

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6956631号

(P6956631)

(45) 発行日 令和3年11月2日 (2021.11.2)

(24) 登録日 令和3年10月7日 (2021.10.7)

(51) Int.Cl.	F I
C 1 2 N 15/13 (2006.01)	C 1 2 N 15/13
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 N
A 6 1 P 25/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/06
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
請求項の数 7 (全 287 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号	特願2017-514533 (P2017-514533)	(73) 特許権者	500203709
(86) (22) 出願日	平成27年9月15日 (2015.9.15)		アムジェン インコーポレイテッド
(65) 公表番号	特表2017-533694 (P2017-533694A)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 913
(43) 公表日	平成29年11月16日 (2017.11.16)		20, サウザンド オークス, ワン
(86) 国際出願番号	PCT/US2015/050115		アムジェン センター ドライブ
(87) 国際公開番号	W02016/044224	(74) 代理人	100118371
(87) 国際公開日	平成28年3月24日 (2016.3.24)		弁理士 ▲胸▼谷 剛志
審査請求日	平成30年9月13日 (2018.9.13)	(74) 代理人	100198915
審判番号	不服2020-11922 (P2020-11922/J1)		弁理士 富樫 征也
審判請求日	令和2年8月26日 (2020.8.26)	(72) 発明者	カンナン, グナセカラン
(31) 優先権主張番号	62/050,737		アメリカ合衆国 カリフォルニア 940
(32) 優先日	平成26年9月15日 (2014.9.15)		15, デーリー シティ, クレストビ
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		ュー サークル 151
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 二重特異性抗CGRP受容体/PAC1受容体抗原結合タンパク質及びその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

(i) ヒトCGRP受容体に特異的に結合する第1の抗体に由来する第1の軽鎖(LC1)及び第1の重鎖(HC1)と、(ii) ヒトPAC1受容体に特異的に結合する第2の抗体に由来する第2の軽鎖(LC2)及び第2の重鎖(HC2)とを含む、二重特異性抗体であって、ヒトCGRP受容体およびヒトPAC1受容体の活性化を阻害し、ここで、前記二重特異性抗体は、表8に記載される通りのiPS: 326626、iPS: 326628、iPS: 326631、iPS: 327870、iPS: 327871、iPS: 326645、iPS: 326648、iPS: 326654、iPS: 328000、iPS: 328001、iPS: 326661、iPS: 326663、iPS: 326669、iPS: 327019、iPS: 327026、iPS: 327091、iPS: 327092、iPS: 327093、iPS: 327094、iPS: 326414、iPS: 327104、iPS: 327105、iPS: 327108、iPS: 327109、iPS: 327110、iPS: 327111、iPS: 327112、iPS: 327270、iPS: 327272、iPS: 327275、iPS: 327276、iPS: 327277、iPS: 327279、iPS: 327280、iPS: 327281、iPS: 327282、iPS: 327283、iPS: 327287、iPS: 327288、iPS: 327289、iPS: 327290、iPS: 327291、iPS: 327680、iPS: 327681、iPS: 327684、iPS: 327685、iPS: 327686、iPS: 327687、iPS: 32768

10

20

8、i P S : 3 2 7 6 8 9、i P S : 3 2 7 6 9 0、i P S : 3 2 7 6 9 3、i P S : 3 2 7 6 9 4、i P S : 3 2 7 6 9 8、i P S : 3 2 7 6 9 9、i P S : 3 2 7 7 0 0、i P S : 3 2 7 7 0 2、i P S : 3 2 7 7 0 3、i P S : 3 2 7 7 0 4、i P S : 3 2 7 7 0 5、i P S : 3 2 7 7 0 6、i P S : 3 2 7 7 0 7、i P S : 3 2 7 7 1 0、i P S : 3 2 7 7 1 1、i P S : 3 2 7 7 1 2、i P S : 3 2 7 7 1 3、i P S : 3 2 7 7 1 4、i P S : 3 2 7 7 1 7、i P S : 3 2 7 7 1 8、i P S : 3 2 7 7 1 9、i P S : 3 2 7 7 2 1、i P S : 3 2 7 7 2 6、i P S : 3 2 7 7 2 7、i P S : 3 2 7 7 2 8、i P S : 3 2 7 7 2 9、i P S : 3 2 7 7 3 0、i P S : 3 2 7 7 3 1、i P S : 3 2 7 7 3 2、i P S : 3 2 7 7 3 3、i P S : 3 2 7 7 3 4、i P S : 3 2 7 7 3 5、i P S : 3 2 7 7 3 7、i P S : 3 2 7 7 3 8、i P S : 3 2 7 7 3 9、i P S : 3 2 7 7 4 0、i P S : 3 2 7 7 4 1、i P S : 3 2 7 7 4 2、i P S : 3 2 7 8 8 6、i P S : 3 2 7 8 8 8、i P S : 3 2 7 8 9 1、i P S : 3 2 7 8 9 3、および i P S : 3 2 8 0 4 0 と称する抗体から選択される、二重特異性抗体。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の二重特異性抗体と、薬学的に許容される希釈剤、賦形剤または担体を含む、医薬組成物。

【請求項 3】

頭痛の治療を必要とする患者において治療を行うための、請求項 1 に記載の二重特異性抗体を含む、医薬組成物。

【請求項 4】

前記頭痛が群発頭痛である、請求項 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記頭痛が片頭痛である、請求項 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記片頭痛が反復性片頭痛である、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記片頭痛が慢性片頭痛である、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2014年9月15日出願の米国仮特許出願第62/050,737号の利益を主張するものであり、その全体が参照により本明細書に援用される。

【0002】

電子提出されたテキストファイルの説明

本出願は、電子的に提出されたASCII形式の配列表を含み、この配列表の全体が参照により本明細書に援用される。コンピュータ読み取り可能な形式の当該配列表の複製は、2015年9月8日に作成され、名称はA-1922-WO-PC T__ST25.txtであり、大きさは1,091キロバイトである。

【0003】

本発明は、バイオ医薬品の分野に関する。特に、本発明は、ヒトカルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)受容体及びヒト下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチドI型(PAC1)受容体に特異的に結合することができる二重特異性抗原結合タンパク質、当該二重特異性抗原結合タンパク質を含む医薬組成物、ならびに当該二重特異性抗原結合タンパク質の作製方法及び使用方法に関する。

【背景技術】

【0004】

片頭痛は、重症度の頭痛の反復発作及び悪心、嘔吐、光過敏、音過敏または動作過敏を含み得る随伴的特徴によって特徴付けられる、複雑で一般的な神経学的状態である。一部の患者において、頭痛には、感覚的な警告兆候または症状(すなわち、前兆)が先行する

10

20

30

40

50

か、または伴う。頭痛の痛みは、重症である場合もあり、ある特定の患者では片側性であることもある。片頭痛の発作は、日常生活に支障をきたすものであり、欠勤日数及び効率低下により、毎年数十億ドルもの損失が生じている (Modi and Lowder, Am. Fam. Physician, Vol. 73: 72 - 78, 2006)。

【0005】

片頭痛は、世界的に極めて一般的な疾患であり、欧州人口の約15%及び米国人口の12%が片頭痛の発作に苦しんでいる (Lipton et al, Neurology, Vol. 68: 343 - 349, 2007)。更に、片頭痛は、うつ病及び血管障害などの多数の精神医学的及び医学的共存症に関連していることがわかっている (Buse et al., Neurol. Neurosurg. Psychiatry, Vol. 81: 428 - 432, 2010; Bigal et al., Neurology, Vol. 72: 1864 - 1871, 2009)。

【0006】

片頭痛は、主に鎮痛薬及びトリプタンと呼ばれる種類の薬物で即時的に治療されるのが一般的である (Humphrey et al. Ann NY Acad Sci., Vol. 600: 587 - 598, 1990; Houston and Vanhoutte, Drugs, Vol. 31: 149 - 163, 1986)。選択的セロトニン5-HT_{1B/1D}アゴニストであるトリプタンは、急性片頭痛に効果的な薬物であり、概して良好な忍容性を示すが、心臓血管疾患がある場合には冠状動脈の血管収縮をもたらす場合があるため、禁忌である。加えて、多くの片頭痛患者は、トリプタンに対して有利に应答しない。53の試験のメタアナリシスにおいて、片頭痛を有する人では全体の最大3分の1が、片頭痛発作全体では40%がトリプタンに应答しなかった (Ferrari et al., Lancet, Vol. 358: 1668 - 1675, 2001)。

【0007】

片頭痛の予防は、医学的必要性が満たされていない大きな分野である。片頭痛患者人口の約40%が予防療法の恩恵を受け得ると思われる (Lipton et al., Neurology, Vol. 68: 343 - 349, 2007)。しかしながら、何らかの予防療法を受けているのは患者のわずか約12%である。これは、一部には、利用可能な予防療法に伴う、限られた有効性、ならびに重大な忍容性及び安全問題に起因している。電位依存性ナトリウムチャネルを遮断し、ある特定のグルタミン酸受容体 (AMPA - カイニン酸) を遮断する抗痙攣薬であるトピラマートは、米国で片頭痛予防に最も多く使用されている薬剤である。トピラマートは、無作為化プラセボ対照試験を通じて、反復性片頭痛と慢性片頭痛の両方の患者において有効性を示した唯一の片頭痛予防薬である (Diener et al., Cephalalgia, Vol. 27: 814 - 823, 2007; Silberstein et al., Headache, Vol. 47: 170 - 180, 2007)。しかしながら、患者のほぼ50%がトピラマートに应答せず、忍容性が低い。トピラマート治療に付随する共通の有害事象には、感覚異常、拒食症及び認知的有害事象が挙げられ、これには、精神運動の低下、傾眠、言語障害ならびに記憶及び集中に関する障害が含まれる (Brandes et al., JAMA, Vol. 291: 965 - 973, 2004; Adelman et al., Pain Med., Vol. 9: 175 - 185, 2008; Silberstein et al., Arch Neurol., Vol. 61: 490 - 495, 2004)。非盲検可変用量試験において、患者の20%が有害作用を理由にトピラマートの使用を辞めた (Nelless et al., Headache, Vol. 49: 1454 - 1465, 2009)。したがって、片頭痛患者には、より有効かつ/または忍容性のある治療選択肢に対する喫緊の医学的必要性がある。

【0008】

カルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) は、カルシトニンペプチドファミリーに属し、これらには、カルシトニン、アミリン及びアドレノメデュリンも含まれる。CGRPは、中枢と末梢の両方の神経系にて発現する37アミノ酸ペプチドであり、片頭痛の痛

みの開始及び進行における重要な媒介物質であることが示唆されている。血管拡張物質として作用する能力に加えて、CGRPはまた、三叉神経節及び三叉神経脊髄路核尾側亜核において神経伝達物質としても作用し、シナプス伝達及び疼痛反応を促進する(Durham et al., Curr Opin Investig Drugs, Vol. 5: 731 - 735, 2004; Zimmermann et al., Brain Res., Vol. 724: 238 - 245, 1996; Wang et al., Proc Natl Acad Sci USA., Vol. 92: 11480 - 11484, 1995; Poyner, Pharmacol. Ther., Vol. 56: 23 - 51, 1992)。

【0009】

CGRP受容体は、Gタンパク質共役型カルシトニン様受容体(CLR)及び1回膜貫通型ドメインタンパク質受容体活性調節タンパク質(RAMP1)から構成される複合体である。CGRP受容体複合体は、脳血管、脳幹の三叉神経頸髄複合体及び三叉神経節を含む、片頭痛に関係する部位に位置している(Zhang et al., J. Neurosci., Vol. 27: 2693 - 2703, 2007; Storer et al., Br J Pharmacol., Vol. 142: 1171 - 1181, 2004; Oliver et al., J Cereb Blood Flow Metab., Vol. 22: 620 - 629, 2002)。いくつかの方面からの証拠では、CGRPが強力な血管拡張物質及び痛覚調節物質であり、片頭痛の病態生理学と関連することが示されている。(1)片頭痛の病態生理学への関与が示唆される、三叉神経系でCGRPが発現されている;(2)片頭痛患者の発作中にCGRPレベルが上昇する(Bellamy et al., Headache, Vol. 46: 24 - 33, 2006; Ashina et al., Pain, Vol. 86: 133 - 138, 2000; Gallai et al., Cephalalgia, Vol. 15: 384 - 390, 1995; Goadsby et al., Ann Neurol., Vol. 28: 183 - 187, 1990; Goadsby et al., Ann Neurol., Vol. 23: 193 - 196, 1988);(3)トリプタンなどの急性片頭痛治療により、治療後、CGRPレベルが正常に戻る(Juhasz et al., Cephalalgia, Vol. 25: 179 - 183, 2005);(4)CGRPの注入は、片頭痛患者において、片頭痛の発現を誘発する(Petersen et al., Br J Pharmacol., Vol. 143: 1074 - 1075, 2004; Lassen et al., Cephalalgia, Vol. 22: 54 - 61, 2002);及び(5)CGRPアンタゴニストは、急性片頭痛の逆転に有効であることが示されている(Connor et al., Neurology, Vol. 73: 970 - 977, 2009; Hewitt et al., Abstract for the 14th Congress of the International Headache Society, 2009; LBOR3; Ho et al., Lancet, Vol. 372: 2115 - 2123, 2008a; Ho et al., Neurology, Vol. 70: 1304 - 1312, 2008b)。更に、小分子CGRP受容体アンタゴニスト及び抗体CGRPリガンドアンタゴニストは、反復性片頭痛予防において、臨床上の有効性を示した(Dodick et al., Lancet Neurol., Vol. 13: 1100 - 1107, 2014a; Dodick et al., Lancet Neurol., Vol. 13: 885 - 892, 2014b; Ho et al., Neurology, Vol. 83: 958 - 966, 2014)。以上を総合すると、これらのデータは、片頭痛の病因におけるCGRP神経ペプチド及びその受容体の役割を示唆するものである。

【0010】

下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド(PACAP)は、VIP/セクレチン/グルカゴンスーパーファミリーに属する。PACAP27の配列は、PACAP38の27個のN末端アミノ酸に対応し、血管活性腸管ポリペプチド(VIP)と68%の同

10

20

30

40

50

一性を有する (Pantalonì et al., J. Biol. Chem., Vol. 271:22146-22151, 1996; Pìsegna and Wank, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 90:6345-49, 1993; Campbell and Scanes, Growth Regul., Vol. 2:175-191, 1992)。ヒト体内でのPACAPペプチドの主な形態は、PACAP38であり、PACAP38及びPACAP27の薬理学が互いに異なることは示されていない。3つのPACAP受容体が報告されており、1つの受容体は高い親和性でPACAPと結合し、VIPに対する親和性は極めて低い(PAC1受容体)。他の2つの受容体は、PACAPとVIPとを等しく認識する(VPAC1及びVPAC2受容体)(Vaudry et al., Pharmacol Rev., Vol. 61:283-357, 2009)。PACAPは、3つの全ての受容体に類似の力価で結合することができ、したがって、特に選択的でない。一方、VIPは、PAC1と比較して、著しく高い親和性でVPAC1及びVPAC2に結合する。内因性アゴニストであるPACAP及びVIPに加えて、スナバエから最初に単離された65アミノ酸ペプチドであるマキサジランは、VPAC1またはVPAC2と比較して、PAC1に極めて選択的である。

【0011】

片頭痛様頭痛を誘発するための負荷薬としてPACAPを用いたヒト実験片頭痛モデルは、片頭痛予防の治療候補としてのPAC1受容体拮抗作用の役割を裏付けている。PACAP38の注入により、健常者における頭痛及び片頭痛患者における片頭痛様頭痛が引き起こされる(Schytz et al., Brain, Vol. 132:16-25, 2009)。加えて、同じモデルにおいて、VIPは、片頭痛患者に片頭痛様頭痛を引き起こさない(Rahmann et al., Cephalalgia, Vol. 28:226-236, 2008)。VIPがVPAC1またはVPAC2の2つの受容体に非常に高い親和性を有することから、VIP注入による片頭痛様頭痛の誘発がないことは、VPAC1またはVPAC2受容体ではなく、PAC1受容体が片頭痛に関与することを示唆している。これらのデータは、選択的PAC1アンタゴニストが片頭痛を治療する可能性を有することを示唆している。

当該技術分野において、片頭痛の病態生理学の根底にある標的に対して新しい作用機序を有する片頭痛に特異的な予防療法を開発する必要性がある。特に、CGRP/CGRP受容体とPACAP/PAC1受容体の両方の経路に拮抗する二重の機能を有する治療用分子が特に有益であろう。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0012】

【非特許文献1】Modi and Lowder, Am. Fam. Physician, Vol. 73:72-78, 2006

【非特許文献2】Lipton et al., Neurology, Vol. 68:343-349, 2007

【非特許文献3】Buse et al., Neurol. Neurosurg. Psychiatry, Vol. 81:428-432, 2010

【非特許文献4】Bigal et al., Neurology, Vol. 72:1864-1871, 2009

【非特許文献5】Humphrey et al. Ann NY Acad Sci., Vol. 600:587-598, 1990

【非特許文献6】Houston and Vanhoutte, Drugs, Vol. 31:149-163, 1986

【非特許文献7】Ferrari et al., Lancet, Vol. 358:1668-1675, 2001

【非特許文献8】Diener et al., Cephalalgia, Vol. 27:814-823, 2007

【非特許文献9】Silberstein et al., Headache, Vol. 47: 170 - 180, 2007

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0013】

本発明は、一部には、ヒトCGRP受容体とヒトPAC1受容体の両方を遮断することができる二重特異性抗原結合タンパク質の設計及び作製に基づく。かかる二重特異性抗原結合タンパク質は、ヒトCGRP受容体に特異的に結合する第1の結合ドメインと、ヒトPAC1受容体に特異的に結合する第2の結合ドメインとを含む。いくつかの実施形態において、結合ドメインのそれぞれは、免疫グロブリンの軽鎖及び重鎖に由来する可変領域を含む。結合ドメインは、抗CGRP受容体及び抗PAC1受容体の各抗体から調製することができる。

10

【0014】

ある特定の実施形態において、結合ドメインの1つはFab断片であり、もう1つの結合ドメインは一本鎖可変断片(scFv)である。他の実施形態において、両方の結合ドメインはFab断片である。二重特異性抗原結合タンパク質はまた、免疫グロブリン定常領域またはFc領域を含み得、いくつかの実施形態において、当該領域は、ヒト免疫グロブリンIgG1またはIgG2に由来する。ある特定の実施形態において、定常領域は、二重特異性抗原結合タンパク質のグリコシル化及び/またはエフェクター機能を減ずる1つ以上のアミノ酸置換を含む。

20

【0015】

いくつかの実施形態において、二重特異性抗原結合タンパク質は、各標的に対して一価である。このような実施形態において、二重特異性抗原結合タンパク質は、一方の抗原結合ドメインまたはアームがCGRP受容体に結合し、もう一方の抗原結合ドメインまたはアームがPAC1受容体に結合する、抗体であってよい。他の実施形態において、二重特異性抗原結合タンパク質は、各標的に対して二価である。このような実施形態において、抗原結合タンパク質が、二量体化したときに、CGRP受容体に結合する2つの抗原結合ドメインと、PAC1受容体に結合する2つの抗原結合ドメインとを含むように、一方の結合ドメインが免疫グロブリンFc領域のアミノ末端に位置し、もう一方の結合ドメインがFc領域のカルボキシル末端に位置する。

30

【0016】

いくつかの実施形態において、二重特異性抗原結合タンパク質は、ヘテロ二量体抗体などの抗体である。ヘテロ二量体抗体は、ヒトCGRP受容体に特異的に結合する第1の抗体に由来する第1の軽鎖及び第1の重鎖と、ヒトPAC1受容体に特異的に結合する第2の抗体に由来する第2の軽鎖及び第2の重鎖とを含み得る。ある特定の実施形態において、第1及び第2の重鎖は、ヘテロ二量体形成を促進するために、定常領域（例えば、CH3ドメイン）に1つ以上の電荷対変異を含む。関連する実施形態において、第1の軽鎖及び第1の重鎖（または第2の軽鎖及び第2の重鎖）は、正しい軽鎖-重鎖対合を助長するために、1つ以上の電荷対変異を含む。いくつかのこのような実施形態において、第1の重鎖は、アミノ酸置換を含み、第1の軽鎖と第1の重鎖とが互いに引き付け合うように、第1の軽鎖中に導入されるアミノ酸（例えば、リジン）と反対の電荷を有する荷電アミノ酸（例えば、グルタミン酸）が導入される。第2の軽鎖に導入される荷電アミノ酸（例えば、グルタミン酸）は、好ましくは、第2の軽鎖が第2の重鎖に引き付けられ、更に第1の重鎖とは反発するように、第1の重鎖に導入されるアミノ酸（例えば、グルタミン酸）と同じ電荷を有し、第2の重鎖に導入されるアミノ酸（例えば、リジン）と反対の電荷を有する。

40

【0017】

本発明のある特定の実施形態において、二重特異性抗原結合タンパク質は、第1の標的（例えば、CGRP受容体またはPAC1受容体）に対する抗体と、第2の標的（例えば、PAC1受容体またはCGRP受容体）に対する抗体に由来するscFvとからなる。

50

このIgG-scFvフォーマットにおいて、二重特異性多価抗原結合タンパク質は、(i)第1の抗体に由来する軽鎖及び重鎖と、(ii)第2の抗体に由来する軽鎖可変領域(VL)及び重鎖可変領域(VH)を含むscFvとを含み、当該scFvは、そのアミノ末端にて、任意にペプチドリンカーを介して、重鎖のカルボキシル末端に融合して改変重鎖を形成し、第1または第2の抗体は、ヒトCGRP受容体に特異的に結合し、もう一方の抗体は、ヒトPAC1受容体に特異的に結合する。いくつかの実施形態において、scFvは、N末端からC末端に向かって、VH領域と、ペプチドリンカーと、VL領域とを含む。他の実施形態において、scFvは、N末端からC末端に向かって、VL領域と、ペプチドリンカーと、VH領域とを含む。

【0018】

本発明の他の実施形態において、二重特異性抗原結合タンパク質は、第1の標的(例えば、CGRP受容体またはPAC1受容体)に対する抗体と、第2の標的(例えば、PAC1受容体またはCGRP受容体)に対する抗体に由来するFab断片とからなる。このIgG-Fabフォーマットにおいて、二重特異性多価抗原結合タンパク質は、(i)第1の抗体に由来する軽鎖と、(ii)第1の抗体に由来する重鎖であって、そのカルボキシル末端にて、任意にペプチドリンカーを介して、第2の抗体のVL-CLドメインまたはVH-CH1ドメインを含む第1のポリペプチドに融合して改変重鎖を形成する、重鎖と、(iii)第2の抗体のVH-CH1ドメインまたはVL-CLドメインを含む第2のポリペプチドとを含み、第1または第2の抗体は、ヒトCGRP受容体に特異的に結合し、もう一方の抗体は、ヒトPAC1受容体に特異的に結合する。特定の実施形態において、重鎖のカルボキシル末端に融合する第1のポリペプチドは、第2の抗体に由来するVL及びCLドメイン(すなわち、軽鎖)を含み、第2のポリペプチドは、第2の抗体に由来するVH及びCH1ドメイン(すなわち、Fd断片)を含む。他の特定の実施形態において、重鎖のカルボキシル末端に融合する第1のポリペプチドは、第2の抗体に由来するVH及びCH1ドメイン(すなわち、Fd断片)を含み、第2のポリペプチドは、第2の抗体に由来するVL及びCLドメイン(すなわち、軽鎖)を含む。CL及びCH1ドメインは、いくつかの実施形態において、第1のポリペプチドと第2のポリペプチドとの間で入れ替えてもよい。したがって、いくつかの実施形態において、重鎖のカルボキシル末端に融合する第1のポリペプチドは、第2の抗体に由来するVL及びCH1ドメインを含み、第2のポリペプチドは、第2の抗体に由来するVH及びCLドメインを含む。他の実施形態において、重鎖のカルボキシル末端に融合する第1のポリペプチドは、第2の抗体に由来するVH及びCLドメインを含み、第2のポリペプチドは、第2の抗体に由来するVL及びCH1ドメインを含む。

【0019】

本発明は、本明細書に記載の二重特異性抗原結合タンパク質またはその構成要素のいずれかをコードする1つ以上の核酸、及び当該核酸を含むベクターを含む。また、二重特異性抗原結合タンパク質のいずれかを発現するCHO細胞などの組み換え宿主細胞も本発明に包含される。

【0020】

本明細書に記載の二重特異性抗原結合タンパク質は、頭痛、片頭痛及び慢性疼痛などのCGRP受容体及び/またはPAC1受容体に関連する状態を治療するための医薬組成物または薬剤の製造において使用することができる。したがって、本発明はまた、二重特異性抗原結合タンパク質と、薬学的に許容される希釈剤、賦形剤または担体とを含む医薬組成物を提供する。

【0021】

いくつかの実施形態において、本発明は、頭痛の治療または予防を必要とする患者におけるその方法を提供し、当該方法は、本明細書に記載の二重特異性抗原結合タンパク質の有効量を当該患者に投与することを含む。いくつかの実施形態において、頭痛は片頭痛である。片頭痛は、反復性片頭痛または慢性片頭痛であり得る。他の実施形態において、頭痛は、群発頭痛である。特定の実施形態において、方法は、これらの状態のための予防的

10

20

30

40

50

治療を提供する。

【 0 0 2 2 】

別の実施形態において、本発明は、慢性疼痛の治療を必要とする患者におけるその方法を提供し、当該方法は、本明細書に記載の二重特異性抗原結合タンパク質の有効量を当該患者に投与することを含む。本発明の方法に従って治療がなされる慢性疼痛症候群には、変形性関節症または関節リウマチに関係する疼痛などの関節痛を挙げることができる。

【 0 0 2 3 】

本明細書にて開示される方法のいずれかにおける、または本明細書にて開示される方法のいずれかに従う投与のための薬剤を調製することにおける、二重特異性抗原結合タンパク質の使用が特に企図される。例えば、本発明は、CGRP受容体及び/またはPAC1受容体に関連する状態の治療または予防を必要とする患者におけるその方法にて使用するための二重特異性抗原結合タンパク質を含む。当該状態には、頭痛（例えば、片頭痛または群発頭痛）及び慢性疼痛を挙げることができる。

【 0 0 2 4 】

本発明はまた、CGRP受容体及び/またはPAC1受容体に関連する状態の治療または予防を必要とする患者におけるその薬剤の調製における二重特異性抗原結合タンパク質の使用も含む。当該状態には、頭痛（例えば、片頭痛または群発頭痛）及び慢性疼痛を挙げることができる。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目 1)

ヒトCGRP受容体に特異的に結合する第1の結合ドメインと、ヒトPAC1受容体に特異的に結合する第2の結合ドメインとを含む、二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目 2)

前記第1の結合ドメインが第1の軽鎖免疫グロブリン可変領域（VL1）及び第1の重鎖免疫グロブリン可変領域（VH1）を含み、前記第2の結合ドメインが第2の軽鎖免疫グロブリン可変領域（VL2）及び第2の重鎖免疫グロブリン可変領域（VH2）を含む、項目1に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目 3)

前記第1の結合ドメイン及び/または前記第2の結合ドメインがヒト化またはヒト免疫グロブリン可変領域を含む、項目2に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目 4)

VL1が(i)配列番号109～119から選択されるCDRL1と、(ii)配列番号14、17、18及び120～126から選択されるCDRL2と、(iii)配列番号127～135から選択されるCDRL3とを含む、項目2または3に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目 5)

VH1が(i)配列番号159～166から選択されるCDRH1と、(ii)配列番号167～178から選択されるCDRH2と、(iii)配列番号179～189から選択されるCDRH3とを含む、項目2～4のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目 6)

VL1がCDRL1、CDRL2及びCDRL3を含み、VH1がCDRH1、CDRH2及びCDRH3を含み、かつ、

(a)CDRL1、CDRL2及びCDRL3が、それぞれ配列番号109、120及び127の配列を有し、CDRH1、CDRH2及びCDRH3が、それぞれ配列番号159、167及び179の配列を有するか、

(b)CDRL1、CDRL2及びCDRL3が、それぞれ配列番号109、120及び127の配列を有し、CDRH1、CDRH2及びCDRH3が、それぞれ配列番号159、168及び179の配列を有するか、

(c)CDRL1、CDRL2及びCDRL3が、それぞれ配列番号110、121及

10

20

30

40

50

び 1 2 8 の配列を有し、C D R H 1、C D R H 2 及び C D R H 3 が、それぞれ配列番号 1 6 0、1 6 9 及び 1 8 0 の配列を有するか、

(d) C D R L 1、C D R L 2 及び C D R L 3 が、それぞれ配列番号 1 1 0、1 2 1 及び 1 2 8 の配列を有し、C D R H 1、C D R H 2 及び C D R H 3 が、それぞれ配列番号 1 6 0、1 6 9 及び 1 8 1 の配列を有するか、

(e) C D R L 1、C D R L 2 及び C D R L 3 が、それぞれ配列番号 1 1 1、1 7 及び 1 2 9 の配列を有し、C D R H 1、C D R H 2 及び C D R H 3 が、それぞれ配列番号 1 6 1、1 7 0 及び 1 8 2 の配列を有するか、または

(f) C D R L 1、C D R L 2 及び C D R L 3 が、それぞれ配列番号 1 1 1、1 7 及び 1 2 9 の配列を有し、C D R H 1、C D R H 2 及び C D R H 3 が、それぞれ配列番号 1 6 1、1 7 1 及び 1 8 2 の配列を有する、

項目 2 ～ 5 のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目 7)

V L 1 が、配列番号 1 3 6 ～ 1 5 8 から選択されるアミノ酸配列に少なくとも 9 0 % 同一である配列を含む、項目 2 ～ 5 のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目 8)

V H 1 が、配列番号 1 9 0 ～ 2 1 0 から選択されるアミノ酸配列に少なくとも 9 0 % 同一である配列を含む、項目 2 ～ 5 のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目 9)

(a) V L 1 が配列番号 1 3 6 の配列を含み、V H 1 が配列番号 1 9 0 の配列を含むか

、

(b) V L 1 が配列番号 1 3 8 の配列を含み、V H 1 が配列番号 1 9 2 の配列を含むか

、

(c) V L 1 が配列番号 1 4 0 の配列を含み、V H 1 が配列番号 1 9 4 の配列を含むか

、

(d) V L 1 が配列番号 1 4 0 の配列を含み、V H 1 が配列番号 1 9 6 の配列を含むか

、

(e) V L 1 が配列番号 1 4 2 の配列を含み、V H 1 が配列番号 1 9 4 の配列を含むか

、

(f) V L 1 が配列番号 1 4 2 の配列を含み、V H 1 が配列番号 1 9 6 の配列を含むか

、

(g) V L 1 が配列番号 1 4 4 の配列を含み、V H 1 が配列番号 1 9 4 の配列を含むか

、

(h) V L 1 が配列番号 1 4 6 の配列を含み、V H 1 が配列番号 1 9 8 の配列を含むか

、または

(i) V L 1 が配列番号 1 4 6 の配列を含み、V H 1 が配列番号 2 0 0 の配列を含む、項目 2 ～ 8 のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目 1 0)

V L 2 が (i) 配列番号 1 ～ 1 3 から選択される C D R L 1 と、(i i) 配列番号 1 4 ～ 1 9 から選択される C D R L 2 と、(i i i) 配列番号 2 0 ～ 2 7 から選択される C D R L 3 とを含む、項目 2 ～ 9 のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目 1 1)

V H 2 が (i) 配列番号 5 5 ～ 6 5 から選択される C D R H 1 と、(i i) 配列番号 6 6 ～ 7 3 から選択される C D R H 2 と、(i i i) 配列番号 7 4 ～ 8 2 から選択される C D R H 3 とを含む、項目 2 ～ 1 0 のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

。

(項目 1 2)

V L 2 が C D R L 1、C D R L 2 及び C D R L 3 を含み、V H 2 が C D R H 1、C D R

10

20

30

40

50

H 2 及び C D R H 3 を含み、かつ、

(a) C D R L 1、C D R L 2 及び C D R L 3 が、それぞれ配列番号 1、1 4 及び 2 0 の配列を有し、C D R H 1、C D R H 2 及び C D R H 3 が、それぞれ配列番号 5 5、6 6 及び 7 4 の配列を有するか、

(b) C D R L 1、C D R L 2 及び C D R L 3 は、それぞれ配列番号 2、1 5 及び 2 1 の配列を有し、C D R H 1、C D R H 2 及び C D R H 3 は、それぞれ配列番号 5 6、6 7 及び 7 5 の配列を有するか、

(c) C D R L 1、C D R L 2 及び C D R L 3 は、それぞれ配列番号 3、1 5 及び 2 1 の配列を有し、C D R H 1、C D R H 2 及び C D R H 3 は、それぞれ配列番号 5 6、6 7 及び 7 5 の配列を有するか、または

(d) C D R L 1、C D R L 2 及び C D R L 3 は、それぞれ配列番号 4、1 6 及び 2 2 の配列を有し、C D R H 1、C D R H 2 及び C D R H 3 は、それぞれ配列番号 5 7、6 8 及び 7 6 の配列を有する、

項目 2 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目 1 3)

V L 2 が、配列番号 2 8 ~ 5 4 から選択されるアミノ酸配列に少なくとも 9 0 % 同一である配列を含む、項目 2 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目 1 4)

V H 2 が、配列番号 8 3 ~ 1 0 8 から選択されるアミノ酸配列に少なくとも 9 0 % 同一である配列を含む、項目 2 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目 1 5)

(a) V L 2 が配列番号 2 8 の配列を含み、V H 2 が配列番号 8 3 の配列を含むか、

(b) V L 2 が配列番号 3 0 の配列を含み、V H 2 が配列番号 8 3 の配列を含むか、

(c) V L 2 が配列番号 3 1 の配列を含み、V H 2 が配列番号 8 5 の配列を含むか、

(d) V L 2 が配列番号 3 3 の配列を含み、V H 2 が配列番号 8 7 の配列を含むか、

(e) V L 2 が配列番号 3 5 の配列を含み、V H 2 が配列番号 8 9 の配列を含むか、または

(f) V L 2 が配列番号 3 7 の配列を含み、V H 2 が配列番号 9 1 の配列を含む、

項目 2 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目 1 6)

前記第 1 の結合ドメイン及び / または前記第 2 の結合ドメインが、F a b、F a b'、F (a b')₂、F v、一本鎖可変断片 (s c F v) またはナノボディを含む、項目 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目 1 7)

前記結合タンパク質が、I g G 1、I g G 2、I g G 3 または I g G 4 免疫グロブリンに由来する定常領域を含む、項目 1 ~ 1 6 のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目 1 8)

前記定常領域が、ヒト I g G 1 または I g G 2 免疫グロブリンの C H 2 及び C H 3 ドメインを含む、項目 1 7 に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目 1 9)

前記定常領域が、1 つ以上のアミノ酸置換を含み、前記 1 つ以上の置換を含まない前記結合タンパク質と比較して、グリコシル化及び / またはエフェクター機能が低減される、項目 1 7 または 1 8 に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目 2 0)

前記置換のうちの少なくとも 1 つが N 2 9 7 G である、項目 1 9 に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目 2 1)

前記結合タンパク質が抗体である、項目 1 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の二重特異性抗

10

20

30

40

50

原結合タンパク質。

(項目 2 2)

前記抗体が、ヒト C G R P 受容体に特異的に結合する第 1 の抗体に由来する第 1 の軽鎖 (L C 1) 及び第 1 の重鎖 (H C 1) と、ヒト P A C 1 受容体に特異的に結合する第 2 の抗体に由来する第 2 の軽鎖 (L C 2) 及び第 2 の重鎖 (H C 2) とを含む、項目 2 1 に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目 2 3)

L C 1 が、配列番号 2 7 1 ~ 2 8 2 から選択される配列に少なくとも 9 0 % 同一である配列を含む、項目 2 2 に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目 2 4)

H C 1 が、配列番号 2 9 5 ~ 3 1 6 から選択される配列に少なくとも 9 0 % 同一である配列を含む、項目 2 2 または 2 3 に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目 2 5)

(a) L C 1 が配列番号 2 7 1 の配列を含み、H C 1 が配列番号 2 9 5 の配列を含むか

、

(b) L C 1 が配列番号 2 7 2 の配列を含み、H C 1 が配列番号 2 9 6 の配列を含むか

、

(c) L C 1 が配列番号 2 7 1 の配列を含み、H C 1 が配列番号 2 9 7 の配列を含むか

、

(d) L C 1 が配列番号 2 7 1 の配列を含み、H C 1 が配列番号 2 9 8 の配列を含むか

、

(e) L C 1 が配列番号 2 7 3 の配列を含み、H C 1 が配列番号 2 9 9 の配列を含むか

、

(f) L C 1 が配列番号 2 7 4 の配列を含み、H C 1 が配列番号 3 0 0 の配列を含むか

、

(g) L C 1 が配列番号 2 7 3 の配列を含み、H C 1 が配列番号 3 0 1 の配列を含むか

、

(h) L C 1 が配列番号 2 7 3 の配列を含み、H C 1 が配列番号 3 0 2 の配列を含むか

、

(i) L C 1 が配列番号 2 7 5 の配列を含み、H C 1 が配列番号 3 0 3 の配列を含むか

、

(j) L C 1 が配列番号 2 7 6 の配列を含み、H C 1 が配列番号 3 0 4 の配列を含むか

、

(k) L C 1 が配列番号 2 7 5 の配列を含み、H C 1 が配列番号 3 0 5 の配列を含むか

、

(l) L C 1 が配列番号 2 7 5 の配列を含み、H C 1 が配列番号 3 0 6 の配列を含むか

、

(m) L C 1 が配列番号 2 7 5 の配列を含み、H C 1 が配列番号 3 0 7 の配列を含むか

、

(n) L C 1 が配列番号 2 7 6 の配列を含み、H C 1 が配列番号 3 0 8 の配列を含むか

、

(o) L C 1 が配列番号 2 7 5 の配列を含み、H C 1 が配列番号 3 0 9 の配列を含むか

、

(p) L C 1 が配列番号 2 7 7 の配列を含み、H C 1 が配列番号 3 0 3 の配列を含むか

、

(q) L C 1 が配列番号 2 7 8 の配列を含み、H C 1 が配列番号 3 0 4 の配列を含むか

、

(r) L C 1 が配列番号 2 7 7 の配列を含み、H C 1 が配列番号 3 0 5 の配列を含むか

、

(s) L C 1 が配列番号 2 7 9 の配列を含み、H C 1 が配列番号 3 0 3 の配列を含むか

10

20

30

40

50

- 、
(t) L C 1 が配列番号 2 8 0 の配列を含み、H C 1 が配列番号 3 0 4 の配列を含むか
 、
(u) L C 1 が配列番号 2 7 9 の配列を含み、H C 1 が配列番号 3 0 5 の配列を含むか
 、
(v) L C 1 が配列番号 2 7 7 の配列を含み、H C 1 が配列番号 3 0 7 の配列を含むか
 、
(w) L C 1 が配列番号 2 7 8 の配列を含み、H C 1 が配列番号 3 0 8 の配列を含むか
 、
(x) L C 1 が配列番号 2 7 7 の配列を含み、H C 1 が配列番号 3 0 9 の配列を含むか 10
 、
(y) L C 1 が配列番号 2 8 1 の配列を含み、H C 1 が配列番号 3 1 0 の配列を含むか
 、
(z) L C 1 が配列番号 2 8 2 の配列を含み、H C 1 が配列番号 3 1 1 の配列を含むか
 、
(a a) L C 1 が配列番号 2 8 1 の配列を含み、H C 1 が配列番号 3 1 2 の配列を含むか、
(a b) L C 1 が配列番号 2 8 1 の配列を含み、H C 1 が配列番号 3 1 3 の配列を含むか、
(a c) L C 1 が配列番号 2 8 1 の配列を含み、H C 1 が配列番号 3 1 4 の配列を含むか、 20
(a d) L C 1 が配列番号 2 8 2 の配列を含み、H C 1 が配列番号 3 1 5 の配列を含むか、または
(a e) L C 1 が配列番号 2 8 1 の配列を含み、H C 1 が配列番号 3 1 6 の配列を含む
 、
項目 2 2 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。
(項目 2 6)
L C 2 が、配列番号 2 1 1 ~ 2 2 1 から選択される配列に少なくとも 9 0 % 同一である配列を含む、項目 2 2 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。
(項目 2 7) 30
H C 2 が、配列番号 2 3 3 ~ 2 5 1 から選択される配列に少なくとも 9 0 % 同一である配列を含む、項目 2 2 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。
(項目 2 8)
(a) L C 2 が配列番号 2 1 1 の配列を含み、H C 2 が配列番号 2 3 3 の配列を含むか
 、
(b) L C 2 が配列番号 2 1 2 の配列を含み、H C 2 が配列番号 2 3 4 の配列を含むか
 、
(c) L C 2 が配列番号 2 1 1 の配列を含み、H C 2 が配列番号 2 3 5 の配列を含むか
 、
(d) L C 2 が配列番号 2 1 1 の配列を含み、H C 2 が配列番号 2 3 6 の配列を含むか 40
 、
(e) L C 2 が配列番号 2 1 3 の配列を含み、H C 2 が配列番号 2 3 3 の配列を含むか
 、
(f) L C 2 が配列番号 2 1 3 の配列を含み、H C 2 が配列番号 2 3 5 の配列を含むか
 、
(g) L C 2 が配列番号 2 1 4 の配列を含み、H C 2 が配列番号 2 3 7 の配列を含むか
 、
(h) L C 2 が配列番号 2 1 5 の配列を含み、H C 2 が配列番号 2 3 8 の配列を含むか
 、
(i) L C 2 が配列番号 2 1 4 の配列を含み、H C 2 が配列番号 2 3 9 の配列を含むか 50

