番号３４０（ＬＣＤＲ１）、配列番号３４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３４２（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＺＺ１４＿ＬＡＬＡは、配列番号２７５（ＨＣＤＲ１）、配列番号３９１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３２（ＨＣＤＲ３）、配列番号３４３（ＬＣＤＲ１）、配列番号３４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３３９（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＺＺ１４＿ＬＡＬＡは、配列番号３９２のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号３４４のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＺＺ１４＿ＬＡＬＡは、配列番号３９４のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号３４６のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖を含むか又は有するものとして定義され得る。

【０２００】

例えば、ＺＺ１５＿ＬＡＬＡは、（Ｉ）配列番号３９６（ＨＣＤＲ１）、配列番号３９７（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３１（ＨＣＤＲ３）、配列番号３３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号３３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３３９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３９８（ＨＣＤＲ１）、配列番号３９７（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３１（ＨＣＤＲ３）、配列番号３３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号３３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３３９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３９９（ＨＣＤＲ１）、配列番号４００（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３１（ＨＣＤＲ３）、配列番号３４０（ＬＣＤＲ１）、配列番号３４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３４２（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号４０１（ＨＣＤＲ１）、配列番号４０２（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３２（ＨＣＤＲ３）、配列番号３４３（ＬＣＤＲ１）、配列番号３４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３３９（ＬＣＤＲ３）から選択される３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＺＺ１５＿ＬＡＬＡは、配列番号３９６（ＨＣＤＲ１）、配列番号３９７（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３１（ＨＣＤＲ３）、配列番号３３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号３３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３３９（ＬＣＤＲ３）の

アミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＺＺ１５＿ＬＡＬＡは、配列番号３９８（ＨＣＤＲ１）、配列番号３９７（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３１（ＨＣＤＲ３）、配列番号３３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号３３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３３９（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＺＺ１５＿ＬＡＬＡは、配列番号３９９（ＨＣＤＲ１）、配列番号４００（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３１（ＨＣＤＲ３）、配列番号３４０（ＬＣＤＲ１）、配列番号３４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３４２（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＺＺ１５＿ＬＡＬＡは、配列番号４０１（ＨＣＤＲ１）、配列番号４０２（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３２（ＨＣＤＲ３）、配列番号３４３（ＬＣＤＲ１）、配列番号３４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３３９（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＺＺ１５＿ＬＡＬＡは、配列番号４０３のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号３４４のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＺＺ１５＿ＬＡＬＡは、配列番号４０５のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号３４６のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖を含むか又は有するものとして定義され得る。

【０２０１】

例えば、ＺＺ１６＿ＬＡＬＡは、（Ｉ）配列番号４０７（ＨＣＤＲ１）、配列番号４０８（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３１（ＨＣＤＲ３）、配列番号３３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号３３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３３９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号４０９（ＨＣＤＲ１）、配列番号４０８（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３１（ＨＣＤＲ３）、配列番号３３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号３３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３３９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号４１０（ＨＣＤＲ１）、配列番号４１１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３１（ＨＣＤＲ３）、配列番号３４０（ＬＣＤＲ１）、配列番号３４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３４２（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号４１２（ＨＣＤＲ１）、配列番号４１３（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３２（ＨＣＤＲ３）、配列番号３４３（ＬＣＤＲ１）、配列番号３４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３３９（ＬＣＤＲ３）から選択される３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＺＺ１６＿ＬＡＬＡは、配列番号４０７（ＨＣＤＲ１）、配列番号４０８（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３１（ＨＣＤＲ３）、配列番号３３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号３３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３３９（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＺＺ１６＿ＬＡＬＡは、配列番号４０９（ＨＣＤＲ１）、配列番号４０８（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３１（ＨＣＤＲ３）、配列番号３３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号３３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３３９（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＺＺ１６＿ＬＡＬＡは、配列番号４１０（ＨＣＤＲ１）、配列番号４１１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３１（ＨＣＤＲ３）、配列番号３４０（ＬＣＤＲ１）、配列番号３４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３４２（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＺＺ１６＿ＬＡＬＡは、配列番号４１２（ＨＣＤＲ１）、配列番号４１３（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３２（ＨＣＤＲ３）、配列番号３４３（ＬＣＤＲ１）、配列番号３４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３３９（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＺＺ１６＿ＬＡＬＡは、配列番号４１４のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号３４４のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＺＺ１６＿ＬＡＬＡは、配列番号４１６のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号３４６のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖を含むか又は有するものとして定義され得る。

【０２０２】
例えば、ＺＺ１７＿ＬＡＬＡは、（Ｉ）配列番号４１８（ＨＣＤＲ１）、配列番号４１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３１（ＨＣＤＲ３）、配列番号３３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号３３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３３９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号４２０（ＨＣＤＲ１）、配列番号４１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３１（ＨＣＤＲ３）、配列番号３３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号３３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３３９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号４２１（ＨＣＤＲ１）、配列番号４２２（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３１（ＨＣＤＲ３）、配列番号３４０（ＬＣＤＲ１）、配列番号３４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３４２（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号４２３（ＨＣＤＲ１）、配列番号４２４（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３２（ＨＣＤＲ３）、配列番号３４３（ＬＣＤＲ１）、配列番号３４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３３９（ＬＣＤＲ３）から選択される３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＺＺ１７＿ＬＡＬＡは、配列番号４１８（ＨＣＤＲ１）、配列番号４１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３１（ＨＣＤＲ３）、配列番号３３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号３３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３３９（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＺＺ１７＿ＬＡＬＡは、配列番号４２０（ＨＣＤＲ１）、配列番号４１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３１（ＨＣＤＲ３）、配列番号３３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号３３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３３９（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＺＺ１７＿ＬＡＬＡは、配列番号４２１（ＨＣＤＲ１）、配列番号４２２（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３１（ＨＣＤＲ３）、配列番号３４０（ＬＣＤＲ１）、配列番号３４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３４２（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＺＺ１７＿ＬＡＬＡは、配列番号４２３（ＨＣＤＲ１）、配列番号４２４（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３２（ＨＣＤＲ３）、配列番号３４３（ＬＣＤＲ１）、配列番号３４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３３９（ＬＣＤＲ３）のアミノ酸配列を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＺＺ１７＿ＬＡＬＡは、配列番号４２５のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号３４４のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含むか又は有するものとして定義され得る。いくつかの実施形態では、ＺＺ１７＿ＬＡＬＡは、配列番号４２７のアミノ酸配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号３４６のアミノ酸配列を含むか又は有する軽鎖を含むか又は有するものとして定義され得る。

【０２０３】
いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号１３のアミノ酸配列又は配列番号１３と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号２４のアミノ酸配列又は配列番号２４と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含む。いくつかの他の実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号１５のアミノ酸配列又は配列番号１５と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号２６のアミノ酸配列又は配列番号２６と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖を含む。

【０２０４】
いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号３７のアミノ酸配列又は配列番号３７と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号４８のアミノ酸配列又は配列番号４８と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号３９のアミノ酸配列又は配列番号３９と少なくとも９５

％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号５０のアミノ酸配列又は配列番号５０と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖を含む。

【０２０５】

いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号６１のアミノ酸配列又は配列番号６１と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号７２のアミノ酸配列又は配列番号７２と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号６３のアミノ酸配列又は配列番号６３と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号７４のアミノ酸配列又は配列番号７４と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖を含む。

【０２０６】

いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号８５のアミノ酸配列又は配列番号８５と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号９６のアミノ酸配列又は配列番号９６と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号８７のアミノ酸配列又は配列番号８７と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号９８のアミノ酸配列又は配列番号９８と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖を含む。

【０２０７】

いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号１０３のアミノ酸配列又は配列番号１０３と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号２４のアミノ酸配列又は配列番号２４と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号１０５のアミノ酸配列又は配列番号１０５と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号２６のアミノ酸配列又は配列番号２６と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖を含む。

【０２０８】

いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号１０３のアミノ酸配列又は配列番号１０３と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号２４のアミノ酸配列又は配列番号２４と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号１０８のアミノ酸配列又は配列番号１０８と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号２６のアミノ酸配列又は配列番号２６と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖を含む。

【０２０９】

いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号１１５のアミノ酸配列又は配列番号１１５と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号２４のアミノ酸配列又は配列番号２４と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号１１７のアミノ酸配列又は配列番号１１７と少なく

とも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号２６のアミノ酸配列又は配列番号２６と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖を含む。

【０２１０】

いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号１２２のアミノ酸配列又は配列番号１２２と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号４８のアミノ酸配列又は配列番号４８と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号１２４のアミノ酸配列又は配列番号１２４と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号５０のアミノ酸配列又は配列番号５０と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖を含む。

【０２１１】

いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号３７のアミノ酸配列又は配列番号３７と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号１２８のアミノ酸配列又は配列番号１２８と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号３９のアミノ酸配列又は配列番号３９と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号１３０のアミノ酸配列又は配列番号１３０と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖を含む。

【０２１２】

いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号３７のアミノ酸配列又は配列番号３７と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号１３６のアミノ酸配列又は配列番号１３６と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号３９のアミノ酸配列又は配列番号３９と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号１３８のアミノ酸配列又は配列番号１３８と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖を含む。

【０２１３】

いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号３７のアミノ酸配列又は配列番号３７と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号１３６のアミノ酸配列又は配列番号１３６と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号１４１のアミノ酸配列又は配列番号１４１と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号１３８のアミノ酸配列又は配列番号１３８と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖を含む。

【０２１４】

いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号３７のアミノ酸配列又は配列番号３７と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号１４７のアミノ酸配列又は配列番号１４７と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗体又

は抗原結合フラグメントは、配列番号３９のアミノ酸配列又は配列番号３９と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号１４９のアミノ酸配列又は配列番号１４９と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖を含む。

【０２１５】

いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号１５４のアミノ酸配列又は配列番号１５４と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号２４のアミノ酸配列又は配列番号２４と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号１５６のアミノ酸配列又は配列番号１５６と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号２６のアミノ酸配列又は配列番号２６と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖を含む。

【０２１６】

いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号１５４のアミノ酸配列又は配列番号１５４と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号２４のアミノ酸配列又は配列番号２４と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号１５９のアミノ酸配列又は配列番号１５９と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号２６のアミノ酸配列又は配列番号２６と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖を含む。

【０２１７】

いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号１６１のアミノ酸配列又は配列番号１６１と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号２４のアミノ酸配列又は配列番号２４と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号１６３のアミノ酸配列又は配列番号１６３と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号２６のアミノ酸配列又は配列番号２６と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖を含む。

【０２１８】

いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号１６８のアミノ酸配列又は配列番号１６８と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号２４のアミノ酸配列又は配列番号２４と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号１７０のアミノ酸配列又は配列番号１７０と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号２６のアミノ酸配列又は配列番号２６と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖を含む。

【０２１９】

いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号３７のアミノ酸配列又は配列番号３７と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号１７４のアミノ酸配列又は配列番号１７４と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗体又

は抗原結合フラグメントは、配列番号３９のアミノ酸配列又は配列番号３９と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号１７６のアミノ酸配列又は配列番号１７６と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖を含む。

【０２２０】

いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号３７のアミノ酸配列又は配列番号３７と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号１８０のアミノ酸配列又は配列番号１８０と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号３９のアミノ酸配列又は配列番号３９と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号１８２のアミノ酸配列又は配列番号１８２と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖を含む。

【０２２１】

いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号３７のアミノ酸配列又は配列番号３７と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号１８６のアミノ酸配列又は配列番号１８６と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号３９のアミノ酸配列又は配列番号３９と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号１８８のアミノ酸配列又は配列番号１８８と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖を含む。

【０２２２】

いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号１９３のアミノ酸配列又は配列番号１９３と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号１３６のアミノ酸配列又は配列番号１３６と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号１９５のアミノ酸配列又は配列番号１９５と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号１３８のアミノ酸配列又は配列番号１３８と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖を含む。

【０２２３】

いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号１９３のアミノ酸配列又は配列番号１９３と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号１７４のアミノ酸配列又は配列番号１７４と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号１９５のアミノ酸配列又は配列番号１９５と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号１７６のアミノ酸配列又は配列番号１７６と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖を含む。

【０２２４】

いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号２０１のアミノ酸配列又は配列番号２０１と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号１２８のアミノ酸配

列又は配列番号１２８と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号２０３のアミノ酸配列又は配列番号２０３と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号１３０のアミノ酸配列又は配列番号１３０と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖を含む。

【０２２５】

いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号１２２のアミノ酸配列又は配列番号１２２と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号１２８のアミノ酸配列又は配列番号１２８と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号２０８のアミノ酸配列又は配列番号２０８と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号１３０のアミノ酸配列又は配列番号１３０と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖を含む。

【０２２６】

いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号２０１のアミノ酸配列又は配列番号２０１と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号１３６のアミノ酸配列又は配列番号１３６と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号２０３のアミノ酸配列又は配列番号２０３と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号１３８のアミノ酸配列又は配列番号１３８と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖を含む。

【０２２７】

いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号１２２のアミノ酸配列又は配列番号１２２と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号１３６のアミノ酸配列又は配列番号１３６と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号２０８のアミノ酸配列又は配列番号２０８と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号１３８のアミノ酸配列又は配列番号１３８と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖を含む。

【０２２８】

いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号２０１のアミノ酸配列又は配列番号２０１と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号１４７のアミノ酸配列又は配列番号１４７と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号２０３のアミノ酸配列又は配列番号２０３と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号１４９のアミノ酸配列又は配列番号１４９と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽

鎖を含む。

【０２２９】

いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号１２２のアミノ酸配列又は配列番号１２２と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号１４７のアミノ酸配列又は配列番号１４７と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号２０８のアミノ酸配列又は配列番号２０８と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号１４９のアミノ酸配列又は配列番号１４９と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖を含む。

【０２３０】

いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号２０１のアミノ酸配列又は配列番号２０１と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号１７４のアミノ酸配列又は配列番号１７４と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号２０３のアミノ酸配列又は配列番号２０３と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号１７６のアミノ酸配列又は配列番号１７６と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖を含む。

【０２３１】

いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号１２２のアミノ酸配列又は配列番号１２２と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号１７４のアミノ酸配列又は配列番号１７４と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号２０８のアミノ酸配列又は配列番号２０８と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号１７６のアミノ酸配列又は配列番号１７６と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖を含む。

【０２３２】

いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号２０１のアミノ酸配列又は配列番号２０１と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号１８０のアミノ酸配列又は配列番号１８０と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号２０３のアミノ酸配列又は配列番号２０３と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号１８２のアミノ酸配列又は配列番号１８２と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖を含む。

【０２３３】

いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号１２２のアミノ酸配列又は配列番号１２２と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号１８０のアミノ酸配列又は配列番号１８０と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同

一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号２０８のアミノ酸配列又は配列番号２０８と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号１８２のアミノ酸配列又は配列番号１８２と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖を含む。

【０２３４】

いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号２０１のアミノ酸配列又は配列番号２０１と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号１８６のアミノ酸配列又は配列番号１８６と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号２０３のアミノ酸配列又は配列番号２０３と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号１８８のアミノ酸配列又は配列番号１８８と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖を含む。

【０２３５】

いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号１２２のアミノ酸配列又は配列番号１２２と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号１８６のアミノ酸配列又は配列番号１８６と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号２０８のアミノ酸配列又は配列番号２０８と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号１８８のアミノ酸配列又は配列番号１８８と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖を含む。

【０２３６】

いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号２３３のアミノ酸配列又は配列番号２３３と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号２４４のアミノ酸配列又は配列番号２４４と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号２３５のアミノ酸配列又は配列番号２３５と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号２４６のアミノ酸配列又は配列番号２４６と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖を含む。

【０２３７】

いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号２５６のアミノ酸配列又は配列番号２５６と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号２６６のアミノ酸配列又は配列番号２６６と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号２５８のアミノ酸配列又は配列番号２５８と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号２６８のアミノ酸配列又は配列番号２６８と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖を含む。

【０２３８】
いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号２７８のアミノ酸配列又は配列番号２７８と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号２８７のアミノ酸配列又は配列番号２８７と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号２８０のアミノ酸配列又は配列番号２８０と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号２８９のアミノ酸配列又は配列番号２８９と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖を含む。

【０２３９】
いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号３００のアミノ酸配列又は配列番号３００と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号３０６のアミノ酸配列又は配列番号３０６と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号３０２のアミノ酸配列又は配列番号３０２と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号３０８のアミノ酸配列又は配列番号３０８と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖を含む。

【０２４０】
いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号３１６のアミノ酸配列又は配列番号３１６と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号３２７のアミノ酸配列又は配列番号３２７と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号３１８のアミノ酸配列又は配列番号３１８と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号３２９のアミノ酸配列又は配列番号３２９と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖を含む。

【０２４１】
いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号３３３のアミノ酸配列又は配列番号３３３と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号３４４のアミノ酸配列又は配列番号３４４と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号３３５のアミノ酸配列又は配列番号３３５と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号３４６のアミノ酸配列又は配列番号３４６と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖を含む。

【０２４２】
いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号３５０のアミノ酸配列又は配列番号３５０と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号３５７のアミノ酸配列又は配列番号３５７と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗

体又は抗原結合フラグメントは、配列番号３５２のアミノ酸配列又は配列番号３５２と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号３５９のアミノ酸配列又は配列番号３５９と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖を含む。

【０２４３】

いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号３５０のアミノ酸配列又は配列番号３５０と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号３６３のアミノ酸配列又は配列番号３６３と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号３５２のアミノ酸配列又は配列番号３５２と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号３６５のアミノ酸配列又は配列番号３６５と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖を含む。

【０２４４】

いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号３７４のアミノ酸配列又は配列番号３７４と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号２４４のアミノ酸配列又は配列番号２４４と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号３７６のアミノ酸配列又は配列番号３７６と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号２４６のアミノ酸配列又は配列番号２４６と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖を含む。

【０２４５】

いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号３８５のアミノ酸配列又は配列番号３８５と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号２４４のアミノ酸配列又は配列番号２４４と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号３８７のアミノ酸配列又は配列番号３８７と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号２４６のアミノ酸配列又は配列番号２４６と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖を含む。

【０２４６】

いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号３９２のアミノ酸配列又は配列番号３９２と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号３４４のアミノ酸配列又は配列番号３４４と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号３９４のアミノ酸配列又は配列番号３９４と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号３４６のアミノ酸配列又は配列番号３４６と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖を含む。

【０２４７】

いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号４０３のアミノ酸配列又は配列番号４０３と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号３４４のアミノ酸配列又は配列番号３４４と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号４０５のアミノ酸配列又は配列番号４０５と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号３４６のアミノ酸配列又は配列番号３４６と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖を含む。

【０２４８】

いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号４１４のアミノ酸配列又は配列番号４１４と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号３４４のアミノ酸配列又は配列番号３４４と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号４１６のアミノ酸配列又は配列番号４１６と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号３４６のアミノ酸配列又は配列番号３４６と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖を含む。

【０２４９】

いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号４２５のアミノ酸配列又は配列番号４２５と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖可変領域及び配列番号３４４のアミノ酸配列又は配列番号３４４と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗体又は抗原結合フラグメントは、配列番号４２７のアミノ酸配列又は配列番号４２７と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する重鎖及び配列番号３４６のアミノ酸配列又は配列番号３４６と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％若しくは９９％の同一性を有する配列を含むか又は有する軽鎖を含む。

【０２５０】

本開示の例示的な抗ＮＰＲ１抗体の群は、ＣＤＲ（すなわち、「２８」が「配列番号２８」を表すようにこれらの表における数値は配列識別子を表す）又はアミノ酸コンセンサス配列によって表３又は表４に記載される。複数の数値が表３において示されるとき、それらはそのＣＤＲのための代替物において使用され得る（すなわち、配列番号２９、１１９及び１９０がＨＣＤＲ２に関して列挙されるとき、それらはそのＣＤＲのための代替物において使用され得る）。表４において、括弧内に示され且つスラッシュによって隔てられるそれらのアミノ酸は、その位置での代替のアミノ酸を表す（例えば、「（Ａ／Ｖ）」は、アミノ酸がアラニン又はバリンであり得る位置を表す）。いくつかの実施形態では、抗体は、表３又は表４に記載される抗体のいずれかの重鎖及び軽鎖ＣＤＲを有する。いくつかの実施形態では、抗ＮＰＲ１抗体は、２つの重鎖及び２つの軽鎖を含む四鎖抗体（インタクトな抗体とも称される）である。いくつかの実施形態では、抗ＮＰＲ１抗体は、インタクトな抗体の抗原結合フラグメント、例えば、ＮＰＲ１に結合し且つ／又はインタクト抗体の機能（例えば、ＡＮＰの非存在下でＮＰＲ１を活性化する）をもたらす能力を保持する表３又は表４に記載されるもののいずれかから選択されるインタクトな抗体の機能的フラグメントである。

【０２５１】

【表６３】

表 3. CDR による例示的な抗 NPR1 抗体群

	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3
ANP 非競合的群 1						
組み合わせ	28	29 119 190	30	41	42	43 126 134 145 172 178 184
Kabat	31	29 119 190	30	41	42	43 126 134 145 172 178 184
Chothia	32	33 120 191	30	44	45	46 127 135 146 173 179 185
IMGT	34	35 121 192	36	47	45	43 126 134 145 172 178 184
ANP 非競合的群 2						
組み合わせ	28	119	30	41	42	126 134 145 172 178 184
Kabat	31	119	30	41	42	126 134 145 172 178 184
Chothia	32	120	30	44	45	127 135 146 173 179 185
IMGT	34	121	36	47	45	126 134 145 172 178 184
ANP 非競合的群 3						
組み合わせ	4 112 165	5 100 151	6	17	18	19
Kabat	7	5 100 151	6	17	18	19

【０２５２】

【表６４】

Chothia	8 113 166	9 101 152	6	20	21	22
IMGT	10 114 167	11 102 153	12	23	21	19
ANP 非競合的群 4						
組み合わせ	4 112 165	5 100	6	17	18	19
Kabat	7	5 100	6	17	18	19
Chothia	8 113 166	9 101	6	20	21	22
IMGT	10 114 167	11 102	12	23	21	19
ANP 非競合的群 5						
組み合わせ	226 367 378	227 368 379	228	237	238	239
Kabat	229 369 380	227 368 379	228	237	238	239
Chothia	32 370 381	230 371 382	228	240	241	242
IMGT	34 372 383	231 373 384	232	243	241	239
ANP 非競合的群 6						
組み合わせ	226 378	227 368 379	228	237	238	239
Kabat	229 380	227 368 379	228	237	238	239
Chothia	32 381	230 371 382	228	240	241	242
IMGT	34 383	231 373 384	232	243	241	239
ANP 非競合的群 7						
組み合わせ	226 367 378	368 379	228	237	238	239
Kabat	229 369 380	368 379	228	237	238	239
Chothia	32 370 381	371 382	228	240	241	242
IMGT	34 372 383	373 384	232	243	241	239
ANP 非競合的群 8						
組み合わせ	226 378	368 379	228	237	238	239
Kabat	229 380	368 379	228	237	238	239
Chothia	32 381	371 382	228	240	241	242
IMGT	34 383	373 384	232	243	241	239
ANP 競合的群 1						
組み合わせ	310	311	312 348	320	321 354	322 355 361

【０２５３】

【表６５】

Kabat	229	311	312 348	320	321 354	322 355 361
Chothia	80	313	312 348	323	324	325 356 362
IMGT	82	314	315 349	326	324	322 355 361
ANP 競合的群 2						
組み合わせ	270 407	271 389 408	331	337	338	339
Kabat	273 409	271 389 408	331	337	338	339
Chothia	32 410	274 390 411	331	340	341	342
IMGT	275 412	276 391 413	332	343	341	339
ANP 競合的群 3						
組み合わせ	270 407	389 408	331	337	338	339
Kabat	273 409	389 408	331	337	338	339
Chothia	32 410	390 411	331	340	341	342
IMGT	275 412	276 391 413	332	343	341	339

【０２５４】
【表６６】

表 4. コンセンサス配列による例示的な抗 NPR1 抗体群

	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3
ANP 非競合的群 A						
組み合わせ	28	(A/V)I(S/E)S(D/K)G(S/N)Y(I/T)(Y/F)YADSVKG (**配列番号** 429)	30	41	42	(M/Q)Q(S/E/T/I)(Y/W)(E/V/R/A/T/M)(K/V/R/A)PRT (**配列番号** 430)
Kabat	31	(A/V)I(S/E)S(D/K)G(S/N)Y(I/T)(Y/F)YADSVKG (**配列番号** 429)	30	41	42	(M/Q)Q(S/E/T/I)(Y/W)(E/V/R/A/T/M)(K/V/R/A)PRT (**配列番号** 430)
Chothia	32	(E/S)S(D/K)G(S/N)Y (**配列番号** 431)	30	44	45	(S/E/T/I)(Y/W)(E/V/R/A/T/M)(K/V/R/A)PR (**配列番号** 432)
IMGT	34	I(S/E)S(D/K)G(S/N)Y(I/T) (**配列番号** 433)	36	47	45	(M/Q)Q(S/E/T/I)(Y/W)(E/V/R/A/T/M)(K/V/R/A)PRT (**配列番号** 430)
ANP 非競合的群 B						
組み合わせ	28	(A/V)I(S/E)S(D/K)G(S/N)Y(I/T)(Y/F)YADSVKG (**配列番号** 429)	30	41	42	QQ(S/E/T/I)W(V/R/A/T/M)(K/V/R/A)PRT (**配列番号** 434)
Kabat	31	(A/V)I(S/E)S(D/K)G(S/N)Y(I/T)(Y/F)YADSVKG (**配列番号** 429)	30	41	42	QQ(S/E/T/I)W(V/R/A/T/M)(K/V/R/A)PRT (**配列番号** 434)
Chothia	32	(E/S)S(D/K)G(S/N)Y (**配列番号** 431)	30	44	45	(S/E/T/I)W(V/R/A/T/M)(K/V/R/A)PR (**配列番号** 435)
IMGT	34	I(S/E)S(D/K)G(S/N)Y(I/T) (**配列番号** 433)	36	47	45	QQ(S/E/T/I)W(V/R/A/T/M)(K/V/R/A)PRT (**配列番号** 434)

【０２５５】
【表６７】

ANP 非競合的群 C						
組み合わせ	28	119	30	41	42	QQ(S/E/T/I)W(V/R/A/T/M)(K/V/R/A)PRT (**配列番号** 434)
Kabat	31	119	30	41	42	QQ(S/E/T/I)W(V/R/A/T/M)(K/V/R/A)PRT (**配列番号** 434)
Chothia	32	120	30	44	45	(S/E/T/I)W(V/R/A/T/M)(K/V/R/A)PR (**配列番号** 435)
IMGT	34	121	36	47	45	QQ(S/E/T/I)W(V/R/A/T/M)(K/V/R/A)PRT (**配列番号** 434)
ANP 非競合的群 D						
組み合わせ	GFTF(N/S/Q)THYIH (**配列番号** 436)	SI(S/G)(S/G)(S/Q)G(S/Q/G)(S/N/M)T(Y/L)YADSVKG (**配列番号** 437)	6	17	18	19
Kabat	7	SI(S/G)(S/G)(S/Q)G(S/Q/G)(S/N/M)T(Y/L)YADSVKG (**配列番号** 437)	6	17	18	19
Chothia	GFTF(N/S/Q)TH (**配列番号** 438)	(S/G)(S/G)(S/Q)G(S/Q/G)(S/N/M) (**配列番号** 439)	6	20	21	22
IMGT	GFTF(N/S/Q)THY (**配列番号** 440)	I(S/G)(S/G)(S/Q)G(S/Q/G)(S/N/M)T (**配列番号** 441)	12	23	21	19
ANP 非競合的群 E						
組み合わせ	GFTF(N/S/Q)THYIH (**配列番号** 436)	SIS(S/G)SG(S/Q)(S/N)TYYADSVKG (**配列番号** 442)	6	17	18	19
Kabat	7	SIS(S/G)SG(S/Q)(S/N)TYYADSVKG (**配列番号** 442)	6	17	18	19
Chothia	GFTF(N/S/Q)TH (**配列番号** 438)	S(S/G)SG(S/Q)(S/N) (**配列番号** 443)	6	20	21	22
IMGT	GFTF(N/S/Q)THY (**配列番号** 440)	IS(S/G)SG(S/Q)(S/N)T (**配列番号** 444)	12	23	21	19
ANP 非競合的群 F						
組み合わせ	GF(S/T)FS(S/K/R)Y(W/Y)(I/L)(S/N) (**配列番号** 445)	(N/S)I(K/H)Q(S/Q/H)(G/A)(S/H/L)E(T/K)(Y/K/R)YVESVKG (**配列番号** 446)	228	237	238	239
Kabat	(S/K/R)Y(W/Y)(I/L)(S/N) (**配列番号** 447)	(N/S)I(K/H)Q(S/Q/H)(G/A)(S/H/L)E(T/K)(Y/K/R)YVESVKG (**配列番号** 446)	228	237	238	239
Chothia	GF(S/T)FS(S/K/R)Y (**配列番号** 448)	(K/H)Q(S/Q/H)(G/A)(S/H/L)E (**配列番号** 449)	228	240	241	242
IMGT	GF(S/T)FS(S/K/R)Y(W/Y) (**配列番号** 450)	I(K/H)Q(S/Q/H)(G/A)(S/H/L)E(T/K) (**配列番号** 451)	232	243	241	239
ANP 非競合的群 G						
組み合わせ	GFTFS(S/R)Y(W/Y)I(S/N) (**配列番号** 452)	(N/S)I(K/H)Q(S/Q/H)(G/A)(S/H/L)E(T/K)(Y/K/R)YVESVKG (**配列番号** 446)	228	237	238	239

【０２５６】

【表６８】

Kabat	(S/R)Y(W/Y)I(S/N) (配列番号454)	(N/S)I(K/H)Q(S/Q/H)(G/A)(S/H/L)E(T/K)(Y/K/R)YVESVKG (配列番号446)	228	237	238	239
Chothia	GFTFS(S/R)Y (配列番号455)	(K/H)Q(S/Q/H)(G/A)(S/H/L)E (配列番号449)	228	240	241	242
IMGT	GFTFS(S/R)Y(W/Y) (配列番号457)	I(K/H)Q(S/Q/H)(G/A)(S/H/L)E(T/K) (配列番号451)	232	243	241	239
ANP非競合的群H						
組み合わせ	GF(S/T)FS(S/K/R)Y(W/Y)(I/L)(S/N) (配列番号445)	SIHQ(Q/H)(G/A)(H/L)E(T/K)(K/R)YVESVKG (配列番号453)	228	237	238	239
Kabat	(S/K/R)Y(W/Y)(I/L)(S/N) (配列番号447)	SIHQ(Q/H)(G/A)(H/L)E(T/K)(K/R)YVESVKG (配列番号453)	228	237	238	239
Chothia	GF(S/T)FS(S/K/R)Y (配列番号448)	HQ(Q/H)(G/A)(H/L)E (配列番号456)	228	240	241	242
IMGT	GF(S/T)FS(S/K/R)Y(W/Y) (配列番号450)	IHQ(Q/H)(G/A)(H/L)E(T/K) (配列番号458)	232	243	241	239
ANP非競合的群I						
組み合わせ	GFTFS(S/R)Y(W/Y)I(S/N) (配列番号452)	SIHQ(Q/H)(G/A)(H/L)E(T/K)(K/R)YVESVKG (配列番号453)	228	237	238	239
Kabat	(S/R)Y(W/Y)I(S/N) (配列番号454)	SIHQ(Q/H)(G/A)(H/L)E(T/K)(K/R)YVESVKG (配列番号453)	228	237	238	239
Chothia	GFTFS(S/R)Y (配列番号455)	HQ(Q/H)(G/A)(H/L)E (配列番号456)	228	240	241	242
IMGT	GFTFS(S/R)Y(W/Y) (配列番号457)	IHQ(Q/H)(G/A)(H/L)E(T/K) (配列番号458)	232	243	241	239
ANP競合的群A						
組み合わせ	310	311	G(A/S)(V/L)(A/P)G(Q/L)LGFDH (配列番号459)	320	GNSNRP(S/N) (配列番号460)	QSY(Y/D/G)(T/S/A)(S/P/F)(S/T/P)(H/S/R)(G/S/F)(P/S/V)V (配列番号461)
Kabat	229	311	G(A/S)(V/L)(A/P)G(Q/L)LGFDH (配列番号459)	320	GNSNRP(S/N) (配列番号460)	QSY(Y/D/G)(T/S/A)(S/P/F)(S/T/P)(H/S/R)(G/S/F)(P/S/V)V (配列番号461)
Chothia	80	313	G(A/S)(V/L)(A/P)G(Q/L)LGFDH (配列番号459)	323	324	Y(Y/D/G)(T/S/A)(S/P/F)(S/T/P)(H/S/R)(G/S/F)(P/S/V) (配列番号462)
IMGT	82	314	ARG(A/S)(V/L)(A/P)G(Q/L)LGFDH (配列番号463)	326	324	QSY(Y/D/G)(T/S/A)(S/P/F)(S/T/P)(H/S/R)(G/S/F)(P/S/V)V (配列番号461)
ANP競合的群B						
組み合わせ	GFTF(S/G)(S/T)YA(I/M)(S/T) (配列番号464)	(A/S)IS(A/S/G)(S/H)G(G/Y)(S/Y)(T/A)(Y/R/N)YA(E/G)SVKG (配列番号465)	331	337	338	339

【０２５７】

【表６９】

Kabat	(S/T)YA(I/M)(S/T) (配列番号466)	(A/S)IS(A/S/G)(S/H)G(G/Y)(S/Y)(T/A)(Y/R/N)YA(E/G)SVKG (配列番号465)	331	337	338	339
Chothia	GFTF(S/G)(S/T)Y (配列番号467)	S(A/S/G)(S/H)G(G/Y)(S/Y) (配列番号468)	331	340	341	342
IMGT	GFTF(S/G)(S/T)YA (配列番号469)	IS(S/G)(S/H)G(G/Y)(S/Y)T (配列番号470)	332	343	341	339
ANP競合的群C						
組み合わせ	GFTF(S/G)(S/T)YA(I/M)(S/T) (配列番号464)	SIS(A/S)(S/H)GYY(T/A)(R/N)YA(E/G)SVKG (配列番号471)	331	337	338	339
Kabat	(S/T)YA(I/M)(S/T) (配列番号466)	SIS(A/S)(S/H)GYY(T/A)(R/N)YA(E/G)SVKG (配列番号471)	331	337	338	339
Chothia	GFTF(S/G)(S/T)Y (配列番号467)	S(A/S)(S/H)GYY (配列番号472)	331	340	341	342
IMGT	GFTF(S/G)(S/T)YA (配列番号469)	IS(A/S/G)(S/H)G (配列番号473)	332	343	341	339

【０２５８】
いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるとおりの抗体又はその抗原結合フラグメントは、（ａ）ヒトＮＰＲ１；並びに（ｂ）マウスＮＰＲ１及び／又はラットＮＰＲ１に結合する。
【０２５９】
いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるとおりの抗体又はその抗原結合フラグメントは、（ａ）ヒトＮＰＲ１；及び（ｂ）イヌＮＰＲ１に結合する。いくつかの実施形態では、抗体又はその抗原結合フラグメントは、治療用である。本明細書で定義されるとおりの治療抗体は、効果的であり且つ安定な抗体である。
【０２６０】
本開示の抗ＮＰＲ１抗体と同じエピトープに結合する抗体
別の実施形態では、本開示は、本明細書に記載される抗ＮＰＲ１抗体（例えば、ＷＷ０６）の１つ以上と同じエピトープに結合する抗体又はその抗原結合フラグメントを提供する。そのような抗体は、
（ｉ）ＮＰＲ１に結合し；
（ｉｉ）ＮＰＲ１のアゴニストであり；
（ｉｉｉ）ＡＮＰ競合的であり；且つ
抗体ＷＷ０６とＮＰＲ１において同じエピトープに結合する。
【０２６１】
別の実施形態では、本開示は、本明細書に記載される抗ＮＰＲ１抗体（例えば、ＸＸ１６）の１つ以上と同じエピトープに結合する抗体又はその抗原結合フラグメントを提供する。そのような抗体は、
（ｉ）ＮＰＲ１に結合し；
（ｉｉ）ＮＰＲ１のアゴニストであり；
（ｉｉｉ）ＡＮＰ非競合的であり；且つ
ＸＸ１６とＮＰＲ１において同じエピトープに結合する。
【０２６２】
別の実施形態では、本開示は、本明細書に記載される抗ＮＰＲ１抗体（例えば、ＷＷ０３）の１つ以上と同じエピトープに結合する抗体又はその抗原結合フラグメントを提供する。そのような抗体は、

（ｉ）ＮＰＲ１に結合し；
（ｉｉ）ＮＰＲ１のアゴニストであり；
（ｉｉｉ）ＡＮＰ非競合的であり；且つ
ＷＷ０３とＮＰＲ１において同じエピトープに結合する。
【０２６３】
結晶化及び構造決定に従って、本開示の好ましい抗体の結合領域は、より明確に定義されている。そのような結合は、共有結合及び非共有結合の両方を含むものとして本明細書で定義される。
【０２６４】
したがって、本開示は、ＷＷ０６と同じエピトープに結合するＡＮＰ競合的抗体を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、アミノ酸１８８、１９２、１９４、１９７、２０１、２０８及び２１９を含むヒトＮＰＲ１タンパク質（受入番号Ｐ１６０６６；配列番号１）のエピトープに結合する抗体を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、アミノ酸１８８、１９２、１９４、１９７、２０１、２０８、２１９及び２９５を含むヒトＮＰＲ１タンパク質（受入番号Ｐ１６０６６；配列番号１）のエピトープに結合する抗体を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、配列番号１のアミノ酸番号１８８～１９８内のエピトープに結合する抗体を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、配列番号１のアミノ酸番号１８８～１９８内の少なくとも２、３又は４つのアミノ酸残基に結合する抗体を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、配列番号１のアミノ酸番号２０１～２０８内のエピトープに結合する抗体を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、配列番号１のアミノ酸番号２０１～２０８内の少なくとも２つのアミノ酸に結合する抗体を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、配列番号１のアミノ酸番号１８８～１９８内の少なくとも２、３又は４つのアミノ酸残基に結合し、且つ配列番号１のアミノ酸番号２０１～２０８内の少なくとも２つのアミノ酸に結合する抗体を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、（ｉ）配列番号１のアミノ酸１８８～１９８、（ｉｉ）配列番号１のアミノ酸２０１～２０８、（ｉｉｉ）配列番号１のアミノ酸２１５～２３８、及び（ｉｖ）配列番号１のアミノ酸２９４～２９７の各々の中の少なくとも１つのアミノ酸残基を含むエピトープに結合する抗体を提供する。
【０２６５】
本開示は、ＷＷ０３と同じエピトープに結合するＡＮＰ非競合的抗体を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、アミノ酸８２、１０２、１０３、１０５、１０６、１０９、１３２及び３７５を含むヒトＮＰＲ１タンパク質（受入番号Ｐ１６０６６；配列番号１）のエピトープに結合する抗体を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、アミノ酸７９、８２、９９、１０２、１０３、１０５、１０６、１０９、１３１、１３２及び３７５を含むヒトＮＰＲ１タンパク質（受入番号Ｐ１６０６６；配列番号１）のエピトープに結合する抗体を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、配列番号１のアミノ酸番号９９～１１１内のエピトープに結合する抗体を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、配列番号１のアミノ酸番号９９～１１１内の少なくとも２、３、４、５又は６つのアミノ酸に結合する抗体を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、配列番号１のアミノ酸番号９９～１３３内の少なくとも２、３、４、５、６、７又は８つのアミノ酸残基に結合する抗体を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、配列番号１のアミノ酸番号１３１～１３４内のエピトープに結合する抗体を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、配列番号１のアミノ酸番号１３１～１３４内の少なくとも２つのアミノ酸に結合する抗体を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、配列番号１のアミノ酸番号９９～１１１内の少なくとも２、３、４、５又は６つのアミノ酸に結合し、且つ配列番号１のアミノ酸番号１３１～１３４内の少なくとも２つのアミノ酸に結合する抗体を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、（ｉ）配列番号１のアミノ酸９９～１１１、（ｉｉ）配列番号１のアミノ酸１３１～１３４、及び（ｉｉｉ）配列番号１のアミノ酸３７４～３７５の各々の中の少なくとも１つのアミノ酸残基を含むエピトープに結合する抗体を提供する。任意選択により、抗体は、配列番号１のアミノ酸７９及び／又は

８２にさらに結合し得る。
【０２６６】
本開示は、ＸＸ１６と同じエピトープに結合するＡＮＰ非競合的抗体をさらに提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、アミノ酸８２、１０２、１０３、１０５、１０６、１０９、１３２及び３７５を含むヒトＮＰＲ１タンパク質（受入番号Ｐ１６０６６；配列番号１）のエピトープに結合する抗体を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、アミノ酸３４、８２、１０２、１０３、１０５、１０６、１０７、１０９、１３２、１３３、３７５及び３７８を含むヒトＮＰＲ１タンパク質（受入番号Ｐ１６０６６；配列番号１）のエピトープに結合する抗体を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、配列番号１のアミノ酸番号１０２～１１１内のエピトープに結合する抗体を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、配列番号１のアミノ酸番号１０２～１１１内の少なくとも２、３、４、５又は６つのアミノ酸に結合する抗体を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、配列番号１のアミノ酸番号１３１～１３４内のエピトープに結合する抗体を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、配列番号１のアミノ酸番号１３１～１３４内の少なくとも２つのアミノ酸に結合する抗体を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、配列番号１のアミノ酸番号１０２～１１１内の少なくとも２、３、４、５又は６つのアミノ酸に結合し、且つ配列番号１のアミノ酸番号１３１～１３４内の少なくとも２つのアミノ酸に結合する抗体を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、（ｉ）配列番号１のアミノ酸１０２～１１１、（ｉｉ）配列番号１のアミノ酸１３１～１３４、及び（ｉｉｉ）配列番号１のアミノ酸３７４～３７８の各々の中の少なくとも１つのアミノ酸残基を含むエピトープに結合する抗体を提供する。任意選択により、抗体は、配列番号１のアミノ酸３４、７６及び／又は８２にさらに結合し得る。
【０２６７】
追加の抗体は、標準的なＮＰＲ１結合アッセイにおいて本開示の他の抗体（例えば、ＸＸ１６、ＷＷ０６又はＷＷ０３）と交差競合する（例えば、統計的に有意な様式で結合を競合的に阻害する）それらの能力に基づいて同定され得る。ヒトＮＰＲ１に対する本開示の抗体の結合を阻害する試験抗体の能力は、試験抗体が、ヒトＮＰＲ１に対する結合についてその抗体と競合することができることを実証し；そのような抗体は、非限定的な理論によれば、競合する抗体と同じ又は関連する（例えば、構造的に類似した又は空間的に近位の）ヒトＮＰＲ１上のエピトープに結合し得る。ある特定の実施形態では、本開示の抗体と同じヒトＮＰＲ１上のエピトープに結合する抗体は、ヒト抗体（例えば、ヒトモノクローナル抗体又はその抗原結合フラグメント）である。そのような抗体は、本明細書に記載されるとおりに調製され且つ単離され得る。
【０２６８】
操作抗体及び改変抗体
本開示の抗体を、出発材料として本明細書に示されるＶＨ及び／又はＶＬ配列の１つ以上を有する抗体を使用して調製して、改変抗体を設計することができ、改変抗体は出発抗体から変更された特性を有し得る。抗体は、一方又は両方の可変領域（すなわち、ＶＨ及び／又はＶＬ）内、例えば、１つ以上のＣＤＲ領域内及び／又は１つ以上のフレームワーク領域内の１つ以上の残基を改変することにより操作され得る。加えて又は代わりに、抗体は、定常領域内の残基を改変して、例えば、抗体のエフェクター機能を改変することによって操作され得る。
【０２６９】
実施され得る可変領域操作の１つの型は、抗体結合領域／パラトープ又はＣＤＲ移植である。パラトープ配列は、大部分の抗体－抗原間相互作用に関与するため、異なる特性を有する異なる抗体に由来するフレームワーク配列に移植された特定の天然に存在する抗体に由来するＣＤＲ／パラトープ配列を含む発現ベクターを構築することにより、特定の天然に存在する抗体の特性を模倣する組換え抗体を発現させることが可能である（例えば、各々の内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれるＲｉｅｃｈｍａｎｎ，Ｌ．ｅｔ　ａｌ．，１９９８　Ｎａｔｕｒｅ　３３２：３２３－３２７；Ｊｏｎｅｓ，Ｐ．

ｅｔ ａｌ．，１９８６ Ｎａｔｕｒｅ ３２１：５２２－５２５；Ｑｕｅｅｎ，Ｃ．ｅｔ ａｌ．，１９８９ Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｅｅ．Ｕ．Ｓ．Ａ．８６：１００２９－１００３３；米国特許第５，２２５，５３９号明細書及び米国特許第５，５３０，１０１号明細書；同第５，５８５，０８９号明細書；同第５，６９３，７６２号明細書及び同第６，１８０，３７０号明細書を参照されたい）。

【０２７０】

したがって、本開示の別の実施形態は、表２、表３又は表４に示される抗体又は抗体の群のＣＤＲ配列を含む重鎖可変領域を含む単離された抗ＮＰＲ１抗体又はその抗原結合部分を含むその抗原結合フラグメントに関する。したがって、そのような抗体は、モノクローナル抗体のV_H及びV_L ＣＤＲ配列を含有し、さらにこれらの抗体に由来する異なるフレームワーク配列を含有し得る。

【０２７１】

そのようなフレームワーク配列は、生殖細胞系列の抗体遺伝子配列を含む公的ＤＮＡデータベース又は公開された参考文献から得ることができる。例えば、ヒト重鎖及び軽鎖可変領域遺伝子の生殖細胞系列ＤＮＡ配列は、ヒト生殖細胞系列の配列データベースである「ＶＢａｓｅ」（インターネットのｗｗｗ．ｍｒｃ－ｃｐｅ．ｃａｍ．ａｃ．ｕｋ／ｖｂａｓｅで入手可能である）並びにそれらの各々の内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれるＫａｂａｔ，Ｅ．Ａ．，ｅｔ ａｌ．，１９９１ Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，Ｆｉｆｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｕ．Ｓ．Ｄｅｐａｒｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ ａｎｄ Ｈｕｍａｎ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，ＮＩＨ Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ Ｎｏ．９１－３２４２；Ｔｏｍｌｉｎｓｏｎ，Ｉ．Ｍ．，ｅｔ ａｌ．，１９９２ Ｊ．ｆｏｌ．Ｂｉｏｌ．２２７：７７６－７９８；及びＣｏｘ，Ｊ．Ｐ．Ｌ．ｅｔ ａｌ．，１９９４ Ｅｕｒ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２４：８２７－８３６において見出され得る。

【０２７２】

本開示の抗体又は抗原結合フラグメントにおける使用のためのフレームワーク配列の例は、本開示の選択された抗体により使用されるフレームワーク配列、例えば、本開示の抗体又は抗原結合フラグメントにより使用されるコンセンサス配列及び／又はフレームワーク配列と構造的に類似するものである。V_H ＣＤＲ１配列、V_H ＣＤＲ２配列及びV_H ＣＤＲ３配列並びにV_L ＣＤＲ１配列、V_L ＣＤＲ２配列及びV_L ＣＤＲ３配列は、フレームワーク配列が由来する生殖細胞系列の免疫グロブリン遺伝子内で見出される配列と同一の配列を有するフレームワーク領域に移植され得るか、又はＣＤＲ配列は、生殖細胞系列配列と比較して、１つ以上の変異を含有するフレームワーク領域に移植され得る。例えば、特定の場合、フレームワーク領域内の残基を変異させて、抗体の抗原結合能力を維持又は増強することが有益であると見出されている（例えば、各々の内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれる米国特許第５，５３０，１０１号明細書；同第５，５８５，０８９号明細書；同第５，６９３，７６２号明細書；及び同第６，１８０，３７０号明細書を参照されたい）。

【０２７３】

可変領域改変の別の種類は、「親和性成熟」として知られるV_H並びに／又はV_L ＣＤＲ１、ＣＤＲ２及び／若しくはＣＤＲ３領域内のアミノ酸残基を変異させて、これにより、目的の抗体の１つ以上の結合特性（例えば、親和性）を改善することである。部位特異的変異誘発又はＰＣＲによる変異誘発を実施して、変異を導入することができ、且つ目的の抗体の結合又は他の機能特性に対する効果は、本明細書に記載されるとおりのインビトロ又はインビボアッセイにおいて評価され得る。保存的改変（上で論じられるとおり）も導入され得る。変異は、アミノ酸の置換、付加又は欠失であり得る。さらに、ＣＤＲ領域内の、典型的には１つ、２つ、３つ、４つ又は５つ以下の残基も改変される。

【０２７４】

抗原結合ドメインの代替的なフレームワーク又は足場への移植

得られるポリペプチドがＮＰＲ１に特異的に結合する少なくとも１つの結合領域を含む

限り、多種多様の抗体／免疫グロブリンフレームワーク又は足場が利用され得る。そのようなフレームワーク又は足場は、ヒト免疫グロブリン又はそのフラグメント（本明細書の他の箇所で開示されるものなど）の５つの主要なイディオタイプを含み、且つ好ましくはヒト化された態様を有する他の動物種の免疫グロブリンを含む。この点で、ラクダ科動物において同定されるものなどの単一重鎖抗体が特に興味深い。新規のフレームワーク、足場及びフラグメントが、当業者によって発見され且つ開発され続けられている。

【０２７５】

一態様では、本開示は、本開示のＣＤＲが移植され得る足場に非免疫グロブリンを使用して非免疫グロブリンに基づく抗体を作製することに関する。例えば、ＸＸ１６、ＷＷ０３又はＷＷ０６を含むが、これらに限定されない、本明細書に記載される抗体のために開示されるものなどのＮＰＲ１に特異的な結合領域を含む限り、既知又は将来の非免疫グロブリンフレームワーク及び足場が利用され得る。そのような化合物は、本明細書で「標的特異的結合領域を含むポリペプチド」として知られる。非免疫グロブリンフレームワークの例は、下の節においてさらに記載される（ラクダ科抗体及び非抗体足場）。

【０２７６】

ラクダ科抗体

ラマ種（ラマ・パコス（Ｌａｍａ　ｐａｃｃｏｓ）、ラマ・グラマ（Ｌａｍａ　ｇｌａｍａ）及びラマ・ビクーニャ（Ｌａｍａ　ｖｉｃｕｇｎａ））などの新世界メンバーを含むラクダ及びヒトコブラクダ（カメルス・バクトリアヌス（Ｃａｍｅｌｕｓ　ｂａｃｔｒｉａｎｕｓ）及びカメルス・ドロマデリウス（Ｃａｍｅｌｕｓ　ｄｒｏｍａｄｅｒｉｕｓ））ファミリーのメンバーから得られる抗体タンパク質は、サイズ、構造的複雑性及びヒト対象に対する抗原性に関して特徴付けられている。天然に見出されるとおりの哺乳動物のこのファミリー由来のある種のＩｇＧ抗体は、軽鎖を欠き、したがって、他の動物に由来する抗体に関する２つの重鎖及び２つの軽鎖を有する典型的な四本鎖の４要素からなる構造とは構造的に異なる（内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれる国際公開第９４／０４６７８号パンフレットを参照されたい）。

【０２７７】

ＶＨＨとして同定される小さい単一可変ドメインであるラクダ科抗体の領域は、標的に対する高い親和性を有する小さいタンパク質を得るための遺伝子操作によって得ることができ、「ラクダ科ナノボディ」として知られる低分子量抗体由来タンパク質をもたらす。各々の内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれる米国特許第５，７５９，８０８号明細書を参照されたく；また、Ｓｔｉｊｌｅｍａｎｓ，Ｂ．ｅｔ　ａｌ．，２００４　Ｊ　Ｂｉｏｌ　Ｃｈｅｍ　２７９：１２５６－１２６１；Ｄｕｍｏｕｌｉｎ，Ｍ．ｅｔ　ａｌ．，２００３　Ｎａｔｕｒｅ　４２４：７８３－７８８；Ｐｌｅｓｃｈｂｅｒｇｅｒ，Ｍ．ｅｔ　ａｌ．２００３　Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇａｔｅ　Ｃｈｅｍ　１４：４４０－４４８；Ｃｏｒｔｅｚ－Ｒｅｔａｍｏｚｏ，Ｖ．ｅｔ　ａｌ．２００２　Ｉｎｔ　Ｊ　Ｃａｎｃｅｒ　８９：４５６－６２；及びＬａｕｗｅｒｅｙｓ，Ｍ．ｅｔ　ａｌ．１９９８　ＥＭＢＯ　Ｊ　１７：３５１２－３５２０を参照されたい。ラクダ科抗体及び抗体フラグメントの操作されたライブラリーは、例えば、Ａｂｌｙｎｘ、Ｇｈｅｎｔ、Ｂｅｌｇｉｕｍから市販されている。非ヒト起源の他の抗体と同様に、ラクダ科抗体のアミノ酸配列を組換えにより改変して、ヒト配列により厳密に似ている配列を得ることができる、すなわち、ナノボディは、「ヒト化」され得る。したがって、ヒトに対するラクダ科抗体の天然の低抗原性がさらに低減され得る。

【０２７８】

ラクダ科ナノボディは、ヒトＩｇＧ分子のもののおよそ１０分の１の分子量を有し、このタンパク質は、わずか数ナノメートルの物理的直径を有する。サイズが小さいことの１つの意義は、ラクダ科ナノボディの、大きい抗体タンパク質では機能的に見えない抗原部位に結合する能力であり、すなわち、ラクダ科ナノボディは、従来の免疫学的手法では検出できない抗原を検出する試薬として且つ可能性がある治療剤として有用である。したがって、サイズが小さいことのさらに別の意義は、ラクダ科ナノボディが、標的タンパク質

の溝又は狭い間隙中の特定の部位への結合の結果として阻害することができ、したがって、従来の抗体のものより従来の低分子量薬物の機能により厳密に似ている能力で機能できることである。

【０２７９】

低分子量及び小型サイズは、ラクダ科ナノボディが極めて熱安定性であり、極端なｐＨ及びタンパク質消化に安定であり、且つ低い抗原性であることをさらにもたらす。別の意義は、ラクダ科ナノボディが循環系から組織に容易に移動し、さらに血液脳関門を通過し、且つ神経組織に影響を及ぼす障害を治療できることである。ナノボディは、血液脳関門を横切る薬物の輸送をさらに促進することができる（内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第２００４／０１６１７３８号明細書を参照されたい）。ヒトに対する低抗原性と合わせたこれらの特徴は、大きい治療的潜在力を示す。さらに、これらの分子は、Ｅ．コリ（Ｅ．ｃｏｌｉ）などの原核細胞において十分に発現することができ、バクテリオファージにより機能的な融合タンパク質として発現され得る。

【０２８０】

したがって、本開示の特徴は、ＮＰＲ１に対して高親和性を有するラクダ科抗体又はナノボディである。一実施形態では、ラクダ科抗体又はナノボディは、例えば、国際公開第９４／０４６７８号パンフレット（内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれる）において記載されるとおりのナノボディ又は単一ドメイン抗体フレームワーク配列への本開示のヒト抗体の重鎖又は軽鎖のＣＤＲ配列の移植によって得られる。

【０２８１】

フレームワーク又はＦｃ操作

本開示の操作された抗体は、改変が、例えば、抗体の１つ以上の特性を改善するためにＶＨ及び／又はＶＬ内のフレームワーク残基になされているものを含む。通常、そのようなフレームワーク改変は、抗体の免疫原性を低減するためになされる。本開示の抗体は、本明細書に記載される様式の各々を含む１つ以上の様式で改変され得る。

【０２８２】

例えば、１つのアプローチは、１つ以上のフレームワーク残基を対応する生殖細胞系列の配列に「復帰変異する」ことである。より詳細には、体細胞変異を経ている抗体は、その抗体が由来する生殖細胞系列の配列とは異なるフレームワーク残基を含有し得る。このような残基は、抗体フレームワーク配列を、抗体が由来する生殖細胞系列の配列と比較することにより同定され得る。フレームワーク領域配列をそれらの生殖細胞系列の構成に戻すために、体細胞変異は、例えば部位特異的変異誘発又はＰＣＲによる変異誘発により生殖細胞系列の配列に「復帰変異」され得る。そのような「復帰変異された」抗体及び本明細書に記載される追加の改変も本開示によって包含されることが意図される。

【０２８３】

フレームワーク改変の別の種類は、フレームワーク領域内又はさらに１つ以上のＣＤＲ領域内で１つ以上の残基を変異させて、Ｔ細胞エピトープを除去し、それにより抗体の潜在的な免疫原性を低減することを含む。このアプローチは、「脱免疫化」としても参照され、内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第２００３／０１５３０４３号明細書においてさらに詳細に記載される。

【０２８４】

フレームワーク又はＣＤＲ領域内に施された改変に加えて又はこれに代えて、本開示の抗体は、Ｆｃ領域内において通常は抗体の１つ以上の機能特性、例えば、血清半減期、補体結合、Ｆｃ受容体結合及び／又は抗原依存性細胞傷害活性を変化させる修飾を含むように操作され得る。さらに、本開示の抗体は、化学的に修飾され得るか（例えば、１つ以上の化学的部分が抗体に結合され得る）、又はそのグリコシル化を変化させ、さらに抗体の１つ以上の機能特性を変化させるために修飾され得る。これらの実施形態の各々は、下でさらに詳細に記載される。Ｆｃ領域内の残基の付番は、ＫａｂａｔのＥＵインデックスのものである。

【０２８５】
一実施形態では、ＣＨ１のヒンジ領域が、ヒンジ領域内のシステイン残基の数が変化する、例えば増加又は減少するように改変される。このアプローチは、内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれる米国特許第５，６７７，４２５号明細書においてさらに記載される。ＣＨ１のヒンジ領域内のシステイン残基の数が改変されることで、例えば、軽鎖及び重鎖の集合が促進されるか又は抗体の安定性が増大若しくは低下する。
【０２８６】
別の実施形態では、抗体のＦｃヒンジ領域の変異により抗体の生物学的半減期が減少する。より詳細には、抗体のブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｙｌ）プロテインＡ（ＳｐＡ）への結合が天然型ＦｃヒンジドメインのＳｐＡ結合と比較して低下するように、１つ以上のアミノ酸変異がＦｃヒンジ断片のＣＨ２－ＣＨ３ドメイン界面領域に導入される。このアプローチは、内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれる米国特許第６，１６５，７４５号明細書においてさらに詳細に記載される。
【０２８７】
別の実施形態では、抗体は修飾されてその生物学的半減期が増大する。様々なアプローチが可能である。例えば、次の変異の１つ以上が導入され得る：内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれる米国特許第６，２７７，３７５号明細書に記載されるとおりのＴ２５２Ｌ、Ｔ２５４Ｓ、Ｔ２５６Ｆ。代わりに、内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれる米国特許第５，８６９，０４６号明細書及び米国特許第６，１２１，０２２号明細書に記載されるとおり、生物学的半減期を増大させるために、抗体は、ＩｇＧのＦｃ領域のＣＨ２ドメインの２つのループから得られるサルベージ受容体結合エピトープを含有するようにＣＨ１又はＣＬ内で改変され得る。
【０２８８】
さらに他の実施形態では、Ｆｃ領域を、少なくとも１つのアミノ酸残基を異なるアミノ酸残基と置き換えることにより改変して、抗体のエフェクター機能を改変する。例えば、抗体がエフェクターリガンドに対して親和性の変化を有するが、親抗体の抗原結合能を保持するように、１つ以上のアミノ酸を異なるアミノ酸残基で置き換えることができる。親和性が変化したエフェクターリガンドは、例えばＦｃ受容体又は補体のＣ１成分であり得る。このアプローチは、各々の内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれる米国特許第５，６２４，８２１号明細書及び米国特許第５，６４８，２６０号明細書においてさらに詳細に記載される。
【０２８９】
抗体のＡＤＣＣ活性を最小化するために、Ｆｃ領域中の特定の変異は、エフェクター細胞と最小の相互作用を有する「Ｆｃサイレント」抗体をもたらす。一般に、「ＩｇＧ　Ｆｃ領域」は、天然の配列のＦｃ領域及びバリアントＦｃ領域を含む免疫グロブリン重鎖のＣ末端領域を定義するために使用される。ヒトＩｇＧ重鎖Ｆｃ領域は一般に、Ｃ２２６位又はＰ２３０位からＩｇＧ１抗体のカルボキシル末端までのアミノ酸残基を含むものとして定義される。Ｆｃ領域内の残基の付番は、ＫａｂａｔのＥＵインデックスのものである。Ｆｃ領域のＣ末端リジン（残基Ｋ４４７）は、例えば、抗体の産生又は精製中に除去され得る。
【０２９０】
サイレンシングされたエフェクター機能は、抗体のＦｃ領域中の変異によって得ることができる。例えば、ＬＡＬＡ及びＮ２９７Ａ（Ｓｔｒｏｈｌ，Ｗ．，２００９，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．ｖｏｌ．２０（６）：６８５－６９１）；及びＤ２６５Ａ（Ｂａｕｄｉｎｏ　ｅｔ　ａｌ．，２００８，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１８１：６６６４－６９）を参照されたく、またＨｅｕｓｓｅｒらの国際公開第２０１２０６５９５０号パンフレットも参照されたい（各々の内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれる）。特に、残基２３４及び／又は２３５は、任意選択によりアラニンに変異され得る。したがって、一実施形態では、本開示による抗体は、アミノ酸２３４及び２３５の一方又は両方でＦｃ領域において変異を有する。両方のアミノ酸２３４及び２３５のその

ような置換は、ＡＤＣＣ活性の低減をもたらす。そのような変異の１つの例は、ＩｇＧ１Ｆｃアミノ酸配列中にＬ２３４Ａ及びＬ２３５Ａ変異を含むＬＡＬＡ変異体である。サイレントなＩｇＧ１抗体の別の例は、ＤＡＰＡ（Ｄ２６５Ａ、Ｐ３２９Ａ）変異である（米国特許第６，７３７，０５６号明細書、内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれる）。別のサイレントなＩｇＧ１抗体は、アグリコシル化／非グリコシル化抗体をもたらすＮ２９７Ａ変異を含む。Ｆｃサイレント抗体は、ＡＤＣＣ活性をもたらさないか又は低いＡＤＣＣ活性をもたらし、これはＦｃサイレント抗体が、５０％未満の特異的な細胞溶解であるＡＤＣＣ活性を示すことを意味する。ＡＤＣＣ活性がないことは、Ｆｃサイレント抗体が、１％未満のＡＤＣＣ活性（特異的な細胞溶解）を示すことを意味する。

【０２９１】

別の実施形態では、抗体が、改変されたＣ１ｑへの結合及び／又は低減若しくは消失した補体依存性細胞傷害（ＣＤＣ）を有するように、アミノ酸残基から選択される１つ以上のアミノ酸は、異なるアミノ酸残基と置き換えられ得る。このアプローチは、内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれる米国特許第６，１９４，５５１号明細書においてさらに詳細に記載される。

【０２９２】

別の実施形態では、１つ以上のアミノ酸残基が改変されることにより、抗体の補体固定能が改変される。このアプローチは、内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれる国際公開第９４／２９３５１号パンフレットにおいてさらに記載される。

【０２９３】

さらに別の実施形態では、１つ以上のアミノ酸を改変することにより、Ｆｃ領域を改変して、抗体依存性細胞傷害（ＡＤＣＣ）を媒介する抗体の能力を増大させ、且つ／又はＦｃγ受容体に対する抗体の親和性を増大させる。このアプローチは、内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれる国際公開第００／４２０７２号パンフレットにおいてさらに記載される。さらに、ヒトＩｇＧ１上のＦｃγＲＩ、ＦｃγＲＩＩ、ＦｃγＲＩＩＩ及びＦｃＲｎに対する結合部位がマッピングされており、且つ結合が改善されたバリアントについて記載がなされている（内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれるＳｈｉｅｌｄｓ，Ｒ．Ｌ．ｅｔ　ａｌ．，２００１　Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｎ．２７６：６５９１－６６０４を参照されたい）。

【０２９４】

さらに別の実施形態では、抗体のグリコシル化が改変される。例えば、アグリコシル化抗体が作製され得る（すなわち、抗体がグリコシル化を欠く）。グリコシル化を改変して、例えば、抗体の「抗原」に対する親和性を増大させることができる。このような糖修飾は、例えば、抗体配列内の１つ以上のグリコシル化部位を改変することにより達成され得る。例えば、１つ以上のアミノ酸置換がなされ得る結果、１つ以上の可変領域フレームワークのグリコシル化部位が消失し、それによりその部位でのグリコシル化が失われる。このようなアグリコシル化により、抗原に対する抗体の親和性が増大する場合がある。このようなアプローチは、各々の内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれる米国特許第５，７１４，３５０号明細書及び米国特許第６，３５０，８６１号明細書においてさらに詳細に記載される。

【０２９５】

加えて又は代わりに、グリコシル化の種類が改変された抗体、例えば、フコシル残基の量を減らした低フコシル化抗体又はバイセクティングＧｌｃＮａｃが増加した構造を有する抗体が作製され得る。このようなグリコシル化パターンの改変により、抗体のＡＤＣＣ能が増強することが実証されている。このような糖修飾は、例えば、グリコシル化機構が改変された宿主細胞内で抗体を発現させることにより達成され得る。グリコシル化機構が改変された細胞は、当技術分野で記載がなされており、本開示の組換え抗体を発現し、それによりグリコシル化が改変された抗体を産生する宿主細胞として使用され得る。例えば、欧州特許第１，１７６，１９５号明細書（内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれる）は、機能的に破壊されたフコシルトランスフェラーゼをコードするＦＵ

Ｔ８遺伝子を有する細胞株について記載しており、このような細胞株内で発現した抗体は低フコシル化を示す。国際公開第０３／０３５８３５号パンフレットは、フコースをＡｓｎ（２９７）に連結した糖に結合する能力が低下したバリアントＣＨＯ細胞株のＬｅｃＩ３細胞について記載しており、それらはまた、その宿主細胞内で発現される抗体の低フコシル化をもたらす（Ｓｈｉｅｌｄｓ，Ｒ．Ｌ．ｅｔ　ａｌ．，２００２　Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７７：２６７３３－２６７４０も参照されたい）。国際公開第９９／５４３４２号パンフレットは、操作された細胞株内で発現される抗体が、抗体のＡＤＣＣ活性の増大をもたらすバイセクティングＧｌｃＮａｃ構造の増加を示すように、糖タンパク質を修飾するグリコシルトランスフェラーゼ（例えば、β（１，４）－Ｎ　アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼＩＩＩ（ＧｎＴＩＩＩ））を発現するように操作された細胞株について記載している（Ｕｍａｎａ　ｅｔ　ａｌ．，１９９９　Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈ．１７：１７６－１８０も参照されたい）。前述の出願及び参考文献の各々の内容は、この目的のために参照により本明細書に組み込まれる。

【０２９６】

本開示によって検討される本明細書の抗体における別の修飾は、ペグ化である。抗体をペグ化して、例えば、抗体の生物学的（例えば、血清）半減期を増大させることができる。抗体をペグ化するために、通常、抗体又はそのフラグメントを、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、例えば、ＰＥＧの反応性エステル又はＰＥＧのアルデヒド誘導体と、１つ以上のＰＥＧ基が抗体又は抗体フラグメントに結合する条件下で反応させる。ペグ化は、反応性ＰＥＧ分子（又は類似の反応性水溶性ポリマー）とのアシル化反応又はアルキル化反応により実行され得る。本明細書で使用する場合、用語「ポリエチレングリコール」は、他のタンパク質を誘導体化するのに使用されてきたＰＥＧの形態のいずれか、例えば、モノ（Ｃ１－Ｃ１０）アルコキシ－ポリエチレングリコール若しくはアリールオキシ－ポリエチレングリコール又はポリエチレングリコール－マレイミドを包含することが意図されている。ある種の実施形態では、ペグ化されることになる抗体は、アグリコシル化抗体である。タンパク質をペグ化するための方法は、当技術分野で知られており、本開示の抗体に適用され得る。例えば、各々の内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれる欧州特許第０１５４３１６号明細書及び欧州特許第０４０１３８４号明細書を参照されたい。

【０２９７】

本開示によって検討される抗体の別の修飾は、得られる分子の半減期を増大させるための本開示の抗体の少なくとも抗原結合領域の、ヒト血清アルブミン又はそのフラグメントなどの血清タンパク質へのコンジュゲート又はタンパク質融合である。そのようなアプローチは、例えば、内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれる欧州特許第０３２２０９４号明細書において記載される。

【０２９８】

別の可能性は、得られる分子の半減期を増大させるための本開示の抗体の少なくとも抗原結合領域の、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質に結合可能なタンパク質への融合である。そのようなアプローチは、例えば、内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれる欧州特許第０４８６５２５号明細書において記載される。

【０２９９】

本開示の抗体をコードする核酸分子

本開示の別の態様は、本開示の抗体をコードする核酸分子に関する。用語「核酸」は、本明細書において用語「ポリヌクレオチド」と互換的に使用され、一本鎖形態又は二本鎖形態のいずれかにおけるデオキシリボヌクレオチド又はリボヌクレオチド及びそのポリマーを指す。この用語は、既知のヌクレオチド類似体又は修飾された主鎖残基又は結合を含有する核酸であって、参照核酸と同様の結合特性を有し、且つ参照ヌクレオチドと同様の様式で代謝される合成核酸、天然に存在する核酸及び天然に存在しない核酸を包含する。そのような類似体の例としては、ホスホロチオエート、ホスホロアミデート、メチルホスホネート、キラルメチルホスホネート、２－Ｏ－メチルリボヌクレオチド、ペプチド核酸

（ＰＮＡ）が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、核酸は、ｍＲＮＡであり得る。

【０３００】

別段の指示がない限り、特定の核酸配列は、明示的に示される配列だけでなく、保存的に改変されたそのバリアント（例えば、縮重コドン置換）及び相補配列も暗示的に包含する。とりわけ、縮重コドン置換は、１つ以上の選択された（又は全ての）コドンの第３位が、混合塩基及び／又はデオキシイノシン残基で置換された配列を作製することによって達成され得る（各々の内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれるＢａｔｚｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ １９９１；２５（１９）：５０８１；Ｏｈｔｓｕｋａ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ １９８５；２６０（５）：２６０５－８；Ｒｏｓｓｏｌｉｎｉ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ Ｃｅｌｌ Ｐｒｏｂｅｓ １９９４；８（２）：９１－８を参照されたい。

【０３０１】

本明細書では、抗ＮＰＲ１抗体の例示的な完全長重鎖及び軽鎖ヌクレオチド配列が提供される。いくつかの実施形態では、核酸分子は、表２において特定されるもの、例えば、抗ＮＰＲ１抗体又はその抗原結合フラグメントをコードするものの１つ以上である。いくつかの他の実施形態では、本明細書に記載される核酸分子は、表２において特定されるもののヌクレオチド配列と実質的に同一である（例えば、少なくとも８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％又は９９％）ヌクレオチド配列を含む。適切な発現ベクターから発現されるとき、これらのポリヌクレオチドによってコードされるポリペプチドは、ＮＰＲ１タンパク質（例えば、ヒトＮＰＲ１）に結合することができる。

【０３０２】

また、本明細書では、本開示の抗ＮＰＲ１抗体又は抗原結合フラグメントの重鎖及び／又は軽鎖に由来する少なくとも１つのＣＤＲ領域及び通常３つ全てのＣＤＲ領域をコードするポリヌクレオチドが提供される。さらに、本明細書では、本開示の例示的な抗ＮＰＲ１抗体又は抗原結合フラグメントの重鎖及び／又は軽鎖の可変領域配列の全て又は実質的に全てをコードするポリヌクレオチドが提供される。遺伝暗号の縮重のために、様々な核酸配列は、免疫グロブリンアミノ酸配列の各々をコードすることになる。

【０３０３】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示される核酸分子は、抗体の可変領域及び定常領域の両方をコードする。いくつかの実施形態では、本明細書で開示される核酸分子は、表２におけるものを含む本明細書に記載される抗体の１つの重鎖配列と実質的に同一である（例えば、少なくとも８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％又は９９％）完全長重鎖配列をコードするヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、本明細書で開示される核酸分子は、表２におけるものを含む本明細書に記載される抗体の１つの軽鎖配列と実質的に同一である（例えば、少なくとも８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％又は９９％）完全長軽鎖配列をコードするヌクレオチドを含む。

【０３０４】

核酸は、細胞全体、細胞溶解物中に存在し得るか、又は部分的に精製された形態若しくは実質的に純粋な形態の核酸であり得る。核酸は、当技術分野でよく知られるアルカリ／ＳＤＳ処理、ＣｓＣｌバンディング、カラムクロマトグラフィー、アガロースゲル電気泳動及びその他を含む標準的な手法により、他の細胞成分又は他の夾雑物、例えば、他の細胞性核酸又はタンパク質から離れて精製される場合、「単離される」か又は「実質的に純粋な状態にされる」。内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれるＦ．Ａｕｓｕｂｅｌ，ｅｔ ａｌ．，ｅｄ．１９８７ Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｇｒｅｅｎｅ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ ａｎｄ Ｗｉｌｅｙ Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋを参照されたい。本開示の核酸は、例えば、ＤＮＡ又はＲＮＡであり得るとともに、イントロン配列を含有するか又は含

有しない場合がある。ある実施形態では、核酸は、ｃＤＮＡ分子である。核酸は、ファージディスプレイベクターなどのベクター又は組換えプラスミドベクター中に存在し得る。

【０３０５】

本開示の核酸は、標準的な分子生物学的手法を使用して得ることができる。ハイブリドーマ（例えば、本明細書でさらに記載されるとおりのヒト免疫グロブリン遺伝子を保有するトランスジェニックマウスから調製されるハイブリドーマ）によって発現される抗体に関して、ハイブリドーマによって作製される抗体の軽鎖及び重鎖をコードするｃＤＮＡは、標準的なＰＣＲ増幅又はｃＤＮＡクローニング技術によって得ることができる。免疫グロブリン遺伝子ライブラリーから（例えば、ファージディスプレイ手法を使用して）得られる抗体に関して、抗体をコードする核酸は、ライブラリーのメンバーである様々なファージクローンから回収され得る。

【０３０６】

ポリヌクレオチド配列は、新規固相ＤＮＡ合成又は既存の配列（例えば、表２において本明細書に記載されるとおりの配列）のＰＣＲ変異誘発によって生成され得る。核酸の直接的な化学合成は、Ｎａｒａｎｇ ｅｔ ａｌ．，１９７９，Ｍｅｔｈ．Ｅｎｚｙｍｏｌ．６８：９０のホスホトリエステル法；Ｂｒｏｗｎ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈ．Ｅｎｚｙｍｏｌ．６８：１０９，１９７９のホスホジエステル法；Ｂｅａｕｃａｇｅ ｅｔ ａｌ．，Ｔｅｔｒａ．Ｌｅｔｔ．，２２：１８５９，１９８１のジエチルホスホラミダイト法；及び米国特許第４，４５８，０６６号明細書の固体支持体法（各々の内容は、この目的のために参照により本明細書に記載される）など、当技術分野で知られる方法により達成され得る。ＰＣＲによる変異のポリヌクレオチド配列への導入は、例えば、ＰＣＲ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ：Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ ｆｏｒ ＤＮＡ Ａｍｐｌｉｆｉｃａｔｉｏｎ，Ｈ．Ａ．Ｅｒｌｉｃｈ （Ｅｄ．），Ｆｒｅｅｍａｎ Ｐｒｅｓｓ，ＮＹ，Ｎ．Ｙ．，１９９２；ＰＣＲ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ：Ａ Ｇｕｉｄｅ ｔｏ Ｍｅｔｈｏｄｓ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ，Ｉｎｎｉｓ ｅｔ ａｌ．（Ｅｄ．），Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，Ｃａｌｉｆ，１９９０；Ｍａｔｔｉｌａ ｅｔ ａｌ．，Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．１９：９６７，１９９１；及びＥｃｋｅｒｔ ｅｔ ａｌ．，ＰＣＲ Ｍｅｔｈｏｄｓ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ １：１７，１９９１において記載されるとおりに実施され得る。

【０３０７】

ＶＨ及びＶＬセグメントをコードするＤＮＡフラグメントが得られると、これらのＤＮＡフラグメントをさらに、標準的な組換えＤＮＡ技術により操作して、例えば、可変領域遺伝子が完全長抗体鎖遺伝子、Ｆａｂフラグメント遺伝子又はｓｃＦｖ遺伝子に変換することができる。これらの操作では、ＶＬ又はＶＨをコードするＤＮＡフラグメントが、別のタンパク質、例えば、抗体の定常領域又はフレキシブルリンカーをコードする別のＤＮＡ分子又はフラグメントに作動可能に連結される。これに関連して使用される「作動可能に連結される」という用語は、例えば、２つのＤＮＡフラグメントによってコードされるアミノ酸配列がインフレームのままであるように、又はタンパク質が所望のプロモーターの制御下で発現されるように、２つのＤＮＡフラグメントが機能的な様式で連結されることを意味することが意図される。

【０３０８】

ＶＨ領域をコードする単離されたＤＮＡは、ＶＨをコードするＤＮＡを、重鎖定常領域（ＣＨ１、ＣＨ２及びＣＨ３）をコードする別のＤＮＡ分子に作動可能に連結することにより完全長重鎖遺伝子に変換され得る。ヒト重鎖定常領域遺伝子の配列は、当技術分野で知られ（例えば、内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれるＫａｂａｔ，Ｅ．Ａ．，ｅｌ ａｌ．，１９９１ Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，Ｆｉｆｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｕ．Ｓ．Ｄｅｐａｒｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ ａｎｄ Ｈｕｍａｎ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，ＮＩＨ Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ Ｎｏ．９１－３２４２を参照されたい）、これらの領域を包含するＤＮＡフラグメントは、標準的なＰＣＲ増幅によって得ることができる。重鎖定

常領域は、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＡ、ＩｇＥ、ＩｇＭ又はＩｇＤ定常領域であり得る。いくつかの実施形態では、重鎖定常領域は、ＩｇＧ１アイソタイプである。Ｆａｂフラグメント重鎖遺伝子については、ＶＨをコードするＤＮＡが、重鎖ＣＨ１定常領域のみをコードする別のＤＮＡ分子に作動可能に連結され得る。

【０３０９】

ＶＬ領域をコードする単離されたＤＮＡは、ＶＬをコードするＤＮＡを、軽鎖定常領域ＣＬをコードする別のＤＮＡ分子に作動可能に連結することにより完全長軽鎖遺伝子（及びＦａｂ軽鎖遺伝子）に変換され得る。ヒト軽鎖定常領域遺伝子の配列は、当技術分野で知られ（例えば、内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれるＫａｂａｔ，Ｅ．Ａ．，ｅｔ ａｌ．，１９９１ Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，Ｆｉｆｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｕ．Ｓ．Ｄｅｐａｒｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ ａｎｄ Ｈｕｍａｎ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，ＮＩＨ Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ Ｎｏ．９１－３２４２を参照されたい）、これらの領域を包含するＤＮＡフラグメントは、標準的なＰＣＲ増幅によって得ることができる。軽鎖定常領域は、カッパ又はラムダ定常領域であり得る。

【０３１０】

ｓｃＦｖ遺伝子を作製するために、ＶＨ及びＶＬをコードするＤＮＡフラグメントは、ＶＨ及びＶＬ配列が、フレキシブルリンカーにより結合されるＶＬ及びＶＨ領域を有する連続的な一本鎖タンパク質として発現され得るように、フレキシブルリンカーをコードする別のフラグメントに作動可能に連結される（例えば、各々の内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれるＢｉｒｄ ｅｔ ａｌ．，１９８８ Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４２：４２３－４２６；Ｈｕｓｔｏｎ ｅｔ ａｌ．，１９８８ Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８５：５８７９－５８８３；ＭｃＣａｆｆｅｒｔｙ ｅｔ ａｌ．，１９９０ Ｎａｔｕｒｅ ３４８：５５２－５５４を参照されたい）。

【０３１１】

ベクター

様々な発現ベクターが、本開示の抗体又はその抗原結合フラグメントをコードするポリヌクレオチドを発現するために利用され得る。ウイルスベースの発現ベクター及び非ウイルス発現ベクターの両方を使用して、哺乳動物宿主細胞内で抗体を作製することができる。非ウイルスベクター及び非ウイルス系は、プラスミド、典型的には、タンパク質又はＲＮＡを発現するための発現カセットを伴うエピソームベクター及びヒト人工染色体を含む（例えば、内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれるＨａｒｒｉｎｇｔｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ Ｇｅｎｅｔ．１５：３４５，１９９７を参照されたい）。例えば、哺乳動物（例えば、ヒト）細胞における本開示の多重特異性抗体又はそのドメインのポリヌクレオチド及びポリペプチドの発現に有用な非ウイルスベクターとしては、ｐＴｈｉｏＨｉｓ Ａ、Ｂ及びＣ、ｐｃＤＮＡ３．１／Ｈｉｓ、ｐＥＢＶＨｉｓ Ａ、Ｂ及びＣ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ、Ｃａｌｉｆ．）、ＭＰＳ Ｖベクター及び他のタンパク質を発現するための当技術分野で知られる多数の他のベクターが挙げられる。有用なウイルスベクターとしては、レトロウイルス、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、ヘルペスウイルスに基づくベクター、ＳＶ４０に基づくベクター、パピローマウイルス、ＨＢＰエプスタインバーウイルス、ワクシニアウイルスベクター及びセムリキ森林熱ウイルス（ＳＦＶ）が挙げられる。各々の内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれるＢｒｅｎｔ ｅｔ ａｌ．，ｓｕｐｒａ；Ｓｍｉｔｈ，Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌ．４９：８０７，１９９５；及びＲｏｓｅｎｆｅｌｄ ｅｔ ａｌ．，Ｃｅｌｌ ６８：１４３，１９９２を参照されたい。

【０３１２】

発現ベクターの選択は、その中でベクターが発現されることになる、意図される宿主細胞に依存する。哺乳動物宿主細胞のための発現ベクターは、複製開始点、プロモーター及びエンハンサーなどの発現制御配列（例えば、内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれるＱｕｅｅｎ，ｅｔ ａｌ．，Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｒｅｖ．８９：４９－６

８，１９８６を参照されたい）並びにリボソーム結合性部位、ＲＮＡスプライス部位、ポリアデニル化部位及び転写ターミネーター配列などの、必要なプロセシング情報部位を含み得る。これらの発現ベクターは、通常、哺乳動物遺伝子に由来するプロモーター又は哺乳動物ウイルスに由来するプロモーターを含有する。好適なプロモーターは、構成的プロモーター、細胞型特異的プロモーター、段階特異的プロモーター及び／又は修飾可能プロモーター若しくは調節可能プロモーターであり得る。有用なプロモーターとしては、メタロチオネインプロモーター、構成的アデノウイルス主要後期プロモーター、デキサメタゾン誘導性ＭＭＴＶプロモーター、ＳＶ４０プロモーター、ＭＲＰ ｐｏｌＩＩＩプロモーター、構成的ＭＰＳ Ｖプロモーター、テトラサイクリン誘導性ＣＭＶプロモーター（ヒト最初期ＣＭＶプロモーターなど）、構成的ＣＭＶプロモーター及び既知のプロモーター－エンハンサーの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【０３１３】

形質転換された生物の培養物は、それらの発現産物が宿主細胞により良好に許容されるコード配列の集団にバイアスをかけずに、非誘導条件下で増殖させることができる。プロモーターに加えて、他の制御エレメントも、本開示の抗体又はそのフラグメントの効率的な発現のために必要となるか又は望ましい場合がある。これらのエレメントは、ＡＴＧ開始コドン及び隣接のリボソーム結合性部位又は他の配列を典型的に含む。加えて、発現の効率は、使用される細胞系に適するエンハンサーを組み入れることにより増強され得る（例えば、各々の内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれるＳｃｈａｒｆ ｅｔ ａｌ．，Ｒｅｓｕｌｔｓ Ｐｒｏｂｌ．Ｃｅｌｌ Ｄｉｆｆｅｒ．２０：１２５，１９９４；及びＢｉｔｔｎｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈ．Ｅｎｚｙｍｏｌ．，１５３：５１６，１９８７を参照されたい）。例えば、ＳＶ４０エンハンサー又はＣＭＶエンハンサーを使用して、哺乳動物宿主細胞内の発現を増大させ得る。

【０３１４】

したがって、本開示は、表２に示される抗体の核酸配列の１つ以上を含むクローニング又は発現ベクターを提供する。さらに、本開示は、表２に示されるヌクレオチド配列の１つ以上をコードする核酸を含むクローニング又は発現ベクターを提供する。

【０３１５】

宿主細胞

軽鎖及び重鎖の発現に関して、重鎖及び軽鎖をコードする発現ベクターは、標準的な技術により宿主細胞に導入され得る。

【０３１６】

目的のポリヌクレオチド配列を含有する発現ベクターを導入するための方法は、細胞宿主の種類に応じて変わる。例えば、塩化カルシウムトランスフェクションが一般に原核細胞に利用される一方、リン酸カルシウム処理又はエレクトロポレーションが他の細胞宿主に使用され得る。（一般に、内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれるＳａｍｂｒｏｏｋ，ｅｔ ａｌ．，上掲を参照されたい）。他の方法は、例えば、エレクトロポレーション、リン酸カルシウム処理、リポソーム媒介型形質転換、注射及びマイクロインジェクション、遺伝子銃法、ビロソーム、イムノリポソーム、ポリカチオン核酸コンジュゲート、ネイキッドＤＮＡ、人工ビリオン、ヘルペスウイルス構造タンパク質であるＶＰ２２との融合体（内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれるＥｌｌｉｏｔ ａｎｄ Ｏ’Ｈａｒｅ，Ｃｅｌｌ ８８：２２３，１９９７）、ＤＮＡの薬剤増強型取込み及びエクスビボ形質導入を含む。

【０３１７】

原核宿主細胞又は真核宿主細胞のいずれかにおいて本開示の抗体を発現することが理論的に可能である。真核細胞、特に、哺乳動物宿主細胞における抗体の発現は、そのような真核細胞及び特に哺乳動物細胞が、適切に折り畳まれ且つ免疫学的に活性な抗体を構築し且つ分泌する可能性が原核細胞より高いため論じられる。抗体遺伝子の原核生物発現は、活性な抗体の高い収量の産生のために効果的ではないことが報告されている（内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれるＢｏｓｓ，Ｍ．Ａ．ａｎｄ Ｗｏｏｄ，

Ｃ．Ｒ．，１９８５ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ Ｔｏｄａｙ ６：１２－１３）。

【０３１８】

組換えタンパク質の長期にわたる高収量の産生のために、安定的発現が望ましい場合が多い。例えば、本開示の抗体又はその抗原結合フラグメントを安定的に発現する細胞株は、ウイルス複製開始点又は内在性発現エレメント及び選択マーカー遺伝子を含有する、本開示の発現ベクターを使用して調製され得る。ベクターを導入した後、細胞は、濃縮培地中で１～２日間にわたり増殖させてから、選択培地に切り替えられ得る。選択マーカーの目的は、選択に対する耐性を付与し、その存在により細胞の増殖を可能とし、これにより、導入された配列を選択培地中で順調に発現させることである。耐性で安定的にトランスフェクトされた細胞は、細胞型に適する組織培養法を使用して増殖させることができる。したがって、本開示は、本開示の抗体又は抗原結合フラグメントを作製する方法を提供し、前記方法は、抗体又は抗原結合フラグメントをコードする核酸を含む宿主細胞を培養する工程を含む。

【０３１９】

いくつかの実施形態では、哺乳動物宿主細胞を使用して、本開示の抗ＮＰＲ１抗体又は抗原結合フラグメントを発現させ、作製する。例えば、それらは、内在性免疫グロブリン遺伝子を発現するハイブリドーマ細胞株又は外来性発現ベクターを担持する哺乳動物細胞株のいずれかであり得る。これらは、任意の正常致死又は正常若しくは異常不死動物細胞又はヒト細胞を含む。例えば、ＣＨＯ細胞株、様々なＣＯＳ細胞株、ＨｅＬａ細胞、骨髄腫細胞株、形質転換Ｂ細胞及びハイブリドーマを含む、インタクトな免疫グロブリンを分泌することが可能ないくつかの好適な宿主細胞株が開発されている。例示的な宿主細胞としては、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞、ヒト胚性腎臓（ＨＥＫ）細胞（例えば、ＨＥＫ２９３、ＨＥＫ２９３Ｔ、ＨＥＫ２９３Ｆ）、サル腎臓（ＣＯＳ）細胞（例えば、ＣＯＳ－１、ＣＯＳ－７）、ベビーハムスター腎臓（ＢＨＫ）細胞（例えば、ＢＨＫ－２１）、アフリカミドリザル腎臓細胞（例えば、ＢＳＣ－１）、ＨｅＬａ細胞、ヒト肝細胞癌細胞（例えば、Ｈｅｐ Ｇ２）、骨髄腫細胞（例えば、ＮＳ０、６５３、ＳＰ２／０）、リンパ腫細胞、卵母細胞及びトランスジェニック動物（例えば、乳腺上皮細胞）又はそのいずれかの派生細胞、不死化細胞若しくは形質転換細胞に由来する細胞が挙げられるが、これらに限定されない。特に、ＮＳ０骨髄腫細胞との使用に関して、別の発現系は、各々の内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれる国際公開第８７／０４４６２号パンフレット、国際公開第８９／０１０３６号パンフレット及び欧州特許第０３３８８４１号明細書に示されるＧＳ遺伝子発現系である。抗体核酸をコードする組換え発現ベクターが哺乳類宿主細胞に導入される場合、抗体は、宿主細胞内での抗体の発現又は宿主細胞が増殖される培養培地への抗体の分泌が可能になるのに十分な期間、宿主細胞を培養することにより作製される。抗体は、標準的なタンパク質精製方法を用いて培地から回収され得る。本開示のそのような精製された抗体は、本明細書に記載される方法及び使用を含むが、これらに限定されない任意の目的のために、且つ／又は本明細書に記載されるとおりの医薬組成物の一部として使用され得る。

【０３２０】

さらなる選択肢において、宿主細胞は、哺乳動物様グリコシル化パターンのために操作され、且つグリコシル化パターンとしてフコースを欠く抗体を産生できる酵母又は糸状菌であり得る（例えば、内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれる欧州特許第１２９７１７２号明細書を参照されたい）。

【０３２１】

したがって、本開示は、上記の本開示のベクター又は核酸配列の１つ以上を含む宿主細胞を提供する。

【０３２２】

本開示のモノクローナル抗体の作製

モノクローナル抗体（ｍＡｂ）は、従来のモノクローナル抗体の方法論、例えば、内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれるＫｏｈｌｅｒ ａｎｄ Ｍｉｌｓｔ

ｅｉｎ，１９７５ Ｎａｔｕｒｅ ２５６：４９５の体細胞ハイブリダイゼーション手法を含む様々な手法により作製され得る。例えば、Ｂリンパ球のウイルス性形質転換又は癌化など、モノクローナル抗体を作製するための多くの手法が利用され得る。

【０３２３】

ハイブリドーマは、例えば、マウス系を使用して作製され得る。融合のための免疫化脾細胞の免疫化プロトコル及び単離は、任意の適切な手順に従って実施され得る。キメラ又はヒト化抗体は、上記のとおりに作製されるマウスモノクローナル抗体の配列に基づいて作製され得る。重鎖及び軽鎖免疫グロブリンをコードするＤＮＡは、目的のマウスハイブリドーマから得られ、且つ標準的な分子生物学的手法を使用して非マウス（例えば、ヒト）免疫グロブリン配列を含有するように操作され得る。例えば、キメラ抗体を作製するために、マウス可変領域が、任意の既知の方法を使用してヒト定常領域に連結され得る（例えば、内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれる米国特許第４，８１６，５６７号明細書を参照されたい）。ヒト化抗体を作製するために、任意の既知の方法を使用して、マウスＣＤＲ領域がヒトフレームワークに挿入され得る。例えば、各々の内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれる米国特許第５２２５５３９号明細書並びに米国特許第５５３０１０１号明細書；同第５５８５０８９号明細書；同第５６９３７６２号明細書及び同第６１８０３７０号明細書を参照されたい。

【０３２４】

ヒトモノクローナル抗体は、マウス系ではなく、ヒト免疫系の一部を保有するトランスジェニックマウス又はトランスクロモソミックマウスを使用しても作製され得る。これらのトランスジェニックマウス及びトランスクロモソミックマウスは、本明細書中でそれぞれＨｕＭＡｂマウス（登録商標）及びＫＭマウスと称されるマウスを含み、本明細書中では「ヒトＩｇマウス」と一括して称される。

【０３２５】

ＨｕＭＡｂマウス（登録商標）（Ｍｅｄａｒｅｘ，Ｉｎｃ．）は、内在性μ及びκ鎖遺伝子座を不活性化する標的化された変異とともに、再編成されていないヒト重鎖（μ及びγ）並びにκ軽鎖免疫グロブリン配列をコードするヒト免疫グロブリンの小さい遺伝子座を含有する（例えば、内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれるＬｏｎｂｅｒｇ，ｅｔ ａｌ．，１９９４ Ｎａｔｕｒｅ ３６８（６４７４）：８５６－８５９を参照されたい）。したがって、マウスは、マウスＩｇＭ又はκの発現の低下を示し、免疫化に応答して、導入されたヒト重鎖及び軽鎖導入遺伝子がクラススイッチ及び体細胞変異を経て、高親和性のヒトＩｇＧκモノクローナルを産生する（各々の内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれるＬｏｎｂｅｒｇ，Ｎ．ｅｔ ａｌ．，１９９４上掲；Ｌｏｎｂｅｒｇ，Ｎ．，１９９４ Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ １１３：４９－１０１において概説される；Ｌｏｎｂｅｒｇ，Ｎ．ａｎｄ Ｈｕｓｚａｒ，Ｄ．，１９９５ Ｉｎｔｅｒｎ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１３：６５－９３及びＨａｒｄｉｎｇ，Ｆ．ａｎｄ Ｌｏｎｂｅｒｇ，Ｎ．，１９９５ Ａｎｎ．Ｎ．Ｙ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．７６４：５３６－５４６）。ＨｕＭＡｂマウス（登録商標）の作製及び使用並びにそのようなマウスによって保有されるゲノム改変は、各々の内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれるＴａｙｌｏｒ，Ｌ．ｅｔ ａｌ．，１９９２ Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ２０：６２８７－６２９５；Ｃｈｅｎ，Ｊ．ｅｔ ａｌ．，１９９３ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ ５：６４７－６５６；Ｔｕａｉｌｌｏｎ ｅｔ ａｌ．，１９９３ Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９４：３７２０－３７２４；Ｃｈｏｉ ｅｔ ａｌ．，１９９３ Ｎａｔｕｒｅ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ ４：１１７－１２３；Ｃｈｅｎ，Ｊ．ｅｔ ａｌ．，１９９３ ＥＭＢＯ Ｊ．１２：８２１－８３０；Ｔｕａｉｌｌｏｎ ｅｔ ａｌ．，１９９４ Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１５２：２９１２－２９２０；Ｔａｙｌｏｒ，Ｌ．ｅｔ ａｌ．，１９９４ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ ５７９－５９１；及びＦｉｓｈｗｉｌｄ，Ｄ．ｅｔ ａｌ．，１９９６ Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ １４：８４５－８５１においてさらに記載される。さらに、各

々の内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれる米国特許第５，５４５，８０６号明細書；同第５，５６９，８２５号明細書；同第５，６２５，１２６号明細書；同第５，６３３，４２５号明細書；同第５，７８９，６５０号明細書；同第５，８７７，３９７号明細書；同第５，６６１，０１６号明細書；同第５，８１４，３１８号明細書；同第５，８７４，２９９号明細書；及び同第５，７７０，４２９号明細書；米国特許第５，５４５，８０７号明細書；国際公開第９２／１０３９１８号パンフレット、国際公開第９３／１２２２７号パンフレット、国際公開第９４／２５５８５号パンフレット、国際公開第９７／１１３８５２号パンフレット、国際公開第９８／２４８８４号パンフレット及び国際公開第９９／４５９６２号パンフレット；並びに国際公開第０１／１４４２４号パンフレットを参照されたい。

【０３２６】

別の実施形態では、ヒト抗体は、導入遺伝子及びトランスクロモソーム上にヒト免疫グロブリン配列を保有するマウス、例えば、ヒト重鎖導入遺伝子及びヒト軽鎖トランスクロモソームを保有するマウスを使用して産生され得る。「ＫＭマウス」と本明細書で称されるそのようなマウスは、内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれる国際公開第０２／４３４７８号パンフレットにおいて詳細に記載される。

【０３２７】

さらに、ヒト免疫グロブリン遺伝子を発現する代替のトランスジェニック動物系が、当技術分野において利用可能であり、本開示の抗体を産生するために使用され得る。例えば、Ｘｅｎｏｍｏｕｓｅ（Ａｂｇｅｎｉｘ，Ｉｎｃ．）と称される代替のトランスジェニック系が使用され得る。そのようなマウスは、例えば、各々の内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれる米国特許第５，９３９，５９８号明細書；同第６，０７５，１８１号明細書；同第６，１１４，５９８号明細書；同第６，１５０，５８４号明細書及び同第６，１６２，９６３号明細書において記載される。

【０３２８】

さらに、ヒト免疫グロブリン遺伝子を発現する代替のトランスクロモソミック動物系は、当技術分野で利用可能であり、本開示の抗体を産生するために使用され得る。例えば、「ＴＣマウス」と称される、ヒト重鎖トランスクロモソーム及びヒト軽鎖トランスクロモソームの両方を保有するマウスを使用することができ；そのようなマウスは、内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれるＴｏｍｉｚｕｋａ ｅｔ ａｌ．，２０００ Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９７：７２２－７２７において記載される。さらに、当技術分野では、ヒト重鎖及び軽鎖トランスクロモソームを保有する雌ウシも記載されており（内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれるＫｕｒｏｉｗａ ｅｔ ａｌ．，２００２ Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ２０：８８９－８９４）、本開示の抗体を産生するために使用され得る。

【０３２９】

本開示のヒトモノクローナル抗体は、ヒト免疫グロブリン遺伝子のライブラリーをスクリーニングするためのファージディスプレイ法を使用しても作製され得る。ヒト抗体を単離するためのこのようなファージディスプレイ法は、当技術分野で確立されているか、又は下の実施例において記載される。例えば、各々の内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれる米国特許第５，２２３，４０９号明細書；同第５，４０３，４８４号明細書；並びに同第５，５７１，６９８号明細書；米国特許第５，４２７，９０８号明細書及び同第５，５８０，７１７号明細書；米国特許第５，９６９，１０８号明細書及び同第６，１７２，１９７号明細書；並びに米国特許第５，８８５，７９３号明細書；同第６，５２１，４０４号明細書；同第６，５４４，７３１号明細書；同第６，５５５，３１３号明細書；同第６，５８２，９１５号明細書及び同第６，５９３，０８１号明細書を参照されたい。

【０３３０】

本開示のヒト抗体又は抗原結合フラグメントは、免疫化時にヒト抗体反応が引き起こされ得るようにヒト免疫細胞が再構成されているＳＣＩＤマウスを使用しても作製され得る

。そのようなマウスは、例えば、各々の内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれる米国特許第５，４７６，９９６号明細書及び同第５，６９８，７６７号明細書において記載される。

【０３３１】

本開示の抗体は、本明細書に記載される方法のいずれかによって作製され得る。

【０３３２】

本開示の抗体又は抗原結合フラグメントを産生するハイブリドーマの作製

本開示の抗体又は抗原結合フラグメントを産生するハイブリドーマを作製するために、免疫化されたマウス由来の脾細胞及び／又はリンパ節細胞が単離され、適切な不死化細胞株、例えば、マウス骨髄腫細胞株に融合され得る。得られたハイブリドーマは、抗原特異的な抗体の産生についてスクリーニングされ得る。例えば、免疫化されたマウス由来の脾臓リンパ球の単一細胞懸濁液が、５０％ＰＥＧとともに６分の１の数のＰ３Ｘ６３－Ａｇ８．６５３非分泌マウス骨髄腫細胞（ＡＴＣＣ、ＣＲＬ１５８０）に融合され得る。細胞は、平底マイクロタイタープレート中におよそ２×１４５個で蒔かれた後、２０％ 胎仔クローン血清、１８％ 「６５３」条件培地、５％ ｏｒｉｇｅｎ（ＩＧＥＮ）、４ｍＭ Ｌ－グルタミン、１ｍＭ ピルビン酸ナトリウム、５ｍＭ ＨＥＰＥＳ、０．０５５ｍＭ ２－メルカプトエタノール、５０ユニット／ｍｌ ペニシリン、５０ｍｇ／ｍｌ ストレプトマイシン、５０ｍｇ／ｍｌ ゲンタマイシン及び１×ＨＡＴ（Ｓｉｇｍａ；ＨＡＴは融合の２４時間後に添加される）を含有する選択培地中で２週間インキュベーションする。およそ２週間後、細胞は、ＨＡＴがＨＴに置き換えられている培地中で培養され得る。次に、個々のウェルは、ＥＬＩＳＡによりヒトモノクローナルＩｇＭ及びＩｇＧ抗体についてスクリーニングされ得る。広範囲にわたるハイブリドーマ増殖が起こってから、培地は通常１０～１４日後に観察され得る。抗体分泌ハイブリドーマは、再び蒔かれ、再びスクリーニングされ、依然としてヒトＩｇＧ陽性である場合、モノクローナル抗体は限界希釈により少なくとも２回サブクローニングされ得る。次に、特徴付けのため、安定なサブクローンをインビトロで培養して、組織培養培地内に少量の抗体が産生され得る。

【０３３３】

抗体又はその抗原結合フラグメントを精製するために、選択されたハイブリドーマは抗体精製のために２リットルのスピナーフラスコ中で増殖させられ得る。プロテインＡ－セファロース（Ｐｈａｒｍａｃｉａ、Ｐｉｓｃａｔａｗａｙ、Ｎ．Ｊ．）によるアフィニティークロマトグラフィーの前に、上清は濾過され、濃縮され得る。溶出されたＩｇＧをゲル電気泳動及び高速液体クロマトグラフィーにより確認して、純度を保証することができる。緩衝溶液はＰＢＳに交換され、濃度は１．４３の吸光係数を使用してOD_{280}により決定され得る。抗体又は抗原結合フラグメントは、一定分量に分けられ、－８０℃で保存され得る。

【０３３４】

本開示の抗体又は抗原結合フラグメントを産生するハイブリドーマは、例えば、本明細書に記載される方法を使用して作製され得る。

【０３３５】

本開示の抗体又は抗原結合フラグメントを産生するトランスフェクトーマの作製

本開示の抗体又は抗原結合フラグメントは、例えば、好適な組換えＤＮＡ技術及び遺伝子トランスフェクション法の組み合わせを使用しても宿主細胞トランスフェクトーマ中で産生され得る（例えば、内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれるＭｏｒｒｉｓｏｎ，Ｓ．（１９８５）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２２９：１２０２）。

【０３３６】

例えば、抗体又はその抗原結合フラグメントを発現させるために、標準的な分子生物学的手法（例えば、目的の抗体を発現するハイブリドーマを使用するＰＣＲ増幅又はｃＤＮＡクローニング）により、部分長又は完全長の軽鎖及び重鎖をコードするＤＮＡを得ることができ、ＤＮＡは、遺伝子が転写及び翻訳制御配列に作動可能に連結されるように発現ベクターに挿入され得る。これに関連して、「作動可能に連結される」という用語は、抗

体遺伝子が、ベクター内の転写及び翻訳制御配列が抗体遺伝子の転写及び翻訳を調節するという、それらの意図される機能を果たすようにベクターにライゲートされることを意味することが意図される。発現ベクター及び発現制御配列は、使用される発現宿主細胞と適合するように選択される。抗体軽鎖遺伝子及び抗体重鎖遺伝子は、別々のベクターに挿入され得るか、又は両方の遺伝子が同じ発現ベクターに挿入され得る。抗体遺伝子は、標準的な方法（例えば、抗体遺伝子フラグメント及びベクター上での相補的制限部位のライゲーション又は制限部位が全く存在しない場合の平滑末端ライゲーション）により、発現ベクターに挿入される。本明細書に記載される抗体の軽鎖及び重鎖可変領域を使用して、V_Hセグメントがベクター内のＣＨセグメントに作動可能に連結され且つV_Lセグメントがベクター内のＣＬセグメントに作動可能に連結されるように、それらを所望のアイソタイプの重鎖定常領域及び軽鎖定常領域を既にコードする発現ベクターに挿入することにより、任意の抗体アイソタイプの完全長抗体遺伝子を作製することができる。加えて又は代わりに、組換え発現ベクターは、抗体鎖の宿主細胞からの分泌を促進するシグナルペプチドをコードし得る。抗体鎖遺伝子は、シグナルペプチドが抗体鎖遺伝子のアミノ末端にインフレームに連結されるようにベクターにクローン化され得る。シグナルペプチドは、免疫グロブリンシグナルペプチド又は異種のシグナルペプチド（すなわち、非免疫グロブリンタンパク質由来のシグナルペプチド）であり得る。

【０３３７】

抗体鎖遺伝子に加えて、本開示の組換え発現ベクターは、宿主細胞内で抗体鎖遺伝子の発現を制御する調節配列を保有する。「調節配列」という用語は、抗体鎖遺伝子の転写又は翻訳を制御するプロモーター、エンハンサー及び他の発現制御エレメント（例えば、ポリアデニル化シグナル）を含むことが意図される。そのような調節配列は、例えば、Ｇｏｅｄｄｅｌ（内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれるＧｅｎｅ　Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ；Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ　１８５，Ａｃａｄｅｍｉｃ　Ｐｒｅｓｓ，Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ　１９９０）において記載される。調節配列の選択を含む発現ベクターの設計が、所望のタンパク質の発現のレベルなど形質転換されることになる宿主細胞の選択のような要因に依存し得ることは、当業者によって理解されるであろう。哺乳類宿主細胞の発現のための調節配列は、哺乳類細胞内で高レベルのタンパク質発現を誘導するウイルスエレメント、例えば、サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）、サルウイルス４０（ＳＶ４０）、アデノウイルス（例えば、アデノウイルス主要後期プロモーター（ＡｄＭＬＰ））及びポリオーマに由来するプロモーター及び／又はエンハンサーを含む。代わりに、非ウイルス調節配列、例えばユビキチンプロモーター又はＰ－グロビンプロモーターが使用され得る。さらに、異なる供給源由来の配列で構成される調節エレメント、例えばＳＲａプロモーター系は、ＳＶ４０初期プロモーター及びヒトＴ細胞白血病ウイルス１型の末端反復配列に由来する配列を含有する（内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれるＴａｋｅｂｅ，Ｙ．ｅｔ　ａｌ．，１９８８　Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．８：４６６－４７２）。

【０３３８】

抗体鎖遺伝子及び調節配列に加えて、本開示の組換え発現ベクターは、追加の配列、例えば、宿主細胞内でのベクターの複製を調節する配列（例えば、複製開始点）及び選択マーカー遺伝子を保有し得る。選択マーカー遺伝子は、ベクターが導入されている宿主細胞の選択を容易にする（例えば、各々の内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれる米国特許第４，３９９，２１６号明細書、同第４，６３４，６６５号明細書及び同第５，１７９，０１７号明細書を参照されたい）。例えば、通常、選択マーカー遺伝子は、ベクターが導入されている宿主細胞に対して薬物、例えばＧ４１８、ハイグロマイシン又はメトトレキサートへの耐性を付与する。選択マーカー遺伝子は、ジヒドロ葉酸レダクターゼ（ＤＨＦＲ）遺伝子（メトトレキサート選択／増殖を伴うｄｈｆｒ－宿主細胞内での使用のため）及びｎｅｏ遺伝子（Ｇ４１８の選択のため）を含む。