- 、
(j) L C 2 が配列番号 2 1 4 の配列を含み、H C 2 が配列番号 2 4 0 の配列を含むか
 、
(k) L C 2 が配列番号 2 1 6 の配列を含み、H C 2 が配列番号 2 4 1 の配列を含むか
 、
(l) L C 2 が配列番号 2 1 7 の配列を含み、H C 2 が配列番号 2 4 2 の配列を含むか
 、
(m) L C 2 が配列番号 2 1 6 の配列を含み、H C 2 が配列番号 2 4 3 の配列を含むか
 、
(n) L C 2 が配列番号 2 1 6 の配列を含み、H C 2 が配列番号 2 4 4 の配列を含むか 10
 、
(o) L C 2 が配列番号 2 1 8 の配列を含み、H C 2 が配列番号 2 4 5 の配列を含むか
 、
(p) L C 2 が配列番号 2 1 9 の配列を含み、H C 2 が配列番号 2 4 6 の配列を含むか
 、
(q) L C 2 が配列番号 2 1 8 の配列を含み、H C 2 が配列番号 2 4 7 の配列を含むか
 、
(r) L C 2 が配列番号 2 1 8 の配列を含み、H C 2 が配列番号 2 4 8 の配列を含むか
 、
(s) L C 2 が配列番号 2 2 0 の配列を含み、H C 2 が配列番号 2 4 9 の配列を含むか 20
 、
(t) L C 2 が配列番号 2 2 1 の配列を含み、H C 2 が配列番号 2 5 0 の配列を含むか
、または
(u) L C 2 が配列番号 2 2 0 の配列を含み、H C 2 が配列番号 2 5 1 の配列を含む、
項目 2 2 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。
(項目 2 9)
H C 1 または H C 2 が、正に荷電したアミノ酸を負に荷電したアミノ酸に置き換えるた
めの少なくとも 1 つのアミノ酸置換を含む、項目 2 2 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の二重
特異性抗原結合タンパク質。
(項目 3 0) 30
前記置換が、位置 3 7 0、3 9 2 及び / または 4 0 9 のリジンを負に荷電したアミノ酸
に置き換えるものである、項目 2 9 に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。
(項目 3 1)
H C 1 または H C 2 が、負に荷電したアミノ酸を正に荷電したアミノ酸に置き換えるた
めの少なくとも 1 つのアミノ酸置換を含む、項目 2 2 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の二重
特異性抗原結合タンパク質。
(項目 3 2)
前記置換が、位置 3 5 6 及び / または 3 9 9 のアスパラギン酸を正に荷電したアミノ酸
に置き換えるものである、項目 3 1 に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。
(項目 3 3) 40
前記置換が、位置 3 5 6 及び / または 3 5 7 のグルタミン酸を正に荷電したアミノ酸に
置き換えるものである、項目 3 1 に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。
(項目 3 4)
H C 1 が、荷電アミノ酸を導入するための少なくとも 1 つのアミノ酸置換を含み、L C
1 が、荷電アミノ酸を導入するための少なくとも 1 つのアミノ酸置換を含み、H C 1 に導
入された前記荷電アミノ酸が、L C 1 に導入された前記アミノ酸と反対の電荷を有する、
項目 2 2 ~ 3 3 のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。
(項目 3 5)
H C 1 中の前記アミノ酸置換が位置 4 4 及び / または 1 8 3 にあり、L C 1 中の前記ア
ミノ酸置換が位置 1 0 0 及び / または 1 7 6 にある、項目 3 4 に記載の二重特異性抗原結 50

合タンパク質。

(項目36)

H C 1 中の前記アミノ酸置換が G 4 4 E 及び / または S 1 8 3 E であり、L C 1 中の前記アミノ酸置換が G 1 0 0 K 及び / または S 1 7 6 K である、項目35に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目37)

H C 2 が、荷電アミノ酸を導入するための少なくとも1つのアミノ酸置換を含み、L C 2 が、荷電アミノ酸を導入するための少なくとも1つのアミノ酸置換を含み、H C 2 に導入された前記荷電アミノ酸が、L C 2 に導入された前記アミノ酸と反対の電荷を有する、項目22～36のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

10

(項目38)

H C 2 中の前記アミノ酸置換が位置44及び / または183にあり、L C 2 中の前記アミノ酸置換が位置100及び / または176にある、項目37に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目39)

H C 2 中の前記アミノ酸置換が G 4 4 K 及び / または S 1 8 3 K であり、L C 1 中の前記アミノ酸置換が G 1 0 0 E 及び / または S 1 7 6 E である、項目38に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目40)

前記抗体が、表8に記載される、i P S : 3 2 6 4 1 7、i P S : 3 2 6 6 2 6、i P S : 3 2 6 6 2 8、i P S : 3 2 6 6 3 1、i P S : 3 2 6 6 3 4、i P S : 3 2 7 8 7 0、i P S : 3 2 7 8 7 1、i P S : 3 2 6 6 4 5、i P S : 3 2 6 6 4 8、i P S : 3 2 6 6 5 1、i P S : 3 2 6 6 5 4、i P S : 3 2 8 0 0 0、i P S : 3 2 8 0 0 1、i P S : 3 2 6 6 6 1、i P S : 3 2 6 6 6 3、i P S : 3 2 6 6 6 6、i P S : 3 2 6 6 6 9、i P S : 3 2 7 0 1 7、i P S : 3 2 7 0 1 8、i P S : 3 2 7 0 1 9、i P S : 3 2 7 0 2 3、i P S : 3 2 7 0 2 4、i P S : 3 2 7 0 2 5、i P S : 3 2 7 0 2 6、i P S : 3 2 7 0 9 1、i P S : 3 2 7 0 9 2、i P S : 3 2 7 0 9 3、i P S : 3 2 7 0 9 4、i P S : 3 2 6 4 1 4、i P S : 3 2 7 1 0 2、i P S : 3 2 7 1 0 3、i P S : 3 2 7 1 0 4、i P S : 3 2 7 1 0 5、i P S : 3 2 7 1 0 6、i P S : 3 2 7 1 0 7、i P S : 3 2 7 1 0 8、i P S : 3 2 7 1 0 9、i P S : 3 2 7 1 1 0、i P S : 3 2 7 1 1 1、i P S : 3 2 7 1 1 2、i P S : 3 2 7 2 6 7、i P S : 3 2 7 2 6 8、i P S : 3 2 7 2 6 9、i P S : 3 2 7 2 7 0、i P S : 3 2 7 2 7 2、i P S : 3 2 7 2 7 3、i P S : 3 2 7 2 7 4、i P S : 3 2 7 2 7 5、i P S : 3 2 7 2 7 6、i P S : 3 2 7 2 7 7、i P S : 3 2 7 2 7 8、i P S : 3 2 7 2 7 9、i P S : 3 2 7 2 8 0、i P S : 3 2 7 2 8 1、i P S : 3 2 7 2 8 2、i P S : 3 2 7 2 8 3、i P S : 3 2 7 2 8 4、i P S : 3 2 7 2 8 5、i P S : 3 2 7 2 8 6、i P S : 3 2 7 2 8 7、i P S : 3 2 7 2 8 8、i P S : 3 2 7 2 8 9、i P S : 3 2 7 2 9 0、i P S : 3 2 7 2 9 1、i P S : 3 2 7 6 7 7、i P S : 3 2 7 6 7 8、i P S : 3 2 7 6 7 9、i P S : 3 2 7 6 8 0、i P S : 3 2 7 6 8 1、i P S : 3 2 7 6 8 2、i P S : 3 2 7 6 8 3、i P S : 3 2 7 6 8 4、i P S : 3 2 7 6 8 5、i P S : 3 2 7 6 8 6、i P S : 3 2 7 6 8 7、i P S : 3 2 7 6 8 8、i P S : 3 2 7 6 8 9、i P S : 3 2 7 6 9 0、i P S : 3 2 7 6 9 1、i P S : 3 2 7 6 9 3、i P S : 3 2 7 6 9 4、i P S : 3 2 7 6 9 6、i P S : 3 2 7 6 9 7、i P S : 3 2 7 6 9 8、i P S : 3 2 7 6 9 9、i P S : 3 2 7 7 0 0、i P S : 3 2 7 7 0 1、i P S : 3 2 7 7 0 2、i P S : 3 2 7 7 0 3、i P S : 3 2 7 7 0 4、i P S : 3 2 7 7 0 5、i P S : 3 2 7 7 0 6、i P S : 3 2 7 7 0 7、i P S : 3 2 7 7 0 8、i P S : 3 2 7 7 0 9、i P S : 3 2 7 7 1 0、i P S : 3 2 7 7 1 1、i P S : 3 2 7 7 1 2、i P S : 3 2 7 7 1 3、i P S : 3 2 7 7 1 4、i P S : 3 2 7 7 1 7、i P S : 3 2 7 7 1 8、i P S : 3 2 7 7 1 9、i P S : 3 2 7 7 2 1、i P S : 3 2 7 7 2 2、i P S : 3 2 7 7 2 4、i P S : 3 2 7 7 2 5、i P S : 3 2 7 7 2 6、i P S : 3 2 7 7 2 7、i P S : 3 2 7 7 2 8、i P S : 3 2 7 7 2 9、i P S

20

30

40

50

： 3 2 7 7 3 0、i P S： 3 2 7 7 3 1、i P S： 3 2 7 7 3 2、i P S： 3 2 7 7 3 3、i P S： 3 2 7 7 3 4、i P S： 3 2 7 7 3 5、i P S： 3 2 7 7 3 6、i P S： 3 2 7 7 3 7、i P S： 3 2 7 7 3 8、i P S： 3 2 7 7 3 9、i P S： 3 2 7 7 4 0、i P S： 3 2 7 7 4 1、i P S： 3 2 7 7 4 2、i P S： 3 2 7 8 7 2、i P S： 3 2 7 8 7 4、i P S： 3 2 7 8 7 5、i P S： 3 2 7 8 7 6、i P S： 3 2 7 8 7 7、i P S： 3 2 7 8 7 8、i P S： 3 2 7 8 7 9、i P S： 3 2 7 8 8 0、i P S： 3 2 7 8 8 1、i P S： 3 2 7 8 8 2、i P S： 3 2 7 8 8 3、i P S： 3 2 7 8 8 4、i P S： 3 2 7 8 8 5、i P S： 3 2 7 8 8 6、i P S： 3 2 7 8 8 7、i P S： 3 2 7 8 8 8、i P S： 3 2 7 8 8 9、i P S： 3 2 7 8 9 0、i P S： 3 2 7 8 9 1、i P S： 3 2 7 8 9 2、i P S： 3 2 7 8 9 3、i P S： 3 2 7 8 9 4、i P S： 3 2 7 8 9 5、i P S： 3 2 7 8 9 6、i P S： 3 2 7 8 9 7、i P S： 3 2 8 0 3 1、i P S： 3 2 8 0 3 3、i P S： 3 2 8 0 3 4、i P S： 3 2 8 0 3 5、i P S： 3 2 8 0 3 6、i P S： 3 2 8 0 3 7、i P S： 3 2 8 0 3 8、i P S： 3 2 8 0 3 9、i P S： 3 2 8 0 4 0、i P S： 3 2 8 0 4 1、i P S： 3 2 8 0 4 2、i P S： 3 2 8 0 4 3、i P S： 3 2 8 0 4 4、i P S： 3 2 8 0 4 5、i P S： 3 2 8 0 4 6、i P S： 3 2 8 0 4 7、i P S： 3 2 8 0 4 8、i P S： 3 2 8 0 4 9、i P S： 3 2 8 0 5 0、またはi P S： 3 2 8 0 5 1と称する抗体から選択される、項目 2 1～3 9のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

10

(項目 4 1)

前記抗体が、表 8 に記載される、i P S： 3 2 7 7 3 0、i P S： 3 2 7 6 8 0、i P S： 3 2 8 0 0 1、i P S： 3 2 7 7 4 1、i P S： 3 2 6 6 4 8、i P S： 3 2 7 6 8 9、i P S： 3 2 7 1 1 1、i P S： 3 2 7 7 4 2、i P S： 3 2 7 6 9 8、i P S： 3 2 7 2 7 2、i P S： 3 2 7 7 1 7、i P S： 3 2 7 7 0 2、またはi P S： 3 2 7 2 7 0と称する抗体から選択される、項目 4 0に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

20

(項目 4 2)

前記結合タンパク質が、

(i) 第 1 の軽鎖免疫グロブリン可変領域 (V L 1) 及び第 1 の重鎖免疫グロブリン可変領域 (V H 1) を含む、ヒト C G R P 受容体に特異的に結合する第 1 の結合ドメインと、

(i i) 第 2 の軽鎖免疫グロブリン可変領域 (V L 2) 及び第 2 の重鎖免疫グロブリン可変領域 (V H 2) を含む、ヒト P A C 1 受容体に特異的に結合する第 2 の結合ドメインと、

30

(i i i) ヒト免疫グロブリン F c 領域とを含み、前記結合ドメインの一方が、前記 F c 領域のアミノ末端に配置されており、もう一方の結合ドメインが前記 F c 領域のカルボキシル末端に配置されている、

項目 1～2 0 のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目 4 3)

前記カルボキシル末端結合ドメインが s c F v であり、そのアミノ末端にて、ペプチドリンカーを介して、前記 F c 領域のカルボキシル末端に融合した、項目 4 2 に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

40

(項目 4 4)

前記可変領域が、V H - V L または V L - V H の向きで、前記 s c F v 中に配置された、項目 4 3 に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目 4 5)

前記ペプチドリンカーが配列番号 3 6 8 の配列を含む、項目 4 3 または 4 4 に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目 4 6)

前記カルボキシル末端結合ドメインが F a b であり、ペプチドリンカーを介して、前記 F c 領域のカルボキシル末端に融合した、項目 4 2 に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

50

(項目 4 7)

前記 F a b が、前記 F a b の V L 領域のアミノ末端を介して、前記 F c 領域に融合した、項目 4 6 に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目 4 8)

前記 F a b が、前記 F a b の V H 領域のアミノ末端を介して、前記 F c 領域に融合した、項目 4 6 に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目 4 9)

前記ペプチドリンカーが配列番号 3 6 8 の配列を含む、項目 4 6 ~ 4 8 のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目 5 0)

前記アミノ末端結合ドメインが F a b であり、免疫グロブリンヒンジ領域を介して、前記 F c 領域のアミノ末端に融合した、項目 4 2 ~ 4 9 のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目 5 1)

前記アミノ末端 F a b が、前記 F a b の C H 1 領域のカルボキシル末端を介して、前記 F c 領域に融合した、項目 5 0 に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目 5 2)

前記アミノ末端結合ドメインがヒト C G R P 受容体に特異的に結合し、前記カルボキシル末端結合ドメインがヒト P A C 1 受容体に特異的に結合する、項目 4 2 ~ 4 9 のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目 5 3)

前記アミノ末端結合ドメインがヒト P A C 1 受容体に特異的に結合し、前記カルボキシル末端結合ドメインがヒト C G R P 受容体に特異的に結合する、項目 4 2 ~ 4 9 のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

(項目 5 4)

(i) 第 1 の抗体に由来する軽鎖及び重鎖と、

(i i) 第 2 の抗体に由来する軽鎖免疫グロブリン可変領域 (V L) 及び重鎖免疫グロブリン可変領域 (V H) を含む s c F v とを含み、前記 s c F v は、そのアミノ末端にて、ペプチドリンカーを介して、前記重鎖のカルボキシル末端に融合して改変重鎖を形成しており、

前記第 1 の抗体または前記第 2 の抗体は、ヒト C G R P 受容体に特異的に結合し、もう一方の抗体は、ヒト P A C 1 受容体に特異的に結合する、二重特異性多価抗原結合タンパク質。

(項目 5 5)

前記可変領域が、V H - V L または V L - V H の向きで、前記 s c F v 中に配置された、項目 5 4 に記載の二重特異性多価抗原結合タンパク質。

(項目 5 6)

前記第 1 の抗体がヒト C G R P 受容体に特異的に結合し、前記第 2 の抗体がヒト P A C 1 受容体に特異的に結合する、項目 5 4 または 5 5 に記載の二重特異性多価抗原結合タンパク質。

(項目 5 7)

(a) 前記改変重鎖が配列番号 4 1 1 ~ 4 1 6 から選択される配列を含み、前記軽鎖が配列番号 3 9 3 の配列を含むか、

(b) 前記改変重鎖が配列番号 4 1 7 ~ 4 2 1 から選択される配列を含み、前記軽鎖が配列番号 3 9 4 の配列を含むか、または

(c) 前記改変重鎖が配列番号 4 2 2 ~ 4 2 5 から選択される配列を含み、前記軽鎖が配列番号 3 9 5 の配列を含む、

項目 5 6 に記載の二重特異性多価抗原結合タンパク質。

(項目 5 8)

前記結合タンパク質が、表 9 に記載される、i P S : 3 8 6 7 3 1、i P S : 3 8 6 7

10

20

30

40

50

25、i P S : 3 8 6 7 1 7、i P S : 3 8 6 7 1 5、i P S : 3 8 6 7 0 7、i P S : 3 8 6 7 0 5、i P S : 3 8 6 7 2 3、i P S : 3 8 6 7 1 9、i P S : 3 8 6 7 1 3、i P S : 3 8 6 7 0 9、i P S : 3 8 6 7 2 7、i P S : 3 8 6 7 2 1、i P S : 3 8 6 7 1 1、i P S : 3 8 6 7 3 3、または i P S : 3 8 6 7 2 9 と称する結合タンパク質から選択される、項目 5 7 に記載の二重特異性多価抗原結合タンパク質。

(項目 5 9)

前記第 1 の抗体がヒト P A C 1 受容体に特異的に結合し、前記第 2 の抗体がヒト C G R P 受容体に特異的に結合する、項目 5 4 または 5 5 に記載の二重特異性多価抗原結合タンパク質。

(項目 6 0)

前記改変重鎖が配列番号 3 9 6 ~ 4 1 0 から選択される配列を含み、前記軽鎖が配列番号 3 9 2 の配列を含む、項目 5 9 に記載の二重特異性多価抗原結合タンパク質。

(項目 6 1)

前記結合タンパク質が、表 9 に記載される、i P S : 3 8 6 7 3 8、i P S : 3 8 6 7 6 4、i P S : 3 8 6 7 6 2、i P S : 3 8 6 7 6 0、i P S : 3 8 6 7 5 8、i P S : 3 8 6 7 5 6、i P S : 3 8 6 7 5 4、i P S : 3 8 6 7 5 2、i P S : 3 8 6 7 5 0、i P S : 3 8 6 7 4 8、i P S : 3 8 6 7 4 6、i P S : 3 8 6 7 4 4、i P S : 3 8 6 7 4 2、i P S : 3 8 6 7 4 0、または i P S : 3 8 6 7 3 6 と称する結合タンパク質から選択される、項目 6 0 に記載の二重特異性多価抗原結合タンパク質。

(項目 6 2)

(i) 第 1 の抗体に由来する軽鎖と、

(i i) 前記第 1 の抗体に由来する重鎖であって、そのカルボキシル末端にて、ペプチドリンカーを介して、第 2 の抗体の V L - C L ドメインまたは V H - C H 1 ドメインを含む第 1 のポリペプチドに融合して改変重鎖を形成している、重鎖と、

(i i i) 前記第 2 の抗体の V H - C H 1 ドメインまたは V L - C L ドメインを含む第 2 のポリペプチドとを含み、

前記第 1 の抗体または前記第 2 の抗体は、ヒト C G R P 受容体に特異的に結合し、もう一方の抗体は、ヒト P A C 1 受容体に特異的に結合する、
二重特異性多価抗原結合タンパク質。

(項目 6 3)

前記第 1 のポリペプチドが前記第 2 の抗体の V L - C L ドメインを含み、前記第 2 のポリペプチドが前記第 2 の抗体の V H - C H 1 ドメインを含む、項目 6 2 に記載の二重特異性多価抗原結合タンパク質。

(項目 6 4)

前記第 1 のポリペプチドが前記第 2 の抗体の V H - C H 1 ドメインを含み、前記第 2 のポリペプチドが前記第 2 の抗体の V L - C L ドメインを含む、項目 6 2 に記載の二重特異性多価抗原結合タンパク質。

(項目 6 5)

前記第 1 の抗体がヒト C G R P 受容体に特異的に結合し、前記第 2 の抗体がヒト P A C 1 受容体に特異的に結合する、項目 6 2 ~ 6 4 のいずれか一項に記載の二重特異性多価抗原結合タンパク質。

(項目 6 6)

前記軽鎖が配列番号 2 7 5 または配列番号 4 2 7 の配列を含み、前記改変重鎖が配列番号 4 4 0 ~ 4 5 1 から選択される配列を含み、前記第 2 のポリペプチドが配列番号 4 6 0 ~ 4 6 3 から選択される配列を含む、項目 6 5 に記載の二重特異性多価抗原結合タンパク質。

(項目 6 7)

前記結合タンパク質が、表 1 0 に記載される、i P S : 3 9 2 5 2 4、i P S : 3 9 2 5 2 5、i P S : 3 9 2 5 2 6、i P S : 3 9 2 5 2 7、i P S : 3 9 2 5 3 2、i P S : 3 9 2 5 3 3、i P S : 3 9 2 5 3 4、または i P S : 3 9 2 5 3 5 と称する結合タン

10

20

30

40

50

パク質から選択される、項目 6 6 に記載の二重特異性多価抗原結合タンパク質。

(項目 6 8)

前記第 1 の抗体がヒト P A C 1 受容体に特異的に結合し、前記第 2 の抗体がヒト C G R P 受容体に特異的に結合する、項目 6 2 ~ 6 4 のいずれか一項に記載の二重特異性多価抗原結合タンパク質。

(項目 6 9)

前記軽鎖が配列番号 2 1 4 または配列番号 4 2 6 の配列を含み、前記改変重鎖が配列番号 4 2 8 ~ 4 3 9 から選択される配列を含み、前記第 2 のポリペプチドが配列番号 4 5 2 ~ 4 5 9 から選択される配列を含む、項目 6 8 に記載の二重特異性多価抗原結合タンパク質。

10

(項目 7 0)

前記結合タンパク質が、表 1 0 に記載される、i P S : 3 9 2 5 1 3、i P S : 3 9 2 5 1 4、i P S : 3 9 2 4 7 5、i P S : 3 9 2 5 1 9、i P S : 3 9 2 5 1 5、i P S : 3 9 2 5 1 6、i P S : 3 9 2 5 2 1、i P S : 3 9 2 5 2 0、i P S : 3 9 2 5 1 7、i P S : 3 9 2 5 1 8、i P S : 3 9 2 5 2 2、または i P S : 3 9 2 5 2 3 と称する結合タンパク質から選択される、項目 6 9 に記載の二重特異性多価抗原結合タンパク質。

(項目 7 1)

前記第 1 の抗体及び / または前記第 2 の抗体がヒト I g G 1 またはヒト I g G 2 抗体である、項目 5 4 ~ 7 0 のいずれか一項に記載の二重特異性多価抗原結合タンパク質。

(項目 7 2)

前記第 1 の抗体が、前記重鎖中に N 2 9 7 G 変異を有するヒト I g G 1 抗体である、項目 7 1 に記載の二重特異性多価抗原結合タンパク質。

20

(項目 7 3)

前記第 1 の抗体が、前記重鎖中に変異 R 2 9 2 C 及び V 3 0 2 C を有するヒト I g G 1 抗体である、項目 7 1 または 7 2 に記載の二重特異性多価抗原結合タンパク質。

(項目 7 4)

項目 1 ~ 7 3 のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質をコードする 1 つ以上の単離核酸。

(項目 7 5)

項目 7 4 に記載の 1 つ以上の単離核酸を含む、発現ベクター。

30

(項目 7 6)

項目 7 5 に記載のベクターを含む、宿主細胞。

(項目 7 7)

項目 7 6 に記載の宿主細胞を前記抗原結合タンパク質の発現を可能にする条件下で培養することと、前記培養物から前記抗原結合タンパク質を回収することとを含む、二重特異性抗原結合タンパク質を調製するための方法。

(項目 7 8)

項目 1 ~ 7 3 のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質と、薬学的に許容される希釈剤、賦形剤または担体とを含む、医薬組成物。

(項目 7 9)

C G R P 受容体及び / または P A C 1 受容体に関連する状態の治療を必要とする患者において治療を行う方法であって、項目 1 ~ 7 3 のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質の有効量を前記患者に投与することを含む、前記方法。

40

(項目 8 0)

前記状態が頭痛である、項目 7 9 に記載の方法。

(項目 8 1)

前記頭痛が群発頭痛である、項目 8 0 に記載の方法。

(項目 8 2)

前記頭痛が片頭痛である、項目 8 0 に記載の方法。

(項目 8 3)

50

前記片頭痛が反復性片頭痛である、項目 8 2 に記載の方法。	
(項目 8 4)	
前記片頭痛が慢性片頭痛である、項目 8 2 に記載の方法。	
(項目 8 5)	
前記状態が慢性疼痛である、項目 7 9 に記載の方法。	
(項目 8 6)	
前記治療が予防的治療を含む、項目 7 9 ~ 8 5 のいずれか一項に記載の方法。	
(項目 8 7)	
C G R P 受容体及び / または P A C 1 受容体に関連する状態の治療を必要とする患者において治療を行うための薬剤の調製における項目 1 ~ 7 3 のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質の使用。	10
(項目 8 8)	
前記状態が頭痛である、項目 8 7 に記載の使用。	
(項目 8 9)	
前記頭痛が群発頭痛である、項目 8 8 に記載の使用。	
(項目 9 0)	
前記頭痛が片頭痛である、項目 8 8 に記載の使用。	
(項目 9 1)	
前記片頭痛が反復性片頭痛である、項目 9 0 に記載の使用。	
(項目 9 2)	20
前記片頭痛が慢性片頭痛である、項目 9 0 に記載の使用。	
(項目 9 3)	
前記状態が慢性疼痛である、項目 8 7 に記載の使用。	
(項目 9 4)	
前記治療が予防的治療を含む、項目 8 7 ~ 9 3 のいずれか一項に記載の使用。	
(項目 9 5)	
C G R P 受容体及び / または P A C 1 受容体に関連する状態の治療を必要とする患者において治療を行う方法にて使用するための項目 1 ~ 7 3 のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。	
(項目 9 6)	30
前記状態が頭痛である、項目 9 5 に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。	
(項目 9 7)	
前記頭痛が群発頭痛である、項目 9 6 に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。	
(項目 9 8)	
前記頭痛が片頭痛である、項目 9 6 に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。	
(項目 9 9)	
前記片頭痛が反復性片頭痛である、項目 9 8 に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。	
(項目 1 0 0)	
前記片頭痛が慢性片頭痛である、項目 9 8 に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。	
(項目 1 0 1)	40
前記状態が慢性疼痛である、項目 9 5 に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。	
(項目 1 0 2)	
前記治療が予防的治療を含む、項目 9 5 ~ 1 0 1 のいずれか一項に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。	
【図面の簡単な説明】	
【 0 0 2 5 】	
【図 1】抗 C G R P 受容体 / P A C 1 受容体二重特異性抗体を作製するために使用される、3つの二重特異性ヘテロ免疫グロブリンフォーマットの模式図を示す。K a b a t - E U 番号付けスキームを使用して、それぞれの鎖中にある電荷対変異の位置を表す。この I g G 様二重特異性抗体フォーマットは、2つの異なる軽鎖と、2つの異なる重鎖とを含む	50

、ヘテロ四量体である。H C 1 及び L C 1 は、一方の F a b 結合アームの重鎖及び軽鎖をそれぞれ指し、H C 2 及び L C 2 は、第 2 の F a b 結合アームの重鎖及び軽鎖をそれぞれ指す。例えば、模式図中、H C 1 及び L C 1 は、抗 C G R P 受容体結合アームに該当し、H C 2 及び L C 2 は、抗 P A C 1 結合アームに該当する。しかしながら、2 つの結合アームは、H C 1 及び L C 1 が抗 P A C 1 の結合アームに該当し、H C 2 及び L C 2 が抗 C G R P 受容体の結合アームに該当するように、入れ替わってもよい。

【図 2】抗 C G R P 受容体 / P A C 1 受容体二重特異性抗原結合タンパク質を作製するために使用される、I g G - s c F v フォーマットの模式図を示す。このフォーマットにおいて、一本鎖可変断片 (s c F v) は、第 2 の抗体に由来する可変ドメインがグリシン - セリンリンカーによって互いに連結されており、この s d F v が、ペプチドリンカーを介して、第 1 の抗体の重鎖のカルボキシル末端に融合して、改変重鎖を形成する。s c F v 内の可変ドメインを V H - V L の配置で示しているが、可変ドメインは、V L - V H の配置で構成することもできる。完全な分子は、第 1 の抗体に由来する 2 つの改変重鎖と、2 つの軽鎖とを含む、ホモ四量体である。

【図 3】抗 C G R P 受容体 / P A C 1 受容体二重特異性抗原結合タンパク質を作製するために使用される、I g G - F a b フォーマットの模式図を示す。このフォーマットにおいて、第 2 の抗体に由来する F a b 断片の 1 つのポリペプチド鎖 (例えば、軽鎖 (V L 2 - C L)) が、ペプチドリンカーを介して、第 1 の抗体の重鎖のカルボキシル末端に融合して、改変重鎖を形成する。完全な分子は、2 つの改変重鎖と、第 1 の抗体に由来する 2 つの軽鎖と、第 2 の抗体に由来する F a b 断片の残り半分 (例えば、F d 鎖 (V H 2 - C H 1)) を含有する 2 つのポリペプチド鎖とを含む、ホモ六量体である。正しい重鎖 - 軽鎖対を促進するために、第 1 の抗体 (F a b 1) または第 2 の抗体 (F a b 2) の F a b 領域に電荷対変異 (丸で示す) を導入することができる。模式図には、第 2 の抗体の軽鎖が第 1 の抗体の重鎖の融合パートナーとして示されているが、第 2 の抗体の F d 領域 (V H - C H 1) を第 2 の抗体の軽鎖とともに重鎖のカルボキシル末端に融合させ、F c 領域のカルボキシル末端で F a b ドメインが形成されるようにしてもよい。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 2 6 】

本発明は、ヒト C G R P 受容体とヒト P A C 1 受容体の両方に特異的に結合する二重特異性抗原結合タンパク質に関する。C G R P 受容体及び P A C 1 受容体の両方のシグナル伝達は、大脳血管状態の制御との関与が示唆されていることから、本発明の二重特異性結合タンパク質は、両シグナル伝達カスケードを同時に調節して、群発頭痛及び片頭痛などの頭蓋血管の調節異常に関連する状態を改善する手段を提供する。したがって、一実施形態において、本発明は、ヒト C G R P 受容体に特異的に結合する第 1 の結合ドメインと、ヒト P A C 1 受容体に特異的に結合する第 2 の結合ドメインとを含む、二重特異性抗原結合タンパク質を提供する。

【 0 0 2 7 】

本明細書で使用する時、「抗原結合タンパク質」という用語は、1 つ以上の標的抗原に特異的に結合するタンパク質を指す。抗原結合タンパク質は、抗体及びその機能性断片を含み得る。「機能性抗体断片」は、完全長重鎖及び/または軽鎖中に存在するアミノ酸のうち少なくともいくつかを欠くが、依然として抗原に特異的に結合できる、抗体の一部である。機能性抗体断片には、限定するものではないが、一本鎖可変断片 (s c F v) 、ナノボディ (例えば、ラクダ重鎖抗体の V H ドメイン; V H H 断片、C o r t e z - R e t a m o z o e t a l . , C a n c e r R e s e a r c h , V o l . 6 4 : 2 8 5 3 - 5 7 , 2 0 0 4 参照)、F a b 断片、F a b ' 断片、F (a b ') ₂ 断片、F v 断片、F d 断片及び相補性決定領域 (C D R) 断片が挙げられ、ヒト、マウス、ラット、ウサギまたはラクダなどの任意の哺乳動物源から得ることができる。機能性抗体断片は、標的抗原の結合に関してインタクトな抗体と競合することができ、当該断片は、インタクトな抗体の改変 (例えば、酵素的または化学的切断) により作製することができ、あるいは組み換え D N A 技術またはペプチド合成を使用して新たに合成することができる。

【0028】

抗原結合タンパク質はまた、1つのポリペプチド鎖中または複数のポリペプチド鎖中に組み込まれた1つ以上の機能性抗体断片を含むタンパク質を包含することができる。例えば、抗原結合タンパク質には、ダイアボディ（例えば、EP404,097、WO93/11161及びHollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 90: 6444-6448, 1993参照）；細胞内抗体；ドメイン抗体（1つのVLもしくはVHドメインまたはペプチドリンカーによって接続された2つ以上のVHドメイン；Ward et al., Nature, Vol. 341: 544-546, 1989参照）；マキシボディ（Fc領域に融合した2つのscFv、Fredericks et al., Protein Engineering, Design & Selection, Vol. 17: 95-106, 2004及びPowers et al., Journal of Immunological Methods, Vol. 251: 123-135, 2001参照）；トリアボディ；テトラボディ；ミニボディ（CH3ドメインに融合したscFv；Olafsen et al., Protein Eng Des Sel., Vol. 17: 315-23, 2004参照）；ペプチボディ（Fc領域に結合した1つ以上のペプチド、WO00/24782参照）；線状抗体（相補的軽鎖ポリペプチドとともに一对の抗原結合領域を形成する、一对のタンデムFdセグメント（VH-CH1-VH-CH1）、Zapata et al., Protein Eng., Vol. 8: 1057-1062, 1995）；小モジュール免疫薬（米国特許出願公開第20030133939号参照）；及び免疫グロブリン融合タンパク質（例えば、IgG-scFv、IgG-Fab、2scFv-IgG、4scFv-IgG、VH-IgG、IgG-VH及びFab-scFv-Fc）を挙げることができるが、これらに限定されない。

【0029】

本発明の抗原結合タンパク質は、「二重特異性」であり、2つの異なる抗原であるヒトCGRP受容体及びヒトPAC1受容体に特異的に結合することができることを意味する。本明細書で使用する時、抗原結合タンパク質は、類似の結合アッセイ条件下における他の無関係のタンパク質に対する親和性と比較して、標的抗原に対して極めて高い結合親和性を有し、その結果、当該抗原を認識することができる時、標的抗原に「特異的に結合する」。抗原と特異的に結合する抗原結合タンパク質は、 1×10^{-6} Mの平衡解離定数（ K_D ）を有し得る。抗原結合タンパク質は、 K_D が 1×10^{-8} Mである場合、「高い親和性」で抗原に特異的に結合する。一実施形態において、本発明の抗原結合タンパク質は、 5×10^{-7} Mの K_D で、ヒトCGRP受容体及び/またはヒトPAC1受容体に結合する。別の実施形態において、本発明の抗原結合タンパク質は、 1×10^{-7} Mの K_D で、ヒトCGRP受容体及び/またはヒトPAC1受容体に結合する。更に別の実施形態において、本発明の抗原結合タンパク質は、 5×10^{-8} Mの K_D で、ヒトCGRP受容体及び/またはヒトPAC1受容体に結合する。別の実施形態において、本発明の抗原結合タンパク質は、 1×10^{-8} Mの K_D で、ヒトCGRP受容体及び/またはヒトPAC1受容体に結合する。ある特定の実施形態において、本発明の抗原結合タンパク質は、 5×10^{-9} Mの K_D で、ヒトCGRP受容体及び/またはヒトPAC1受容体に結合する。他の実施形態において、本発明の抗原結合タンパク質は、 1×10^{-9} Mの K_D で、ヒトCGRP受容体及び/またはヒトPAC1受容体に結合する。特定の一実施形態において、本発明の抗原結合タンパク質は、 5×10^{-10} Mの K_D で、ヒトCGRP受容体及び/またはヒトPAC1受容体に結合する。別の特の実施形態において、本発明の抗原結合タンパク質は、 1×10^{-10} Mの K_D で、ヒトCGRP受容体及び/またはヒトPAC1受容体に結合する。

【0030】

親和性は、様々な技術を用いて決定され、その一例は、親和性ELISAアッセイである。種々の実施形態において、親和性は、表面プラズモン共鳴アッセイ（例えば、BIAcore（登録商標）に基づくアッセイ）によって決定される。この方法を用いると、会

10

20

30

40

50

合速度定数 (k_a 、単位 $M^{-1} s^{-1}$) 及び解離速度定数 (k_d 、単位 s^{-1}) を測定することができる。次いで、この速度論的定数の比 (k_d / k_a) から平衡解離定数 (K_D 、単位 M) を算出することができる。いくつかの実施形態において、親和性は、Rathanaswami et al. Analytical Biochemistry, Vol. 373: 52 - 60, 2008 に記載されている Kinetic Exclusion アッセイ (KinExA) などの速度論的方法によって決定される。KinExA アッセイを用いると、平衡解離定数 (K_D 、単位 M) 及び会合速度定数 (k_a 、単位 $M^{-1} s^{-1}$) を測定することができる。解離速度定数 (k_d 、単位 s^{-1}) は、これらの値 ($K_D \times k_a$) から算出することができる。他の実施形態において、親和性は、平衡 / 溶液法によって決定される。ある特定の実施形態において、親和性は、FACS 結合アッセイによって決定される。WO 2010 / 075238 及び WO 2014 / 144632 (両文献の全体が参照により本明細書に援用される) は、ヒト CGRP 受容体及びヒト PAC1 受容体に対する結合タンパク質の親和性を決定するための好適な親和性アッセイについて記載している。本発明のある特定の実施形態において、抗原結合タンパク質は、Rathanaswami et al. Analytical Biochemistry, Vol. 373: 52 - 60, 2008 に記載されている方法を用いて実施した Kinetic Exclusion アッセイにより測定したとき、 $20 nM$ ($2.0 \times 10^{-8} M$) 以下の K_D 、 $10 nM$ ($1.0 \times 10^{-8} M$) 以下の K_D 、 $1 nM$ ($1.0 \times 10^{-9} M$) 以下の K_D 、 $500 pM$ ($5.0 \times 10^{-10} M$) 以下の K_D 、 $200 pM$ ($2.0 \times 10^{-10} M$) 以下の K_D 、 $150 pM$ ($1.50 \times 10^{-10} M$) 以下の K_D 、 $125 pM$ ($1.25 \times 10^{-10} M$) 以下の K_D 、 $105 pM$ ($1.05 \times 10^{-10} M$) 以下の K_D 、 $50 pM$ ($5.0 \times 10^{-11} M$) 以下の K_D 、または $20 pM$ ($2.0 \times 10^{-11} M$) 以下の K_D で、哺乳動物細胞 (例えば、CHO、HEK293、Jurkat) によって発現されるヒト CGRP 受容体及び / またはヒト PAC1 受容体に特異的に結合する。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の二重特異性抗原結合タンパク質は、 k_d (解離速度定数) として測定されるヒト CGRP 受容体またはヒト PAC1 受容体に対する結合活性が約 10^{-2} 、 10^{-3} 、 10^{-4} 、 10^{-5} 、 10^{-6} 、 10^{-7} 、 10^{-8} 、 10^{-9} 、 $10^{-10} s^{-1}$ 以下であり (値が小さいほど結合活性が高いことを示す)、及び / あるいは K_D (平衡解離定数) として測定されるヒト CGRP 受容体またはヒト PAC1 に対する結合親和性が約 10^{-9} 、 10^{-10} 、 10^{-11} 、 10^{-12} 、 10^{-13} 、 10^{-14} 、 10^{-15} 、 $10^{-16} M$ 以下である (値が小さいほど結合親和性が高いことを示す) などの望ましい特徴を呈する。

【0031】

本発明のいくつかの実施形態において、抗原結合タンパク質は、多価である。結合タンパク質の価数は、結合タンパク質中の個々の抗原結合ドメインの数を示す。例えば、本発明の抗原結合タンパク質に関して、「一価」、「二価」及び「四価」という用語は、それぞれ 1 つ、2 つ及び 4 つの抗原結合ドメインを有する結合タンパク質を指す。したがって、多価抗原結合タンパク質は、2 つ以上の抗原結合ドメインを含む。いくつかの実施形態において、本発明の二重特異性抗原結合タンパク質は、二価である。したがって、このような二重特異性二価抗原結合タンパク質は、ヒト CGRP 受容体に結合する 1 つの抗原結合ドメイン及びヒト PAC1 受容体に結合する 1 つの抗原結合ドメインの 2 つの抗原結合ドメインを含有する。他の実施形態において、二重特異性抗原結合タンパク質は、多価である。例えば、ある特定の実施形態において、二重特異性抗原結合タンパク質は、四価であり、ヒト CGRP 受容体に結合する 2 つの抗原結合ドメイン及びヒト PAC1 受容体に結合する 2 つの抗原結合ドメインの 4 つの抗原結合ドメインを含む。

【0032】

本明細書で使用するとき、「結合ドメイン」と区別なく用いられる、「抗原結合ドメイン」という用語は、抗原と相互に作用し、かつ抗原に対する特異性及び親和性を抗原結合タンパク質に付与するアミノ酸残基を含有する抗原結合タンパク質の領域を指す。いくつかの実施形態において、結合ドメインは、ヒト CGRP 受容体及びヒト PAC1 受容体の

天然リガンドに由来し得る。例えば、ヒトCGRP受容体に特異的に結合する結合ドメインは、ヒトCGRPに由来し得、Chiba et al., Am. J. Physiol., Vol. 256: E331 - E335, 1989及びTaylor et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., Vol. 319: 749 - 757, 2006に記載されているCGRP8-37アンタゴニストペプチド及びそのバリエーションなどのペプチドアンタゴニストを含む。同様に、ヒトPAC1受容体に特異的に結合する結合ドメインは、PACAP38またはPACAP27に由来し得、Bourgault et al., J. Med. Chem., Vol. 52: 3308 - 3316, 2009及び米国特許第6,017,533号に記載されているものなどのペプチドアンタゴニストを含み得る。