【０３３９】

軽鎖及び重鎖の発現に関して、重鎖及び軽鎖をコードする発現ベクターは、標準的な技

術により宿主細胞にトランスフェクションされる。「トランスフェクション」という用語の様々な形態は、外来性ＤＮＡの原核宿主細胞又は真核宿主細胞への導入のために一般に用いられる多種多様の技術、例えば、エレクトロポレーション、カルシウム－リン酸塩の沈殿、ＤＥＡＥデキストランによるトランスフェクションなどを包含することが意図される。原核宿主細胞又は真核宿主細胞のいずれかにおいて本開示の抗体を発現することが理論的に可能である。真核細胞、特に、哺乳動物宿主細胞における抗体の発現は、そのような真核細胞及び特に哺乳動物細胞が、適切に折り畳まれ且つ免疫学的に活性な抗体を構築し且つ分泌する可能性が原核細胞より高いため論じられる。抗体遺伝子の原核生物発現は、活性な抗体の高い収量の産生のために効果的ではないことが報告されている（内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれるＢｏｓｓ，Ｍ．Ａ．ａｎｄ Ｗｏｏｄ，Ｃ．Ｒ．，１９８５ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ Ｔｏｄａｙ ６：１２－１３）。

【０３４０】

本開示の抗体を発現するための哺乳動物宿主細胞は、本明細書の別の箇所で記載される。抗体遺伝子をコードする組換え発現ベクターが哺乳類宿主細胞に導入される場合、抗体は、宿主細胞内での抗体の発現又は宿主細胞が増殖される培養培地への抗体の分泌が可能になるのに十分な期間、宿主細胞を培養することにより作製される。抗体は、標準的なタンパク質精製方法を用いて培養培地から回収され得る。したがって、本開示は、本開示の抗ＮＰＲ１抗体又はその抗原結合フラグメントの作製のためのプロセスであって、本開示の宿主細胞を培養すること及び抗体又はその抗原結合フラグメントを単離することを含むプロセスを提供する。

【０３４１】

使用及び治療の方法

治療の方法

本明細書では、本明細書で開示される抗ＮＰＲ１抗体又はその抗原結合フラグメント（例えば、表２、表３又は表４に定義されるとおりの抗体又は抗体の群）を使用することによってＮＰＲ１の機能喪失に関連する疾患を治療する方法が提供される。いくつかの実施形態では、抗体又はその抗原結合フラグメントは、ＷＷ０１＿ＬＡＬＡ、ＷＷ０３＿ＬＡＬＡ、ＷＷ０５＿ＬＡＬＡ、ＷＷ０６＿ＬＡＬＡ、ＸＸ０１＿ＬＡＬＡ、ＸＸ０１＿ＤＡＰＡ、ＸＸ０１＿Ｎ３０Ｓ＿ＤＡＰＡ、ＸＸ０３＿ＬＡＬＡ、ＸＸ０４＿ＬＡＬＡ、ＸＸ０６＿ＬＡＬＡ、ＸＸ０６＿ＤＡＰＡ、ＸＸ０７＿ＬＡＬＡ、ＸＸ０８＿ＬＡＬＡ、ＸＸ０８＿ＤＡＰＡ、ＸＸ０８＿Ｎ３０Ｓ＿ＤＡＰＡ、ＸＸ０８＿Ｎ３０Ｑ＿ＤＡＰＡ、ＸＸ０９＿ＬＡＬＡ、ＸＸ１１＿ＬＡＬＡ、ＸＸ１２＿ＬＡＬＡ、ＸＸ１３＿ＬＡＬＡ、ＸＸ１４＿ＬＡＬＡ、ＸＸ１５＿ＬＡＬＡ、ＸＸ１５＿ＤＡＰＡ、ＸＸ１６＿ＬＡＬＡ、ＸＸ１６＿ＤＡＰＡ、ＸＸ１７＿ＬＡＬＡ、ＸＸ１７＿ＤＡＰＡ、ＸＸ１８＿ＬＡＬＡ、ＸＸ１８＿ＤＡＰＡ、ＸＸ１９＿ＬＡＬＡ、ＸＸ１９＿ＤＡＰＡ、ＸＸ２０＿ＬＡＬＡ、ＸＸ２０＿ＤＡＰＡ、ＹＹ０１＿ＬＡＬＡ、ＹＹ０２＿ＬＡＬＡ、ＹＹ０３＿ＬＡＬＡ、ＹＹ０４＿ＬＡＬＡ、ＹＹ０５＿ＬＡＬＡ、ＹＹ０６＿ＬＡＬＡ、ＹＹ０７＿ＬＡＬＡ、ＺＺ０５＿ＬＡＬＡ、ＺＺ１２＿ＬＡＬＡ、ＺＺ１３＿ＬＡＬＡ、ＺＺ１４＿ＬＡＬＡ、ＺＺ１５＿ＬＡＬＡ、ＺＺ１６＿ＬＡＬＡ及びＺＺ１７＿ＬＡＬＡから選択され得る。

【０３４２】

いくつかの実施形態では、抗体又はその抗原結合フラグメントは、ＷＷ０１＿ＬＡＬＡ、ＷＷ０３＿ＬＡＬＡ、ＸＸ０１＿ＬＡＬＡ、ＸＸ０１＿ＤＡＰＡ、ＸＸ０１＿Ｎ３０Ｓ＿ＤＡＰＡ、ＸＸ０３＿ＬＡＬＡ、ＸＸ０４＿ＬＡＬＡ、ＸＸ０６＿ＬＡＬＡ、ＸＸ０６＿ＤＡＰＡ、ＸＸ０７＿ＬＡＬＡ、ＸＸ０８＿ＬＡＬＡ、ＸＸ０８＿ＤＡＰＡ、ＸＸ０８＿Ｎ３０Ｓ＿ＤＡＰＡ、ＸＸ０８＿Ｎ３０Ｑ＿ＤＡＰＡ、ＸＸ０９＿ＬＡＬＡ、ＸＸ１１＿ＬＡＬＡ、ＸＸ１２＿ＬＡＬＡ、ＸＸ１３＿ＬＡＬＡ、ＸＸ１４＿ＬＡＬＡ、ＸＸ１５＿ＬＡＬＡ、ＸＸ１５＿ＤＡＰＡ、ＸＸ１６＿ＬＡＬＡ、ＸＸ１６＿ＤＡＰＡ、ＸＸ１７＿ＬＡＬＡ、ＸＸ１７＿ＤＡＰＡ、ＸＸ１８＿ＬＡＬＡ、ＸＸ１８＿ＤＡＰＡ、ＸＸ１９＿ＬＡＬＡ、ＸＸ１９＿ＤＡＰＡ、ＸＸ２０＿ＬＡＬＡ、ＸＸ２０＿ＤＡＰＡ、ＹＹ０１＿ＬＡＬＡ、ＹＹ０３＿ＬＡＬＡ、ＹＹ０４＿ＬＡＬＡ、ＺＺ１２＿ＬＡＬＡ及びＺＺ１

３＿ＬＡＬＡから選択され得る。いくつかの実施形態では、抗体又はその抗原結合フラグメントは、ＷＷ０５＿ＬＡＬＡ、ＷＷ０６＿ＬＡＬＡ、ＹＹ０５＿ＬＡＬＡ、ＹＹ０６＿ＬＡＬＡ、ＹＹ０７＿ＬＡＬＡ、ＺＺ０５＿ＬＡＬＡ、ＺＺ１４＿ＬＡＬＡ及びＺＺ１６＿ＬＡＬＡから選択され得る。いくつかの実施形態では、抗体又はその抗原結合フラグメントは、ＸＸ１６＿ＤＡＰＡであり得る。いくつかの実施形態では、抗体又はその抗原結合フラグメントは、ＸＸ１６＿ＬＡＬＡであり得る。

【０３４３】

いくつかの実施形態では、ＮＰＲ１の機能喪失に関連する疾患は、心血管障害である。いくつかの実施形態では、心血管障害は、高血圧、末梢血管疾患、心不全、冠動脈疾患（ＣＡＤ）、虚血性心疾患（ＩＨＤ）、僧帽弁狭窄症及び僧帽弁逆流症、狭心症、肥大型心筋症、糖尿病性心筋症、上室性不整脈及び心室性不整脈、不整脈、心房細動（ＡＦ）、心房細動の新規発現、再発性心房細動、心筋線維化、心房粗動、有害な血管リモデリング、粥腫安定化並びに心筋梗塞（ＭＩ）から選択される。いくつかの実施形態では、ＮＰＲ１の機能喪失に関連する疾患は、心不全、肥大型心筋症（ＨＣＭ）、高血圧、子癇前症、喘息、緑内障又はサイトカイン放出症候群である。いくつかの実施形態では、心不全は、駆出率が低下した心不全（ＨＦｒＥＦ）、駆出率が保たれた心不全（ＨＦｐＥＦ）、急性心筋梗塞後の心不全又は急性非代償性心不全から選択される。いくつかの実施形態では、肥大型心筋症は、心室肥大である。いくつかの実施形態では、高血圧は、抵抗性高血圧、高血圧性心疾患、肺高血圧症、肺動脈性肺高血圧症、孤立性収縮期高血圧、抵抗性高血圧及び肺動脈性肺高血圧症から選択される。いくつかの実施形態では、高血圧は、抵抗性高血圧及び高血圧性心疾患から選択される。

【０３４４】

いくつかの実施形態では、ＮＰＲ１の機能喪失に関連する疾患は、腎障害である。いくつかの実施形態では、腎障害は、糖尿病性腎機能不全、非糖尿病性腎機能不全、腎不全、糖尿病性腎症、非糖尿病性腎症、急性腎損傷、造影剤腎症、ネフローゼ症候群、糸球体腎炎、強皮症、糸球体硬化症、原発性腎疾患の蛋白尿症、腎血管性高血圧、糖尿病性網膜症及び末期腎疾患（ＥＳＲＤ）、内皮細胞機能不全、拡張機能障害、腎線維症及び多発性嚢胞腎（ＰＫＤ）から選択される。

【０３４５】

ＮＰＲ１関連障害は、異常なＮＰＲ１活性及び／又は発現と直接的に又は間接的に関連する任意の他の障害も含む。本明細書では、本明細書で開示される抗ＮＰＲ１抗体又は抗原結合フラグメント（例えば、ＸＸ１６＿ＤＡＰＡ又はＸＸ１６＿ＬＡＬＡなどの表２、表３又は表４からの）を使用することによって異常なＮＰＲ１活性及び／又は発現と直接的に又は間接的に関連するＮＰＲ１関連障害を治療する方法も提供される。

【０３４６】

いくつかの実施形態では、本開示は、必要とする対象におけるナトリウム利尿ペプチド受容体活性と関連する望ましくない状態、疾患又は障害を治療する方法であって、対象に治療有効量の本明細書で開示される抗体又は抗原結合フラグメントを投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、必要とする対象におけるナトリウム利尿ペプチド受容体活性と関連する望ましくない状態、疾患又は障害の治療のための本明細書で開示される抗体又は抗原結合フラグメントの使用を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、ナトリウム利尿ペプチド受容体活性と関連する望ましくない状態、疾患又は障害を治療するための方法における使用のための本明細書で開示される抗体又は抗原結合フラグメントを提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、ナトリウム利尿ペプチド受容体活性と関連する望ましくない状態、疾患又は障害を治療するための医薬を製造する際の使用のための本明細書で開示される抗体又は抗原結合フラグメントを提供する。そのような状態、疾患及び障害としては、心血管障害（例えば、高血圧、末梢血管疾患、心不全（駆出率が低下した心不全（ＨＦｒＥＦ）、駆出率が保たれた心不全（ＨＦｐＥＦ）、急性心筋梗塞後の心不全又は急性非代償性心不全を含むが、これらに限定されない）、冠動脈疾患（ＣＡＤ）、虚血性心疾患（ＩＨＤ）、僧帽弁狭窄症及び僧帽弁逆流症、

狭心症、肥大型心筋症（例えば、心室肥大）、糖尿病性心筋症、上室性不整脈及び心室性不整脈、不整脈、心房細動（ＡＦ）、心房細動の新規発現、再発性心房細動、心筋線維化、心房粗動、有害な血管リモデリング、粥腫安定化又は心筋梗塞（ＭＩ））、高血圧（例えば、抵抗性高血圧、高血圧性心疾患、肺高血圧症、肺動脈性肺高血圧症、孤立性収縮期高血圧、抵抗性高血圧又は肺動脈性肺高血圧症）、子癇前症、喘息、緑内障、サイトカイン放出症候群及び／又は腎障害（例えば、糖尿病性腎機能不全、非糖尿病性腎機能不全、腎不全、糖尿病性腎症、非糖尿病性腎症、急性腎損傷、造影剤腎症、ネフローゼ症候群、糸球体腎炎、強皮症、糸球体硬化症、原発性腎疾患の蛋白尿症、腎血管性高血圧、糖尿病性網膜症及び末期腎疾患（ＥＳＲＤ）、内皮細胞機能不全、拡張機能障害、腎線維症及び多発性嚢胞腎（ＰＫＤ））が挙げられるが、これらに限定されない。

【０３４７】

いくつかの実施形態では、そのような方法は、治療を必要とする対象に、本明細書に記載される抗体のものと同じエピトープに特異的に結合する治療有効量の抗体又はその抗原結合フラグメントを投与することを含む。例えば、そのような方法は、治療を必要とする対象に、ＸＸ１６と同じエピトープに特異的に結合する治療有効量の抗体又はその抗原結合フラグメントを投与することを含む。別の実施形態では、そのような方法は、治療を必要とする対象に、ＷＷ０３と同じエピトープに特異的に結合する治療有効量の抗体又はその抗原結合フラグメントを投与することを含む。別の実施形態では、そのような方法は、治療を必要とする対象に、ＷＷ０６と同じエピトープに特異的に結合する治療有効量の抗体又はその抗原結合フラグメントを投与することを含む。

【０３４８】

本発明による保護及び治療の方法のための全ての前述の実施形態は、
・本発明による使用のための医薬の製造のための本明細書に記載されるとおりの抗体又は抗原結合フラグメントのいずれか１つの使用、
・本発明による本明細書に記載される抗体又は抗原結合フラグメントのいずれか１つの使用、
・本発明による使用のための本明細書に記載される抗体又は抗原結合フラグメントのいずれか１つ、
・本発明による使用のための本明細書に記載される抗体又は抗原結合フラグメントのいずれか１つを含む医薬組成物、
・本発明による本明細書に記載される抗体又は抗原結合フラグメントのいずれか１つを含む医薬組成物の使用、及び
・本発明による使用のための医薬の製造のための本明細書に記載される抗体又は抗原結合フラグメントのいずれか１つを含む医薬組成物の使用
に同様に適用可能である。

【０３４９】

組み合わせ療法

上記の様々な治療は、ＮＰＲ１の機能喪失と関連する疾患のための既存の標準治療、例えば、本明細書で論じられる疾患又は障害の１つ以上の既存の標準治療などの他の治療パートナー又は治療剤と組み合わせられ得る。例えば、本明細書に記載されるＮＰＲ１抗体又はその抗原結合フラグメントは、ＡＣＥ（アンジオテンシン変換酵素）阻害剤、アンジオテンシン受容体遮断薬（ＡＲＢ）、ネプリライシン阻害剤、ベータ遮断薬、利尿薬、カルシウムチャネル遮断薬、強心配糖体、ナトリウム・グルコース共輸送体２阻害剤（ＳＧＬＴ２ｉ）又はその組み合わせの１つ以上と組み合わせられ得る。例の非限定的なセットとして、ＮＰＲ１抗体又はそれからの抗原結合は、エナラプリル、ベナゼプリル、カプトプリル、ホシノプリル、リシノプリル、モエキシプリル、ペリンドプリル、キナプリル、ラミプリル、トランドラプリル、バルサルタン、アジルサルタン、カンデサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、オルメサルタン、テルミサルタン、サクビトリル、ビソプロロール、カルベジロール、プロパノロール、メトプロロール、酒石酸メトプロロール、コハク酸メトプロロール、チアジド利尿剤、ループ利尿剤、カリウム保持性

利尿剤、アムロジピン、クレビジピン、ジルチアゼム、フェロジピン、イスラジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニソルジピン、ベラパミル、ジギタリス配糖体、カナグリフロジン、ダパグリフロジン、エンパグリフロジン、エルツグリフロジン及びその組み合わせから選択される追加の治療剤と組み合わせられ得る。例示的な利尿剤及びジギタリス配糖体としては、クロロチアジド、クロルタリドン、ヒドロクロロチアジド、インダパミド、メトラゾン、ブメタニド、エタクリン酸、フロセミド、トルセミド、アミロライド、エプレレノン、スピロノラクトン、トリアムテレン、ジゴキシン及びその組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるＮＰＲ１抗体又はその抗原結合フラグメントは、サクビトリル及びバルサルタンの組み合わせ（例えば、Ｅｎｔｒｅｓｔｏ（登録商標））などのアンジオテンシン受容体－ネプリライシン阻害剤（ＡＲＮｉ）と組み合わせられ得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるＮＰＲ１抗体又はその抗原結合フラグメントは、コルチコステロイド（例えば、フルチカゾン、ブデソニド、モメタゾン、ベクロメタゾン、シクレソニド若しくはフロ酸フルチカゾンなどの吸入コルチコステロイド；又はプレドニゾン若しくはメチルプレドニゾロンなどの経口若しくは静脈内コルチコステロイド）、ロイコトリエン修飾薬（例えば、モンテルカスト、ザフィルルカスト又はジロートン）、気管支拡張薬（例えば、長時間作用型ベータアゴニスト（例えば、サルメテロール又はホルモテロール）、短時間作用型ベータアゴニスト（例えば、アルブテロール又はレブアルブテロール）、テオフィリン又はイプラトロピウム）又はその組み合わせ（例えば、フルチカゾン及びサルメテロールの組み合わせ、ブデソニド及びホルモテロールの組み合わせ又はホルモテロール及びモメタゾンの組み合わせ）の１つ以上と組み合わせられ得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるＮＰＲ１抗体又はその抗原結合フラグメントは、ベータ－アドレナリン受容体アンタゴニスト（例えば、チモロール、レボブノロール、メチプラノロール、カルテオロール又はベタキソロール）、炭酸脱水酵素阻害剤（例えば、アセタゾラミド、ドルゾラミド、ブリンゾラミド又はメタゾラミド）、アルファ２－アドレナリン受容体アゴニスト（例えば、ブリモニジン又はアプラクロニジン）、副交感神経刺激薬（例えば、コリン様ピロカルピン）、プロスタグランジン類似体（例えば、ラタノプロスト、ラタノプロステンブノド、トラボプロスト、ビマトプロスト又はタフルプロスト）、ｒｈｏキナーゼ阻害剤（例えば、ネタルスジル又はリパスジル）又はその組み合わせ（例えば、ｒｈｏキナーゼ阻害剤及びラタノプロストの組み合わせ）の１つ以上と組み合わせられ得る。

【０３５０】

したがって、本明細書に記載されるＮＰＲ１の機能喪失と関連する疾患を治療する方法は、治療を必要とする対象に第２の薬剤を投与することをさらに含む。

【０３５１】

用語「組み合わせ」は、１つの単位剤形での固定された組み合わせ又は組み合わせ投与のいずれかを指し、本明細書に記載される抗ＮＰＲ１抗体又はその抗原結合フラグメント及び組み合わせパートナー（例えば、「治療剤」又は「補助剤」とも称される下で説明されるとおりの別の薬物）は、同時に独立して又は時間間隔内に別々に投与され得、特に、これらの時間間隔は、組み合わせパートナーが協同的効果、例えば相乗効果を示すことを可能にする。単一構成成分は、キットで包装され得るか、又は個別に包装され得る。構成成分（例えば、粉末又は液体）の１つ又は両方は、投与前に所望の用量に再構成され得るか又は希釈され得る。用語「同時投与」又は「組み合わせ投与」などは、本明細書で利用される場合、必要とする単一対象（例えば、患者）への選択された組み合わせパートナーの投与を包含することを意味しており、且つ同じ投与経路により及び／又は同時に薬剤が必ずしも投与されない治療レジメンを含むことが意図される。本明細書で使用する場合、用語「組み合わせ医薬」は、２つ以上治療剤の混合又は組み合わせから生じる生成物を意味し、治療剤の固定的組み合わせ及び非固定的組み合わせの両方を含む。用語「固定的組み合わせ」は、治療剤、例えば、本発明の化合物及び組み合わせパートナーが、両方とも単一の実体又は投与量の形態で同時に患者に投与されることを意味する。用語「非固定的組み合わせ」は、治療剤、例えば、本発明の化合物及び組み合わせパートナーの両方が、

個別の実体として、同時に、並行して又は特定の時間制限なく逐次的に患者に投与されることを意味しており、そのような投与は、患者の体内で２種の化合物の治療上有効なレベルをもたらす。後者は、カクテル療法、例えば３種以上の治療剤の投与にも適用される。

【０３５２】

本明細書で使用する場合、用語「組み合わせ医薬」は、１つの単位剤形中の固定的組み合わせ又は２つ以上の治療剤が、独立して同時に、又は特に組み合わせパートナーが、協同的効果、例えば、相乗効果を示すことを可能にする時間間隔内で別々に投与され得る非固定的組み合わせ若しくは組み合わせ投与のためのキットオブパーツを指す。

【０３５３】

用語「組み合わせ療法」は、本開示に記載される治療的状態又は障害を治療するための２つ以上の治療剤の投与を指す。そのような投与は、固定比の活性成分を有する単一のカプセルなどの実質的に同時の様式でのこれらの治療剤の同時投与を包含する。代わりに、そのような投与は、各活性成分に関する複数の又は別々の容器（例えば、錠剤、カプセル、粉末及び液体）での同時投与を包含する。粉末及び／又は液体は、投与前に所望の用量に再構成され得るか又は希釈され得る。加えて、そのような投与は、ほぼ同時又は異なる時間のいずれかでの連続的様式におけるそれぞれのタイプの治療剤の使用も包含する。いずれの場合も、治療レジメンは、本明細書に記載される状態又は障害を治療する際の薬物組み合わせの有益な効果を提供することになる。

【０３５４】

医薬組成物、投与量及び投与の方法

また、本明細書では、ＮＰＲ１関連疾患の治療における使用のための組成物、例えば、医薬組成物が提供される。そのような組成物は、本明細書に記載されるとおりの１つ以上の抗ＮＰＲ１抗体又はその抗原結合フラグメントを含み、且つ薬学的に許容される担体を含み得る。そのような組成物は、別の薬剤、例えば治療されることになる疾患のための既存の標準治療をさらに含み得る。

【０３５５】

医薬組成物は通常、薬学的に許容される担体を含む。本明細書で使用する場合、用語「薬学的に許容される担体」は、対象に著しい刺激を引き起こさず、且つ組成物中の投与された抗ＮＰＲ１抗体若しくは抗原結合フラグメント及び／又は任意の追加の治療剤の生物活性及び特性を抑制しない担体又は希釈剤を指す。薬学的に許容される担体は、組成物を増強若しくは安定化させ得るか、又は組成物の調製を容易にするために使用され得る。薬学的に許容される担体は、医薬投与と適合性の生理食塩水、溶媒、分散媒、コーティング、抗菌剤及び抗真菌剤、等張剤及び吸収遅延剤などを含み得る。アジュバントもこれらの製剤のいずれかに含まれ得る。医薬組成物は通常、その目的の投与経路に適合するように製剤化される。投与経路の例としては、非経口（例えば、静脈内、動脈内、腹腔内）、経口、頭蓋内、髄腔内若しくは鼻腔内（例えば、吸入）、皮内、皮下又は経粘膜の投与が挙げられる。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、抗ＮＰＲ１抗体又はその抗原結合フラグメントを送達するために製剤化されて、血液脳関門を通過する。語句「生理的に許容される担体」及び「薬学的に許容される担体」は、互換的に使用され得る。

【０３５６】

本明細書で使用する場合、用語「賦形剤」は、活性成分の投与をさらに容易にするために医薬組成物に加えられる不活性物質を指す。非経口投与のための製剤は、例えば、滅菌水若しくは生理食塩水、ポリエチレングリコールなどのポリアルキレングリコール、植物油又は水素化ナフタレンなどの賦形剤を含有し得る。他の例示的な賦形剤としては、炭酸水素カルシウム、リン酸カルシウム、様々な糖及び型のデンプン、セルロース誘導体、ゼラチン、エチレン－酢酸ビニルコポリマー粒子及び例えばポリソルベート２０を含む界面活性剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【０３５７】

本開示の医薬組成物は、当技術分野で知られる様々な方法により投与され得る。投与の経路及び／又は様式は、所望の結果に応じて変化し得る。いくつかの実施形態では、投与

は、硝子体内、静脈内、筋肉内、腹腔内又は皮下である。薬学的に許容される担体は、硝子体内、静脈内、筋肉内、皮下、非経口、脊髄又は表皮投与（例えば、注射又は注入による）に好適であるべきである。投与経路に応じて、活性化合物、すなわち、抗ＮＰＲ１抗体又は抗原結合フラグメント及び任意選択により追加の治療剤は、化合物を不活性化し得る酸の作用及び他の天然条件から化合物を保護する材料中にコーティングされ得る。

【０３５８】

通常、抗ＮＰＲ１抗体又は抗体結合フラグメントの治療有効用量又は効果的な用量は、本開示の医薬組成物中で利用される。抗ＮＰＲ１抗体又は抗原結合フラグメントは、当業者に知られる従来の方法によって薬学的に許容される剤形に製剤化され得る。

【０３５９】

好適な医薬組成物を製剤化する方法は、当技術分野において知られており、例えば、各々の内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれるＲｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ．２１ｓｔ ｅｄ．，２００５；及び一連のＤｒｕｇｓ ａｎｄ ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ：ａ Ｓｅｒｉｅｓ ｏｆ Ｔｅｘｔｂｏｏｋｓ ａｎｄ Ｍｏｎｏｇｒａｐｈｓ（Ｄｅｋｋｅｒ，ＮＹ）の書籍を参照されたい。例えば、非経口、皮内又は皮下適用のために使用される溶液又は懸濁液は、以下の構成成分を含み得る：注射用水、生理食塩水、固定油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール又は他の合成溶媒などの滅菌希釈剤；ベンジルアルコール又はメチルパラベンなどの抗菌剤；アスコルビン酸又は亜硫酸水素ナトリウムなどの抗酸化剤；エチレンジアミン四酢酸などのキレート化剤；酢酸塩、クエン酸塩又はリン酸塩などの緩衝液及び塩化ナトリウム又はブドウ糖などの浸透圧の調整用薬剤。ｐＨは、塩酸又は水酸化ナトリウムなどの酸又は塩基で調整され得る。非経口製剤は、アンプル、ディスポーザブルシリンジ又はガラス若しくはプラスチック製の複数回投与バイアル内に封入され得る。

【０３６０】

追加の治療剤を伴うか又は伴わない抗ＮＰＲ１抗体及び抗原結合フラグメントのための投与レジメンは、最適の所望の反応（例えば、治療反応）をもたらすために調整され得る。例えば、一方若しくは両方の薬剤の単一のボーラスが一回で投与され得るか、複数の分割された用量が既定の期間にわたって投与され得るか、又は一方若しくは両方の薬剤の用量が、治療状況の緊急事態によって必要が示されるとおりに比例的に減少若しくは増加され得る。任意の特定の対象に関して、特定の投与レジメンが、個体の必要性及び治療している臨床医の熟練した判断に従って経時的に調整され得る。非経口組成物は、投与の容易さ及び用量の均一性のために単位剤形において製剤化され得る。本明細書で使用されるとおりの単位剤形は、治療されることになる対象の単位投与量として適した物理的に個別の単位を指し；各単位は、必要とされる医薬担体と関連して所望の治療効果を生じるように計算された所定量の活性化合物を含有する。

【０３６１】

「有効量」は、有利な又は所望の結果をもたらすのに十分な量である。例えば、治療量は、所望の治療効果を達成するものである。この量は、疾患又は疾患症状の発症を予防するのに必要な量である予防有効量と同じであるか又は異なり得る。有効量は、１回以上の投与、適用又は投薬において投与され得る。治療用化合物の治療有効量（すなわち有効な投与量）は、選択される治療用化合物に依存する。当業者（医師など）は、疾患又は障害の重症度、以前の治療、対象の全体的な健康状態及び／又は年齢並びに存在する他の疾患を含むが、これらに限定されない、一定の因子が対象を効果的に治療するのに必要な投与量及び時機に影響し得ることを理解するであろう。さらに、治療有効量の本明細書に記載の治療用化合物による対象の治療は、１回の治療又は一連の治療を含み得る。

【０３６２】

治療用化合物の投与量、毒性及び治療有効性は、細胞培養又は実験動物における、例えば、ＬＤ５０（集団の５０％において致死的な用量）及びＥＤ５０（集団の５０％において治療上有効な用量）を決定するための標準的な薬学的手順により決定され得る。毒性と

治療効果の間の用量比が治療指数であり、それはＬＤ５０／ＥＤ５０の比率として表すことができる。高い治療指数を示す化合物が好ましい。毒性の副作用を示す化合物が使用されることもあるが、感染されていない細胞を損傷する可能性を最小化して、それにより、副作用を低減するために、このような化合物を罹患した組織の部位に標的化する送達システムを設計するように注意が払われるべきである。

【０３６３】

単独の又は追加の治療剤と組み合わせた抗ＮＰＲ１抗体及び抗原結合フラグメントのための投与レジメンは、最適の所望の反応（例えば、治療反応）をもたらすために調整され得る。例えば、一方若しくは両方の薬剤の単一のボーラスが一回で投与され得るか、複数の分割された用量が既定の期間にわたって投与され得るか、又は一方若しくは両方の薬剤の用量が、治療状況の緊急事態によって必要が示されるとおりに比例的に減少若しくは増加され得る。任意の特定の対象に関して、特定の投与レジメンが、個体の必要性及び治療している臨床医の熟練した判断に従って経時的に調整され得る。非経口組成物は、投与の容易さ及び用量の均一性のために単位剤形において製剤化され得る。本明細書で使用されるとおりの単位剤形は、治療されることになる対象の単位投与量として適した物理的に個別の単位を指し；各単位は、必要とされる医薬担体と関連して所望の治療効果を生じるように計算された所定量の活性化合物を含有する。

【０３６４】

抗ＮＰＲ１抗体又は抗原結合フラグメント及び／又は任意の追加の治療剤を含む組成物のための投与量値は、活性化合物の固有の特徴及び達成されることになる特定の治療効果に基づいて選択され得る。医師又は獣医は、所望の治療効果を達成するために必要とされるレベルより低いレベルにおいて、医薬組成物で使用される本開示の抗体の用量を開始し、所望の効果が達成されるまで用量を徐々に増加させることができる。一般に、本明細書に記載される肥満又は別の障害の治療のための本開示の組成物の有効用量は、投与の手段、標的部位、患者の生理学的状態、患者がヒトであるか動物であるか、投与される他の薬物及び治療が予防的であるか又は治療的であるかを含む多くの異なる因子に依存して変動し得る。選択される投与量レベルは、利用される本開示の特定の組成物、そのエステル、塩又はアミドの活性、投与経路、投与時期、利用される特定の化合物の排出速度、治療の期間、利用される特定の組成物と組み合わせて使用される他の薬物、化合物及び／又は材料、治療されている患者の年齢、性別、体重、状態、全身の健康状態及び以前の病歴並びに同様の因子を含む様々な薬物動態因子にも依存し得る。治療投与量は、安全性及び有効性を最適化するために漸増され得る。

【０３６５】

キット

また、本明細書では、本明細書で提供される組成物（例えば、表２、表３又は表４において記載される抗体又はその抗原結合フラグメント）の１つ以上及び使用のための指示書を含むキットが提供される。使用のための指示書は、ＮＰＲ１関連疾患の診断又は治療のための指示書を含み得る。本明細書で提供されるキットは、本明細書に記載される方法のいずれかに従って使用され得る。当業者は、本明細書で提供されるキットについて他の好適な用途を知っており、キットをそのような用途に用いることができるであろう。本明細書で提供されるキットは、分析用試料を、例えば研究室に返送するために使用することができる郵送用容器（例えば、郵便料金支払い済みの封筒又は郵送パック）も含み得る。キットは、試料のための１つ以上の容器を含むことができ、すなわち、試料は、標準的な血液収集バイアル中にあり得る。キットは、１つ以上のインフォームドコンセント用紙、試験要求用紙及び本明細書に記載される方法においてキットをどのように使用するかについての指示書も含み得る。このようなキットを使用するための方法も本明細書に含まれる。１つ以上の用紙（例えば、試験要求用紙）及び試料を保存する容器を、例えば、試料を提供した対象を同定するためのバーコードでコード化することができる。

【０３６６】

本開示は、実例をとなり且つさらなる限定になることを意味しない以下の実施例及び特

許請求の範囲によってさらに説明される。当業者は、本明細書に記載されるものと同様の又は等価の多くの方法及び材料を認識することになり、それらは、記載される組成物及び方法の実施で使用され得る。そのような均等物は、本開示及び特許請求の範囲内にある。本出願全体にわたって引用された、登録された特許及び公開された特許出願を含む全ての参考文献の内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

【０３６７】

実施形態

より詳細には、本開示は、以下の実施形態を提供する。

【０３６８】

実施形態１．（ｉ）ナトリウム利尿ペプチド受容体１（ＮＰＲ１）に結合し；且つ（ｉｉ）心房性ナトリウム利尿ペプチド（ＡＮＰ）の非存在下でＮＰＲ１を活性化することができる単離された抗体又は抗原結合フラグメント。

【０３６９】

実施形態２．ナトリウム利尿ペプチド受容体２（ＮＰＲ２）及び／又はナトリウム利尿ペプチド受容体３（ＮＰＲ３）に結合せず、且つ／又はそれを活性化しない、単離された抗ＮＰＲ１抗体若しくは抗原結合フラグメント又は実施形態１の単離された抗体若しくはその抗原結合フラグメント。

【０３７０】

実施形態３．（ａ）ヒトＮＰＲ１；並びに（ｂ）マウスＮＰＲ１及び／又はラットＮＰＲ１に結合する、単離された抗ＮＰＲ１抗体若しくは抗原結合フラグメント又は実施形態１若しくは実施形態２の単離された抗体若しくは抗原結合フラグメント。

【０３７１】

実施形態４．（ａ）ヒトＮＰＲ１；及び（ｂ）イヌＮＰＲ１に結合する、単離された抗ＮＰＲ１抗体若しくは抗原結合フラグメント又は実施形態１若しくは実施形態２の単離された抗体若しくは抗原結合フラグメント。

【０３７２】

実施形態５．ＡＮＰ非競合的である、単離された抗ＮＰＲ１抗体若しくは抗原結合フラグメント又は実施形態１～４のいずれか１つの単離された抗体若しくはその抗原結合フラグメント。

【０３７３】

実施形態６．ＡＮＰ競合的である、単離された抗ＮＰＲ１抗体若しくは抗原結合フラグメント又は実施形態１、２若しくは４のいずれか１つの単離された抗体若しくはその抗原結合フラグメント。

【０３７４】

実施形態７．ＡＮＰ－ＮＰＲ１複合体を安定化することができる、単離された抗ＮＰＲ１抗体若しくは抗原結合フラグメント又は実施形態１～５のいずれか１つの単離された抗体若しくは抗原結合フラグメント。

【０３７５】

実施形態８．配列番号１のアミノ酸９９～１３３内のエピトープに結合する、単離された抗ＮＰＲ１抗体若しくは抗原結合フラグメント又は実施形態１～５若しくは７のいずれか１つの単離された抗体若しくは抗原結合フラグメント。

【０３７６】

実施形態９．配列番号１のアミノ酸９９～１３３内の少なくとも２つのアミノ酸残基を含むエピトープに結合する、単離された抗ＮＰＲ１抗体若しくは抗原結合フラグメント又は実施形態１～５、７若しくは８のいずれか１つの単離された抗体若しくは抗原結合フラグメント。

【０３７７】

実施形態１０．配列番号１のアミノ酸９９～１３３内の少なくとも３、４、５、６、７又は８つのアミノ酸残基を含むエピトープに結合する、単離された抗ＮＰＲ１抗体若しくは抗原結合フラグメント又は実施形態１～５若しくは７～９のいずれか１つの単離された

抗体若しくは抗原結合フラグメント。

【０３７８】

実施形態１１．配列番号１のアミノ酸９９～１１１内のエピトープに結合する、単離された抗ＮＰＲ１抗体若しくは抗原結合フラグメント又は実施形態１～５若しくは７～１０のいずれか１つの単離された抗体若しくは抗原結合フラグメント。

【０３７９】

実施形態１２．配列番号１のアミノ酸９９～１０３内のエピトープに結合する、単離された抗ＮＰＲ１抗体若しくは抗原結合フラグメント又は実施形態１～５若しくは７～１１のいずれか１つの単離された抗体若しくは抗原結合フラグメント。

【０３８０】

実施形態１３．配列番号１のアミノ酸１０５～１１１内のエピトープに結合する、単離された抗ＮＰＲ１抗体若しくは抗原結合フラグメント又は実施形態１～５若しくは７～１２のいずれか１つの単離された抗体若しくは抗原結合フラグメント。

【０３８１】

実施形態１４．配列番号１のアミノ酸１０５～１１１内の少なくとも２、３又は４つのアミノ酸残基を含むエピトープに結合する、単離された抗ＮＰＲ１抗体若しくは抗原結合フラグメント又は実施形態１～５若しくは７～１３のいずれか１つの単離された抗体若しくは抗原結合フラグメント。

【０３８２】

実施形態１５．ヒトＮＰＲ１の立体構造的エピトープであって、（ｉ）配列番号１のアミノ酸９９～１０３、（ｉｉ）配列番号１の１０５～１１１、（ｉｉｉ）配列番号１の１３１～１３４の各々の中の少なくとも１つのアミノ酸残基を含む立体構造的エピトープに結合し、且つ配列番号１のアミノ酸３７５及び／又は３７８にさらに結合する、単離された抗ＮＰＲ１抗体若しくは抗原結合フラグメント又は実施形態１～５若しくは７～１４のいずれか１つの単離された抗体若しくは抗原結合フラグメント。

【０３８３】

実施形態１６．エピトープは、立体構造的エピトープであり、立体構造的エピトープは、配列番号１のアミノ酸３３、３４、７６、８２及び１０４からなる群から選択される少なくとも１つのアミノ酸残基をさらに含む、単離された抗ＮＰＲ１抗体若しくは抗原結合フラグメント又は実施形態８～１４のいずれか１つの単離された抗体若しくは抗原結合フラグメント。

【０３８４】

実施形態１７．立体構造的エピトープは、配列番号１のアミノ酸３３、３４、７６、８２、１０４、３７４及び３７５からなる群から選択される少なくとも１つのアミノ酸残基をさらに含む、単離された抗ＮＰＲ１抗体若しくは抗原結合フラグメント又は実施形態１５の単離された抗体若しくは抗原結合フラグメント。

【０３８５】

実施形態１８．配列番号１の少なくともアミノ酸８２、１０２、１０３、１０５、１０６、１０９、１３２及び３７５に結合する、単離された抗ＮＰＲ１抗体若しくは抗原結合フラグメント又は実施形態１～５若しくは７～１７のいずれか１つの単離された抗体若しくは抗原結合フラグメント。

【０３８６】

実施形態１９．配列番号１の少なくともアミノ酸３４、８２、１０２、１０３、１０５、１０６、１０７、１０９、１３２、１３３、３７５及び３７８に結合する、単離された抗ＮＰＲ１抗体若しくは抗原結合フラグメント又は実施形態１～５若しくは７～１８のいずれか１つの単離された抗体若しくは抗原結合フラグメント。

【０３８７】

実施形態２０．配列番号１の少なくともアミノ酸７９、８２、９９、１０２、１０３、１０５、１０６、１０９、１３１、１３２及び３７５に結合する、単離された抗ＮＰＲ１抗体若しくは抗原結合フラグメント又は実施形態１～５若しくは７～１８のいずれか１つ

の単離された抗体若しくは抗原結合フラグメント。

【０３８８】

実施形態２１．配列番号１のアミノ酸１８８～２１９内のエピトープに結合する、単離された抗ＮＰＲ１抗体若しくは抗原結合フラグメント又は実施形態１、２、４若しくは６のいずれか１つの単離された抗体若しくは抗原結合フラグメント。

【０３８９】

実施形態２２．配列番号１のアミノ酸１８８～２１９内の少なくとも２、３、４、５、６又は７つのアミノ酸を含むエピトープに結合する、単離された抗ＮＰＲ１抗体若しくは抗原結合フラグメント又は実施形態１、２、３、４、６若しくは２１のいずれか１つの単離された抗体若しくは抗原結合フラグメント。

【０３９０】

実施形態２３．ＮＰＲ１内の立体構造的エピトープに結合し、立体構造的エピトープは、（ｉ）配列番号１のアミノ酸１８８～１９８、（ｉｉ）配列番号１の２０１～２０８、（ｉｉｉ）配列番号１の２１５～２３８、及び（ｉｖ）配列番号１の２９４～２９７の各々の中の少なくとも１つのアミノ酸残基を含む、単離された抗ＮＰＲ１抗体若しくは抗原結合フラグメント又は実施形態１、２、４、６、２１若しくは２２のいずれか１つの単離された抗体若しくは抗原結合フラグメント。

【０３９１】

実施形態２４．配列番号１の少なくともアミノ酸１８８、１９２、１９４、１９７、２０１、２０８及び２１９に結合する、単離された抗ＮＰＲ１抗体若しくは抗原結合フラグメント又は実施形態１、２、４、６若しくは２１～２３のいずれか１つの単離された抗体若しくは抗原結合フラグメント。

【０３９２】

実施形態２５．配列番号１の少なくともアミノ酸１８８、１９２、１９４、１９７、２０１、２０８、２１９及び２９５に結合する、単離された抗ＮＰＲ１抗体若しくは抗原結合フラグメント又は実施形態１、２、４、６若しくは２１～２４のいずれか１つの単離された抗体若しくは抗原結合フラグメント。

【０３９３】

実施形態２６．３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を含み、表３又は表４に記載されるＡＮＰ非競合的群の１つのＣＤＲを含む、単離された抗ＮＰＲ１抗体若しくは抗原結合フラグメント又は実施形態１～５若しくは７～２０のいずれか１つの抗体若しくは抗原結合フラグメント。

【０３９４】

実施形態２７．３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を含み、表３又は表４に記載されるＡＮＰ競合的群の１つのＣＤＲを含む、単離された抗ＮＰＲ１抗体若しくは抗原結合フラグメント又は実施形態１、２、４、６若しくは２１～２５のいずれか１つの抗体若しくは抗原結合フラグメント。

【０３９５】

実施形態２８．ＷＷ０１＿ＬＡＬＡ、ＷＷ０３＿ＬＡＬＡ、ＸＸ０１＿ＬＡＬＡ、ＸＸ０１＿ＤＡＰＡ、ＸＸ０１＿Ｎ３０Ｓ＿ＤＡＰＡ、ＸＸ０３＿ＬＡＬＡ、ＸＸ０４＿ＬＡＬＡ、ＸＸ０６＿ＬＡＬＡ、ＸＸ０６＿ＤＡＰＡ、ＸＸ０７＿ＬＡＬＡ、ＸＸ０８＿ＬＡＬＡ、ＸＸ０８＿ＤＡＰＡ、ＸＸ０８＿Ｎ３０Ｓ＿ＤＡＰＡ、ＸＸ０８＿Ｎ３０Ｑ＿ＤＡＰＡ、ＸＸ０９＿ＬＡＬＡ、ＸＸ１１＿ＬＡＬＡ、ＸＸ１２＿ＬＡＬＡ、ＸＸ１３＿ＬＡＬＡ、ＸＸ１４＿ＬＡＬＡ、ＸＸ１５＿ＬＡＬＡ、ＸＸ１５＿ＤＡＰＡ、ＸＸ１６＿ＬＡＬＡ、ＸＸ１６＿ＤＡＰＡ、ＸＸ１７＿ＬＡＬＡ、ＸＸ１７＿ＤＡＰＡ、ＸＸ１８＿ＬＡＬＡ、ＸＸ１８＿ＤＡＰＡ、ＸＸ１９＿ＬＡＬＡ、ＸＸ１９＿ＤＡＰＡ、ＸＸ２０＿ＬＡＬＡ、ＸＸ２０＿ＤＡＰＡ、ＹＹ０１＿ＬＡＬＡ、ＹＹ０３＿ＬＡＬＡ、ＹＹ０４＿ＬＡＬＡ、ＺＺ１２＿ＬＡＬＡ及びＺＺ１３＿ＬＡＬＡである、単離された抗ＮＰＲ１抗体若

しくは抗原結合フラグメント又は実施形態１～５、７～２０若しくは２６のいずれか１つの抗体若しくは抗原結合フラグメント。

【０３９６】

実施形態２９．ＷＷ０５＿ＬＡＬＡ、ＷＷ０６＿ＬＡＬＡ、ＹＹ０５＿ＬＡＬＡ、ＹＹ０６＿ＬＡＬＡ、ＹＹ０７＿ＬＡＬＡ、ＺＺ０５＿ＬＡＬＡ、ＺＺ１４＿ＬＡＬＡ及びＺＺ１６＿ＬＡＬＡである、単離された抗ＮＰＲ１抗体若しくは抗原結合フラグメント又は実施形態１、２、４、６、２１～２５若しくは２７のいずれか１つの抗体若しくは抗原結合フラグメント。

【０３９７】

実施形態３０．３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を含み、

（ａ）（Ｉ）ＨＣＤＲ１は、配列番号２８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ＨＣＤＲ２は、X_1ＩX_2ＳX_3ＧX_4Ｙ$X_5$$X_6$ＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号４２９）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ａ又はＶであり、X_2は、Ｓ又はＥであり、X_3は、Ｄ又はＫであり、X_4は、Ｓ又はＮであり、X_5は、Ｉ又はＴであり、且つX_6は、Ｙ又はＦであり；ＨＣＤＲ３は、配列番号３０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ＬＣＤＲ１は、配列番号４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ＬＣＤＲ２は、配列番号４２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；且つＬＣＤＲ３は、Y_1Ｑ$Y_2$$Y_3$$Y_4$$Y_5$ＰＲＴ（配列番号４３０）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ここで、Y_1は、Ｍ又はＱであり、Y_2は、Ｓ、Ｅ、Ｔ又はＩであり、Y_3は、Ｙ又はＷであり、Y_4は、Ｅ、Ｖ、Ｒ、Ａ、Ｔ又はＭであり、且つY_5は、Ｋ、Ｖ、Ｒ又はＡであるか；

（ＩＩ）ＨＣＤＲ１は、配列番号３１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ＨＣＤＲ２は、X_1ＩX_2ＳX_3ＧX_4Ｙ$X_5$$X_6$ＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号４２９）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ａ又はＶであり、X_2は、Ｓ又はＥであり、X_3は、Ｄ又はＫであり、X_4は、Ｓ又はＮであり、X_5は、Ｉ又はＴであり、且つX_6は、Ｙ又はＦであり；ＨＣＤＲ３は、配列番号３０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号４２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、Y_1Ｑ$Y_2$$Y_3$$Y_4$$Y_5$ＰＲＴ（配列番号４３０）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ここで、Y_1は、Ｍ又はＱであり、Y_2は、Ｓ、Ｅ、Ｔ又はＩであり、Y_3は、Ｙ又はＷであり、Y_4は、Ｅ、Ｖ、Ｒ、Ａ、Ｔ又はＭであり、且つY_5は、Ｋ、Ｖ、Ｒ又はＡであるか；

（ＩＩＩ）ＨＣＤＲ１は、配列番号３２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、X_1ＳX_2ＧX_3Ｙ（配列番号４３１）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ｓ又はＥであり、X_2は、Ｄ又はＫであり、又はX_3は、Ｓ又はＮであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号４４に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号４５に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、$Y_1$$Y_2$$Y_3$$Y_4$ＰＲ（配列番号４３２）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ここで、Y_1は、Ｓ、Ｅ、Ｔ又はＩであり、Y_2は、Ｙ又はＷであり、Y_3は、Ｅ、Ｖ、Ｒ、Ａ、Ｔ又はＭであり、且つY_4は、Ｋ、Ｖ、Ｒ又はＡであるか；又は

（ＩＶ）ＨＣＤＲ１は、配列番号３４に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、ＩX_1ＳX_2ＧX_3ＹX_4（配列番号４３３）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ｓ又はＥであり、X_2は、Ｄ又はＫであり、X_3は、Ｓ又はＮであり、且つX_4は、Ｉ又はＴであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３６に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣ

ＤＲ１は、配列番号４７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号４５に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、Y_1Ｑ$Y_2$$Y_3$$Y_4$$Y_5$ＰＲＴ（配列番号４３０）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ここで、Y_1は、Ｍ又はＱであり、Y_2は、Ｓ、Ｅ、Ｔ又はＩであり、Y_3は、Ｙ又はＷであり、Y_4は、Ｅ、Ｖ、Ｒ、Ａ、Ｔ又はＭであり、且つY_5は、Ｋ、Ｖ、Ｒ又はＡであるか；

（ｂ）（Ｉ）ＨＣＤＲ１は、配列番号２８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ＨＣＤＲ２は、X_1ＩX_2ＳX_3ＧX_4Ｙ$X_5$$X_6$ＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号４２９）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ａ又はＶであり、X_2は、Ｓ又はＥであり、X_3は、Ｄ又はＫであり、X_4は、Ｓ又はＮであり、X_5は、Ｉ又はＴであり、且つX_6は、Ｙ又はＦであり；ＨＣＤＲ３は、配列番号３０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ＬＣＤＲ１は、配列番号４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ＬＣＤＲ２は、配列番号４２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；且つＬＣＤＲ３は、ＱＱY_1Ｗ$Y_2$$Y_3$ＰＲＴ（配列番号４３４）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ここで、Y_1は、Ｓ、Ｅ、Ｔ又はＩであり、Y_2は、Ｖ、Ｒ、Ａ、Ｔ又はＭであり、且つY_3は、Ｋ、Ｖ、Ｒ又はＡであるか；

（ＩＩ）ＨＣＤＲ１は、配列番号３１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ＨＣＤＲ２は、X_1ＩX_2ＳX_3ＧX_4Ｙ$X_5$$X_6$ＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号４２９）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ａ又はＶであり、X_2は、Ｓ又はＥであり、X_3は、Ｄ又はＫであり、X_4は、Ｓ又はＮであり、X_5は、Ｉ又はＴであり、且つX_6は、Ｙ又はＦであり；ＨＣＤＲ３は、配列番号３０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号４２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、ＱＱY_1Ｗ$Y_2$$Y_3$ＰＲＴ（配列番号４３４）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ここで、Y_1は、Ｓ、Ｅ、Ｔ又はＩであり、Y_2は、Ｖ、Ｒ、Ａ、Ｔ又はＭであり、且つY_3は、Ｋ、Ｖ、Ｒ又はＡであるか；

（ＩＩＩ）ＨＣＤＲ１は、配列番号３２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、X_1ＳX_2ＧX_3Ｙ（配列番号４３１）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ｓ又はＥであり、X_2は、Ｄ又はＫであり、又はX_3は、Ｓ又はＮであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号４４に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号４５に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、Y_1Ｗ$Y_2$$Y_3$ＰＲ（配列番号４３５）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ここで、Y_1は、Ｓ、Ｅ、Ｔ又はＩであり、Y_2は、Ｖ、Ｒ、Ａ、Ｔ又はＭであり、且つY_3は、Ｋ、Ｖ、Ｒ又はＡであるか；又は

（ＩＶ）ＨＣＤＲ１は、配列番号３４に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、ＩX_1ＳX_2ＧX_3ＹX_4（配列番号４３３）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ｓ又はＥであり、X_2は、Ｄ又はＫであり、X_3は、Ｓ又はＮであり、且つX_4は、Ｉ又はＴであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３６に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号４７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号４５に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、ＱＱY_1Ｗ$Y_2$$Y_3$ＰＲＴ（配列番号４３４）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ここで、Y_1は、Ｓ、Ｅ、Ｔ又はＩであり、Y_2は、Ｖ、Ｒ、Ａ、Ｔ又はＭであり、且つY_3は、Ｋ、Ｖ、Ｒ又はＡであるか；

（ｃ）（Ｉ）ＨＣＤＲ１は、配列番号２８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ＨＣＤＲ２は、配列番号１１９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含

むか又はそれからなり；ＨＣＤＲ３は、配列番号３０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ＬＣＤＲ１は、配列番号４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ＬＣＤＲ２は、配列番号４２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；且つＬＣＤＲ３は、ＱＱＹ$_1$ＷＹ$_2$Ｙ$_3$ＰＲＴ（配列番号４３４）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ここで、Ｙ$_1$は、Ｓ、Ｅ、Ｔ又はＩであり、Ｙ$_2$は、Ｖ、Ｒ、Ａ、Ｔ又はＭであり、且つＹ$_3$は、Ｋ、Ｖ、Ｒ又はＡであるか；

（ＩＩ）ＨＣＤＲ１は、配列番号３１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ＨＣＤＲ２は、配列番号１１９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ＨＣＤＲ３は、配列番号３０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号４２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、ＱＱＹ$_1$ＷＹ$_2$Ｙ$_3$ＰＲＴ（配列番号４３４）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ここで、Ｙ$_1$は、Ｓ、Ｅ、Ｔ又はＩであり、Ｙ$_2$は、Ｖ、Ｒ、Ａ、Ｔ又はＭであり、且つＹ$_3$は、Ｋ、Ｖ、Ｒ又はＡであるか；

（ＩＩＩ）ＨＣＤＲ１は、配列番号３２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号１２０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号４４に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号４５に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、Ｙ$_1$ＷＹ$_2$Ｙ$_3$ＰＲ（配列番号４３５）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ここで、Ｙ$_1$は、Ｓ、Ｅ、Ｔ又はＩであり、Ｙ$_2$は、Ｖ、Ｒ、Ａ、Ｔ又はＭであり、且つＹ$_3$は、Ｋ、Ｖ、Ｒ又はＡであるか；又は

（ＩＶ）ＨＣＤＲ１は、配列番号３４に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号１２１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３６に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号４７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号４５に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、ＱＱＹ$_1$ＷＹ$_2$Ｙ$_3$ＰＲＴ（配列番号４３４）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ここで、Ｙ$_1$は、Ｓ、Ｅ、Ｔ又はＩであり、Ｙ$_2$は、Ｖ、Ｒ、Ａ、Ｔ又はＭであり、且つＹ$_3$は、Ｋ、Ｖ、Ｒ又はＡであるか；

（ｄ）（Ｉ）ＨＣＤＲ１は、ＧＦＴＦＸ$_1$ＴＨＹＩＨ（配列番号４３６）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｘ$_1$は、Ｎ、Ｓ又はＱであり、ＨＣＤＲ２は、ＳＩＹ$_1$Ｙ$_2$Ｙ$_3$ＧＹ$_4$Ｙ$_5$ＴＹ$_6$ＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号４３７）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｙ$_1$は、Ｓ又はＧであり、Ｙ$_2$は、Ｓ又はＧであり、Ｙ$_3$は、Ｓ又はＱであり、Ｙ$_4$は、Ｓ、Ｑ又はＧであり、Ｙ$_5$は、Ｓ、Ｎ又はＭであり、且つＹ$_6$は、Ｙ又はＬであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号６に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号１７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号１８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号１９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；

（ＩＩ）ＨＣＤＲ１は、配列番号７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、ＳＩＹ$_1$Ｙ$_2$Ｙ$_3$ＧＹ$_4$Ｙ$_5$ＴＹ$_6$ＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号４３７）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｙ$_1$は、Ｓ又はＧであり、Ｙ$_2$は、Ｓ又はＧであり、Ｙ$_3$は、Ｓ又はＱであり、Ｙ$_4$は、Ｓ、Ｑ又はＧであり、Ｙ$_5$は、Ｓ、Ｎ又はＭであり、且つＹ$_6$は、Ｙ又はＬであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号６に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は

、配列番号１７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号１８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号１９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；

（ＩＩＩ）ＨＣＤＲ１は、ＧＦＴＦＸ$_1$ＴＨ（配列番号４３８）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｘ$_1$は、Ｎ、Ｓ又はＱであり、ＨＣＤＲ２は、Ｙ$_1$Ｙ$_2$Ｙ$_3$ＧＹ$_4$Ｙ$_5$（配列番号４３９）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｙ$_1$は、Ｓ又はＧであり、Ｙ$_2$は、Ｓ又はＧであり、Ｙ$_3$は、Ｓ又はＱであり、Ｙ$_4$は、Ｓ、Ｑ又はＧであり、且つＹ$_5$は、Ｓ、Ｎ又はＭであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号６に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；又は

（ＩＶ）ＨＣＤＲ１は、ＧＦＴＦＸ$_1$ＴＨＹ（配列番号４４０）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｘ$_1$は、Ｎ、Ｓ又はＱであり、ＨＣＤＲ２は、ＩＹ$_1$Ｙ$_2$Ｙ$_3$ＧＹ$_4$Ｙ$_5$Ｔ（配列番号４４１）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｙ$_1$は、Ｓ又はＧであり、Ｙ$_2$は、Ｓ又はＧであり、Ｙ$_3$は、Ｓ又はＱであり、Ｙ$_4$は、Ｓ、Ｑ又はＧであり、且つＹ$_5$は、Ｓ、Ｎ又はＭであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号１２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２３に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号１９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；

（ｅ）（Ｉ）ＨＣＤＲ１は、ＧＦＴＦＸ$_1$ＴＨＹＩＨ（配列番号４３６）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｘ$_1$は、Ｎ、Ｓ又はＱであり、ＨＣＤＲ２は、ＳＩＳＹ$_1$ＳＧＹ$_2$Ｙ$_3$ＴＹＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号４４２）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｙ$_1$は、Ｓ又はＧであり、Ｙ$_2$は、Ｓ又はＱであり、且つＹ$_3$は、Ｓ又はＮであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号６に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号１７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号１８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号１９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；

（ＩＩ）ＨＣＤＲ１は、配列番号７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、ＳＩＳＹ$_1$ＳＧＹ$_2$Ｙ$_3$ＴＹＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号４４２）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｙ$_1$は、Ｓ又はＧであり、Ｙ$_2$は、Ｓ又はＱであり、且つＹ$_3$は、Ｓ又はＮであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号６に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号１７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号１８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号１９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；

（ＩＩＩ）ＨＣＤＲ１は、ＧＦＴＦＸ$_1$ＴＨ（配列番号４３８）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｘ$_1$は、Ｎ、Ｓ又はＱであり、ＨＣＤＲ２は、ＳＹ$_1$ＳＧＹ$_2$Ｙ$_3$（配列番号４４３）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｙ$_1$は、Ｓ又はＧであり、Ｙ$_2$は、Ｓ又はＱであり、且つＹ$_3$は、Ｓ又はＮであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号６に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；又は

（ＩＶ）ＨＣＤＲ１は、ＧＦＴＦＸ$_1$ＴＨＹ（配列番号４４０）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｘ$_1$は、Ｎ、Ｓ又はＱであり、ＨＣＤＲ２は、ＩＳＹ$_1$ＳＧＹ$_2$Ｙ$_3$Ｔ（配列番号４４４）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｙ$_1$は、Ｓ又はＧであり、Ｙ$_2$は、Ｓ又はＱであり、且つＹ$_3$は、Ｓ又はＮであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号１２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２３に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号１９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；

（ｆ）（Ｉ）ＨＣＤＲ１は、ＧＦＸ$_1$ＦＳＸ$_2$ＹＸ$_3$Ｘ$_4$Ｘ$_5$（配列番号４４５）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｘ$_1$は、Ｓ又はＴであり、Ｘ$_2$は、Ｓ、Ｋ又はＲであり、Ｘ$_3$は、Ｗ又はＹであり、Ｘ$_4$は、Ｉ又はＬであり、且つＸ$_5$は、Ｓ又はＮであり、ＨＣＤＲ２は、Ｙ$_1$ＩＹ$_2$ＱＹ$_3$Ｙ$_4$Ｙ$_5$ＥＹ$_6$Ｙ$_7$ＹＶＥＳＶＫＧ（配列番号４４６）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｙ$_1$は、Ｓ又はＮであり、Ｙ$_2$は、Ｋ又はＨであり、Ｙ$_3$は、Ｓ、Ｑ又はＨであり、Ｙ$_4$は、Ｇ又はＡであり、Ｙ$_5$は、Ｓ、Ｈ又はＬであり、Ｙ$_6$は、Ｔ又はＫであり、且つＹ$_7$は、Ｙ、Ｋ又はＲであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号２２８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２３７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２３８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；

（ＩＩ）ＨＣＤＲ１は、Ｘ$_1$ＹＸ$_2$Ｘ$_3$Ｘ$_4$（配列番号４４７）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｘ$_1$は、Ｓ、Ｋ又はＲであり、Ｘ$_2$は、Ｗ又はＹであり、Ｘ$_3$は、Ｉ又はＬであり、且つＸ$_4$は、Ｓ又はＮであり、ＨＣＤＲ２は、Ｙ$_1$ＩＹ$_2$ＱＹ$_3$Ｙ$_4$Ｙ$_5$ＥＹ$_6$Ｙ$_7$ＹＶＥＳＶＫＧ（配列番号４４６）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｙ$_1$は、Ｓ又はＮであり、Ｙ$_2$は、Ｋ又はＨであり、Ｙ$_3$は、Ｓ、Ｑ又はＨであり、Ｙ$_4$は、Ｇ又はＡであり、Ｙ$_5$は、Ｓ、Ｈ又はＬであり、Ｙ$_6$は、Ｔ又はＫであり、且つＹ$_7$は、Ｙ、Ｋ又はＲであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号２２８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２３７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２３８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；

（ＩＩＩ）ＨＣＤＲ１は、ＧＦＸ$_1$ＦＳＸ$_2$Ｙ（配列番号４４８）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｘ$_1$は、Ｓ又はＴであり、且つＸ$_2$は、Ｓ、Ｋ又はＲであり、ＨＣＤＲ２は、Ｙ$_1$ＱＹ$_2$Ｙ$_3$Ｙ$_4$Ｅ（配列番号４４９）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｙ$_1$は、Ｋ又はＨであり、Ｙ$_2$は、Ｓ、Ｑ又はＨであり、Ｙ$_3$は、Ｇ又はＡであり、且つＹ$_4$は、Ｓ、Ｈ又はＬであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号２２８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２４０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２４２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；又は

（ＩＶ）ＨＣＤＲ１は、ＧＦＸ$_1$ＦＳＸ$_2$ＹＸ$_3$（配列番号４５０）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｘ$_1$は、Ｓ又はＴであり、Ｘ$_2$は、Ｓ、Ｋ又はＲであり、且つＸ$_3$は、Ｗ又はＹであり、ＨＣＤＲ２は、ＩＹ$_1$ＱＹ$_2$Ｙ$_3$Ｙ$_4$ＥＹ$_5$（配列番号４５１）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｙ$_1$は、Ｋ又はＨであり、Ｙ$_2$は、Ｓ、Ｑ又はＨであり、Ｙ$_3$は、Ｇ又はＡであり、Ｙ$_4$は、Ｓ、Ｈ又はＬであり、且つＹ５は、Ｔ又はＫであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号２３２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配

列番号２４３に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；

（ｇ）（Ｉ）ＨＣＤＲ１は、ＧＦＸ$_1$ＦＳＸ$_2$ＹＸ$_3$Ｘ$_4$Ｘ$_5$（配列番号４４５）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｘ$_1$は、Ｓ又はＴであり、Ｘ$_2$は、Ｓ、Ｋ又はＲであり、Ｘ$_3$は、Ｗ又はＹであり、Ｘ$_4$は、Ｉ又はＬであり、且つＸ$_5$は、Ｓ又はＮであり、ＨＣＤＲ２は、ＳＩＨＱＹ$_1$Ｙ$_2$Ｙ$_3$ＥＹ$_4$Ｙ$_5$ＹＶＥＳＶＫＧ（配列番号４５３）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｙ$_1$は、Ｑ又はＨであり、Ｙ$_2$は、Ｇ又はＡであり、Ｙ$_3$は、Ｈ又はＬであり、Ｙ$_4$は、Ｔ又はＫであり、且つＹ$_5$は、Ｋ又はＲであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号２２８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２３７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２３８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；

（ＩＩ）ＨＣＤＲ１は、Ｘ$_1$ＹＸ$_2$Ｘ$_3$Ｘ$_4$（配列番号４４７）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｘ$_1$は、Ｓ、Ｋ又はＲであり、Ｘ$_2$は、Ｗ又はＹであり、Ｘ$_3$は、Ｉ又はＬであり、且つＸ$_4$は、Ｓ又はＮであり、ＨＣＤＲ２は、ＳＩＨＱＹ$_1$Ｙ$_2$Ｙ$_3$ＥＹ$_4$Ｙ$_5$ＹＶＥＳＶＫＧ（配列番号４５３）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｙ$_1$は、Ｑ又はＨであり、Ｙ$_2$は、Ｇ又はＡであり、Ｙ$_3$は、Ｈ又はＬであり、Ｙ$_4$は、Ｔ又はＫであり、且つＹ$_5$は、Ｋ又はＲであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号２２８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２３７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２３８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；

（ＩＩＩ）ＨＣＤＲ１は、ＧＦＸ$_1$ＦＳＸ$_2$Ｙ（配列番号４４８）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｘ$_1$は、Ｓ又はＴであり、且つＸ$_2$は、Ｓ、Ｋ又はＲであり、ＨＣＤＲ２は、ＨＱＹ$_1$Ｙ$_2$Ｙ$_3$Ｅ（配列番号４５６）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｙ$_1$は、Ｑ又はＨであり、Ｙ$_2$は、Ｇ又はＡであり、且つＹ$_3$は、Ｈ又はＬであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号２２８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２４０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２４２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；又は

（ＩＶ）ＨＣＤＲ１は、ＧＦＸ$_1$ＦＳＸ$_2$ＹＸ$_3$（配列番号４５０）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｘ$_1$は、Ｓ又はＴであり、Ｘ$_2$は、Ｓ、Ｋ又はＲであり、且つＸ$_3$は、Ｗ又はＹであり、ＨＣＤＲ２は、ＩＨＱＹ$_1$Ｙ$_2$Ｙ$_3$ＥＹ$_4$（配列番号４５８）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｙ$_1$は、Ｑ又はＨであり、Ｙ$_2$は、Ｇ又はＡであり、Ｙ$_3$は、Ｈ又はＬであり、且つＹ$_4$は、Ｔ又はＫであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号２３２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２４３に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；

（ｈ）（Ｉ）ＨＣＤＲ１は、ＧＦＴＦＳＸ$_1$ＹＸ$_2$ＩＸ$_3$（配列番号４５２）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｘ$_1$は、Ｓ又はＲであり、Ｘ$_2$は、Ｗ又はＹであり、且つＸ$_3$は、Ｓ又はＮであり、ＨＣＤＲ２は、Ｙ$_1$ＩＹ$_2$ＱＹ$_3$Ｙ$_4$Ｙ$_5$ＥＹ$_6$Ｙ$_7$ＹＶＥＳＶＫＧ（配列番号４４６）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含

むか又はそれからなり、ここで、Y_1は、Ｓ又はＮであり、Y_2は、Ｋ又はＨであり、Y_3は、Ｓ、Ｑ又はＨであり、Y_4は、Ｇ又はＡであり、Y_5は、Ｓ、Ｈ又はＬであり、Y_6は、Ｔ又はＫであり、且つY_7は、Ｙ、Ｋ又はＲであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号２２８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２３７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２３８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；

（ＩＩ）ＨＣＤＲ１は、$X_1YX_2IX_3$（配列番号４５４）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ｓ又はＲであり、X_2は、Ｗ又はＹであり、且つX_3は、Ｓ又はＮであり、ＨＣＤＲ２は、$Y_1IY_2QY_3Y_4Y_5EY_6Y_7YVESVKG$（配列番号４４６）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Y_1は、Ｓ又はＮであり、Y_2は、Ｋ又はＨであり、Y_3は、Ｓ、Ｑ又はＨであり、Y_4は、Ｇ又はＡであり、Y_5は、Ｓ、Ｈ又はＬであり、Y_6は、Ｔ又はＫであり、且つY_7は、Ｙ、Ｋ又はＲであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号２２８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２３７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２３８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；

（ＩＩＩ）ＨＣＤＲ１は、$GFTFSX_1Y$（配列番号４５５）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ｓ又はＲであり、ＨＣＤＲ２は、$Y_1QY_2Y_3Y_4E$（配列番号４４９）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Y_1は、Ｋ又はＨであり、Y_2は、Ｓ、Ｑ又はＨであり、Y_3は、Ｇ又はＡであり、且つY_4は、Ｓ、Ｈ又はＬであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号２２８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２４０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２４２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；

又は

（ＩＶ）ＨＣＤＲ１は、$GFTFSX_1YX_2$（配列番号４５７）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ｓ又はＲであり、且つX_2は、Ｗ又はＹであり、ＨＣＤＲ２は、$IY_1QY_2Y_3Y_4EY_5$（配列番号４５１）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Y_1は、Ｋ又はＨであり、Y_2は、Ｓ、Ｑ又はＨであり、Y_3は、Ｇ又はＡであり、Y_4は、Ｓ、Ｈ又はＬであり、且つY_5は、Ｔ又はＫであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号２３２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２４３に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；又は

（ｉ）（Ｉ）ＨＣＤＲ１は、$GFTFSX_1YX_2IX_3$（配列番号４５２）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ｓ又はＲであり、X_2は、Ｗ又はＹであり、且つX_3は、Ｓ又はＮであり、ＨＣＤＲ２は、$SIHQY_1Y_2Y_3EY_4Y_5YVESVKG$（配列番号４５３）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Y_1は、Ｑ又はＨであり、Y_2は、Ｇ又はＡであり、Y_3は、Ｈ又はＬであり、Y_4は、Ｔ又はＫであり、且つY_5は、Ｋ又はＲであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号２２８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２３７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２３８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；

（ＩＩ）ＨＣＤＲ１は、$X_1YX_2IX_3$（配列番号４５４）に記載されるとおりのアミノ

酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ｓ又はＲであり、X_2は、Ｗ又はＹであり、且つX_3は、Ｓ又はＮであり、ＨＣＤＲ２は、ＳＩＨＱＹ$_1$Ｙ$_2$Ｙ$_3$ＥＹ$_4$Ｙ$_5$ＹＶＥＳＶＫＧ（配列番号４５３）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Y_1は、Ｑ又はＨであり、Y_2は、Ｇ又はＡであり、Y_3は、Ｈ又はＬであり、Y_4は、Ｔ又はＫであり、且つY_5は、Ｋ又はＲであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号２２８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２３７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２３８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；

（ＩＩＩ）ＨＣＤＲ１は、ＧＦＴＦＳX_1Ｙ（配列番号４５５）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ｓ又はＲであり、ＨＣＤＲ２は、ＨＱY_1Ｙ$_2$Ｙ$_3$Ｅ（配列番号４５６）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Y_1は、Ｑ又はＨであり、Y_2は、Ｇ又はＡであり、且つY_3は、Ｈ又はＬであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号２２８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２４０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２４２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；又は

（ＩＶ）ＨＣＤＲ１は、ＧＦＴＦＳX_1ＹX_2（配列番号４５７）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ｓ又はＲであり、且つX_2は、Ｗ又はＹであり、ＨＣＤＲ２は、ＩＨＱY_1Ｙ$_2$Ｙ$_3$ＥＹ$_4$（配列番号４５８）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Y_1は、Ｑ又はＨであり、Y_2は、Ｇ又はＡであり、Y_3は、Ｈ又はＬであり、且つY_4は、Ｔ又はＫであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号２３２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２４３に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなる、単離された抗ＮＰＲ１抗体若しくは抗原結合フラグメント又は実施形態１～５、７～２０、２６若しくは２８のいずれか１つの抗体若しくは抗原結合フラグメント。

【０３９８】

実施形態３１．３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を含み、

（ａ）（Ｉ）ＨＣＤＲ１は、配列番号３１０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号３１１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、Ｇ$X_1$$X_2$$X_3$Ｇ$X_4$ＬＧＦＤＨ（配列番号４５９）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ａ又はＳであり、X_2は、Ｖ又はＬであり、X_3は、Ａ又はＰであり、且つX_4は、Ｑ又はＬであり、ＬＣＤＲ１は、配列番号３２０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、ＧＮＳＮＲＰY_1（配列番号４６０）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Y_1は、Ｓ又はＮであり、且つＬＣＤＲ３は、ＱＳＹ$Z_1$$Z_2$$Z_3$$Z_4$$Z_5$$Z_6$$Z_7$Ｖ（配列番号４６１）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Z_1は、Ｙ、Ｄ又はＧであり、Z_2は、Ｔ、Ｓ又はＡであり、Z_3は、Ｓ、Ｐ又はＦであり、Z_4は、Ｓ、Ｔ又はＰであり、Z_5は、Ｈ、Ｓ又はＲであり、Z_6は、Ｇ、Ｓ又はＦであり、且つZ_7は、Ｐ、Ｓ又はＶであるか；

（ＩＩ）ＨＣＤＲ１は、配列番号２２９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号３１１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、Ｇ$X_1$$X_2$$X_3$Ｇ$X_4$ＬＧＦＤＨ（配列番号４５９）

に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ａ又はＳであり、X_2は、Ｖ又はＬであり、X_3は、Ａ又はＰであり、且つX_4は、Ｑ又はＬであり、ＬＣＤＲ１は、配列番号３２０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、ＧＮＳＮＲＰY_1（配列番号４６０）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Y_1は、Ｓ又はＮであり、且つＬＣＤＲ３は、ＱＳＹ$Z_1Z_2Z_3Z_4Z_5Z_6Z_7$Ｖ（配列番号４６１）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Z_1は、Ｙ、Ｄ又はＧであり、Z_2は、Ｔ、Ｓ又はＡであり、Z_3は、Ｓ、Ｐ又はＦであり、Z_4は、Ｓ、Ｔ又はＰであり、Z_5は、Ｈ、Ｓ又はＲであり、Z_6は、Ｇ、Ｓ又はＦであり、且つZ_7は、Ｐ、Ｓ又はＶであるか；

（ＩＩＩ）ＨＣＤＲ１は、配列番号８０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号３１３に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、Ｇ$X_1X_2X_3GX_4$ＬＧＦＤＨ（配列番号４５９）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ａ又はＳであり、X_2は、Ｖ又はＬであり、X_3は、Ａ又はＰであり、且つX_4は、Ｑ又はＬであり、ＬＣＤＲ１は、配列番号３２３に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号３２４に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、Ｙ$Z_1Z_2Z_3Z_4Z_5Z_6Z_7$（配列番号４６２）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Z_1は、Ｙ、Ｄ又はＧであり、Z_2は、Ｔ、Ｓ又はＡであり、Z_3は、Ｓ、Ｐ又はＦであり、Z_4は、Ｓ、Ｔ又はＰであり、Z_5は、Ｈ、Ｓ又はＲであり、Z_6は、Ｇ、Ｓ又はＦであり、且つZ_7は、Ｐ、Ｓ又はＶであるか；又は

（ＩＶ）ＨＣＤＲ１は、配列番号８２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号３１４に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、ＡＲＧ$X_1X_2X_3GX_4$ＬＧＦＤＨ（配列番号４６３）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ａ又はＳであり、X_2は、Ｖ又はＬであり、X_3は、Ａ又はＰであり、且つX_4は、Ｑ又はＬであり、ＬＣＤＲ１は、配列番号３２６に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号３２４に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、ＱＳＹ$Z_1Z_2Z_3Z_4Z_5Z_6Z_7$Ｖ（配列番号４６１）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Z_1は、Ｙ、Ｄ又はＧであり、Z_2は、Ｔ、Ｓ又はＡであり、Z_3は、Ｓ、Ｐ又はＦであり、Z_4は、Ｓ、Ｔ又はＰであり、Z_5は、Ｈ、Ｓ又はＲであり、Z_6は、Ｇ、Ｓ又はＦであり、且つZ_7は、Ｐ、Ｓ又はＶであるか；

（ｂ）（Ｉ）ＨＣＤＲ１は、ＧＦＴＦX_1X_2ＹＡX_3X_4（配列番号４６４）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ｓ又はＧであり、X_2は、Ｓ又はＴであり、X_3は、Ｉ又はＭであり、且つX_4は、Ｓ又はＴであり、ＨＣＤＲ２は、Y_1ＩＳ$Y_2Y_3GY_4Y_5Y_6Y_7$ＹＡY_8ＳＶＫＧ（配列番号４６５）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Y_1は、Ａ又はＳであり、Y_2は、Ａ、Ｓ又はＧであり、Y_3は、Ｓ又はＨであり、Y_4は、Ｇ又はＹであり、Y_5は、Ｓ又はＹであり、Y_6は、Ｔ又はＡであり、Y_7は、Ｙ、Ｒ又はＮであり、且つY_8は、Ｅ又はＧであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３３１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号３３７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号３３８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号３３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；

（ＩＩ）ＨＣＤＲ１は、X_1ＹＡX_2X_3（配列番号４６６）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ｓ又はＴであり、X_2は、Ｉ又はＭであり、且つX_3は、Ｓ又はＴであり、ＨＣＤＲ２は、Y_1ＩＳ$Y_2Y_3GY_4Y_5Y_6Y_7$ＹＡY_8ＳＶＫＧ（配列番号４６５）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又は

それからなり、ここで、Y_1は、Ａ又はＳであり、Y_2は、Ａ、Ｓ又はＧであり、Y_3は、Ｓ又はＨであり、Y_4は、Ｇ又はＹであり、Y_5は、Ｓ又はＹであり、Y_6は、Ｔ又はＡであり、Y_7は、Ｙ、Ｒ又はＮであり、且つY_8は、Ｅ又はＧであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３３１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号３３７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号３３８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号３３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；

（ＩＩＩ）ＨＣＤＲ１は、ＧＦＴＦX_1X_2Ｙ（配列番号４６７）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ｓ又はＧであり、且つX_2は、Ｓ又はＴであり、ＨＣＤＲ２は、ＳY_1Y_2ＧY_3Y_4（配列番号４６８）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Y_1は、Ａ、Ｓ又はＧであり、Y_2は、Ｓ又はＨであり、Y_3は、Ｇ又はＹであり、且つY_4は、Ｓ又はＹであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３３１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号３４０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号３４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号３４２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；又は

（ＩＶ）ＨＣＤＲ１は、ＧＦＴＦX_1X_2ＹＡ（配列番号４６９）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ｓ又はＧであり、且つX_2は、Ｓ又はＴであり、ＨＣＤＲ２は、ＩＳY_1Y_2ＧY_3Y_4Ｔ（配列番号４７０）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Y_1は、Ｓ又はＧであり、Y_2は、Ｓ又はＨであり、Y_3は、Ｇ又はＹであり、且つY_4は、Ｓ又はＹであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３３２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号３４３に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号３４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号３３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；又は

（ｃ）（Ｉ）ＨＣＤＲ１は、ＧＦＴＦX_1X_2ＹAX_3X_4（配列番号４６４）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ｓ又はＧであり、X_2は、Ｓ又はＴであり、X_3は、Ｉ又はＭであり、且つX_4は、Ｓ又はＴであり、ＨＣＤＲ２は、ＳＩＳY_1Y_2ＧＹＹY_3Y_4ＹAY_5ＳＶＫＧ（配列番号４７１）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Y_1は、Ａ又はＳであり、Y_2は、Ｓ又はＨであり、Y_3は、Ｔ又はＡであり、Y_4は、Ｒ又はＮであり、且つY_5は、Ｅ又はＧであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３３１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号３３７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号３３８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号３３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；

（ＩＩ）ＨＣＤＲ１は、X_1ＹAX_2X_3（配列番号４６６）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ｓ又はＴであり、X_2は、Ｉ又はＭであり、且つX_3は、Ｓ又はＴであり、ＨＣＤＲ２は、ＳＩＳY_1Y_2ＧＹＹY_3Y_4ＹAY_5ＳＶＫＧ（配列番号４７１）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Y_1は、Ａ又はＳであり、Y_2は、Ｓ又はＨであり、Y_3は、Ｔ又はＡであり、Y_4は、Ｒ又はＮであり、且つY_5は、Ｅ又はＧであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３３１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号３３７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号３３８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号３３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；

（ＩＩＩ）ＨＣＤＲ１は、ＧＦＴＦＸ$_1$Ｘ$_2$Ｙ（配列番号４６７）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｘ$_1$は、Ｓ又はＧであり、且つＸ$_2$は、Ｓ又はＴであり、ＨＣＤＲ２は、ＳＹ$_1$Ｙ$_2$ＧＹＹ（配列番号４７２）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｙ$_1$は、Ａ又はＳであり、且つＹ$_2$は、Ｓ又はＨであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３３１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号３４０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号３４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号３４２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；又は

（ＩＶ）ＨＣＤＲ１は、ＧＦＴＦＸ$_1$Ｘ$_2$ＹＡ（配列番号４６９）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｘ$_1$は、Ｓ又はＧであり、且つＸ$_2$は、Ｓ又はＴであり、ＨＣＤＲ２は、ＩＳＹ$_1$Ｙ$_2$Ｇ（配列番号４７３）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｙ$_1$は、Ａ、Ｓ又はＧであり、且つＹ$_2$は、Ｓ又はＨであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３３２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号３４３に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号３４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号３３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなる、単離された抗ＮＰＲ１抗体若しくは抗原結合フラグメント又は実施形態１、２、４、６、２１～２５、２７若しくは２９のいずれか１つの抗体若しくは抗原結合フラグメント。

【０３９９】

実施形態３２．３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を含み、

（ａ）（Ｉ）ＨＣＤＲ１は、配列番号２８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号２９、１１９及び１９０のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号４２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号４３、１２６、１３４、１４５、１７２、１７８及び１８４のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；（ＩＩ）ＨＣＤＲ１は、配列番号３１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号２９、１１９及び１９０のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号４２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号４３、１２６、１３４、１４５、１７２、１７８及び１８４のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；（ＩＩＩ）ＨＣＤＲ１は、配列番号３２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号３３、１２０及び１９１のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号４４に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号４５に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号４６、１２７、１３５、１４６、１７３、１７９及び１８５のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；又は（ＩＶ）ＨＣＤＲ１は、配列番号３４に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号３５、１２１及び１９２のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３６に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配

列番号４７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号４５に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号４３、１２６、１３４、１４５、１７２、１７８及び１８４のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；
（ｂ）（Ｉ）ＨＣＤＲ１は、配列番号４、１１２及び１６５のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号５、１００及び１５１のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号６に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号１７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号１８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号１９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；（ＩＩ）ＨＣＤＲ１は、配列番号７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号５、１００及び１５１のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号６に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号１７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号１８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号１９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；（ＩＩＩ）ＨＣＤＲ１は、配列番号８、１１３及び１６６のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号９、１０１及び１５２のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号６に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；又は（ＩＶ）ＨＣＤＲ１は、配列番号１０、１１４及び１６７のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号１１、１０２及び１５３のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号１２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２３に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号１９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；又は
（ｃ）（Ｉ）ＨＣＤＲ１は、配列番号２２６、３６７及び３７８のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号２２７、３６８及び３７９のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号２２８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２３７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２３８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；（ＩＩ）ＨＣＤＲ１は、配列番号２２９、３６９及び３８０のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号２２７、３６８及び３７９のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号２２８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２３７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２３８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；（ＩＩＩ）ＨＣＤＲ１は、配列番号３２、３７０及び３８１のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号２３０、３７１及び３

８２のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号２２８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２４０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２４２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；又は（ＩＶ）ＨＣＤＲ１は、配列番号３４、３７２及び３８３のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号２３１、３７３及び３８４のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号２３２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２４３に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなる、単離された抗ＮＰＲ１抗体若しくは抗原結合フラグメント又は実施形態１～５、７～２０、２６、２８若しくは３０のいずれか１つの抗体若しくは抗原結合フラグメント。

【０４００】

実施形態３３．３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を含み、

（ａ）（Ｉ）ＨＣＤＲ１は、配列番号３１０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号３１１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３１２及び３４８のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号３２０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号３２１及び３５４のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号３２２、３５５及び３６１のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；（ＩＩ）ＨＣＤＲ１は、配列番号２２９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号３１１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３１２及び３４８のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号３２０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号３２１及び３５４のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号３２２、３５５及び３６１のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；（ＩＩＩ）ＨＣＤＲ１は、配列番号８０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号３１３に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３１２及び３４８のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号３２３に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号３２４に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号３２５、３５６及び３６２のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；又は（ＩＶ）ＨＣＤＲ１は、配列番号８２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号３１４に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３１５及び３４９のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号３２６に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号３２４に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号３２２、３５５及び３６１のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；又は

（ｂ）（Ｉ）ＨＣＤＲ１は、配列番号２７０及び４０７のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号２７１、３８９及

び４０８のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３３１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号３３７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号３３８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号３３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；（ＩＩ）ＨＣＤＲ１は、配列番号２７３及び４０９のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号２７１、３８９及び４０８のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３３１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号３３７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号３３８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号３３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；（ＩＩＩ）ＨＣＤＲ１は、配列番号３２及び４１０のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号２７４、３９０及び４１１のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３３１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号３４０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号３４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号３４２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；又は（ＩＶ）ＨＣＤＲ１は、配列番号２７５及び４１２のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号２７６、３９１及び４１３のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３３２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号３４３に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号３４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号３３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなる、単離された抗ＮＰＲ１抗体若しくは抗原結合フラグメント又は実施形態１、２、４、６、２１～２５、２７、２９若しくは３１のいずれか１つの抗体若しくは抗原結合フラグメント。

【０４０１】

実施形態３４．（ａ）（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３４（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３４（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３５（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３４（ＬＣＤＲ３）；

（ｂ）（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１２６（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１２６（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１２７（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１２

６（ＬＣＤＲ３）；
（ｃ）（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１４５（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１４５（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１４６（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１４５（ＬＣＤＲ３）；
（ｄ）（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７２（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７２（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７３（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７２（ＬＣＤＲ３）；
（ｅ）（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７８（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７８（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７９（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７８（ＬＣＤＲ３）；
（ｆ）（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１８４（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１８４（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１８５（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１８４（ＬＣＤＲ３）；
（ｇ）（Ｉ）配列番号４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１００（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号７（ＨＣＤＲ１）、配列番号１００（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１０１（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号２０（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２２（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号１０（ＨＣＤＲ１）、配列番号１０２（ＨＣＤＲ２）、配列番号１２（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；

（ｈ）（Ｉ）配列番号１１２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１００（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号７（ＨＣＤＲ１）、配列番号１００（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号１１３（ＨＣＤＲ１）、配列番号１０１（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号２０（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２２（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号１１４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１０２（ＨＣＤＲ２）、配列番号１２（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；

（ｉ）（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号４３（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号４３（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号４６（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号４３（ＬＣＤＲ３）；

（ｊ）（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１２６（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１２６（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号３３（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１２７（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号３５（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１２６（ＬＣＤＲ３）；

（ｋ）（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３４（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３４（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号３３（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３５（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号３５（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３４（ＬＣＤＲ３）；

（ｌ）（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１４５（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１４５（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号３３（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１４６（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号３５（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１４５（ＬＣＤＲ３）；

（ｍ）（Ｉ）配列番号４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５１（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号７（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５１（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５２（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号２０（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２２（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号１０（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５３（ＨＣＤＲ２）、配列番号１２（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；

（ｎ）（Ｉ）配列番号１１２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５１（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号７（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５１（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号１１３（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５２（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号２０（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２２（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号１１４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５３（ＨＣＤＲ２）、配列番号１２（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；

（ｏ）（Ｉ）配列番号１６５（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５１（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号７（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５１（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号１６６（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５２（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号２０（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２２（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号１６７（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５３（ＨＣＤＲ２）、配列番号１２（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；

（ｐ）（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７２（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７２（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号３３（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７３（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号３５（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７２（ＬＣＤＲ３）；

（ｑ）（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７８（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７８（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号３３（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７９（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号３５（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７８（ＬＣＤＲ３）；

（ｒ）（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０

（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１８４（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１８４（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号３３（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１８５（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号３５（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１８４（ＬＣＤＲ３）；

（ｓ）（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１９０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３４（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号１９０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３４（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１９１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３５（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１９２（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３４（ＬＣＤＲ３）；

（ｔ）（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１９０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７２（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号１９０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７２（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１９１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７３（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１９２（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７２（ＬＣＤＲ３）；

（ｕ）（Ｉ）配列番号４（ＨＣＤＲ１）、配列番号５（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号７（ＨＣＤＲ１）、配列番号５（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号８（ＨＣＤＲ１）、配列番号９（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号２０（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２２（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号１０（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１（ＨＣＤＲ２）、配列番号１２（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；

（ｖ）（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号４３（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号４３（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号３３（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号４６（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号３５（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号４３（ＬＣＤＲ３）；

（ｗ）（Ｉ）配列番号３６７（ＨＣＤＲ１）、配列番号３６８（ＨＣＤＲ２）、配列番号２２８（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号２３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２３９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３６９（ＨＣＤＲ１）、配列番号

３６８（ＨＣＤＲ２）、配列番号２２８（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号２３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２３９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３７０（ＨＣＤＲ１）、配列番号３７１（ＨＣＤＲ２）、配列番号２２８（ＨＣＤＲ３）、配列番号２４０（ＬＣＤＲ１）、配列番号２４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２４２（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３７２（ＨＣＤＲ１）、配列番号３７３（ＨＣＤＲ２）、配列番号２３２（ＨＣＤＲ３）、配列番号２４３（ＬＣＤＲ１）、配列番号２４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２３９（ＬＣＤＲ３）；

（ｘ）（Ｉ）配列番号３７８（ＨＣＤＲ１）、配列番号３７９（ＨＣＤＲ２）、配列番号２２８（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号２３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２３９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３８０（ＨＣＤＲ１）、配列番号３７９（ＨＣＤＲ２）、配列番号２２８（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号２３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２３９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３８１（ＨＣＤＲ１）、配列番号３８２（ＨＣＤＲ２）、配列番号２２８（ＨＣＤＲ３）、配列番号２４０（ＬＣＤＲ１）、配列番号２４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２４２（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３８３（ＨＣＤＲ１）、配列番号３８４（ＨＣＤＲ２）、配列番号２３２（ＨＣＤＲ３）、配列番号２４３（ＬＣＤＲ１）、配列番号２４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２３９（ＬＣＤＲ３）；

（ｙ）（Ｉ）配列番号２２６（ＨＣＤＲ１）、配列番号２２７（ＨＣＤＲ２）、配列番号２２８（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号２３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２３９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号２２９（ＨＣＤＲ１）、配列番号２２７（ＨＣＤＲ２）、配列番号２２８（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号２３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２３９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号２３０（ＨＣＤＲ２）、配列番号２２８（ＨＣＤＲ３）、配列番号２４０（ＬＣＤＲ１）、配列番号２４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２４２（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号２３１（ＨＣＤＲ２）、配列番号２３２（ＨＣＤＲ３）、配列番号２４３（ＬＣＤＲ１）、配列番号２４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２３９（ＬＣＤＲ３）；

（ｚ）（Ｉ）配列番号２７０（ＨＣＤＲ１）、配列番号２７１（ＨＣＤＲ２）、配列番号２７２（ＨＣＤＲ３）、配列番号２８２（ＬＣＤＲ１）、配列番号２６１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２８３（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号２７３（ＨＣＤＲ１）、配列番号２７１（ＨＣＤＲ２）、配列番号２７２（ＨＣＤＲ３）、配列番号２８２（ＬＣＤＲ１）、配列番号２６１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２８３（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号２７４（ＨＣＤＲ２）、配列番号２７２（ＨＣＤＲ３）、配列番号２８４（ＬＣＤＲ１）、配列番号２４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２８５（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号２７５（ＨＣＤＲ１）、配列番号２７６（ＨＣＤＲ２）、配列番号２７７（ＨＣＤＲ３）、配列番号２８６（ＬＣＤＲ１）、配列番号２４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２８３（ＬＣＤＲ３）；又は

（ａａ）（Ｉ）配列番号２９１（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９２（ＨＣＤＲ２）、配列番号２９３（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号２３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３０４（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号２９４（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９２（ＨＣＤＲ２）、配列番号２９３（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号２３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３０４（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号２９５（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９６（ＨＣＤＲ２）、配列番号２９３（ＨＣＤＲ３）、配列番号２４０（ＬＣＤＲ１）、配列番号２４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３０５（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号２９７（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９８（ＨＣＤＲ２）、配列番号２９９（ＨＣＤＲ３）、配列番号２４３（ＬＣＤＲ１）、配列番号２４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３０４（ＬＣＤＲ３）

から選択される３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を含む、単離された抗ＮＰＲ１抗体若しくは抗原結合フラグメント又は実施形態１～５、７～２０、２６

、２８、３０若しくは３２のいずれか１つの抗体若しくは抗原結合フラグメント。
【０４０２】
実施形態３５．（ａ）（Ｉ）配列番号５２（ＨＣＤＲ１）、配列番号５３（ＨＣＤＲ２）、配列番号５４（ＨＣＤＲ３）、配列番号６５（ＬＣＤＲ１）、配列番号６６（ＬＣＤＲ２）及び配列番号６７（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号５５（ＨＣＤＲ１）、配列番号５３（ＨＣＤＲ２）、配列番号５４（ＨＣＤＲ３）、配列番号６５（ＬＣＤＲ１）、配列番号６６（ＬＣＤＲ２）及び配列番号６７（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号５６（ＨＣＤＲ１）、配列番号５７（ＨＣＤＲ２）、配列番号５４（ＨＣＤＲ３）、配列番号６８（ＬＣＤＲ１）、配列番号６９（ＬＣＤＲ２）及び配列番号７０（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号５８（ＨＣＤＲ１）、配列番号５９（ＨＣＤＲ２）、配列番号６０（ＨＣＤＲ３）、配列番号７１（ＬＣＤＲ１）、配列番号６９（ＬＣＤＲ２）及び配列番号６７（ＬＣＤＲ３）；
（ｂ）（Ｉ）配列番号７６（ＨＣＤＲ１）、配列番号７７（ＨＣＤＲ２）、配列番号７８（ＨＣＤＲ３）、配列番号８９（ＬＣＤＲ１）、配列番号９０（ＬＣＤＲ２）及び配列番号９１（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号７９（ＨＣＤＲ１）、配列番号７７（ＨＣＤＲ２）、配列番号７８（ＨＣＤＲ３）、配列番号８９（ＬＣＤＲ１）、配列番号９０（ＬＣＤＲ２）及び配列番号９１（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号８０（ＨＣＤＲ１）、配列番号８１（ＨＣＤＲ２）、配列番号７８（ＨＣＤＲ３）、配列番号９２（ＬＣＤＲ１）、配列番号９３（ＬＣＤＲ２）及び配列番号９４（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号８２（ＨＣＤＲ１）、配列番号８３（ＨＣＤＲ２）、配列番号８４（ＨＣＤＲ３）、配列番号９５（ＬＣＤＲ１）、配列番号９３（ＬＣＤＲ２）及び配列番号９１（ＬＣＤＲ３）；
（ｃ）（Ｉ）配列番号３１０（ＨＣＤＲ１）、配列番号３１１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３４８（ＨＣＤＲ３）、配列番号３２０（ＬＣＤＲ１）、配列番号３５４（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３６１（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号２２９（ＨＣＤＲ１）、配列番号３１１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３４８（ＨＣＤＲ３）、配列番号３２０（ＬＣＤＲ１）、配列番号３５４（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３６１（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号８０（ＨＣＤＲ１）、配列番号３１３（ＨＣＤＲ２）、配列番号３４８（ＨＣＤＲ３）、配列番号３２３（ＬＣＤＲ１）、配列番号３２４（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３６２（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号８２（ＨＣＤＲ１）、配列番号３１４（ＨＣＤＲ２）、配列番号３４９（ＨＣＤＲ３）、配列番号３２６（ＬＣＤＲ１）、配列番号３２４（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３６１（ＬＣＤＲ３）；
（ｄ）（Ｉ）配列番号２７０（ＨＣＤＲ１）、配列番号３８９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３１（ＨＣＤＲ３）、配列番号３３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号３３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３３９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号２７３（ＨＣＤＲ１）、配列番号３８９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３１（ＨＣＤＲ３）、配列番号３３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号３３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３３９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号３９０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３１（ＨＣＤＲ３）、配列番号３４０（ＬＣＤＲ１）、配列番号３４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３４２（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号２７５（ＨＣＤＲ１）、配列番号３９１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３２（ＨＣＤＲ３）、配列番号３４３（ＬＣＤＲ１）、配列番号３４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３３９（ＬＣＤＲ３）；
（ｅ）（Ｉ）配列番号４０７（ＨＣＤＲ１）、配列番号４０８（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３１（ＨＣＤＲ３）、配列番号３３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号３３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３３９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号４０９（ＨＣＤＲ１）、配列番号４０８（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３１（ＨＣＤＲ３）、配列番号３３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号３３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３３９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号４１０（ＨＣＤＲ１）、配列番号４１１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３１（ＨＣＤＲ３）、配列番号３４０（ＬＣＤＲ１）、配列番号３４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３４２（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号４１２（ＨＣＤＲ１）、配列番号４１３（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３２（ＨＣＤＲ３）、配列番号３４３（ＬＣＤＲ１）、配列番号３４

１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３３９（ＬＣＤＲ３）；
（ｆ）（Ｉ）配列番号３１０（ＨＣＤＲ１）、配列番号３１１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３１２（ＨＣＤＲ３）、配列番号３２０（ＬＣＤＲ１）、配列番号３２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３２２（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号２２９（ＨＣＤＲ１）、配列番号３１１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３１２（ＨＣＤＲ３）、配列番号３２０（ＬＣＤＲ１）、配列番号３２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３２２（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号８０（ＨＣＤＲ１）、配列番号３１３（ＨＣＤＲ２）、配列番号３１２（ＨＣＤＲ３）、配列番号３２３（ＬＣＤＲ１）、配列番号３２４（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３２５（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号８２（ＨＣＤＲ１）、配列番号３１４（ＨＣＤＲ２）、配列番号３１５（ＨＣＤＲ３）、配列番号３２６（ＬＣＤＲ１）、配列番号３２４（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３２２（ＬＣＤＲ３）；
（ｇ）（Ｉ）配列番号２７０（ＨＣＤＲ１）、配列番号２７１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３１（ＨＣＤＲ３）、配列番号３３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号３３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３３９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号２７３（ＨＣＤＲ１）、配列番号２７１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３１（ＨＣＤＲ３）、配列番号３３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号３３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３３９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号２７４（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３１（ＨＣＤＲ３）、配列番号３４０（ＬＣＤＲ１）、配列番号３４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３４２（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号２７５（ＨＣＤＲ１）、配列番号２７６（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３２（ＨＣＤＲ３）、配列番号３４３（ＬＣＤＲ１）、配列番号３４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３３９（ＬＣＤＲ３）；又は
（ｈ）（Ｉ）配列番号３１０（ＨＣＤＲ１）、配列番号３１１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３４８（ＨＣＤＲ３）、配列番号３２０（ＬＣＤＲ１）、配列番号３５４（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３５５（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号２２９（ＨＣＤＲ１）、配列番号３１１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３４８（ＨＣＤＲ３）、配列番号３２０（ＬＣＤＲ１）、配列番号３５４（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３５５（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号８０（ＨＣＤＲ１）、配列番号３１３（ＨＣＤＲ２）、配列番号３４８（ＨＣＤＲ３）、配列番号３２３（ＬＣＤＲ１）、配列番号３２４（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３５６（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号８２（ＨＣＤＲ１）、配列番号３１４（ＨＣＤＲ２）、配列番号３４９（ＨＣＤＲ３）、配列番号３２６（ＬＣＤＲ１）、配列番号３２４（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３５５（ＬＣＤＲ３）
から選択される３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を含む、単離された抗ＮＰＲ１抗体若しくは抗原結合フラグメント又は実施形態１、２、４、６、２１～２５、２７、２９、３１若しくは３３のいずれか１つの抗体若しくは抗原結合フラグメント。

【０４０３】

実施形態３６．（ａ）配列番号２０１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１３６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
（ｂ）配列番号１２２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１３６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
（ｃ）配列番号２０１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１２８のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
（ｄ）配列番号１２２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１２８のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
（ｅ）配列番号２０１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１４７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
（ｆ）配列番号１２２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１４７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
（ｇ）配列番号２０１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１７４のアミノ酸

配列を含む軽鎖可変領域；
（ｈ）配列番号１２２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１７４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
（ｉ）配列番号２０１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１８０のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
（ｊ）配列番号１２２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１８０のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
（ｋ）配列番号２０１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１８６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
（ｌ）配列番号１２２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１８６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
（ｍ）配列番号１０３のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号２４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
（ｎ）配列番号１１５のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号２４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
（ｏ）配列番号１２２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号４８のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
（ｐ）配列番号３７のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１２８のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
（ｑ）配列番号３７のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１３６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
（ｒ）配列番号３７のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１４７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
（ｓ）配列番号１５４のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号２４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
（ｔ）配列番号１６１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号２４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
（ｕ）配列番号１６８のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号２４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
（ｖ）配列番号３７のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１７４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
（ｗ）配列番号３７のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１８０のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
（ｘ）配列番号３７のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１８６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
（ｙ）配列番号１９３のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１３６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
（ｚ）配列番号１９３のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１７４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
（ａａ）配列番号１３のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号２４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
（ｂｂ）配列番号３７のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号４８のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
（ｃｃ）配列番号３７４のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号２４４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
（ｄｄ）配列番号３８５のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号２４４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
（ｅｅ）配列番号２３３のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号２４４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
（ｆｆ）配列番号２７８のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号２８７のアミノ

酸配列を含む軽鎖可変領域；又は
（ｇｇ）配列番号３００のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号３０６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域
を含む、単離された抗ＮＰＲ１抗体若しくは抗原結合フラグメント又は実施形態１～５、７～２０、２６、２８、３０、３２若しくは３４のいずれか１つの抗体若しくは抗原結合フラグメント。
【０４０４】
実施形態３７．（ａ）配列番号６１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号７２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
（ｂ）配列番号８５のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号９６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
（ｃ）配列番号３５０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号３６３のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
（ｄ）配列番号３９２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号３４４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
（ｅ）配列番号４１４のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号３４４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
（ｆ）配列番号３１６のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号３２７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
（ｇ）配列番号３３３のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号３４４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；又は
（ｈ）配列番号３５０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号３５７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域
を含む、単離された抗ＮＰＲ１抗体若しくは抗原結合フラグメント又は実施形態１、２、４、６、２１～２５、２７、２９、３１、３３若しくは３５のいずれか１つの抗体若しくは抗原結合フラグメント。
【０４０５】
実施形態３８．（ａ）配列番号２０３のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１３８のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｂ）配列番号２０８のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１３８のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｃ）配列番号２０３のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｄ）配列番号２０８のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｅ）配列番号２０３のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１４９のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｆ）配列番号２０８のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１４９のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｇ）配列番号２０３のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１７６のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｈ）配列番号２０８のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１７６のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｉ）配列番号２０３のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１８２のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｊ）配列番号２０８のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１８２のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｋ）配列番号２０３のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１８８のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｌ）配列番号２０８のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１８８のアミノ酸配列を含

む軽鎖；
（ｍ）配列番号１０５のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号２６のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｎ）配列番号１０８のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号２６のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｏ）配列番号１１７のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号２６のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｐ）配列番号１２４のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号５０のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｑ）配列番号３９のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｒ）配列番号３９のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１３８のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｓ）配列番号１４１のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１３８のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｔ）配列番号３９のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１４９のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｕ）配列番号１５６のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号２６のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｖ）配列番号１５９のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号２６のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｗ）配列番号１６３のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号２６のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｘ）配列番号１７０のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号２６のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｙ）配列番号３９のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１７６のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｚ）配列番号３９のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１８２のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ａａ）配列番号３９のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１８８のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｂｂ）配列番号１９５のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１３８のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｃｃ）配列番号１９５のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１７６のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｄｄ）配列番号１５のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号２６のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｅｅ）配列番号３９のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号５０のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｆｆ）配列番号３７６のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号２４６のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｇｇ）配列番号３８７のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号２４６のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｈｈ）配列番号２３５のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号２４６のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｉｉ）配列番号２８０のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号２８９のアミノ酸配列を含む軽鎖；又は
（ｊｊ）配列番号３０２のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号３０８のアミノ酸配列を含む軽鎖
を含む、単離された抗ＮＰＲ１抗体若しくは抗原結合フラグメント又は実施形態１～５、

７～２０、２６、２８、３０、３２、３４若しくは３６のいずれか１つの抗体若しくは抗原結合フラグメント。

【０４０６】

実施形態３９．（ａ）配列番号６３のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号７４のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｂ）配列番号８７のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号９８のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｃ）配列番号３５２のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号３６５のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｄ）配列番号３９４のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号３４６のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｅ）配列番号４１６のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号３４６のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｆ）配列番号３１８のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号３２９のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｇ）配列番号３３５のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号３４６のアミノ酸配列を含む軽鎖；又は
（ｈ）配列番号３５２のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号３５９のアミノ酸配列を含む軽鎖
を含む、単離された抗ＮＰＲ１抗体若しくは抗原結合フラグメント又は実施形態１、２、４、６、２１～２５、２７、２９、３１、３３、３５若しくは３７のいずれか１つの抗体若しくは抗原結合フラグメント。

【０４０７】

実施形態４０．Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$、Ｆｖ、単一ドメイン抗体（ｄＡｂ）及び一本鎖可変フラグメント（ｓｃＦｖ）からなる群から選択される抗原結合フラグメントであり、任意選択により、抗原結合フラグメントは、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆｖ、単一ドメイン抗体（ｄＡｂ）及び一本鎖可変フラグメント（ｓｃＦｖ）からなる群から選択される、実施形態１～３９のいずれか１つの抗体又は抗原結合フラグメント。

【０４０８】

実施形態４１．モノクローナルである、実施形態１～４０のいずれか１つの抗体又は抗原結合フラグメント。

【０４０９】

実施形態４２．完全ヒトである、実施形態１～４１のいずれか１つの抗体又は抗原結合フラグメント。

【０４１０】

実施形態４３．ＩｇＧ抗体であり、任意選択により、ＩｇＧ１抗体である、実施形態１～４２のいずれか１つの抗体又は抗原結合フラグメント。

【０４１１】

実施形態４４．カッパ軽鎖を有するＩｇＧ１抗体である、実施形態１～４３のいずれか１つの抗体又は抗原結合フラグメント。

【０４１２】

実施形態４５．ＩｇＧ１アイソタイプの完全ヒト抗体であり、且つカッパ軽鎖を有する、実施形態１～４４のいずれか１つの抗体又は抗原結合フラグメント。

【０４１３】

実施形態４６．本明細書に記載されるとおりの改変をさらに有し、例えばＫａｂａｔのＥＵインデックスに従ってＦｃ領域中に変異をさらに有し、変異は、少なくともＤ２６５Ａ及びＰ３２９Ａを含むか；又は変異は、少なくともＬ２３４Ａ及びＬ２３５Ａを含む、実施形態１～４５のいずれか１つの抗体又は抗原結合フラグメント。

【０４１４】

実施形態４７．ａ）モノクローナル；及び／若しくはｂ）完全ヒト；及び／若しくはｃ

）ＩｇＧ抗体、任意選択によりＩｇＧ１抗体であり；且つ／又はｄ）カッパ軽鎖を有し；且つ／又はｅ）ＫａｂａｔのＥＵインデックスに従うＦｃ領域中に変異を有し、任意選択により、変異は、少なくともＤ２６５Ａ及びＰ３２９Ａを含み；且つ／又はｆ）ＫａｂａｔのＥＵインデックスに従ってＦｃ領域中に変異を有し、任意選択により、変異は、少なくともＬ２３４Ａ及びＬ２３５Ａを含む、実施形態１～４０のいずれか１つの抗体又は抗原結合フラグメント。