10

【0033】

本発明の二重特異性抗原結合タンパク質のある特定の実施形態において、結合ドメインは、抗体またはその機能性断片に由来し得る。例えば、本発明の二重特異性抗原結合タンパク質の結合ドメインは、ヒトCGRP受容体またはヒトPAC1受容体に特異的に結合する抗体の軽鎖及び重鎖可変領域に由来する1つ以上の相補性決定領域(CDR)を含み得る。本明細書で使用する「CDR」という用語は、抗体可変配列中の相補性決定領域(「最小認識単位」または「超可変領域」とも言う)を指す。3つの重鎖可変領域CDR(CDRH1、CDRH2及びCDRH3)と、3つの軽鎖可変領域CDR(CDRL1、CDRL2及びCDRL3)とがある。本明細書で使用する「CDR領域」という用語は、1つの可変領域中に存在する3つのCDR(すなわち、3つの軽鎖CDRまたは3つの重鎖CDR)の一群を指す。2つの鎖の各鎖中のCDRは、通常、フレームワーク領域によって整列され、標的タンパク質上の特定のエピトープまたはドメイン(例えば、ヒトCGRP受容体またはヒトPAC1受容体)と特異的に結合する構造を形成する。天然の軽鎖及び重鎖可変領域はいずれも、N末端からC末端に向かって、通常、FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3及びFR4の要素の順序に従う。これらの各ドメイン中においてアミノ酸が占める位置を、アミノ酸に割り当てるために、番号付けシステムが考案されている。この番号付けシステムは、Kabats Sequences of Proteins of Immunological Interest(1987 and 1991, NIH, Bethesda, MD)またはChothia & Lesk, 1987, J. Mol. Biol. 196: 901 - 917; Chothia et al., 1989, Nature 342: 878 - 883に定義されている。所与の抗体の相補性決定領域(CDR)及びフレームワーク領域(FR)は、このシステムを使用して特定することができる。いくつかの実施形態において、本発明の二重特異性抗原結合タンパク質の抗CGRP受容体結合ドメインは、抗CGRP受容体抗体の重鎖及び軽鎖可変領域の6つ全てのCDRを含み、本発明の二重特異性抗原結合タンパク質の抗PAC1受容体結合ドメインは、抗PAC1受容体抗体の重鎖及び軽鎖可変領域の6つ全てのCDRを含む。

20

30

【0034】

本発明の二重特異性抗原結合タンパク質のいくつかの実施形態において、結合ドメイン(抗CGRP受容体結合ドメイン、抗PAC1受容体結合ドメインまたは両方)には、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、一本鎖可変断片(scFv)またはナノボディが含まれる。一実施形態において、結合ドメインは両方ともFab断片である。別の実施形態において、1つの結合ドメインはFab断片であり、もう1つの結合ドメインはscFvである。

40

【0035】

抗体をパイン消化すると、「Fab」断片と呼ばれる、それぞれが単一の抗原結合部位を有する2つの同一の抗原結合断片と、免疫グロブリン定常領域を含有する残りの「Fc」断片とが生成される。Fab断片は、可変ドメインの全てと、軽鎖の定常ドメイン及び重鎖の第1の定常ドメイン(CH1)とを含有する。したがって、「Fab断片」は、1つの免疫グロブリン軽鎖(軽鎖可変領域(VL)及び定常領域(CL))と、1つの免

50

疫グロブリン重鎖のC H 1領域及び可変領域(V H)とから構成される。F a b分子の重鎖は、もう一方の重鎖分子とジスルフィド結合を形成することができない。F c断片は、炭水化物を提示し、抗体のクラスを互いに区別する多くの抗体エフェクター機能(補体及び細胞受容体の結合など)を担う。「F d断片」は、免疫グロブリン重鎖に由来するV H及びC H 1ドメインを含む。F d断片は、F a b断片の重鎖構成要素を示す。

【0036】

「F a b'断片」は、C H 1ドメインのC末端に、抗体ヒンジ領域からの1つ以上のシステイン残基を有するF a b断片である。

【0037】

「F (a b')₂断片」は、ヒンジ領域で重鎖間がジスルフィド架橋により連結された2つのF a b'断片を含む、二価断片である。

【0038】

「F v」断片は、抗体に由来する完全な抗原認識結合部位を含有する最小断片である。この断片は、1つの免疫グロブリン重鎖可変領域(V H)と、1つの免疫グロブリン軽鎖可変領域(V L)との二量体から構成され、非共有結合的にしっかりと会合している。この構成にて、各可変領域の3つのC D Rが相互作用して、V H - V L二量体の表面上に抗原結合部位を画定する。単一の軽鎖または重鎖可変領域(または抗原に特異的なC D Rを3つのみ含むF v断片の半分)は、V HとV Lの両方を含む結合部位全体よりも親和性が低くなるが、抗原を認識し、結合する能力を有する。

【0039】

「一本鎖可変抗体断片」または「s c F v断片」は、抗体のV H及びV L領域を含み、これらの領域が単一のポリペプチド鎖中に存在し、かつV H領域とV L領域との間に、F vが抗原結合に望ましい構造を形成できるようにするペプチドリンカーを任意に含む(例えば、Bird et al., Science, Vol. 242: 423 - 426, 1988; 及びHuston et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U S A, Vol. 85: 5879 - 5883, 1988参照)。

【0040】

「ナノボディ」は、重鎖抗体の重鎖可変領域である。このような可変ドメインは、当該重鎖抗体の最も小さな完全な機能性抗原結合断片であり、分子量はわずか15 kDaである。Cortez - Retamozo et al., Cancer Research 64: 2853 - 57, 2004を参照されたい。軽鎖を持っていない機能性重鎖抗体は、ある種の動物、例えば、テンジクザメ、オオセナラびにラクダ、ヒトコブラクダ、アルパカ及びラマなどのCamelidaeにて天然に生じる。これらの動物において、抗原結合部位は、単一のドメインのV H Hドメインにまで縮小されている。これらの抗体は、重鎖可変領域のみを用いて抗原結合領域を形成する。すなわち、これらの機能性抗体は、構造H₂L₂のみを有する重鎖のホモ二量体である(「重鎖抗体」または「H C A b」とも呼ばれる)。ラクダ化V H Hは、ヒンジ、C H 2及びC H 3ドメインを含有し、C H 1ドメインを欠く、I g G 2及びI g G 3定常領域と再結合することが報告されている。ラクダ化V H Hドメインは、高い親和性で抗原に結合し(Desmyter et al., J. Biol. Chem., Vol. 276: 26285 - 90, 2001)、溶液中で高い安定性を有すること(Ewert et al., Biochemistry, Vol. 41: 3628 - 36, 2002)が見出されている。ラクダ化重鎖を有する抗体を作製するための方法は、例えば、米国特許出願公開第2005/0136049号及び同第2005/0037421号に記載されている。代替的な足場は、サメV - N A R足場に更に緊密に一致するヒト可変様ドメインから作製することができ、長い貫通ループ構造のためのフレームワークを提供し得る。

【0041】

本発明の二重特異性抗原結合タンパク質の特定の実施形態において、結合ドメインは、所望の抗原に特異的に結合する抗体または抗体断片の免疫グロブリン重鎖可変領域(V H)及び免疫グロブリン軽鎖可変領域(V L)を含む。例えば、本発明の二重特異性抗原結

10

20

30

40

50

合タンパク質の抗 C G R P 受容体結合ドメインは、抗 C G R P 受容体抗体に由来する V H 領域及び V L 領域を含み、抗 P A C 1 受容体結合ドメインは、抗 P A C 1 受容体抗体に由来する V H 領域及び V L 領域を含む。

【 0 0 4 2 】

本明細書中、「可変ドメイン」と区別なく用いられる、「可変領域」(軽鎖 (V L) の可変領域、重鎖 (V H) の可変領域)とは、抗体の抗原への結合に直接関与する、免疫グロブリンの軽鎖及び重鎖のそれぞれの鎖中の領域を指す。上述したように、可変軽鎖及び重鎖の領域は、同じ全体構造を有し、各領域は、配列が広く保存されている 4 つのフレームワーク (F R) 領域を有し、これらの領域が 3 つの C D R により連結されている。フレームワーク領域は シート構造を取り、C D R は シート構造を連結するループを形成し得る。各鎖中の C D R は、フレームワーク領域によって、その三次元構造を保持し、もう一方の鎖の C D R とともに、抗原結合部位を形成する。

10

【 0 0 4 3 】

ヒト C G R P 受容体またはヒト P A C 1 受容体に特異的に結合する結合ドメインは、a) これらの抗原に対する既知の抗体から得てもよいし、あるいは b) 抗原タンパク質もしくはその断片を使用するデノボ免疫法によって、またはファージディスプレイもしくは他の慣用的方法によって得られる新しい抗体もしくは抗体断片から得てもよい。二重特異性抗原結合タンパク質の結合ドメインの由来となる抗体は、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、組み換え抗体、ヒト抗体またはヒト化抗体であってよい。ある特定の実施形態において、結合ドメインの由来となる抗体は、モノクローナル抗体である。これらの実施形態及び他の実施形態において、抗体は、ヒト抗体またはヒト化抗体であり、I g G 1 型、I g G 2 型、I g G 3 型または I g G 4 型のものであってよい。

20

【 0 0 4 4 】

本明細書で使用する「モノクローナル抗体」(または「m A b」)という用語は、実質的に均質な抗体の集団から得られる抗体を指し、すなわち、この集団に含まれる個々の抗体は、微量に存在する可能性が想定される自然に発生する変異を除いて、同一である。モノクローナル抗体は、異なるエピトープを標的にする種々の抗体を典型的に含むポリクローナル抗体調製物とは対照的に、極めて特異的であり、単一の抗原部位またはエピトープを標的にする。モノクローナル抗体は、当該技術分野において知られている任意の技術を使用して、例えば、免疫付与スケジュール終了後のトランスジェニック動物から採取した脾臓細胞を不死化することによって、作製することができる。脾臓細胞は、当該技術分野において知られている任意の技術を使用して、例えば、骨髓腫細胞と融合させてハイブリドーマを形成することによって、不死化することができる。ハイブリドーマ形成融合手順にて使用するための骨髓腫細胞は、好ましくは、非抗体産生性であり、融合効率が高く、所望の融合細胞 (ハイブリドーマ) の成長のみを助ける特定の選択培地中では成長できない酵素欠損性である。マウス融合にて使用するのに適した細胞株の例には、S p - 2 0、P 3 - X 6 3 / A g 8、P 3 - X 6 3 - A g 8 . 6 5 3、N S 1 / 1 . A g 4 1、S p 2 1 0 - A g 1 4、F O、N S O / U、M P C - 1 1、M P C 1 1 - X 4 5 - G T G 1 . 7 及び S 1 9 4 / 5 X X O B u l が挙げられ、ラット融合にて使用される細胞株の例には、R 2 1 0、R C Y 3、Y 3 - A g 1 . 2 . 3、I R 9 8 3 F 及び 4 B 2 1 0 が挙げられる。細胞融合に有用な他の細胞株は、U - 2 6 6、G M 1 5 0 0 - G R G 2、L I C R - L O N - H M y 2 及び U C 7 2 9 - 6 である。

30

40

【 0 0 4 5 】

いくつかの場合において、ハイブリドーマ細胞株は、動物 (例えば、ヒト免疫グロブリン配列を有するトランスジェニック動物) を C G R P 受容体または P A C 1 受容体免疫原で免疫化し、免疫化した動物から脾臓細胞を採取し、採取した脾臓細胞を骨髓腫細胞株に融合させることによりハイブリドーマ細胞を形成し、ハイブリドーマ細胞からハイブリドーマ細胞株を樹立し、C G R P 受容体または P A C 1 受容体と結合する抗体を産生するハイブリドーマ細胞株を特定することによって作製される。

【 0 0 4 6 】

50

ハイブリドーマ細胞株によって分泌されたモノクローナル抗体は、プロテイン A - セファロース、ヒドロキシルアパタイトクロマトグラフィー、ゲル電気泳動、透析または親和性クロマトグラフィーなどの当該技術分野において知られている任意の技術を使用して精製することができる。ハイブリドーマまたは mAb は、CGRP 受容体もしくは PAC1 受容体を発現する細胞と結合する能力、CGRP リガンドもしくは PACAP リガンドのそれぞれの受容体への結合を遮断もしくは阻害する能力、または受容体のいずれかを機能的に遮断する能力などの特定の性質を備える mAb を特定するために、例えば、cAMP アッセイ、例えば、本明細書に記載するものなどを使用して、更にスクリーニングすることができる。

【0047】

いくつかの実施形態において、本発明の二重特異性抗原結合タンパク質の抗 PAC1 受容体及び抗 CGRP 受容体結合ドメインは、それぞれ PAC1 受容体及び CGRP 受容体に対するヒト化抗体に由来し得る。「ヒト化抗体」は、領域（例えば、フレームワーク領域）が、ヒト免疫グロブリンに由来する、対応する領域を含むように改変された抗体を指す。一般に、ヒト化抗体は、初めに非ヒト動物において作られたモノクローナル抗体から作製することができる。このモノクローナル抗体中のある特定のアミノ酸残基、典型的には抗体の非抗原認識部分のアミノ酸残基を、対応するアイソタイプのヒト抗体中の対応する残基と相同になるように、改変する。ヒト化は、例えば、各種方法を用いて、齧歯類の可変領域の少なくとも一部をヒト抗体の対応する領域に置換することによって実施することができる（例えば、米国特許第 5,585,089 号及び同第 5,693,762 号、Jones et al., Nature, Vol. 321: 522 - 525, 1986; Riechmann et al., Nature, Vol. 332: 323 - 27, 1988; Verhoeyen et al., Science, Vol. 239: 1534 - 1536, 1988 参照）。別の種において産生された抗体の軽鎖及び重鎖可変領域の CDR をコンセンサスヒト FR に移植することができる。コンセンサスヒト FR を作製するために、いくつかのヒト重鎖または軽鎖のアミノ酸配列に由来する FR を整列させ、コンセンサスアミノ酸配列を同定することができる。

【0048】

本発明の二重特異性抗原結合タンパク質の結合ドメインの由来となり得る、ヒト CGRP 受容体またはヒト PAC1 受容体に対する新規作製抗体は、完全ヒト抗体であってよい。「完全ヒト抗体」は、ヒト生殖細胞の免疫グロブリン配列に由来するか、または当該配列を示す、可変及び定常領域を含む抗体である。完全ヒト抗体の作製を行うために提供される 1 つの具体的手段は、マウス体液性免疫系の「ヒト化」である。内因性 Ig 遺伝子を不活性化したマウスにヒト免疫グロブリン (Ig) 遺伝子座を導入することは、マウス（任意の所望の抗原で免疫化することができる動物）で完全ヒトモノクローナル抗体 (mAb) を産生させる 1 つの手段である。完全ヒト抗体を使用することで、マウスまたはマウス由来 mAb を治療薬としてヒトに投与することにより時として引き起こされることがある、免疫原性及びアレルギー性応答を最低限にすることができる。

【0049】

完全ヒト抗体は、ヒト抗体のレパートリーを内因性免疫グロブリンの産生がない状態で産生することができるトランスジェニック動物（通常はマウス）を免疫化することによって作製することができる。本目的のための抗原は、典型的には、6 つ以上の連続するアミノ酸を有し、ハプテンなどの担体に任意に結合される。例えば、Jakobovits et al., 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 2551 - 2555; Jakobovits et al., 1993, Nature 362: 255 - 258; 及び Bruggemann et al., 1993, Year in Immunol. 7: 33 を参照されたい。このような方法の一例において、トランスジェニック動物は、マウス免疫グロブリン重鎖及び軽鎖をコードする内因性マウス免疫グロブリン遺伝子座を無力化し、ヒト重鎖及び軽鎖タンパク質をコードする遺伝子座を含有するヒトゲノム DNA の大きな断片をマウスゲノム中に挿入することによって作製

される。次いで、ヒト免疫グロブリン遺伝子座の完全な相補体に満たない部分的に改変された動物を異種交配させて、所望の免疫系の改変を全て有する動物を得る。これらのトランスジェニック動物は、免疫原を投与すると、免疫原に関して免疫特異性でありながら、可変領域を含めて、マウスではなくヒトのアミノ酸配列を有する抗体を産生する。このような方法の更なる詳細については、例えば、WO 96 / 33735 及び WO 94 / 02602 を参照されたい。ヒト抗体を作製するためのトランスジェニックマウスに関する更なる方法については、米国特許第 5,545,807 号、同第 6,713,610 号、同第 6,673,986 号、同第 6,162,963 号、同第 5,939,598 号、同第 5,545,807 号、同第 6,300,129 号、同第 6,255,458 号、同第 5,877,397 号、同第 5,874,299 号及び同第 5,545,806 号；PCT 出願公開 WO 91 / 10741、WO 90 / 04036、WO 94 / 02602、WO 96 / 30498、WO 98 / 24893 ならびに EP 546073B1 及び EP 546073A1 に記載されている。

【0050】

本明細書にて「HuMab」マウスとも呼ぶ上記のトランスジェニックマウスは、内因性 μ 鎖及び κ 鎖の遺伝子座を不活性化する標的変異とともに、再構成されていないヒト重鎖 (μ 及び κ) 及び λ 鎖の免疫グロブリン配列をコードするヒト免疫グロブリン遺伝子のミニ遺伝子座を含有する (Lonberg et al., 1994, Nature 368: 856 - 859)。したがって、これらのマウスは、マウス IgM または μ の発現の低下及び免疫付与への応答を示し、導入されたヒト重鎖及び λ 鎖導入遺伝子は、クラススイッチ及び体細胞変異を受けて、高親和性のヒト IgG モノクローナル抗体を生成する (Lonberg et al., 上掲; Lonberg and Huszar, 1995, Intern. Rev. Immunol. 13: 65 - 93; Harding and Lonberg, 1995, Ann. N.Y. Acad. Sci. 764: 536 - 546)。HuMab マウスの作製は、Taylor et al., 1992, Nucleic Acids Research 20: 6287 - 6295; Chen et al., 1993, International Immunology 5: 647 - 656; Tuailon et al., 1994, J. Immunol. 152: 2912 - 2920; Lonberg et al., 1994, Nature 368: 856 - 859; Lonberg, 1994, Handbook of Exp. Pharmacology 113: 49 - 101; Taylor et al., 1994, International Immunology 6: 579 - 591; Lonberg and Huszar, 1995, Intern. Rev. Immunol. 13: 65 - 93; Harding and Lonberg, 1995, Ann. N.Y. Acad. Sci. 764: 536 - 546; Fishwild et al., 1996, Nature Biotechnology 14: 845 - 851 に詳細に記載されている。上述の参考文献は、あらゆる目的のために、その全体が参照により本明細書に援用される。更に、米国特許第 5,545,806 号、同第 5,569,825 号、同第 5,625,126 号、同第 5,633,425 号、同第 5,789,650 号、同第 5,877,397 号、同第 5,661,016 号、同第 5,814,318 号、同第 5,874,299 号及び同第 5,770,429 号、ならびに米国特許第 5,545,807 号、国際公開 WO 93 / 1227、WO 92 / 22646 及び WO 92 / 03918 も参照されたい。これらの全ての開示は、あらゆる目的のために、その全体が参照により本明細書に援用される。これらのトランスジェニックマウスにてヒト抗体を産生するために利用される技術は、WO 98 / 24893、及び Mendez et al., 1997, Nature Genetics 15: 146 - 156 にも記載されており、これらは参照により本明細書に援用される。例えば、HC07 及び HC012 トランスジェニックマウスシステムを使用して、更なる完全ヒト抗 CGRP 受容体及び抗 PAC1 受容体抗体を生成することができる。

【0051】

ヒト由来抗体はまた、ファージディスプレイ技術を使用して作製することもできる。ファージディスプレイについては、例えば、Dower et al., WO91/17271、McCafferty et al., WO92/01047、及びCaton and Koprowski, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87: 6450-6454 (1990)に記載されており、当該文献のそれぞれは、その全体が参照により本明細書に援用される。ファージ技術によって作製される抗体は、通常、抗原結合断片、例えば、FvまたはFab断片として細菌中で作製されるため、エフェクター機能を欠く。エフェクター機能は、次の2つの手法のうちの1つにより導入することができる。当該断片を、所望により、哺乳動物細胞中にて発現させるための完全抗体、またはエフェクター機能を誘発することができる第2の結合部位を含む二重特異性抗体断片のいずれかへと操作することができる。典型的には、抗体のFd断片(VH-CH1)及び軽鎖(VL-CL)をPCRによって個別にクローニングし、コンビナトリアルファージディスプレイライブラリーでランダムに組み合わせ、次いで、これを特定の抗原に対する結合に関して選択することができる。抗体断片をファージ表面上に発現させ、抗原結合によるFvまたはFab(したがって、抗体断片をコードするDNAを含有するファージ)の選択を、パニングと呼ばれる数回の抗原結合及び再増幅の手順により行う。抗原に特異的な抗体断片を濃縮し、最終的に単離する。ファージディスプレイ技術はまた、「ガイド選択」と呼ばれる齧歯類モノクローナル抗体のヒト化のためのアプローチにも使用することができる(Jespersen, L.S., et al., Bio/Technology 12, 899-903 (1994)参照)。この場合、マウスモノクローナル抗体のFd断片は、ヒト軽鎖ライブラリーとの組み合わせで提示することができ、次いで、得られたハイブリッドFabライブラリーを抗原で選択することができる。これにより、マウスFd断片は、選択を助ける鋳型を提供する。その後、選択されたヒト軽鎖をヒトFd断片ライブラリーと組み合わせる。得られたライブラリーの選択により、ヒトFabのみが得られる。

【0052】

本発明の二重特異性抗原結合タンパク質は、ヒトPAC1受容体に特異的に結合する結合ドメインを含む。ヒトPAC1受容体(本明細書にて、「ヒトPAC1」、「hPAC1」及び「hPAC1受容体」とも言う)は、UniProtKB/Swiss-ProtデータベースにおいてP41586(PACR_HUMAN)として示される468個のアミノ酸タンパク質であり、ADCYAP1R1遺伝子によってコードされている。PACAP-27及びPACAP-38が主要なPAC1の内因性アゴニストである。ヒトPAC1受容体のアミノ酸配列を以下に示す。

```

MAGVVHVS LA  ALLLLPMA PA  MHSDCIFKKE  QAMCLEK
IQR  ANELMGFNDS
SPGCPGMWDN  ITCWKPAHVG  EMVLVSCPEL  FRIFNPD
QVW  ETETIGESDF
GDSNSLDLSD  MGVS SRNCTE  DGWSEPFPHY  FDACGFD
EYE  SETGDQDYYY
LSVKALYTVG  YSTS LVTLTT  AMVILCRFRK  LHCTRNF
IHM  NLFVSFMLRA
ISVFIKDWIL  YAEQDSNHCF  ISTVECKAVM  VFFHYCV
VSN  YFWLFIEGLY
LFTLLVETFF  PERRYFYWYT  IIGWGTPTV C  VTVWATL
RLY  FDDTGCDWMN
DSTALWWVIK  GPVVGSIMVN  FVLFIGIIVI  LVQKLQS
PDM  GGNESSIYLR
LARSTLLLI P  LFGIHYTVFA  FSPENVSKRE  RLVFELG
LGS  FQGFFVAVLY
CFLNGEVQAE  IKRKWRSWKV  NRYFAVDFKH  RHPSLAS

```


S G V N G G T Q L S I L S

K S S S Q I R M S G L P A D N L A T (配列番号 3 3 9)

【 0 0 5 3 】

ある特定の実施形態において、本発明の二重特異性抗原結合タンパク質の抗 P A C 1 結合ドメインは、抗 P A C 1 受容体抗体またはその機能性断片に由来する V H 領域及び / もしくは V L 領域または C D R 領域を含む。好ましくは、抗 P A C 1 受容体抗体またはその機能性断片は、ヒト P A C 1 受容体に特異的に結合し、受容体の P A C A P - 3 8 及び / または P A C A P - 2 7 に対する結合を妨害または低減する。いくつかの実施形態において、抗 P A C 1 受容体抗体またはその機能性断片は、ヒト P A C 1 受容体の細胞外領域に特異的に結合する。特定の一実施形態において、抗 P A C 1 受容体抗体またはその機能性断片は、P A C 1 受容体のアミノ末端細胞外ドメイン (すなわち、配列番号 3 3 9 のアミノ酸 2 1 ~ 1 5 5) に特異的に結合する。

10

【 0 0 5 4 】

いくつかの実施形態において、本発明の二重特異性抗原結合タンパク質の抗 P A C 1 結合ドメインの由来となる抗 P A C 1 抗体またはその機能性断片は、ヒト V P A C 1 及びヒト V P A C 2 受容体と比較して、ヒト P A C 1 受容体を選択的に阻害する。抗体またはその機能性断片は、特定の受容体の阻害アッセイにおける当該抗体の I C 5 0 が、別の「参照」受容体、例えば、h V P A C 1 または h V P A C 2 受容体の阻害アッセイにおける I C 5 0 よりも少なくとも 1 / 5 0 であるとき、他の受容体と比較して、その特定の受容体を「選択的に阻害する」。「I C 5 0」は、生物学的または生化学的機能の 5 0 % 阻害を達成するのに必要な用量 / 濃度である。放射性リガンドの場合、I C 5 0 は、放射性リガンドの特異的結合の 5 0 % を置き換える競合リガンドの濃度である。任意の特定の物質またはアンタゴニストの I C 5 0 は、特定の機能的アッセイにて、用量反応曲線を作成し、異なる濃度の薬物またはアンタゴニストのアゴニスト活性を後退させる効果を調べることによって、特定することができる。所与のアンタゴニストまたは薬物に関する I C 5 0 値は、アゴニストの生物学的応答の最大値の半数を阻害するのに必要な濃度を特定することによって、算出することができる。したがって、任意の抗 P A C 1 抗体またはその機能性断片に関する I C 5 0 値は、実施例に記載の c A M P アッセイなどの任意の機能的アッセイにて、ヒト P A C 1 受容体を活性化する際の P A C A P リガンド (P A C A P - 2 7 または P A C A P - 3 8) の生物学的応答の最大値の半数を阻害するのに必要な抗体または断片の濃度を特定することによって、算出することができる。特定の受容体を選択的に阻害する抗体またはその機能性断片は、当該受容体に対して、中和抗体または中和断片であると理解される。したがって、いくつかの実施形態において、本発明の二重特異性抗原結合タンパク質の抗 P A C 1 結合ドメインの由来となる抗 P A C 1 受容体抗体またはその機能性断片は、ヒト P A C 1 受容体の中和抗体または断片である。

20

30

【 0 0 5 5 】

任意の抗 P A C 1 受容体抗体またはその機能性断片の可変領域または C D R 領域を使用して、本明細書に記載の二重特異性抗原結合タンパク質のいずれかの抗 P A C 1 結合ドメインを構築することができる。例えば、本発明の二重特異性抗原結合タンパク質の抗 P A C 1 結合ドメインは、その全体が参照により本明細書に援用される W O 2 0 1 4 / 1 4 4 6 3 2 に記載されている抗ヒト P A C 1 受容体抗体のいずれかに由来する V H 及び / もしくは V L 領域または 1 つ以上の C D R を含み得る。ある特定の実施形態において、抗 P A C 1 結合ドメインの由来となる抗 P A C 1 抗体は、ヒト P A C 1 受容体の結合に関して、W O 2 0 1 4 / 1 4 4 6 3 2 に記載されているヒト抗 P A C 1 抗体のうちの 1 つ以上、または以下に記載する抗 P A C 1 抗体のうちの 1 つ以上と競合する。「競合」という用語は、他の抗体または結合断片の標的 (例えば、ヒト P A C 1 受容体またはヒト C G R P 受容体) への結合に干渉する、抗体または他の抗原結合タンパク質の能力を指す。抗体または結合断片が、別の抗体または結合断片の標的 (例えば、ヒト P A C 1 受容体またはヒト C G R P 受容体) への結合に干渉する程度、したがって、競合すると言うことができるかどうかは、競合的結合アッセイを使用して特定することができる。多数の種類の競合的結合

40

50

アッセイを使用することができ、例えば、固相ラジオイムノアッセイ(RIA)直接法または間接法、固相酵素免疫測定法(EIA)直接法または間接法、サンドイッチ競合アッセイ(例えば、Stahli et al., 1983, Methods in Enzymology 9: 242 - 253 参照); 固相ビオチン-アビジンEIA直接法(例えば、Kirkland et al., 1986, J. Immunol. 137: 3614 - 3619 参照); 固相直接標識法、固相直接標識サンドイッチ法(例えば、Harlow and Lane, 1988, Antibodies, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press 参照); I-125 標識を用いる固相直接標識RIA(例えば、Morel et al., 1988, Molec. Immunol. 25: 7 - 15 参照); 固相ビオチン-アビジンEIA直接法(例えば、Cheung, et al., 1990, Virology 176: 546 - 552 参照); 及び直接標識RIA(Moldenhauer et al., 1990, Scand. J. Immunol. 32: 77 - 82)が挙げられる。典型的には、競合的結合アッセイは、固相表面に結合した精製抗原または抗原担持細胞、非標識の試験抗体または他の抗原結合タンパク質、及び標識した参照抗体または他の抗原結合タンパク質の使用を伴う。競合的阻害は、試験抗体または他の抗原結合タンパク質の存在下で固相表面または細胞に結合した標識量を求めることによって、測定される。通常、試験抗体または他の抗原結合タンパク質は、過剰に存在する。競合アッセイによって特定される抗体または他の抗原結合タンパク質(すなわち、競合抗体及び競合抗原結合タンパク質)には、参照抗体または参照抗原結合タンパク質と同じエピトープに結合する抗体及び抗原結合タンパク質が挙げられる。通常、競合抗体または他の抗原結合タンパク質が過剰に存在するとき、標的抗原に対する参照抗体または他の抗原結合タンパク質の特異的結合は、少なくとも40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%または75%阻害される。場合によっては、参照抗体または他の抗原結合タンパク質の結合は、少なくとも80%、85%、90%、95%または97%以上阻害される。いくつかの実施形態において、競合抗体またはその結合断片は、参照抗体のヒトPAC1受容体結合を、約40%~100%、例えば約60%~約100%、具体的には約70%~100%、より具体的には約80%~100%低減させる。

【0056】

競合的結合を検出するのに特に好適な定量的アッセイは、表面プラズモン共鳴法を使用して相互作用の程度を測定するBiacore装置を使用するものである。例示的なBiacore系競合的結合アッセイは、参照抗体をセンサーチップに固定化することを伴う。次いで、標的抗原をセンサーチップと接触させると、標的抗原がセンサーチップ上で固定化された参照抗体によって捕捉される。次いで、この捕捉された標的抗原に対して試験抗体が注入される。注入された試験抗体が、固定化された抗体によって認識されたエピトープとは異なるエピトープを認識する場合、次いで、第2の結合イベントが観察されるため、この試験抗体は、参照抗体と標的抗原への結合に関して競合しないと考えられる。別の好適な定量的競合的結合アッセイは、ヒトPAC1受容体への結合に関して、抗体間の競合を測定する、FACSに基づく手法を使用するものである。

【0057】

本発明の二重特異性抗原結合タンパク質の抗PAC1受容体結合ドメインの由来または構築元となる、例示的なヒト抗PAC1受容体抗体の軽鎖及び重鎖可変領域ならびに関連するCDRについて、それぞれ以下の表1A及び1Bに記載する。

【表 1 A - 0 0 1】

表 1 A. 例示的な抗PAC1受容体の軽鎖可変領域のアミノ酸配列

抗体ID.	VLグループ	VLアミノ酸配列	CDRL1	CDRL2	CDRL3
01A, 01C, 01D	LV-01	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRAS QSISRYLNWYQQKPGKAPKLLIYAAS SLQSGIPSRFSGSGSGTDFTLTINSL QPEDFATYFCQQSYSPPFTEGPGTKV DIKR (配列番号28)	RASQISRYLN (配列番号1)	AASSLQS (配列番号14)	QQSYSPPF (配列番号20)
01B	LV-02	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRAS QSISRYLNWYQQKPGKAPKLLIYAAS SLQSGIPSRFSGSGSGTDFTLTINSL QPEDFATYFCQQSYSPPFTEGEGTKV DIKR (配列番号29)	RASQISRYLN (配列番号1)	AASSLQS (配列番号14)	QQSYSPPF (配列番号20)
02A, 02C	LV-03	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRAS QSISRYLNWYQQKPGKAPKLLIYAAS SLQSGIPSRFSGSGSGTDFTLTINSL QPEDFATYFCQQSYSPPFTEGQGTKV DIKR (配列番号30)	RASQISRYLN (配列番号1)	AASSLQS (配列番号14)	QQSYSPPF (配列番号20)
03A, 03C, 03D	LV-04	DIQLTQSPSFLSASVGDRVITITCRAS QSIGRSLHWYQQKPGKAPKLLIKYAS QSLSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISL QPEDFATYYCHQSSRLPFTEGPGTKV DIKR (配列番号31)	RASQSIGRSLH (配列番号2)	YASQSL (配列番号15)	HQSSRLPF (配列番号21)
03B	LV-05	DIQLTQSPSFLSASVGDRVITITCRAS QSIGRSLHWYQQKPGKAPKLLIKYAS QSLSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISL QPEDFATYYCHQSSRLPFTEGEGTKV DIKR (配列番号32)	RASQSIGRSLH (配列番号2)	YASQSL (配列番号15)	HQSSRLPF (配列番号21)
04A, 04C, 04D	LV-06	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRAS QSVGRSLHWYQQKPGQAPRLIKYAS QSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTISL EPEDFAVYYCHQSSRLPFTEGPGTKV DIKR (配列番号33)	RASQSVGRSLH (配列番号3)	YASQSL (配列番号15)	HQSSRLPF (配列番号21)

10

20

30

40

【表 1 A - 0 0 2】

04B	LV-07	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRAS QSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYAS QSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTISL EPEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKV DIKR (配列番号34)	RASQSVGRSLH (配列番号3)	YASQSL (配列番号15)	HQSSRLPFT (配列番号21)
05A, 05C, 05D	LV-08	DIVMTQSPDSLAVSLGERATIHCKSS QSVLYSSNNKNFLTWYQQKPGQPPKL LIYRASTRESGVPDRFSGSGSGTDFT LTISLQAEDVAVYFCQQYYSAPFTF GPGTRVDIKR (配列番号35)	KSSQSVLYSSNNKN FLT (配列番号4)	RASTRES (配列番号16)	QQYYSAPFT (配列番号22)
05B	LV-09	DIVMTQSPDSLAVSLGERATIHCKSS QSVLYSSNNKNFLTWYQQKPGQPPKL LIYRASTRESGVPDRFSGSGSGTDFT LTISLQAEDVAVYFCQQYYSAPFTF GEGTRVDIKR (配列番号36)	KSSQSVLYSSNNKN FLT (配列番号4)	RASTRES (配列番号16)	QQYYSAPFT (配列番号22)
06A, 06C	LV-10	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSS QSVLYSSNNKNFLTWYQQKPGQPPKL LIYRASTRESGVPDRFSGSGSGTDFT LTISLQAEDVAVYFCQQYYSAPFTF GPGTRVDIKR (配列番号37)	KSSQSVLYSSNNKN FLT (配列番号4)	RASTRES (配列番号16)	QQYYSAPFT (配列番号22)
06B	LV-11	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSS QSVLYSSNNKNFLTWYQQKPGQPPKL LIYRASTRESGVPDRFSGSGSGTDFT LTISLQAEDVAVYFCQQYYSAPFTF GEGTRVDIKR (配列番号38)	KSSQSVLYSSNNKN FLT (配列番号4)	RASTRES (配列番号16)	QQYYSAPFT (配列番号22)
07	LV-12	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRAS QSIGSSLHWYQQKPDQSPKLLIKYAS QSLSGIPSRFSGSGSGTHFTLTINSL EAEDAATYYCHQSSRLPFTFGPGTKV DIKR (配列番号39)	RASQSIGSSLH (配列番号5)	YASQSL (配列番号15)	HQSSRLPFT (配列番号21)
08, 09, 10	LV-13	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRAS QSVGRSLHWYHQKPDQSPKLLIKYAS QSLSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSL EAEDAATYYCHQSSRLPFTFGPGTKV DIKR (配列番号40)	RASQSVGRSLH (配列番号3)	YASQSL (配列番号15)	HQSSRLPFT (配列番号21)

10

20

30

40

【表 1 A - 0 0 3】

11	LV-14	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRAS QSIGRSLHWYHQKPGKAPKLLIKYAS QSLSGVPSRFSGSGSGTEFTLIISL QPEDFATYYCHQSSRLPFTFGPGTKV DIKR (配列番号41)	RASQSIGRSLH (配列番号2)	YASQSLS (配列番号15)	HQSSRLPFT (配列番号21)
12, 13, 14	LV-15	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRAS QSVGRSLHWYQQKPDQSPKLLIKYAS QSLSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSL EAEDAATYYCHQSSRLPFTFGPGTKV DIKR (配列番号42)	RASQSVGRSLH (配列番号3)	YASQSLS (配列番号15)	HQSSRLPFT (配列番号21)
15, 16, 17, 18	LV-16	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRAS QSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYAS QSLSGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRL EPEDFATYYCHQSSRLPFTFGGQTKV EIKR (配列番号43)	RASQSVGRSLH (配列番号3)	YASQSLS (配列番号15)	HQSSRLPFT (配列番号21)
19	LV-17	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRAS QSIGRSLHWYQQKPDQSPKLLFKYAS QSLSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSL EAEDAATYYCHQSSRLPFTFGPGTKV DIKR (配列番号44)	RASQSIGRSLH (配列番号2)	YASQSLS (配列番号15)	HQSSRLPFT (配列番号21)
20	LV-18	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRAS QSIGRSLHWYQQKPGKAPKLLFKYAS QSLSGVPSRFSGSGSGTEFTLIISL QPEDFATYYCHQSSRLPFTFGPGTKV DIKR (配列番号45)	RASQSIGRSLH (配列番号2)	YASQSLS (配列番号15)	HQSSRLPFT (配列番号21)
21	LV-19	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRAS QSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLTIYGA SSRATGIPDRFSNSGSGTDFTLTISR LEPEDFAVYYCQRYGSSRTFGGQTKV EIKR (配列番号46)	RASQSVSSSYLA (配列番号6)	GASSRAT (配列番号17)	QRYGSSRT (配列番号23)
22	LV-20	DIVMTQSPSLPVTGPGEPAISCRSS QSLLSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLL LYLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTL QISRVEAEDVGYYCMQTLQTPFTFG PGTKVDIKR (配列番号47)	RSSQSLLSNGYNY LD (配列番号7)	LGSNRAS (配列番号18)	MQTLQTPFT (配列番号24)

10

20

30

40

【表 1 A - 0 0 4】

23	LV-21	DIVMTQSPSLPVTGPGEPAISCRSS QSLHSHNGYNYLDWYLQKPGQSPQLL LYLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTL KISRVEAEDVGVYYCMQTLQIPFTFG PGTKVDIKR (酉己列番号48)	RSSQSLHSHNGYNY LD (酉己列番号7)	LGSNRAS (酉己列番号18)	MQTLQIPFT (酉己列番号24)
24	LV-22	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRAS QTVSRSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGA SSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISR LEPEDFAVFYCCQFGSSPWTFGQGTK VEIKR (酉己列番号49)	RASQTVSRSYLA (酉己列番号8)	GASSRAT (酉己列番号17)	QQFGSSPWT (酉己列番号25)
25	LV-23	DIVMTQSPDSLAVSLGERATIHCKSS QNVLYSSNNKNFLTWYQQKPGQPPKL LIYRASTRESGVDPDRFSGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYFCQQYYSAPFTF GPGTKVDIKR (酉己列番号50)	KSSQNVLYSSNNKN FLT (酉己列番号9)	RASTRES (酉己列番号16)	QQYYSAPFT (酉己列番号22)
26	LV-24	DIVMTQSPDSLAVSLGERATTICKSS QSVLYRSNNNNFLAWYQQKPGQPPKL LIYWASTRESGVDPDRFSGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYFCQQYYSPLTF GGGTKVEIKR (酉己列番号51)	KSSQSVLYRSNNNN FLA (酉己列番号10)	WASTRES (酉己列番号19)	QQYYSPLT (酉己列番号26)
27	LV-25	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSS QSVLYSSNNKHYLAWRQKPGQPPKL LIYRASTRESGVDPDRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDVAVYCCQQYYSPPFTF GPGTKVDIKR (酉己列番号52)	KSSQSVLYSSNNKH YLA (酉己列番号11)	RASTRES (酉己列番号16)	QQYYSPPFT (酉己列番号27)
28	LV-26	DIVMTQSPDSLAVSLGERATIHCKSS QSVLYSSNNRNFLSWYQQKPGQPPKL LIYRASTRESGVDPDRFSGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYFCQQYYSAPFTF GPGTTVDIKR (酉己列番号53)	KSSQSVLYSSNNRN FLS (酉己列番号12)	RASTRES (酉己列番号16)	QQYYSAPFT (酉己列番号22)
29	LV-27	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSS QSVLYSSNNKNYLAWYRQKPGQPPKL LIYRASTRESGVDPDRFSGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYHCQQYYSPPFTF GPGTKVDIKR (酉己列番号54)	KSSQSVLYSSNNKN YLA (酉己列番号13)	RASTRES (酉己列番号16)	QQYYSPPFT (酉己列番号27)