【０４１５】

実施形態４８．治療用である、実施形態１～４７のいずれか１つの抗体又は抗原結合フラグメント。

【０４１６】

実施形態４９．実施形態１～４８のいずれか１つの抗体又は抗原結合フラグメントと同じヒトＮＰＲ１上のエピトープに結合する、単離された抗体又は抗原結合フラグメント。

【０４１７】

実施形態５０．実施形態１～４９のいずれか１つの抗体又は抗原結合フラグメントとヒトＮＰＲ１に対する結合について競合する、単離された抗体又は抗原結合フラグメント。

【０４１８】

実施形態５１．実施形態１～５０のいずれか１つの抗体又は抗原結合フラグメントのアミノ酸配列をコードする単離された核酸。

【０４１９】

実施形態５２．実施形態５１の単離された核酸を含むベクター。

【０４２０】

実施形態５３．実施形態５１の単離された核酸又は実施形態５２のベクターを含む宿主細胞。

【０４２１】

実施形態５４．実施形態１～５０のいずれか１つの抗体又は抗原結合フラグメントを作製する方法であって、抗体又は抗原結合フラグメントを作製するのに好適な条件下において、実施形態５３の宿主細胞を培養することを含む方法。

【０４２２】

実施形態５５．抗体又は抗原結合フラグメントの精製をさらに含む、実施形態５４の方法。

【０４２３】

実施形態５６．実施形態５５の方法によって作製される精製された抗体又は抗原結合フラグメントと、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物。

【０４２４】

実施形態５７．実施形態１～５０のいずれか１つの抗体又は抗原結合フラグメントと、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物。

【０４２５】

実施形態５８．組成物は、追加の治療剤をさらに含む、実施形態５６若しくは５７の医薬組成物又は実施形態１～５０のいずれか１つの抗体若しくは抗原結合フラグメントを含む組み合わせ。

【０４２６】

実施形態５９．追加の治療剤は、ＡＣＥ（アンジオテンシン変換酵素）阻害剤、アンジオテンシン受容体遮断薬（ＡＲＢ）、ネプリライシン阻害剤、ベータ遮断薬、利尿剤、カルシウムチャネル遮断薬、強心配糖体、ナトリウム・グルコース共輸送体２阻害剤（ＳＧＬＴ２ｉ）及びその組み合わせから選択される、実施形態５８の医薬組成物又は組み合わせ。

【０４２７】

実施形態６０．追加の治療剤は、エナラプリル、ベナゼプリル、カプトプリル、ホシノプリル、リシノプリル、モエキシプリル、ペリンドプリル、キナプリル、ラミプリル、トランドラプリル、バルサルタン、アジルサルタン、カンデサルタン、エプロサルタン、イ

ルベサルタン、ロサルタン、オルメサルタン、テルミサルタン、サクビトリル、ビソプロロール、カルベジロール、プロパノロール、メトプロロール、酒石酸メトプロロール、コハク酸メトプロロール、チアジド利尿剤、ループ利尿剤、カリウム保持性利尿剤、アムロジピン、クレビジピン、ジルチアゼム、フェロジピン、イスラジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニソルジピン、ベラパミル、ジギタリス配糖体、カナグリフロジン、ダパグリフロジン、エンパグリフロジン、エルツグリフロジン及びその組み合わせから選択される、実施形態５８又は実施形態５９の医薬組成物又は組み合わせ。

【０４２８】

実施形態６１．追加の治療剤は、クロロチアジド、クロルタリドン、ヒドロクロロチアジド、インダパミド、メトラゾン、ブメタニド、エタクリン酸、フロセミド、トルセミド、アミロライド、エプレレノン、スピロノラクトン、トリアムテレン、ジゴキシン及びその組み合わせから選択される、実施形態５９の医薬組成物又は組み合わせ。

【０４２９】

実施形態６２．追加の治療剤は、アンジオテンシン受容体－ネプリライシン阻害剤（ＡＲＮｉ）である、実施形態５８～６１のいずれか１つの医薬組成物又は組み合わせ。

【０４３０】

実施形態６３．追加の治療剤は、コルチコステロイド、ロイコトリエン修飾薬、気管支拡張薬及びその組み合わせから選択される、実施形態５８の医薬組成物又は組み合わせ。

【０４３１】

実施形態６４．追加の治療剤は、フルチカゾン、ブデソニド、モメタゾン、ベクロメタゾン、シクレソニド、フロ酸フルチカゾン、プレドニゾン、メチルプレドニゾロン、モンテルカスト、ザフィルルカスト、ジロートン、長時間作用型ベータアゴニスト、短時間作用型ベータアゴニスト、テオフィリン及びイプラトロピウム並びにその組み合わせから選択される、実施形態６３の医薬組成物又は組み合わせ。

【０４３２】

実施形態６５．追加の治療剤は、サルメテロール、ホルモテロール、アルブテロール及びレブアルブテロール並びにその組み合わせから選択される、実施形態６３又は実施形態６４の医薬組成物又は組み合わせ。

【０４３３】

実施形態６６．追加の治療剤は、ベーター－アドレナリン受容体アンタゴニスト、炭酸脱水酵素阻害剤、アルファ２－アドレナリン受容体アゴニスト、副交感神経刺激薬、プロスタグランジン類似体、ｒｈｏキナーゼ阻害剤及びその組み合わせ並びにその組み合わせから選択される、実施形態５８の医薬組成物又は組み合わせ。

【０４３４】

実施形態６７．追加の治療剤は、チモロール、レボブノロール、メチプラノロール、カルテオロール、ベタキソロール、アセタゾラミド、ドルゾラミド、ブリンゾラミド、メタゾラミド、ブリモニジン、アプラクロニジン、コリン作用薬、ラタノプロスト、ラタノプロステンブノド、トラボプロスト、ビマトプロスト、タフルプロスト、ネタルスジル及びリパスジル並びにその組み合わせから選択される、実施形態６６の医薬組成物又は組み合わせ。

【０４３５】

実施形態６８．追加の治療剤は、ＡＣＥ（アンジオテンシン変換酵素）阻害剤、アンジオテンシン受容体遮断薬（ＡＲＢ）、ネプリライシン阻害剤、ベータ遮断薬、利尿剤、カルシウムチャネル遮断薬、強心配糖体、ナトリウム・グルコース共輸送体２阻害剤（ＳＧＬＴ２ｉ）、アンジオテンシン受容体－ネプリライシン阻害剤（ＡＲＮｉ）、コルチコステロイド、ロイコトリエン修飾薬、気管支拡張薬、ベーター－アドレナリン受容体アンタゴニスト、炭酸脱水酵素阻害剤、アルファ２－アドレナリン受容体アゴニスト、副交感神経刺激薬、プロスタグランジン類似体、ｒｈｏキナーゼ阻害剤及びその組み合わせから選択される、実施形態５８の医薬組成物。

【０４３６】

実施形態６９．追加の治療剤は、エナラプリル、ベナゼプリル、カプトプリル、ホシノプリル、リシノプリル、モエキシプリル、ペリンドプリル、キナプリル、ラミプリル、トランドラプリル、バルサルタン、アジルサルタン、カンデサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、オルメサルタン、テルミサルタン、サクビトリル、ビソプロロール、カルベジロール、プロパノロール、メトプロロール、酒石酸メトプロロール、コハク酸メトプロロール、チアジド利尿剤、ループ利尿剤、カリウム保持性利尿剤、アムロジピン、クレビジピン、ジルチアゼム、フェロジピン、イスラジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニソルジピン、ベラパミル、ジギタリス配糖体、カナグリフロジン、ダパグリフロジン、エンパグリフロジン、エルツグリフロジン、クロロチアジド、クロルタリドン、ヒドロクロロチアジド、インダパミド、メトラゾン、ブメタニド、エタクリン酸、フロセミド、トルセミド、アミロライド、エプレレノン、スピロノラクトン、トリアムテレン、ジゴキシン、フルチカゾン、ブデソニド、モメタゾン、ベクロメタゾン、シクレソニド、フロ酸フルチカゾン、プレドニゾン、メチルプレドニゾロン、モンテルカスト、ザフィルルカスト、ジロートン、長時間作用型ベータアゴニスト、短時間作用型ベータアゴニスト、テオフィリン、イプラトロピウム、サルメテロール、ホルモテロール、アルブテロール及びレブアルブテロール、チモロール、レボブノロール、メチプラノロール、カルテオロール、ベタキソロール、アセタゾラミド、ドルゾラミド、ブリンゾラミド、メタゾラミド、ブリモニジン、アプラクロニジン、コリン作用薬、ラタノプロスト、ラタノプロステンブノド、トラボプロスト、ビマトプロスト、タフルプロスト、ネタルスジル及びリパスジル並びにその組み合わせから選択される、実施形態６８の医薬組成物。

【０４３７】

実施形態７０．（ｉ）療法における、（ｉｉ）医薬としての、又は（ｉｉｉ）疾患の治療のための医薬の製造における使用のための、実施形態１～５０のいずれかの抗体若しくは抗原結合フラグメント、実施形態５１の単離された核酸、実施形態５２のベクター、実施形態５３の宿主細胞又は実施形態５６～６９のいずれかの医薬組成物。

【０４３８】

実施形態７１．ナトリウム利尿ペプチド受容体活性と関連する障害又は疾患の治療であって、そのような治療を必要とする対象における治療のための医薬の製造のための、実施形態１～５０のいずれかの抗体若しくは抗原結合フラグメント、実施形態５１の単離された核酸、実施形態５２のベクター、実施形態５３の宿主細胞又は実施形態５６～６９のいずれかの医薬組成物の使用。

【０４３９】

実施形態７２．心血管障害の治療であって、そのような治療を必要とする対象における治療のための医薬の製造のための、実施形態１～５０のいずれか１つの抗体若しくは抗原結合フラグメント、実施形態５１の単離された核酸、実施形態５２のベクター、実施形態５３の宿主細胞又は実施形態５６～６９のいずれかの医薬組成物の使用。

【０４４０】

実施形態７３．心血管障害は、高血圧、末梢血管疾患、心不全、冠動脈疾患（ＣＡＤ）、虚血性心疾患（ＩＨＤ）、僧帽弁狭窄症及び僧帽弁逆流症、狭心症、肥大型心筋症、糖尿病性心筋症、上室性不整脈及び心室性不整脈、不整脈、心房細動（ＡＦ）、心房細動の新規発現、再発性心房細動、心筋線維化、心房粗動、有害な血管リモデリング、粥腫安定化並びに心筋梗塞（ＭＩ）から選択される、実施形態７２の使用。

【０４４１】

実施形態７４．心不全、肥大型心筋症（ＨＣＭ）、高血圧、子癇前症、喘息、緑内障及び／又はサイトカイン放出症候群の治療であって、そのような治療を必要とする対象における治療のための医薬の製造のための、実施形態１～５０のいずれか１つの抗体若しくは抗原結合フラグメント、実施形態５１の単離された核酸、実施形態５２のベクター、実施形態５３の宿主細胞又は実施形態５６～６９のいずれかの医薬組成物の使用。

【０４４２】

実施形態７５．対象は、心不全を有し、心不全は、駆出率が低下した心不全（ＨＦｒＥ

Ｆ）、駆出率が保たれた心不全（ＨＦｐＥＦ）、急性心筋梗塞後の心不全又は急性非代償性心不全から選択される、実施形態７３又は実施形態７４の使用。

【０４４３】

実施形態７６．対象は、肥大型心筋症を有し、肥大型心筋症は、心室肥大である、実施形態７３又は実施形態７４の使用。

【０４４４】

実施形態７７．対象は、高血圧を有し、高血圧は、抵抗性高血圧、高血圧性心疾患、肺高血圧症、肺動脈性肺高血圧症、孤立性収縮期高血圧、抵抗性高血圧及び肺動脈性肺高血圧症から選択される、実施形態７３又は実施形態７４の使用。

【０４４５】

実施形態７８．対象は、高血圧を有し、高血圧は、抵抗性高血圧又は高血圧性心疾患から選択される、実施形態７３、７４又は７７のいずれか１つの使用。

【０４４６】

実施形態７９．腎障害の治療であって、そのような治療を必要とする対象における治療のための医薬の製造のための、実施形態１～５０のいずれか１つの抗体若しくは抗原結合フラグメント、実施形態５１の単離された核酸、実施形態５２のベクター、実施形態５３の宿主細胞又は実施形態５６～６９のいずれかの医薬組成物の使用。

【０４４７】

実施形態８０．腎障害は、糖尿病性腎機能不全、非糖尿病性腎機能不全、腎不全、糖尿病性腎症、非糖尿病性腎症、急性腎損傷、造影剤腎症、ネフローゼ症候群、糸球体腎炎、強皮症、糸球体硬化症、原発性腎疾患の蛋白尿症、腎血管性高血圧、糖尿病性網膜症及び末期腎疾患（ＥＳＲＤ）、内皮細胞機能不全、拡張機能障害、腎線維症及び多発性嚢胞腎（ＰＫＤ）から選択される、実施形態７９の使用。

【０４４８】

実施形態８１．ナトリウム利尿ペプチド受容体活性と関連する障害又は疾患の治療であって、そのような治療を必要とする対象における治療での使用のための、実施形態１～５０のいずれかの抗体若しくは抗原結合フラグメント、実施形態５１の単離された核酸、実施形態５２のベクター、実施形態５３の宿主細胞又は実施形態５６～６９のいずれかの医薬組成物若しくは組み合わせ。

【０４４９】

実施形態８２．心血管障害の治療であって、そのような治療を必要とする対象における治療での使用のための、実施形態１～５０のいずれか１つの抗体若しくは抗原結合フラグメント、実施形態５１の単離された核酸、実施形態５２のベクター、実施形態５３の宿主細胞又は実施形態５６～６９のいずれかの医薬組成物若しくは組み合わせ。

【０４５０】

実施形態８３．心血管障害は、高血圧、末梢血管疾患、心不全、冠動脈疾患（ＣＡＤ）、虚血性心疾患（ＩＨＤ）、僧帽弁狭窄症及び僧帽弁逆流症、狭心症、肥大型心筋症、糖尿病性心筋症、上室性不整脈及び心室性不整脈、不整脈、心房細動（ＡＦ）、心房細動の新規発現、再発性心房細動、心筋線維化、心房粗動、有害な血管リモデリング、粥腫安定化並びに心筋梗塞（ＭＩ）から選択される、実施形態８２の抗体若しくは抗原結合フラグメント、単離された核酸、ベクター、宿主細胞、医薬組成物又は組み合わせ。

【０４５１】

実施形態８４．心不全、肥大型心筋症（ＨＣＭ）、高血圧、子癇前症、喘息、緑内障及び／又はサイトカイン放出症候群の治療であって、そのような治療を必要とする対象における治療での使用のための、実施形態１～５０のいずれか１つの抗体若しくは抗原結合フラグメント、実施形態５１の単離された核酸、実施形態５２のベクター、実施形態５３の宿主細胞又は実施形態５６～６９のいずれかの医薬組成物若しくは組み合わせ。

【０４５２】

実施形態８５．対象は、心不全を有し、心不全は、駆出率が低下した心不全（ＨＦｒＥＦ）、駆出率が保たれた心不全（ＨＦｐＥＦ）、急性心筋梗塞後の心不全又は急性非代償

性心不全から選択される、実施形態８３又は実施形態８４の抗体若しくは抗原結合フラグメント、単離された核酸、ベクター、宿主細胞、医薬組成物又は組み合わせ。

【０４５３】

実施形態８６．対象は、肥大型心筋症を有し、肥大型心筋症は、心室肥大である、実施形態８３又は実施形態８４の抗体若しくは抗原結合フラグメント、単離された核酸、ベクター、宿主細胞、医薬組成物又は組み合わせ。

【０４５４】

実施形態８７．対象は、高血圧を有し、高血圧は、抵抗性高血圧、高血圧性心疾患、肺高血圧症、肺動脈性肺高血圧症、孤立性収縮期高血圧、抵抗性高血圧及び肺動脈性肺高血圧症から選択される、実施形態８３又は実施形態８４の抗体若しくは抗原結合フラグメント、単離された核酸、ベクター、宿主細胞、医薬組成物又は組み合わせ。

【０４５５】

実施形態８８．対象は、高血圧を有し、高血圧は、抵抗性高血圧又は高血圧性心疾患から選択される、実施形態８３、８４又は８７の抗体若しくは抗原結合フラグメント、単離された核酸、ベクター、宿主細胞、医薬組成物又は組み合わせ。

【０４５６】

実施形態８９．腎障害の治療であって、そのような治療を必要とする対象における治療での使用のための、実施形態１～５０のいずれか１つの抗体若しくは抗原結合フラグメント、実施形態５１の単離された核酸、実施形態５２のベクター、実施形態５３の宿主細胞又は実施形態５６～６９のいずれかの医薬組成物若しくは組み合わせ。

【０４５７】

実施形態９０．腎障害は、糖尿病性腎機能不全、非糖尿病性腎機能不全、腎不全、糖尿病性腎症、非糖尿病性腎症、急性腎損傷、造影剤腎症、ネフローゼ症候群、糸球体腎炎、強皮症、糸球体硬化症、原発性腎疾患の蛋白尿症、腎血管性高血圧、糖尿病性網膜症及び末期腎疾患（ＥＳＲＤ）、内皮細胞機能不全、拡張機能障害、腎線維症及び多発性嚢胞腎（ＰＫＤ）から選択される、実施形態８９の抗体若しくは抗原結合フラグメント、単離された核酸、ベクター、宿主細胞、医薬組成物又は組み合わせ。

【実施例】

【０４５８】

以下の実施例は、本開示の例示的な実施形態を提供する。当業者は、本開示の趣旨又は範囲を変更することなく実施され得る多数の変更形態及び変形形態を認識するであろう。そのような変更形態及び変形形態は、本開示の範囲内に包含される。提供される実施例は、決して本開示を限定しない。

【０４５９】

本開示は、ＮＰＲ１に特異的に結合し且つ活性化する抗ＮＰＲ１抗体、例えば、（ｉ）ＮＰＲ１に結合し；且つ（ｉｉ）ＡＮＰの非存在下でＮＰＲ１を活性化する抗体及び抗原結合フラグメントを提供する。ＮＰＲ１に特異的に結合し且つ活性化する抗体は、異なる可能な作用機序を有し得る：（１）抗体は、受容体を活性化するＮＰＲ１単量体内の立体構造変化を誘導するか；（２）抗体は、天然のリガンドのＡＮＰの構造及び機能を直接的に模倣し且つＮＰＲ１のＡＮＰ結合ポケットにおける結合によって受容体を活性化するか；又は（３）ｈＮＰＲ１及びＡＮＰの予め形成された機能的に活性な複合体（ＮＰＲ１－ＡＮＰ複合体）を安定化する。

【０４６０】

実施例１：ＨｕＣＡＬ（登録商標）ファージライブラリーパニング及びスクリーニング

記載される異なる作用機序を包含するＮＰＲ１特異的抗体の選択のために、１３種の異なるパニング戦略が適用された（表５を参照されたい）。１０種の戦力が、タンパク質に対して排他的に実施された（戦略１～６及び１０～１３）。加えて、３種の異なる細胞パニングが実施された（戦略７～９）。全体として、４種のパニング戦略（戦略３及び１１～１３）は、ＡＮＰ競合的抗体の濃縮を目的とした（ＡＮＰによる溶出、ＮＰＲ１－ＡＮＰ複合体に対するファージの事前の吸着及びマウス抗ＡＮＰ抗体に対する抗イディオタイ

プパニング）。

【０４６１】

【表７０】

表 5. HuCAL®パニング戦略の概要

戦略	第 1 のラウンド	第 2 のラウンド	第 3 のラウンド	補足説明
1	hNPR1 溶液	hNPR1 溶液	hNPR1 溶液	ヒト抗原のみによる溶液パニング
2	hNPR1 捕捉	hNPR1 捕捉	hNPR1 捕捉	ヒト抗原のみによる Fc 捕捉パニング
3	hNPR1 溶液	hNPR1 溶液 +ANP 溶出	hNPR1 溶液 +ANP 溶出	ANP 競合物の濃縮を目的とした溶液パニング
4	hNPR1 溶液	hNPR1 溶液 +pH 5.8 溶出	hNPR1 溶液 +pH 5.8 溶出	pH 依存的結合物の濃縮を目的とした溶液パニング
5	hNPR1 溶液	rNPR1 捕捉	hNPR1 溶液	ラット交差反応性を目的とした溶液/Fc 捕捉パニング
6	rNPR1 捕捉	hNPR1 捕捉	rNPR1 捕捉	ラット交差反応性を目的とした Fc 捕捉パニング
7	hNPR1 捕捉	CHO-K1 NPR1 細胞	rNPR1 捕捉	ラット交差反応性を目的とした Fc 捕捉/細胞パニング
8	hNPR1 溶液	CHO-K1 NPR1 細胞	hNPR1 溶液	ヒト抗原のみによる溶液/細胞パニング
9	CHO-K1 NPR1 細胞	hNPR1 溶液	CHO-K1 NPR1 細胞	ヒト抗原のみによる溶液/細胞パニング
10	hNPR1-ANP 複合体溶液	rNPR1-ANP 複合体捕捉	hNPR1-ANP 複合体溶液	NPR-ANP 複合体安定剤の濃縮及びラット交差反応性を目的とした溶液パニング
11	NPR1-ANP 複合体上での事前の吸着、溶液中に依然としてある未結合ファージの保存、ANP 及び捕捉 NPR1/ファージ複合体を含まない溶液中での hNPR1 に対する結合	NPR1-ANP 複合体上での事前の吸着、溶液中に依然としてある未結合ファージの保存、ANP 及び捕捉 NPR1/ファージ複合体を含まない溶液中での hNPR1 に対する結合	NPR1-ANP 複合体上での事前の吸着、溶液中に依然としてある未結合ファージの保存、ANP 及び捕捉 NPR1/ファージ複合体を含まない溶液中での hNPR1 に対する結合	ANP 競合物の濃縮を目的とした溶液パニング
12	マウス抗 ANP-mAb 捕捉	hNPR1 溶液	マウス抗 ANP-mAb 捕捉	抗 ANP mAb による Fc 捕捉/細胞パニング
13	2 つの mAb 捕捉のマウス抗 ANP 混合物	2 つの mAb のマウス抗 ANP 混合物捕捉 +ANP 溶出	2 つの mAb のマウス抗 ANP 混合物捕捉 +ANP 溶出	ANP 競合物の濃縮を目的とした抗 ANP mAb よる Fc 捕捉パニング

【０４６２】

Ｆｃ捕捉パニングのために、ＮＰＲ１－ｈＦｃを、適切な捕捉抗体（ヤギ又はマウス抗ヒトＦｃ抗体）を介して９６ウェルプレート上に固定化した。抗原を、９６ウェルプレートの適切な数のウェル中で固定化し、続いてウェルを、ファージ抗体の添加の前にブロッキングした。ウェルの調製と並行して、ファージ抗体をブロッキングした。ファージのブロッキングの間、追加のブロッキング試薬をブロッキング試薬に加えて、ｈＦｃ－タグ又は捕捉抗体（ヤギ又はマウスγグロブリン）に対する抗体の選択を回避した。ブロッキング手順の後、ヒトγグロブリン及び対応標的ｈＮＰＲ３－ｈＦｃに対する２つの事前吸着工程を実施して、Ｆｃ－タグ又は対応標的に対する抗体の選択を回避した。事前ブロッキ

ング及び事前吸着ファージの混合物を、固定化ＮＰＲ１－ｈＦｃとともに各ウェルに加え、ファージ－抗体を抗原に結合させた。集中的な洗浄により、非特異的に結合したファージを確実に除去した後、特異的に結合したファージの溶出を行った。固相パニングの第２及び第３のラウンドは、第１のパニングラウンドのプロトコルに従って実施された。抗原の量を減少させ、ストリンジェンシーが増大した洗浄条件が適用された。

【０４６３】

溶液パニングのために、ＮＰＲ１をビオチン化し、ＡＮＰ結合のためのビオチン化ＮＰＲ１の保持された活性を確認した。溶液パニングの間、Ｆａｂディスプレイファージ及びビオチン化ＮＰＲ１－ｈＦｃを溶液中でインキュベートし、ファージによる抗原の接触性を促進した。適切な量のストレプトアビジンビーズをブロッキングし、並行して、適切な量のファージ－抗体をブロッキングした。ファージのブロッキングの間、ヒトγグロブリン、対応標的ｈＮＰＲ３－ｈＦｃ及びＦｌａｇ－ＴＥＶリンカーペプチドを、ブロッキング緩衝液に加えて、ｈＦｃ－タグ、対応標的又はリンカーペプチドに対する抗体の選択を回避した。ストレプトアビジン－、ビオチン－又はビーズ結合ファージの除去のために、ブロッキングされたファージ粒子の事前吸着工程を、結合されビオチン化された不適切な抗原を伴って及び伴わずにブロッキングされたストレプトアビジンビーズを使用して実施した。その後、ビオチン化ＮＰＲ１－ｈＦｃ／ＮＰＲ１－ｈＦｃ－ＡＮＰ複合体を、事前吸着され且つブロッキングされたファージ粒子に加え、ファージ－抗体を溶液中で抗原に結合させた。ＮＰＲ１のＡＮＰ結合部位（ＡＮＰ競合的抗体）に結合する抗体ファージの濃縮のために、事前に形成されたＮＰＲ１－ＡＮＰ複合体を、ファージブロッキング溶液に加えるか又はＡＮＰペプチドを結合ファージの溶出のために使用した。それにより、ＡＮＰペプチドを、ＮＰＲ１抗原又はＮＰＲ１発現細胞に対して少なくとも２５０倍過剰なモル濃度で使用した。ファージ－抗原複合体を、ブロッキングされたストレプトアビジンビーズを使用して捕捉し、ストレプトアビジンビーズに結合したファージ粒子を、磁気分離器で回収した。非特異的に結合したファージを、複数回の洗浄工程によって洗い流した。特異的に結合したファージを、ストレプトアビジンビーズから溶出した。溶出液を、ファージ感染のためにＥ．コリ（Ｅ．ｃｏｌｉ）培養物に移した。ビーズ系溶液パニングの第２及び第３のラウンドは、第１のパニングラウンドのプロトコルに従って実施された。抗原の量を減少させ、ストリンジェンシーが増大した洗浄条件が適用された。

【０４６４】

全細胞パニングのために、適切な量のファージ－抗体をブロッキングした。ファージのブロッキングの間、対応標的ｈＮＰＲ３－ｈＦｃを、ブロッキング緩衝液に加えて、対応標的に対する抗体の選択を回避した。並行して、ファージプール毎にＮＰＲ１を発現する適切な量の標的細胞及び抗原の発現を伴わない適切な量の吸着細胞（親細胞）をブロッキングした。ブロッキングされた標的細胞を遠心沈殿させ、事前にブロッキングされたファージ粒子中で再懸濁し、ファージ－抗体を、細胞上に提示されたＮＰＲ１に結合させた。ファージ－細胞複合体を複数回洗浄した。ＮＰＲ１のＡＮＰ結合部位（ＡＮＰ競合的抗体）に結合する抗体ファージの濃縮のために、事前に形成されたＮＰＲ１－ＡＮＰ複合体を、ファージブロッキング溶液に加えるか又はＡＮＰペプチドを結合ファージの溶出のために使用した。それにより、ＡＮＰペプチドを、ＮＰＲ１抗原又はＮＰＲ１発現細胞に対して少なくとも２５０倍過剰なモル濃度で使用した。特異的に結合したファージを、標的細胞から溶出した。遠心分離の後、上清（溶出液）を、標的抗原（吸着後）以外の細胞表面分子に結合するファージの除去のために吸着細胞に適用した。最終上清を、ファージ感染のためにＥ．コリ（Ｅ．ｃｏｌｉ）培養物に移した。全細胞パニングの第２及び第３ラウンドは、第１のパニングラウンドのプロトコルに従って実施された。ストリンジェンシーが増大した洗浄条件が適用された。

【０４６５】

続いて、パニングラウンドの出力を細菌発現ベクターにサブクローニングし、溶菌液（ＢＥＬ）を一次及び二次スクリーニングのために使用した。出力を、一次スクリーニング（ＥＬＩＳＡに基づく）の間にヒト及びラットＮＰＲ１に対する結合について分析した。

ヒトＮＰＲ３に結合するクローンを選択しなかった。二次スクリーニングは、ＣＨＯ－Ｋ１細胞を発現するｈＮＰＲ１に対して実施された。ＡＮＰ競合及び単にＡＮＰの存在下での結合に関するさらなるスクリーニングが実施された。およそ１７００個のクローンがスクリーニング選択判定基準を満たし、７６０個のクローンが配列決定のために選択された。７６０個のクローンの配列決定により、２１０個のＨＣＤＲ３の固有のヒットがもたらされ、その結合特性は表６において要約される。これらのクローンの中で、７２個が、著しいＡＮＰ競合を示した一方、７個のクローンはＡＮＰの存在下のみで結合した。

【０４６６】

【表７１】

表 6. 210 個の HCDR3 の固有のヒットの結合特性 (HuCAL®)

HCDR3 の固有の候補の数			結合対象		
			hNPR1	rNPR1	hNPR1 発現細胞
210 個のうちの 7 個のクローンのみが ANP の存在下で結合する	47 個ヒト/ラット交差反応性	28 個ヒト/ラット交差反応性細胞結合物	あり	あり	あり
		19 個ヒト/ラット交差反応性 (細胞に結合しない)	あり	あり	なし
	156 個ヒト特異的	53 個ヒト特異的細胞結合物	あり	なし	あり
		103 個ヒト特異的 (細胞に結合しない)	あり	なし	なし

【０４６７】

実施例２：抗体の再フォーマット、発現及び精製

結合の確認の後、２１０個のＨＣＤＲ３の固有のクローンのＶＨ及びＶＬドメインを、ヒトＩｇＧ定常領域を有するベクターにサブクローニングした。２１０個のクローンのうちの１８０個が、発現について選択され、１８０個のうちの１６６個が、生産品質管理を通過した。それらは、適切な細胞株への結合及び機能活性に関して特徴付けられた。次に、１６６個の候補のうちの４０個が探索規模の生産のために選択され、これらの候補の３１個が、適切な抗原及び細胞株に対する結合、ＡＮＰ競合並びに細胞ベースのｃＧＭＰ産生アッセイにおける機能性に関して下で示されるとおりに詳細に特徴付けられた。

【０４６８】

ＩｇＧ候補の生産のために、真核生物のＨＫＢ１１細胞は、ＩｇＧの重鎖及び軽鎖の両方をコードする哺乳動物発現ベクターＤＮＡでトランスフェクトされた。細胞培養物の上清を、適切な時間で回収し、プロテインＡ親和性クロマトグラフィーにかけた。必要であれば、第２の精製工程を実施して、凝集物を除去した。緩衝液交換を、１×ダルベッコＰＢＳ（ｐＨ７．２）に対して実施し、試料を滅菌濾過した（０．２μｍ孔径）。

【０４６９】

実施例３：抗原結合、ＡＮＰ競合及び細胞性ｃＧＭＰ産生－ＨｕＣＡＬ（登録商標）候補

探索規模の生産品質管理を通過した３１個のＩｇＧを、以下の抗原に対する結合についてＥＬＩＳＡで試験した：ヒトＮＰＲ１、構成的に活性なヒトＮＰＲ１変異体（Ｗ７４Ｒ）、ラットＮＰＲ１及びヒトＮＰＲ３（対応標的）。クローンは、ＡＮＰの非存在下及び存在下でのヒトＮＰＲ１発現ＣＨＯ　Ｋ１細胞及び親ＣＨＯ　Ｋ１細胞に対する結合についてフローサイトメトリーによっても試験された。５個の機能的な候補の結合特性は、図１及び図２において示される。

【０４７０】

同じ３１個のＩｇＧを、ＮＰＲ１特異的抗体がＮＰＲ１に対する結合についてＡＮＰと競合した蛍光共鳴エネルギー移動（ＦＲＥＴ）ベースアッセイを使用して、ＡＮＰ競合について試験した。このＦＲＥＴベースアッセイにおいて（図３を参照されたい）、Ｅｕ標識ストレプトアビジン（ＩｇＧの測定用）又はＥｕ標識抗ｈＦｃ抗体（ＦａｂＣｙｓの測定用）がエネルギードナーとして使用された一方、Ｃｙ５標識ＡＮＰはアクセプターとし

て使用された（全ての測定用）。得られた蛍光シグナルは、ＡＮＰ競合抗体によって減少した。アッセイは、以下のとおりに実施された：抗体を、ＮＰＲ１と混合し、室温で５分間インキュベートした。Ｅｕ標識ドナーの添加及び室温での３０分間のインキュベーションの後、Ｃｙ５－ＡＮＰ溶液を加えた。さらに６０分間のインキュベーションの後、読み取りが、３１７ｎｍの励起波長及び６６５ｎｍの発光波長を使用してＴＥＣＡＮ　Ｉｎｆｉｎｉｔｅ　Ｍ１０００　Ｐｒｏを使用して実施された。ＡＮＰ競合のパーセンテージは、以下の式に従って計算された。

比率＊＝［（A_{665nm}／A_{620nm}）＊10^4］

比率＝（比率＊－$比率_{neg}$）

競合％＝［１００－（比率／$比率_{pos}$／１００））］

$比率_{neg}$：ＮＰＲ１を伴わない対照の平均比率＊データ値

$比率_{pos}$：アゴニストを伴わない対照の平均比率データ（反応緩衝液）

【０４７１】

３１個のＩｇＧのうちの１５個はＡＮＰ競合的であったが、これらの候補の２個のみが、ｃＧＭＰアッセイにおいて機能性を示した（ＷＷ０４及びＷＷ０６）。他の３個の機能的な候補のＷＷ０１、ＷＷ０２及びＷＷ０３は、このアッセイにおいて「負」のＡＮＰ競合を実証し、ＮＰＲ１－ＡＮＰ複合体の安定化を示した。５個の機能的な候補に関するＦＲＥＴアッセイ結果は、図４において示される。

【０４７２】

さらに、上で論じられるとおり、３１個のＩｇＧを、ヒトＮＰＲ１を発現するＣＨＯ－Ｋ１細胞を使用する細胞性ｃＧＭＰ産生アッセイにおけるそれらの機能活性について試験した。選択された抗体の機能的特徴付けのために、ＣＨＯ－Ｋ１細胞の細胞表面上で発現されるＮＰＲ１の結合及び刺激時の環状グアノシン３’，５’－環状一リン酸（ｃＧＭＰ）の産生をモニターした。細胞性ｃＧＭＰは、細胞活性を媒介する主要な第２のメッセンジャーであり、且つＡＮＰ又はＮＰＲ１特異的抗体によって誘発される活性化ＮＰＲ１によって合成される。したがって、市販のアッセイキットを使用した（Ｃｉｓｂｉｏ　Ｂｉｏａｓｓａｙｓ　ＣｉｓＢｉｏ　ＨＴＲＦアッセイキットＣｉｓＢｉｏ（Ｃａｔ．＃６２ＧＭ２ＰＥＢ））。アッセイは、わずかな逸脱を伴って製造業者の指示書に従って実施された。手短に言えば、細胞を１×10^5細胞／ｍＬに調整し、２０μＬ／ウェルを、９６ウェルマイクロタイタープレート中に播種し、一晩インキュベートした。異なる濃度における１０μＬ／ウェルの抗体の添加の後、プレートを３７℃で３０分間インキュベートして、ｃＧＭＰ産生を可能にした。並行して、標準物質（キットに含まれる）を使用する検量線を作成した。細胞を溶解させ、ｃＧＭＰ－ｄ２及び抗ｃＧＭＰクリプテートの混合物を加え、室温で１時間インキュベートした。読み取りは、３１７ｎｍの励起波長及び６６５ｎｍの発光波長を使用して、Ｔｅｃａｎ　Ｍ１０００　Ｐｒｏを使用して実施された。ｃＧＭＰ濃度（デルタＦ［％］）は、以下の式に従って計算された。

比率＊＝［（A_{665nm}／B_{620nm}）＊10^4］

平均比率＝（Σ比率／２）

ＣＶ＝［（標準偏差／平均比率）＊１００］

デルタＦ［（（標準物質又は試料比率－$比率_{neg}$）／$比率_{neg}$）＊１００］

$比率_{neg}$：陰性対照

【０４７３】

著しい機能活性を有する５個の候補が、細胞性ｃＧＭＰアッセイを使用して同定された：ＷＷ０１、ＷＷ０２、ＷＷ０３、ＷＷ０４及びＷＷ０６。これらの５個の候補は機能的に活性であり、異なる作用機序に割り当てることができた。ＷＷ０１、ＷＷ０２及びＷＷ０３は、ＮＰＲ１－ＡＮＰ複合体を安定化することができた一方、ＷＷ０６は、ＡＮＰ競合的であることが決定された。これらの候補はいずれも、初期パニング番号１０及び１１（作用機序２又は３を目的とする）に由来する。５個の機能的な候補（ＩｇＧ形式）によって誘導される０．０７５ｎＭのＡＮＰの非存在下又は存在下でｃＧＭＰの細胞性産生に関するアッセイの結果は、図５において示される。

【０４７４】

実施例４：ＦａｂＣｙｓ形式におけるＨｕＣＡＬ（登録商標）候補の生成及び特徴付け

機能的なクローンは、ＦａｂＣｙｓ形式において機能性についても試験された。真核生物のＨＫＢ１１細胞は、ジスルフィド架橋ＦａｂＣｙｓの重鎖及び軽鎖の両方をコードする哺乳動物発現ベクターＤＮＡでトランスフェクトされた。細胞培養物の上清を、適切な時間で回収し、リキッドハンドリングステーションを使用する金属イオン親和性クロマトグラフィーにかけた。緩衝液交換は、１×ダルベッコＰＢＳ（ｐＨ７．２）に対して実施され、試料は滅菌濾過（０．２μｍ孔径）された。

【０４７５】

５個の機能的な候補ＷＷ０１、ＷＷ０２、ＷＷ０３、ＷＷ０４及びＷＷ０６は、一価ＦａｂＣｙｓ形式においてＡＮＰの非存在下及び存在下でヒト及びラットＮＰＲ１並びに対応標的ヒトＮＰＲ３に対するそれらの一価親和性に関してさらに分析された。親和性決定、エピトープビニング及びｃＧＭＰアッセイの結果は、表７において要約される。

【０４７６】

【表７２】

表 7. FabCys 形式における WW01、WW02、WW03、WW04、及び WW06 に関する親和性、エピトープ、及び cGMP データの概要

抗体	一価 FabCys 形式における特徴付け						
	親和性 FabCys K_D [nM]				エピトープ	2μM FabCys での cGMP アッセイの cGMP 濃度 [nM]	
	hNPR1	hNPR1 + ANP	rNPR1	rNPR1 + ANP	hNPR1 に対するビン (-ANP-複合体)	ANP なし	+ 0.075 nM ANP
WW01	-	1.5	-	2.0	B	30	121
WW02	弱い	弱い	弱い	弱い	該当なし	4	20
WW03	1000	0.1	2600	1.0	B	32	108
WW04	0.8	0.4	66	73	A	4	19
WW06	5.3	12	弱い	弱い	A	281	251

【０４７７】

候補ＷＷ０１及びＷＷ０３に関して、ヒト及びラットＮＰＲ１に結合しないか又はそれに対する非常に弱い結合が、ＡＮＰの非存在下で観察された一方、ＡＮＰの存在下での親和性は、低ナノモル濃度からナノモル濃度以下の範囲であった。両方が同じエピトープビン「Ｂ」を共有した。候補ＷＷ０２の親和性は、K_D値及びエピトープビンの十分な決定のためには弱すぎた。ＷＷ０４及びＷＷ０６は、二桁のナノモル濃度からナノモル濃度以下の範囲の親和性を有し、これらはＡＮＰの存在下又は非存在下に依存しなかった。両方が同じエピトープビン「Ａ」を共有した。ＷＷ０６が、ラット交差反応性を示さなかった唯一の候補であった。

【０４７８】

ＷＷ０２、ＷＷ０３及びＷＷ０４に関して、ＡＮＰの非存在下又は存在下での対応標的ｈＮＰＲ３に対する結合は観察されなかったが、対応標的に対する追加の結合は、より高い濃度でＷＷ０１及びＷＷ０６に関して検出された。

【０４７９】

実施例５：ＨｕＣＡＬ（登録商標）候補のＩｇＧ形式への再フォーマット

哺乳動物細胞における発現のためのＦａｂＣｙｓベクターからＩｇＧ１＿ＬＡＬＡベクターへのサブクローニングは、１つのビオチン化プライマー及び１つの非ビオチン化プライマーを使用してＦａｂをコードする挿入断片の増幅により実施された。増幅された産物を、ストレプトアビジンビーズ上に結合させ、制限酵素を使用して検出し、洗浄し、精製された挿入断片の上清への放出をもたらす。挿入断片をアクセプターベクターにクローニングし、ＤＮＡを形質転換させ、単一のクローンを、コロニーＰＣＲ及び配列決定により品質管理した。

【０４８０】

ＩｇＧ形式における５個の機能的な候補ＷＷ０１、ＷＷ０２、ＷＷ０３、ＷＷ０４及びＷＷ０６は、上記のとおりに特徴付けられた。結合データ（ＥＬＩＳＡ、フローサイトメトリー、ＡＮＰ競合）及び機能性データ（ｃＧＭＰアッセイ）並びに親和性並びにエピトープビンは、表８に示される。興味深いことに、ＷＷ０６は、図６に示されるとおり、ＩｇＧ形式と比較して、ＦａｂＣｙｓ形式において機能活性の著しい増大を有した。

【０４８１】

【表７３】

表 8. IgG 形式における WW01、WW02、WW03、WW04、及び WW06 に関する親和性、エピトープ、及び cGMP データの概要

抗体	二価 IgG 形式における特徴付け												
	Elisa +/- 100 nM ANP IgG 結合 / EC_{50} [nM]								2 μM IgG でのフローサイトメトリー [S/BG]		ANP 競合アッセイ	2μM IgG での cGMP アッセイの cGMP 濃度 [nM]	
	hNPR1	hNPR1 + 100 nM ANP	W74R	W74R + 100 nM ANP	rNPR1	rNPR1 + 100 nM ANP	hNPR3	hNPR3 + 100 nM ANP	hNPR1 CHO K1	hNPR1 CHO KI + 100 nM ANP	IgG による ANP 競合アッセイ	ANP なし	+ 0.075 nM ANP
WW 01	非特異的結合	1.0	非特異的結合	非特異的結合	非特異的結合	非特異的結合	非特異的結合	非特異的結合	19.9	222.2	なし	36	197
WW 02	非特異的結合	531.6	非特異的結合	非特異的結合	非特異的結合	非特異的結合	非特異的結合	非特異的結合	2.0	17.4	なし	6	85
WW 03	42.7	1.4	非特異的結合	非特異的結合	非特異的結合	非特異的結合	非特異的結合	非特異的結合	2.2	214.3	なし	31	192
WW 04	2.5	4.2	3.5	1.8	非特異的結合	非特異的結合	非特異的結合	非特異的結合	1.9	46.6	あり	8	107
WW 06	2.5	1.1	0.9	0.8	非特異的結合	非特異的結合	非特異的結合	非特異的結合	4.6	1.1	あり	13	38

【０４８２】

実施例６：ＨｕＣＡＬ（登録商標）成熟ライブラリーの作製

選択された抗体フラグメント（ＷＷ０１、ＷＷ０２、ＷＷ０３、ＷＷ０４及びＷＷ０６）の親和性及び生物活性を増大させるために、ＬＣＤＲ３及びＨＣＤＲ２領域は、多様化されたカセット／モジュールによって並行して交換されたが（内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれるＰｒａｓｓｌｅｒ ｅｔ ａｌ．（２００９）：Ｉｎ ｖｉｔｒｏ ａｆｆｉｎｉｔｙ ｍａｔｕｒａｔｉｏｎ ｏｆ ＨｕＣＡＬ（登録商標）ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：ｃｏｍｐｌｅｍｅｎｔａｒｉｔｙ ｄｅｔｅｒｍｉｎｉｎｇ ｒｅｇｉｏｎ ｅｘｃｈａｎｇｅ ａｎｄ ＲａｐＭＡＴ ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ；Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒａｐｙ １（４），ｐｐ．５７１－５８３）、フレームワーク領域は定常のままであった。親ＦａｂフラグメントＨは、親和性成熟のために対応する発現ベクターからライブラリークローニングベクターに移された。

【０４８３】

ＨｕＣＡＬ（登録商標）成熟ライブラリーの作製は、各々の成熟候補に関して個別に実施された。ＬＣＤＲ３最適化のために、軽鎖のＬＣＤＲ３、フレームワーク４及び定常領域をコードするおよそ４００ｂｐのＤＮＡフラグメントを、制限消化によって親抗体をコードする配列から除去した。親の多様化されていない配列のバックグラウンドを低減する

ために、切除されたフラグメントを、ライゲーションによりおよそ５２０ｂｐのダミー配列によって置き換えた後、フレームワーク４及び定常ドメインとともに多様化されたＬＣＤＲ３領域をコードするＤＮＡフラグメントのレパートリー（多様化されたＬＣＤＲ３カセット）を、制限消化及びライゲーションにより挿入した。

【０４８４】

第２のライブラリーセットにおいて、ＨＣＤＲ２をコードする配列を多様化した一方、結合するフレームワーク領域は定常のままであった。親の多様化されていない配列のバックグラウンドを低減するために、親ＨＣＤＲ２及びフレームワーク３配列を含有するおよそ１５０ｂｐのＤＮＡフラグメントを、制限消化及びライゲーションによりおよそ５９０ｂｐのダミー配列によって置き換えた後、多様化されたＨＣＤＲ２カセット（フレームワーク３を含む）も制限消化及びライゲーションにより挿入した。

【０４８５】

１０個の成熟ライブラリーは順調にクローニングされ、９．２×10^8と２．２×10^9ｃｆｕの間のライブラリーサイズを有した。ライゲーション混合物をＥ．コリ（Ｅ．ｃｏｌｉ）細胞に電気穿孔して、＞10^8個の独立したコロニーを得た。ライブラリーの増幅は、以前に記載されるとおりに実施された（内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれるＲａｕｃｈｅｎｂｅｒｇｅｒ ｅｔ ａｌ．（２００３）：Ｈｕｍａｎ ｃｏｍｂｉｎａｔｏｒｉａｌ Ｆａｂ ｌｉｂｒａｒｙ ｙｉｅｌｄｉｎｇ ｓｐｅｃｉｆｉｃ ａｎｄ ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ａｇａｉｎｓｔ ｔｈｅ ｈｕｍａｎ ｆｉｂｒｏｂｌａｓｔ ｇｒｏｗｔｈ ｆａｃｔｏｒ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ３；Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２７８（４０），ｐｐ．３８１９４－３８２０５）。品質管理のために、ライブラリー当たりおよそ１０～２０個の単一クローンを無作為に選び、配列決定した。

【０４８６】

親和性が改善された候補の選択のために、成熟ライブラリーに由来するファージを、下でさらに記載されるとおりの成熟パニングの３回のラウンドにかけた。パニングのストリンジェンシーは、延長した洗浄工程によって増大された。加えて、解離速度による選択が実施された（内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれるＨａｗｋｉｎｓ ｅｔ ａｌ．（１９９２）：Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ ｏｆ ｐｈａｇｅ ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ｂｙ ｂｉｎｄｉｎｇ ａｆｆｉｎｉｔｙ．Ｍｉｍｉｃｋｉｎｇ ａｆｆｉｎｉｔｙ ｍａｔｕｒａｔｉｏｎ．Ｉｎ Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２２６（３），ｐｐ．８８９－８９６）。

【０４８７】

実施例７：パニング及びスクリーニング－ＨｕＣＡＬ（登録商標）

成熟ライブラリーは、４種の異なる成熟パニング戦略のために使用された。戦略＃３及び＃４は、親クローンと比較して改善された親和性を有する子孫の濃縮を目的とした。加えて、戦略＃１及び＃２は、ＮＰＲ１－ＡＮＰ複合体の代わりにＮＰＲ１に対して改善された親和性を有するクローンの濃縮を目的とした。その背後にある理論的根拠は、立体構造変化によってＮＰＲ１を直接的に活性化することができる候補を作製するという考えであった。パニングプロセスの間、全ての成熟ライブラリーは別々に維持された。パニング戦略は、表９において詳細に要約される。その後、第３のパニングラウンドの出力を、細菌発現ベクターにサブクローニングし、溶菌液（ＢＥＬ）をＳＥＴスクリーニングのために使用した。

【０４８８】

【表７４】

表 9: HuCAL®成熟パニング戦略の概要

戦略	親抗体	第 1 のラウンド	第 2 のラウンド	第 3 のラウンド	補足説明
1	WW01 WW02 WW03 WW04 WW06	CHO-K1 NPR1 細胞	hNPR1 溶液	CHO-K1 NPR1 細胞	改善される候補を目的とした細胞/溶液パニング
2	WW01 WW02 WW03 WW04	CHO-K1 NPR1 細胞	hNPR1-ANP 複合体溶液	CHO-K1 NPR1 細胞	改善される候補を目的とした細胞/溶液パニング
3	WW01 WW02 WW03 WW04	hNPR1-ANP 複合体溶液	CHO-K1NPR1-ANP 複合体細胞	hNPR1-ANP 複合体溶液	改善される NPR1-ANP 複合体を目的とした溶液/細胞
4	WW04 WW06	NPR1-ANP 複合体に対する事前吸着 CHO-K1 NPR1 細胞	NPR1-ANP 複合体に対する事前吸着 hNPR1 溶液	NPR1-ANP 複合体に対する事前吸着 CHO-K1 NPR1 細胞	改善される ANP 競合物を目的とした細胞/溶液パニング

【０４８９】

第３のパニングラウンドの出力を、溶液平衡滴定（ＳＥＴ）スクリーニングのために使用した。サブコード当たり８８個のクローン（合計で２６４０個のクローン）を、親クローンと比較して、ｈＮＰＲ１及び／又はｈＮＰＲ１－ＡＮＰ複合体に関して改善された親和性についてＳＥＴスクリーニングにおいて分析した。

【０４９０】

ＳＥＴスクリーニングの間、８２個のＨＣＤＲ２又はＬＣＤＲ３の固有の改善された派生体が同定された。それらの親クローンと比較して、ＷＷ０１及びＷＷ０３派生体の親和性は、ｈＮＰＲ１及びｈＮＰＲ１－ＡＮＰ複合体の両方について最大２０倍改善された。ＷＷ０４派生体の親和性は、著しく改善されなかったが、ＷＷ０６派生体は、親クローンと比較して最大３倍改善された親和性を有した。図７（ｈＮＰＲ１に関する親和性を示す）及び図８（ｈＮＰＲ１－ＡＮＰ複合体に関する親和性を示す）を参照されたい。親和性（K_D［ｐＭ］）は、両方の図についての親クローン名の下のｘ軸で示される。

【０４９１】

実施例８：成熟した候補の特徴付け－ＨｕＣＡＬ（登録商標）

８２個の改善された候補のうちの７４個が、ＦａｂＣｙｓ形式に順調にサブクローニングされ、７４個のクローンのうちの６１個が、生産品質管理を通過し、それらの親クローンと比較して、適切な抗原に対する結合、適切な細胞株に対する結合、ＡＮＰ競合及びｃＧＭＰ産生アッセイにおける機能活性に関して特徴付けられた。ＷＷ０１の１６個の全ての派生体及びＷＷ０３の２７個の全ての派生体は、最大２０倍改善された結合及び機能活性を有した。大部分の派生体は、ＡＮＰの存在下で結合及び機能性の改善も示した。一部の派生体は、Ｗ７４Ｒ（構成的に活性なｈＮＰＲ１変異体）に対する結合を示し、これは親ＦａｂＣｙｓについては当てはまらなかった。ＷＷ０４の４個の派生体のうちの１個は、結合及び機能活性の２倍の改善を有したが、残りは、親ＦａｂＣｙｓのように挙動した。ＷＷ０６の１４個の全ての派生体は、ＮＰＲ１に対する結合の改善を有し、ＡＮＰと競合的なままであった。１４個の子孫のうちの１０個の機能活性は、親ＦａｂＣｙｓと比較して最大３倍改善された。一部の派生体は、ラット交差反応性を示し、これは親ＦａｂＣｙｓに当てはまらなかった。

【０４９２】

ＦａｂＣｙｓの特徴付けの後、６１個の派生体のうちのさらなる４０個がＩｇＧ変換及

びさらなる特徴付けのために選択された。次に、表１０に示される１０個の潜在的な候補を、それらの親クローンと比較して、適切な抗原に対する結合、適切な細胞株に対する結合、ＡＮＰ競合及びｃＧＭＰ産生アッセイにおける機能活性に関してアッセイした。それらをさらに、３Ｐアッセイにより分析し、ＡＮＰの非存在下及び存在下でのヒト及びラットＮＰＲ１についてのそれらの親和性は、ＳＥＴ　K_D測定により決定した。ＷＷ０１及びＷＷ０３派生体抗体を、ＩｇＧ形式において分析し、ＷＷ０６派生体をＦａｂＣｙｓ形式において分析した。