10

20

30

40

【表 1 B - 0 0 1】

表 1 B. 例示的な抗PAC1受容体の重鎖可変領域のアミノ酸配列

抗体 ID.	VH グループ	VH アミノ酸配列	CDRH1	CDRH2	CDRH3
01A, 01C, 01D, 02A, 02C	HV-01	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSV SSNSATWNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSK WSNHYAVSVKSRITINPDTSKSQFSLQLN SVTPEDTAVYYCARGTWKQLWFLDHWGQG TLVTVSS (配列番号 83)	SNSATWN (配列番号 55)	RTYYRSKWSNHY AVSVKS (配列番号 66)	GTWKQLWFLDH (配列番号 74)
01B	HV-02	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSV SSNSATWNWIRQSPSRKLEWLGRTYYRSK WSNHYAVSVKSRITINPDTSKSQFSLQLN SVTPEDTAVYYCARGTWKQLWFLDHWGQG TLVTVSS (配列番号 84)	SNSATWN (配列番号 55)	RTYYRSKWSNHY AVSVKS (配列番号 66)	GTWKQLWFLDH (配列番号 74)
03A, 03C, 03D, 09, 13, 15	HV-03	QVQLVESGAIEVVKPGASVKVCKASGFTF SRFAMHWVRQAPGQGLEWMGVISYDGGNK YYAESVKGRVTMTSDTSTSTLYMELSSLR SEDTAVYYCARGYDVLTYGPDYWGQGTLLV TVSS (配列番号 85)	RFAMH (配列番号 56)	VISYDGGNKYYA ESVKG (配列番号 67)	GYDVLTYGPDY (配列番号 75)
03B	HV-04	QVQLVESGAIEVVKPGASVKVCKASGFTF SRFAMHWVRQAPGQGLEWMGVISYDGGNK YYAESVKGRVTMTSDTSTSTLYMELSSLR SEDTAVYYCARGYDVLTYGPDYWGQGTLLV TVSS (配列番号 86)	RFAMH (配列番号 56)	VISYDGGNKYYA ESVKG (配列番号 67)	GYDVLTYGPDY (配列番号 75)
04A, 04C, 04D	HV-05	QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTF SRFAMHWVRQAPGKLEWVAVISYDGGNK YYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLR AEDTALFYCARGYDVLTYGPDYWGQGTLLV TVSS (配列番号 87)	RFAMH (配列番号 56)	VISYDGGNKYYA ESVKG (配列番号 67)	GYDVLTYGPDY (配列番号 75)
04B	HV-06	QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTF SRFAMHWVRQAPGKLEWVAVISYDGGNK YYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLR AEDTALFYCARGYDVLTYGPDYWGQGTLLV TVSS (配列番号 88)	RFAMH (配列番号 56)	VISYDGGNKYYA ESVKG (配列番号 67)	GYDVLTYGPDY (配列番号 75)
05A, 05C, 05D	HV-07	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSI SSGGYYWSWIRQHPGKLEWIGYIYYSGN	SGGYYWS	YIYYSGNTYYNP SLKS	GGAARGMDV

10

20

30

40

【表 1 B - 0 0 2】

抗体 ID.	VH グループ	VH アミノ酸配列	CDRH1	CDRH2	CDRH3
		TYNPSLKSRTTISGDTSKNQFSLKLSV TAADTAVYYCTRGAARGMDVWGQTTVT VSS (配列番号 89)	(配列番号 57)	(配列番号 68)	(配列番号 76)
05B	HV-08	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSI SSGGYYWSWIRQHPGKLEWIGYIYSGN TYNPSLKSRTTISGDTSKNQFSLKLSV TAADTAVYYCTRGAARGMDVWGQTTVT VSS (配列番号 90)	SGGYWS (配列番号 57)	YIYSGNTYYP SLKS (配列番号 68)	GGAARGMDV (配列番号 76)
06A, 06C	HV-09	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSI SSGGYYWSWIRQPPGKLEWIGYIYSGN TYNPSLKSRTTISVDTSKNQFSLKLSV TAADTAVYYCTRGAARGMDVWGQTTVT VSS (配列番号 91)	SGGYWS (配列番号 57)	YIYSGNTYYP SLKS (配列番号 68)	GGAARGMDV (配列番号 76)
06B	HV-10	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSI SSGGYYWSWIRQPPGKLEWIGYIYSGN TYNPSLKSRTTISVDTSKNQFSLKLSV TAADTAVYYCTRGAARGMDVWGQTTVT VSS (配列番号 92)	SGGYWS (配列番号 57)	YIYSGNTYYP SLKS (配列番号 68)	GGAARGMDV (配列番号 76)
07	HV-11	QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCLASGFTF SYIAHWVRQAPGKLEWVAIVSYDGSNK YYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARGYDLLTGYPDYWGQTLV TVSS (配列番号 93)	YYAIIH (配列番号 58)	VISYDGSNKYYA DSVKG (配列番号 69)	GYDLLTGYPDY (配列番号 77)
11, 14	HV-12	QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCLASGFTF SRFAMHWVRQAPGKLEWVAIVSYDGSNK YYAESVKGRFTISRDNKNTLNLLMNSLR AEDTALFYCARGYDVLTGYPDYWGQTLV TVSS (配列番号 94)	RFAMH (配列番号 56)	VISYDGSNKYYA ESVKG (配列番号 67)	GYDVLTGYPDY (配列番号 75)
08, 12	HV-13	QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCLASGFTF SRFAMHWVRQAPGKLEWVAIVSYDGSNK YYAESVKGRFTISRDNKNTLNLLMNSLR AEDTALFYCARGYDVLTGYPDYWGQTLV TVSS (配列番号 95)	RFAMH (配列番号 56)	VISYDGSNKYYA ESVKG (配列番号 67)	GYDVLTGYPDY (配列番号 75)
10	HV-14	QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCLASGFTF SRFAMHWVRQAPGKLEWVAIVSYDGSNK YYAESVKGRFTISRDNKNTLNLLMNSLR	RFAMH (配列番号	VISYDGSNKYYA ESVKG	GYDVLTGYPDY (配列番号 75)

10

20

30

40

【表 1 B - 0 0 3】

抗体 ID.	VH グループ	VH アミノ酸配列	CDRH1	CDRH2	CDRH3
		AEDTALFYCARGYDVLGTGYPDYWGQGLTV TVSS (配列番号 96)	56)	(配列番号 67)	
16	HV-15	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFTF SRFAMHWVRQAPGQGLEWMGVISYDGGNK YYAESVKGRVTMTDSTSTAYMELSSLR SEDTAVYYCARGYDVLGTGYPDYWGQGLTV TVSS (配列番号 97)	RFAMH (配列番号 56)	VISYDGGNKYYA ESVKG (配列番号 67)	GYDVLGTGYPDY (配列番号 75)
17	HV-16	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCAASGFTF SRFAMHWVRQAPGQGLEWMGVISYDGGNK YYAESVKGRVTMTDNSKNTAYMELSSLR SEDTAVYYCARGYDVLGTGYPDYWGQGLTV TVSS (配列番号 98)	RFAMH (配列番号 56)	VISYDGGNKYYA ESVKG (配列番号 67)	GYDVLGTGYPDY (配列番号 75)
18	HV-17	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF SRFAMHWVRQAPGQGLEWVAVISYDGGNK YYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARGYDVLGTGYPDYWGQGLTV TVSS (配列番号 99)	RFAMH (配列番号 56)	VISYDGGNKYYA ESVKG (配列番号 67)	GYDVLGTGYPDY (配列番号 75)
19, 20	HV-18	QVQLVESGGGVVQPGRSRLSCAASGFTF SRYAMHWVRQASGKLEWVAVISYDGSNK YYADSVKGRFTISRDNKNTLYLLMSSLR AEDTAVFYCARGYDILGTGYPDYWGQGLTV TVSS (配列番号 100)	RYAMH (配列番号 59)	VISYDGSNKYYA DSVKG (配列番号 69)	GYDILGTGYPDY (配列番号 78)
21	HV-19	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTF TSYGISWVRQAPGQGLEWMGVINAYNGHT NYAQITFGGRVTMTDSTSTAYMELRSLR SDDTAVYYCARELELRSFYFGMDVWGQG TTVPVSS (配列番号 101)	SYGIS (配列番号 60)	WINAYNGHTNYA QTFQG (配列番号 70)	ELELRSFYFGMDV (配列番号 79)
22	HV-20	QVQLVQSGAEVKKSGASLVSKASGYIF TRYGVSWVRQAPGQGLEWMGVITTYNGNT NYAQLQGGRVTMTDSTSTAYMELRSLR SDDTAVYYCARRVRYSGGYSFDNWGQGLT VTSS (配列番号 102)	RYGVS (配列番号 61)	WITTYNGNTNYA QKLQG (配列番号 71)	RVRYSGGYSFDN (配列番号 80)
23	HV-21	QVQLVQSGAEVKKSGASLVSKASGYIF TRYGVSWVRQAPGQGLEWMGVITTYNGNT NYAQLQGGRVTMTDSTSTAYMELRSLR	RYGVS (配列番号	WITTYNGNTNYA QKLQG	RVRYSGGYSFDN (配列番号 80)

10

20

30

40

【表 1 B - 0 0 4】

抗体 ID.	VH グループ	VH アミノ酸配列	CDRH1	CDRH2	CDRH3
		SDDTAVYYCARRVRYSGGYSFDNWGGTL VTVSS (配列番号 103)	61)	(配列番号 71)	
24	HV-22	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSI SSYYWWSWIRQHPGKLEWIGRIYTSNSTN YNPSLKSRTVMSIGTSKNQFSLKLSSVTA ADTAVYYCAI IASRGWYFDLWGRGTLTVT SS (配列番号 104)	SYWWS (配列番号 62)	RIYTSNSTNYP SLKS (配列番号 72)	IASRGWYFDL (配列番号 81)
25, 28	HV-23	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSI SSGGYYWSWIRQHPGKLEWIGYIYYSGN TYNPSLKSRTVMSIGTSKNQFSLKLRSV TAADTAVYYCARGGAARGMDVWGGTTVT VSS (配列番号 105)	SGGYYWS (配列番号 57)	YIYYSGNTIYNP SLKS (配列番号 68)	GGAARGMDV (配列番号 76)
26	HV-24	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSV SSNSAAWNIRQSPSRGLEWLGRTYYRSR WYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLN SVTPEDTAVYYCARGVFYSGGAFDIWWGG TMVTVSS (配列番号 106)	SNSAAWN (配列番号 63)	RTYYRSRWYNDY AVSVKS (配列番号 73)	GVFYSGGAFDI (配列番号 82)
27	HV-25	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSI SRGGYYWSWIRQHPGKLEWIGYIYYSGN TYNPSLKSRTVMSIGTSKNQFSLKLRSV TAADTAVYYCARGGAARGMDVWGGTTVT VSS (配列番号 107)	RGGYYWS (配列番号 64)	YIYYSGNTIYNP SLKS (配列番号 68)	GGAARGMDV (配列番号 76)
29	HV-26	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSI SSGGFYWSWIRQHPGKLEWIGYIYYSGN TYNPSLKSRTVMSIGTSKNQFSLKLSSV TAADTAVYYCARGGAARGMDVWGGTTVT VSS (配列番号 108)	SGGFYWS (配列番号 65)	YIYYSGNTIYNP SLKS (配列番号 68)	GGAARGMDV (配列番号 76)

【 0 0 5 8】

二重特異性抗原結合タンパク質の抗 P A C 1 受容体結合ドメインは、表 1 A (軽鎖 C D R、すなわち、C D R L) 及び表 1 B (重鎖 C D R、すなわち、C D R H) に示す C D R のうちの 1 つ以上を含み得る。例えば、ある特定の実施形態において、抗 P A C 1 受容体結合ドメインは、(i) 配列番号 1 ~ 1 3 から選択される C D R L 1、(i i) 配列番号 1 4 ~ 1 9 から選択される C D R L 2、(i i i) 配列番号 2 0 ~ 2 7 から選択される C D R L 3、ならびに (i v) (i)、(i i) 及び (i i i) のうちの C D R L であって、1 つ以上、例えば、1、2、3、4 つ以上のアミノ酸置換 (例えば、保存的アミノ酸置換)、5、4、3、2 または 1 つ以下のアミノ酸の欠失または挿入を含有する C D R L から選択される 1 つ以上の軽鎖 C D R を含む。これらの実施形態及び他の実施形態において、抗 P A C 1 受容体結合ドメインは、(i) 配列番号 5 5 ~ 6 5 から選択される C D R H 1、(i i) 配列番号 6 6 ~ 7 3 から選択される C D R H 2、ならびに (i i i) 配列番号 7 4 ~ 8 2 から選択される C D R H 3、ならびに (i v) (i)、(i i) 及び (i i i) の C D R H であって、1 つ以上、例えば、1、2、3、4 つ以上のアミノ酸置換 (例えば、保存的アミノ酸置換)、5、4、3、2 または 1 つ以下のアミノ酸の欠失または挿

10

20

30

40

50

入を含有するCDRHから選択される1つ以上の重鎖CDRを含む。

【0059】

ある特定の実施形態において、抗PAC1受容体結合ドメインは、表1A及び1Bに列挙するCDRの1、2、3、4、5、または6つのバリエーション型を含み得、その各々は、表1A及び1Bに列挙するCDR配列と少なくとも80%、85%、90%または95%の配列同一性を有する。いくつかの実施形態において、抗PAC1受容体結合ドメインは、表1A及び1Bに列挙するCDRのうちの1、2、3、4、5または6つを含み、その各々は、これらの表に列挙するCDRとアミノ酸が1、2、3、4または5つ以下異なる。

【0060】

特定の実施形態において、本発明の二重特異性抗原結合タンパク質の抗PAC1受容体結合ドメインは、CDRL1、CDRL2及びCDRL3を含む軽鎖可変領域を含み、ここで、(a)CDRL1、CDRL2及びCDRL3は、それぞれ配列番号1、14及び20の配列を有するか、(b)CDRL1、CDRL2及びCDRL3は、それぞれ配列番号2、15及び21の配列を有するか、(c)CDRL1、CDRL2及びCDRL3は、それぞれ配列番号3、15及び21の配列を有するか、(d)CDRL1、CDRL2及びCDRL3は、それぞれ配列番号4、16及び22の配列を有するか、(e)CDRL1、CDRL2及びCDRL3は、それぞれ配列番号5、15及び21の配列を有するか、(f)CDRL1、CDRL2及びCDRL3は、それぞれ配列番号6、17及び23の配列を有するか、(g)CDRL1、CDRL2及びCDRL3は、それぞれ配列番号7、18及び24の配列を有するか、(h)CDRL1、CDRL2及びCDRL3は、それぞれ配列番号8、17及び25の配列を有するか、(i)CDRL1、CDRL2及びCDRL3は、それぞれ配列番号9、16及び22の配列を有するか、(j)CDRL1、CDRL2及びCDRL3は、それぞれ配列番号10、19及び26の配列を有するか、(k)CDRL1、CDRL2及びCDRL3は、それぞれ配列番号11、16及び27の配列を有するか、(l)CDRL1、CDRL2及びCDRL3は、それぞれ配列番号12、16及び22の配列を有するか、または(m)CDRL1、CDRL2及びCDRL3は、それぞれ配列番号13、16及び27の配列を有する。

【0061】

他の特定の実施形態において、本発明の二重特異性抗原結合タンパク質の抗PAC1受容体結合ドメインは、CDRH1、CDRH2及びCDRH3を含む重鎖可変領域を含み、ここで、(a)CDRH1、CDRH2及びCDRH3は、それぞれ配列番号55、66及び74の配列を有するか、(b)CDRH1、CDRH2及びCDRH3は、それぞれ配列番号56、67及び75の配列を有するか、(c)CDRH1、CDRH2及びCDRH3は、それぞれ配列番号57、68及び76の配列を有するか、(d)CDRH1、CDRH2及びCDRH3は、それぞれ配列番号58、69及び77の配列を有するか、(e)CDRH1、CDRH2及びCDRH3は、それぞれ配列番号59、69及び78の配列を有するか、(f)CDRH1、CDRH2及びCDRH3は、それぞれ配列番号60、70及び79の配列を有するか、(g)CDRH1、CDRH2及びCDRH3は、それぞれ配列番号61、71及び80の配列を有するか、(h)CDRH1、CDRH2及びCDRH3は、それぞれ配列番号62、72及び81の配列を有するか、(i)CDRH1、CDRH2及びCDRH3は、それぞれ配列番号63、73及び82の配列を有するか、(j)CDRH1、CDRH2及びCDRH3は、それぞれ配列番号64、68及び76の配列を有するか、または(k)CDRH1、CDRH2及びCDRH3は、それぞれ配列番号65、68及び76の配列を有する。

【0062】

ある特定の実施形態において、本発明の二重特異性抗原結合タンパク質の抗PAC1受容体結合ドメインは、CDRL1、CDRL2及びCDRL3を含む軽鎖可変領域と、CDRH1、CDRH2及びCDRH3を含む重鎖可変領域とを含み、ここで、(a)CDRL1、CDRL2及びCDRL3は、それぞれ配列番号1、14及び20の

10

20

30

40

50

配列を有し、CDRH1、CDRH2及びCDRH3は、それぞれ配列番号55、66及び74の配列を有するか、

(b)CDRL1、CDRL2及びCDRL3は、それぞれ配列番号2、15及び21の配列を有し、CDRH1、CDRH2及びCDRH3は、それぞれ配列番号56、67及び75の配列を有するか、

(c)CDRL1、CDRL2及びCDRL3は、それぞれ配列番号3、15及び21の配列を有し、CDRH1、CDRH2及びCDRH3は、それぞれ配列番号56、67及び75の配列を有するか、

(d)CDRL1、CDRL2及びCDRL3は、それぞれ配列番号4、16及び22の配列を有し、CDRH1、CDRH2及びCDRH3は、それぞれ配列番号57、68及び76の配列を有するか、

10

(e)CDRL1、CDRL2及びCDRL3は、それぞれ配列番号5、15及び21の配列を有し、CDRH1、CDRH2及びCDRH3は、それぞれ配列番号58、69及び77の配列を有するか、

(f)CDRL1、CDRL2及びCDRL3は、それぞれ配列番号2、15及び21の配列を有し、CDRH1、CDRH2及びCDRH3は、それぞれ配列番号59、69及び78の配列を有するか、

(g)CDRL1、CDRL2及びCDRL3は、それぞれ配列番号6、17及び23の配列を有し、CDRH1、CDRH2及びCDRH3は、それぞれ配列番号60、70及び79の配列を有するか、

20

(h)CDRL1、CDRL2及びCDRL3は、それぞれ配列番号7、18及び24の配列を有し、CDRH1、CDRH2及びCDRH3は、それぞれ配列番号61、71及び80の配列を有するか、

(i)CDRL1、CDRL2及びCDRL3は、それぞれ配列番号8、17及び25の配列を有し、CDRH1、CDRH2及びCDRH3は、それぞれ配列番号62、72及び81の配列を有するか、

(j)CDRL1、CDRL2及びCDRL3は、それぞれ配列番号9、16及び22の配列を有し、CDRH1、CDRH2及びCDRH3は、それぞれ配列番号57、68及び76の配列を有するか、

(k)CDRL1、CDRL2及びCDRL3は、それぞれ配列番号10、19及び26の配列を有し、CDRH1、CDRH2及びCDRH3は、それぞれ配列番号63、73及び82の配列を有するか、

30

(l)CDRL1、CDRL2及びCDRL3は、それぞれ配列番号11、16及び27の配列を有し、CDRH1、CDRH2及びCDRH3は、それぞれ配列番号64、68及び76の配列を有するか、

(m)CDRL1、CDRL2及びCDRL3は、それぞれ配列番号12、16及び22の配列を有し、CDRH1、CDRH2及びCDRH3は、それぞれ配列番号57、68及び76の配列を有するか、または

(n)CDRL1、CDRL2及びCDRL3は、それぞれ配列番号13、16及び27の配列を有し、CDRH1、CDRH2及びCDRH3は、それぞれ配列番号65、68及び76の配列を有する。

40

【0063】

いくつかの実施形態において、本発明の二重特異性抗原結合タンパク質の抗PAC1受容体結合ドメインは、CDRL1、CDRL2及びCDRL3を含む軽鎖可変領域と、CDRH1、CDRH2及びCDRH3を含む重鎖可変領域とを含み、ここで、

(a)CDRL1、CDRL2及びCDRL3は、それぞれ配列番号1、14及び20の配列を有し、CDRH1、CDRH2及びCDRH3は、それぞれ配列番号55、66及び74の配列を有するか、

(b)CDRL1、CDRL2及びCDRL3は、それぞれ配列番号2、15及び21の配列を有し、CDRH1、CDRH2及びCDRH3は、それぞれ配列番号56、67及

50

び 75 の配列を有するか、

(c) CDR L1、CDR L2 及び CDR L3 は、それぞれ配列番号 3、15 及び 21 の配列を有し、CDR H1、CDR H2 及び CDR H3 は、それぞれ配列番号 56、67 及び 75 の配列を有するか、または

(d) CDR L1、CDR L2 及び CDR L3 は、それぞれ配列番号 4、16 及び 22 の配列を有し、CDR H1、CDR H2 及び CDR H3 は、それぞれ配列番号 57、68 及び 76 の配列を有する。

【0064】

本発明の抗原結合タンパク質の抗 PAC1 受容体結合ドメインは、表 1A に示す LV-01、LV-02、LV-03、LV-04、LV-05、LV-06、LV-07、LV-08、LV-09、LV-10、LV-11、LV-12、LV-13、LV-14、LV-15、LV-16、LV-17、LV-18、LV-19、LV-20、LV-21、LV-22、LV-23、LV-24、LV-25、LV-26 及び LV-27 からなる群から選択される軽鎖可変領域、及び/または表 1B に示す HV-01、HV-02、HV-03、HV-04、HV-05、HV-06、HV-07、HV-08、HV-09、HV-10、HV-11、HV-12、HV-13、HV-14、HV-15、HV-16、HV-17、HV-18、HV-19、HV-20、HV-21、HV-22、HV-23、HV-24、HV-25 及び HV-26 からなる群から選択される重鎖可変領域、ならびにこれらの軽鎖及び重鎖可変領域の機能性断片、誘導体、変異タンパク質及びバリエーションを含み得る。

【0065】

表 1A に列挙する軽鎖可変領域のそれぞれを、表 1B に示す重鎖可変領域のうちのいずれかと組み合わせ、本発明の二重特異性抗原結合タンパク質への組み込みに適した抗 PAC1 受容体結合ドメインを形成することができる。このような組み合わせの例には、LV-01 と HV-01、LV-02 と HV-02、LV-03 と HV-01、LV-04 と HV-03、LV-05 と HV-04、LV-06 と HV-05、LV-07 と HV-06、LV-08 と HV-07、LV-09 と HV-08、LV-10 と HV-09、LV-11 と HV-10、LV-12 と HV-11、LV-13 と HV-13、LV-13 と HV-03、LV-13 と HV-14、LV-14 と HV-12、LV-15 と HV-13、LV-15 と HV-03、LV-15 と HV-12、LV-16 と HV-03、LV-16 と HV-15、LV-16 と HV-16、LV-16 と HV-17、LV-17 と HV-18、LV-18 と HV-18、LV-19 と HV-19、LV-20 と HV-20、LV-21 と HV-21、LV-22 と HV-22、LV-23 と HV-23、LV-24 と HV-24、LV-25 と HV-25、LV-26 と HV-23 及び LV-27 と HV-26 が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態において、抗 PAC1 受容体結合ドメインは、(a) LV-01 (配列番号 28) 及び HV-01 (配列番号 83)、(b) LV-03 (配列番号 30) 及び HV-01 (配列番号 83)、(c) LV-04 (配列番号 31) 及び HV-03 (配列番号 85)、(d) LV-06 (配列番号 33) 及び HV-05 (配列番号 87)、(e) LV-08 (配列番号 35) 及び HV-07 (配列番号 89)、または (f) LV-10 (配列番号 37) 及び HV-09 (配列番号 91) を含む。

【0066】

いくつかの実施形態において、抗 PAC1 受容体結合ドメインは、表 1A 中の軽鎖可変領域、すなわち、LV-01、LV-02、LV-03、LV-04、LV-05、LV-06、LV-07、LV-08、LV-09、LV-10、LV-11、LV-12、LV-13、LV-14、LV-15、LV-16、LV-17、LV-18、LV-19、LV-20、LV-21、LV-22、LV-23、LV-24、LV-25、LV-26 及び LV-27 から選択される VL の配列とアミノ酸残基が 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 または 15 個のみ異なる連続アミノ酸の配列を含む、軽鎖可変領域を含み、ここで、かかる配列それぞれの相違は、独立して、1

つのアミノ酸の欠失、挿入または置換のいずれかであり、この欠失、挿入及び/または置換により、前述の可変ドメイン配列に対して15個以下のアミノ酸変化がもたらされる。いくつかの抗PAC1結合ドメイン中の軽鎖可変領域は、配列番号28～54のアミノ酸配列(すなわち、表1A中の軽鎖可変領域)と少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%または少なくとも99%の配列同一性を有するアミノ酸の配列を含む。

【0067】

これらの実施形態及び他の実施形態において、抗PAC1受容体結合ドメインは、表1B中の重鎖可変領域、すなわち、HV-01、HV-02、HV-03、HV-04、HV-05、HV-06、HV-07、HV-08、HV-09、HV-10、HV-11、HV-12、HV-13、HV-14、HV-15、HV-16、HV-17、HV-18、HV-19、HV-20、HV-21、HV-22、HV-23、HV-24、HV-25及びHV-26から選択されるVHの配列とアミノ酸残基が1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14または15個のみ異なる連続アミノ酸の配列を含む、重鎖可変領域を含み、ここで、かかる配列それぞれの相違は、独立して、1つのアミノ酸の欠失、挿入または置換のいずれかであり、この欠失、挿入及び/または置換により、前述の可変ドメイン配列に対して15個以下のアミノ酸変化がもたらされる。いくつかの抗PAC1受容体結合ドメイン中の重鎖可変領域は、配列番号83～108のアミノ酸配列(すなわち、表1B中の重鎖可変領域)と少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%または少なくとも99%の配列同一性を有するアミノ酸の配列を含む。

【0068】

本明細書で使用する「同一性」という用語は、配列を整列させ、比較することによって決定される、2つ以上のポリペプチド分子または2つ以上の核酸分子の配列間の関係を目指す。「同一性パーセント」は、本明細書で使用する時、比較する分子中のアミノ酸間またはヌクレオチド間で同一である残基のパーセントを意味し、比較対象とする分子の最小の大きさに基づいて計算される。これらの計算のために、アラインメント中のギャップ(存在する場合)を特定の数学的モデルまたはコンピュータプログラム(すなわち、「アルゴリズム」)で処理する必要がある。整列させた核酸またはポリペプチドの同一性を計算するために使用することができる方法には、Computational Molecular Biology, (Lesk, A.M., ed.), 1988, New York: Oxford University Press; Biocomputing Informatics and Genome Projects, (Smith, D.W., ed.), 1993, New York: Academic Press; Computer Analysis of Sequence Data, Part I, (Griffin, A.M., and Griffin, H.G., eds.), 1994, New Jersey: Humana Press; von Heinje, G., 1987, Sequence Analysis in Molecular Biology, New York: Academic Press; Sequence Analysis Primer, (Gribskov, M. and Devereux, J., eds.), 1991, New York: M. Stockton Press; and Carillo et al., 1988, SIAM J. Applied Math. 48: 1073に記載されているものが挙げられる。例えば、配列同一性は、2つのポリペプチドのアミノ酸の位置における類似性を比較するために一般に用いられる標準的な方法により決定することができる。BLASTまたはFASTAなどのコンピュータプログラムを使用して、2つのポリペプチドまたは2つのポリヌクレオチドの配列を、それぞれの残基が最適に一致するように配列させる(一方もしくは両方の配列の全長、または一方もしくは両方の配列の所定の部分のいずれかに沿って)。プログラムは、デフォルト開始ペナルティ及びデフォルトギャップペナルティを提供し、またPAM250(標準的なスコア行列; Dayhoff et al., in Atlas of Protein

Sequence and Structure, vol. 5, supp. 3 (1978) 参照) などのスコア行列をコンピュータプログラムとともに使用することができる。次いで、例えば、同一性パーセントは、同一のマッチ総数に100を掛けた後、一致したスパン内の長いほうの配列の長さ、2つの配列を整列させるために長いほうの配列に導入したギャップ数との合計で除することによって算出することができる。同一性パーセントの計算において、比較する配列は、配列間の最大一致を与えるように整列される。

【0069】

GCGプログラムパッケージは、同一性パーセントを決定するために使用できるコンピュータプログラムであり、パッケージにはGAPが含まれる(Devereux et al., 1984, Nucl. Acid Res. 12:387; Genetics Computer Group, University of Wisconsin, Madison, WI)。コンピュータアルゴリズムGAPは、配列同一性パーセントを求めたい2つのポリペプチドまたは2つのポリヌクレオチドを整列させるために使用される。配列は、それぞれのアミノ酸またはヌクレオチドが最適に一致するように整列される(アルゴリズムによって決定される「一致スパン」)。ギャップ開始ペナルティ(平均対角成分の3倍として計算され、ここで、「平均対角成分」は、使用する比較行列の対角成分の平均であり、「対角成分」は、特定の比較行列によってそれぞれの完全なアミノ酸の一致に割り当てられたスコアまたは数値である)及びギャップ伸長ペナルティ(通常、ギャップ開始ペナルティの1/10)ならびにPAM250またはBLOSUM62などの比較行列がアルゴリズムとともに使用される。ある特定の形態において、標準的な比較行列(PAM250比較行列については、Dayhoff et al., 1978, Atlas of Protein Sequence and Structure 5:345-352; BLOSUM62比較行列については、Henikoff et al., 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89:10915-10919を参照)もまたアルゴリズムにより使用される。

【0070】

GAPプログラムを使用してポリペプチドまたはヌクレオチド配列の同一性パーセントを決定するために推奨されるパラメーターは、次のものである。

アルゴリズム: Needleman et al., 1970, J. Mol. Biol. 48:443-453;

比較行列: Henikoffら(1992、上掲)のBLOSUM62;

ギャップペナルティ: 12(ただし、末端ギャップに対するペナルティはなし)

ギャップ長ペナルティ: 4

類似性の閾値: 0

【0071】

2つのアミノ酸配列を整列させるためのある特定のアラインメントスキームでは、2つの配列の短い領域のみの一致しか得られないことがあり、この整列された小さな領域は、2つの全長配列の間に有意な関係が存在しない場合でも、極めて高い配列同一性を有し得る。したがって、標的ポリペプチドの少なくとも50個の連続するアミノ酸に及ぶアラインメントを得ようとする場合には、選択するアラインメント法(GAPプログラム)を調節することができる。

【0072】

本発明の二重特異性抗原結合タンパク質は、ヒトCGRP受容体に特異的に結合する結合ドメインを含む。ヒトCGRP受容体(本明細書において、「CGRP R」、「CGRP R」、「hCGRP R」及び「huCGRP R」とも呼ぶ)は、ヒトカルシトニン受容体様受容体(CRLR)ポリペプチド(Genbank受託番号U17473.1)と、ヒト受容体活性調節タンパク質1(RAMP1)ポリペプチド(Genbank受託番号AJ001014)とを含むヘテロ二量体である。完全長ヒトCRLR及びRAMP1ポリペプチド、ならびに両ポリペプチドに由来する細胞外ドメインのアミノ酸配列を以下の表2に記載する。

【表 2】

表2. ヒトCRLR及びヒトRAMP 1 ポリペプチドの配列

ポリペプチド	配列
ヒトCRLR	MLYSIFHFGLMMEKCTLYFLVLLPFFMILVTAEELESPEDSTQLGVTRNKIMTAQYECYQKIMQDPTQQA EGVYCNRTWDGWLWCWNVDAAGTESMQLCPDYFQDFDPSEKVTIKCDQDGNWFRHPASNRTWNTYQCNVNT HEKVKTALNLFYLTITIGHGLSIALLLISLGIFFYFKSLSCQRITLHKNLFFSFVCSVVTITHLTAVANNQ ALVATNPVSCKVSQFIHLYLMGCNYFWMLCEGIYHLTLIVVAVFAEKQHLMWYYFLGWGFPLIPACIHAIA RSLYYNDNCWISSDTHLLYTIHGPICAALLVNLFFLLNIVRVLITKLKVTHQAESNLYMKAVRATLILVPL LGIEFVLIPWRPEGKIAEEVYDIIMHILMHFQGLLVSTIFCFNGEVQAILRRNWNQYKIQFGNSFSNSEA LRSASYTVSTISDGPYSHDCPSEHLNGKSIHDIENVLLKPENLYN (配列番号 340)
ヒトRAMP1	MARALCRLPRRGLWLLLAHLFMITTAQCEANYGALLRELCLTQFQVDMEAVGETLWCDWGRITRSYRELAD CTWHMAEKLGCFWPNAEVDRLFVAVHGRYFRSCPTISGRAVRDPPGSIYPFIVVPTITVTLVLTALVWQSK RTEGIV (配列番号 341)
ヒトCRLRの細胞 外ドメイン	ELEESPEDSTQLGVTRNKIMTAQYECYQKIMQDPTQQAEGVYCNRTWDGWLWCWNVDAAGTESMQLCPDYFQ DFDPSEKVTIKCDQDGNWFRHPASNRTWNTYQCNVNTHEKVKTA (配列番号 342)
ヒトRAMP1の細 胞外ドメイン	CQCEANYGALLRELCLTQFQVDMEAVGETLWCDWGRITRSYRELADCTWHMAEKLGCFWPNAEVDRLFVAVH GRYFRSCPTISGRAVRDPPGS (配列番号 343)

10

20

【0073】

ある特定の実施形態において、本発明の二重特異性抗原結合タンパク質の抗CGRP受容体結合ドメインは、抗CGRP受容体抗体またはその機能性断片に由来するVH領域及び/もしくはVL領域またはCDR領域を含む。好ましくは、抗CGRP受容体抗体またはその機能性断片は、ヒトCGRP受容体に特異的に結合し、当該受容体のCGRPに対する結合を妨害または低減する。ある特定の実施形態において、抗CGRP受容体抗体またはその機能性断片は、ヒトCRLRとヒトRAMP 1の両方のポリペプチド中の残基もしくは残基の配列、または領域に特異的に結合する。一実施形態において、抗CGRP受容体抗体またはその機能性断片は、ヒトCRLRとヒトRAMP 1の両方のポリペプチド中のアミノ酸から形成されるエピトープに特異的に結合する。本明細書で使用するとき、「エピトープ」とは、抗体またはその機能性断片が特異的に結合することができる任意の決定基を指す。エピトープは、連続していても、連続していなくてもよい(例えば、(i)単鎖ポリペプチドにおいて、当該ポリペプチド配列中で互いに連続していないが、分子という概念内では、抗体または機能性断片が結合するアミノ酸残基、または(ii)例えば、2つ以上の個別の要素を含む多量体タンパク質において、当該個別の要素のうちの2つ以上に存在するが、多量体タンパク質という概念内では、抗体または機能性断片が結合するアミノ酸残基)。いくつかの実施形態において、ヒトCRLRとヒトRAMP 1の両方のポリペプチド中のアミノ酸から形成されるエピトープは、アスパラギン酸残基といくつかのグルタミン酸残基の後のアミノ末端のペプチドを切断するAspNプロテアーゼに対する1つ以上の切断部位を含む。

30

40

【0074】

ある特定の実施形態において、抗CGRP受容体結合ドメインの由来となる抗CGRP受容体抗体またはその機能性断片は、配列番号342のアミノ酸配列を含むヒトCRLRポリペプチドの細胞外ドメインに特異的に結合する。代替的にまたは追加的に、抗CGRP受容体抗体またはその機能性断片は、配列番号343のアミノ酸配列を含むヒトRAMP 1ポリペプチドの細胞外ドメインに特異的に結合する。いくつかの実施形態において、抗CGRP受容体抗体または結合断片は、配列番号344(DSILGVTRNKIMTAQY; 配列番号342のアミノ酸8~24に該当)、配列番号345(DVAAGTESMQLCP; 配列番号342のアミノ酸55~67に該当)、配列番号346(DG

50

NWFRHPASNR TWTNYTQC NVNTH ; 配列番号342のアミノ酸86~110に該当)、配列番号347(E C Y Q K I M Q ; 配列番号342のアミノ酸25~32に該当)または配列番号348(D G W L C W N ; 配列番号342のアミノ酸48~54に該当)から選択される少なくとも1つの配列を含むヒトCRLRポリペプチド中のエピトープに特異的に結合する。例えば、いくつかの実施形態において、抗CGRP受容体抗体またはその機能性断片は、任意にその本来の三次元構造で、配列番号342のヒトCRLRポリペプチドのサブ領域中のエピトープ(このエピトープは配列番号344~348を含む)と結合する。代替的にまたは追加的に、抗CGRP受容体抗体または機能性断片は、配列番号349(R E L A D C T W H M A E ; 配列番号343のアミノ酸41~52に該当)、配列番号350(D W G R T I R S Y R E L A ; 配列番号343のアミノ酸32~44に該当)、配列番号351(E L C L T Q F Q V ; 配列番号343のアミノ酸12~20に該当)または配列番号352(D C T W H M A ; 配列番号343のアミノ酸45~51に該当)から選択されるヒトRAMP1ポリペプチド中の少なくとも1つのエピトープに特異的に結合する。いくつかの実施形態において、抗CGRP受容体抗体またはその機能性断片は、任意にその本来の三次元構造で、配列番号343のヒトRAMP1ポリペプチドのサブ領域中のエピトープ(このエピトープは配列番号349~352を含む)に結合する。

【0075】

いくつかの実施形態において、本発明の二重特異性抗原結合タンパク質の抗CGRP受容体結合ドメインの由来となる抗CGRP受容体抗体またはその機能性断片は、ヒトアドレノメデュリン1(AM1)、ヒトアドレノメデュリン2(AM2)またはヒトアミリン受容体(例えば、ヒトAMY1受容体)と比較して、ヒトCGRP受容体を選択的に阻害する。ヒトAM1受容体は、ヒトCRLRポリペプチド及びRAMP2ポリペプチドから構成され、一方、ヒトAM2受容体は、ヒトCRLRポリペプチド及びRAMP3ポリペプチドから構成される。したがって、CRLRとのみ結合する(RAMP1に結合しない)抗体または他の結合タンパク質は、CRLRポリペプチドがAM1及びAM2受容体の構成要素でもあることから、CGRP受容体を選択的に阻害するとは考えられない。ヒトアミリン(AMY)受容体は、ヒトカルシトニン受容体(CT)ポリペプチド及びRAMP1、RAMP2またはRAMP3のサブユニットのうちの1つから構成される。具体的には、ヒトAMY1受容体は、CTポリペプチド及びRAMP1ポリペプチドから構成され、ヒトAMY2受容体は、CTポリペプチド及びRAMP2ポリペプチドから構成され、ヒトAMY3受容体は、CTポリペプチド及びRAMP3ポリペプチドから構成される。したがって、RAMP1とのみ結合する(CRLRに結合しない)抗体または他の結合タンパク質は、RAMP1ポリペプチドがヒトAMY1受容体の構成要素でもあることから、CGRP受容体を選択的に阻害するとは考えられない。上述したとおり、参照受容体(例えば、ヒトAM1、AM2、またはAMY1受容体)と比較して、特定の受容体(例えば、ヒトCGRP受容体)を選択的に阻害する任意の抗体またはその機能性断片の能力は、標的受容体及び参照受容体に関する阻害アッセイにて、その抗体または機能性断片のIC50値を特定することによって評価することができる。任意の抗CGRP受容体抗体またはその機能性断片に関するIC50値は、実施例に記載のcAMPアッセイなどの任意の機能的アッセイにて、ヒトCGRP受容体を活性化する際のCGRPリガンドの生物学的応答の最大値の半数を阻害するのに必要な抗体または断片の濃度を特定することによって、算出することができる。いくつかの実施形態において、本発明の二重特異性抗原結合タンパク質の抗CGRP受容体結合ドメインの由来となる抗CGRP受容体抗体またはその機能性断片は、ヒトCGRP受容体の中和抗体または断片である。

【0076】

任意の抗CGRP受容体抗体またはその機能性断片の可変領域またはCDR領域を使用して、本明細書に記載の二重特異性抗原結合タンパク質のいずれかの抗CGRP受容体結合ドメインを構築することができる。例えば、本発明の二重特異性抗原結合タンパク質の抗CGRP受容体結合ドメインは、全体が参照により本明細書に援用されるWO2010

10

20

30

40

50

／ 0 7 5 2 3 8 に記載されている抗ヒト C G R P 受容体抗体のいずれかに由来する V H 及び／もしくは V L 領域または 1 つ以上の C D R を含み得る。いくつかの実施形態において、抗 C G R P 受容体結合ドメインの由来となる抗 C G R P 受容体抗体は、ヒト C G R P 受容体の結合に関して、W O 2 0 1 0 / 0 7 5 2 3 8 に記載されているヒト抗 C G R P 受容体抗体のうちの 1 つ以上、または以下に記載する抗 C G R P 受容体抗体のうちの 1 つ以上と競合する。いくつかの実施形態において、競合抗体またはその結合断片は、参照抗体のヒト C G R P 受容体結合を、約 4 0 % ~ 1 0 0 %、例えば約 6 0 % 及び約 1 0 0 %、具体的には約 7 0 % ~ 1 0 0 %、より具体的には約 8 0 % ~ 1 0 0 % 低減させる。競合的結合を検出するのに特に好適な定量的アッセイは、表面プラズモン共鳴法を使用して相互作用の程度を測定する B i a c o r e 装置を使用するものである。別の好適な定量的競合的結合アッセイは、ヒト C G R P 受容体への結合に関して、抗体間の競合を測定する、F A C S に基づく手法を使用するものである。

10

【 0 0 7 7 】

本発明の二重特異性抗原結合タンパク質の抗 C G R P 受容体結合ドメインの由来または構築元となる、例示的なヒト抗 C G R P 受容体抗体の軽鎖及び重鎖可変領域ならびに関連する C D R について、それぞれ以下の表 3 A 及び 3 B に記載する。

【表 3 A - 0 0 1】

表 3 A. 例示的な抗 C G R P 受容体の軽鎖可変領域のアミノ酸配列

抗体ID.	VL グループ	VL アミノ酸配列	CDRL1	CDRL2	CDRL3
50A, 50C, 50D, 70	LV-101	QSVLTQPPSASGTPGQRTTSCSGSSSNIG SNVYVWYQQLPGAAPKLLIFRNNQRPSGVP DRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCA AWDDSLSGWVFGGKTLTVLG (配列番号136)	SGSSSNIGSNVYV (配列番号109)	RNNQRPS (配列番号120)	AAWDDSLSGWV (配列番号127)
50B	LV-102	QSVLTQPPSASGTPGQRTTSCSGSSSNIG SNVYVWYQQLPGAAPKLLIFRNNQRPSGVP DRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCA AWDDSLSGWVFGGKTLTVLG (配列番号137)	SGSSSNIGSNVYV (配列番号109)	RNNQRPS (配列番号120)	AAWDDSLSGWV (配列番号127)
51A, 51C, 51D	LV-103	QSVLTQSPSASGTPGQRTTSCSGSSSNIG SNVYVWYQQLPGAAPKLLILRNNQRPSGVP DRFSGSKSGTSASLTISGLRSEDEADYYCA AWDDSLSGWVFGGKTLTVLG (配列番号138)	SGSSSNIGSNVYV (配列番号109)	RNNQRPS (配列番号120)	AAWDDSLSGWV (配列番号127)
51B	LV-104	QSVLTQSPSASGTPGQRTTSCSGSSSNIG SNVYVWYQQLPGAAPKLLILRNNQRPSGVP DRFSGSKSGTSASLTISGLRSEDEADYYCA AWDDSLSGWVFGGKTLTVLG (配列番号139)	SGSSSNIGSNVYV (配列番号109)	RNNQRPS (配列番号120)	AAWDDSLSGWV (配列番号127)
52A, 52C, 52D, 53A, 53C	LV-105	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIG NNVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIP DRFSGSKSGTSTLTGLTGLQTGDEADYYCG TWDSRLSAVVFGGKTLTVLG (配列番号140)	SGSSSNIGNNVVS (配列番号110)	DNNKRPS (配列番号121)	GTWDSRLSAVV (配列番号128)
52B, 53B	LV-106	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIG NNVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIP DRFSGSKSGTSTLTGLTGLQTGDEADYYCG TWDSRLSAVVFGGKTLTVLG (配列番号141)	SGSSSNIGNNVVS (配列番号110)	DNNKRPS (配列番号121)	GTWDSRLSAVV (配列番号128)
54A, 54C, 56A, 56C, 71	LV-107	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIG NNVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIP DRFSGSKSGTSATLTGLTGLQTGDEADYYCG TWDSRLSAVVFGGKTLTVLG (配列番号142)	SGSSSNIGNNVVS (配列番号110)	DNNKRPS (配列番号121)	GTWDSRLSAVV (配列番号128)

10

20

30

40

【表 3 A - 0 0 2】

54B, 56B	LV-108	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIG NNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIP DRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCG TWDSRLSAVVFGKGTKLTVLG (配列番 号143)	SGSSSNIGNNYVS (配列番号110)	DNNKRPS (配列番号 121)	GTWDSRLSAVV (配列番号 128)
55A, 55C	LV-109	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIG NNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIP DRFSGSKSGTSATLAITGLQTGDEADYYCG TWDSRLSAVVFGGGTKLTVLG (配列番 号144)	SGSSSNIGNNYVS (配列番号110)	DNNKRPS (配列番号 121)	GTWDSRLSAVV (配列番号 128)
55B	LV-110	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIG NNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIP DRFSGSKSGTSATLAITGLQTGDEADYYCG TWDSRLSAVVFGKGTKLTVLG (配列番 号145)	SGSSSNIGNNYVS (配列番号110)	DNNKRPS (配列番号 121)	GTWDSRLSAVV (配列番号 128)
57A, 57C, 57D, 58A, 58C	LV-111	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVS SGYLTWYQQKPGQAPRLITYGASSRATGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQ QYGNLSRFGQGTKLEIKR (配列番号 146)	RASQSVSSGYLT (配列番号111)	GASSRAT (配列番号 17)	QQYGNLSLR (配列番号 129)
57B, 58B	LV-112	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVS SGYLTWYQQKPGQAPRLITYGASSRATGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQ QYGNLSRFGKGTKLEIKR (配列番号 147)	RASQSVSSGYLT (配列番号111)	GASSRAT (配列番号 17)	QQYGNLSLR (配列番号 129)
59	LV-113	QSVLTQPPSVSEAPGQKVTISCSGSSSNIG NNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIP DRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCG TWDSRLSAVVFGGGTKLTVL (配列番号 148)	SGSSSNIGNNYVS (配列番号110)	DNNKRPS (配列番号 121)	GTWDSRLSAVV (配列番号 128)
60	LV-114	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIG SNVYVWYQQPGAAPKLLIFRSNQRPSGVP DRFSGSKSGTSASLAISGLRSEADYYCA AWDDSLSGWVFGGGTKLTVL (配列番号 149)	SGSSSNIGSNVYV (配列番号109)	RSNQRPS (配列番号 122)	AAWDDSLSGWV (配列番号 127)

10

20

30

40

【表 3 A - 0 0 3】

61	LV-115	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQGIR NDLGWFQQKPKGKAPKRLIYAASSLQSGVPS RFSGSGSGTEFTLTITSSLPEDLATIYCLQ YNIYPWTFGQGTKVEIK (配列番号 150)	RASQGIKNDLG (配列番号112)	AASSLQS (配列番号 14)	LQYNIYPWT (配列番号 130)
62	LV-116	SSELTQDPTVSVALGQIVKITQCGDSLRSF YASWYQQKPGQAPVLFVYGKNNRPSGIPDR FSGSSSGNTASLTITGAQAEADYYCNSR DSSVYHLVLGGGTKLTVL (配列番号 151)	QGDSLRSFYAS (配列番号113)	GKNNRPS (配列番号 123)	NSRDSSVYHLV (配列番号 131)
63	LV-117	DIILAQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSL HSAGKTYLYWYLQKPGQPPQLLIYEVS SGVPDRFSGSGGTDFTLKISRVEADVG IYYCMQSFPLPLTFGGGTKVEIK (配列番 号152)	KSSQSLLSAGKTY LY (配列番号114)	EVSNRFS (配列番号 124)	MQSFPLPLT (配列番号 132)
64	LV-118	DIVMTQSPLSLPVTGEPASISCRSSQSL HSFGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLG SNRSGVPDRFSGSGGTDFTLKISRVEADVG VYYCMQALQTPFTFGPGTKVDIK (配列番 号153)	RSSQSLLSFGYNY LD (配列番号115)	LGSNRAS (配列番号 18)	MQALQTPFT (配列番号 133)
65	LV-119	DIILTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSL HSDGKTYLYWYLQKPGQPPQLLIYEVS NRFSGEPRFSGSGGTDFTLKISRVEADVG TYYCMQSFPLPLTFGGGTKVEIK (配列番 号154)	KSSQSLLSHGKTY LY (配列番号116)	EVSNRFS (配列番号 124)	MQSFPLPLT (配列番号 132)
66	LV-120	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSNIG NNYVSWYQQFPGTAPKLLIYDNNKRPSGIP DRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCG TWD SRLSAVVFGGGTKLTVL (配列番号 155)	SGSSSNIGNYVS (配列番号110)	DNNRPS (配列番号 121)	GTWDSRLSAVV (配列番号 128)
67	LV-121	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSNIG SNTVNWYQQLPGTAPKLLIYTNQRPSGVP DRFSGSKSGTSASLAISGLQSEADFYCA ARDESLNGVVFVGGGTKLTVL (配列番号 156)	SGSSSNIGSNTVN (配列番号117)	TNNRPS (配列番号 125)	AARDESLNGV (配列番号 134)

10

20

30

40

【表 3 A - 0 0 4】

68	LV-122	DITLTQTPLSLSVSPGQPASISCKSSQSL HSDGRNLYWYLQKPGQPPQLLIYEVSNRF SGLPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGI YYCMQSFPLPLTFGGGTKVEIK (配列番 号157)	KSSQSLHSDGRN LY (配列番号118)	EVSNRFS (配列番号 124)	MQSFPLPLT (配列番号 132)
69	LV-123	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIR KDLGWYQQKPGKAPKRLIYGASSLQSGVPS RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQ YNSFPWTFGGGTKVEIK (配列番号 158)	RASQGIRKDLG (配列番号119)	GASSLQS (配列番号 126)	LQYNSFPWT (配列番号 135)

【表 3 B - 0 0 1】

表 3 B. 例示的な抗CGRP受容体の重鎖可変領域のアミノ酸配列

抗体 ID.	VH グループ	VH アミノ酸配列	CDRH1	CDRH2	CDRH3
50A, 50C, 50D	HV-101	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASG FTFGNAWMSWVRQAPGKLEWVGRIK SKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSK NTLYLQ Q NSLKTEDTAVYFCTTDRTG YSISWSSYYYYGMDVWGQGTITVVS S (配列番号 190)	NAWMS (配列番号 159)	RIKSKTDGGTTD YAAPVKG (配列番号 167)	DRTGYSISWSSY YYYYGMDV (配列番号 179)
50B	HV-102	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASG FTFGNAWMSWVRQAPGKELEWVGRIK SKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSK NTLYLQ Q NSLKTEDTAVYFCTTDRTG YSISWSSYYYYGMDVWGQGTITVVS S (配列番号 191)	NAWMS (配列番号 159)	RIKSKTDGGTTD YAAPVKG (配列番号 167)	DRTGYSISWSSY YYYYGMDV (配列番号 179)
51A, 51C, 51D	HV-103	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASG FTFSNAWMSWVRQAPGKLEWVGRIK SKTDGGTTDYAPVKGRFTISRDDSK NTLYLQ Q NSLKAEDTAVYYCTTDRTG YSISWSSYYYYGMDVWGQGTITVVS S (配列番号 192)	NAWMS (配列番号 159)	RIKSKTDGGTTD YTAPVKG (配列番号 168)	DRTGYSISWSSY YYYYGMDV (配列番号 179)
51B	HV-104	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASG FTFSNAWMSWVRQAPGKELEWVGRIK SKTDGGTTDYAPVKGRFTISRDDSK NTLYLQ Q NSLKAEDTAVYYCTTDRTG YSISWSSYYYYGMDVWGQGTITVVS S (配列番号 193)	NAWMS (配列番号 159)	RIKSKTDGGTTD YTAPVKG (配列番号 168)	DRTGYSISWSSY YYYYGMDV (配列番号 179)
52A, 52C, 52D, 54A, 54C, 55A, 55C, 59, 66	HV-105	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASG FTFSFGMH W VRQAPGKLEWVAVIS FDGSIKYSVDSVKGRFTISRDN S KNT LFLQ Q NSLRAEDTAVYYCARDRLNYY DSSGYHYKYGM A VWGQGTITVVS (配列番号 194)	SFGMH (配列番号 160)	VISFDGSIKYSV DSVKG (配列番号 169)	DRLNYYDSSGY HYKYGM A V (配列番号 180)
52B, 54B, 55B	HV-106	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASG FTFSFGMH W VRQAPGKELEWVAVIS FDGSIKYSVDSVKGRFTISRDN S KNT LFLQ Q NSLRAEDTAVYYCARDRLNYY	SFGMH (配列番号 160)	VISFDGSIKYSV DSVKG (配列番号 169)	DRLNYYDSSGY HYKYGM A V (配列番号 180)

10

20

30

40

【表 3 B - 0 0 2】

抗体 ID.	VH グループ	VH アミノ酸配列	CDRH1	CDRH2	CDRH3
		DSSGYHYKYYGMAVWGQTTTVSS (配列番号 195)		169)	180)
53A, 53C, 56A, 56C	HV-107	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASG FTFSSFGMHWRQAPGKLEWVAVIS FDGSIKYSVDSVKGRFTISRDNKNT LFLQMNSLRAEDTAVYYCARDRLNY ESSGYHYKYYGMAVWGQTTTVSS (配列番号 196)	SFGMH (配列番号 160)	VISFDGSIKYSV DSVKG (配列番号 169)	DRLNYESSGY HYKYYGMAV (配列番号 181)
53B, 56B	HV-108	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASG FTFSSFGMHWRQAPGKELEWVAIS FDGSIKYSVDSVKGRFTISRDNKNT LFLQMNSLRAEDTAVYYCARDRLNY ESSGYHYKYYGMAVWGQTTTVSS (配列番号 197)	SFGMH (配列番号 160)	VISFDGSIKYSV DSVKG (配列番号 169)	DRLNYESSGY HYKYYGMAV (配列番号 181)
57A, 57C, 57D	HV-109	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASG FTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVAIW YDGSNKYYADSVKGRFTISRDKSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGGIAA AGLYYYYGMDVWGQTTTVSS (配 列番号 198)	SYGMH (配列番号 161)	VIWYDGSNKYYA DSVKG (配列番号 170)	AGGIAAAGLYYY YGMDV (配列番号 182)
57B	HV-110	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASG FTFSSYGMHWVRQAPGKELEWVAIW YDGSNKYYADSVKGRFTISRDKSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGGIAA AGLYYYYGMDVWGQTTTVSS (配 列番号 199)	SYGMH (配列番号 161)	VIWYDGSNKYYA DSVKG (配列番号 170)	AGGIAAAGLYYY YGMDV (配列番号 182)
58A, 58C	HV-111	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASG FTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVAIW YDGSNKYYAESVKGRFTISRDKSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGGIAA AGLYYYYGMDVWGQTTTVSS (配 列番号 200)	SYGMH (配列番号 161)	VIWYDGSNKYYA ESVKG (配列番号 171)	AGGIAAAGLYYY YGMDV (配列番号 182)
58B	HV-112	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASG FTFSSYGMHWVRQAPGKELEWVAIW YDGSNKYYAESVKGRFTISRDKSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGGIAA AGLYYYYGMDVWGQTTTVSS (配	SYGMH (配列番号 161)	VIWYDGSNKYYA ESVKG (配列番号 171)	AGGIAAAGLYYY YGMDV (配列番号 182)

10

20

30

40

【表 3 B - 0 0 3】

抗体 ID.	VH グループ	VH アミノ酸配列	CDRH1	CDRH2	CDRH3
		列番号 201)			
60	HV-113	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSNAWMSWVRQAPGKLEWVGRIK STTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSK NTLYLQ Q NSLKTEDAVYYCTTDRTG YSISWSSYYYYGMDVWGQGTITVVS S (配列番号 202)	NAWMS (配列番号 159)	RIKSTTDGGTTD YAAPVKG (配列番号 172)	DRTGYSISWSSY YYYYGMDV (配列番号 179)
61	HV-114	EVQLLES Q GGGLVQPGESLRLSCAASG FTFSSYAMSWVRQAPGKLEWVSATS GSGGRTYYADSVKGRFTISRDN Q SKNT LYLQ Q NSLRAEDTAVYYCAKDQREVG PYSSGWYDYYGMDVWGQGTITVSS (配列番号 203)	SYAMS (配列番号 162)	AISGSGGRTYYA DSVKG (配列番号 173)	DQREVGPYSSGW YDYYGMDV (配列番号 183)
62	HV-115	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASG YTFTGYMH W VRQAPGQGLEWMGWIN PNSGGTNYAQKFQGRVTMT R DTISIST AYMELSRLRSDDTAVYFCARDQMSII MLRGVFPPYYGMDVWGQGTITVSS (配列番号 204)	GYMH (配列番号 163)	WINPNSGGTNYA QKFQG (配列番号 174)	DQMSIIMLRGVF PPYYGMDV (配列番号 184)
63, 65, 68	HV-116	QVQLVESGGGVVQPG R SLRLSCAASG FTFSSYGMH W VRQAPGKLEWVAVIS YDGSHE S YADSVKGRFTISRDISKNT LYLQ Q NSLRAEDTAVYFCARERKRV MSTLYYFYGMDVWGQGTITVSS (配列番号 205)	SYGMH (配列番号 161)	VISYDGSHE S YA DSVKG (配列番号 175)	ERKRVMTSTLYY YFYGMDV (配列番号 185)
64	HV-117	EVQLVESGGGLVQPG R SLRLSCTASG FTFGDYAMSWFRQAPGKLEWIGFIR SRAYGGTPEYAA S VKGRFTISRDDSK TIAYLQ Q NSLKTEDAVYFCARGRI AARWDYWGQGTITVSS (配列番号 206)	DYAMS (配列番号 164)	FIRSRAYGGTPE YAASVKG (配列番号 176)	GRGIAARWDY (配列番号 186)
67	HV-118	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASG YTFTDYMY W VRQAPGQGLEWMGWIS PNSGGTNYAQKFQGRVTMT R DTISIST AYMELSRLRSDDTAVYYCVRGGYSGY AGLYSHYYGMDVWGQGTITVSS (配列番号 207)	DYYMY (配列番号 165)	WISPNSGGTNYA QKFQG (配列番号 177)	GGYSGYAGLYSH YYGMDV (配列番号 187)

10

20

30

40

【表 3 B - 0 0 4】

抗体 ID.	VH グループ	VH アミノ酸配列	CDRH1	CDRH2	CDRH3
69	HV-119	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASG YTFSTYSMNWVRQAPGKLEWSSIS SSSSYRYADSVKGRFTISRDNKNS LYLQMSSLRAEDTAVYYCAREGVSGS SPYSISWYDYYYGMDVWGQGTITVTS S (配列番号 208)	TYSMN (配列番号 166)	SISSSSSYRYA DSVKG (配列番号 178)	EGVSGSSPYSIS WYDYYYGMDV (配列番号 188)
70	HV-120	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASG FTFGNAWMSWVRQAPGKLEWVGRIK SKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSK NTLYLQMSLKTEDTAVYYCTDRTG YSISWSSYYYYGMDVWGQGTITVTS S (配列番号 209)	NAWMS (配列番号 159)	RIKSKTDGGTTD YAAPVKG (配列番号 167)	DRTGYSISWSSY YYYYGMDV (配列番号 179)
71	HV-121	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASG FTFSSFGMHWRQAPGKLEWVAVIS FDGSIKYSVDSVKGRFTISRDNKNT LFLQMSLRAEDTAVYYCARDRLNY DSSGYHYKYYGLAVWGQGTITVTS (配列番号 210)	SFGMH (配列番号 160)	VISFDGSIKYSV DSVKG (配列番号 169)	DRLNYDSSGY HYKYYGLAV (配列番号 189)

【 0 0 7 8】

二重特異性抗原結合タンパク質の抗 C G R P 受容体結合ドメインは、表 3 A (軽鎖 C D R、すなわち、C D R L) 及び表 3 B (重鎖 C D R、すなわち、C D R H) に示す C D R のうちの 1 つ以上を含み得る。例えば、ある特定の実施形態において、抗 C G R P 受容体結合ドメインは、(i) 配列番号 1 0 9 ~ 1 1 9 から選択される C D R L 1、(i i) 配列番号 1 4、1 7、1 8、1 2 0 ~ 1 2 6 から選択される C D R L 2、ならびに (i i i) 配列番号 1 2 7 ~ 1 3 5 から選択される C D R L 3、ならびに (i v) (i)、(i i) 及び (i i i) の C D R L であって、1 つ以上、例えば、1、2、3、4 つ以上のアミノ酸置換 (例えば、保存的アミノ酸置換)、5、4、3、2 または 1 つ以下のアミノ酸の欠失または挿入を含有する C D R L から選択される 1 つ以上の軽鎖 C D R を含む。これらの実施形態及び他の実施形態において、抗 C G R P 受容体結合ドメインは、(i) 配列番号 1 5 9 ~ 1 6 6 から選択される C D R H 1、(i i) 配列番号 1 6 7 ~ 1 7 8 から選択される C D R H 2、ならびに (i i i) 配列番号 1 7 9 ~ 1 8 9 から選択される C D R H 3、ならびに (i v) (i)、(i i) 及び (i i i) の C D R H であって、1 つ以上、例えば、1、2、3、4 つ以上のアミノ酸置換 (例えば、保存的アミノ酸置換)、5、4、3、2 または 1 つ以下のアミノ酸の欠失または挿入を含有する C D R H から選択される 1 つ以上の重鎖 C D R を含む。

【 0 0 7 9】

ある特定の実施形態において、抗 C G R P 受容体結合ドメインは、表 3 A 及び 3 B に列挙する C D R の 1、2、3、4、5、または 6 つのパリアント型を含み得、その各々は、表 3 A 及び 3 B に列挙する C D R 配列と少なくとも 8 0 %、8 5 %、9 0 % または 9 5 % の配列同一性を有する。いくつかの実施形態において、抗 C G R P 受容体結合ドメインは、表 3 A 及び 3 B に列挙する C D R のうちの 1、2、3、4、5 または 6 つを含み、その各々は、これらの表に列挙する C D R とアミノ酸が 1、2、3、4 または 5 つ以下異なる。

10

20

30

40

50

【 0 0 8 0 】

特定の実施形態において、本発明の二重特異性抗原結合タンパク質の抗 C G R P 受容体結合ドメインは、C D R L 1、C D R L 2 及び C D R L 3 を含む軽鎖可変領域を含み、ここで、(a) C D R L 1、C D R L 2 及び C D R L 3 は、それぞれ配列番号 1 0 9、1 2 0 及び 1 2 7 の配列を有するか、(b) C D R L 1、C D R L 2 及び C D R L 3 は、それぞれ配列番号 1 1 0、1 2 1 及び 1 2 8 の配列を有するか、(c) C D R L 1、C D R L 2 及び C D R L 3 は、それぞれ配列番号 1 1 1、1 7 及び 1 2 9 の配列を有するか、(d) C D R L 1、C D R L 2 及び C D R L 3 は、それぞれ配列番号 1 0 9、1 2 2 及び 1 2 7 の配列を有するか、(e) C D R L 1、C D R L 2 及び C D R L 3 は、それぞれ配列番号 1 1 2、1 4 及び 1 3 0 の配列を有するか、(f) C D R L 1、C D R L 2 及び C D R L 3 は、それぞれ配列番号 1 1 3、1 2 3 及び 1 3 1 の配列を有するか、(g) C D R L 1、C D R L 2 及び C D R L 3 は、それぞれ配列番号 1 1 4、1 2 4 及び 1 3 2 の配列を有するか、(h) C D R L 1、C D R L 2 及び C D R L 3 は、それぞれ配列番号 1 1 5、1 8 及び 1 3 3 の配列を有するか、(i) C D R L 1、C D R L 2 及び C D R L 3 は、それぞれ配列番号 1 1 6、1 2 4 及び 1 3 2 の配列を有するか、(j) C D R L 1、C D R L 2 及び C D R L 3 は、それぞれ配列番号 1 1 7、1 2 5 及び 1 3 4 の配列を有するか、(k) C D R L 1、C D R L 2 及び C D R L 3 は、それぞれ配列番号 1 1 8、1 2 4 及び 1 3 2 の配列を有するか、または (l) C D R L 1、C D R L 2 及び C D R L 3 は、それぞれ配列番号 1 1 9、1 2 6 及び 1 3 5 の配列を有する。

10

【 0 0 8 1 】

他の特定の実施形態において、本発明の二重特異性抗原結合タンパク質の抗 C G R P 受容体結合ドメインは、C D R H 1、C D R H 2 及び C D R H 3 を含む重鎖可変領域を含み、ここで、(a) C D R H 1、C D R H 2 及び C D R H 3 は、それぞれ配列番号 1 5 9、1 6 7 及び 1 7 9 の配列を有するか、(b) C D R H 1、C D R H 2 及び C D R H 3 は、それぞれ配列番号 1 5 9、1 6 8 及び 1 7 9 の配列を有するか、(c) C D R H 1、C D R H 2 及び C D R H 3 は、それぞれ配列番号 1 6 0、1 6 9 及び 1 8 0 の配列を有するか、(d) C D R H 1、C D R H 2 及び C D R H 3 は、それぞれ配列番号 1 6 0、1 6 9 及び 1 8 1 の配列を有するか、(e) C D R H 1、C D R H 2 及び C D R H 3 は、それぞれ配列番号 1 6 1、1 7 0 及び 1 8 2 の配列を有するか、(f) C D R H 1、C D R H 2 及び C D R H 3 は、それぞれ配列番号 1 6 1、1 7 1 及び 1 8 2 の配列を有するか、(g) C D R H 1、C D R H 2 及び C D R H 3 は、それぞれ配列番号 1 5 9、1 7 2 及び 1 7 9 の配列を有するか、(h) C D R H 1、C D R H 2 及び C D R H 3 は、それぞれ配列番号 1 6 2、1 7 3 及び 1 8 3 の配列を有するか、(i) C D R H 1、C D R H 2 及び C D R H 3 は、それぞれ配列番号 1 6 3、1 7 4 及び 1 8 4 の配列を有するか、(j) C D R H 1、C D R H 2 及び C D R H 3 は、それぞれ配列番号 1 6 1、1 7 5 及び 1 8 5 の配列を有するか、(k) C D R H 1、C D R H 2 及び C D R H 3 は、それぞれ配列番号 1 6 4、1 7 6 及び 1 8 6 の配列を有するか、(l) C D R H 1、C D R H 2 及び C D R H 3 は、それぞれ配列番号 1 6 5、1 7 7 及び 1 8 7 の配列を有するか、(m) C D R H 1、C D R H 2 及び C D R H 3 は、それぞれ配列番号 1 6 6、1 7 8 及び 1 8 8 の配列を有するか、または (n) C D R H 1、C D R H 2 及び C D R H 3 は、それぞれ配列番号 1 6 0、1 6 9 及び 1 8 9 の配列を有する。

20

30

40

【 0 0 8 2 】

ある特定の実施形態において、本発明の二重特異性抗原結合タンパク質の抗 C G R P 受容体結合ドメインは、C D R L 1、C D R L 2 及び C D R L 3 を含む軽鎖可変領域と、C D R H 1、C D R H 2 及び C D R H 3 を含む重鎖可変領域とを含み、ここで、(a) C D R L 1、C D R L 2 及び C D R L 3 が、それぞれ配列番号 1 0 9、1 2 0 及び 1 2 7 の配列を有し、C D R H 1、C D R H 2 及び C D R H 3 が、それぞれ配列番号 1 5 9、1 6 7 及び 1 7 9 の配列を有するか、(b) C D R L 1、C D R L 2 及び C D R L 3 が、それぞれ配列番号 1 0 9、1 2 0 及び 1 2 7 の配列を有し、C D R H 1、C D R H 2 及び C D R H 3 が、それぞれ配列番号 1 5

50

9、168及び179の配列を有するか、

(c)CDRL1、CDRL2及びCDRL3が、それぞれ配列番号110、121及び128の配列を有し、CDRH1、CDRH2及びCDRH3が、それぞれ配列番号160、169及び180の配列を有するか、

(d)CDRL1、CDRL2及びCDRL3が、それぞれ配列番号110、121及び128の配列を有し、CDRH1、CDRH2及びCDRH3が、それぞれ配列番号160、169及び181の配列を有するか、

(e)CDRL1、CDRL2及びCDRL3が、それぞれ配列番号111、17及び129の配列を有し、CDRH1、CDRH2及びCDRH3が、それぞれ配列番号161、170及び182の配列を有するか、

10

(f)CDRL1、CDRL2及びCDRL3が、それぞれ配列番号111、17及び129の配列を有し、CDRH1、CDRH2及びCDRH3が、それぞれ配列番号161、171及び182の配列を有するか、

(g)CDRL1、CDRL2及びCDRL3は、それぞれ配列番号109、122及び127の配列を有し、CDRH1、CDRH2及びCDRH3は、それぞれ配列番号159、172及び179の配列を有するか、

(h)CDRL1、CDRL2及びCDRL3は、それぞれ配列番号112、14及び130の配列を有し、CDRH1、CDRH2及びCDRH3は、それぞれ配列番号162、173及び183の配列を有するか、

(i)CDRL1、CDRL2及びCDRL3は、それぞれ配列番号113、123及び131の配列を有し、CDRH1、CDRH2及びCDRH3は、それぞれ配列番号163、174及び184の配列を有するか、

20

(j)CDRL1、CDRL2及びCDRL3は、それぞれ配列番号114、124及び132の配列を有し、CDRH1、CDRH2及びCDRH3は、それぞれ配列番号161、175及び185の配列を有するか、

(k)CDRL1、CDRL2及びCDRL3は、それぞれ配列番号115、18及び133の配列を有し、CDRH1、CDRH2及びCDRH3は、それぞれ配列番号164、176及び186の配列を有するか、

(l)CDRL1、CDRL2及びCDRL3は、それぞれ配列番号116、124及び132の配列を有し、CDRH1、CDRH2及びCDRH3は、それぞれ配列番号161、175及び185の配列を有するか、

30

(m)CDRL1、CDRL2及びCDRL3は、それぞれ配列番号117、125及び134の配列を有し、CDRH1、CDRH2及びCDRH3は、それぞれ配列番号165、177及び187の配列を有するか、

(n)CDRL1、CDRL2及びCDRL3は、それぞれ配列番号118、124及び132の配列を有し、CDRH1、CDRH2及びCDRH3は、それぞれ配列番号161、175及び185の配列を有するか、

(o)CDRL1、CDRL2及びCDRL3は、それぞれ配列番号119、126及び135の配列を有し、CDRH1、CDRH2及びCDRH3は、それぞれ配列番号166、178及び188の配列を有するか、または

40

(p)CDRL1、CDRL2及びCDRL3は、それぞれ配列番号110、121及び128の配列を有し、CDRH1、CDRH2及びCDRH3は、それぞれ配列番号160、169及び189の配列を有する。

【0083】

いくつかの実施形態において、本発明の二重特異性抗原結合タンパク質の抗CGRP受容体結合ドメインは、CDRL1、CDRL2及びCDRL3を含む軽鎖可変領域と、CDRH1、CDRH2及びCDRH3を含む重鎖可変領域とを含み、ここで、

(a)CDRL1、CDRL2及びCDRL3が、それぞれ配列番号109、120及び127の配列を有し、CDRH1、CDRH2及びCDRH3が、それぞれ配列番号159、167及び179の配列を有するか、

50

(b) C D R L 1、C D R L 2 及び C D R L 3 が、それぞれ配列番号 1 0 9、1 2 0 及び 1 2 7 の配列を有し、C D R H 1、C D R H 2 及び C D R H 3 が、それぞれ配列番号 1 5 9、1 6 8 及び 1 7 9 の配列を有するか、

(c) C D R L 1、C D R L 2 及び C D R L 3 が、それぞれ配列番号 1 1 0、1 2 1 及び 1 2 8 の配列を有し、C D R H 1、C D R H 2 及び C D R H 3 が、それぞれ配列番号 1 6 0、1 6 9 及び 1 8 0 の配列を有するか、

(d) C D R L 1、C D R L 2 及び C D R L 3 が、それぞれ配列番号 1 1 0、1 2 1 及び 1 2 8 の配列を有し、C D R H 1、C D R H 2 及び C D R H 3 が、それぞれ配列番号 1 6 0、1 6 9 及び 1 8 1 の配列を有するか、

(e) C D R L 1、C D R L 2 及び C D R L 3 が、それぞれ配列番号 1 1 1、1 7 及び 1 2 9 の配列を有し、C D R H 1、C D R H 2 及び C D R H 3 が、それぞれ配列番号 1 6 1、1 7 0 及び 1 8 2 の配列を有するか、または

(f) C D R L 1、C D R L 2 及び C D R L 3 が、それぞれ配列番号 1 1 1、1 7 及び 1 2 9 の配列を有し、C D R H 1、C D R H 2 及び C D R H 3 が、それぞれ配列番号 1 6 1、1 7 1 及び 1 8 2 の配列を有する。

【 0 0 8 4 】

本発明の抗原結合タンパク質の抗 C G R P 受容体結合ドメインは、表 3 A に示す L V - 1 0 1、L V - 1 0 2、L V - 1 0 3、L V - 1 0 4、L V - 1 0 5、L V - 1 0 6、L V - 1 0 7、L V - 1 0 8、L V - 1 0 9、L V - 1 1 0、L V - 1 1 1、L V - 1 1 2、L V - 1 1 3、L V - 1 1 4、L V - 1 1 5、L V - 1 1 6、L V - 1 1 7、L V - 1 1 8、L V - 1 1 9、L V - 1 2 0、L V - 1 2 1、L V - 1 2 2 及び L V - 1 2 3 からなる群から選択される軽鎖可変領域、及び / または表 3 B に示す H V - 1 0 1、H V - 1 0 2、H V - 1 0 3、H V - 1 0 4、H V - 1 0 5、H V - 1 0 6、H V - 1 0 7、H V - 1 0 8、H V - 1 0 9、H V - 1 1 0、H V - 1 1 1、H V - 1 1 2、H V - 1 1 3、H V - 1 1 4、H V - 1 1 5、H V - 1 1 6、H V - 1 1 7、H V - 1 1 8、H V - 1 1 9、H V - 1 2 0 及び H V - 1 2 1 からなる群から選択される重鎖可変領域、ならびにこれらの軽鎖及び重鎖可変領域の機能性断片、誘導体、変異タンパク質及びバリエーションを含み得る。

【 0 0 8 5 】

表 3 A に列挙する軽鎖可変領域のそれぞれを、表 3 B に示す重鎖可変領域のうちのいずれかと組み合わせて、本発明の二重特異性抗原結合タンパク質への組み込みに適した抗 C G R P 受容体結合ドメインを形成することができる。このような組み合わせの例には、L V - 1 0 1 と H V - 1 0 1、L V - 1 0 2 と H V - 1 0 2、L V - 1 0 3 と H V - 1 0 3、L V - 1 0 4 と H V - 1 0 4、L V - 1 0 5 と H V - 1 0 5、L V - 1 0 6 と H V - 1 0 6、L V - 1 0 5 と H V - 1 0 7、L V - 1 0 6 と H V - 1 0 8、L V - 1 0 7 と H V - 1 0 5、L V - 1 0 8 と H V - 1 0 6、L V - 1 0 9 と H V - 1 0 5、L V - 1 1 0 と H V - 1 0 6、L V - 1 0 7 と H V - 1 0 7、L V - 1 0 8 と H V - 1 0 8、L V - 1 1 1 と H V - 1 0 9、L V - 1 1 2 と H V - 1 1 0、L V - 1 1 1 と H V - 1 1 1、L V - 1 1 2 と H V - 1 1 2、L V - 1 1 3 と H V - 1 0 5、L V - 1 1 4 と H V - 1 1 3、L V - 1 1 5 と H V - 1 1 4、L V - 1 1 6 と H V - 1 1 5、L V - 1 1 7 と H V - 1 1 6、L V - 1 1 8 と H V - 1 1 7、L V - 1 1 9 と H V - 1 1 6、L V - 1 2 0 と H V - 1 0 5、L V - 1 2 1 と H V - 1 1 8、L V - 1 2 2 と H V - 1 1 6、L V - 1 2 3 と H V - 1 1 9、L V - 1 0 1 と H V - 1 2 0 及び L V - 1 0 7 と H V - 1 2 1 が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態において、抗 C G R P 受容体結合ドメインは、(a) L V - 1 0 1 (配列番号 1 3 6) 及び H V - 1 0 1 (配列番号 1 9 0)、(b) L V - 1 0 3 (配列番号 1 3 8) 及び H V - 1 0 3 (配列番号 1 9 2)、(c) L V - 1 0 5 (配列番号 1 4 0) 及び H V - 1 0 5 (配列番号 1 9 4)、(d) L V - 1 0 5 (配列番号 1 4 0) 及び H V - 1 0 7 (配列番号 1 9 6)、(e) L V - 1 0 7 (配列番号 1 4 2) 及び H V - 1 0 5 (配列番号 1 9 4)、(f) L V - 1 0 9 (配列番号 1 4 4) 及び H V - 1 0 5 (配列番号 1 9 4)、(g) L V - 1 0 7 (配列番号 1 4 2) 及び H V

- 107 (配列番号196)、(h) LV-111 (配列番号146) 及び HV-109 (配列番号198)、または(i) LV-111 (配列番号146) 及び HV-111 (配列番号200) を含む。

【0086】

いくつかの実施形態において、抗 CGRP 受容体結合ドメインは、表3A中の軽鎖可変領域、すなわち、LV-101、LV-102、LV-103、LV-104、LV-105、LV-106、LV-107、LV-108、LV-109、LV-110、LV-111、LV-112、LV-113、LV-114、LV-115、LV-116、LV-117、LV-118、LV-119、LV-120、LV-121、LV-122 及び LV-123 から選択される VL の配列とアミノ酸残基が1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14または15個のみ異なる連続アミノ酸の配列を含む、軽鎖可変領域を含み、ここで、かかる配列それぞれの相違は、独立して、1つのアミノ酸の欠失、挿入または置換のいずれかであり、この欠失、挿入及び/または置換により、前述の可変ドメイン配列に対して15個以下のアミノ酸変化がもたらされる。いくつかの抗 CGRP 結合ドメイン中の軽鎖可変領域は、配列番号136~158のアミノ酸配列(すなわち、表3A中の軽鎖可変領域)と少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%または少なくとも99%の配列同一性を有するアミノ酸の配列を含む。

【0087】

これらの実施形態及び他の実施形態において、抗 CGRP 受容体結合ドメインは、表3B中の重鎖可変領域、すなわち、HV-101、HV-102、HV-103、HV-104、HV-105、HV-106、HV-107、HV-108、HV-109、HV-110、HV-111、HV-112、HV-113、HV-114、HV-115、HV-116、HV-117、HV-118、HV-119、HV-120 及び HV-121 から選択される VH の配列とアミノ酸残基が1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14または15個のみ異なる連続アミノ酸の配列を含む、重鎖可変領域を含み、ここで、かかる配列それぞれの相違は、独立して、1つのアミノ酸の欠失、挿入または置換のいずれかであり、この欠失、挿入及び/または置換により、前述の可変ドメイン配列に対して15個以下のアミノ酸変化がもたらされる。いくつかの抗 CGRP 受容体結合ドメイン中の重鎖可変領域は、配列番号190~210のアミノ酸配列(すなわち、表3B中の重鎖可変領域)と少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%または少なくとも99%の配列同一性を有するアミノ酸の配列を含む。

【0088】

ある特定の実施形態において、本発明の二重特異性抗原結合タンパク質は、抗体である。本明細書で使用する時、「抗体」という用語は、2つの軽鎖ポリペプチド(それぞれ約25kDa)と、2つの重鎖ポリペプチド(それぞれ約50~70kDa)とを含む、四量体免疫グロブリンタンパク質を指す。「軽鎖」または「免疫グロブリン軽鎖」という用語は、アミノ末端からカルボキシル末端に向かって、1つの免疫グロブリン軽鎖可変領域(VL)と、1つの免疫グロブリン軽鎖定常ドメイン(CL)とを含む、ポリペプチドを指す。免疫グロブリン軽鎖定常ドメイン(CL)は、カッパ() またはラムダ() であり得る。「重鎖」または「免疫グロブリン重鎖」という用語は、アミノ末端からカルボキシル末端に向かって、1つの免疫グロブリン重鎖可変領域(VH)、1つの免疫グロブリン重鎖定常ドメイン1(CH1)、免疫グロブリンヒンジ領域、免疫グロブリン重鎖定常ドメイン2(CH2)、免疫グロブリン重鎖定常ドメイン3(CH3)、及び任意に免疫グロブリン重鎖定常ドメイン4(CH4)を含む、ポリペプチドを指す。重鎖は、ミュー(μ)、デルタ()、ガンマ()、アルファ() 及びイプシロン() に分類され、それぞれ IgM、IgD、IgG、IgA 及び IgE の抗体のアイソタイプを定義する。IgGクラス及びIgAクラスの抗体は、サブクラス、すなわち、それぞれ IgG1、IgG2、IgG3 及び IgG4 ならびに IgA1 及び IgA2 に更に分けられる。

I g G、I g A 及び I g D 抗体の重鎖は、3つのドメイン（C H 1、C H 2 及び C H 3）を有するのに対し、I g M 及び I g E 抗体の重鎖は、4つのドメイン（C H 1、C H 2、C H 3 及び C H 4）を有する。免疫グロブリン重鎖定常ドメインは、任意の免疫グロブリンアイソタイプ（サブタイプを含む）に由来し得る。抗体の各鎖は、C L ドメインと C H 1 ドメインの間（すなわち、軽鎖と重鎖との間）及び抗体重鎖のヒンジ領域の間のポリペプチド間ジスルフィド結合を介して互いに連結される。

【 0 0 8 9 】

特定の実施形態において、本発明の二重特異性抗原結合タンパク質は、ヘテロ二量体抗体（本明細書中、「ヘテロ免疫グロブリン」または「ヘテロ I g」と区別なく用いられる）であり、2つの異なる軽鎖と、2つの異なる重鎖とを含む抗体を指す。例えば、いくつかの実施形態において、ヘテロ二量体抗体は、抗 P A C 1 受容体抗体に由来する軽鎖及び重鎖と、抗 C G R P 受容体抗体に由来する軽鎖及び重鎖とを含む。図 1 を参照されたい。