【０４９３】

タンパク質パネルプロファイリング（内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれるＦｒｅｓｅ　ｅｔ　ａｌ．（２０１３）：Ａｎ　ａｕｔｏｍａｔｅｄ　ｉｍｍｕｎｏａｓｓａｙ　ｆｏｒ　ｅａｒｌｙ　ｓｐｅｃｉｆｉｃｉｔｙ　ｐｒｏｆｉｌｉｎｇ　ｏｆ　ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ；ｍＡｂｓ　５（２），ｐｐ．２７９－２８７）のために、３２個の異なるタンパク質及び対照を、１．０μｇ／ｍＬの濃度において４℃で一晩２つの３８４ウェルＭＳＤ標準プレート上にコーティングした。コーティング溶液を捨て、プレートを、マイクロタイタープレート振盪機（約５００ｒｐｍ）上で室温において１時間ＰＢＳ中の５０μＬの３％（ｗ／ｖ）ＢＳＡによりブロッキングした後、５０μＬの洗浄緩衝液（０．０５％（ｖ／ｖ）のＴｗｅｅｎ　２０を含むＰＢＳ）による３回の洗浄工程を行った。抗体試料を、アッセイ緩衝液（０．５％（ｗ／ｖ）ＢＳＡ、０．０５％（ｖ／ｖ）Ｔｗｅｅｎ　２０を含むＰＢＳ）中において１００ｎＭ及び１０ｎＭに希釈した。対照として、参照抗体（Ｆａｂ又はＩｇＧ、試料形式に依存する）及びアッセイ緩衝液を使用した。試料及び対照を３０μＬ／ウェルで加え、マイクロタイタープレート振盪機上で室温において３時間インキュベートした。プレートを３回洗浄し、３０μＬの検出抗体（ＥＣＬ標識抗ヒトＦａｂ）をウェル毎に加え、マイクロタイタープレート振盪機（約５００ｒｐｍ）上で１時間インキュベートした。ＭＳＤプレートを洗浄し、界面活性剤を含む３５μＬ／ウェルのＭＳＤ読み取り緩衝液Ｔを加えた後、電気化学発光シグナルを、Ｓｅｃｔｏｒ　Ｉｍａｇｅｒ　６０００（Ｍｅｓｏ　Ｓｃａｌｅ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ；Ｇａｉｔｈｅｒｓｂｕｒｇ、ＭＤ、ＵＳＡ）を使用して検出した。評価のために、ある特定のタンパク質に対する抗体試料のシグナルを、参照ｍＡｂの対応するシグナルで割って、結合比率（ＢＲ）を得た。次に、対照を除く全てのタンパク質の累積的な結合比率（ＣＢＲ）（合計で２５個）を計算した：最大１５０のＣＢＲは、検出可能な非特異的な結合を伴わない抗体又はそのフラグメントを表した。それを超える値は、参照ｍＡｂと比較して非特異的な結合が増加した抗体又はそのフラグメントを表した。

【０４９４】

【表７５】

表 10: 成熟した HuCAL®候補の概要

成熟抗体	親抗体	成熟 CDR
XX01	WW01	HCDR2
XX02	WW06	HCDR2
XX03	WW03	HCDR2
XX04	WW03	LCDR3
XX05	WW06	HCDR2
XX06	WW03	LCDR3
XX07	WW03	LCDR3
XX08	WW01	HCDR2
XX10	WW06	HCDR2
XX12	WW03	LCDR3

【０４９５】

さらに、クローンを、それぞれＡＮＰ及びＢＳＡの非存在下並びに存在下で、以下の抗原に対する結合についてＥＬＩＳＡにより試験した：ヒトＮＰＲ１、構成的に活性なヒトＮＰＲ１変異体（Ｗ７４Ｒ）、ラットＮＰＲ１、ヒトＮＰＲ３（対応標的）。クローンは

、ＡＮＰ（１００ｎＭ）の非存在下及び存在下でヒトＮＰＲ１発現ＣＨＯ　Ｋ１細胞及び親ＣＨＯ　Ｋ１細胞に対する結合についてフローサイトメトリーによっても分析された。１０個の候補の結合特性は、図９及び１０において示される。候補の９個に関するＡＮＰ競合結果は、図１１において示される。

【０４９６】

ＸＸ０１、ＸＸ０３、ＸＸ０４、ＸＸ０６、ＸＸ０７及びＸＸ１２に関する負の値は、これらの抗体によるＡＮＰ結合の増強を示唆する。１０個の候補の機能活性を、細胞性ｃＧＭＰ産生アッセイを使用して分析し、結果は図１２において示される。親クローンWW０６の機能性データから予想されるとおり、その派生体ＸＸ０２、ＸＸ０５及びＸＸ１０は、ＩｇＧ形式において弱い機能活性を示すか又は全く機能活性を示さなかったが、それらは一価ＦａｂＣｙｓ形式において非常に高い機能性を有した。

【０４９７】

一価ＦａｂＣｙｓ形式におけるＸＸ０１～ＸＸ０８、ＸＸ１０及びＸＸ１２についての親和性を、ＳＥＴ　K_D測定により決定した。結果は、親クローンの親和性と比較して表１１において要約される（Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）による別の実験において決定される）。WW０１及びWW０３派生体のヒト及びラットＮＰＲ１についての親和性は、最大２，３００倍改善されたが、ＮＰＲ１－ＡＮＰ複合体についての親和性は、わずかに改善されたのみであった（最大５倍）。それらは、ｈＮＰＲ１に関して１０と４６ｎＭの間及びｈＮＰＲ１－ＡＮＰ複合体に関して１００と３００ｐＭの間の親和性を有した。全てのWW０１及びWW０３の子孫は、ラット／ヒトK_D比率＜５を有するラット交差反応性を示した。ヒトＮＰＲ１及びｈＮＰＲ１－ＡＮＰ複合体についてのWW０６派生体の親和性は、最大８倍改善され、１と５ｎＭの間のK_D値を有したが、ラットＮＰＲ１又はラットＮＰＲ１－ＡＮＰ複合体に対する結合は観察することができなかった。

【０４９８】

【表７６】

表 11: 親及び成熟 HuCAL®候補の親和性

抗体	親和性(SET 測定)FabCys K_D [nM]			
	hNPR1	hNPR1 + ANP	rNPR1	rNPR1 + ANP
WW01	弱い	1.5	弱い	2.0
XX01	43	0.3	1.4	0.5
XX08	46	0.3	1.8	0.2
WW03	1000	0.1	2600	1.0
XX03	22	0.2	1.1	0.1
XX04	32	0.1	3.3	0.3
XX06	10	0.1	2.3	0.3
XX07	21	0.2	2.9	0.5
XX12	16	0.2	3.0	0.5
WW06	5.3	12	-	-
XX02	1.0	1.4	-	-
XX05	3.2	5.1	-	-
XX10	2.2	4.0	-	-

【０４９９】

実施例９：交差クローニング及びＰＴＭ除去

親クローンWW０３は、ＨＣＤＲ２において「ＤＧ」部位を有した。大部分のWW０３派生体（２７個のうちの２６個）を、ＬＣＤＲ３において多様化した。１個の候補（ＸＸ０３）のみをＨＣＤＲ２において多様化し、これには重鎖可変領域のアミノ酸位置５４（例えば、配列番号１２２の位置５４を参照されたい）での「ＤＧ」から「ＤＫ」への変異が含まれる。機能的なＬＣＤＲ３が多様化されたクローンの軽鎖を、ＸＸ０３の重鎖と交差クローニングして、機能性の喪失を伴わずにこれらのクローンを操作した。さらに、「ＤＧ」から「ＤＫ」への変異を、いくつかのＬＣＤＲ３が多様化された派生体の元の重鎖において挿入した。例示的な交差クローニングされ且つＤ５４Ｋ操作された候補の概要は

、表１２において示される。
【０５００】
【表７７】

表 12: VL-VH 交差クローニングされ且つ D54K 操作されたクローン (WW03 派生体)の概要

抗体	軽鎖起源	重鎖起源
XX13	XX06	WW03 D54K
XX14	XX09	
XX15	XX04	XX03
XX16	XX06	
XX17	XX07	
XX18	XX09	
XX19	XX11	
XX20	XX12	

【０５０１】
元のクローン（ＸＸ０６）及びＡＮＰと比較した交差クローン（ＸＸ１６）の例示的な機能性データは、図１３において示される。全ての交差クローンは、それらの元のクローンと比較して同様の又はより良好な機能活性を有した。ＸＸ１６は、ｈＮＰＲ１形質転換ＣＨＯ細胞においてそれらの活性を分析するインビトロ試験において天然のリガンドＡＮＰと同等の最大ｃＧＭＰ濃度をさらに有した。
【０５０２】
交差クローニングされ且つＰＴＭが除去されたクローンを、３Ｐアッセイによりそれらの特異性について試験した。Ｄ５４Ｋ操作されたクローンＸＸ１３及びＸＸ１４の両方が、いくつかの抗原に対して非特異的な結合を示し、選択されなかったが、交差クローンは、非特異的な結合を示さなかった。結果は、表１３において示される。
【０５０３】
【表７８】

表 13: XX15 及び XX16 に関する*インビトロ*機能性データ

抗体	ヒト、ラット、イヌ NPR1 及びヒト NPR2 発現 CHO 細胞に関する cGMP 産生							
	hNPR1 EC50 (nM) +/- STDEV	hNPR1 Y max (ANP の%) +/- STDEV	rNPR1 EC50 (nM) +/- STDEV	rNPR1 Y max (ANP の%) +/- STDEV	cNPR1 EC50 (nM) +/- STDEV	cNPR1 Y max (ANP の%) +/- STDEV	hNPR2 EC50 (nM)	hNPR2 Y max (ANP の%)
XX16	3.2 +/- 0.4	97 +/- 1	8 +/- 2	94 +/- 8	12 +/- 2	86 +/- 2	>500	<1
XX15	9.4 +/- 0.4	98 +/- 7	23 +/- 6	100 +/- 10	30 +/- 2	95 +/- 3	>500	<1
XX18	40 +/- 10	110 +/- 10	26 +/- 9	99 +/- 8	50 +/- 10	90 +/- 5	>500	<1

【０５０４】
実施例１０：抗ＮＰＲ１抗体の結晶構造
ｈＮＰＲ１との複合体におけるいくつかの分子に関する結晶構造は、下記のとおりに生成された。
【０５０５】
Ｆａｂ０３－ＷＷ０３に関して、ＷＷ０３のＦａｂコンストラクトを、全ての１個のＮＰＲ１分子について２個のＦａｂ分子のモル比でｈＮＰＲ１（Ｃ２６４Ｔ）の細胞外ドメインに組み合わせた。複合体を、低温室で振盪させながら１時間インキュベートし、続いて緩衝液２０ｍＭ ＨＥＰＥＳ ｐＨ７．４、１００ｍＭ ＮａＣｌ中においてＳｕｐｅｒｄｅｘ ２００ １６／６０カラム上にロードした。複合体化したタンパク質を、小さい凝集体ピーク及び過剰なＦａｂから分離し、続いて１９．８ｍｇ／ｍＬまで濃縮した。複合体は、空間群Ｐ２１２１２１において結晶化し、２．８９Åの分解能まで回折した。モデルを、ｈＮＰＲ１構造及びＦａｂ分子による分子的置換を使用して構築し、Ｃｏｏｔにおいて繰り返し構築し、２１．７％のＲｆｒｅｅまでＢｕｓｔｅｒにより洗練させた。

【０５０６】
Ｆａｂ０６－ＷＷ０６に関して、ＷＷ０６のＦａｂコンストラクトを、全ての１個のＮＰＲ１分子について２個のＦａｂ分子のモル比でｈＮＰＲ１（Ｃ２６４Ｔ）の細胞外ドメインに組み合わせた。複合体を、低温室で振盪させながら１時間インキュベートし、続いて緩衝液２０ｍＭ ＨＥＰＥＳ ｐＨ７．４、１００ｍＭ ＮａＣｌ中においてＳｕｐｅｒｄｅｘ ２００ １６／６０カラム上にロードした。複合体化したタンパク質を、小さい凝集体ピーク及び過剰なＦａｂから分離し、続いておよそ２０．０ｍｇ／ｍＬまで濃縮した。複合体は、空間群Ｐ２１２１２１において結晶化し、２．１７Åの分解能まで回折した。モデルを、ｈＮＰＲ１構造及びＦａｂ分子による分子的置換を使用して構築し、Ｃｏｏｔにおいて繰り返し構築し、２０．９％のＲｆｒｅｅまでＢｕｓｔｅｒにより洗練させた。
【０５０７】
Ｆａｂ１６－ＸＸ１６に関して、ＸＸ１６のＦａｂコンストラクトを、全ての１個のＮＰＲ１分子について２個のＦａｂ分子のモル比でｈＮＰＲ１（Ｃ２６４Ｔ）の細胞外ドメインに組み合わせた。複合体を、低温室で振盪させながら１時間インキュベートし、続いて緩衝液２０ｍＭ ＨＥＰＥＳ ｐＨ７．４、１００ｍＭ ＮａＣｌ中においてＳｕｐｅｒｄｅｘ ２００ １６／６０カラム上にロードした。複合体化したタンパク質を、小さい凝集体ピーク及び過剰なＦａｂから分離し、続いておよそ２０．０ｍｇ／ｍＬまで濃縮した。複合体は、空間群Ｐ２１２１２１において結晶化し、３．０２Åの分解能まで回折した。モデルを、ｈＮＰＲ１構造及びＦａｂ分子による分子的置換を使用して構築し、Ｃｏｏｔにおいて繰り返し構築し、２４．４％のＲｆｒｅｅまでＢｕｓｔｅｒにより洗練させた。
【０５０８】
ｈＮＰＲ１との複合体におけるＦａｂ０６の結晶構造は、図１５において示される。図１６は、Ｆａｂ０６との複合体の場合のｈＮＰＲ１ ＥＣＤの立体構造を示し；Ｆａｂ０６は、Ｆａｂ結合によって誘導されるｈＮＰＲ１の立体構造をより明白に明らかにするために画像から除去された。図１５及び１６において示される構造は、図６において示されるＦａｂとＩｇＧの間の機能性データの矛盾を説明している。ＦａｂのＣ末端は１８０度離れているため、単一のＩｇＧが受容体の二量体にまたがることはない。ＡＮＰとの複合体におけるｈＮＰＲ１－ＥＣＤの構造（この作業の一部としても決定された）は、図１７において比較のために示され（左）、ｈＮＰＲ１細胞外ドメインとの複合体におけるＦａｂ１６（Ｆａｂ形式におけるＸＸ１６抗体）の結晶構造（右）が示される。ＷＷ０６ Ｆａｂは、ＷＴ ｈＮＰＲＥ１と比較してｈＮＰＲ１ Ｗ７４Ｒ／Ｃ２３２Ｔ（構成的に活性な変異体）を発現するＣＨＯ細胞上で試験されるときにさらに著しく強力（ｃＧＭＰ産生）であったが（図１８、パネルＡ及びＢ）、これは、その変異が、ＮＰＲ１のヘッドトゥーヘッドの立体構造を不安定化し、且つ抗体結合／受容体活性化を促進することを示唆している。
【０５０９】
実施例１１：Ｙｌａｎｔｈｉａ（登録商標）ファージライブラリーパニング及びスクリーニング
６種のパニング戦略が実施され、初期のパニング（ＨｕＣＡＬ（登録商標））から最も成功した戦略又は特定の作用機序を目的としたこれらの戦略の変更形態を反映した。パニング戦略は、表１４において詳細に要約される。戦略＃２及び＃５は、初期のＨｕＣＡＬ（登録商標）キャンペーンにおいて実施された戦略と同一であり、５個の全ての初期の機能的な候補が、これらのパニング戦略に由来したため選択された。戦略＃３及び＃４は、ｈＮＰＲ１とｈＮＰＲ１発現細胞に交互に焦点を当てた初期の戦略の変形形態であった。加えて、ＮＰＲ１の構成的に活性な変異体（Ｗ７４Ｒ）を、戦略＃１及び＃６における抗原として使用した。ファージディスプレイベクターｐＹＰＤｉｓにおける第３のパニングラウンドの出力の溶菌液（ＢＥＬ）を、一次及び二次スクリーニングのために直接的に使用した。
【０５１０】

【表７９】

表 14: パニング戦略の概要 - Ylanthia®

戦略	第 1 のラウンド	第 2 のラウンド	第 3 のラウンド	補足説明
1	W74R hNPR1 捕捉	W74R hNPR1 捕捉	W74R hNPR1 捕捉	活性な W74R 変異体のみによる Fc 捕捉パニング
2	hNPR1-ANP 複合体溶液	rNPR1-ANP 複合体捕捉	hNPR1-ANP 複合体溶液	NPR1-ANP 複合体の濃縮を目的とした溶液/Fc 捕捉パニング
3	CHO-K1 NPR-ANP 複合体細胞	hNPR1-ANP 複合体溶液	CHO-K1 NPR-ANP 複合体細胞	NPR1-ANP 複合体安定剤の濃縮を目的とした細胞/溶液パニング
4	hNPR1 溶液	CHO-K1 NPR1 細胞 +ANP 溶出	hNPR1 溶液 +ANP 溶出	ANP 競合物の濃縮を目的とした溶液/細胞
5	NPR1-ANP 複合体上での事前の吸着、溶液中に依然としてある未結合ファージの保存、ANP 及び捕捉 NPR1/ファージ複合体を含まない溶液中での hNPR1 に対する結合	NPR1-ANP 複合体上での事前の吸着、溶液中に依然としてある未結合ファージの保存、ANP 及び捕捉 NPR1/ファージ複合体を含まない溶液中での hNPR1 に対する結合	NPR1-ANP 複合体上での事前の吸着、溶液中に依然としてある未結合ファージの保存、ANP 及び捕捉 NPR1/ファージ複合体を含まない溶液中での hNPR1 に対する結合	ANP 競合物の濃縮を目的とした溶液パニング
6	CHO-K1 NPR1 細胞	W74R hNPR1 捕捉	CHO-K1 NPR1 細胞	ヒト抗原及び活性な W74R 変異体による細胞/Fc 捕捉パニング

【０５１１】

第３のパニングラウンドの出力を、適切な抗原及び細胞株に対する結合について分析した。サブコード当たり３６８個のクローン（合計で４４１６個のクローン）を、ＡＮＰの非存在下及び存在下のヒトＮＰＲ１、構成的に活性なｈＮＰＲ１変異体（Ｗ７４Ｒ）及び対応標的ヒトｈＮＰＲ３上でのＥＬＩＳＡに基づく一次スクリーニングにおいてスクリーニングした。一次スクリーニングにより、８１０個のヒットを得て、これらを、二次スクリーニングにおいて適切な細胞株（ＡＮＰの非存在下及び存在下でのヒトＮＰＲ１発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞、親ＣＨＯ－Ｋ１細胞）及びラットＮＰＲ１の結合に関して分析した。一次及び二次スクリーニングからの合計で３８０個のクローンを、ＮＰＲ１－ＡＮＰ複合体に対する排他的な結合のための優先度、良好な細胞結合及びラット交差反応性とともに配列決定のために選択した。ＶＬ及びＶＨの配列決定により、異なる結合特性を有する１３８個のＨＣＤＲ３の固有のクローンが得られた（表１５）。これらのクローンの６個が、ＡＮＰの存在下のみで結合した。

【０５１２】

【表８０】

表 15: HCDR3 の固有のヒットの結合特性 -Ylanthia®

固有の候補の数			結合対象		
			hNPR1	rNPR1	hNPR1 発現細胞
140 個 (6 個のクローンのみが ANP の存在下で結合する)	53 個ヒト/ラット交差反応性	2 個ヒト/ラット交差反応性細胞結合物	あり	あり	あり
		51 個ヒト/ラット交差反応性 (細胞に結合しない)	あり	あり	なし
	79 個ヒト特異的	14 個ヒト特異的細胞結合物	あり	なし	あり
		65 個 ヒト特異的 (細胞に結合しない)	あり	なし	なし

【０５１３】

初期のＨｕＣＡＬ（登録商標）パニングに由来する候補ＷＷ０６は、ＩｇＧ形式と比較してＦａｂＣｙｓ形式において著しくより活性であったため、機能性スクリーニングを、ＩｇＧ形式ではなくＦａｂＣｙｓ形式で実施した。

【０５１４】

１３８個のＨＣＤＲ３の固有のクローンのＦａｂＣｙｓ形式へのサブクローニングを、ＹＣｌｏｎｅ（登録商標）を介して実施した。１３８個のクローンのうちの１１１個を、ＦａｂＣｙｓ形式に順調に変換し、９５個のクローンを、さらなる分析のために選択した。９５個のＦａｂＣｙｓのうちの９２個が、生産品質管理を通過し、詳細に分析された。その後、最も有望な特性を有する９２個のクローンのうちの３０個を、ＡｍｐｌｙＦｌｙ（登録商標）を介するＩｇＧ変換、探索規模の発現及びＳ－ＤＡＳのために選択した。３０個のＩｇＧのうちの２４個が、生産品質管理を通過し、詳細に分析された。

【０５１５】

９２個のＦａｂＣｙｓ及び２４個のＩｇＧの全てを、ＥＬＩＳＡを介する適切な抗原への結合及びフローサイトメトリーによる適切な細胞株への結合について試験した。さらに、クローンを、ＡＮＰ競合及び細胞性ｃＧＭＰ産生アッセイにおける機能活性について試験した。８個の機能的な候補を同定し、ＩｇＧ形式におけるタンパク質パネルプロファイリングアッセイ（３Ｐアッセイ）において特異性について分析した。比較のために、初期のキャンペーンからの機能的な候補の１つ（ＷＷ０３）を、分析した。ＹＹ０２及びＹＹ０３は、低い非特異的な結合を示し；且つＹＹ０１、ＹＹ０４、ＹＹ０５、ＹＹ０６、ＹＹ０７及びＷＷ０３は、このアッセイにおいて非特異的な結合を示さなかった。９２個のＦａｂＣｙｓ及び２４個のＩｇＧの全てを、ＡＮＰ（１００ｎＭ）及び不適切な抗原の非存在下及び存在下で以下の抗原に対する結合についてＥＬＩＳＡにより試験した：ヒトＮＰＲ１、構成的に活性なヒトＮＰＲ１変異体（Ｗ７４Ｒ）、ラットＮＰＲ１、ヒトＮＰＲ３（対応標的）。クローンは、ＡＮＰの非存在下及び存在下でのヒトＮＰＲ１発現ＣＨＯＫ１細胞及び親ＣＨＯ　Ｋ１細胞に対する結合についてフローサイトメトリーによっても試験された。ＩｇＧ形式における７個の機能的な候補の結合特性は、図１９及び２０において示される。９２個のＦａｂＣｙｓ及び２４個のＩｇＧの全てを、ＡＮＰ競合について試験した。９２個のＦａｂＣｙｓのうちの２２個及び２４個のＩｇＧのうちの１２個は、１μＭのＦａｂＣｙｓ／ＩｇＧの濃度で＞７０％の著しいＡＮＰ競合を示した。ＩｇＧ形式における７個の機能的な候補の結果は、図２１において示される。ＹＹ０２、ＹＹ０５、ＹＹ０６及びＹＹ０７は、明白なＡＮＰ競合を示した。ＹＹ０３及びＹＹ０４は、このアッセイにおいて「負」のＡＮＰ競合を示し、ＮＰＲ１－ＡＮＰ複合体の安定化を示した。

【０５１６】

９２個のＦａｂＣｙｓ及び２４個のＩｇＧの全てを、ＡＮＰの存在下及び非存在下でヒトＮＰＲ１発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞を使用して細胞性ｃＧＭＰ産生アッセイにおいてそれらの機能活性について試験した。９２個のＦａｂＣｙｓのうちの８個及び２４個のＩｇＧの

うちの同じ８個は、機能的に活性であり、異なる作用機序に割り当てることができた。８個のクローンのうちの５個は、ＡＮＰの存在下ではるかに高い機能活性を示し、これにはＹＹ０１、ＹＹ０２、ＹＹ０３及びＹＹ０４が含まれた。３個の他のクローン、すなわち、ＹＹ０５、ＹＹ０６及びＹＹ０７は、機能性アッセイにおいてＡＮＰ非依存的に挙動した。８個の全てのクローンは、パニング戦略＃２、＃３及び＃５に由来し、それにより、＃２及び＃５は、初期のＨｕＣＡＬ（登録商標）パニング戦略＃１０及び＃１１の正確な反復であり、これらは、初期のＨｕＣＡＬ（登録商標）キャンペーンに由来する５個の機能的なクローンの同定をもたらした。ＩｇＧ形式における７個の機能的な候補についてのｃＧＭＰアッセイの結果は、図２２において示される。初期のＨｕＣＡＬ（登録商標）キャンペーンに由来する候補ＷＷ０６について前に見られるとおり、候補ＹＹ０５及びＹＹ０７の機能活性は、二価ＩｇＧ形式と比較して一価ＦａｂＣｙｓ形式において著しく増大した（図２３）。

【０５１７】

７個の機能的な候補ＹＹ０１～ＹＹ０７を、一価ＦａｂＣｙｓ形式においてＡＮＰの非存在下及び存在下でのヒト及びラットＮＰＲ１に対するそれらの一価親和性に関して分析した。親和性の決定及びエピトープビニングの結果は、表１６において要約される。

【０５１８】

【表８１】

表 16: 一価 FabCys 形式における特徴付け-Ylanthia®

抗体	一価 FabCys 形式における特徴付け						
	親和性 FabCys K_D [nM]					エピトープビニング FabCys	1μM FabCys での cGMP アッセイの cGMP 濃度 [nM]
	hNPR1	hNPR1 + ANP	rNPR1	rNPR1 + ANP	hNPR1(-ANP 複合体)に対するビン	ANP なし	+ 0.075 nM ANP
YY01	-	16	-	14	B	15	46
YY02	45	1.1	280	4.4	B	-	-
YY03	-	0.1	0.1	0.1	B	-	-
YY04	4.9	1.1	-	1	B	18	67
YY05	0.9	350	700	16000	A	207	227
YY06	0.5	1	1600	1400	C	20	75
YY07	1.8	590	-	-	A	77	88

【０５１９】

親和性は、低ｎＭ～低μＭ範囲であり、ＡＮＰの存在及び非存在に強く依存した。７個の機能的な候補のうちの４個は、ＡＮＰの存在下で結合の著しい改善を示した（ＹＹ０１、ＹＹ０２、ＹＹ０３及びＹＹ０４）。ＹＹ０５及びＹＹ０７は、ＮＰＲ１に対する結合についてＡＮＰと競合し、ＡＮＰの非存在下ではるかに高い親和性を示した。ＹＹ０６の親和性は、ＡＮＰに依存しなかった。一部の候補は、参照フローセルに対する非特異的な結合を示したが、他のものは、それらのK_D値がアッセイ限界に近づくような高い親和性を有した。ＹＹ０１、ＹＹ０２、ＹＹ０３及びＹＹ０４は、１つのエピトープを共有するが、これは初期のＨｕＣＡＬ（登録商標）キャンペーンからのＷＷ０３のためのものと同じである。ＹＹ０５及びＹＹ０７は、別のエピトープを共有するが、これは初期のＨｕＣＡＬ（登録商標）キャンペーンからのＷＷ０６のためのものと同じである。ＹＹ０６は、単一のエピトープビンに結合する。

【０５２０】

実施例１２：ＩｇＧへの再フォーマット－Ｙｌａｎｔｈｉａ（登録商標）

哺乳動物細胞における発現のためのＦａｂＣｙｓベクターからＩｇＧ１＿ＬＡＬＡベクターへのＹｌａｎｔｈｉａ（登録商標）候補のサブクローニングは、２つのビオチン化プ

ライマーを使用してＦａｂをコードする挿入断片の増幅により実施された。増幅された産物を、ストレプトアビジンビーズ上に結合させ、制限酵素を使用して検出し、洗浄し、精製された挿入断片の上清への放出をもたらす。挿入断片をアクセプターベクターにクローニングし、ＤＮＡを形質転換させ、単一のクローンを、コロニーＰＣＲ及び配列決定により品質管理した。

【０５２１】

５個のＹｌａｎｔｈｉａ（登録商標）候補を、親和性成熟のために選択した。ＹＹ０１及びＹＹ０４は、ＮＰＲ１－ＡＮＰ複合体を安定化し、ＹＹ０６は、ＡＮＰ非依存的様式で挙動し、且つＹＹ０５及びＹＹ０７は、ＡＮＰ競合的である。結合データ（ＥＬＩＳＡ、フローサイトメトリー、ＡＮＰ競合）、機能性データ（ｃＧＭＰアッセイ）、親和性及びエピトープビンは、表１７に示される。

【０５２２】

【表８２】

表 17. IgG 形式における YY01、YY04、YY08、YY06、及び YY07 に関する親和性、エピトープ、及び cGMP データの概要

抗体	二価 IgG 形式における特徴付け												
	1 μM IgG での Elisa +/- 100 nM ANP IgG 結合								1 μM IgG でのフローサイトメトリー [S/BG]		ANP 競合アッセイ	1μM IgG での cGMP アッセイの cGMP 濃度 [nM]	
	hNPR1	hNPR1 + 100 nM ANP	W74R	W74R + 100 nM ANP	rNPR1	rNPR1 + 100 nM ANP	hNPR3	hNPR3 _ + 100 nM ANP	hNPR1 CHO K1	hNPR1 CHO KI + 100 nM ANP	IgG による ANP 競合アッセイ	ANP なし	+ 0.075 nM ANP
YY01	54	76	33	53	26	50	18	6	35	21	あり	5	14
YY04	31	60	11	13	8	54	69	18	2	33	なし	10	15
YY05	81	32	69	23	11	16	7	4	15	5	あり	13	15
YY06	91	102	83	86	3	4	6	6	26	18	あり	12	15
YY07	68	24	53	20	3	3	6	5	8	44	あり	4	9

【０５２３】

実施例１３：Ｙｌａｎｔｈｉａ（登録商標）成熟ライブラリーの作製

選択された抗体候補の親和性及び生物活性を増大させ且つ非特異性を低減するために、ＬＣＤＲ３及びＨＣＤＲ１／ＨＣＤＲ２領域を、Ｓｌｏｎｏｍｉｃｓ（登録商標）技術により以前に作製された多様化されたＹｌａｎｔｈｉａ（登録商標）成熟モジュール（ＹＭＭ）を使用して並行して最適化した（内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれるｖａｎ ｄｅｎ Ｂｒｕｌｌｅ ｅｔ ａｌ．（２００８）：Ａ ｎｏｖｅｌ ｓｏｌｉｄ ｐｈａｓｅ ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ｆｏｒ ｈｉｇｈ－ｔｈｒｏｕｇｈｐｕｔ ｇｅｎｅ ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ；Ｂｉｏｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ ４５（３），ｐｐ．３４０－３４３）。

【０５２４】

成熟ライブラリーのクローニングは、親Ｆａｂフラグメントをコードするベクターにおいて実施された。成熟ライブラリーの作製は、５個の親抗体（ＹＹ０１、ＹＹ０４、ＹＹ０５、ＹＹ０６及びＹＹ０７）のために実施された。ライブラリー作製のために、全ての成熟候補を個別に処理した。成熟ライブラリーは順調にクローニングされ、６．２×10^8と４．５×10^9ｃｆｕの間のライブラリーサイズを有した。

【０５２５】

クローニング効率をモニターするために、親ＨＣＤＲ１／２及びＬＣＤＲ３を、多様化されたＹＭＭの挿入断片の前にＭＢＰ－スタッファーによって置き換えた。消化されたベ

クターフラグメントを、多様化されたＨＣＤＲ１／２又はＬＣＤＲ３を保有する２倍モル過剰の挿入フラグメントとライゲートした。ライゲーション混合物をＥ．コリ（Ｅ．ｃｏｌｉ）細胞に電気穿孔して、＞１０^{8}個の独立したコロニーを得た。ライブラリーの増幅は、文献に記載されるとおりに実施された（内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれるＴｉｌｌｅｒ ｅｔ ａｌ．（２０１３）：Ａ ｆｕｌｌｙ ｓｙｎｔｈｅｔｉｃ ｈｕｍａｎ Ｆａｂ ａｎｔｉｂｏｄｙ ｌｉｂｒａｒｙ ｂａｓｅｄ ｏｎ ｆｉｘｅｄ ＶＨ／ＶＬ ｆｒａｍｅｗｏｒｋ ｐａｉｒｉｎｇｓ ｗｉｔｈ ｆａｖｏｒａｂｌｅ ｂｉｏｐｈｙｓｉｃａｌ ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ；ｍＡｂｓ ５（３），ｐｐ．４４５－４７０）。品質管理のために、ライブラリー当たりおよそ１０～２０個の単一クローンを無作為に選び、配列決定した。

【０５２６】

実施例１４：パニング及びスクリーニング－Ｙｌａｎｔｈｉａ（登録商標）

９個の成熟ライブラリーを、４種の異なる成熟パニング戦略のために使用し、これは、親クローンと比較して親和性の改善を有する子孫の濃縮を目的とした。さらに、ラット材料が適宜含まれ、パニングは、抗原濃度及び洗浄条件に関して高いストリンジェンシーで実施された。パニングプロセスの間、ＹＹ０１及びＹＹ０４（ＬＣＤＲ３のみ）並びにＹＹ０５及びＹＹ０７のライブラリーがプールされたが、ＹＹ０６のライブラリーは個別に維持された。パニング戦略は、表１８において詳細に要約される。第３のパニングラウンド後の出力の溶菌液（ＢＥＬ）を、ＥＬＩＳＡに基づく事前のスクリーニング及びＳＥＴスクリーニングのために直接的に使用した。

【０５２７】

【表８３】

表 18: Ylanthia®成熟パニング戦略の概要

戦略	親抗体	第 1 のラウンド	第 2 のラウンド	第 3 のラウンド	補足説明
1	YY01 / YY04	hNPR1-ANP 複合体溶液	rNPR1-ANP 複合体溶液	hNPR1-ANP 複合体溶液	NPR1-ANP 複合体安定剤の濃縮を目的とした溶液パニング
2	YY06	hNPR1-ANP 複合体溶液	hNPR1-ANP 複合体溶液	hNPR1-ANP 複合体溶液	NPR1-ANP 複合体安定剤の濃縮を目的とした溶液パニング
3	YY06 YY05 / YY07	NPR1-ANP 複合体に対する事前吸着 hNPR1 溶液	NPR1-ANP 複合体に対する事前吸着 hNPR1 溶液	NPR1-ANP 複合体に対する事前吸着 hNPR1 溶液	ANP 競合物の濃縮を目的とした溶液パニング
4	YY05 / YY07	NPR1-ANP 複合体に対する事前吸着 hNPR1 溶液	NPR1-ANP 複合体に対する事前吸着 hNPR1 溶液	NPR1-ANP 複合体に対する事前吸着 rNPR1 溶液	ANP 競合物の濃縮を目的とした溶液パニング

【０５２８】

第３のパニングラウンドの出力を、ＥＬＩＳＡに基づく事前のスクリーニングのために使用して、ＮＰＲ１及び／又はＮＰＲ１－ＡＮＰ複合体に対して結合するクローンのみが、さらなる溶液平衡滴定（ＳＥＴ）スクリーニングのために選択されることを確実にした。合計で８８０個のクローンを、親クローンと比較して、ｈＮＰＲ１及び／又はｈＮＰＲ１－ＡＮＰ複合体に関して改善された親和性についてＳＥＴスクリーニングにおいて分析した。

【０５２９】

ＳＥＴスクリーニングの間、２６３個のＨＣＤＲ１／２又はＬＣＤＲ３の固有の改善された派生体が同定され、これらは、配列決定及びＩｇＧ１＿ＬＡＬＡ形式への変換後に１１２個の固有のクローンをもたらした。それらの親クローンと比較して、ＹＹ０５及びＹ

Ｙ０７派生体の親和性は、ＮＰＲ１について改善されなかったが、ｈＮＰＲ１－ＡＮＰ複合体について最大２００倍改善された。ＹＹ０１の派生体は、親クローンＹＹ０４と同様の親和性を有し、その派生体は、ほんのわずかに改善された親和性を有した。ＹＹ０６派生体の親和性は、ＮＰＲ１について４～４０倍及びＮＰＲ１－ＡＮＰ複合体について７～７０倍改善された。図２４（ｈＮＰＲ１に関する親和性を示す）及び図２５（ｈＮＰＲ１－ＡＮＰ複合体に関する親和性を示す）を参照されたい。親和性（K_D［ｐＭ］）は、両方の図についての親クローン名の下のｘ軸で示される。

【０５３０】

実施例１５：成熟した候補の特徴付け－Ｙｌａｎｔｈｉａ（登録商標）

１１２個の改善された候補のうちの９５個を、改良型の生産のために選択した。９５個のクローンのうちの７７個が、生産品質管理を通過し、それらの親クローンと比較して、適切な抗原に対する結合、適切な細胞株に対する結合及びｃＧＭＰ産生アッセイにおける機能活性に関して特徴付けられた。詳細なＩｇＧの特徴付けの後、１７個の候補（表１９において詳述される）を選択し、探索規模のＩｇＧ生産において生産し、且つ３Ｐアッセイにおいてさらに分析した。さらに、それらを、ＳＥＴ　K_D測定によりＡＮＰの非存在下及び存在下でのヒト及びラットＮＰＲ１上でのそれらの親和性決定のためにＦａｂＣｙｓ形式に変換した。

【０５３１】

【表８４】

表 19: 成熟した Ylanthia®候補の概要

成熟抗体	親抗体	成熟 CDR
ZZ01	YY07	LCDR3
ZZ02	YY05	LCDR3
ZZ03	YY07	LCDR3
ZZ04	YY07	LCDR3
ZZ05	YY07	LCDR3
ZZ06	YY07	LCDR3
ZZ07	YY07	LCDR3
ZZ08	YY07	LCDR3
ZZ09	YY05	HCDR1+2
ZZ10	YY05	HCDR1+2
ZZ11	YY04	LCDR3
ZZ12	YY01	HCDR1+2
ZZ13	YY01	HCDR1+2
ZZ14	YY06	HCDR1+2
ZZ15	YY06	HCDR1+2
ZZ16	YY06	HCDR1+2
ZZ17	YY06	HCDR1+2

【０５３２】

成熟したＹｌａｎｔｈｉａ（登録商標）候補（一価ＦａｂＣｙｓ形式における）の１６個についての親和性を、ＳＥＴ測定及び／又はＯｃｔｅｔにより決定した。結果は、親クローンの親和性と比較して下の表２０及び２１において要約される。

【０５３３】

【表８５】

表 20: FabCys 形式における YY01、YY06、ZZ12、ZZ13、ZZ15、ZZ16、及び ZZ17 に関する親和性データ (SET) の概要

抗体	親和性 (SET 測定) FabCys K_D [nM]				
	hNPR1	hNPR1 + ANP	rNPR1	rNPR1 + ANP	補足説明
YY01	-	16.00	-	14.00	Octet による K_D 決定
ZZ12	6.70	0.32	2.10	1.40	
ZZ13	9.90	1.30	2.30	1.40	
YY04	4.90	1.10	-	1.00	Octet による K_D 決定
ZZ11	46.00	2.40	21.00	18.00	
YY05	0.90	350.00	700.00	16000.00	Octet による K_D 決定; アッセイ限界に到達した
ZZ02	0.37	0.58	-	-	
ZZ09	0.49	0.57	-	-	
ZZ10	0.52	1.40	-	-	
YY06	0.50	1.00	1600.00	1400.00	Octet による K_D 決定
ZZ15	0.053	0.074	-	-	
ZZ16	0.040	0.034	62.00	51.00	
ZZ17	0.046	0.050	52.00	36.00	
YY07	1.80	590.0	-	-	
ZZ01	0.65	0.85	-	-	
ZZ03	0.75	1.30	-	-	
ZZ04	0.30	0.38	-	-	
ZZ05	0.74	1.20	-	-	
ZZ06	0.35	0.50	-	-	
ZZ07	0.62	1.50	-	-	
ZZ08	0.57	1.30	-	-	

【０５３４】

【表８６】

表 21: FabCys 形式における YY01、YY06、ZZ12、ZZ13、ZZ15、ZZ16、及び ZZ17 に関する親和性データ (Octet) の概要

抗体	親和性 (Octet 測定) FabCys K_D [nM]				
	hNPR1	hNPR1 + ANP	rNPR1	rNPR1 + ANP	補足説明
YY01	-	26.00	-	8.80	不均一な結合
ZZ12	-	0.04	-	0.10	
ZZ13	-	0.14	66.00	0.10	
YY06	0.62	0.80	100.00	38.00	
ZZ15	0.26	0.19	-	-	
ZZ16	0.14	0.11	-	-	
ZZ17	0.16	0.09	-	-	

【０５３５】

実施例１６：ＡＮＰ競合的及びＡＮＰ非競合的アゴニスト抗体に関するエピトープ決定

ｈＮＰＲ１及びＸＸ１６Ｆａｂ複合体の結晶構造を使用して、ｈＮＰＲ１上のＸＸ１６

ＦａｂエピトープをＸＸ１６　ＦａｂによるｈＮＰＲ１上の相互作用表面は、表２２において詳述されるとおりのいくつかの連続的及び非連続的（すなわち、非隣接）配列によって形成された。これらの残基は、ＸＸ１６　Ｆａｂにより認識される三次元立体構造エピトープを形成する。

【０５３６】

ＸＸ１６　Ｆａｂ（ＡＮＰ非競合的）のエピトープマッピングの結果は、表２２において示される。ｈＮＰＲ１残基は、配列番号１（Ｐ１６０６６）に基づいて付番される。Ｆａｂ残基は、それらの線状アミノ酸配列に基づいて付番される。示されるｈＮＰＲ１残基は、潜在的な水に媒介される相互作用を占める、ＸＸ１６　Ｆａｂ中の原子の５Å内に少なくとも１個の原子を有する。

【０５３７】

【表８７】

表 22. XX16 Fab のエピトープマッピング

抗体 XX16 Fab			抗原 (NPR1)		
アミノ酸	番号	鎖	アミノ酸	番号	鎖
SER	31	H	TRP	106	A
TYR	32	H	TRP	106	A
			TRP	106	B
TRP	33	H	ASN	109	A
GLU	52	H	HIS	108	A
			ASN	109	A
SER	53	H	GLU	107	A
			ASN	109	A

【０５３８】

【表８８】

LYS	54	H	GLU	107	A
ASN	56	H	GLY	33	A
			ASN	34	A
			THR	36	A
			TRP	76	A
TYR	57	H	ASN	34	A
			TRP	76	A
			ASN	109	A
			PRO	110	A
			ALA	111	A
			VAL	374	A
			THR	375	A
PHE	59	H	THR	375	A
ARG	100	H	TRP	106	A
			ASP	103	B
			GLU	107	B
TYR	101	H	VAL	102	A
			TRP	106	A
			VAL	102	B
			ASP	103	B
			TRP	106	B
			GLU	107	B
SER	102	H	LYS	105	A
			TRP	106	A
MET	103	H	VAL	102	A
			LYS	105	A
			TRP	106	A
			TRP	132	A
			LEU	99	B
			VAL	102	B
			ASP	103	B
ILE	104	H	LYS	105	A
			HIS	131	A
			TRP	132	A
			LEU	99	B
			ALA	100	B
			ASP	103	B
TYR	105	H	LYS	105	A
			TRP	132	A

【０５３９】

【表８９】

SER	106	H	LYS	105	A
			HIS	131	A
			TRP	132	A
			ARG	133	A
TYR	107	H	LYS	105	A
			ASN	109	A
			PRO	110	A
			ALA	111	A
			VAL	134	A
			THR	375	A
ASP	113	H	GLU	107	B
ARG	18	L	GLN	336	B
SER	30	L	GLU	86	B
			ASN	87	B
			ALA	88	B
SER	31	L	SER	84	B
			GLU	86	B
TYR	32	L	HIS	131	A
TYR	49	L	ASP	103	B
			LEU	104	B
			GLU	107	B
			HIS	108	B
SER	52	L	LEU	43	B
			LEU	82	B
THR	53	L	VAL	81	B
			LEU	82	B
			GLY	83	B
			LEU	104	B
			HIS	108	B
LEU	54	L	ARG	79	B
			VAL	81	B
			HIS	108	B
GLN	55	L	GLU	107	B
			HIS	108	B
SER	56	L	GLU	107	B
			HIS	108	B
VAL	58	L	ARG	79	B
PRO	59	L	ARG	79	B
SER	60	L	ARG	79	B

【０５４０】

【表９０】

SER	65	L	THR	44	B
GLY	66	L	THR	44	B
SER	67	L	THR	44	B
			GLU	86	B
			ASN	87	B
SER	76	L	GLN	336	B
TRP	92	L	HIS	131	A
			ARG	133	A
			ALA	88	B
ARG	93	L	ARG	133	A
			GLU	378	A
LYS	94	L	ASP	376	A

【０５４１】

構造解析及び親和性成熟データを使用して決定されたＸＸ１６　Ｆａｂ及びＮＰＲ１の結合に関する決定的なエピトープ残基は、（第１の層）９９～１０３、１０５～１１１、１３１～１３３、３７８；及び（第２の層）：３３～３４、７６、８２、１０４、３７４～３７５を含む。ＮＰＲ１のアミノ酸９９～１０３（配列番号１）は、ＨＣＤＲ２中のＤ５４Ｋによる親和性成熟を可能にしたＥ１０６骨格及びＨＣＤＲ３のＹ１０１を固定する両方のＮＰＲ１プロトマーに由来するＷ１０６の両方を含む。特定の決定的なエピトープ残基は、下の表２３において示される。これらの決定的な残基を包含するＮＰＲ１の領域は、Ｎ３４、Ｗ７６、Ｌ８２、Ｖ１０２～Ａ１１１、Ｈ１３１～Ｖ１３４及びＶ３７４～Ｅ３７８を含む。

【０５４２】

【表９１】

表 23. XX16 Fab の決定的なエピトープ残基 (ANP 非競合的)

決定的なエピトープ残基 (アミノ酸)	決定的なエピトープ残基 (番号)	説明
N	34	VH の N56 (主鎖)との H 結合
L	82	VL の T53 (側鎖)との H 結合 (鎖 B)
V	102	VH の M103 (側鎖)に対するパッキング
D	103	VH の R100 (側鎖)との塩橋 (鎖 B)
K	105	VH の M103 (主鎖) 及び Y105 (主鎖) との H 結合 (主鎖)
W	106	VH の Y32 (側鎖) 及び Y101 (側鎖) の間のパッキング
E	107	VH の R100 (側鎖) との塩橋 (鎖 B)
E	107	VH の K54 (側鎖) との H 結合 (主鎖)
N	109	VH の E52 (側鎖) 、S53 (側鎖) 及び W33 (側鎖) との H 結合
W	132	VH の M103 (側鎖)に対するパッキング
R	133	VH の S106 (側鎖) との H 結合
T	375	VH の Y57 (側鎖)に対するパッキング
E	378	VL の R93 (側鎖) との塩橋

【０５４３】

ｈＮＰＲ１及びＷＷ０３　Ｆａｂ複合体の結晶構造を使用して、ｈＮＰＲ１上のＷＷ０３　Ｆａｂエピトープを同定した。ＷＷ０３　ＦａｂによるｈＮＰＲ１上の相互作用表面は、表２４において詳述されるとおりのいくつかの連続的及び非連続的（すなわち、非隣接）配列によって形成された。これらの残基は、ＷＷ０３　Ｆａｂにより認識される三次元立体構造エピトープを形成する。

【０５４４】

ＷＷ０３　Ｆａｂ（ＡＮＰ非競合的）のエピトープマッピングの結果は、表２４において示される。ｈＮＰＲ１残基は、配列番号１（Ｐ１６０６６）に基づいて付番される。Ｆａｂ残基は、それらの線状アミノ酸配列に基づいて付番される。示されるｈＮＰＲ１残基は、潜在的な水に媒介される相互作用を占める、ＷＷ０３　Ｆａｂ中の原子の５Å内に少なくとも１個の原子を有する。

【０５４５】

【表９２】

表 24. WW03 Fab のエピトープマッピング

抗体 WW03 Fab			抗原 (NPR1)		
アミノ酸	番号	鎖	アミノ酸	番号	鎖
SER	31	H	TRP	106	A
TYR	32	H	TRP	106	A
			TRP	106	B
TRP	33	H	ASN	109	A
SER	52	H	HIS	108	A
			ASN	109	A
SER	53	H	TRP	106	A
			GLU	107	A
			ASN	109	A
ASP	54	H	THR	36	A
			ARG	79	A
SER	56	H	ASN	34	A
TYR	57	H	ASN	109	A
			PRO	110	A
			ALA	111	A
			VAL	374	A
			THR	375	A
TYR	59	H	THR	375	A
ARG	100	H	ASP	103	B
			TRP	106	B
			GLU	107	B
TYR	101	H	VAL	102	A
			TRP	106	A
			VAL	102	B
			ASP	103	B
			TRP	106	B
			GLU	107	B
SER	102	H	LYS	105	A
			TRP	106	A
			ASN	109	A
MET	103	H	VAL	102	A
			LYS	105	A
			TRP	106	A
			TRP	132	A
			LEU	99	B
			VAL	102	B
			ASP	103	B
ILE	104	H	HIS	131	A
			TRP	132	A
			LEU	99	B
			ASP	103	B
TYR	105	H	LYS	105	A
			TRP	132	A

【０５４６】

【表９３】

SER	106	H	LYS	105	A
			TRP	132	A
			ARG	133	A
TYR	107	H	LYS	105	A
			ASN	109	A
			PRO	110	A
			ALA	111	A
			VAL	134	A
			THR	375	A
ASP	113	H	GLU	107	B
ARG	18	L	GLN	336	B
SER	30	L	ASN	87	B
			ALA	88	B
SER	31	L	SER	84	B
TYR	32	L	HIS	131	A
TYR	49	L	ASP	103	B
			GLU	107	B
			HIS	108	B
SER	52	L	LEU	43	B
			LEU	82	B
THR	53	L	VAL	81	B
			LEU	82	B
			GLY	83	B
			LEU	104	B
			HIS	108	B
LEU	54	L	ARG	79	B
			VAL	81	B
			HIS	108	B
GLN	55	L	GLU	107	B
			HIS	108	B
SER	56	L	GLU	107	B
			HIS	108	B
VAL	58	L	ARG	79	B
PRO	59	L	ARG	79	B
SER	60	L	ARG	79	B
GLY	66	L	THR	44	B
SER	67	L	THR	44	B
			GLU	86	B
			ASN	87	B
TYR	92	L	ARG	133	A
GLU	93	L	ARG	133	A
LYS	94	L	ASP	376	A

【０５４７】

ＷＷ０３　Ｆａｂ及びＮＰＲ１の結合に関する決定的なエピトープ残基は、構造解析及び親和性成熟データを使用して決定され、表２５において示される残基を含む。これらの決定的な残基を包含するＮＰＲ１の領域は、Ｒ７９、Ｌ８２、Ｌ９９～Ａ１１１、Ｈ１３１～Ｖ１３４及びＶ３７４～Ｔ３７５を含む。

【０５４８】

【表９４】

表 25. WW03 Fab の決定的なエピトープ残基 (ANP 非競合的)

決定的なエピトープ残基 (アミノ酸)	決定的なエピトープ残基 (番号)	説明
R	79	VH の D54 (側鎖) との塩橋; VL の S60 (側鎖)との H 結合 (鎖 B)
L	82	VL の T53 (側鎖) との H 結合 (主鎖)
L	99	VH の M103 (側鎖) 及び I104 (側鎖) に対するパッキング
V	102	VH の M103 (側鎖)に対するパッキング
D	103	VH の R100 (側鎖) との塩橋
K	105	VH の M103 (主鎖) 及び Y105 (主鎖) との H 結合
W	106	VH の Y32 (側鎖)及び Y101 (側鎖) の間のパッキング; VH の Y101 (側鎖)に対するスタッキング(鎖 B)
N	109	VH の S53 (側鎖) との H 結合
H	131	VH の I104 (主鎖)との H 結合
W	132	VH の M103 (側鎖) との H 結合
T	375	VH の Y59 (側鎖)との H 結合; VH の Y57 (側鎖) に対するパック

【０５４９】

ｈＮＰＲ１及びＷＷ０６　Ｆａｂ複合体の結晶構造を使用して、ｈＮＰＲ１上のＷＷ０６　Ｆａｂエピトープを同定した。ＷＷ０６　ＦａｂによるｈＮＰＲ１上の相互作用表面は、表２６において詳述されるとおりのいくつかの連続的及び非連続的（すなわち、非隣接）配列によって形成された。これらの残基は、ＷＷ０６　Ｆａｂにより認識される三次元立体構造エピトープを形成する。

【０５５０】

ＷＷ０６　Ｆａｂ（ＡＮＰ競合的）のエピトープマッピングの結果は、表２６において示される。ｈＮＰＲ１残基は、配列番号１（Ｐ１６０６６）に基づいて付番される。ＷＷ０６　Ｆａｂ残基は、それらの線状アミノ酸配列に基づいて付番される。示されるｈＮＰＲ１残基は、潜在的な水に媒介される相互作用を占める、ＷＷ０６　Ｆａｂ中の原子の５Å内に少なくとも１個の原子を有する。

【０５５１】

【表９５】

表 26. WW06 Fab のエピトープマッピング (ANP 競合的)

抗体 WW06 Fab			抗原 (NPR1)		
アミノ酸	番号	鎖	アミノ酸	番号	鎖
Y	27	H	R	294	B
		H	G	295	B
S	28	H	R	294	B
		H	G	295	B
		H	D	296	B
S	31	H	R	230	A
		H	D	296	B
Y	32	H	G	295	B
		H	D	296	B
		H	G	297	B
W	33	H	Y	188	A
		H	E	219	A
R	50	H	F	197	A
		H	E	219	A
D	52	H	Y	188	A
		H	A	221	A
		H	H	227	A

【０５５２】

【表９６】

D	54	H	D	224	A
N	55	H	Y	188	A
		H	P	190	A
		H	A	221	A
		H	D	223	A
Y	57	H	Y	188	A
		H	R	189	A
		H	P	190	A
		H	G	191	A
		H	D	192	A
		H	E	193	A
		H	E	194	A
		H	F	197	A
T	58	H	E	194	A
R	59	H	E	194	A
		H	F	197	A
		H	E	201	A
Q	65	H	D	94	A
		H	E	194	A
R	98	H	G	295	B
W	99	H	E	219	A
L	100	H	R	230	A
S	101	H	H	217	A
P	102	H	K	238	A
G	103	H	D	216	A
		H	H	217	A
		H	T	234	A
		H	K	238	A
Y	104	H	L	218	A
		H	E	219	A
		H	F	220	A
		H	H	227	A
		H	R	230	A
		H	L	231	A
		H	T	234	A
		H	K	238	A
A	105	H	K	238	A

【０５５３】

【表９７】

L	106	H	R	233	A
		H	T	234	A
		H	R	237	A
		H	K	238	A
G	107	H	R	237	A
Q	109	H	G	297	B
Q		H	V	300	B
I	29	L	R	208	A
G	30	L	R	208	A
A	31	L	F	204	A
		L	R	208	A
G	32	L	R	208	A
Y	33	L	Y	186	A
		L	E	201	A
		L	F	204	A
		L	H	217	A
Y	93	L	F	197	A
		L	E	201	A
L	95	L	L	144	A
		L	E	201	A
		L	F	204	A
		L	M	205	A
Q	96	L	L	144	A
		L	G	145	A
		L	V	148	A
		L	M	205	A
S	98	L	F	197	A
		L	F	198	A
		L	E	201	A
R	100	L	E	219	A