【 0 0 9 0 】

ヘテロ二量体抗体は、任意の免疫グロブリン定常領域を含み得る。本明細書で使用する「定常領域」という用語は、抗体の可変領域以外の全てのドメインを指す。定常領域は、抗原の結合に直接関与しないが、種々のエフェクター機能を呈する。上述したとおり、抗体は、その重鎖の定常領域のアミノ酸配列に応じて、特定のアイソタイプ（I g A、I g D、I g E、I g G 及び I g M）及びサブタイプ（I g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4、I g A 1 I g A 2）に分けられる。軽鎖定常領域は、例えば、型または型軽鎖定常領域、例えば、ヒト型または型軽鎖定常領域であり得、全部で5つの抗体アイソタイプが存在する。ヒト免疫グロブリン軽鎖定常領域の配列の例を以下の表に示す。

【表 4】

表 4. 例示的なヒト免疫グロブリン軽鎖定常領域

名称	配列番号	C L ドメインのアミノ酸配列
CL-1	353	GQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSHRSYSQVTHEGSTVEKTVAPTECS
CL-2	354	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSHRSYSQVTHEGSTVEKTVAPTECS
CL-3	355	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSHKSYSQVTHEGSTVEKTVAPTECS
CL-7	356	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLVDFYPGAVTVAWKADGSPVKGVETTKPSKQSNKYAASSYL SLTPEQWKSHRSYSQVTHEGSTVEKTVAPAECS

【 0 0 9 1 】

ヘテロ二量体抗体の重鎖定常領域は、例えば、型、型、型、型または μ 型重鎖定常領域、例えば、ヒト型、型、型、型または μ 型重鎖定常領域であり得る。いくつかの実施形態において、ヘテロ二量体抗体は、I g G 1、I g G 2、I g G 3 または I g G 4 免疫グロブリンに由来する重鎖定常領域を含む。一実施形態において、ヘテロ二量体抗体は、ヒト I g G 1 免疫グロブリンに由来する重鎖定常領域を含む。別の実施形態において、ヘテロ二量体抗体は、ヒト I g G 2 免疫グロブリンに由来する重鎖定常領域を含む。ヒト I g G 1 及び I g G 2 重鎖定常領域の配列の例を表 5 に示す。

【表 5】

表5. 例示的なヒト免疫グロブリン重鎖定常領域

I g アイソタイプ	配列 番号	重鎖定常領域のアミノ酸配列
ヒト IgG1z	357	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKLPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYHTQKSLSLSPGK
ヒト IgG1za	358	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKLPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYHTQKSLSLSPGK
ヒト IgG1f	359	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKLPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYHTQKSLSLSPGK
ヒト IgG1fa	360	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKLPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYHTQKSLSLSPGK
ヒト IgG2	361	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSNFGTQTYTCNVNHNKPSNTKVDKTKVERKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQNFSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYHTQKSLSLSPGK

【0092】

表1A、1B、3A及び3Bに開示する可変領域のそれぞれを、上記の軽鎖及び重鎖定常領域にそれぞれ結合させて、完全抗体軽鎖及び重鎖を形成することができる。更に、このようにして作製された重鎖及び軽鎖ポリペプチドのそれぞれを組み合わせ、完全二重特異性抗体構造、例えば、ヘテロ二量体抗体を形成することができる。本明細書に記載される重鎖及び軽鎖可変領域はまた、上に列挙した例示的な配列とは異なる配列を有する他の定常ドメインに結合させてもよいことを理解されたい。

【0093】

抗PAC1受容体抗体に由来する軽鎖及び重鎖と、抗CGRP受容体抗体に由来する軽鎖及び重鎖との二重特異性ヘテロ二量体抗体への組み立てを容易にするために、各抗体に由来する軽鎖及び／または重鎖を操作して、誤った対合分子の形成を減ずることができる。例えば、ホモ二量体形成よりもヘテロ二量体形成を促進させる1つのアプローチは、いわゆる「ノブ・イントゥ・ホール(knobs-into-holes)」法であり、これは、2つの異なる抗体重鎖のCH3ドメインに接触界面にて変異を導入することを伴う。具体的には、一方の重鎖中の1つ以上の嵩高いアミノ酸を、短い側鎖を有するアミノ酸(例えば、アラニンまたはトレオニン)に置き換えて「ホール」を生成し、一方、他方の重鎖には長い側鎖を有する1つ以上のアミノ酸(例えば、チロシンまたはトリプトファン

）を導入して「ノブ」を生成する。改変重鎖が共発現したとき、ホモ二量体（ホール - ホールまたはノブ - ノブ）と比較して、ヘテロ二量体（ノブ - ホール）がより大きなパーセンテージで形成される。「ノブ・イントゥ・ホール」法は、WO96/027011; Ridgway et al., Protein Eng., Vol. 9: 617-621, 1996; 及び Merchant et al., Nat. Biotechnol., Vol. 16: 677-681, 1998 に詳細に記述されており、これら全ての全体が参照により本明細書に援用される。

【0094】

ホモ二量体形成を排除してヘテロ二量体形成を促進させるための別のアプローチは、静電的ステアリング機構の利用を伴うものである（Gunasekaran et al., J. Biol. Chem., Vol. 285: 19637-19646, 2010 参照。その全体が参照により本明細書に援用される）。このアプローチは、静電引力を生じる反対の電荷を介して2つの異なる重鎖が会合するように、各重鎖のCH3ドメインに荷電性残基を導入するか、またはこれを利用することを伴う。同一の重鎖のホモ二量体化は、その同一の重鎖が同じ電荷を有し、それゆえ、反発するため不利である。これと同じ静電的ステアリング法を使用して、正しい軽鎖 - 重鎖対中に結合界面にて反対の電荷を有する残基を導入することによって、軽鎖と同種でない重鎖との誤った対合を防ぐことができる。ヘテロ二量体及び正しい軽鎖 / 重鎖対合を促進するための静電的ステアリング法及び好適な電荷対変異については、WO2009089004 及び WO2014081955 に記載されており、この両文献の全体が参照により本明細書に援用される。

【0095】

本発明の二重特異性抗原結合タンパク質が、ヒトCGRP受容体に特異的に結合する第1の抗体に由来する第1の軽鎖（LC1）及び第1の重鎖（HC1）と、ヒトPAC1受容体に特異的に結合する第2の抗体に由来する第2の軽鎖（LC2）及び第2の重鎖（HC2）とを含むヘテロ二量体抗体である実施形態において、HC1またはHC2は、正に荷電したアミノ酸を負に荷電したアミノ酸に置き換えるための1つ以上のアミノ酸置換を含み得る。例えば、一実施形態において、HC1のCH3ドメインまたはHC2のCH3ドメインは、CH3ドメイン中の対応する位置（複数可）で、野生型ヒトIgGアミノ酸配列中の1つ以上の正に荷電したアミノ酸（例えば、リジン、ヒスチジン及びアルギニン）が、1つ以上の負に荷電したアミノ酸（例えば、アスパラギン酸及びグルタミン酸）に置き換えられるような形で、野生型IgGアミノ酸配列と異なるアミノ酸配列を含む。これらの実施形態及び他の実施形態において、370、392 及び 409（EU番号付けシステム）から選択される1つ以上の位置のアミノ酸（例えば、リジン）が、負に荷電したアミノ酸（例えば、アスパラギン酸及びグルタミン酸）に置換される。特に指示がない限り、本明細書及び特許請求の範囲を通して、免疫グロブリン重鎖または軽鎖中の残基の番号付けは、Kabata et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991) に記載のKabata - EU番号付けに従う。アミノ酸配列中のアミノ酸置換は、本明細書にて、特定の位置のアミノ酸残基に関する1文字略号の後に、対象とする元の配列を基準としたアミノ酸位置の数値と、次いで置換アミノ酸残基に関する1文字略号を続けることで典型的に示される。例えば、「T30D」は、対象とする元の配列を基準として、アミノ酸位置30でのトレオニン残基のアスパラギン酸残基による置換を示す。別の例として、「S218G」は、対象とする元のアミノ酸配列を基準として、アミノ酸位置218でのセリン残基のグリシン残基による置換を示す。

【0096】

ある特定の実施形態において、ヘテロ二量体抗体のHC1またはHC2は、負に荷電したアミノ酸を正に荷電したアミノ酸に置き換えるための1つ以上のアミノ酸置換を含み得る。例えば、一実施形態において、HC1のCH3ドメインまたはHC2のCH3ドメイ

ンは、C H 3 ドメイン中の対応する位置（複数可）で、野生型ヒト I g G アミノ酸配列中の 1 つ以上の負に荷電したアミノ酸が 1 つ以上の正に荷電したアミノ酸に置き換えられるような形で、野生型 I g G アミノ酸配列と異なるアミノ酸配列を含む。これらの実施形態及び他の実施形態において、3 5 6、3 5 7 及び 3 9 9（E U 番号付けシステム）から選択される C H 3 ドメインの 1 つ以上の位置のアミノ酸（例えば、アスパラギン酸またはグルタミン酸）が、正に荷電したアミノ酸（例えば、リジン、ヒスチジン及びアルギニン）に置換される。

【 0 0 9 7 】

特定の実施形態において、ヘテロ二量体抗体は、位置 3 9 2 及び 4 0 9 に負に荷電したアミノ酸（例えば、K 3 9 2 D 及び K 4 0 9 D 置換）を含む第 1 の重鎖と、位置 3 5 6 及び 3 9 9 に正に荷電したアミノ酸（例えば、E 3 5 6 K 及び D 3 9 9 K 置換）を含む第 2 の重鎖とを含む。他の特定の実施形態において、ヘテロ二量体抗体は、位置 3 9 2、4 0 9 及び 3 7 0 に負に荷電したアミノ酸（例えば、K 3 9 2 D、K 4 0 9 D、及び K 3 7 0 D 置換）を含む第 1 の重鎖と、位置 3 5 6、3 9 9 及び 3 5 7 に正に荷電したアミノ酸（例えば、E 3 5 6 K、D 3 9 9 K 及び E 3 5 7 K 置換）を含む第 2 の重鎖とを含む。関連する実施形態において、第 1 の重鎖は、抗 C G R P 受容体抗体に由来し、第 2 の重鎖は、抗 P A C 1 受容体抗体に由来する。他の関連する実施形態において、第 1 の重鎖は、抗 P A C 1 受容体抗体に由来し、第 2 の重鎖は、抗 C G R P 受容体抗体に由来する。

【 0 0 9 8 】

特定の重鎖とその同種の軽鎖との会合を助長するために、重鎖及び軽鎖の両方に相補的アミノ酸置換が含まれ得る。本明細書で使用する時、「相補的アミノ酸置換」とは、他方の鎖中の負に荷電したアミノ酸置換と対合する、一方の鎖中の正に荷電したアミノ酸への置換を指す。例えば、いくつかの実施形態において、重鎖は、荷電アミノ酸を導入するための少なくとも 1 つのアミノ酸置換を含み、対応する軽鎖は、荷電アミノ酸を導入するための少なくとも 1 つのアミノ酸置換を含み、ここで、重鎖に導入された荷電アミノ酸は、軽鎖に導入されたアミノ酸と反対の電荷を有する。ある特定の実施形態において、L C 1 / H C 1 の結合界面には、1 つ以上の正に荷電した残基（例えば、リジン、ヒスチジンまたはアルギニン）が第 1 の軽鎖（L C 1）中に導入され得、1 つ以上の負に荷電した残基（例えば、アスパラギン酸またはグルタミン酸）が対になる重鎖（H C 1）中に導入され得、一方、L C 2 / H C 2 の結合界面には、1 つ以上の負に荷電した残基（例えば、アスパラギン酸またはグルタミン酸）が第 2 の軽鎖（L C 2）中に導入され得、1 つ以上の正に荷電した残基（例えば、リジン、ヒスチジンまたはアルギニン）が対になる重鎖（H C 2）中に導入され得る。静電相互作用により、界面では反対の電荷を持つ残基（極性）が引き付けられるので、L C 1 は H C 1 と対合し、L C 2 は H C 2 と対合するように導かれる。界面（例えば、L C 1 / H C 2 及び L C 2 / H C 1）にて同じ電荷を持つ残基（極性）を有する重鎖 / 軽鎖対は反発し、それにより、望ましくない H C / L C 対合が抑制される。

【 0 0 9 9 】

これらの実施形態及び他の実施形態において、重鎖の C H 1 ドメインまたは軽鎖の C L ドメインは、野生型 I g G アミノ酸配列中の 1 つ以上の正に荷電したアミノ酸が 1 つ以上の負に荷電したアミノ酸に置き換えられるような形で、野生型 I g G アミノ酸配列とは異なるアミノ酸配列を含む。あるいは、重鎖の C H 1 ドメインまたは軽鎖の C L ドメインは、野生型 I g G アミノ酸配列中の 1 つ以上の負に荷電したアミノ酸が 1 つ以上の正に荷電したアミノ酸に置き換えられるような形で、野生型 I g G アミノ酸配列とは異なるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態において、ヘテロ二量体抗体の第 1 及び / または第 2 の重鎖の C H 1 ドメイン中の F 1 2 6、P 1 2 7、L 1 2 8、A 1 4 1、L 1 4 5、K 1 4 7、D 1 4 8、H 1 6 8、F 1 7 0、P 1 7 1、V 1 7 3、Q 1 7 5、S 1 7 6、S 1 8 3、V 1 8 5 及び K 2 1 3 から選択される E U 位置の 1 つ以上のアミノ酸が荷電アミノ酸に置き換えられる。ある特定の実施形態において、負または正に荷電したアミノ酸での置換に好ましい残基は、S 1 8 3（E U 番号付けシステム）である。いくつかの実施形態

において、S 1 8 3 は、正に荷電したアミノ酸で置換される。代替的な実施形態において、S 1 8 3 は、負に荷電したアミノ酸で置換される。例えば、一実施形態において、第 1 の重鎖の S 1 8 3 が負に荷電したアミノ酸（例えば、S 1 8 3 E）で置換され、第 2 の重鎖の S 1 8 3 が正に荷電したアミノ酸（例えば、S 1 8 3 K）で置換される。

【0100】

軽鎖が 軽鎖である実施形態において、ヘテロ二量体抗体の第 1 及び/または第 2 の軽鎖の C L ドメイン中の F 1 1 6、F 1 1 8、S 1 2 1、D 1 2 2、E 1 2 3、Q 1 2 4、S 1 3 1、V 1 3 3、L 1 3 5、N 1 3 7、N 1 3 8、Q 1 6 0、S 1 6 2、T 1 6 4、S 1 7 4 及び S 1 7 6 から選択される位置（ 軽鎖の E U 及び K a b a t 番号付け）の 1 つ以上のアミノ酸が荷電アミノ酸に置き換えられる。軽鎖が 軽鎖である実施形態において、ヘテロ二量体抗体の第 1 及び/または第 2 の軽鎖の C L ドメイン中の T 1 1 6、F 1 1 8、S 1 2 1、E 1 2 3、E 1 2 4、K 1 2 9、T 1 3 1、V 1 3 3、L 1 3 5、S 1 3 7、E 1 6 0、T 1 6 2、S 1 6 5、Q 1 6 7、A 1 7 4、S 1 7 6 及び Y 1 7 8 から選択される位置（ 鎖の K a b a t 番号付け）の 1 つ以上のアミノ酸が荷電アミノ酸に置き換えられる。いくつかの実施形態において、負または正に荷電したアミノ酸での置換に好ましい残基は、 軽鎖または 軽鎖のいずれかの C L ドメインの S 1 7 6（E U 及び K a b a t 番号付けシステム）である。ある特定の実施形態において、C L ドメインの S 1 7 6 は、正に荷電したアミノ酸に置き換えられる。代替的な実施形態において、C L ドメインの S 1 7 6 は、負に荷電したアミノ酸に置き換えられる。一実施形態において、第 1 の軽鎖の S 1 7 6 が正に荷電したアミノ酸（例えば、S 1 7 6 K）で置換され、第 2 の軽鎖の S 1 7 6 が負に荷電したアミノ酸（例えば、S 1 7 6 E）で置換される。

【0101】

C H 1 及び C L ドメイン中の相補的アミノ酸置換に加えて、またはその代替として、ヘテロ二量体抗体の軽鎖及び重鎖の可変領域は、荷電アミノ酸を導入するために、1 つ以上の相補的アミノ酸置換を含み得る。例えば、いくつかの実施形態において、ヘテロ二量体抗体の重鎖の V H 領域または軽鎖の V L 領域は、野生型 I g G アミノ酸配列中の 1 つ以上の正に荷電したアミノ酸が 1 つ以上の負に荷電したアミノ酸に置き換えられるような形で、野生型 I g G アミノ酸配列とは異なるアミノ酸配列を含む。あるいは、重鎖の V H 領域または軽鎖の V L 領域は、野生型 I g G アミノ酸配列中の 1 つ以上の負に荷電したアミノ酸が 1 つ以上の正に荷電したアミノ酸に置き換えられるような形で、野生型 I g G アミノ酸配列とは異なるアミノ酸配列を含む。

【0102】

V H 領域中の V 領域の界面残基（すなわち、V H 領域と V L 領域の組み立てを媒介するアミノ酸残基）には、K a b a t 位置 1、3、3 5、3 7、3 9、4 3、4 4、4 5、4 6、4 7、5 0、5 9、8 9、9 1 及び 9 3 が挙げられる。V H 領域中のこれらの界面残基のうちの 1 つ以上を荷電（正または負に荷電した）アミノ酸で置換することができる。ある特定の実施形態において、第 1 及び/または第 2 の重鎖の V H 領域中の K a b a t 位置 3 9 のアミノ酸が正に荷電したアミノ酸、例えば、リジンに置換される。代替的な実施形態において、第 1 及び/または第 2 の重鎖の V H 領域中の K a b a t 位置 3 9 のアミノ酸が負に荷電したアミノ酸、例えば、グルタミン酸に置換される。いくつかの実施形態において、第 1 の重鎖の V H 領域中の K a b a t 位置 3 9 のアミノ酸が負に荷電したアミノ酸（例えば、G 3 9 E）に置換され、第 2 の重鎖の V H 領域中の K a b a t 位置 3 9 のアミノ酸が正に荷電したアミノ酸（例えば、G 3 9 K）に置換される。いくつかの実施形態において、第 1 及び/または第 2 の重鎖の V H 領域中の K a b a t 位置 4 4 のアミノ酸が正に荷電したアミノ酸、例えば、リジンに置換される。代替的な実施形態において、第 1 及び/または第 2 の重鎖の V H 領域中の K a b a t 位置 4 4 のアミノ酸が負に荷電したアミノ酸、例えば、グルタミン酸に置換される。ある特定の実施形態において、第 1 の重鎖の V H 領域中の K a b a t 位置 4 4 のアミノ酸が負に荷電したアミノ酸（例えば、G 4 4 E）に置換され、第 2 の重鎖の V H 領域中の K a b a t 位置 4 4 のアミノ酸が正に荷電したアミノ酸（例えば、G 4 4 K）に置換される。

【0103】

V L領域中のV領域の界面残基（すなわち、V H領域とV L領域の組み立てを媒介するアミノ酸残基）には、K a b a t位置32、34、35、36、38、41、42、43、44、45、46、48、49、50、51、53、54、55、56、57、58、85、87、89、90、91及び100が挙げられる。V L領域中の1つ以上の界面残基は、荷電アミノ酸、好ましくは、同種の重鎖のV H領域に導入される電荷と反対の電荷を有するアミノ酸で置換することができる。いくつかの実施形態において、第1及び/または第2の軽鎖のV L領域中のK a b a t位置100のアミノ酸が正に荷電したアミノ酸、例えば、リジンに置換される。代替的な実施形態において、第1及び/または第2の軽鎖のV L領域中のK a b a t位置100のアミノ酸が負に荷電したアミノ酸、例えば、グルタミン酸に置換される。ある特定の実施形態において、第1の軽鎖のV L領域中のK a b a t位置100のアミノ酸が正に荷電したアミノ酸（例えば、G100K）に置換され、第2の軽鎖のV L領域中のK a b a t位置100のアミノ酸が負に荷電したアミノ酸（例えば、G100E）に置換される。

10

【0104】

ある特定の実施形態において、本発明のヘテロ二量体抗体は、第1の重鎖及び第2の重鎖と、第1の軽鎖及び第2の軽鎖とを含み、第1の重鎖は、位置44（K a b a t）、183（E U）、392（E U）及び409（E U）にアミノ酸置換を含み、第2の重鎖は、位置44（K a b a t）、183（E U）、356（E U）及び399（E U）にアミノ酸置換を含み、第1の及び第2の軽鎖は、位置100（K a b a t）及び176（E U）にアミノ酸置換を含み、これらのアミノ酸置換は、当該位置に荷電アミノ酸を導入するものである。関連する実施形態において、第1の重鎖の位置44（K a b a t）のグリシンは、グルタミン酸に置換され、第2の重鎖の位置44（K a b a t）のグリシンは、リジンに置換され、第1の軽鎖の位置100（K a b a t）のグリシンは、リジンに置換され、第2の軽鎖の位置100（K a b a t）のグリシンは、グルタミン酸に置換され、第1の軽鎖の位置176（E U）のセリンは、リジンに置換され、第2の軽鎖の位置176（E U）のセリンは、グルタミン酸に置換され、第1の重鎖の位置183（E U）のセリンは、グルタミン酸に置換され、第1の重鎖の位置392（E U）のリジンは、アスパラギン酸に置換され、第1の重鎖の位置409（E U）のリジンは、アスパラギン酸に置換され、第2の重鎖の位置183（E U）のセリンは、リジンに置換され、第2の重鎖の位置356（E U）のグルタミン酸は、リジンに置換され、及び/または第2の重鎖の位置399（E U）のアスパラギン酸は、リジンに置換される。

20

30

【0105】

他の実施形態において、本発明のヘテロ二量体抗体は、第1の重鎖及び第2の重鎖と、第1の軽鎖及び第2の軽鎖とを含み、第1の重鎖は、位置183（E U）、392（E U）及び409（E U）にアミノ酸置換を含み、第2の重鎖は、位置183（E U）、356（E U）及び399（E U）にアミノ酸置換を含み、第1及び第2の軽鎖は、位置176（E U）にアミノ酸置換を含み、これらのアミノ酸置換は、当該位置に荷電アミノ酸を導入するものである。関連する実施形態において、第1の軽鎖の位置176（E U）のセリンは、リジンに置換され、第2の軽鎖の位置176（E U）のセリンは、グルタミン酸に置換され、第1の重鎖の位置183（E U）のセリンは、グルタミン酸に置換され、第1の重鎖の位置392（E U）のリジンは、アスパラギン酸に置換され、第1の重鎖の位置409（E U）のリジンは、アスパラギン酸に置換され、第2の重鎖の位置183（E U）のセリンは、リジンに置換され、第2の重鎖の位置356（E U）のグルタミン酸は、リジンに置換され、及び/または第2の重鎖の位置399（E U）のアスパラギン酸は、リジンに置換される。

40

【0106】

更に他の実施形態において、本発明のヘテロ二量体抗体は、第1の重鎖及び第2の重鎖と、第1の軽鎖及び第2の軽鎖とを含み、第1の重鎖は、位置183（E U）、392（E U）、409（E U）及び370（E U）にアミノ酸置換を含み、第2の重鎖は、位置

50

183 (EU)、356 (EU)、399 (EU) 及び 357 (EU) にアミノ酸置換を含み、第1及び第2の軽鎖は、位置176 (EU) にアミノ酸置換を含み、これらのアミノ酸置換は、当該位置に荷電アミノ酸を導入するものである。関連する実施形態において、第1の軽鎖の位置176 (EU) のセリンは、リジンに置換され、第2の軽鎖の位置176 (EU) のセリンは、グルタミン酸に置換され、第1の重鎖の位置183 (EU) のセリンは、グルタミン酸に置換され、第1の重鎖の位置392 (EU) のリジンは、アスパラギン酸に置換され、第1の重鎖の位置409 (EU) のリジンは、アスパラギン酸に置換され、第1の重鎖の位置370 (EU) のリジンは、アスパラギン酸に置換され、第2の重鎖の位置183 (EU) のセリンは、リジンに置換され、第2の重鎖の位置356 (EU) のグルタミン酸は、リジンに置換され、第2の重鎖の位置399 (EU) のアスパラギン酸は、リジンに置換され、及び/または第2の重鎖の位置357 (EU) のグルタミン酸は、リジンに置換される。

10

【0107】

本明細書に記載の定常ドメイン、抗PAC1受容体可変領域及び抗CGRP受容体可変領域のいずれかは、ヘテロ二量体抗体の正しい組み立てを容易にするために、上述した電荷対変異のうちの1つ以上を含有するように改変することができる。本発明のヘテロ二量体抗体にて使用するのに適した1つ以上の電荷対変異を含有する、抗PAC1受容体抗体に由来する例示的な完全長軽鎖配列及び完全長重鎖配列をそれぞれ表6A及び表6Bに示す。

【表 6 A - 0 0 1】

表 6 A. 例示的な抗 PAC 1 受容体の軽鎖配列

抗体ID.	LCグループ	軽鎖アミノ酸配列	軽鎖核酸配列
01A, 01C, 01D	LC-01	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITTCRAS QSI SRYLNWYQQKPGKAPKLLIYAAS SLQSGIPSRFSGSGSGTDFTLTINSL QPEDFATYFQQSYSPPTFGPGTKV DIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNFPYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKSTYSLESLTSL KADYERHKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC (配列番号211)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAATCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGC ATTAGCAGGTATTTAAATTGGTATCAACAGAAACCAGGGAAA GCCCCTAAACTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGT GGGATCCCATCAAGGTTGAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCATCTCACCATCAACAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCA ACTTACTTCTGTCAACAGAGTTACAGTCCCCATTCACTTTC GGCCTGGGACCAAAGTGATATCAAACGTACGGTGGCTGCA CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAA TCTGGAAGTGCCTCTGTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTC CAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGC AAGGACAGCACCTACAGCCTCGAGAGCACCTGACGCTGAGC AAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTC ACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT (配列番号222)
01B	LC-02	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITTCRAS QSI SRYLNWYQQKPGKAPKLLIYAAS SLQSGIPSRFSGSGSGTDFTLTINSL QPEDFATYFQQSYSPPTFGEGTKV DIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNFPYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKSTYSLESLTSL KADYERHKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC (配列番号212)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAATCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGC ATTAGCAGGTATTTAAATTGGTATCAACAGAAACCAGGGAAA GCCCCTAAACTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGT GGGATCCCATCAAGGTTGAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCATCTCACCATCAACAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCA ACTTACTTCTGTCAACAGAGTTACAGTCCCCATTCACTTTC GGCGAGGGGACCAAAGTGATATCAAACGTACGGTGGCTGCA CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAA TCTGGAAGTGCCTCTGTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTC CAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGC AAGGACAGCACCTACAGCCTCGAGAGCACCTGACGCTGAGC AAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTC ACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT (配列番号223)

10

20

30

40

【表 6 A - 0 0 2】

02A, 02C	LC-03	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITTCRAS QSISRYLNWYQQKPKAPKLLIYAAS SLQSGIPSRFSGSGTDFLTINSL QPEDFATYFCQQSYSPPTFGQGTKV DIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKSTYSLESTLTLS KADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC (配列番号213)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAATCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGC ATTAGCAGGTATTTAAATTGGTATCAACAGAAACCAGGAAA GCCCTAAACTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGT GGGATCCCATCAAGGTTGAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCCTCTCACCATCAACAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCA ACTTACTTCTGTCAACAGAGTTACAGTCCCCATTCACTTTC GGCCAGGGGACCAAAGTGATATCAAACGTACGGTGGCTGCA CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAA TCTGGAAGTGCCTCTGTGTGTGCGCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTC CAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGC AAGGACAGCACCTACAGCCTCGAAAGCACCTGACGCTGAGC AAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCCTGCGAAGTC ACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT (配列番号224)	10
03A, 03C, 03D	LC-04	DIQLTQSPSFLSASVGDRTITTCRAS QSIGRSLHWYQQKPKAPKLLIKYAS QSLSGVPSRFSGSGTEFTLTISL QPEDFATYFCHQSSRLPFTFGPGTKV DIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKSTYSLESTLTLS KADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC (配列番号214)	GATATCCAGCTCACTCAATCGCCATCATTTCTCTCCGCTTCG GTAGGCGACCGGTCACGATCACATGCAGGGCGTCGAAAGC ATTGGGAGGTGCTTGCATTGGTATCAGCAGAAACCCGAAAG GCCCCGAACTTCTGATCAAATACGCATCACAAAGCTTGAGC GGTGTGCCGTCGCGCTTCTCCGTTCCGGAAGCGGAACGGAA TTCACGCTTACAATCTCCTCACTGCAGCCGAGGATTTGCGG ACCTATTACTGTCAACAGTCACTCCAGACTCCCGTTTACTTTT GGCCCTGGGACCAAGGTGACATTAAGCGTACGGTGGCTGCA CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAA TCTGGAAGTGCCTCTGTGTGTGCGCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTC CAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGC AAGGACAGCACCTACAGCCTCGAGAGCACCTGACGCTGAGC AAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCCTGCGAAGTC ACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT (配列番号225)	20
				30

10

20

30

04B	LC-07	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRAS QSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYS QSLSGIPARFSGSGSGTDFTLTISL EPEDFAVYYCHQSSRLPFTFGEGTKV DIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNFPYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKSTYSLESTLTL KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC (配列番号217)	GAGATCGTACTTACTCAGTCACCOGCCACATTGTCCCTGAGC CCGGGTGAACGGGCGACCCCTCAGCTGCCGAGCATCCCAGTCC GTCCGACGATCATTGCACTGGTACCAACAAAAACCGGGCCAG GCCCCCAGACTTCTGATCAAGTATGCGTCACAGAGCTTGTGCG GGTATTCGCCCTCGCTTTTCGGGGTCGGGATCCGGGACAGAT TTCACGCTCACAATCTCCTCGCTGGAACCCGAGGACTTCGCG GTCTACTATTGTATCAGTCATCGAGGTTCCTTTTCACTTT GGAGAAAGGACCAAGGTGGACATTAAGCGTACCGTGGCTGCA CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAA TCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTC CAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGC AAGGACAGCACCTACAGCTCGAGAGCACCTGACGCTGAGC AAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTC ACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT (配列番号228)
05A, 05C, 05D	LC-08	DIVMTQSPDSLAVSLGERATIHCKSS QSVLYSSNNKNFLTWYQQKPGQPPKL LIYRASTRESGVPDRFSGSGSGTDFT LTISLQAEDVAVYFCQQYYSAPFTF GPGTRVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNFPYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLE STLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC (配列番号218)	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCT CTGGGCGAGAGGGCCACCATCCACTGCAAGTCCAGCCAGAGT GTTTTATACAGCTCCAACAATAAGAACTTCTTAACTTGGTAC CAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAACTTCTCATTTACCGG GCATCTACCCGGGAATCCGGGGTTCCTGACCGATTCACTGGC AGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG CAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTTCTGTGCAATATTAT AGTGCTCCATTCACTTTCCGGCCCTGGGACCAGAGTGGATATC AAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCGCCA TCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAAATTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGT GTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCGAG AGCACCTGACGCTGAGCAAGCAGACTACGAGAAACACAAA GTCTACGCTGCGAAGTACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT (配列番号229)

30

【表 6 A - 0 0 5】

05B	LC-09	DIVMTQSPDSLAVSLGERATIHCKSS QSVLYSSNNKFLTWYQQKPGQPPKL LIYRASTRESGVPDRFSGSGTDFT LTISLQAEDVAVYFCQQYYSAPFTF GEGTRVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVCLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSTYLE STLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC (配列番号219)	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCT CTGGGOGAGAGGGCCACCATCCACTGCAAGTCCAGCCAGAGT GTTTTATACAGCTCCAACAATAAGAAGTTCTTAAGTTGGTAC CAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAAGTTCTCATTACCGG GCATCTACCCGGGAATCCGGGGTTCCTGACCGATTCACTGGC AGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG CAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTTCTGTGACCAATATTAT AGTGCTCCATTCACTTTTCGGCGAGGGGACCAGAGTGGATATC AAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCA TCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGT GTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCGAG AGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT (配列番号 230)
06A, 06C	LC-10	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSS QSVLYSSNNKFLTWYQQKPGQPPKL LIYRASTRESGVPDRFSGSGTDFT LTISLQAEDVAVYFCQQYYSAPFTF GPGTRVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVCLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSTYLE STLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC (配列番号220)	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCT CTGGGOGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGT GTTTTATACAGCTCCAACAATAAGAAGTTCTTAAGTTGGTAC CAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAAGTTCTCATTACCGG GCATCTACCCGGGAATCCGGGGTTCCTGACCGATTCACTGGC AGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG CAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTTCTGTGACCAATATTAT AGTGCTCCATTCACTTTTCGGCCCTGGGACCAGAGTGGATATC AAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCA TCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGT GTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCGAA AGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT (配列番号 231)

10

20

30

40

【表 6 A - 0 0 6】

06B	LC-11	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSS QSVLYSSNNKNFLTWYQQKPGQPKL LIYRASTRESGVPDRFSGSGSDFT LTISSLQAEDVAVYFCQQYSAFTF GEGTRVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVCLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLE STLTLTKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC (配列番号221)	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCT CTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGT GTTTTATACAGCTCCAACAATAAGAACTTCTTAACCTGGTAC CAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAACTTCTCATTTACCGG GCATCTACCCGGGAATCCGGGTTCTGACCGATTTCAGTGGC AGCGGGTCTGGGACAGATTTCACCTCTCACCATCAGCAGCCTG CAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTTCTGTGAGCAATATTAT AGTGCTCCATTCACTTTTCGGCGAGGGACAGAGTGGATATC AAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCA TCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGT GTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCGAA AGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACAAAA GTCTACGCCCTGCGAAGTCACCATCAGGGCCTGAGCTGGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT (配列番号 232)
-----	-------	--	--

10

20

【表 6 B - 0 0 1】

表 6 B. 例示的な抗 PAC 1 受容体の重鎖配列

抗体 ID.	HC グループ	重鎖アミノ酸配列	重鎖核酸配列
01A, 02A	HC-01	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSN SATWNWIRQSPSRGLEWLGRITYYRSKWSNHYA VSVKSRITINPDTSKSFSLQLNSVTPEDTAV YYCARGTWKQLWFLDHWGQGLTVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLKSVV TVPSSSLGTQITYICNVNHHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYDTTPVLDSDGSFFLYSDL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK (配列番号 233)	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAA GCCCTCGCAGACCCCTCTCACTCACCTGTGCCATCTCGG GGGACAGTGTCTCTAGCAACAGTGCTACTTGGAACTGG ATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCCTTGAGTGGCTGGG AAGGACATATTACAGGTCCAAGTGGTCTAATCATTATG CAGTATCTGTGAAAAGTCGAATAACCATCAACCCCGAC ACGTCCAAGAGCCAGTTCTCCCTGCAGCTGAACTCTGT GACTCCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGAG GAACGTGGAACAGCTATGGTTCCTTGACCACTGGGGC CAGGGAACCCCTGGTACCGTCTCTAGTGCCCTCCACCAA GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGA GCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTC AAGGACTACTTCCCGAACCCTGACCGTGTGCTGGAA CTCAGGCGCCCTGACCGAGCGGTGCACACCTTCCCGG CTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAAGAGC GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGAC CTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCA AGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA ACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCT GGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCA AGGACACCCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTGACA TGCGTGGTGGTGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGT CAAGTTCAACTGGTACGTGGACCGGTGGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAGCCGTGTGAGGAGCAGTACGGCAGC ACGTACCGTTGTGTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCA GGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCT CCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATC TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACACAGGTGTA CACCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACC AGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCC AGCGACATCGCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCC GGAGAACAACACTACGATACACGCTCCCGTGCTGGACT CCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCGATCTCACCGTG
			10
			20
			30
			40

【表 6 B - 0 0 2】

抗体 ID.	HC グループ	重鎖アミノ酸配列	重鎖糖鎖配列
			GACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATG CTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGC AGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA (配列番号 252)
01B	HC-02	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSN SATWNWIRQSPSRKLEWLGRYYRSKWSNHYA VSVKSRITINPDTSKSFSLQLNSVTPEDTAV YYCARGTWKQLWFLDHWGQGLTVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLKSVV TVPSSSLGTQIYICNVNHHKPSNKKVDKKEPK SCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDL TVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK (配列番号 234)	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAA GCCCTCGCAGACCCCTCTCACTCACCTGTGCCATCTCCG GGGACAGTGCTCTAGCAACAGTGCTACTTGGAACTGG ATCAGGCAGTCCCCATCGAGAAAGCTTGAGTGGCTGGG AAGGACATATTACAGGTCCAAGTGGTCTAATCATTATG CAGTATCTGTGAAAAGTCGAATAACCATCAACCCGAC ACGTCCAAGAGCCAGTTCTCCCTGCAGCTGAACTCTGT GACTCCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGAG GAAAGTGAAACAGCTATGGTTCCTTGACCACTGGGGC CAGGGAACCTGGTCAACCGTCTCTAGTGCCTCCACAA GGGCCATCGGTCTTCCCTCGCACCTCTCCAGA GCACCTCTGGGGGCACAGCGCCCTGGGCTGCCTGGTC AAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAA CTCAGGCGCCCTGACAGCGCGTGCACACCTTCCCGG CTGTCTACAGTCTCTCAGGACTCTACTCCCTCAAGAGC GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGAC CTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCA AGGTGGACAAGAAAGTTAGCCCAATCTTGTGACAAA ACTCACATGCCCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCT GGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCA AGGACACCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTACA TGCGTGGTGGTGACGTGAGCCAGAACCCCTGAGGT CAAGTTCAACTGGTACGTGACCGGTGGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAGCGTGTGAGGAGCAGTACGGCAGC ACGTACCGTTGTGTACAGGTCTCACCGTCTGCACCA GGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCT CCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATC TCCAAAGCCAAAGGCAGCCCCGAGAACACAGGTGTA CACCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACC AGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCC AGCGACATCGCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCC GGAGAACAACTACGATACACGCCTCCCGTCTGGACT CGAGCGCTCCTTCTTCTCTATAGCGATCTCACCGTG

10

20

30

40

【表 6 B - 0 0 3】

抗体 ID.	HC グループ	重鎖アミノ酸配列	重鎖糖鎖配列
			GACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATG CTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGC AGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA (配列番号 253)
01C, 02C	HC-03	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSN SATWNWIRQSPSRGLEWLGRITYRSKWSNHYA VSVKSRITINPDTSKQFSLQLNSVTPEDTAV YYCARGTWKQLWFLDHWGGTLTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLKSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSLTVLHQDWL NGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMITKNQVSLTCLVDGFYPSDIA VEWESNGQPENNYDTTPVLDSDGSFFLYSDL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK (配列番号 235)	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGTCCAGGACTGGTGAA GCCCTCGCAGACCCTCTCACTCACCTGTGCCATCTCCG GGGACAGTGTCTCTAGCAACAGTGTACTTGAAGTGG ATCAGGCAGTCCCATCGAGAGGCCCTTGAGTGGCTGGG AAGGACATATTACAGGTCCAAGTGGTCTAATCATTATG CAGTATCTGTGAAAAGTGAATAACCATCAACCCGAC ACGTCCAAGAGCCAGTTCTCCCTGCAGCTGAACCTGT GACTCCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGAG GAACGTGGAACAGCTATGGTTCTTGACCACTGGGGC CAGGGAACCTGGTACCGTCTCTAGTGCCCTCCACAA GGGCCCATCGTCTTCCCTCGCACCCCTCTCCAAGA GCACCTCTGGGGCACAGCGCCCTGGGCTGCTGGTTC AAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACCGTGTGCTGAA CTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGG CTGTCTACAGTCTCTCAGGACTCTACTCCCTCAAGAGC GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGAC CTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCA AGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAATCTTGTGACAAA ACTCACATGCCCCACCGTGCCAGCACCTGAACCTCT GGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCA AGGACACCCCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTACA TGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGAACCCCTGAGGT CAAGTTCAACTGGTACGTGACGCGGTGGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAGCCGTGTGAGGAGCAGTACGGCAGC ACGTACCGTTGTGTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCA GGACTGGCTGAATGGCAAGAGTACAAGTGAAGGTCT CCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATC TCCAAGCCAAAGGGCAGCCCGAGAACCACAGGTGTA CACCCTGCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACC AGGTCAGCCTGACCTGCTGGTGCATGGCTTCTATCCC AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCC GGAGAACAACCTACGATACCAAGCCTCCCGTGTGGACT CCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCGATCTCACCGTG

10

20

30

40

【表 6 B - 0 0 4】

抗体 ID.	HC グループ	重鎖アミノ酸配列	重鎖糖鎖配列
			GACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATG CTCOGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGC AGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA (配列番号 254)
01D	HC-04	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSN SATWNWIRQSPSRGLEWLGRYYRSKWSNHYA VSVKSRITINPDTSKSQFSLQLNSVTPEDTAV YYCARGTWQLWFLDHWGQGLTVSSASTKG PSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLKSVV TVPSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKIVERK CCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RPEVTCVVDVSHEDPEVGFENWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVDGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYDTTPMLDSDGSFFLYSDLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K (配列番号 236)	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAA GCCCTCGCAGACCCCTCTACTCACCTGTGCCATCTCCG GGGACAGTGTCTCTAGCAACAGTGCTACTTGGAACCTGG ATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGG AAGGACATATTACAGGTCCAAGTGGTCTAATCATTATG CAGTATCTGTGAAAAGTCGAATAACCATCAACCCCGAC ACGTCCAAGAGCCAGTTCTCCCTGCAGCTGAACCTCTGT GACTCCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGAG GAACGTGGAAACAGCTATGGTTCCCTTGACCACTGGGGC CAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCTAGTGCTCCACCAA GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGTCCAGGA GCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCTGGTGC AAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGTGGAA CTCAGGCGCTCTGACCAGCGGCTGCACACCTTCCCAG CTGTCTACAGTCTCTCAGGACTCTACTCCCTCAAGAGC GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGAC CTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCA AGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAATGTTGTGTGCGAG TGCCACCGTGCCCGACCCACCTGTGGCAGGACCGTCT AGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCCTCA TGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTG GTACGTGGACGGCGTGAGGTGCATAATGCCAAGACAA AGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCAGTTCCGTGTG GTCAGCGTCTCACCCTTGTGCACCAGGACTGGCTGAA CGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCC TCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACAAA GGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCCTGCCCC ATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCTGA CCTGCCTGGTCGATGGCTTCTACCCAGCGACATCGCC GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGACAACACTA CGATACCACACCTCCCATGCTGGACTCGACGGCTCCT TCTTCTCTACAGCGATCTCACCGTGGACAAGAGCAGG