【０５５４】

ＷＷ０６　及びＮＰＲ１の結合に関する決定的なエピトープ残基は、構造解析及び親和性成熟データを使用して決定され、表２７において示される残基を含む。これらの決定的な残基を包含するＮＰＲ１の領域は、Ｙ１８８～Ｆ１９８、Ｅ２０１～Ｒ２０８、Ｖ２１５～Ｋ２３８及びＲ２９４～Ｇ２９７を含む。

【０５５５】

【表９８】

表 27. WW06 の決定的なエピトープ残基 (ANP 競合的)

決定的なエピトープ残基(アミノ酸)	決定的なエピトープ残基(番号)	説明
Y	188	VH の W33 (側鎖)に対するパッキング
D	192	VH の Y57 (側鎖) との H 結合
E	194	VH の R59 (側鎖) との塩橋
F	197	VH の R59 (側鎖)に対するスタッキング
E	201	VL の S98 (側鎖) との H 結合
R	208	VL の G30 (主鎖)との H 結合
E	219	VH の R50 (側鎖) との塩橋
G	295	VH の S28 (主鎖)との H 結合 (主鎖、鎖 B)

【０５５６】
実施例１７：血漿ｃＧＭＰに対するＷＷ０６の効果のマウスのインビボでの特徴付け
ＷＷ０６　ＦａｂＣｙｓを、ｈＮＰＲ１トランスジェニックマウスにおけるインビボ試験で使用して、インビボでの血漿ｃＧＭＰレベルに対するこの抗体の効果を決定した。
【０５５７】
血漿ｃＧＭＰ試料の分析のために、内部標準としての$^{15}N_2$、^{13}C ｃＧＭＰを使用するＬＣ－ＭＳ／ＭＳ検出方法が、各々の内容がこの目的のために参照により本明細書に組み込まれるＯｅｃｋｌ ａｎｄ Ｆｅｒｇｅｒ，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｎｅｕｒｏｓｃｉｅｎｃｅ Ｍｅｔｈｏｄｓ ２０３（２０１２）３３８－３４３；及びＺｈａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒ Ｂ：Ａｎａｌｙｔ Ｔｅｃｈｎｏｌ Ｂｉｏｍｅｄ Ｌｉｆｅ Ｓｃｉ ２００９；８７７：５１３－２０から採用された。
【０５５８】
ＷＷ０６　Ｆａｂが静脈内投与されたｈＮＰＲ１　Ｔｇマウスにおける血漿ｃＧＭＰ濃度は、５分の時点で増大し、シグナルは、３時間までにベースラインに戻った。予想され且つ図２６及び２７に示されるデータと一貫して、ＦａｂＣｙｓ抗体の$T_{1/2}$は、＜３０分であった。示される各値は、３つの個々の動物から回収される３つの点の平均である。用量反応データは、図２６において示され、ＰＫデータは、図２７において示される。
【０５５９】
実施例１８：ＡＮＰ　ＫＯ及びＷＴマウスにおける心臓重量及びＮＴ－ｐｒｏＢＮＰに対するＸＸ１６の効果
ＸＸ１６をインビボ試験において使用して、ＡＮＰノックアウト（ＫＯ）及び野生型（ＷＴ）マウスにおける心臓重量及びＮＴ－ｐｒｏＢＮＰレベルに対するその効果を決定した。
【０５６０】
ＡＮＰノックアウトマウスは、高血圧であり、且つ心肥大を有する（ＨＷ／ＢＷ比の増大）。ＮＴ－ｐｒｏＢＮＰは、心機能不全のバイオマーカーである。ＸＸ１６は、ＡＮＰノックアウト及び野生型マウスにおいて４週間にわたって２週間毎に１回０．３又は３ｍｇ／ｋｇで皮下投与された。
【０５６１】
結果は、図２８において示される。２回目の治療後の２週目で、ＸＸ１６は、溶媒で治療された動物と比較して野生型及びＡＮＰ　ＫＯマウスの両方において心臓重量／体重比及びＮＴ－ｐｒｏＢＮＰを用量依存的に減少させた。
【０５６２】
実施例１９：高血圧ラットにおける血圧及び尿流量に対するＸＸ１６の急性的な効果
ＸＸ１６を使用して、高血圧ラット（自然発症の高血圧ラット発作誘発性、ＳＨＲｓｐ

）における血圧及び尿流量に対するその効果を決定した。動物は、０．３ｍｇ／ｋｇ　ＸＸ１６、１ｍｇ／ｋｇ　ＸＸ１６又は溶媒対照を静脈内投与された（１回）。血圧は、大腿動脈カテーテルを使用して測定された。測定は、静脈内投与の３時間後に行われ、結果は、図２９において示される。

【０５６３】

静脈内ＸＸ１６治療は、溶媒治療された動物と比較して高血圧ラット（ＳＨＲｓｐ）において急性的に平均動脈圧を正常化し且つ尿流量を増加させた。

【０５６４】

実施例２０：ウィスター・ハンラットにおける血圧及び血漿ｃＧＭＰに対するＸＸ１６の慢性の効果

遠隔測定植え込み正常ラットにおけるＸＸ１６の慢性的な血行動態効果を評価した。ＸＸ１６（０．１、０．３、１、３、１０及び３０ｍｇ／ｋｇの用量）を、１回皮下投与した。結果は、図３０において示される。ＸＸ１６の皮下投与は、０．１ｍｇ／ｋｇ群を除いて全ての群において平均動脈圧（ＭＡＰ）を低下させた。ＭＡＰ低下に関する底（９５ｍｍＨｇ付近）があった。ベースラインのＭＡＰに戻るまでの時間に関する用量依存的な効果が観察された；この効果は、３０ｍｇ／ｋｇの治療群に関して７０日を超えた。血漿ｃＧＭＰ濃度は、上限付近の９０ｎｍｏｌ／Ｌも有し、その後、血漿ｃＧＭＰは、徐々にベースラインに向かって低下した。この効果は、血圧の反応と非常に類似している。

【０５６５】

実施例２１：本出願の抗体と現存の抗ＮＰＲ１抗体の比較

ＷＷ０３抗体を、ｈＮＰＲ１を発現するヒト細胞又はｒＮＰＲ１を発現するラット細胞においてｃＧＭＰを産生させる両方の抗体能力に関して国際公開第２０１０／０６５２９３Ａ１号パンフレットの抗体５５９１－ＩｇＧと比較した（それぞれ０．０７５ｎＭのヒト又はラットＡＮＰの存在下又は非存在下の両方）。ＷＷ０３抗体は、両方の細胞株に対してＡＮＰの非存在下で優れた増強を示した。さらに、ＷＷ０３抗体は、ｒＮＰＲ１を発現するラット細胞に対して優れた増強を実証した（ＡＮＰの存在下及び非存在下の両方で）。

【０５６６】

要約すると、以前の抗体（例えば、５５９１－ＩｇＧを含む国際公開第２０１０／０６５２９３号パンフレットのもの）は、インビボで活性がないことを実証している（例えば、ｃＧＭＰアッセイを使用する活性化の分析により）。対照的に、本出願の抗体は、マウス及びラットの両方でインビボ活性を実証した。さらに、本明細書に記載される抗体のエピトープ結合は、結晶構造データを使用して、国際公開第２０１０／０６５２９３号パンフレットの抗体と異なることが実証されている。本明細書に記載される活性、交差反応性及び結晶学的データは、以前の抗体と比較して、本出願において記載される抗体の異なり且つ優れた効果を実証している。

以下の態様を包含し得る。

［１］　（ｉ）ナトリウム利尿ペプチド受容体１（ＮＰＲ１）に結合し；且つ（ｉｉ）心房性ナトリウム利尿ペプチド（ＡＮＰ）の非存在下でＮＰＲ１を活性化することができる単離された抗体又は抗原結合フラグメント。

［２］　ＡＮＰ非競合的である、単離された抗ＮＰＲ１抗体若しくは抗原結合フラグメント又は上記［１］に記載の単離された抗体若しくは抗原結合フラグメント。

［３］　ＡＮＰ競合的である、単離された抗ＮＰＲ１抗体若しくは抗原結合フラグメント又は上記［１］に記載の単離された抗体若しくは抗原結合フラグメント。

［４］　配列番号１のアミノ酸９９～１３３内のエピトープに結合する、単離された抗ＮＰＲ１抗体若しくは抗原結合フラグメント又は上記［１］若しくは［２］に記載の単離された抗体若しくは抗原結合フラグメント。

［５］　ヒトＮＰＲ１の立体構造的エピトープであって、（ｉ）配列番号１のアミノ酸９９～１０３、（ｉｉ）配列番号１の１０５～１１１、（ｉｉｉ）配列番号１の１３１～１３４の各々の中の少なくとも１つのアミノ酸残基を含む立体構造的エピトープに結合し、

且つ配列番号１のアミノ酸３７５及び／又は３７８にさらに結合する、単離された抗ＮＰＲ１抗体若しくは抗原結合フラグメント又は上記［１］、［２］若しくは［４］のいずれか一項に記載の単離された抗体若しくは抗原結合フラグメント。

［６］　配列番号１のアミノ酸１８８～２１９内のエピトープに結合する、単離された抗ＮＰＲ１抗体若しくは抗原結合フラグメント又は上記［１］若しくは［３］に記載の単離された抗体若しくは抗原結合フラグメント。

［７］　ＮＰＲ１内の立体構造的エピトープであって、（ｉ）配列番号１のアミノ酸１８８～１９８、（ｉｉ）配列番号１の２０１～２０８、（ｉｉｉ）配列番号１の２１５～２３８、及び（ｉｖ）配列番号１の２９４～２９７の各々の中の少なくとも１つのアミノ酸残基を含む立体構造的エピトープに結合し、任意選択により、配列番号１の少なくともアミノ酸１８８、１９２、１９４、１９７、２０１、２０８及び２１９に結合する、単離された抗ＮＰＲ１抗体若しくは抗原結合フラグメント又は上記［１］、［３］若しくは［６］のいずれか一項に記載の単離された抗体若しくは抗原結合フラグメント。

［８］　３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を含み、

（ａ）（Ｉ）ＨＣＤＲ１は、配列番号２８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ＨＣＤＲ２は、X_1ＩX_2ＳX_3ＧX_4Ｙ$X_5$$X_6$ＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号４２９）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ａ又はＶであり、X_2は、Ｓ又はＥであり、X_3は、Ｄ又はＫであり、X_4は、Ｓ又はＮであり、X_5は、Ｉ又はＴであり、且つX_6は、Ｙ又はＦであり；ＨＣＤＲ３は、配列番号３０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ＬＣＤＲ１は、配列番号４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ＬＣＤＲ２は、配列番号４２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；且つＬＣＤＲ３は、Y_1Ｑ$Y_2$$Y_3$$Y_4$$Y_5$ＰＲＴ（配列番号４３０）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ここで、Y_1は、Ｍ又はＱであり、Y_2は、Ｓ、Ｅ、Ｔ又はＩであり、Y_3は、Ｙ又はＷであり、Y_4は、Ｅ、Ｖ、Ｒ、Ａ、Ｔ又はＭであり、且つY_5は、Ｋ、Ｖ、Ｒ又はＡであるか；

（ＩＩ）ＨＣＤＲ１は、配列番号３１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ＨＣＤＲ２は、X_1ＩX_2ＳX_3ＧX_4Ｙ$X_5$$X_6$ＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号４２９）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ａ又はＶであり、X_2は、Ｓ又はＥであり、X_3は、Ｄ又はＫであり、X_4は、Ｓ又はＮであり、X_5は、Ｉ又はＴであり、且つX_6は、Ｙ又はＦであり；ＨＣＤＲ３は、配列番号３０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号４２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、Y_1Ｑ$Y_2$$Y_3$$Y_4$$Y_5$ＰＲＴ（配列番号４３０）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ここで、Y_1は、Ｍ又はＱであり、Y_2は、Ｓ、Ｅ、Ｔ又はＩであり、Y_3は、Ｙ又はＷであり、Y_4は、Ｅ、Ｖ、Ｒ、Ａ、Ｔ又はＭであり、且つY_5は、Ｋ、Ｖ、Ｒ又はＡであるか；

（ＩＩＩ）ＨＣＤＲ１は、配列番号３２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、X_1ＳX_2ＧX_3Ｙ（配列番号４３１）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ｓ又はＥであり、X_2は、Ｄ又はＫであり、又はX_3は、Ｓ又はＮであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号４４に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号４５に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、$Y_1$$Y_2$$Y_3$$Y_4$ＰＲ（配列番号４３２）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ここで、Y_1は、Ｓ、Ｅ、Ｔ又はＩであり、Y_2は、Ｙ又はＷであり、Y_3は、Ｅ、Ｖ、Ｒ、Ａ、Ｔ又はＭであり、且つY_4は、Ｋ、Ｖ、Ｒ又はＡであるか；又は

（ＩＶ）ＨＣＤＲ１は、配列番号３４に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそ

れからなり、ＨＣＤＲ２は、ＩＸ$_1$ＳＸ$_2$ＧＸ$_3$ＹＸ$_4$（配列番号４３３）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｘ$_1$は、Ｓ又はＥであり、Ｘ$_2$は、Ｄ又はＫであり、Ｘ$_3$は、Ｓ又はＮであり、且つＸ$_4$は、Ｉ又はＴであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３６に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号４７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号４５に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、Ｙ$_1$ＱＹ$_2$Ｙ$_3$Ｙ$_4$Ｙ$_5$ＰＲＴ（配列番号４３０）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ここで、Ｙ$_1$は、Ｍ又はＱであり、Ｙ$_2$は、Ｓ、Ｅ、Ｔ又はＩであり、Ｙ$_3$は、Ｙ又はＷであり、Ｙ$_4$は、Ｅ、Ｖ、Ｒ、Ａ、Ｔ又はＭであり、且つＹ$_5$は、Ｋ、Ｖ、Ｒ又はＡであるか；

（ｂ）（Ｉ）ＨＣＤＲ１は、配列番号２８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ＨＣＤＲ２は、Ｘ$_1$ＩＸ$_2$ＳＸ$_3$ＧＸ$_4$ＹＸ$_5$Ｘ$_6$ＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号４２９）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｘ$_1$は、Ａ又はＶであり、Ｘ$_2$は、Ｓ又はＥであり、Ｘ$_3$は、Ｄ又はＫであり、Ｘ$_4$は、Ｓ又はＮであり、Ｘ$_5$は、Ｉ又はＴであり、且つＸ$_6$は、Ｙ又はＦであり；ＨＣＤＲ３は、配列番号３０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ＬＣＤＲ１は、配列番号４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ＬＣＤＲ２は、配列番号４２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；且つＬＣＤＲ３は、ＱＱＹ$_1$ＷＹ$_2$Ｙ$_3$ＰＲＴ（配列番号４３４）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ここで、Ｙ$_1$は、Ｓ、Ｅ、Ｔ又はＩであり、Ｙ$_2$は、Ｖ、Ｒ、Ａ、Ｔ又はＭであり、且つＹ$_3$は、Ｋ、Ｖ、Ｒ又はＡであるか；

（ＩＩ）ＨＣＤＲ１は、配列番号３１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ＨＣＤＲ２は、Ｘ$_1$ＩＸ$_2$ＳＸ$_3$ＧＸ$_4$ＹＸ$_5$Ｘ$_6$ＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号４２９）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｘ$_1$は、Ａ又はＶであり、Ｘ$_2$は、Ｓ又はＥであり、Ｘ$_3$は、Ｄ又はＫであり、Ｘ$_4$は、Ｓ又はＮであり、Ｘ$_5$は、Ｉ又はＴであり、且つＸ$_6$は、Ｙ又はＦであり；ＨＣＤＲ３は、配列番号３０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号４２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、ＱＱＹ$_1$ＷＹ$_2$Ｙ$_3$ＰＲＴ（配列番号４３４）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ここで、Ｙ$_1$は、Ｓ、Ｅ、Ｔ又はＩであり、Ｙ$_2$は、Ｖ、Ｒ、Ａ、Ｔ又はＭであり、且つＹ$_3$は、Ｋ、Ｖ、Ｒ又はＡであるか；

（ＩＩＩ）ＨＣＤＲ１は、配列番号３２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、Ｘ$_1$ＳＸ$_2$ＧＸ$_3$Ｙ（配列番号４３１）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｘ$_1$は、Ｓ又はＥであり、Ｘ$_2$は、Ｄ又はＫであり、又はＸ$_3$は、Ｓ又はＮであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号４４に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号４５に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、Ｙ$_1$ＷＹ$_2$Ｙ$_3$ＰＲ（配列番号４３５）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ここで、Ｙ$_1$は、Ｓ、Ｅ、Ｔ又はＩであり、Ｙ$_2$は、Ｖ、Ｒ、Ａ、Ｔ又はＭであり、且つＹ$_3$は、Ｋ、Ｖ、Ｒ又はＡであるか；又は

（ＩＶ）ＨＣＤＲ１は、配列番号３４に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、ＩＸ$_1$ＳＸ$_2$ＧＸ$_3$ＹＸ$_4$（配列番号４３３）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｘ$_1$は、Ｓ又はＥであり、Ｘ$_2$は、Ｄ又はＫであり、Ｘ$_3$は、Ｓ又はＮであり、且つＸ$_4$は、Ｉ又はＴであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３６に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号４７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号４５に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、ＱＱＹ$_1$ＷＹ$_2$Ｙ$_3$ＰＲＴ（配列番号４３４）に記載されるとおり

のアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ここで、Y_1は、Ｓ、Ｅ、Ｔ又はＩであり、Y_2は、Ｖ、Ｒ、Ａ、Ｔ又はＭであり、且つY_3は、Ｋ、Ｖ、Ｒ又はＡであるか；
（ｃ）（Ｉ）ＨＣＤＲ１は、配列番号２８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ＨＣＤＲ２は、配列番号１１９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ＨＣＤＲ３は、配列番号３０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ＬＣＤＲ１は、配列番号４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ＬＣＤＲ２は、配列番号４２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；且つＬＣＤＲ３は、ＱＱY_1Ｗ$Y_2$$Y_3$ＰＲＴ（配列番号４３４）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ここで、Y_1は、Ｓ、Ｅ、Ｔ又はＩであり、Y_2は、Ｖ、Ｒ、Ａ、Ｔ又はＭであり、且つY_3は、Ｋ、Ｖ、Ｒ又はＡであるか；
（ＩＩ）ＨＣＤＲ１は、配列番号３１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ＨＣＤＲ２は、配列番号１１９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ＨＣＤＲ３は、配列番号３０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号４２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、ＱＱY_1Ｗ$Y_2$$Y_3$ＰＲＴ（配列番号４３４）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ここで、Y_1は、Ｓ、Ｅ、Ｔ又はＩであり、Y_2は、Ｖ、Ｒ、Ａ、Ｔ又はＭであり、且つY_3は、Ｋ、Ｖ、Ｒ又はＡであるか；
（ＩＩＩ）ＨＣＤＲ１は、配列番号３２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号１２０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号４４に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号４５に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、Y_1Ｗ$Y_2$$Y_3$ＰＲ（配列番号４３５）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ここで、Y_1は、Ｓ、Ｅ、Ｔ又はＩであり、Y_2は、Ｖ、Ｒ、Ａ、Ｔ又はＭであり、且つY_3は、Ｋ、Ｖ、Ｒ又はＡであるか；又は
（ＩＶ）ＨＣＤＲ１は、配列番号３４に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号１２１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３６に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号４７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号４５に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、ＱＱY_1Ｗ$Y_2$$Y_3$ＰＲＴ（配列番号４３４）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり；ここで、Y_1は、Ｓ、Ｅ、Ｔ又はＩであり、Y_2は、Ｖ、Ｒ、Ａ、Ｔ又はＭであり、且つY_3は、Ｋ、Ｖ、Ｒ又はＡであるか；
（ｄ）（Ｉ）ＨＣＤＲ１は、ＧＦＴＦX_1ＴＨＹＩＨ（配列番号４３６）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ｎ、Ｓ又はＱであり、ＨＣＤＲ２は、ＳＩ$Y_1$$Y_2$$Y_3$Ｇ$Y_4$$Y_5$Ｔ$Y_6$ＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号４３７）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Y_1は、Ｓ又はＧであり、Y_2は、Ｓ又はＧであり、Y_3は、Ｓ又はＱであり、Y_4は、Ｓ、Ｑ又はＧであり、Y_5は、Ｓ、Ｎ又はＭであり、且つY_6は、Ｙ又はＬであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号６に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号１７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号１８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号１９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；
（ＩＩ）ＨＣＤＲ１は、配列番号７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、ＳＩ$Y_1$$Y_2$$Y_3$Ｇ$Y_4$$Y_5$Ｔ$Y_6$ＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号４

３７）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Y_1は、Ｓ又はＧであり、Y_2は、Ｓ又はＧであり、Y_3は、Ｓ又はＱであり、Y_4は、Ｓ、Ｑ又はＧであり、Y_5は、Ｓ、Ｎ又はＭであり、且つY_6は、Ｙ又はＬであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号６に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号１７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号１８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号１９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；

（ＩＩＩ）ＨＣＤＲ１は、ＧＦＴＦX_1ＴＨ（配列番号４３８）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ｎ、Ｓ又はＱであり、ＨＣＤＲ２は、$Y_1Y_2Y_3GY_4Y_5$（配列番号４３９）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Y_1は、Ｓ又はＧであり、Y_2は、Ｓ又はＧであり、Y_3は、Ｓ又はＱであり、Y_4は、Ｓ、Ｑ又はＧであり、且つY_5は、Ｓ、Ｎ又はＭであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号６に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；又は

（ＩＶ）ＨＣＤＲ１は、ＧＦＴＦX_1ＴＨＹ（配列番号４４０）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ｎ、Ｓ又はＱであり、ＨＣＤＲ２は、Ｉ$Y_1Y_2Y_3GY_4Y_5$Ｔ（配列番号４４１）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Y_1は、Ｓ又はＧであり、Y_2は、Ｓ又はＧであり、Y_3は、Ｓ又はＱであり、Y_4は、Ｓ、Ｑ又はＧであり、且つY_5は、Ｓ、Ｎ又はＭであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号１２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２３に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号１９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；

（ｅ）（Ｉ）ＨＣＤＲ１は、ＧＦＴＦX_1ＴＨＹＩＨ（配列番号４３６）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ｎ、Ｓ又はＱであり、ＨＣＤＲ２は、ＳＩＳY_1ＳＧY_2Y_3ＴＹＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号４４２）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Y_1は、Ｓ又はＧであり、Y_2は、Ｓ又はＱであり、且つY_3は、Ｓ又はＮであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号６に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号１７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号１８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号１９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；

（ＩＩ）ＨＣＤＲ１は、配列番号７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、ＳＩＳY_1ＳＧY_2Y_3ＴＹＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号４４２）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Y_1は、Ｓ又はＧであり、Y_2は、Ｓ又はＱであり、且つY_3は、Ｓ又はＮであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号６に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号１７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号１８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号１９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；

（ＩＩＩ）ＨＣＤＲ１は、ＧＦＴＦX_1ＴＨ（配列番号４３８）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ｎ、Ｓ又はＱであり、ＨＣＤＲ２は、ＳY_1ＳＧY_2Y_3（配列番号４４３）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Y_1は、Ｓ又はＧであり、Y_2は、Ｓ又はＱであり、且つY_3は、Ｓ又はＮであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号６に記載されるとおりのアミノ酸配列を含

むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；又は
（ＩＶ）ＨＣＤＲ１は、ＧＦＴＦＸ$_1$ＴＨＹ（配列番号４４０）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｘ$_1$は、Ｎ、Ｓ又はＱであり、ＨＣＤＲ２は、ＩＳＹ$_1$ＳＧＹ$_2$Ｙ$_3$Ｔ（配列番号４４４）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｙ$_1$は、Ｓ又はＧであり、Ｙ$_2$は、Ｓ又はＱであり、且つＹ$_3$は、Ｓ又はＮであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号１２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２３に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号１９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；
（ｆ）（Ｉ）ＨＣＤＲ１は、ＧＦＸ$_1$ＦＳＸ$_2$ＹＸ$_3$Ｘ$_4$Ｘ$_5$（配列番号４４５）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｘ$_1$は、Ｓ又はＴであり、Ｘ$_2$は、Ｓ、Ｋ又はＲであり、Ｘ$_3$は、Ｗ又はＹであり、Ｘ$_4$は、Ｉ又はＬであり、且つＸ$_5$は、Ｓ又はＮであり、ＨＣＤＲ２は、Ｙ$_1$ＩＹ$_2$ＱＹ$_3$Ｙ$_4$Ｙ$_5$ＥＹ$_6$Ｙ$_7$ＹＶＥＳＶＫＧ（配列番号４４６）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｙ$_1$は、Ｓ又はＮであり、Ｙ$_2$は、Ｋ又はＨであり、Ｙ$_3$は、Ｓ、Ｑ又はＨであり、Ｙ$_4$は、Ｇ又はＡであり、Ｙ$_5$は、Ｓ、Ｈ又はＬであり、Ｙ$_6$は、Ｔ又はＫであり、且つＹ$_7$は、Ｙ、Ｋ又はＲであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号２２８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２３７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２３８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；
（ＩＩ）ＨＣＤＲ１は、Ｘ$_1$ＹＸ$_2$Ｘ$_3$Ｘ$_4$（配列番号４４７）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｘ$_1$は、Ｓ、Ｋ又はＲであり、Ｘ$_2$は、Ｗ又はＹであり、Ｘ$_3$は、Ｉ又はＬであり、且つＸ$_4$は、Ｓ又はＮであり、ＨＣＤＲ２は、Ｙ$_1$ＩＹ$_2$ＱＹ$_3$Ｙ$_4$Ｙ$_5$ＥＹ$_6$Ｙ$_7$ＹＶＥＳＶＫＧ（配列番号４４６）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｙ$_1$は、Ｓ又はＮであり、Ｙ$_2$は、Ｋ又はＨであり、Ｙ$_3$は、Ｓ、Ｑ又はＨであり、Ｙ$_4$は、Ｇ又はＡであり、Ｙ$_5$は、Ｓ、Ｈ又はＬであり、Ｙ$_6$は、Ｔ又はＫであり、且つＹ$_7$は、Ｙ、Ｋ又はＲであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号２２８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２３７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２３８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；
（ＩＩＩ）ＨＣＤＲ１は、ＧＦＸ$_1$ＦＳＸ$_2$Ｙ（配列番号４４８）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｘ$_1$は、Ｓ又はＴであり、且つＸ$_2$は、Ｓ、Ｋ又はＲであり、ＨＣＤＲ２は、Ｙ$_1$ＱＹ$_2$Ｙ$_3$Ｙ$_4$Ｅ（配列番号４４９）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｙ$_1$は、Ｋ又はＨであり、Ｙ$_2$は、Ｓ、Ｑ又はＨであり、Ｙ$_3$は、Ｇ又はＡであり、且つＹ$_4$は、Ｓ、Ｈ又はＬであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号２２８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２４０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２４２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；又は
（ＩＶ）ＨＣＤＲ１は、ＧＦＸ$_1$ＦＳＸ$_2$ＹＸ$_3$（配列番号４５０）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｘ$_1$は、Ｓ又はＴであり、Ｘ$_2$は、Ｓ、Ｋ又はＲであり、且つＸ$_3$は、Ｗ又はＹであり、ＨＣＤＲ２は、ＩＹ$_1$ＱＹ$_2$Ｙ$_3$Ｙ$_4$Ｅ

Y_5（配列番号４５１）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Y_1は、Ｋ又はＨであり、Y_2は、Ｓ、Ｑ又はＨであり、Y_3は、Ｇ又はＡであり、Y_4は、Ｓ、Ｈ又はＬであり、且つY_5は、Ｔ又はＫであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号２３２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２４３に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；

（ｇ）（Ｉ）ＨＣＤＲ１は、$GFX_1FSX_2YX_3X_4X_5$（配列番号４４５）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ｓ又はＴであり、X_2は、Ｓ、Ｋ又はＲであり、X_3は、Ｗ又はＹであり、X_4は、Ｉ又はＬであり、且つX_5は、Ｓ又はＮであり、ＨＣＤＲ２は、$SIHQY_1Y_2Y_3EY_4Y_5YVESVKG$（配列番号４５３）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Y_1は、Ｑ又はＨであり、Y_2は、Ｇ又はＡであり、Y_3は、Ｈ又はＬであり、Y_4は、Ｔ又はＫであり、且つY_5は、Ｋ又はＲであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号２２８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２３７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２３８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；

（ＩＩ）ＨＣＤＲ１は、$X_1YX_2X_3X_4$（配列番号４４７）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ｓ、Ｋ又はＲであり、X_2は、Ｗ又はＹであり、X_3は、Ｉ又はＬであり、且つX_4は、Ｓ又はＮであり、ＨＣＤＲ２は、$SIHQY_1Y_2Y_3EY_4Y_5YVESVKG$（配列番号４５３）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Y_1は、Ｑ又はＨであり、Y_2は、Ｇ又はＡであり、Y_3は、Ｈ又はＬであり、Y_4は、Ｔ又はＫであり、且つY_5は、Ｋ又はＲであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号２２８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２３７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２３８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；

（ＩＩＩ）ＨＣＤＲ１は、GFX_1FSX_2Y（配列番号４４８）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ｓ又はＴであり、且つX_2は、Ｓ、Ｋ又はＲであり、ＨＣＤＲ２は、$HQY_1Y_2Y_3E$（配列番号４５６）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Y_1は、Ｑ又はＨであり、Y_2は、Ｇ又はＡであり、且つY_3は、Ｈ又はＬであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号２２８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２４０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２４２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；又は

（ＩＶ）ＨＣＤＲ１は、$GFX_1FSX_2YX_3$（配列番号４５０）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ｓ又はＴであり、X_2は、Ｓ、Ｋ又はＲであり、且つX_3は、Ｗ又はＹであり、ＨＣＤＲ２は、$IHQY_1Y_2Y_3EY_4$（配列番号４５８）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Y_1は、Ｑ又はＨであり、Y_2は、Ｇ又はＡであり、Y_3は、Ｈ又はＬであり、且つY_4は、Ｔ又はＫであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号２３２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２４３に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；

（ｈ）（Ｉ）ＨＣＤＲ１は、ＧＦＴＦＳＸ$_1$ＹＸ$_2$ＩＸ$_3$（配列番号４５２）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｘ$_1$は、Ｓ又はＲであり、Ｘ$_2$は、Ｗ又はＹであり、且つＸ$_3$は、Ｓ又はＮであり、ＨＣＤＲ２は、Ｙ$_1$ＩＹ$_2$ＱＹ$_3$Ｙ$_4$Ｙ$_5$ＥＹ$_6$Ｙ$_7$ＹＶＥＳＶＫＧ（配列番号４４６）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｙ$_1$は、Ｓ又はＮであり、Ｙ$_2$は、Ｋ又はＨであり、Ｙ$_3$は、Ｓ、Ｑ又はＨであり、Ｙ$_4$は、Ｇ又はＡであり、Ｙ$_5$は、Ｓ、Ｈ又はＬであり、Ｙ$_6$は、Ｔ又はＫであり、且つＹ$_7$は、Ｙ、Ｋ又はＲであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号２２８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２３７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２３８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；
（ＩＩ）ＨＣＤＲ１は、Ｘ$_1$ＹＸ$_2$ＩＸ$_3$（配列番号４５４）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｘ$_1$は、Ｓ又はＲであり、Ｘ$_2$は、Ｗ又はＹであり、且つＸ$_3$は、Ｓ又はＮであり、ＨＣＤＲ２は、Ｙ$_1$ＩＹ$_2$ＱＹ$_3$Ｙ$_4$Ｙ$_5$ＥＹ$_6$Ｙ$_7$ＹＶＥＳＶＫＧ（配列番号４４６）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｙ$_1$は、Ｓ又はＮであり、Ｙ$_2$は、Ｋ又はＨであり、Ｙ$_3$は、Ｓ、Ｑ又はＨであり、Ｙ$_4$は、Ｇ又はＡであり、Ｙ$_5$は、Ｓ、Ｈ又はＬであり、Ｙ$_6$は、Ｔ又はＫであり、且つＹ$_7$は、Ｙ、Ｋ又はＲであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号２２８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２３７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２３８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；
（ＩＩＩ）ＨＣＤＲ１は、ＧＦＴＦＳＸ$_1$Ｙ（配列番号４５５）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｘ$_1$は、Ｓ又はＲであり、ＨＣＤＲ２は、Ｙ$_1$ＱＹ$_2$Ｙ$_3$Ｙ$_4$Ｅ（配列番号４４９）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｙ$_1$は、Ｋ又はＨであり、Ｙ$_2$は、Ｓ、Ｑ又はＨであり、Ｙ$_3$は、Ｇ又はＡであり、且つＹ$_4$は、Ｓ、Ｈ又はＬであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号２２８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２４０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２４２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；
又は
（ＩＶ）ＨＣＤＲ１は、ＧＦＴＦＳＸ$_1$ＹＸ$_2$（配列番号４５７）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｘ$_1$は、Ｓ又はＲであり、且つＸ$_2$は、Ｗ又はＹであり、ＨＣＤＲ２は、ＩＹ$_1$ＱＹ$_2$Ｙ$_3$Ｙ$_4$ＥＹ$_5$（配列番号４５１）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｙ$_1$は、Ｋ又はＨであり、Ｙ$_2$は、Ｓ、Ｑ又はＨであり、Ｙ$_3$は、Ｇ又はＡであり、Ｙ$_4$は、Ｓ、Ｈ又はＬであり、且つＹ$_5$は、Ｔ又はＫであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号２３２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２４３に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；又は
（ｉ）（Ｉ）ＨＣＤＲ１は、ＧＦＴＦＳＸ$_1$ＹＸ$_2$ＩＸ$_3$（配列番号４５２）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｘ$_1$は、Ｓ又はＲであり、Ｘ$_2$は、Ｗ又はＹであり、且つＸ$_3$は、Ｓ又はＮであり、ＨＣＤＲ２は、ＳＩＨＱＹ$_1$Ｙ$_2$Ｙ$_3$ＥＹ$_4$Ｙ$_5$ＹＶＥＳＶＫＧ（配列番号４５３）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｙ$_1$は、Ｑ又はＨであり、Ｙ$_2$は、Ｇ又はＡであり、Ｙ$_3$は、Ｈ又はＬであり、Ｙ$_4$は、Ｔ又はＫであり、且つＹ$_5$は、Ｋ又はＲであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号２２８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２３７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり

、ＬＣＤＲ２は、配列番号２３８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；
（ＩＩ）ＨＣＤＲ１は、$X_1YX_2IX_3$（配列番号４５４）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ｓ又はＲであり、X_2は、Ｗ又はＹであり、且つX_3は、Ｓ又はＮであり、ＨＣＤＲ２は、$SIHQY_1Y_2Y_3EY_4Y_5Y$ＶＥＳＶＫＧ（配列番号４５３）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Y_1は、Ｑ又はＨであり、Y_2は、Ｇ又はＡであり、Y_3は、Ｈ又はＬであり、Y_4は、Ｔ又はＫであり、且つY_5は、Ｋ又はＲであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号２２８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２３７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２３８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；
（ＩＩＩ）ＨＣＤＲ１は、$GFTFSX_1Y$（配列番号４５５）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ｓ又はＲであり、ＨＣＤＲ２は、$HQY_1Y_2Y_3E$（配列番号４５６）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Y_1は、Ｑ又はＨであり、Y_2は、Ｇ又はＡであり、且つY_3は、Ｈ又はＬであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号２２８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２４０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２４２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；又は
（ＩＶ）ＨＣＤＲ１は、$GFTFSX_1YX_2$（配列番号４５７）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ｓ又はＲであり、且つX_2は、Ｗ又はＹであり、ＨＣＤＲ２は、$IHQY_1Y_2Y_3EY_4$（配列番号４５８）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Y_1は、Ｑ又はＨであり、Y_2は、Ｇ又はＡであり、Y_3は、Ｈ又はＬであり、且つY_4は、Ｔ又はＫであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号２３２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２４３に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなる、単離された抗ＮＰＲ１抗体若しくは抗原結合フラグメント又は上記［１］、［２］、［４］若しくは［５］のいずれか一項に記載の抗体若しくは抗原結合フラグメント。
［９］　３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を含み、
（ａ）（Ｉ）ＨＣＤＲ１は、配列番号３１０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号３１１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、$GX_1X_2X_3GX_4LGFDH$（配列番号４５９）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ａ又はＳであり、X_2は、Ｖ又はＬであり、X_3は、Ａ又はＰであり、且つX_4は、Ｑ又はＬであり、ＬＣＤＲ１は、配列番号３２０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、$GNSNRPY_1$（配列番号４６０）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Y_1は、Ｓ又はＮであり、且つＬＣＤＲ３は、$QSYZ_1Z_2Z_3Z_4Z_5Z_6Z_7V$（配列番号４６１）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Z_1は、Ｙ、Ｄ又はＧであり、Z_2は、Ｔ、Ｓ又はＡであり、Z_3は、Ｓ、Ｐ又はＦであり、Z_4は、Ｓ、Ｔ又はＰであり、Z_5は、Ｈ、Ｓ又はＲであり、Z_6は、Ｇ、Ｓ又はＦであり、且つZ_7は、Ｐ、Ｓ又はＶであるか；

（ＩＩ）ＨＣＤＲ１は、配列番号２２９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号３１１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、ＧＸ$_1$Ｘ$_2$Ｘ$_3$ＧＸ$_4$ＬＧＦＤＨ（配列番号４５９）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｘ$_1$は、Ａ又はＳであり、Ｘ$_2$は、Ｖ又はＬであり、Ｘ$_3$は、Ａ又はＰであり、且つＸ$_4$は、Ｑ又はＬであり、ＬＣＤＲ１は、配列番号３２０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、ＧＮＳＮＲＰＹ$_1$（配列番号４６０）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｙ$_1$は、Ｓ又はＮであり、且つＬＣＤＲ３は、ＱＳＹＺ$_1$Ｚ$_2$Ｚ$_3$Ｚ$_4$Ｚ$_5$Ｚ$_6$Ｚ$_7$Ｖ（配列番号４６１）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｚ$_1$は、Ｙ、Ｄ又はＧであり、Ｚ$_2$は、Ｔ、Ｓ又はＡであり、Ｚ$_3$は、Ｓ、Ｐ又はＦであり、Ｚ$_4$は、Ｓ、Ｔ又はＰであり、Ｚ$_5$は、Ｈ、Ｓ又はＲであり、Ｚ$_6$は、Ｇ、Ｓ又はＦであり、且つＺ$_7$は、Ｐ、Ｓ又はＶであるか；

（ＩＩＩ）ＨＣＤＲ１は、配列番号８０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号３１３に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、ＧＸ$_1$Ｘ$_2$Ｘ$_3$ＧＸ$_4$ＬＧＦＤＨ（配列番号４５９）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｘ$_1$は、Ａ又はＳであり、Ｘ$_2$は、Ｖ又はＬであり、Ｘ$_3$は、Ａ又はＰであり、且つＸ$_4$は、Ｑ又はＬであり、ＬＣＤＲ１は、配列番号３２３に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号３２４に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、ＹＺ$_1$Ｚ$_2$Ｚ$_3$Ｚ$_4$Ｚ$_5$Ｚ$_6$Ｚ$_7$（配列番号４６２）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｚ$_1$は、Ｙ、Ｄ又はＧであり、Ｚ$_2$は、Ｔ、Ｓ又はＡであり、Ｚ$_3$は、Ｓ、Ｐ又はＦであり、Ｚ$_4$は、Ｓ、Ｔ又はＰであり、Ｚ$_5$は、Ｈ、Ｓ又はＲであり、Ｚ$_6$は、Ｇ、Ｓ又はＦであり、且つＺ$_7$は、Ｐ、Ｓ又はＶであるか；又は

（ＩＶ）ＨＣＤＲ１は、配列番号８２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号３１４に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、ＡＲＧＸ$_1$Ｘ$_2$Ｘ$_3$ＧＸ$_4$ＬＧＦＤＨ（配列番号４６３）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｘ$_1$は、Ａ又はＳであり、Ｘ$_2$は、Ｖ又はＬであり、Ｘ$_3$は、Ａ又はＰであり、且つＸ$_4$は、Ｑ又はＬであり、ＬＣＤＲ１は、配列番号３２６に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号３２４に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、ＱＳＹＺ$_1$Ｚ$_2$Ｚ$_3$Ｚ$_4$Ｚ$_5$Ｚ$_6$Ｚ$_7$Ｖ（配列番号４６１）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｚ$_1$は、Ｙ、Ｄ又はＧであり、Ｚ$_2$は、Ｔ、Ｓ又はＡであり、Ｚ$_3$は、Ｓ、Ｐ又はＦであり、Ｚ$_4$は、Ｓ、Ｔ又はＰであり、Ｚ$_5$は、Ｈ、Ｓ又はＲであり、Ｚ$_6$は、Ｇ、Ｓ又はＦであり、且つＺ$_7$は、Ｐ、Ｓ又はＶであるか；

（ｂ）（Ｉ）ＨＣＤＲ１は、ＧＦＴＦＸ$_1$Ｘ$_2$ＹＡＸ$_3$Ｘ$_4$（配列番号４６４）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｘ$_1$は、Ｓ又はＧであり、Ｘ$_2$は、Ｓ又はＴであり、Ｘ$_3$は、Ｉ又はＭであり、且つＸ$_4$は、Ｓ又はＴであり、ＨＣＤＲ２は、Ｙ$_1$ＩＳＹ$_2$Ｙ$_3$ＧＹ$_4$Ｙ$_5$Ｙ$_6$Ｙ$_7$ＹＡＹ$_8$ＳＶＫＧ（配列番号４６５）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｙ$_1$は、Ａ又はＳであり、Ｙ$_2$は、Ａ、Ｓ又はＧであり、Ｙ$_3$は、Ｓ又はＨであり、Ｙ$_4$は、Ｇ又はＹであり、Ｙ$_5$は、Ｓ又はＹであり、Ｙ$_6$は、Ｔ又はＡであり、Ｙ$_7$は、Ｙ、Ｒ又はＮであり、且つＹ$_8$は、Ｅ又はＧであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３３１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号３３７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号３３８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号３３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；

（ＩＩ）ＨＣＤＲ１は、Ｘ$_1$ＹＡＸ$_2$Ｘ$_3$（配列番号４６６）に記載されるとおりのアミノ

酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ｓ又はＴであり、X_2は、Ｉ又はＭであり、且つX_3は、Ｓ又はＴであり、ＨＣＤＲ２は、Y_1ＩＳ$Y_2$$Y_3$Ｇ$Y_4$$Y_5$$Y_6$$Y_7$ＹＡ$Y_8$ＳＶＫＧ（配列番号４６５）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Y_1は、Ａ又はＳであり、Y_2は、Ａ、Ｓ又はＧであり、Y_3は、Ｓ又はＨであり、Y_4は、Ｇ又はＹであり、Y_5は、Ｓ又はＹであり、Y_6は、Ｔ又はＡであり、Y_7は、Ｙ、Ｒ又はＮであり、且つY_8は、Ｅ又はＧであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３３１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号３３７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号３３８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号３３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；

（ＩＩＩ）ＨＣＤＲ１は、ＧＦＴＦ$X_1$$X_2$Ｙ（配列番号４６７）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ｓ又はＧであり、且つX_2は、Ｓ又はＴであり、ＨＣＤＲ２は、Ｓ$Y_1$$Y_2$Ｇ$Y_3$$Y_4$（配列番号４６８）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Y_1は、Ａ、Ｓ又はＧであり、Y_2は、Ｓ又はＨであり、Y_3は、Ｇ又はＹであり、且つY_4は、Ｓ又はＹであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３３１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号３４０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号３４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号３４２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；又は

（ＩＶ）ＨＣＤＲ１は、ＧＦＴＦ$X_1$$X_2$ＹＡ（配列番号４６９）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ｓ又はＧであり、且つX_2は、Ｓ又はＴであり、ＨＣＤＲ２は、ＩＳ$Y_1$$Y_2$Ｇ$Y_3$$Y_4$Ｔ（配列番号４７０）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Y_1は、Ｓ又はＧであり、Y_2は、Ｓ又はＨであり、Y_3は、Ｇ又はＹであり、且つY_4は、Ｓ又はＹであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３３２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号３４３に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号３４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号３３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；又は

（ｃ）（Ｉ）ＨＣＤＲ１は、ＧＦＴＦ$X_1$$X_2$ＹＡ$X_3$$X_4$（配列番号４６４）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ｓ又はＧであり、X_2は、Ｓ又はＴであり、X_3は、Ｉ又はＭであり、且つX_4は、Ｓ又はＴであり、ＨＣＤＲ２は、ＳＩＳ$Y_1$$Y_2$ＧＹＹＹ$Y_3$$Y_4$ＹＡ$Y_5$ＳＶＫＧ（配列番号４７１）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Y_1は、Ａ又はＳであり、Y_2は、Ｓ又はＨであり、Y_3は、Ｔ又はＡであり、Y_4は、Ｒ又はＮであり、且つY_5は、Ｅ又はＧであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３３１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号３３７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号３３８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号３３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；

（ＩＩ）ＨＣＤＲ１は、X_1ＹＡ$X_2$$X_3$（配列番号４６６）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、X_1は、Ｓ又はＴであり、X_2は、Ｉ又はＭであり、且つX_3は、Ｓ又はＴであり、ＨＣＤＲ２は、ＳＩＳ$Y_1$$Y_2$ＧＹＹＹ$Y_3$$Y_4$ＹＡ$Y_5$ＳＶＫＧ（配列番号４７１）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Y_1は、Ａ又はＳであり、Y_2は、Ｓ又はＨであり、Y_3は、Ｔ又はＡであり、Y_4は、Ｒ又はＮであり、且つY_5は、Ｅ又はＧであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３３１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号３３７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２

は、配列番号３３８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号３３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；
（ＩＩＩ）ＨＣＤＲ１は、ＧＦＴＦＸ$_1$Ｘ$_2$Ｙ（配列番号４６７）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｘ$_1$は、Ｓ又はＧであり、且つＸ$_2$は、Ｓ又はＴであり、ＨＣＤＲ２は、ＳＹ$_1$Ｙ$_2$ＧＹＹ（配列番号４７２）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｙ$_1$は、Ａ又はＳであり、且つＹ$_2$は、Ｓ又はＨであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３３１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号３４０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号３４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号３４２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；又は
（ＩＶ）ＨＣＤＲ１は、ＧＦＴＦＸ$_1$Ｘ$_2$ＹＡ（配列番号４６９）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｘ$_1$は、Ｓ又はＧであり、且つＸ$_2$は、Ｓ又はＴであり、ＨＣＤＲ２は、ＩＳＹ$_1$Ｙ$_2$Ｇ（配列番号４７３）に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ここで、Ｙ$_1$は、Ａ、Ｓ又はＧであり、且つＹ$_2$は、Ｓ又はＨであり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３３２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号３４３に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号３４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号３３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなる、単離された抗ＮＰＲ１抗体若しくは抗原結合フラグメント又は上記［１］、［３］、［６］若しくは［７］のいずれか一項に記載の抗体若しくは抗原結合フラグメント。
［１０］　３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を含み、
（ａ）（Ｉ）ＨＣＤＲ１は、配列番号２８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号２９、１１９及び１９０のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号４２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号４３、１２６、１３４、１４５、１７２、１７８及び１８４のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；（ＩＩ）ＨＣＤＲ１は、配列番号３１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号２９、１１９及び１９０のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号４２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号４３、１２６、１３４、１４５、１７２、１７８及び１８４のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；（ＩＩＩ）ＨＣＤＲ１は、配列番号３２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号３３、１２０及び１９１のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号４４に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号４５に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号４６、１２７、１３５、１４６、１７３、１７９及び１８５のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；又は（ＩＶ）ＨＣＤＲ１は、配列番号３４に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号３５、１２１及び１９２のいずれか１

つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３６に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号４７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号４５に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号４３、１２６、１３４、１４５、１７２、１７８及び１８４のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；

（ｂ）（Ｉ）ＨＣＤＲ１は、配列番号４、１１２及び１６５のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号５、１００及び１５１のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号６に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号１７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号１８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号１９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；（ＩＩ）ＨＣＤＲ１は、配列番号７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号５、１００及び１５１のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号６に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号１７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号１８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号１９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；（ＩＩＩ）ＨＣＤＲ１は、配列番号８、１１３及び１６６のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号９、１０１及び１５２のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号６に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；又は（ＩＶ）ＨＣＤＲ１は、配列番号１０、１１４及び１６７のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号１１、１０２及び１５３のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号１２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２３に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号１９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；又は

（ｃ）（Ｉ）ＨＣＤＲ１は、配列番号２２６、３６７及び３７８のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号２２７、３６８及び３７９のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号２２８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２３７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２３８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；（ＩＩ）ＨＣＤＲ１は、配列番号２２９、３６９及び３８０のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号２２７、３６８及び３７９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号２２８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２３７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２３８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；（ＩＩＩ）ＨＣＤＲ１は

、配列番号３２、３７０及び３８１のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号２３０、３７１及び３８２のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号２２８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２４０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２４２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；又は（ＩＶ）ＨＣＤＲ１は、配列番号３４、３７２及び３８３のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号２３１、３７３及び３８４のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号２３２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号２４３に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号２４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号２３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなる、単離された抗ＮＰＲ１抗体若しくは抗原結合フラグメント又は上記［１］、［２］、［４］、［５］若しくは［８］のいずれか一項に記載の抗体若しくは抗原結合フラグメント。

［１１］　３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を含み、

（ａ）（Ｉ）ＨＣＤＲ１は、配列番号３１０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号３１１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３１２及び３４８のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号３２０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号３２１及び３５４のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号３２２、３５５及び３６１のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；（ＩＩ）ＨＣＤＲ１は、配列番号２２９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号３１１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３１２及び３４８のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号３２０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号３２１及び３５４のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号３２２、３５５及び３６１のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；（ＩＩＩ）ＨＣＤＲ１は、配列番号８０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号３１３に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３１２及び３４８のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号３２３に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号３２４に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号３２５、３５６及び３６２のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；又は（ＩＶ）ＨＣＤＲ１は、配列番号８２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号３１４に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３１５及び３４９のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号３２６に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号３２４に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号３２２、３５５及び３６１のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；又は

（ｂ）（Ｉ）ＨＣＤＲ１は、配列番号２７０及び４０７のいずれか１つに記載されるとお

りのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号２７１、３８９及び４０８のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３３１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号３３７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号３３８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号３３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；（ＩＩ）ＨＣＤＲ１は、配列番号２７３及び４０９のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号２７１、３８９及び４０８のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３３１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号３３７に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号３３８に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号３３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；（ＩＩＩ）ＨＣＤＲ１は、配列番号３２及び４１０のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号２７４、３９０及び４１１のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３３１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号３４０に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号３４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号３４２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなるか；又は（ＩＶ）ＨＣＤＲ１は、配列番号２７５及び４１２のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ２は、配列番号２７６、３９１及び４１３のいずれか１つに記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＨＣＤＲ３は、配列番号３３２に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ１は、配列番号３４３に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、ＬＣＤＲ２は、配列番号３４１に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなり、且つＬＣＤＲ３は、配列番号３３９に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むか又はそれからなる、単離された抗ＮＰＲ１抗体若しくは抗原結合フラグメント又は上記［１］、［３］、［６］、［７］若しくは［９］のいずれか一項に記載の抗体若しくは抗原結合フラグメント。

［１２］　（ａ）（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３４（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３４（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３５（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３４（ＬＣＤＲ３）；

（ｂ）（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１２６（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１２６（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１２７（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１２

６（ＬＣＤＲ３）；
（ｃ）（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１４５（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１４５（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１４６（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１４５（ＬＣＤＲ３）；
（ｄ）（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７２（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７２（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７３（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７２（ＬＣＤＲ３）；
（ｅ）（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７８（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７８（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７９（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７８（ＬＣＤＲ３）；
（ｆ）（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１８４（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１８４（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１８５（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１８４（ＬＣＤＲ３）；
（ｇ）（Ｉ）配列番号４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１００（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号７（ＨＣＤＲ１）、配列番号１００（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１０１（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号２０（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２２（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号１０（ＨＣＤＲ１）、配列番号１０２（ＨＣＤＲ２）、配列番号１２（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；

（ｈ）（Ｉ）配列番号１１２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１００（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号７（ＨＣＤＲ１）、配列番号１００（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号１１３（ＨＣＤＲ１）、配列番号１０１（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号２０（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２２（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号１１４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１０２（ＨＣＤＲ２）、配列番号１２（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；

（ｉ）（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号４３（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号４３（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号４６（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１２１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号４３（ＬＣＤＲ３）；

（ｊ）（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１２６（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１２６（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号３３（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１２７（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号３５（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１２６（ＬＣＤＲ３）；

（ｋ）（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３４（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３４（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号３３（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３５（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号３５（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３４（ＬＣＤＲ３）；

（ｌ）（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１４５（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１４５（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号３３（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１４６（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号３５（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１４５（ＬＣＤＲ３）；

（ｍ）（Ｉ）配列番号４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５１（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号７（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５１（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５２（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号２０（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２２（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号１０（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５３（ＨＣＤＲ２）、配列番号１２（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；

（ｎ）（Ｉ）配列番号１１２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５１（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号７（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５１（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号１１３（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５２（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号２０（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２２（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号１１４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５３（ＨＣＤＲ２）、配列番号１２（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；

（ｏ）（Ｉ）配列番号１６５（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５１（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号７（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５１（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号１６６（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５２（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号２０（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２２（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号１６７（ＨＣＤＲ１）、配列番号１５３（ＨＣＤＲ２）、配列番号１２（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；

（ｐ）（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７２（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７２（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号３３（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７３（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号３５（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７２（ＬＣＤＲ３）；