10

20

30

40

【表 6 B - 0 0 5】

抗体 ID.	HC グループ	重鎖アミノ酸配列	重鎖糖鎖配列
			TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCA TGAGGCTCTGCACAACCACTACACGAGAAGAGCCTCT CCCTGTCTCCGGGTAAA (配列番号 255)
03A	HC-05	QVQLVESGAIEVVKPGASVKVSCKASGFTFSRF AMHWVRQAPGQGLEWMGVISYDGNKYVAESV KGRVTMTTRDTSTSTLYMELSSLRSEDVAVYYC ARGYDVLTYGPDYWGQGLTVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLKSVVTP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHITCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTEPVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIERTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLP GK (配列番号 237)	CAAGTTCAGTTGGTGGAGTCTGGAGCCGAAGTAGTAAA GCCAGGAGCTTCAGTGAAAGTCTCTTGTAAGCAAGTG GATTACAGTTTAGCCGCTTTGCCATGCATTGGGTGCGG CAAGCTCCCGGTCAGGGGTGGAGTGGATGGGAGTTAT TAGCTATGACGGGGCAATAAGTACTACCGGAGTCTG TTAAGGGTCGGGTCACATGACACGGACACCTCAACC AGTACACTCTATATGGAAGTGTCTAGCCTGAGATCCGA GGACACCGCTGTGTATTATTGCGCTAGGGGGTACGATG TATTGACGGGTTATCCTGATTACTGGGGGAGGGGACA CTCGTAACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGCCCATC GGTCTTCCCGCTGGCACCTCTCCAAGAGCACCTCTG GGGGCACAGCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTAC TTCCCGAACCCTGGTACGGTGTCTGGAAGTACAGGCGC CCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTAC AGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAAGAGCGTGGTGACC GTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTG CAACGTGAATCACAAGCCAGCAACCAAGGTGGACA AGAAAGTTGAGCCCAATCTTGTGACAAAACACACA TGCCACCGTGCCAGCACCTGAAGTCTGGGGGGAGC GTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCC TCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCAGAACCCCTGAGGTCAAGTTCAA CTGGTACGTGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCCGTGTGAGGAGCAGTACGGCAGCAGTACCGT TGTGTCAGCGTCTCAGCGTCTGCACCAGGACTGGCT GAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAG CCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCC CCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCC TGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATC GCGGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACA CTACGATACACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCT CCTTCTCTCTATAGCGATCTACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGAT

10

20

30

40

【表 6 B - 0 0 6】

抗体 ID.	HC グループ	重鎖アミノ酸配列	重鎖糖鎖配列
			GCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGAGAAGAGCC TCTCCCTGTCTCCGGTAAA (配列番号 256)
03B	HC-06	QVQLVESGAEVVKPGASVKVSKASGFTFSRF AMHWVRQAPGQKLEWMGVISYDGGNKYYAESV KGRVTMTTRDTSTSTLYMELSSLRSEDYAVYYC ARGYDVLTYGPDYWGQTLTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLKSVVTP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPCEEQYGSTYRCVSLTVLHQDWLNGK EYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSRREMITKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK (配列番号 238)	CAAGTTCAGTTGGTGGAGTCTGGAGCCGAAGTAGTAAA GCCAGGAGCTTCAGTGAAAGTCTCTTGTAAGCAAGTG GATTCACGTTTAGCCGCTTTGCCATGCATTGGGTGCGG CAAGCTCCCGGTGAGAAGTTGGAGTGGATGGGAGTTAT TAGCTATGACGGGGCAATAAGTACTACGCCAGTCTG TTAAGGGTCGGGTGACAAATGACACGGGACACCTCAACC AGTACACTCTATATGGAAGTGTCTAGCCTGAGATCCGA GGACACCGCTGTGTATTATTGGCTAGGGGGTACGATG TATTGACGGTTATCTGATTACTGGGGGAGGGGACA CTCGTAACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGCCCATC GGTCTTCCCCTGGCACCTCTCCAAGAGCACCTCTG GGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTAC TTCCCGAAGCGGTGACGGTGTGTTGGAAGTCAAGGCGC CCTGACCAGCGGCTGCACACCTTCCCGGCTGTCTAC AGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAAGAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTG CAACGTGAATCACAAGCCAGCAACCAAGGTGGACA AGAAAGTTGAGCCCAATCTTGTGACAAACTCACACA TGCCACCGTGCCAGCACCTGAAGTCTGGGGGAGC GTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCC TCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCAGAACACCTGAGGTCAAGTTCAA CTGGTACGTGGACGGGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCGTGTGAGGAGCAGTACGGCAGCAGTACCGT TGTGTCAGCGTCTCAGGTCTGCACAGGACTGGCT GAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAG CCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAACACAGGTGTACACCTGCC CCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCC TGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGAGCCGAGAAACA CTACGATACCAAGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCT CCTTCTTCTCTATAGGATCTACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGCAGGGAAAGTCTTCTCATGCTCCGTGAT GCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGAGAAGAGCC

10

20

30

40

【表 6 B - 0 0 7】

抗体 ID.	HC グループ	重鎖アミノ酸配列	重鎖核酸配列
			TCTCCCTGTCTCCGGTAAA (配列番号 257)
03C	HC-07	QVQLVESGAEVVKPGASVKVSKASGFTFSRF AMHWVRQAPGQGLEWMGVISYDGNKYAESV KGRVTIMRDTSTSTLYMELSSLRSEDVAVYYC ARGYDVLTYGPDYWGQGLTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLKSVVTP SSSLGTQTYTCNVNHPKSNITKVDKKEPKSCD KTHITCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPCEEQYGSYRCVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMITKNQVSLTCLVDGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSP GK (配列番号 239)	CAAGTTCAGTTGGTGGAGTCTGGAGCCGAAGTAGTAAA GCCAGGAGCTTCAGTGAAAGTCTCTTGTAAAGCAAGTG GATTCACGTTTAGCCGCTTTGCCATGCATTGGGTGCGG CAAGCTCCCGGTCAGGGGTGGAGTGGAGTGGAGTTAT TAGCTATGACGGGGCAATAAGTACTACGCCGAGTCTG TTAAGGGTCGGGTCACAATGACACGGGACACCTCAACC AGTACACTCTATATGGAAGTGTCTAGCTGAGATCCGA GGACACCGCTGTGTATTATTGCGCTAGGGGTACGATG TATTGACGGGTATCCTGATTACTGGGGCAGGGGACA CTCGTAACCGTCTCTAGTGCCCTCCACCAAGGGCCCATC GGTCTTCCCCCTGGCACCTCTCCAGAGCACTCTG GGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTAC TTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGTTGGAAGTCAAGGCGC CCTGACAGCGCGGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTTAC AGTCCCTCAGGACTCTACTCCCTCAAGAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTG CAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACA AGAAAGTTGAGCCCAATCTTGTGACAAACTCACACA TGCCACCGGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGAGC GTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCC TCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAA CTGGTACGTGGACGGGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCGGTGTGAGGAGCAGTACGGCAGCAGTACCGT TGTGTCAGCGTCTCACCCTCTGCACAGGACTGGCT GAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAG CCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGGC AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCC CCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTACAGC TGACCTGCCTGGTCGATGGCTTCTATCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAGAA CTACGATACCAGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCT CCTTCTTCTCTATAGCGATCTACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGAT GCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGAGAAGAGCC TCTCCCTGTCTCCGGTAAA (配列番号 258)

10

20

30

40

【表 6 B - 0 0 8】

抗体 ID.	HC グループ	重鎖アミノ酸配列	重鎖変異配列	
03D	HC-08	QVQLVESGAEVVKPGASVKVCKASGFTFSRF AMHWVRQAPGQGLEWMGVTISYDGNKYAESV KGRVTMTSDTSTSTLYMELSSLRSEDTAVYYC ARGVDLTGYPDYWGQTLVTSSASTKGPSV FPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLKSVVTP SSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKVERKCCV ECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE EVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDNLNGKEYKC KVSNGKLPAPTEKTIKTKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVDGFYPSDIAVEWESNG QPENNYDTTPMLDSGSFFLYSDLTVDKSRW QQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号 240)	CAAGTTCAGTTGGTGGAGTCTGGAGCCGAAGTAGTAAA GCCAGGAGCTTCAGTGAAAGTCTCTTGTAAGCAAGTG GATTCAAGTTTAGCCGCTTTGCCATGCATTGGGTGGG CAAGCTCCCGGTGAGGGGTGGAGTGGATGGAGGTAT TAGCTATGACGGGGCAATAAGTACTACGCCGAGTCTG TTAAGGGTCGGGTACAATGACACGGGACACCTCAACC AGTACACTCTATATGGAAGTGTCTAGCTGAGATCCGA GGACACCGCTGTGTATTATTGCGCTAGGGGTACGATG TATTGACGGGTATCTCTGATTACTGGGGGACGGGGACA CTGTAACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGCCCATC GGTCTTCCCCCTGGGCGCTGTCTCAGGAGCACCTCCG AGAGCACAGCGGCCCTGGGTGCTGGTCAAGGACTAC TTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGTTGGAAGTCAAGGCGC TCTGACAGCGCGGTGCACACCTTCCAGCTGTCTTAC AGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAAGAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTG CAACGTAGATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACA AGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTCGAGTGCCACCG TGCCAGCACCACTGTGGCAGGACCGTCAGTCTTCTCT CTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCC GGACCCCTGAGGTCAAGTGGTGGTGGTGGAGCTGAGC CACGAAGACCCGAGGTCCAGTTCACCTGGTACGTGGA CGCGGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCACGGG AGGAGCAGTTCAACAGCAGTTCCGTGTGGTCAGCGTC CTCACCGTTGTGACCCAGGACTGGTGAAACGCAAGGA GTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCTCCAGGCC CCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACCAAGGCGAGCCC CGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGA GGAGATGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCTGG TCGATGGCTTCTACCCAGCGACATCGCGTGGAGTGG GAGAGCAATGGGCAGCGGAGAACAACTACGATACCAC ACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTCT ACAGCGATCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG GGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCTCT GCACAACCACTACACGAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTC CGGTAAA (配列番号 259)	10
			CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGTCCA	20
04A	HC-09	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSRF		30
				40

【表 6 B - 0 0 9】

抗体 ID.	HC グループ	重鎖アミノ酸配列	重鎖糖鎖配列
		AMHWVRQAPGKLEWVAVISYDGGNKYYAESV KGRFTISRDNKNTLYLQMSLRAEDTALFYC ARGYDVLTGYPDYWGQGLTVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLKSVTVTP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHITCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRITPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMITKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK (配列番号 241)	GCCTGGGAGGTCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTG GATTACCTTCAGTAGATTTGCCATGCACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGTGGCAGTTAT ATCATATGATGGAGGAAATAAATACTATGCAGAGTCCG TGAAGGGCCGGTTCAACATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACCTGTATCTGCAATGAACAGCCTGAGAGCTGA GGACACGGCTCTGTTTACTGTGCGAGAGGATACGATG TTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACC CTGGTCACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGCCCATC GGTCTTCCCCTGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTG GGGGCACAGCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTAC TTCCCGAACCCTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGC CCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTAC AGTCCCTCAGGACTCTACTCCCTCAAGAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTG CAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACA AGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTACACA TGCCACCGTGCCAGCACCTGAACCTCTGGGGGAGCC GTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCC TCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAA CTGGTACGTGAGCGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCGGTGTGAGGAGCAGTACCGCAGCACGTACCGT TGTGTCAGCGTCTCACCCTCTGCACAGGACTGGCT GAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAG CCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCC CCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCC TGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAAACA CTACGATACACCGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCT CCTTCTTCTCTATAGCGATCTCACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGAT GCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGAGAAGAGCC TCTCCTGTCTCCGGTAAA (配列番号 260)
04B	HC-10	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSRF AMHWVRQAPGKLEWVAVISYDGGNKYYAESV	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGTCCA GCCTGGGAGGTCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTG

【表 6 B - 0 1 0】

抗体 ID.	HC グループ	重鎖アミノ酸配列	重鎖核酸配列
		KGRFTISRDN SKNTLYLQMSLR AEDTALFYC ARGYDVL TGYPDYWGQGLTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLKSVVTP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVEPKSCD KTHITCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPCEEQYGSTYRCVSLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTSKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK (配列番号 242)	GATTACCTTCAGTAGATTTGCCATGCACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGCAAGAAGCTGGAGTGGGTGGCAGTTAT ATCATATGATGGAGGAAATAAATACTATGCAGAGTCCG TGAAGGGCCGGTTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGA GGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAGGATACGATG TTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACC CTGGTCACCGTCTCTAGTGCCCTCCACCAAGGGCCCATC GGTCTTCCCCCTGGCACCTCTCCAAAGAGCACCTCTG GGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTAC TTCCCGAACC GG TGACGGTGTGTGGAACCTCAGGCGC CCTGACCAGCGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTAC AGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAAGAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTG CAACGTGAATCACAAGCCAGCAACCAAGGTGGACA AGAAAGTTGAGCCCAATCTGTGACAAAACCTCACACA TGCCCAACCGTGCCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACC GTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCC TCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAA CTGGTACGTGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCGTGTGAGGAGCAGTACGGCAGCAGTACCGT TGTGTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCT GAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAG CCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAACACAGGTGTACACCTGCC CCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTGAGCC TGACCTGCCGTGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATC GCGGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAGACAA CTACGATACCAAGCCTCCCGTGTGACTCCGACGGCT CCTTCTTCTCTATAGCGATCTCACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGCAGGGGAAGTCTTCTCATGCTCCGTGAT GCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGAGAAGAGCC TCTCCCTGTCTCCGGTAAA (配列番号 261)
04C	HC-11	QVQLVESGGGVVQPG RSLRLSCAASGFTFSRF AMHWVRQAPGKLEWVAVISYDGNKYAESV KGRFTISRDN SKNTLYLQMSLR AEDTALFYC	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGTCCA GCCTGGGAGGTCCCTGCGACTCTCTGTGCAGCCTCTG GATTACCTTCAGTAGATTTGCCATGCACTGGGTCCGC

10

20

30

40

抗体 ID.	HC グループ	重鎖アミノ酸配列	重鎖糖鎖配列
		ARGYDVLTYGPDYWGGTLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLKSVVTP SSSLTGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHITCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPSSREEMITKNQVSLTCLVDGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYDTTPVLDSDGSFFLYSDLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK (配列番号 243)	CAGGCTCCAGGCAAGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTAT ATCATATGATGGAGGAAATAAATACTATGCAGAGTCCG TGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACCCGTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGA GGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAGGATACGATG TTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACC CTGGTCACCGTCTCTAGTGCCCTCCACCAAGGGCCCATC GGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTG GGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCGTGGTCAAGGACTAC TTCCCGAAGCCGGTGACGGTGTGCTGGAACCTCAGGGCC CCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTTAC AGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAAGAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTG CAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACA AGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTACACA TGCCACCGTGGCCAGCACCTGAACCTCTGGGGGGACC GTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCC TCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTGCATGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAA CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCCGTGTGAGGAGCAGTACGGCAGCAGTACCGT TGTGTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCT GAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAG CCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCC CCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCC TGACCTGCCTGGTTCGATGGCTTCTATCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAA CTACGATACCAAGCCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCT CCTTCTTCTCTATAGCATCTCACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGCAGGGGAAGCTCTTCTCATGCTCCGTGAT GCATGAGGCTCTGCACAACCACTACAAGCAGAAGAGCC TCTCCCTGTCTCCGGGTAAA (配列番号 262)
04D	HC-12	QVQLVESGGGVVQPGKSLRLSCAASGFTFSRF AMHWVRQAPGKLEWAVISYDGGNKYYAESV KGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTALFYC ARGYDVLTYGPDYWGGTLVTVSSASTKGPSV	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGTCCA GCCTGGGAGTCCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTG GATTACCTTCAGTAGATTTGCCATGCACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGCAAGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTAT

40

【表 6 B - 0 1 2】

抗体 ID.	HC グループ	重鎖アミノ酸配列	重鎖糖鎖配列
		FPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLKSVVTP SSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVKCCV ECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDNLNGKEYKC KVSNGKLPAPIETKISKTKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVDGFYPSDIAVEWESNG QPENNYDTTPMLDSGSFFLYSDLTVDKSRW QQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号 244)	ATCATATGATGGAGGAAATAAATACTATGCAGAGTCCG TGAAGGGCCGGTTACCATCTCCAGAGACAATCCAAG AACACCGTGTATCTGCAATGAACAGCGTGAGAGCTGA GGACACGGCTCTGTTTACTGTGCGAGAGGATACGATG TTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACC CTGGTCACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGCCCATC GGTCTTCCCGCTGGCGCCCTGCTCCAGGACACCTCCG AGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTAC TTCCCGAACCCTGTACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGC TCTGACCAGCGCGTGACACCTTCCAGCTGTCTTAC AGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAAGAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTG CAACGTAGATCACAAGCCAGCAACCAAGGTGGACA AGACAGTTGAGCGCAATGTTGTGCGAGTGCCACCG TGCCAGCACCACTGTGGCAGGACCGTCAGTCTTCT CTTCCCCCAAAACCAAGACACCTCATGATCTCCC GGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGAGCTGAGC CACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGA CGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCACGGG AGGAGCAGTTCAACAGCAGTTCCGTGTGGTCAGCGTC CTCACCGTTGTGACCAAGGACTGGCTGAACGGCAAGGA GTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCAGCCC CCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACCAAGGGCAGCCC CGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGA GGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCTGG TCGATGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGG GAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAACTACGATACCAC ACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCT ACAGCGATCTACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG GGGAACTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT GCACAACCACTACAGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTC CGGGTAAA (配列番号 263)
05A	HC-13	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSG GYYWSWIRQHPGKLEWIGYIYSGNTYINPS LKSRVTISGDTSKNQPSLKLRSVTAADTAVYY CTRGGAARGMDVWGQGTITVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSW	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCCGGCCAGGACTGGTGAA GCCTTCACAGACCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTG GTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGG ATCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGCTGGAGTGGATTGG GTACATCTATTACAGTGGGAACACCTACTACAACCCGT

10

20

30

40

【表 6 B - 0 1 3】

抗体 ID.	HC グループ	重鎖アミノ酸配列	重鎖糖鎖配列
		NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLKSVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPCEEQYGSTYRCVSLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K (配列番号 245)	CCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGGAGACAGTCT AAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGGTCTGTGACTGC OCGGACACGGCGGTGATTACTGTACGAGAGGAGGAG CAGCTCGCGGTATGGAAGTCTGGGGCCAAGGGACCAG GTCACCGTCTCTAGTGCTCCACCAAGGGCCCATCGGT CTTCCCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGG GCACAGCGGCCCTGGGCTGCTGGTCAAGGACTACTTC CCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGAAGTCAAGGCGCCCT GACCAGCGCGGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGT CCTCAGGACTCTACTCCCTCAAGAGCGTGGTGACCGTG CCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAA CGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGA AAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTACACATGC CCACCGTGCCCGACACCTGAAGTCTCTGGGGGACCGTC AGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCCTCA TGATCTCCCGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA AGCGGTGTGAGGAGCAGTACGGCAGCAGTACCGTTGT GTCAGCGTCTCACCCTCTGCACCAGGACTGGCTGAA TGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGCCC TCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAA GGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCC ATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACCGTGA CCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCC GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAATA CGATACCACGCTCCCGTGTGACTCCGACGGCTCCT TCTTCTCTATAGCGATCTCACCGTGGACAAGAGCAGG TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCA TGAGGCTCTGCACAACCACTACACGAGAAGAGCCTCT CCTGTCTCCGGTAAA (配列番号 264)
05B	HC-14	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSTSSG GYYWSWIRQHPGKLEWIGYIYSGNTYYNPS LKSRVTISGDTSKNQFSLKLRVTAADTAVYY CTRGGAARGMDVWQGTTTVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLKSVTVPS	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAA GCCTTCACAGACCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTG GTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGG ATCCGCCAGCACCCAGGAAGAAGCTGGAGTGGATTGG GTACATCTATTACAGTGGGAACACCTACTACAACCGT CCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGGAGACAGTCT

10

20

30

40

【表 6 B - 0 1 4】

抗体 ID.	HC グループ	重鎖アミノ酸配列	重鎖ヌクレオチド配列
		SSLGTQTYICNVNHPKSNTRKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPCEEQYGSTYRCVSLTVLHQDLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQQPENNYDTTPVLDSDGSFFLYSGLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K (配列番号 246)	AAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGGTCTGTGACTGC CGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTACGAGAGGAGGAG CAGCTCGCGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACG GTCACCGTCTCTAGTGCTCCACCAAGGGCCATCGGT CTTCCCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGG GCACAGCGGCCCTGGGCTGCTGGTCAAGGACTACTTC CCGAACCAGGTGACGGTGTGGTGAAGTCAAGGGCCCT GACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGT CCTCAGGACTCTACTCCCTCAAGAGCGTGGTGACCGTG CCTCCAGCAGCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAA CGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGTGGAACAAGA AAGTTGAGCCCAAATCTGTGACAAAACCTACACATGC CCACCGTGCCAGCACCTGAAGTCTGGGGGGACCGTC AGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCA TGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA AGCGGTGTGAGGAGCAGTACGGCAGCAGTACCGTTGT GTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAA TGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCC TCCCAGCCCCATCGAGAAAACCTCTCCAAAGCCAAA GGGCAGCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCC ATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCTGA CCTGCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCC GTGGAGTGGGAGACCAATGGGCAGCCGAGAACAACTA CGATACCACGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCT TCTTCTCTATAGCGATCTCACCGTGGACAAGAGCAGG TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCA TGAGGCTCTGCACAACCACTACACGAGAAGAGCCTCT CCCTGTCTCCGGTAAA (配列番号 265)
05C	HC-15	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSG GYYWSWIRQHPGKLEWIGYIYYSNNTYINPS LKSRVTISGDTSKNQFSLKLRVTAADTAVYY CTRGGAARGMDVWGQTTVTSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLKSVTVPS SSLGTQTYICNVNHPKSNTRKVDKKVEPKSCDK	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCCGGCCAGGACTGGTGAA GCCTTCACAGACCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTG GTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGG ATCCGCCAGCACCCAGGAAGGGCTGGAGTGGATTGG GTACATCTATTACAGTGGGAACCTACTACAACCCGT CCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGGAGACAGTCT AAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGGTCTGTGACTGC

10

20

30

40

【表 6 B - 0 1 5】

抗体 ID.	HC グループ	重鎖アミノ酸配列	重鎖核酸配列
		THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVDGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K (配列番号 247)	CGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTACGAGAGGAGGAG CAGCTCGCGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACG GTCACCGTCTCTAGTGCCCTCCACCAAGGGCCCATGGT CTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGG GCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTC CCGGAACCGGTGACGGTGTGCTGGAAGTCAAGGGCCCT GACCAGCGCGGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGT CCTCAGGACTCTACTCCCTCAAGAGCGTGGTGACCGTG CCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAA CGTGAATCACAAGCCAGCAACCAAGGTGGACAAGA AAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTACACATGC CCACCGTGCCAGCACCTGAATCCTGGGGGACCGTC AGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCA TGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCAGAACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA AGCCGTGTGAGGAGCAGTACGGCAGCAGTACCGTTGT GTCAGCGTCTCACCCTGTCACCAGGACTGGCTGAA TGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCC TCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCCAAA GGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCC ATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCTGA CCTGCCCTGGTGGATGGCTTCTATCCAGCGACATGGC GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAACTA CGATACCACGCCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCTCTATAGCGATCTACCGTGGACAAGAGCAGG TGGCAGCAGGGGAAGCTCTTCTCATGTCCGTGATGCA TGAGGCTCTGCACAACCACTACACGAGAAGAGCCTCT CCCTGTCTCCGGTAAA (配列番号 266)
05D	HC-16	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSG GYYWSWIRQHPGKLEWIGYIYSGNTIYNPS LKSRVTISGDTSKNQFSLKLRVTAADTAVYY CTRGGAARGMDVWQGTTVTVSSASTKGPSVF PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLKSVVTVPS SNFGTQTYTCNVDHKPSNITKVDKVERKCCVE CPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE	CAGGTGCAGTGCAGGAGTGGGCCCAGGACTGGTGAA GCCTTCACAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTG GTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGG ATCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGG GTACATCTATTACAGTGGGAACACCTACTACAACCGT CCCTCAAGAGTGGAGTTACCATATCAGGAGACAGTCT AAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGGTCTGTGACTGC CGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTACGAGAGGAGGAG

抗体 ID.	HC グループ	重鎖アミノ酸配列	重鎖核糖配列
		VTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVDGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYDTPPMLDSGSFFLYSDLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号 248)	CAGCTCGCGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCAGG GTCACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGT CTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGA GCACAGCGGCCCTGGGCTGCTGGTCAAGGACTACTTC CCCGAACCAGTGACGGTGTGCTGGAAGTCAAGGCGCTCT GACCAGCGCGGTGCACACCTTCCCAGCTGTCTACAGT CCTCAGGACTCTACTCCCTCAAGAGCGTGGTGACCGTG CCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAA CGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGA CAGTTGAGCGCAATGTTGTGTGAGTGCCACCGTGC CCAGCACCACTGTGGCAGGACCGTCAGTCTTCTCTT CCCCCAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGA CCCCTGAGGTCAAGTGGTGGTGGTGGAGCTGAGCCAC GAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGG CGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGG AGCAGTTCAACAGCACGTTCCGTGTGGTCAGCGTCTCT ACCGTTGTGCACACGAGTGGCTGAACGCAAGGAGTA CAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCTCCAGCCCCCA TCGAGAAAACCATCTCCAAAACCAAGGGCAGCCCCGA GAACCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCTGGTGG ATGGCTTCTACCCAGCGACATCGCGTGGAGTGGGAG AGCAATGGGCAGCCGAGAGAACTACGATACCAACC TCCCATGTCTGACTCCGACGGCTCTCTCTCTCTACA GCGATCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGG AACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCA CAACCACTACACGAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGG GTAAA (配列番号 267)
06A	HC-17	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSG GYYWSWIRQPPGKLEWIGYIYYSGNTYYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLRSVTAADTAVYY CTRGAARGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLKSVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAA GCCTTCAGAGACCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTG GTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGG ATCGCCAGCCCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGG GTACATCTATTACAGTGGGAACACCTACTACAACCGT CCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTGACACGTCT AAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGGTCTGTGACTGC CGCGGACACGGCGGTGATTACTGTACGAGAGGAGGAG CAGCTCGCGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCAGG

40

抗体 ID.	HC グループ	重鎖アミノ酸配列	重鎖軽鎖結合部配列
		AKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMITKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDK SRWQOGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG K (配列番号 249)	GTCACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGT CTTCCCCCTGGCACCTCTCTCCAAGACACCTCTGGGG GCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTC CCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGAAGTCAAGGCGCCT GACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGTGTCTACAGT CCTCAGGACTCTACTCCCTCAAGAGCGTGGTGACCGTG CCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAA CGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGA AAGTTGAGCCCAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGC CCACCGTGCCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTC AGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCA TGATCTCCCGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA AGCCGTGCGAGGAGCAGTACGGCAGCAGTACCGTTGC GTCAGCGTCTCTACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAA TGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGCCC TCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGGCCAAA GGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCC ATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCCTGA CCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCC GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAACTA CGACACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCTCTATAGCGACCTACCGTGGACAAGAGCAGG TGGCAGCAGGGGAAGCTCTTCTCATGTCCGTGATGCA TGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGGCCTCT CCCTGTCTCCGGGTAAA (配列番号 268)
06B	HC-18	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSG GYIWSWIRQPPGKKLEWIGYIYSGNTIYNPS LKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYY CTRGAARGMDVWGQGTITVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLKSVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKCDK THTPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKE	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAA GCCTTCAGAGACCTGTCCCTCACCTGCAGTGTCTCTG GTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGG ATCCGCCAGCCCCAGGAAGAAGCTGGAGTGGATTGG GTACATCTATTACAGTGGGAACACCTACTACAACCGT CCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACAGTCT AAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGGTCTGTGACTGC CGCGGACACGCGCGTGTATTACTGTACGAGAGGAGGAG CAGCTCGCGGTATGACGTCTGGGGCAAGGGACCAGG GTCACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGT

40

抗体 ID.	HC グループ	重鎖アミノ酸配列	重鎖抗原配列
		YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMITKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDITPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号 250)	CTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGGTGACACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAAGAGCGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTGCATGCGTGGTGGTGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCGTGCGAGGAGCAGTACGGCAGCAGTACCGTTGCGTCAGCGTCTCTACCGTCTGCAACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGCCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCCTGCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGACAACCTACGACACCAGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCTCTTCTCTATAGCGACCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAA (配列番号 269)
06C	HC-19	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQPPGKLEWIGYIYYSNGTYNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLRSVTAADTAVVYCTRGAARGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAAGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLKSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHITCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDITLMISRTEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKTPCEEQYGSYRCVSVLTVLHQDWLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMITKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDITPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号 250)	CAGGTGCAGTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAACCTTCAGAGACCCCTGTCCCTCACCTGCAGTGTCTCTGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCGCCAGCCCCAGGGAAGGGCTGGAGTGGATTGGTACATCTATTACAGTGGGAACACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTGGACAGCTCTAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGGTCTGTGACTGCGCGACACGGCGGTGATTACTGTACGAGAGGAGGAGCAGCTCGCGTATGGACGTCTGGGCCAAGGGACCACGTACCGTCTCTAGTGCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGGACCCCTGAGGTGCATGCGTGGTGGTGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCGTGCGAGGAGCAGTACGGCAGCAGTACCGTTGCGTCAGCGTCTCTACCGTCTGCAACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGCCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCCTGCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGACAACCTACGACACCAGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCTCTTCTCTATAGCGACCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAA (配列番号 269)

40

【表 6 B - 0 1 9】

抗体 ID.	HC グループ	重鎖アミノ酸配列	重鎖核糖配列
		LPPSREEMTKNQVSLTCLVDGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K (配列番号 251)	GCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTC CCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAGCTCAGGCGCCCT GACCAGCGCGGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGT CCTCAGGACTCTACTCCCTCAAGAGCGTGGTGACCGTG CCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAA CGTGAATCACAAGCCAGCAACCAAGGTGGACAAGA AAGTTGAGCCCAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGC CCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGACCGTC AGTCTTCCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCA TGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA AGCCGTGCGAGGAGCAGTACGGCAGCAGTACCGTTGC GTCAGCGTCCCTACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAA TGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGCCC TCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAA GGGCAGCCCCGAGAACACAGGTGTACACCTGCCCCC ATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGA CCTGCCTGGTCGATGGCTTCTATCCAGCGACATCGCC GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAACTA CGACACCAACGGCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTATAGCGACCTCACCGTGGACAAGAGCAGG TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCA TGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCT CCCTGTCTCCGGGTAAA (配列番号 270)

【 0 1 0 8 】

いくつかの実施形態において、本発明のヘテロ二量体抗体は、表 6 A の抗 P A C 1 受容体軽鎖と、表 6 B の抗 P A C 1 受容体重鎖とを含む。ヘテロ二量体抗体に組み込むことができる、抗 P A C 1 受容体の軽鎖と重鎖の例示的な対には、L C - 0 1 (配列番号 2 1 1) と H C - 0 1 (配列番号 2 3 3)、L C - 0 2 (配列番号 2 1 2) と H C - 0 2 (配列番号 2 3 4)、L C - 0 1 (配列番号 2 1 1) と H C - 0 3 (配列番号 2 3 5)、L C - 0 1 (配列番号 2 1 1) と H C - 0 4 (配列番号 2 3 6)、L C - 0 3 (配列番号 2 1 3) と H C - 0 1 (配列番号 2 3 3)、L C - 0 3 (配列番号 2 1 3) と H C - 0 3 (配列番号 2 3 5)、L C - 0 4 (配列番号 2 1 4) と H C - 0 5 (配列番号 2 3 7)、L C - 0 5 (配列番号 2 1 5) と H C - 0 6 (配列番号 2 3 8)、L C - 0 4 (配列番号 2 1 4) と H C - 0 7 (配列番号 2 3 9)、L C - 0 4 (配列番号 2 1 4) と H C - 0 8 (配列番号 2 4 0)、L C - 0 6 (配列番号 2 1 6) と H C - 0 9 (配列番号 2 4 1)、L C - 0 7 (配列番号 2 1 7) と H C - 1 0 (配列番号 2 4 2)、L C - 0 6 (配列番号 2 1 6) と H C - 1 1 (配列番号 2 4 3)、L C - 0 6 (配列番号 2 1 6) と H C - 1 2 (配列番号 2 4 4)、L C - 0 8 (配列番号 2 1 8) と H C - 1 3 (配列番号 2 4 5)、L C - 0 9 (配列番号 2 1 9) と H C - 1 4 (配列番号 2 4 6)、L C - 0 8 (配列番号 2 1 8) と H C - 1 5 (配列番号 2 4 7)、L C - 0 8 (配列番号 2 1 8) と H C - 1 6 (配列番号 2 4 8)、L C - 1 0 (配列番号 2 2 0) と H C - 1 7 (配列番号 2 4 9)、L C -

11 (配列番号221)とHC-18 (配列番号250)及びLC-10 (配列番号220)とHC-19 (配列番号251)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0109】

本発明のヘテロ二量体抗体に組み込まれる抗PAC1受容体の軽鎖及び/または重鎖は、表6A中の軽鎖または表6B中の重鎖の配列とアミノ酸残基が1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15個以上異なる連続アミノ酸の配列を含み得、ここで、かかる配列それぞれの相違は、独立して、1つのアミノ酸の欠失、挿入または置換である。いくつかの実施形態において、ヘテロ二量体抗体に組み込まれる抗PAC1受容体の軽鎖は、配列番号211~221のアミノ酸配列(すなわち、表6A中の抗PAC1受容体軽鎖)と少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%または少なくとも99%の配列同一性を有するアミノ酸の配列を含む。ある特定の実施形態において、ヘテロ二量体抗体に組み込まれる抗PAC1受容体の重鎖は、配列番号233~251のアミノ酸配列(すなわち、表6B中の抗PAC1受容体重鎖)と少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%または少なくとも99%の配列同一性を有するアミノ酸の配列を含む。

10

【0110】

本発明のヘテロ二量体抗体にて使用するのに適した1つ以上の電荷対変異を含有する、抗CGRP受容体抗体に由来する例示的な完全長軽鎖配列及び完全長重鎖配列をそれぞれ表7A及び表7Bに示す。

20

【表 7 A - 0 0 1】

表 7 A. 例示的な抗CGRP受容体の軽鎖配列

抗体ID.	LCグループ	軽鎖アミノ酸配列	軽鎖核糖配列
50A, 50C, 50D	LC-101	QSVLTQPPSASGTPGQRTISCSGSS SNIGSNVYVYQQLPGAAPKLLIFRN NQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISG LRSEDEADYYCAAWDDSLSGWVFGG TKLTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADG SPVKAGVETTKPSKQSNKYAAKSYL SLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEK TVAPTECS (配列番号271)	CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGG GCAGAGAGTCACCATCTCTTGTCTGGAAGCAGCTCCAACATCG GCAGTAATTATGTATACTGGTACCAGCAGCTCCCAGGAGCGGCC CCCAAACCTCCTCATCTTTAGGAATAATCAGCGGCCCTCAGGGGT CCCTGACCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCC TGGCCATCAGTGGGCTCCGGTCCGAGGATGAGGCTGATTATTAC TGTGCAGCATGGGATGACAGCCTGAGTGGTTGGGTGTTCCGCGG AGGGACCAAGCTGACCGTCTAGGTACGCCCAAGGCCAACCCCA CTGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTCCAAGCCAAC AAGGCCACACTAGTGTGTCTGATCAGTGACTTCTACCCGGGAGC TGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATGGCAGCCCCGTCAAGGCGG GAGTGGAGACCACCAAAACCTCCAAACAGAGCAACAACAAGTAC GCGGCCAAGAGCTACCTGAGCCTGACGCCCGAGCAGTGAAGTC CCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTACGCATGAAGGGAGACCG TGGAGAAGACAGTGGCCCCCTACAGAATGTTCA (配列番号 283)
50B	LC-102	QSVLTQPPSASGTPGQRTISCSGSS SNIGSNVYVYQQLPGAAPKLLIFRN NQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISG LRSEDEADYYCAAWDDSLSGWVFGK TKLTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADG SPVKAGVETTKPSKQSNKYAAKSYL SLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEK TVAPTECS (配列番号272)	CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGG GCAGAGAGTCACCATCTCTTGTCTGGAAGCAGCTCCAACATCG GCAGTAATTATGTATACTGGTACCAGCAGCTCCCAGGAGCGGCC CCCAAACCTCCTCATCTTTAGGAATAATCAGCGGCCCTCAGGGGT CCCTGACCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCC TGGCCATCAGTGGGCTCCGGTCCGAGGATGAGGCTGATTATTAC TGTGCAGCATGGGATGACAGCCTGAGTGGTTGGGTGTTCCGCAA GGGACCAAGCTGACCGTCTAGGTACGCCCAAGGCCAACCCCA CTGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTCCAAGCCAAC AAGGCCACACTAGTGTGTCTGATCAGTGACTTCTACCCGGGAGC TGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATGGCAGCCCCGTCAAGGCGG GAGTGGAGACCACCAAAACCTCCAAACAGAGCAACAACAAGTAC GCGGCCAAGAGCTACCTGAGCCTGACGCCCGAGCAGTGAAGTC CCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTACGCATGAAGGGAGACCG TGGAGAAGACAGTGGCCCCCTACAGAATGTTCA (配列番号 284)

10

20

30

40

51A, 51C, 51D	LC-103	QSVLTQSPSASGTPGQRVTISCSGSS SNIGSNYVYWYQQLPGAAPKLLILRN NQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLTISG LRSEDEADYYCAAWDDSLSGWVFGG TKLTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADG SPVKAGVETTKPSKQSNKYAAKSYL SLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEK TVAPTECS (配列番号273)	CAGTCTGTGCTGACTCAGTCACCTCAGCGTCTGGGACCCCGG GCAGAGAGTCACCATCTCTTGTCTGGAAGCAGCTCCAACATCG GCAGTAATTATGTATACTGGTACCAGCAGCTCCCAGGAGCGGCC CCCAAACCTCCTCATCCTTAGGAATAATCAGCGGCCCTCAGGGGT CCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCC TGACCATCAGTGGGCTCCGGTCCGAGGATGAGGCTGACTATTAT TGTGCAGCATGGGATGACAGCCTGAGTGGTTGGGTGTTGGCGG AGGGACCAAGCTGACCGTCTAGGTCAGCCCAAGGCCAACCCCA CTGTCACTCTGTTCCCGCCTCCTCTGAGGAGCTCCAAGCCAAC AAGGCCACACTAGTGTGTCTGATCAGTGACTTCTACCGGGAGC TGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATGGCAGCCCCGTCAAGGCGG GAGTGGAGACCACCAAAACCTCCAAACAGAGCAACAACAAGTAC GCGGCCAAGAGCTACCTGAGCCTGACGCCCAGCAGTGGAAGTC CCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTACGCATGAAGGGAGCACCG TGGAGAAGACAGTGGCCCCCTACAGAATGTTCA (配列番号 285)
51B	LC-104	QSVLTQSPSASGTPGQRVTISCSGSS SNIGSNYVYWYQQLPGAAPKLLILRN NQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLTISG LRSEDEADYYCAAWDDSLSGWVFGK TKLTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADG SPVKAGVETTKPSKQSNKYAAKSYL SLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEK TVAPTECS (配列番号274)	CAGTCTGTGCTGACTCAGTCACCTCAGCGTCTGGGACCCCGG GCAGAGAGTCACCATCTCTTGTCTGGAAGCAGCTCCAACATCG GCAGTAATTATGTATACTGGTACCAGCAGCTCCCAGGAGCGGCC CCCAAACCTCCTCATCCTTAGGAATAATCAGCGGCCCTCAGGGGT CCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCC TGACCATCAGTGGGCTCCGGTCCGAGGATGAGGCTGACTATTAT TGTGCAGCATGGGATGACAGCCTGAGTGGTTGGGTGTTGGCAA GGGGACCAAGCTGACCGTCTAGGTCAGCCCAAGGCCAACCCCA CTGTCACTCTGTTCCCGCCTCCTCTGAGGAGCTCCAAGCCAAC AAGGCCACACTAGTGTGTCTGATCAGTGACTTCTACCGGGAGC TGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATGGCAGCCCCGTCAAGGCGG GAGTGGAGACCACCAAAACCTCCAAACAGAGCAACAACAAGTAC GCGGCCAAGAGCTACCTGAGCCTGACGCCCAGCAGTGGAAGTC CCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTACGCATGAAGGGAGCACCG TGGAGAAGACAGTGGCCCCCTACAGAATGTTCA (配列番号 286)