（ｑ）（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７８（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７８（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号３３（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７９（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号３５（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７８（ＬＣＤＲ３）；

（ｒ）（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０

（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１８４（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１８４（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号３３（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１８５（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号３５（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１８４（ＬＣＤＲ３）；

（ｓ）（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１９０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３４（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号１９０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３４（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１９１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３５（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１９２（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１３４（ＬＣＤＲ３）；

（ｔ）（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号１９０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７２（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号１９０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７２（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号１９１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７３（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号１９２（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１７２（ＬＣＤＲ３）；

（ｕ）（Ｉ）配列番号４（ＨＣＤＲ１）、配列番号５（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号７（ＨＣＤＲ１）、配列番号５（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号１７（ＬＣＤＲ１）、配列番号１８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号８（ＨＣＤＲ１）、配列番号９（ＨＣＤＲ２）、配列番号６（ＨＣＤＲ３）、配列番号２０（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２２（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号１０（ＨＣＤＲ１）、配列番号１１（ＨＣＤＲ２）、配列番号１２（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３（ＬＣＤＲ１）、配列番号２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号１９（ＬＣＤＲ３）；

（ｖ）（Ｉ）配列番号２８（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号４３（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３１（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４１（ＬＣＤＲ１）、配列番号４２（ＬＣＤＲ２）及び配列番号４３（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号３３（ＨＣＤＲ２）、配列番号３０（ＨＣＤＲ３）、配列番号４４（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号４６（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号３５（ＨＣＤＲ２）、配列番号３６（ＨＣＤＲ３）、配列番号４７（ＬＣＤＲ１）、配列番号４５（ＬＣＤＲ２）及び配列番号４３（ＬＣＤＲ３）；

（ｗ）（Ｉ）配列番号３６７（ＨＣＤＲ１）、配列番号３６８（ＨＣＤＲ２）、配列番号２２８（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号２３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２３９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３６９（ＨＣＤＲ１）、配列番号

３６８（ＨＣＤＲ２）、配列番号２２８（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号２３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２３９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３７０（ＨＣＤＲ１）、配列番号３７１（ＨＣＤＲ２）、配列番号２２８（ＨＣＤＲ３）、配列番号２４０（ＬＣＤＲ１）、配列番号２４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２４２（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３７２（ＨＣＤＲ１）、配列番号３７３（ＨＣＤＲ２）、配列番号２３２（ＨＣＤＲ３）、配列番号２４３（ＬＣＤＲ１）、配列番号２４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２３９（ＬＣＤＲ３）；

（ｘ）（Ｉ）配列番号３７８（ＨＣＤＲ１）、配列番号３７９（ＨＣＤＲ２）、配列番号２２８（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号２３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２３９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号３８０（ＨＣＤＲ１）、配列番号３７９（ＨＣＤＲ２）、配列番号２２８（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号２３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２３９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３８１（ＨＣＤＲ１）、配列番号３８２（ＨＣＤＲ２）、配列番号２２８（ＨＣＤＲ３）、配列番号２４０（ＬＣＤＲ１）、配列番号２４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２４２（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３８３（ＨＣＤＲ１）、配列番号３８４（ＨＣＤＲ２）、配列番号２３２（ＨＣＤＲ３）、配列番号２４３（ＬＣＤＲ１）、配列番号２４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２３９（ＬＣＤＲ３）；

（ｙ）（Ｉ）配列番号２２６（ＨＣＤＲ１）、配列番号２２７（ＨＣＤＲ２）、配列番号２２８（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号２３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２３９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号２２９（ＨＣＤＲ１）、配列番号２２７（ＨＣＤＲ２）、配列番号２２８（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号２３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２３９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号２３０（ＨＣＤＲ２）、配列番号２２８（ＨＣＤＲ３）、配列番号２４０（ＬＣＤＲ１）、配列番号２４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２４２（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号３４（ＨＣＤＲ１）、配列番号２３１（ＨＣＤＲ２）、配列番号２３２（ＨＣＤＲ３）、配列番号２４３（ＬＣＤＲ１）、配列番号２４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２３９（ＬＣＤＲ３）；

（ｚ）（Ｉ）配列番号２７０（ＨＣＤＲ１）、配列番号２７１（ＨＣＤＲ２）、配列番号２７２（ＨＣＤＲ３）、配列番号２８２（ＬＣＤＲ１）、配列番号２６１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２８３（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号２７３（ＨＣＤＲ１）、配列番号２７１（ＨＣＤＲ２）、配列番号２７２（ＨＣＤＲ３）、配列番号２８２（ＬＣＤＲ１）、配列番号２６１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２８３（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号２７４（ＨＣＤＲ２）、配列番号２７２（ＨＣＤＲ３）、配列番号２８４（ＬＣＤＲ１）、配列番号２４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２８５（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号２７５（ＨＣＤＲ１）、配列番号２７６（ＨＣＤＲ２）、配列番号２７７（ＨＣＤＲ３）、配列番号２８６（ＬＣＤＲ１）、配列番号２４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号２８３（ＬＣＤＲ３）；又は

（ａａ）（Ｉ）配列番号２９１（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９２（ＨＣＤＲ２）、配列番号２９３（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号２３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３０４（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号２９４（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９２（ＨＣＤＲ２）、配列番号２９３（ＨＣＤＲ３）、配列番号２３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号２３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３０４（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号２９５（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９６（ＨＣＤＲ２）、配列番号２９３（ＨＣＤＲ３）、配列番号２４０（ＬＣＤＲ１）、配列番号２４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３０５（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号２９７（ＨＣＤＲ１）、配列番号２９８（ＨＣＤＲ２）、配列番号２９９（ＨＣＤＲ３）、配列番号２４３（ＬＣＤＲ１）、配列番号２４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３０４（ＬＣＤＲ３）

から選択される３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を含む、上記［１］、［２］、［４］、［５］、［８］又は［１０］のいずれか一項に記載の抗体又は抗

原結合フラグメント。

［１３］　（ａ）（Ｉ）配列番号５２（ＨＣＤＲ１）、配列番号５３（ＨＣＤＲ２）、配列番号５４（ＨＣＤＲ３）、配列番号６５（ＬＣＤＲ１）、配列番号６６（ＬＣＤＲ２）及び配列番号６７（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号５５（ＨＣＤＲ１）、配列番号５３（ＨＣＤＲ２）、配列番号５４（ＨＣＤＲ３）、配列番号６５（ＬＣＤＲ１）、配列番号６６（ＬＣＤＲ２）及び配列番号６７（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号５６（ＨＣＤＲ１）、配列番号５７（ＨＣＤＲ２）、配列番号５４（ＨＣＤＲ３）、配列番号６８（ＬＣＤＲ１）、配列番号６９（ＬＣＤＲ２）及び配列番号７０（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号５８（ＨＣＤＲ１）、配列番号５９（ＨＣＤＲ２）、配列番号６０（ＨＣＤＲ３）、配列番号７１（ＬＣＤＲ１）、配列番号６９（ＬＣＤＲ２）及び配列番号６７（ＬＣＤＲ３）；

（ｂ）（Ｉ）配列番号７６（ＨＣＤＲ１）、配列番号７７（ＨＣＤＲ２）、配列番号７８（ＨＣＤＲ３）、配列番号８９（ＬＣＤＲ１）、配列番号９０（ＬＣＤＲ２）及び配列番号９１（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号７９（ＨＣＤＲ１）、配列番号７７（ＨＣＤＲ２）、配列番号７８（ＨＣＤＲ３）、配列番号８９（ＬＣＤＲ１）、配列番号９０（ＬＣＤＲ２）及び配列番号９１（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号８０（ＨＣＤＲ１）、配列番号８１（ＨＣＤＲ２）、配列番号７８（ＨＣＤＲ３）、配列番号９２（ＬＣＤＲ１）、配列番号９３（ＬＣＤＲ２）及び配列番号９４（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号８２（ＨＣＤＲ１）、配列番号８３（ＨＣＤＲ２）、配列番号８４（ＨＣＤＲ３）、配列番号９５（ＬＣＤＲ１）、配列番号９３（ＬＣＤＲ２）及び配列番号９１（ＬＣＤＲ３）；

（ｃ）（Ｉ）配列番号３１０（ＨＣＤＲ１）、配列番号３１１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３４８（ＨＣＤＲ３）、配列番号３２０（ＬＣＤＲ１）、配列番号３５４（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３６１（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号２２９（ＨＣＤＲ１）、配列番号３１１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３４８（ＨＣＤＲ３）、配列番号３２０（ＬＣＤＲ１）、配列番号３５４（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３６１（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号８０（ＨＣＤＲ１）、配列番号３１３（ＨＣＤＲ２）、配列番号３４８（ＨＣＤＲ３）、配列番号３２３（ＬＣＤＲ１）、配列番号３２４（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３６２（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号８２（ＨＣＤＲ１）、配列番号３１４（ＨＣＤＲ２）、配列番号３４９（ＨＣＤＲ３）、配列番号３２６（ＬＣＤＲ１）、配列番号３２４（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３６１（ＬＣＤＲ３）；

（ｄ）（Ｉ）配列番号２７０（ＨＣＤＲ１）、配列番号３８９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３１（ＨＣＤＲ３）、配列番号３３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号３３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３３９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号２７３（ＨＣＤＲ１）、配列番号３８９（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３１（ＨＣＤＲ３）、配列番号３３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号３３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３３９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号３９０（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３１（ＨＣＤＲ３）、配列番号３４０（ＬＣＤＲ１）、配列番号３４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３４２（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号２７５（ＨＣＤＲ１）、配列番号３９１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３２（ＨＣＤＲ３）、配列番号３４３（ＬＣＤＲ１）、配列番号３４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３３９（ＬＣＤＲ３）；

（ｅ）（Ｉ）配列番号４０７（ＨＣＤＲ１）、配列番号４０８（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３１（ＨＣＤＲ３）、配列番号３３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号３３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３３９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号４０９（ＨＣＤＲ１）、配列番号４０８（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３１（ＨＣＤＲ３）、配列番号３３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号３３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３３９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号４１０（ＨＣＤＲ１）、配列番号４１１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３１（ＨＣＤＲ３）、配列番号３４０（ＬＣＤＲ１）、配列番号３４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３４２（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号４１２（ＨＣＤＲ１）、配列番号４１３（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３２（ＨＣＤＲ３）、配列番号３４３（ＬＣＤＲ１）、配列番号３４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３３９（ＬＣＤＲ３）；

（ｆ）（Ｉ）配列番号３１０（ＨＣＤＲ１）、配列番号３１１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３１２（ＨＣＤＲ３）、配列番号３２０（ＬＣＤＲ１）、配列番号３２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３２２（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号２２９（ＨＣＤＲ１）、配列番号３１１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３１２（ＨＣＤＲ３）、配列番号３２０（ＬＣＤＲ１）、配列番号３２１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３２２（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号８０（ＨＣＤＲ１）、配列番号３１３（ＨＣＤＲ２）、配列番号３１２（ＨＣＤＲ３）、配列番号３２３（ＬＣＤＲ１）、配列番号３２４（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３２５（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号８２（ＨＣＤＲ１）、配列番号３１４（ＨＣＤＲ２）、配列番号３１５（ＨＣＤＲ３）、配列番号３２６（ＬＣＤＲ１）、配列番号３２４（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３２２（ＬＣＤＲ３）；

（ｇ）（Ｉ）配列番号２７０（ＨＣＤＲ１）、配列番号２７１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３１（ＨＣＤＲ３）、配列番号３３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号３３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３３９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号２７３（ＨＣＤＲ１）、配列番号２７１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３１（ＨＣＤＲ３）、配列番号３３７（ＬＣＤＲ１）、配列番号３３８（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３３９（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号３２（ＨＣＤＲ１）、配列番号２７４（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３１（ＨＣＤＲ３）、配列番号３４０（ＬＣＤＲ１）、配列番号３４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３４２（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号２７５（ＨＣＤＲ１）、配列番号２７６（ＨＣＤＲ２）、配列番号３３２（ＨＣＤＲ３）、配列番号３４３（ＬＣＤＲ１）、配列番号３４１（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３３９（ＬＣＤＲ３）；又は

（ｈ）（Ｉ）配列番号３１０（ＨＣＤＲ１）、配列番号３１１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３４８（ＨＣＤＲ３）、配列番号３２０（ＬＣＤＲ１）、配列番号３５４（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３５５（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩ）配列番号２２９（ＨＣＤＲ１）、配列番号３１１（ＨＣＤＲ２）、配列番号３４８（ＨＣＤＲ３）、配列番号３２０（ＬＣＤＲ１）、配列番号３５４（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３５５（ＬＣＤＲ３）；（ＩＩＩ）配列番号８０（ＨＣＤＲ１）、配列番号３１３（ＨＣＤＲ２）、配列番号３４８（ＨＣＤＲ３）、配列番号３２３（ＬＣＤＲ１）、配列番号３２４（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３５６（ＬＣＤＲ３）；又は（ＩＶ）配列番号８２（ＨＣＤＲ１）、配列番号３１４（ＨＣＤＲ２）、配列番号３４９（ＨＣＤＲ３）、配列番号３２６（ＬＣＤＲ１）、配列番号３２４（ＬＣＤＲ２）及び配列番号３５５（ＬＣＤＲ３）

から選択される３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２及びＨＣＤＲ３）及び３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２及びＬＣＤＲ３）を含む、上記［１］、［３］、［６］、［７］、［９］又は［１１］のいずれか一項に記載の抗体又は抗原結合フラグメント。

［１４］　（ａ）配列番号２０１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１３６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；

（ｂ）配列番号１２２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１３６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；

（ｃ）配列番号２０１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１２８のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；

（ｄ）配列番号１２２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１２８のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；

（ｅ）配列番号２０１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１４７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；

（ｆ）配列番号１２２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１４７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；

（ｇ）配列番号２０１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１７４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；

（ｈ）配列番号１２２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１７４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；

（ｉ）配列番号２０１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１８０のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
（ｊ）配列番号１２２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１８０のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
（ｋ）配列番号２０１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１８６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
（ｌ）配列番号１２２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１８６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
（ｍ）配列番号１０３のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号２４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
（ｎ）配列番号１１５のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号２４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
（ｏ）配列番号１２２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号４８のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
（ｐ）配列番号３７のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１２８のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
（ｑ）配列番号３７のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１３６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
（ｒ）配列番号３７のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１４７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
（ｓ）配列番号１５４のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号２４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
（ｔ）配列番号１６１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号２４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
（ｕ）配列番号１６８のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号２４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
（ｖ）配列番号３７のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１７４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
（ｗ）配列番号３７のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１８０のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
（ｘ）配列番号３７のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１８６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
（ｙ）配列番号１９３のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１３６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
（ｚ）配列番号１９３のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号１７４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
（ａａ）配列番号１３のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号２４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
（ｂｂ）配列番号３７のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号４８のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
（ｃｃ）配列番号３７４のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号２４４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
（ｄｄ）配列番号３８５のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号２４４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
（ｅｅ）配列番号２３３のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号２４４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；
（ｆｆ）配列番号２７８のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号２８７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；又は
（ｇｇ）配列番号３００のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号３０６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域

を含む、単離された抗ＮＰＲ１抗体若しくは抗原結合フラグメント又は上記［１］、［２］、［４］、［５］、［８］、［１０］若しくは［１２］のいずれか一項に記載の抗体若しくは抗原結合フラグメント。

［１５］　（ａ）配列番号６１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号７２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；

（ｂ）配列番号８５のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号９６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；

（ｃ）配列番号３５０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号３６３のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；

（ｄ）配列番号３９２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号３４４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；

（ｅ）配列番号４１４のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号３４４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；

（ｆ）配列番号３１６のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号３２７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；

（ｇ）配列番号３３３のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号３４４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；又は

（ｈ）配列番号３５０のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号３５７のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域

を含む、単離された抗ＮＰＲ１抗体若しくは抗原結合フラグメント又は上記［１］、［３］、［６］、［７］、［９］、［１１］若しくは［１３］のいずれか一項に記載の抗体又は抗原結合フラグメント。

［１６］　（ａ）配列番号２０３のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１３８のアミノ酸配列を含む軽鎖；

（ｂ）配列番号２０８のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１３８のアミノ酸配列を含む軽鎖；

（ｃ）配列番号２０３のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含む軽鎖；

（ｄ）配列番号２０８のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含む軽鎖；

（ｅ）配列番号２０３のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１４９のアミノ酸配列を含む軽鎖；

（ｆ）配列番号２０８のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１４９のアミノ酸配列を含む軽鎖；

（ｇ）配列番号２０３のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１７６のアミノ酸配列を含む軽鎖；

（ｈ）配列番号２０８のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１７６のアミノ酸配列を含む軽鎖；

（ｉ）配列番号２０３のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１８２のアミノ酸配列を含む軽鎖；

（ｊ）配列番号２０８のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１８２のアミノ酸配列を含む軽鎖；

（ｋ）配列番号２０３のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１８８のアミノ酸配列を含む軽鎖；

（ｌ）配列番号２０８のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１８８のアミノ酸配列を含む軽鎖；

（ｍ）配列番号１０５のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号２６のアミノ酸配列を含む軽鎖；

（ｎ）配列番号１０８のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号２６のアミノ酸配列を含む軽鎖；

（ｏ）配列番号１１７のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号２６のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｐ）配列番号１２４のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号５０のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｑ）配列番号３９のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１３０のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｒ）配列番号３９のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１３８のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｓ）配列番号１４１のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１３８のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｔ）配列番号３９のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１４９のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｕ）配列番号１５６のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号２６のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｖ）配列番号１５９のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号２６のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｗ）配列番号１６３のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号２６のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｘ）配列番号１７０のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号２６のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｙ）配列番号３９のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１７６のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｚ）配列番号３９のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１８２のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ａａ）配列番号３９のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１８８のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｂｂ）配列番号１９５のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１３８のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｃｃ）配列番号１９５のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号１７６のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｄｄ）配列番号１５のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号２６のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｅｅ）配列番号３９のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号５０のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｆｆ）配列番号３７６のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号２４６のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｇｇ）配列番号３８７のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号２４６のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｈｈ）配列番号２３５のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号２４６のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｉｉ）配列番号２８０のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号２８９のアミノ酸配列を含む軽鎖；又は
（ｊｊ）配列番号３０２のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号３０８のアミノ酸配列を含む軽鎖
を含む、単離された抗ＮＰＲ１抗体若しくは抗原結合フラグメント又は上記［１］、［２］、［４］、［５］、［８］、［１０］、［１２］若しくは［１４］のいずれか一項に記載の抗体若しくは抗原結合フラグメント。
［１７］　（ａ）配列番号６３のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号７４のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｂ）配列番号８７のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号９８のアミノ酸配列を含む軽

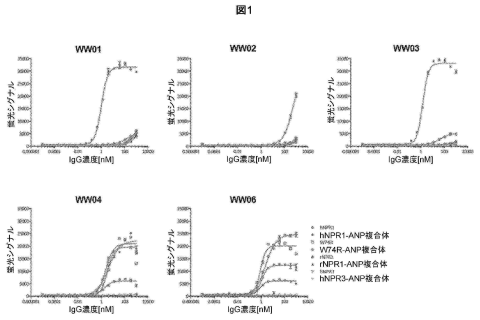
鎖；
（ｃ）配列番号３５２のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号３６５のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｄ）配列番号３９４のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号３４６のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｅ）配列番号４１６のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号３４６のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｆ）配列番号３１８のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号３２９のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｇ）配列番号３３５のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号３４６のアミノ酸配列を含む軽鎖；又は
（ｈ）配列番号３５２のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号３５９のアミノ酸配列を含む軽鎖
を含む、単離された抗ＮＰＲ１抗体若しくは抗原結合フラグメント又は上記［１］、［３］、［６］、［７］、［９］、［１１］、［１３］若しくは［１５］のいずれか一項に記載の抗体若しくは抗原結合フラグメント。
［１８］　Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）2、Ｆｖ、単一ドメイン抗体（ｄＡｂ）及び一本鎖可変フラグメント（ｓｃＦｖ）からなる群から選択される抗原結合フラグメントである、上記［１］～［１７］のいずれか一項に記載の抗体又は抗原結合フラグメント。
［１９］　治療用である、上記［１］～［１９］のいずれか一項に記載の抗体又は抗原結合フラグメント。
［２０］　上記［１］～［１９］のいずれか一項に記載の抗体又は抗原結合フラグメントのアミノ酸配列をコードする１つ又は複数の単離された核酸。
［２１］　上記［２０］に記載の単離された核酸を含むベクター。
［２２］　上記［２０］に記載の単離された核酸又は上記［２１］に記載のベクターを含む宿主細胞。
［２３］　上記［１］～［１９］のいずれか一項に記載の抗体又は抗原結合フラグメントを作製する方法であって、前記抗体又は抗原結合フラグメントを作製するのに好適な条件下において、上記［２２］に記載の宿主細胞を培養することを含み、任意選択により、前記抗体又は抗原結合フラグメントの精製をさらに含む方法。
［２４］　上記［１］～［１９］のいずれか一項に記載の抗体若しくは抗原結合フラグメント又は上記［２３］に記載の方法によって作製される抗体若しくは抗原結合フラグメントと、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物であって、任意選択により、追加の治療剤をさらに含む医薬組成物。
［２５］　前記追加の治療剤は、ＡＣＥ（アンジオテンシン変換酵素）阻害剤、アンジオテンシン受容体遮断薬（ＡＲＢ）、ネプリライシン阻害剤、ベータ遮断薬、利尿剤、カルシウムチャネル遮断薬、強心配糖体、ナトリウム・グルコース共輸送体２阻害剤（ＳＧＬＴ２ｉ）、アンジオテンシン受容体－ネプリライシン阻害剤（ＡＲＮｉ）、コルチコステロイド、ロイコトリエン修飾薬、気管支拡張薬、ベーター－アドレナリン受容体アンタゴニスト、炭酸脱水酵素阻害剤、アルファ２－アドレナリン受容体アゴニスト、副交感神経刺激薬、プロスタグランジン類似体、ｒｈｏキナーゼ阻害剤及びその組み合わせから選択される、上記［２４］に記載の医薬組成物又は上記［１］～［１９］のいずれか一項に記載の抗体若しくは抗原結合フラグメントを含む組み合わせ。
［２６］　ナトリウム利尿ペプチド受容体活性と関連する障害又は疾患の治療であって、前記治療を必要とする対象における治療での使用のための、上記［１］～１９］のいずれか一項に記載の抗体若しくは抗原結合フラグメント又は上記［２４］若しくは［２５］に記載の医薬組成物。
［２７］　心血管障害の治療であって、前記治療を必要とする対象における治療での使用のためのものであり、任意選択により、前記心血管障害は、高血圧、末梢血管疾患、心不全、冠動脈疾患（ＣＡＤ）、虚血性心疾患（ＩＨＤ）、僧帽弁狭窄症及び僧帽弁逆流症、

狭心症、肥大型心筋症、糖尿病性心筋症、上室性不整脈及び心室性不整脈、不整脈、心房細動（ＡＦ）、心房細動の新規発現、再発性心房細動、心筋線維化、心房粗動、有害な血管リモデリング、粥腫安定化並びに心筋梗塞（ＭＩ）から選択される、上記［１］～［１９］のいずれか一項に記載の抗体若しくは抗原結合フラグメント又は上記［２４］若しくは［２５］に記載の医薬組成物若しくは組み合わせ。

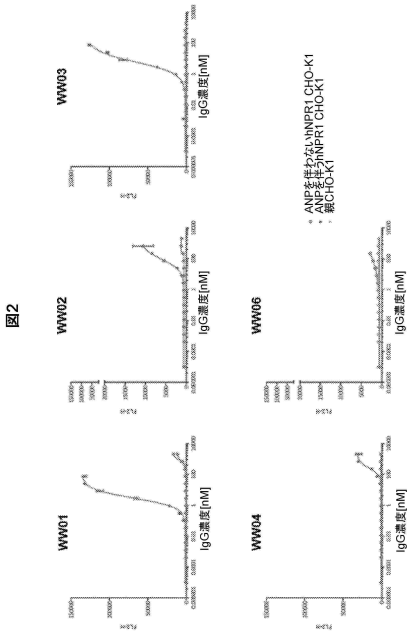
［２８］　心不全、肥大型心筋症（ＨＣＭ）、高血圧、子癇前症、喘息、緑内障、腎障害及び／又はサイトカイン放出症候群の治療であって、前記治療を必要とする対象における治療での使用のためのものであり、任意選択により、前記心不全は、駆出率が低下した心不全（ＨＦｒＥＦ）、駆出率が保たれた心不全（ＨＦｐＥＦ）、急性心筋梗塞後の心不全又は急性非代償性心不全から選択される、上記［１］～［１９］のいずれか一項に記載の抗体若しくは抗原結合フラグメント又は上記［２４］若しくは［２５］に記載の医薬組成物若しくは組み合わせ。

【図面】

【図１】

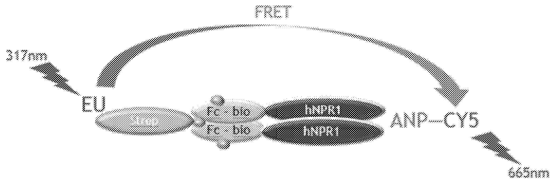


【図２】

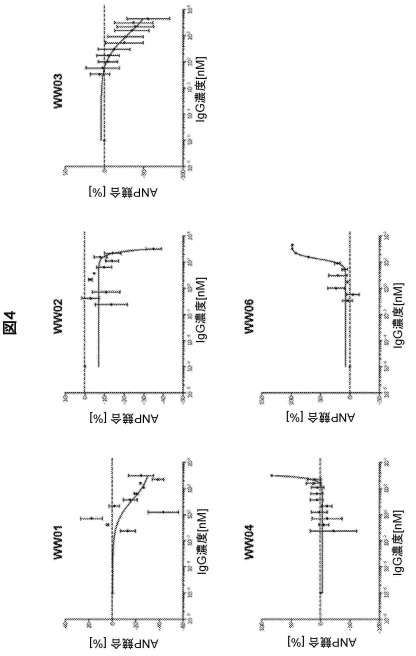


【図３】

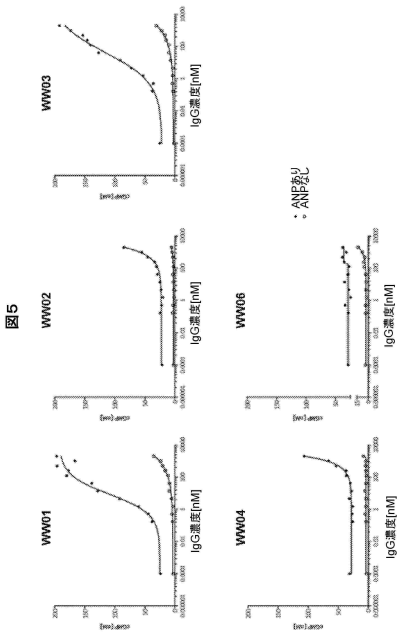
FIG. 3



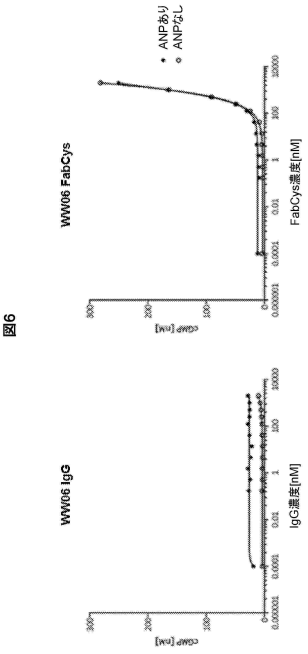
【図４】



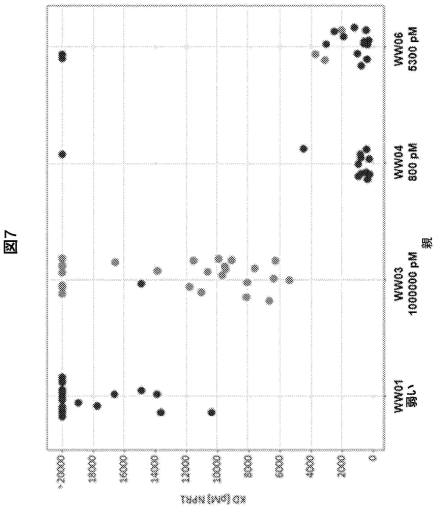
【図５】



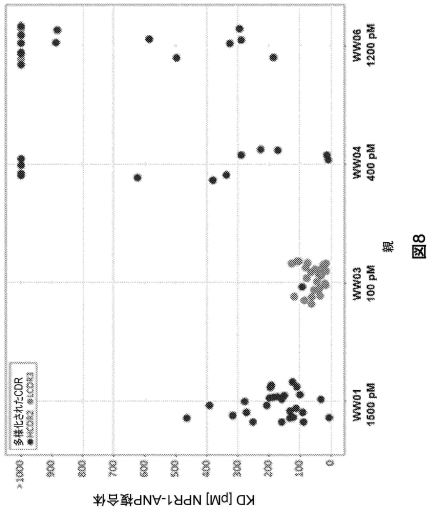
【図６】



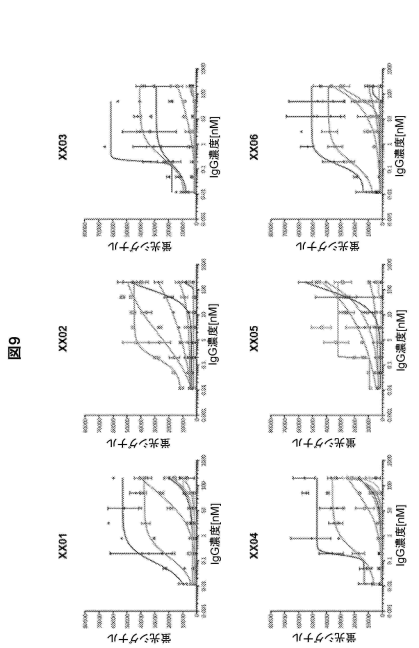
【図７】


図7
KD [pM] NPR1
>20000
18000
16000
14000
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
WW01
弱い
WW03
1000000 pM
親
WW04
800 pM
WW06
5300 pM

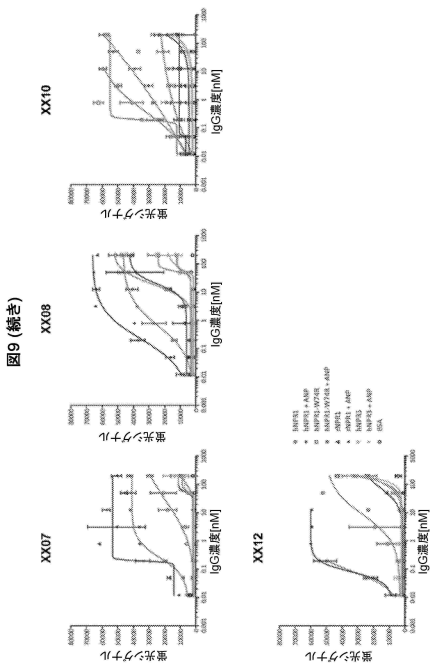
【図８】


図8
KD [pM] NPR1-ANP模倣体
>1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
多様化されたCDR
HCDR2
LCDR3
WW01
1500 pM
WW03
100 pM
親
WW04
400 pM
WW06
1200 pM

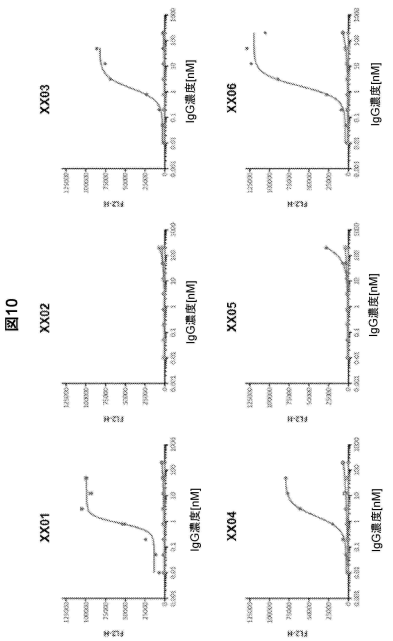
【図９－１】


図9
XX01
XX02
XX03
XX04
XX05
XX06
蛍光シグナル
IgG濃度[nM]

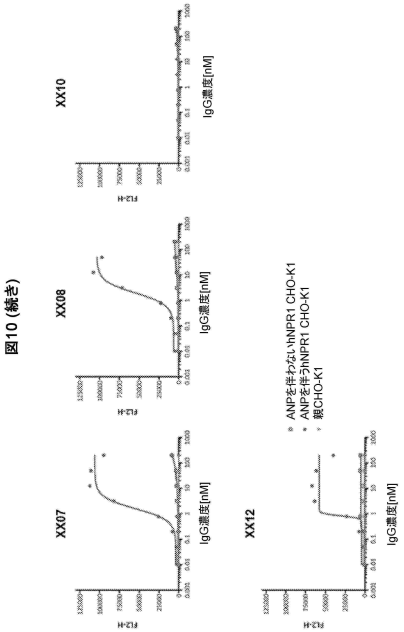
【図９－２】


図9 (続き)
XX07
XX08
XX10
XX12
蛍光シグナル
IgG濃度[nM]

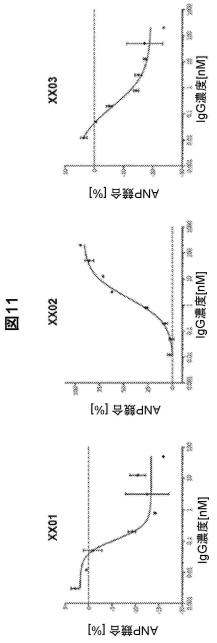
【図１０－１】



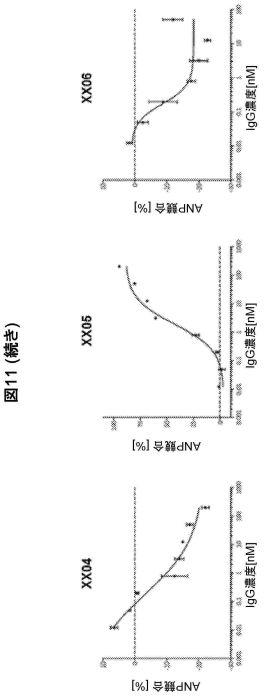
【図１０－２】



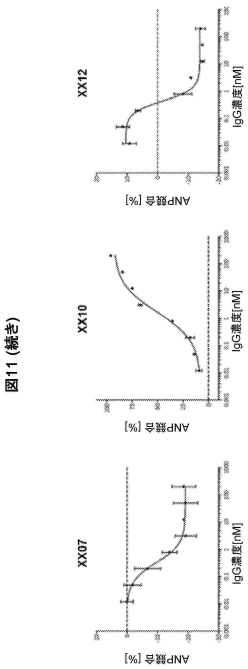
【図１１－１】



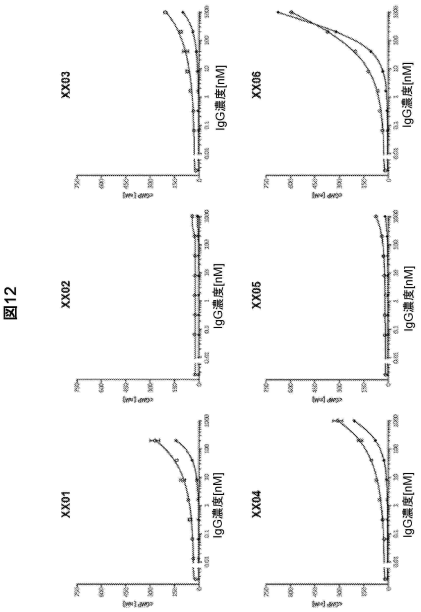
【図１１－２】



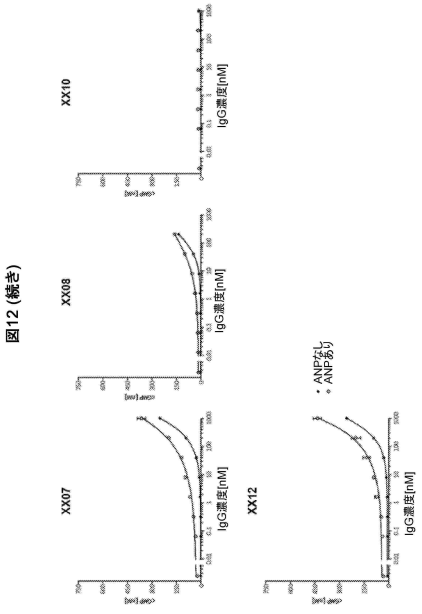
【図１１－３】



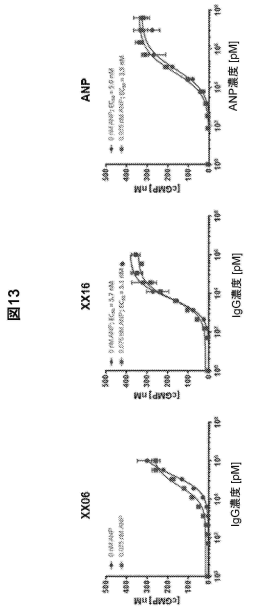
【図１２－１】



【図１２－２】



【図１３】



【図１４】

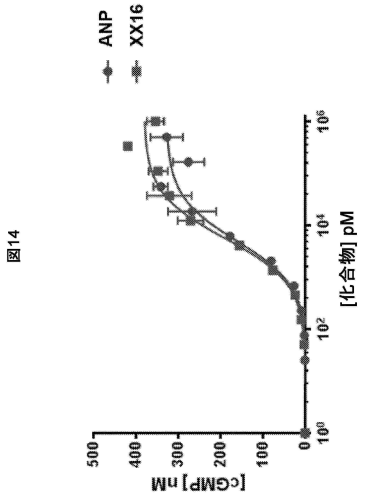
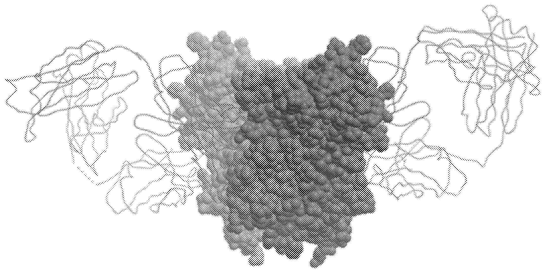


図14

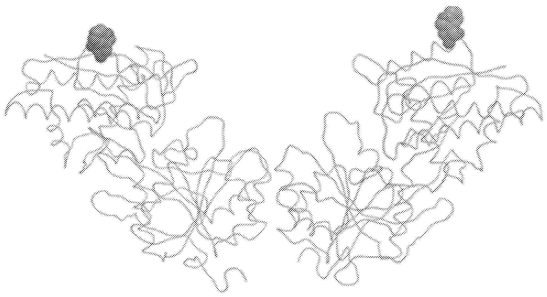
【図１５】

FIG. 15



【図１６】

FIG. 16



【図１７】

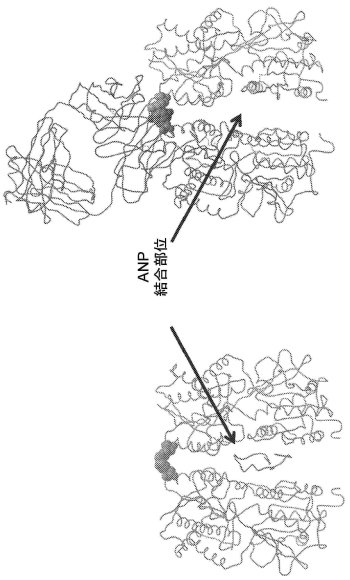
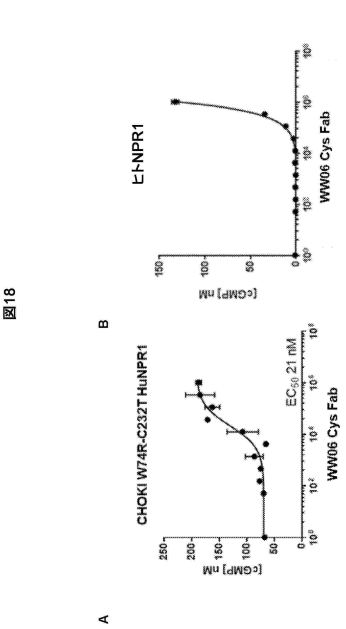
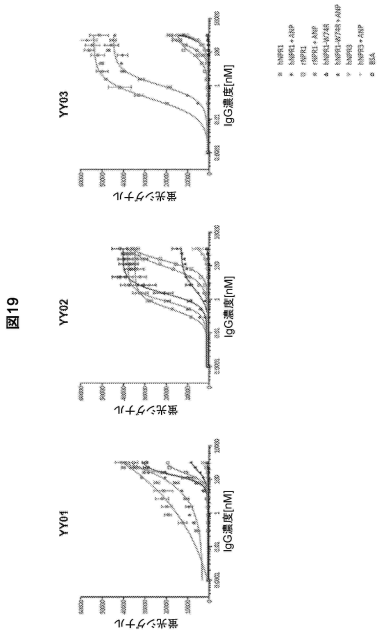


図17

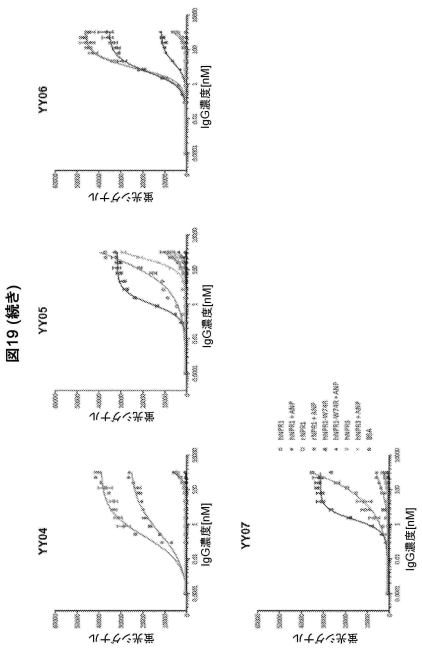
【図１８】



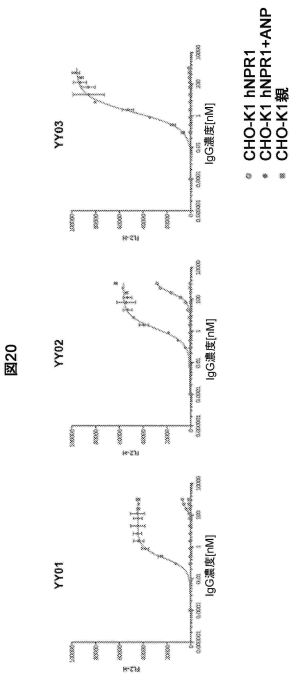
【図１９－１】



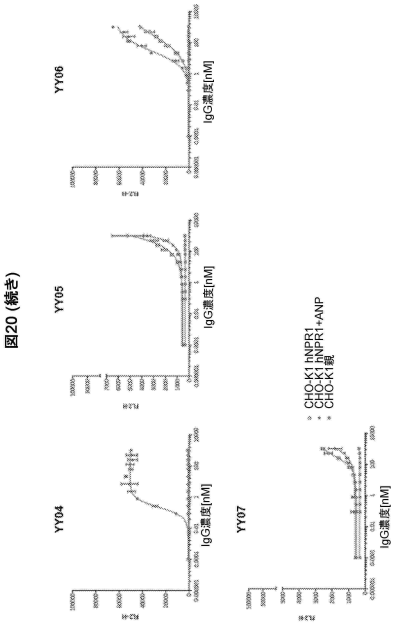
【図１９－２】



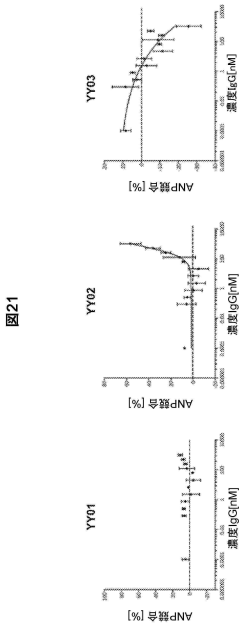
【図２０－１】



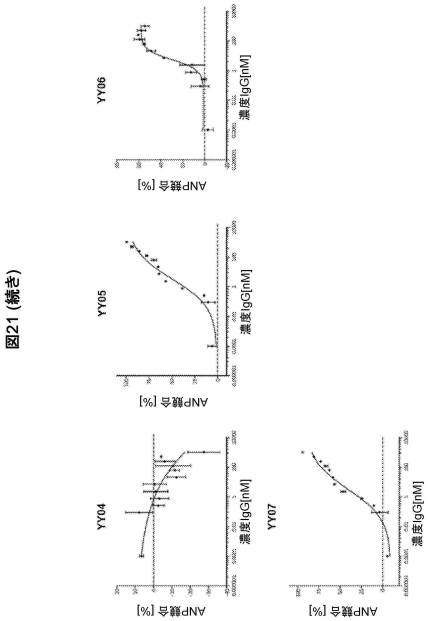
【図２０－２】



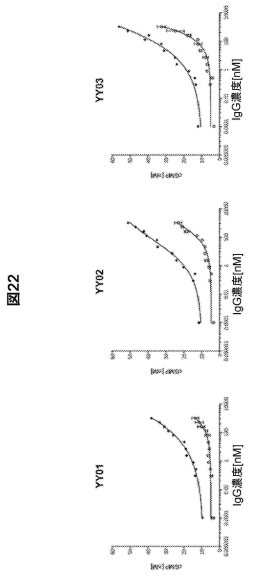
【図２１－１】



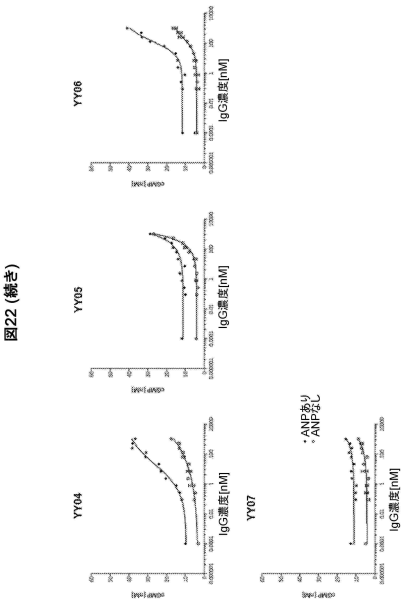
【図２１－２】



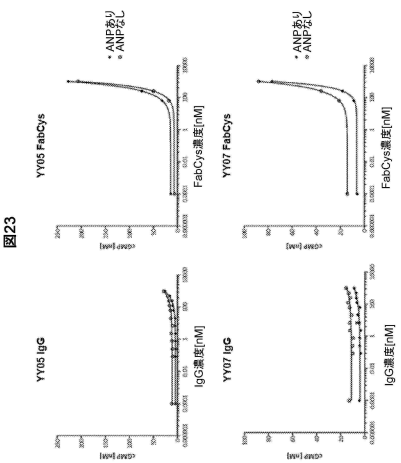
【図２２－１】



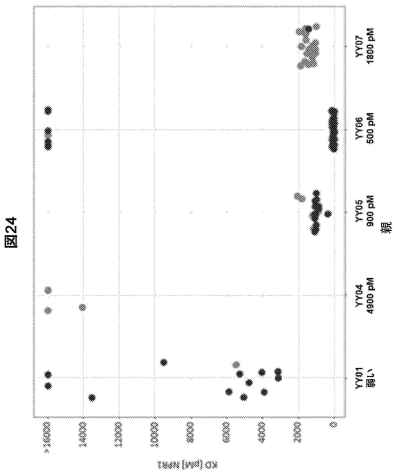
【図２２－２】



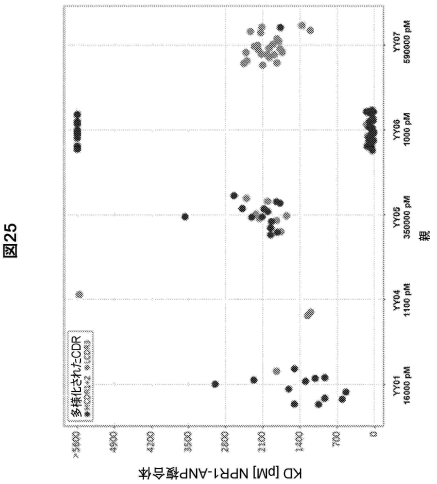
【図２３】



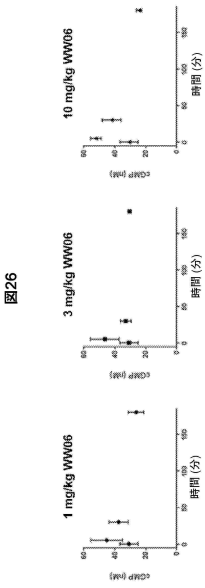
【図２４】



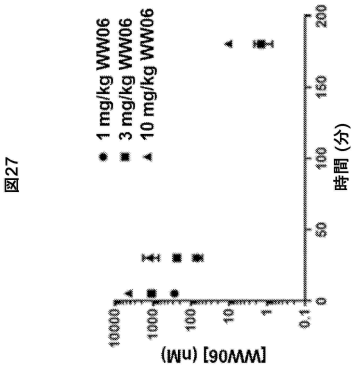
【図２５】



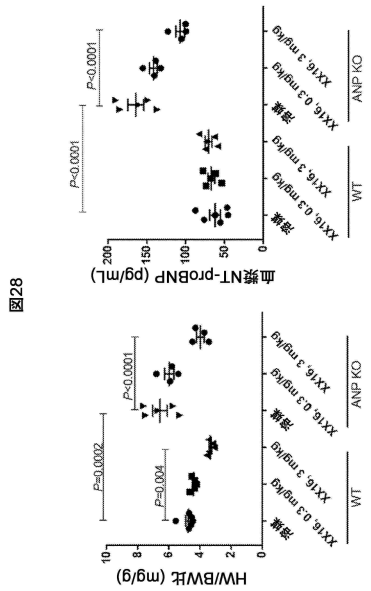
【図２６】



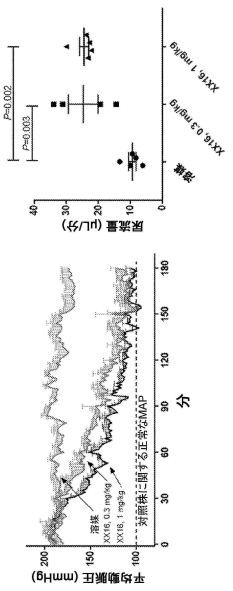
【図２７】



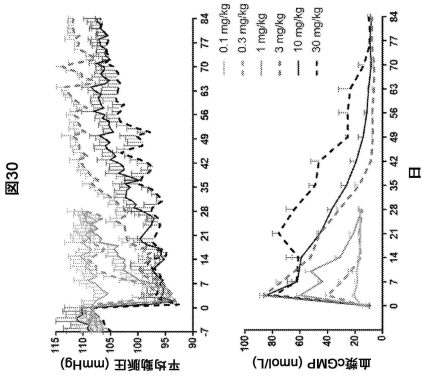
【図２８】



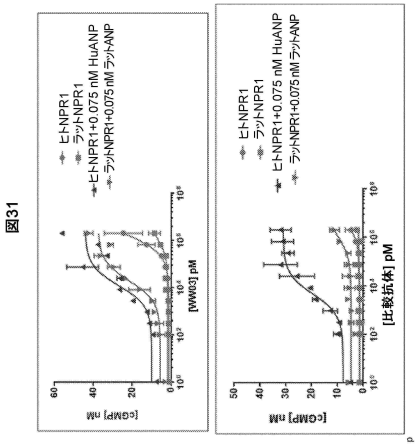
【図２９】



【図３０】



【図３１】



【配列表】

0007520893000001.app

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		
C12N 1/21 (2006.01)		C12N	1/21	
C12N 5/10 (2006.01)		C12N	5/10	
C12P 21/08 (2006.01)		C12P	21/08	
A61K 39/395 (2006.01)		A61K	39/395	N
A61P 9/00 (2006.01)		A61P	9/00	
A61P 9/12 (2006.01)		A61P	9/12	
A61P 9/04 (2006.01)		A61P	9/04	
A61P 9/10 (2006.01)		A61P	9/10	
A61P 9/06 (2006.01)		A61P	9/06	
A61P 43/00 (2006.01)		A61P	43/00	105
		A61P	43/00	121
		A61P	43/00	111

ストリート ナンバー1b 87
(72)発明者 ガトク，ラルス
ドイツ連邦共和国，80634 ミュンヘン，レナタシュトラーセ 28
(72)発明者 ハルトレップ，フェリックス
ドイツ連邦共和国，80337 ミュンヘン，バルザーシュトラーセ 3
(72)発明者 フー，チャンセン
アメリカ合衆国，コネティカット州 06525，ウッドブリッジ，オールド カントリー ロード 16
(72)発明者 レデツキ－ベース，カスリン
ドイツ連邦共和国，82152 プラネック，バーンホフシュトラーセ 36
(72)発明者 ロマノフスキ，マイケル
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 02139，ケンブリッジ，マサチューセッツ アベニュ 250，ノバルティス インスティテュート フォー バイオメディカル リサーチ インコーポレイティド
(72)発明者 ルッソ，チェザーレ
スイス国，4002 バーゼル，ポストファハ，ノバルティス ファーマ アーゲー
(72)発明者 ベツラー，ゼニア
ドイツ連邦共和国，81379 ミュンヘン，スレフォクシュトラーセ 24
(72)発明者 シー，シャオリン
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 02139，ケンブリッジ，マサチューセッツ アベニュ 250，ノバルティス インスティテュート フォー バイオメディカル リサーチ インコーポレイティド
審査官 西 賢二

(56)参考文献 特表2012－510295（JP，A）
Blech, M. et al.，"Structure of a Therapeutic Full-Length Anti-NPRA IgG4 Antibody: Dissecting Conformational Diversity"，Biophys. J.，2019年，Vol. 116，pp. 1637-1649

(58)調査した分野 (Int.Cl.，DB名)
C12N 15／00－15／90
C07K 1／00－19／00
CAplus／REGISTRY／MEDLINE／EMBASE／BIOSIS（STN）
UniProt／GeneSeq