30

【表 7 A - 0 0 3】

52A, 52C, 52D, 53A, 53C	LC-105	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSS SNIGNNVSWYQQLPGTAPKLLIYDN NKRPSGIPDRFSGSKSGTSTTLGITG LQTGDEADYYCGTWDSRLSAVVFGG TKLTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADG SPVKAGVETTKPSKQSNKYAAKSYL SLTPEQWKSHRSYSQVTHEGSTVEK TVAPTECS (配列番号275)	CAGTCTGTGTTGACGACGCGCCCTCAGTGTCTGCGGCCCCAGG ACAGAAGGTCACCATCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTG GGAATAATTATGTATCCTGGTACCAGCAGCTCCCAGGAACAGCC CCCAAACCTCCTCATTTATGACAATAATAAGCGACCCCTCAGGGAT TCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACGTCAACCACCC TGGGCATCACCGGACTCCAGACTGGGACGAGGCGGATTATTAC TGCGGAACATGGGATAGCGCCTGAGTGCTGTGGTTTTGCGCG AGGGACCAAGCTGACCGTCTAGTGCAGCCCAAGGCCAACCCCA CTGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTCCAAGCCAAC AAGGCCACACTAGTGTGTCTGATCAGTGACTTCTACCCGGGAGC TGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATGGCAGCCCCGTCAAGGCGG GAGTGGAGACCACCAACCCTCCAAACAGAGCAACAACAAGTAC GCGGCCAAGAGCTACCTGAGCCTGACGCCCCGAGCAGTGAAGTC CCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTACGCATGAAGGGAGCACCG TGGAGAAGACAGTGGCCCTACAGAATGTTCA (配列番号 287)	10
52B, 53B	LC-106	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSS SNIGNNVSWYQQLPGTAPKLLIYDN NKRPSGIPDRFSGSKSGTSTTLGITG LQTGDEADYYCGTWDSRLSAVVFKG TKLTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADG SPVKAGVETTKPSKQSNKYAAKSYL SLTPEQWKSHRSYSQVTHEGSTVEK TVAPTECS (配列番号276)	CAGTCTGTGTTGACGACGCGCCCTCAGTGTCTGCGGCCCCAGG ACAGAAGGTCACCATCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTG GGAATAATTATGTATCCTGGTACCAGCAGCTCCCAGGAACAGCC CCCAAACCTCCTCATTTATGACAATAATAAGCGACCCCTCAGGGAT TCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACGTCAACCACCC TGGGCATCACCGGACTCCAGACTGGGACGAGGCGGATTATTAC TGCGGAACATGGGATAGCGCCTGAGTGCTGTGGTTTTGCGCAA GGGACCAAGCTGACCGTCTAGTGCAGCCCAAGGCCAACCCCA CTGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTCCAAGCCAAC AAGGCCACACTAGTGTGTCTGATCAGTGACTTCTACCCGGGAGC TGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATGGCAGCCCCGTCAAGGCGG GAGTGGAGACCACCAACCCTCCAAACAGAGCAACAACAAGTAC GCGGCCAAGAGCTACCTGAGCCTGACGCCCCGAGCAGTGAAGTC CCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTACGCATGAAGGGAGCACCG TGGAGAAGACAGTGGCCCTACAGAATGTTCA (配列番号 288)	20 30

【表 7 A - 0 0 4】

54A, 54C, 56A, 56C	LC-107	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSS SNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDN NKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITG LQTGDEADYYCGTWSRLSAVVFSGG TKLTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADG SPVKAGVETTKPSKQSNKYAAKSYL SLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEK TVAPTECS (配列番号277)	CAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCCCCAGG ACAGAAGGTCACCATCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTG GGAATAATTATGTATCCTGGTACCAGCAGCTCCCAGGAACAGCC CCCAAACCTCCTCATTTATGACAATAATAAGCGACCCCTCAGGGAT TCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACGTCAGCCACCC TGGGCATCACCAGGACTCCAGACTGGGGACGAGGCGGATTATTAC TGCGGAACATGGGATAGCCGCTGAGTGTCTGGTTTTTCGGCGG AGGGACCAAGCTGACCGTCTAGGTCAGCCCAAGGCCAACCACA CTGTCACTCTGTTCGCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTCCAAGCCAAC AAGGCCACACTAGTGTGTCTGATCAGTGACTTCTACCGGGAGC TGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATGGCAGCCCCGTCAAGGCGG GAGTGGAGACCACCAAAACCTCCAAACAGAGCAACAACAAGTAC GCGGCCAAGAGCTACCTGAGCCTGACGCCCGAGCAGTGAAGTC CCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCG TGGAGAAGACAGTGGCCCCCTACAGAATGTTCA (配列番号 289)	
54B, 56B	LC-108	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSS SNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDN NKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITG LQTGDEADYYCGTWSRLSAVVFSGG TKLTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADG SPVKAGVETTKPSKQSNKYAAKSYL SLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEK TVAPTECS (配列番号278)	CAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCCCCAGG ACAGAAGGTCACCATCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTG GGAATAATTATGTATCCTGGTACCAGCAGCTCCCAGGAACAGCC CCCAAACCTCCTCATTTATGACAATAATAAGCGACCCCTCAGGGAT TCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACGTCAGCCACCC TGGGCATCACCAGGACTCCAGACTGGGGACGAGGCGGATTATTAC TGCGGAACATGGGATAGCCGCTGAGTGTCTGGTTTTTCGGCAA GGGGACCAAGCTGACCGTCTAGGTCAGCCCAAGGCCAACCACA CTGTCACTCTGTTCGCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTCCAAGCCAAC AAGGCCACACTAGTGTGTCTGATCAGTGACTTCTACCGGGAGC TGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATGGCAGCCCCGTCAAGGCGG GAGTGGAGACCACCAAAACCTCCAAACAGAGCAACAACAAGTAC GCGGCCAAGAGCTACCTGAGCCTGACGCCCGAGCAGTGAAGTC CCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCG TGGAGAAGACAGTGGCCCCCTACAGAATGTTCA (配列番号 290)	

10

20

30

55A, 55C	LC-109	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSS SNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDN NKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLAITG LQTGDEADYYCGTWD SRLSAVVFGGG TKLTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADG SPVKAGVETTKPSKQSNKYAAKSYL SLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEK TVAPTECS (配列番号279)	CAGTCTGTGTTGACGCAGCGCCCTCAGTGTCTGCGGCCCCAGG ACAGAAAGGTACCATCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTG GGAATAATTATGTATCCTGGTACCAGCAGCTCCCAGGAACAGCC CCCAAACCTCCTCATTTATGACAATAATAAGCGACCCCTCAGGGAT TCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACGTACGCCACCC TGGCCATCACCGGACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTATTAC TGCGGAACATGGGATAGCCGCTGAGTGCTGTGGTTTTGCGCGG AGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTACGCCAAGGCCAACCCCA CTGTCACTCTGTTCOCGCCCTCCTCTGAGGAGCTCCAAGCCAAC AAGGCCACACTAGTGTGTCTGATCAGTGACTTCTACCGGGAGC TGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATGGCAGCCCCGTCAAGGCGG GAGTGGAGACCAACAAACCTCCAAACAGAGCAACAACAAGTAC GCGGCCAAGAGCTACCTGAGCCTGACGCCGAGCAGTGAAGTTC CCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTACGCATGAAGGGAGCACCG TGGAGAAGACAGTGGCCCTACAGAATGTTCA (配列番号 291)
55B	LC-110	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSS SNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDN NKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLAITG LQTGDEADYYCGTWD SRLSAVVFGKG TKLTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADG SPVKAGVETTKPSKQSNKYAAKSYL SLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEK TVAPTECS (配列番号280)	CAGTCTGTGTTGACGCAGCGCCCTCAGTGTCTGCGGCCCCAGG ACAGAAAGGTACCATCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTG GGAATAATTATGTATCCTGGTACCAGCAGCTCCCAGGAACAGCC CCCAAACCTCCTCATTTATGACAATAATAAGCGACCCCTCAGGGAT TCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACGTACGCCACCC TGGCCATCACCGGACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTATTAC TGCGGAACATGGGATAGCCGCTGAGTGCTGTGGTTTTGCGCAA GGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTACGCCAAGGCCAACCCCA CTGTCACTCTGTTCOCGCCCTCCTCTGAGGAGCTCCAAGCCAAC AAGGCCACACTAGTGTGTCTGATCAGTGACTTCTACCGGGAGC TGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATGGCAGCCCCGTCAAGGCGG GAGTGGAGACCAACAAACCTCCAAACAGAGCAACAACAAGTAC GCGGCCAAGAGCTACCTGAGCCTGACGCCGAGCAGTGAAGTTC CCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTACGCATGAAGGGAGCACCG TGGAGAAGACAGTGGCCCTACAGAATGTTCA (配列番号 292)

30

【表 7 A - 0 0 6】

57A, 57C, 57D, 58A, 58C	LC-111	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRAS QSVSSGYLTWYQQKPGQAPRLLIYGA SSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISR LEPEDFAVYYQQYGNLSRFQGGTK LEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKSTYSLKSTLT SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC (酉列番号281)	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCTGTCTTTGTCTCC AGGGGAAAGAGCCACCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTA GCAGCGGCTACTTAACCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCT CCCAGACTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCAT CCCAGACAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGACGGACTTCACTC TCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGATTAC TGTCAGCAGTATGGTAACTCACTGAGCAGGTTTGGCCAGGGAC CAAGCTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCA TCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAATGCCTCT GTTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGT ACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCAGG AGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AAGAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA AGTCTACGCTGCGAAGTCAACCATCAGGCCTGAGCTCGCCG TCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT (酉列番号293)	10
57B, 58B	LC-112	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRAS QSVSSGYLTWYQQKPGQAPRLLIYGA SSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISR LEPEDFAVYYQQYGNLSRFQGTK LEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKSTYSLKSTLT SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC (酉列番号282)	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCTGTCTTTGTCTCC AGGGGAAAGAGCCACCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTA GCAGCGGCTACTTAACCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCT CCCAGACTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCAT CCCAGACAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGTACGGACTTCACTC TCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGATTAC TGTCAGCAGTATGGTAACTCACTGAGCAGGTTTGGCAAGGGAC CAAGCTGGAGATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCA TCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAATGCCTCT GTTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGT ACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCAGG AGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AAGAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA AGTCTACGCTGCGAAGTCAACCATCAGGCCTGAGCTCGCCG TCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT (酉列番号294)	20
				30

【表 7 B - 0 0 1】

表 7 B. 例示的な抗CGRP受容体の重鎖配列

抗体 ID.	HC グループ	重鎖アミノ酸配列	重鎖核酸配列
50A	HC-101	EVQLVESGGGLVKGPGSLRLSCAASG FTFGNAWMSWVRQAPGKLEWVGRIK SKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSK NTLYLQMNLSKTEDTAVYFCTTDRGTG YSISWSSYYYYGMDVWGQTTVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLESVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSC DKHTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGS TYRCVSVLTVLHQDLNGKEYCKKVS NKAHPAIEKTIKAKGQPREPQVYT LPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLKSDG SFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列 番号 295)	GAGGTACAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTAAAGCCTGG GGGGTCCCTCAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACTTTTCG GTAACGCCTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAGGGG CTGGAGTGGGTGGCCGTATTAAAAGCAAACTGATGGTGGGAC AACAGACTACGCTGCACCGTGAAAGGCAGATTACCATCTCAA GAGATGATTCAAAAAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTG AAAACCGAGGACACAGCCGTGTATTCTGTACACAGATCGGAC CGGTATAGCATCAGCTGGTCTAGTTACTACTACTACTACGGTA TGGACGTCTGGGGCCAAGGAACAACAGTTACCGTCTCTAGTGCC TCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCTGGCACCCCTCCTCAA GAGCACCTCTGGGGGCACAGCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCAGAACCGGTGACGGTGTGTGGAACCTCAGGCGCC CTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCCTGTCTTACAGTCTCTC AGGACTCTACTCCCTCGAGAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCA GCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAAGCTGAATCACAAGCCC AGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGA CAAACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACCTCCTGG GGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACC CTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTACATCGGTGGTGGTGGGA CGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGG ACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGTGCGAGGAG CAGTACGGCAGCACGTACCGTTGGTTCAGCGTCTCACCGTCTCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCT CCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCC ATCCCGGAAGGAGATGACCAAGAACAGGTACGCTGACCTGCC TGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCGTGGAGTGGGAG AGCAATGGGCAGCCGAGAACTACAAGACCAAGCCTCCCGT GCTGAAGTCCGACGGCTCTTCTCTCTATAGCAAGCTACCG TGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCC GTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGAGAGAGCCT CTCCCTGTCTCCGGTAAA (配列番号 317)
50B	HC-102	EVQLVESGGGLVKGPGSLRLSCAASG FTFGNAWMSWVRQAPGKELEWVGRIK SKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSK	GAGGTACAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTAAAGCCTGG GGGGTCCCTCAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACTTTTCG GTAACGCCTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAGGAG

10

20

30

40

【表 7 B - 0 0 2】

抗体 ID.	HC グループ	重鎖アミノ酸配列	重鎖糖鎖配列
		NTLYLQ ^{MS} NSLKTEDTAVYFCTTDRTG YSISWSSYYYYYGMDVWGQ ^{GT} TTVTS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVH TTPAVLQSSGLYSLESVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSC DKHTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPK PKDTLMISRPEVTQVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGS TYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRKEMITKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEVESNGQPENNYKTTPPVLKSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列 番号 296)	CTGGAGTGGGTGGCGGTATTAAGCAAACTGATGGTGGGAC AACAGACTACGCTGCACCGTGAAAGGCAGATTACCATCTCAA GAGATGATTCAAAAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTG AAAACCGAGGACACAGCGGTGTATTCTGTACCACAGATCGGAC CGGTATAGCATCAGCTGGTCTAGTTACTACTACTACTACGGTA TGGACGTCTGGGGCCAAGGAACAACAGTTACCGTCTCTAGTGCC TCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCCTCCAA GAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTGTGGAAGTACAGCGCC CTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGTGTCTTACAGTCTCT AGGACTCTACTCCCTCGAGAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCA GCTTGGGCAACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCC AGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTA CAAAACCTACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAAGTCTCTGG GGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCCCCAAAACCAAGGACACC CTCATGATCTCCCCGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGA CGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGG ACGCGGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCGGTGCGAGGAG CAGTACGGCAGCACGTACCGTTGGCTCAGCGTCTCTACCGTCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCT CCAACAAAGCCCTCCACGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCC ATCCCCGAAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCC TGGTCAAAGGCTTCTATCCACGCACATCGCGGTGAGTGGGAG AGCAATGGGCAGCGGAGAACAATAAGACCACGCCTCCCGT GCTGAAGTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTACCG TGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCC GTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCTACACGCAGAAGACCT CTCCCTGTCTCGGGTAAA (配列番号 318)
50C	HC-103	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASG FTFGNAWMSWRQAPGKGLEWVGRIG SKTDGGTIDYAAPVKGRFTISRDSK NTLYLQ ^{MS} NSLKTEDTAVYFCTTDRTG YSISWSSYYYYYGMDVWGQ ^{GT} TTVTS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVH TTPAVLQSSGLYSLESVVTVPSSSLG	GAGGTACAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTAAAGCCTGG GGGTCCCTCAGACTCTCTGTGCAGCCTCTGGATTCACTTTCG GTAACGCCTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAGGGG CTGGAGTGGGTGGCGGTATTAAGCAAACTGATGGTGGGAC AACAGACTACGCTGCACCGTGAAAGGCAGATTACCATCTCAA GAGATGATTCAAAAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTG AAAACCGAGGACACAGCGGTGTATTCTGTACCACAGATCGGAC CGGTATAGCATCAGCTGGTCTAGTTACTACTACTACTACGGTA

【表 7 B - 0 0 3】

抗体 ID.	HC グループ	重鎖アミノ酸配列	重鎖糖鎖配列
		TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGS TYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号 297)	TGGACGTCTGGGGCCAAGGAACAACAGTTACCGTCTCTAGTGCC TCCACCAAGGGGCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAA GAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCGAACCAGGTGACGGTGTCTGGAACTCAGGCGCC CTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTC AGGACTCTACTCCCTCGAGAGCGTGTGACCGTGCCTCCAGCA GCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCC AGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAACTCTGTGA CAAAACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGG GGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACC CTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGA CGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGG ACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCGTGCAGAGAG CAGTACGGCAGCACGTACCGTTGCGTCAGCGTCTCACCCTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCT CCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACACAGGTGTACACCTGCCCCC ATCCCGGAAGAAGATGACCAAGAACCAGGTACAGCTGACCTGCC TGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAG AGCAATGGGCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGT GCTGAAGTCCGACGGTCTCTTCTCTATAGCAAGCTCACC GGTGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGAACGTCTTCTCATGCTCC GTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGAGAAGAGCCT CTCCTGTCTCCGGTAAA (糖鎖配列番号 319)
50D	HC-104	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFGNAWMISWRQAPGKLEWVGRIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYFCTDRTGYSISWSSYYYYYGMVWGQGTITVTVS SASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLESVVTPSSNFGTQTYTCNVNHHKPSNTKVDKTVKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVSLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGL	GAGGTACAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTAAAGCCTGG GGGTCCCTCAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACTTTG GTAACGCCCTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGG CTGGAGTGGGTGGCCGTATTAAGCAAACTGATGGTGGGAC AACAGACTACGCTGCACCCGTGAAAGGCAGATTACCATCTCAA GAGATGATTCAAAAAACAGCTGTATCTGCAATGAACAGCCTG AAAACCGAGGACACAGCCGTGATTTCTGTACCACAGATCGGAC CGGTATAGCATCAGCTGGTCTAGTTACTACTACTACTACGTA TGGACGTCTGGGGCCAAGGAACAACAGTTACCGTCTCTAGTGCC TCCACCAAGGGGCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAG GAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCGAACCAGGTGACGGTGTCTGGAACTCAGGCGCT CTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCAGCTGTCTACAGTCTCTC

10

20

30

40

【表 7 B - 0 0 4】

抗体 ID.	HC グループ	重鎖アミノ酸配列	重鎖糖鎖配列
		PAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPS RKKMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPMLKSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK (配列番号 298)	AGGACTCTACTCCTCGGAGAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCA ACTTGGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCC AGCAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGT CGAGTGCCCAACCGTGCCAGCACCCTGTGGCAGGACCGTCAG TCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCC CGGACCCCTGAGGTCAOCTGCGTGGTGGTGACGTGAGCCACGA AGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG TGCATAATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGC ACGTTCCTGTGGTCAGCGTCTCACCGTTGTGACACAGGACTG GCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGGCC TCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACCAAGGGCAG CCCCAGAAACACAGGTGTACACCTGCCCATCCCGAAGAA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT TCTACCCAGGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAG CCGGAGAACAATAAGACACACCTCCCATGCTGAAGTCCGA CGGCTCCTTCTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGAACAAGCA GGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGTCCGTGATGCATGAG GCTCTGCACAACCACTACACGAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCC GGGTAAA (配列番号 320)
51A	HC-105	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSAAASG FTFSNAWMSWVRQAPGKLEWVGRIK SKTDGGTTDYTAPVKGRFTISRDDSK NTLYLQMSNLKAEDTAVYYCTIDRTG YSISWSSYYYYGMDVWGQGTITVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLESVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTEPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGS TYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLKSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTAAAGCCTGG GGGTCCCTTAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACTTTCA GTAACGCCTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGG CTGGAGTGGGTGGCCGTATTAAAAGCAAACTGATGGTGGGAC AACAGACTACACTGCACCCGTGAAAGGCAGATTACCATCTCAA GAGATGATTCAAAAAACAAGCTGTATCTGCAATGAATAGCCTG AAAGCCGAGGACACAGCCGTGTATTACTGTACCACAGATCGGAC CGGTATAGCATCAGCTGGTCTAGTTACTACTACTACTACGGTA TGGACGTCTGGGGCAAGGGACAACAGTTACCGTCTCTAGTGCC TCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCTCTCAA GAGCACCTCTGGGGGCACAGCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCGAACCAGGTGACCGTGTCTGGAACCTCAGGCGCC CTGACCAGCGCGTGACACCTTCCCGGTGTCTTACAGTCTCTC AGGACTCTACTCCTCGAGAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCA GCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCC AGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGA CAAAACCTCACATGCCCACCGTGCCAGCACCTGAACCTCTGG GGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACC

10

20

30

40

【表 7 B - 0 0 5】

抗体 ID.	HC グループ	重鎖アミノ酸配列	重鎖糖鎖配列
		番号 299)	CTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGTGCGAGGAGCAGTACGGCAGCACGTACCGTTGCGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCCTGCCCCATCCCGGAAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCC TGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGAAGTCCGAGCGCTCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA (配列番号 321)
51B	HC-106	EVQLVESGGGLVPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKELEWVGRIKSKTDGGTTDYTAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKAEDTAVYYCTDRTGYSISWSSYYYYYGMVWGQTTVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLESVVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHITCPPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDITLMISRPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGS TYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMITKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMSHEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号 300)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTAAAGCCTGGGGGTCCCTTAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACTTTCA GTAACGCCTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGAGCTGGAGTGGGTGGCCGTATTAAGCAAACTGATGGTGGGAC AACAGACTACACTGCACCCGTGAAAGGCAGATTACCATCTCAA GAGATGATTCAAAAAACACGCTGTATCTGCAAATGAATAGCCTGAAAGCCGAGGACACAGCCGTGATTACTGTACCACAGATCGGACCGGTATAGCATCAGCTGGTCTAGTTACTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGAACAACAGTTACCGTCTCTAGTGCC TCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCTCCAA GAGCACCTCTGGGGCAGACAGCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCAGGTGACGGTGTGCTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCTAGGACTCTACTCCCTCGAGAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAATCTTGTGACAAACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGTGCGAGGAGCAGTACGGCAGCACGTACCGTTGCGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCT

10

20

30

40

抗体 ID.	HC グループ	重鎖アミノ酸配列	重鎖軽鎖配列
			CCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCC ATCCCGGAAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCC TGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAG AGCAATGGGCAGCCGAGAACTACAAGACCACGCCTCCCGT GCTGAAGTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCG TGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAAAGCTTCTCATGCTCC GTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCTACACGAGAAGAGCCT CTCCCTGTCTCCGGTAAA (配列番号 322)
51C	HC-107	EVQLVESGGGLVPGGSLRLSCAASG FTFSNAWMSWVRQAPGKLEWVGRIK SKTDGGTTDYAPVKGRFTISRDDSK NTLYLQ MS LSLKAEDTAVYYCTTDRGT YSISWSSYYYYGMDVWGQGTITVTS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVH TTPAVLQSSGLYSLESVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHICTPPCPAPPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGS TYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYT LPSPRKMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLKSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列 番号 301)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTAAAGCCTGG GGGGTCCCTTAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACTTTCA GTAACGCCTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGG CTGGAGTGGGTGGCCGTATTAAAGCAAACTGATGGTGGGAC AACAGACTACACTGCACCGTGAAAGGCAGATTACCATCTCAA GAGATGATTCAAAAAACACGCTGTATCTGCAAATGAATAGCCTG AAAGCCGAGGACACAGCCGTGTATTACTGTACCACAGATCGGAC CGGTATAGCATCAGCTGGTCTAGTTACTACTACTACTACGGTA TGGACGTCTGGGGCCAAGGGACAACAGTTACCGTCTCTAGTGCC TCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCGCTGGCACCTCTCCAA GAGCACCTCTGGGGGCACAGCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCGAACCCGTGACCGTGTCTGGAACCTCAGGCGCC CTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCTC AGGACTCTACTCCCTCGAGAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCA GCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCC AGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAATCTTGTA CAAACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGG GGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACC CTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGA CGTGAGCCACGAAGACCCGTAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGG ACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGTGCGAGGAG CAGTACGGCAGCAGTACCGTTGCGTCAGCGTCTCACCGTCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCT CCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCC ATCCCGGAAGAAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCC TGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAG AGCAATGGGCAGCCGAGAACTACAAGACCACGCCTCCCGT

【表 7 B - 0 0 7】

抗体 ID.	HC グループ	重鎖アミノ酸配列	重鎖糖鎖配列
			GCTGAAGTCCGACGGCTCCTTCTCTCTATAGCAAGCTCACCG TGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGAACGTCTTCTCATGCTCC GTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGAGAAGAGCCT CTCCCTGTCTCCGGTAAA (配列番号 323)
51D	HC-108	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASG FTFSNAWMSWRQAPGKLEWVGRIK SKTDGGTTDYTAPVKGRFTISRDDSK NTLYLQMNSLKAEDTAVYYCTDRTG YSISWSSYYYYYGMVWQGQTTVTVS SASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAL GCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLESVVTVPSSNFG TQTYTCNVDFKPSNTKVDKTVRKCC VECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFN WYVDGVEVHNAITKPREEQFNSTFRV VSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGL PAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPS RKKMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPMLKSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVPSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK (配列番号 302)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTAAAGCCTGG GGGGTCCCTTAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACTTTCA GTAACGCCTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGG CTGGAGTGGGTGGCCGTATTAAGCAAACTGATGGTGGGAC AACAGACTACACTGCACCCGTGAAAGGCAGATTACCATCTCAA GAGATGATTCAAAAAACACGCTGTATCTGCAATGAATAGCCTG AAAGCCGAGGACACAGCCGTGATTACTGTACCACAGATCCGAC CGGTATAGCATCAGCTGGTCTAGTTACTACTACTACTACGGTA TGGACGCTCTGGGGCAAGGAACAACAGTTACCGTCTCTAGTGCC TCCACCAAGGGCCCATCGGCTCTCCCGCTGGCGCCCTGCTCCAG GAGCACCTCCGAGAGCACAGCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTGTTGGAACCTAGGGCT CTGACCAGCGGTGCACACCTTCCAGCTGTCTACAGTCTC AGGACTCTACTCCCTGGAGAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCA ACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCC AGCAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAATGTTGTGT CGAGTGCCACCGTGCCAGCACCACTGTGGCAGGACCGTCAG TCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCC CGGACCCCTGAGGTACGTCGCTGGTGGTGGACGTGAGCCACGA AGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGGTGGAGG TGCATAATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGC ACGTTCCGTGTGGTACCGTCTCACCCTTGTGCACCAAGGACTG GCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGGCC TCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACCAAGGGCAG CCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCATCCCGGAAGAA GATGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCCTGGTCAAAGGCT TCTACCCAGCGACATCGCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAG CCGGAACAACACTACAAGACCACCTCCCATGCTGAAGTCCGA CGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCA GGTGGCAGCAGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG GCTCTGCACAACCACTACACGAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCC GGGTAAA (配列番号 324)
52A, 54A,	HC-109	QVQLVESGGGVVQPGSRSLRLSCAASG	CAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGG

10

20

30

40

【表 7 B - 0 0 8】

抗体 ID.	HC グループ	重鎖アミノ酸配列	重鎖糖鎖配列
55A		FTFSSFGMHWRQAPGKLEWVAVIS FDGSIKYSVDSVKGRFTISRDNKNT LFLQ Q NSLRAEDTAVYYCARDRLNYY DSSGYHYKYYGMAVWQG Q TTVTSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLESVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHITCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGST YRCVSVLTIVLHQD W LNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLKSDGS FFLYSKLTVDKSRWQ Q GNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号 303)	GAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACTTCA GTAGCTTTGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGG CTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATTTGATGGAAGTATTAAGTA TTCTGTAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACA ATTCAAAGAACACGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGCGAGCC GAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATCGGCTCAATTA CTATGATAGTAGTGGTTATTATCACTACAATACTACGGTATGG CCGTCTGGGGCCAAGGGACAACAGTTACCGTCTCTAGTGCCCTCC ACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCTCCAGAG CACCTCTGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACT ACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGCTGGAACCTCAGGCGCCTG ACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGTGTCTACAGTCTCAGG ACTCTACTCCCTCGAGAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCT TGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGGCCAGC AACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAA AACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGG GACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTC ATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATCGGTGGTGGTGAAGT GAGCCACGAAGACCTGAGGTAAGTTCAACTGGTACGTGGAGC GCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGTGCGAGGAGCAG TACGGCAGCACGTACCGTTGCGTCAGCGTCTCACCGTCTGCA CCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCA ACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC AAAGGGCAGCCCGAGAACCACAGGTGTACCCCTGCCCCATC CCGAAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACCGTGAACCTGCTGG TCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGCT GAAGTCCGACGGCTCCTTCTCTCTATAGCAAGCTACCGTGG ACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGCTTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGAGAAGACCTCTC CCTGTCTCCGGGTAAA (配列番号 325)
52B, 54B, 55B	HC-110	QVQLVESGGGVVQPGSRSLRLSAAAG FTFSSFGMHWRQAPGKELEWVAVIS FDGSIKYSVDSVKGRFTISRDNKNT LFLQ Q NSLRAEDTAVYYCARDRLNYY DSSGYHYKYYGMAVWQG Q TTVTSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG	CAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGGGAGGCGTGTCCAGCCTGG GAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACTTCA GTAGCTTTGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGAG CTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATTTGATGGAAGTATTAAGTA TTCTGTAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACA ATTCAAAGAACACGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGCGAGCC

10

20

30

40

【表 7 B - 0 0 9】

抗体 ID.	HC グループ	重鎖アミノ酸配列	重鎖糖鎖配列
		CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLESVVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGST YRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLKSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号 304)	GAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATCGGCTCAATTA CTATGATAGTAGTGGTTATTATCACTACAATACTACGGTATGG CCGTCTGGGGCCAAGGACAACAGTTACCGTCTCTAGTGCTCC ACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCAAGAG CACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACT ACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGCTGGAAGTCAAGCGCCCTG ACCAGCGGCGTGACACACCTTCCCCGGTGTCTTACAGTCTCAGG ACTCTACTCCCTCGAGAGCGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCT TGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGC AACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTGTGACAA AACTCACACATGCCACCGTGCCCGAGCACCTGAAGTCTGGGGG GACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCCTC ATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAGCT GAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACG GCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCGTGCGAGGAGCAG TACGGCAGCACGTACCGTTGCGTCAGCGTCTCACCGTCTTGCA CCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCA ACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCCATC CCGGAAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGAGAACAATAACAAGACCACGCTCCCGTGCT GAAGTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTACCGTGG ACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGAGAGAGCCCTCTC CCTGTCTCCGGGTAA (配列番号 326)
52C, 54C, 55C	HC-111	QVQLVESGGGVVQPGSRSLRLSAAASG FTFSSFGMHWRQAPGKGLEWVAVIS FDGSIKYSVDSVKGRFTISRDNKNT LFLQMNSLRAEDTAVYYCARDRLNY DSSGYHYKYYGMAVWQGTITVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLESVVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV	CAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGGGGAGCGGTGGTCCAGCCTGG GAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCA GTAGCTTTGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGG CTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATTTGATGGAAGTATTAAGTA TTCTGTAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACA ATTCAAAGAACACGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGCCAGCC GAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATCGGCTCAATTA CTATGATAGTAGTGGTTATTATCACTACAATACTACGGTATGG CCGTCTGGGGCCAAGGAACAACAGTTACCGTCTCTAGTGCTCC ACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCAAGAG CACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACT

10

20

30

40

【表 7 B - 0 1 0】

抗体 ID.	HC グループ	重鎖アミノ酸配列	重鎖糖鎖配列
		KFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGST YRCVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRKIMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLKSDGS FFLYSKLTVDKSRWQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号 305)	ACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGCTGGAACCTCAGGCGCCCTG ACCAGCGGGGTGCACACCTTCCCGGTGTCTACAGTCTCAGG ACTCTACTCCCTGAGAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCT TGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGC AACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCCAAATCTTGTGACAA AACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGG GACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTC ATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGACGT GAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGAGC GCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCGTGCGAGGAGCAG TACCGCAGCAGTACCGTTGGGTGACGCTCTCACCCTGCTGCA CCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCA ACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCCATC CCGGAAGAAGATGACCAAGAACCAGGTGACGCTGACCTGCGCTGG TCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGAGAACAATAAGACCACGCTCCCGTGCT GAAGTCCGACGGCTCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCCTGG ACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCTACACGAGAAGAGCCTCTC CCTGTCTCCGGGTAAA (配列番号 327)
52D	HC-112	QVQLVESGGGVVQPGKSLRLSAAAGS FTFSSFGMHWRQAPGKLEWVAIS FDGSIKYSVDSVKGRFTISRDNKNT LFLQMNSLRADTAVYYCARDRLNYY DSSGYHYKYGMVWGQGTITVTVSS ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLESVVTPSSNFGT QTYTCNVDHKPSNTKVDKVERKCCV ECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVV SVLTVVHQDWLNGKEYCKVSNKGLP APIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSR KIMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEW ESNGQPENNYKTTTPMLKSDGSFFLY	CAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGGGGAGCGGTGCTCCAGCCTGG GAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCA GTAGCTTTGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGG CTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATTTGATGGAAGTATTAAGTA TTCTGTAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACA ATTCAAAGAACACGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGCGAGCC GAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATCGGCTCAATTA CTATGATAGTAGTGGTTATTACTACTACAAATACTACGGTATGG CCGTCTGGGGCCAAGGGACAACAGTTACCGTCTCTAGTGCCCTC ACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAG CACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACT ACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGCTGGAACCTCAGGCGCTCTG ACCAGCGGGGTGCACACCTTCCAGCTGTCTACAGTCTCAGG ACTCTACTCCCTGAGAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACT TCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGC AACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTCGA

10

20

30

40

抗体 ID.	HC グループ	重鎖アミノ酸配列	重鎖軽鎖配列
		SKLTVDKSRWQQGNVFSVMEALH NHYTQKSLSLSPGK (配列番号 306)	GTGCCACCGTGCCAGCACACCTGTGGCAGGACCGTCAGTCT TCCTCTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGG ACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGA CCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGAGGTGC ATAATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACG TTCOGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTTGTGCACCAGGACTGGCT GAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCC CAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACAAAGGCAGCCC CGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGAAGAAGAT GACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAGGCTTCT ACCCAGCGACATCGCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCG GAGAACAACACTACAAGACCACACCTCCCATGCTGAAGTCGACGG CTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGT GGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT CTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGG TAAA (配列番号 328)
53A, 56A	HC-113	QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASG FTFSSFGMHWRQAPGKLEWVAVIS FDGSIKYSVDSVKGRFTISRDNKNT LFLQMNSLRAEDTAVYYCARDRLNYY ESSGYHYHYGMVWGQGTITVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLESVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHITCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTEPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGST YRCVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVVKSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVME EALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番 号 307)	CAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGG GAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCA GTAGCTTTGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGG CTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATTTGATGGAAGTATTAAGTA TTCTGTAGACTCOGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACA ATTCAAAGAACACGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTCGAGGCC GAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATCGGCTCAATTA CTATGAGAGTAGTGGTTATTATCACTACAATACTACGGTATGG CCGTCTGGGGCCAAGGGACAACAGTTACCGTCTCTAGTGCCTCC ACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCTCTCAAGAG CACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGCTCAAGGACT ACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGTTGGAACCTCAGGCGCCTG ACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCTCAGG ACTCTACTCCCTCGAGAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCT TGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGC AACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTGTGACAA AACTCACACATGCCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGG GACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCT ATGATCTCCCGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGT GAGCCACGAAGACCTGAGGTAAAGTTCAACTGGTACGTGGACG CGGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCGGTGCGAGGACAG

【表 7 B - 0 1 2】

抗体 ID.	HC グループ	重鎖アミノ酸配列	重鎖糖鎖配列
			TACGGCAGCACGTACCGTTGCGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCA CCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCA ACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCGTGCCCCATC CCGAAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGAGAACTACAAGACCACGCTCCCGTGCT GAAGTCCGACGGCTCCTTCTCTCTATAGCAAGCTACCGTGG ACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGCTTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGAGAAGGCCTCTC CCTGTCTCCGGTAAA (配列番号 329)
53B, 56B	HC-114	QVQLVESGGGVQPRSLRLSCAASG FTFSSFGMHWRQAPGKELEWAVIS FDGSIKYSVDSVKGRFTISRDNKNT LFLQMNSLRAEDTAVYYCARDRLNYY ESSGYHYKYYGMAVWGQTTVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTWSWGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLESVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKVEPKSCD KTHITCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGST YRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLKSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSMH EALHNHYTQKLSLSLSPGK (配列番号 308)	CAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGGGAGGCGTGTCCAGCCTGG GAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCA GTAGCTTTGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAGGAG CTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATTTGATGGAAGTATTAAGTA TTCTGTAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACA ATTCAAAGAACAGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGCGAGCC GAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATCGGCTCAATTA CTATGAGAGTAGTGGTTATTATCACTACAATACTACGGTATGG CCGTCTGGGGCCAAGGGACAACAGTTACCGTCTCTAGTGCCTCC ACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGACCCCTCTCCAAGAG CACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACT ACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGCTGGAACCTCAGGCGCCTG ACCAGCGCGTGCACACCTTCCCCGCTGTCTACAGTCTCAGG ACTCTACTCCCTCGAGAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCT TGGGCACCCAGACCTACATCTGCAAGCTGAATCACAAGCCCAGC AACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAATCTTGTGACAA AACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACCTCTGGGGG GACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTC ATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAGT GAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGAGC GCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGTGCGAGGAGCAG TACGGCAGCACGTACCGTTGCGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCA CCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCA ACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCGTGCCCCATC CCGAAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCTGG

10

20

30

40

【表 7 B - 0 1 3】

抗体 ID.	HC グループ	重鎖アミノ酸配列	重鎖糖鎖配列
			TCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT GAAGTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTACCGTG ACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTC CCTGTCTCCGGGTAAA (配列番号 330)
53C, 56C	HC-115	QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASG FTFSSFGMHWRQAPGKLEWVAVIS FDGSIKYSVDSVKGRFTISRDNKNT LFLQMNSLRAEDTAVYYCARDRLNY ESSGYHYKYYGMAVWGGTTVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLESVVTPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGST YRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTL PPSRKMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLKSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号 309)	CAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGG GAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCA GTAGCTTTGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGG CTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATTTGATGGAAGTATTAAGTA TTCGTAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACA ATTCAAAGAACACGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGCGAGCC GAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATCGGCTCAATTA CTATGAGAGTAGTGGTTATTATCACTACAATACTACGGTATGG CCGTCTGGGGCCAAGGAACAACAGTTACCGTCTCTAGTGCTCC ACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCGCTGGCACCCCTCCTCCAAGAG CACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACT ACTTCCCGGAACCGGTGACGCTGTCTGGAACCTCAGGCGCCTG ACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGG ACTCTACTCCCTCGAGAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCT TGGGCACCCAGACCTACATCTGCAAGCTGAATCACAAGCCCAGC AACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAATCTGTGACAA AACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACCTCCTGGGG GACCGTAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCCTC ATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGT GAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACG GCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGTGCGAGGAGCAG TACGGCAGCACGTACCGTTGCGTCAGCGTCTCACCGTCTGCA CCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCA ACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCCATC CCGAAGAAGATGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT GAAGTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTACCGTG ACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTC

10

20

30

40

【表 7 B - 0 1 4】

抗体 ID.	HC グループ	重鎖アミノ酸配列	重鎖糖鎖配列
			CCTGTCTCCGGTAAA (配列番号 331)
57A	HC-116	QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASG FTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVAVIW YDGSNKYYADSVKGRFTISRDKSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGGIAA AGLYYYGMDVWQGTITVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLESVVTPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSDKTHT CPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTIVLHQDLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR KEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLKSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSVSMHEALH NHYTQKSLSLSPGK (配列番号 310)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGTCCAGCCTGG GAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCA GTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGG CTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGAAGTAATAAATA CTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTATCATCTCCAGAGATA AATCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCC GAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGCGGGGGGTATAGC AGCAGCTGGCCTCTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCC AAGGGACAACAGTTACCGTCTCTAGTGCCCTCCACCAAGGGCCCA TCGGTCTTCCCGCTGGCACCCCTCTCCAGAGCAGCTCTGGGGG CACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAAC CGGTGACGGTGTCTGTGGAAGTCAAGCGCCCTGACCAGCGCGGTG CACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCT CGAGAGCGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGA CCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTG GACAAGAAAGTTGAGCCCAATCTTGTGACAAAACCTCACACATG CCCACCGTGCCAGCACCTGAAGTCTGGGGGACCGTCAGTCT TCCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGG ACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGA CCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGAGGTGC ATAATGCCAAGACAAAGCCGTGCGAGGAGCAGTACGGCAGCACG TACCGTTGCGTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCT GAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGTCTCCAACAAGCCCTCC CAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGAAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCT ATCCAGCGACATCGCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCG GAGAACAACCTACAAGACACGCTCCCGTGCTGAAGTCCGACGG CTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGT GGCAGCAGGGGAAGTCTTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCT CTGCACAACCACTACACGAGAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGG TAAA (配列番号 332)
57B	HC-117	QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASG FTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVAVIW YDGSNKYYADSVKGRFTISRDKSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGGIAA	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGTCCAGCCTGG GAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCA GTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGAG CTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGAAGTAATAAATA

10

20

30

40

【表 7 B - 0 1 5】

抗体 ID.	HC グループ	重鎖アミノ酸配列	重鎖糖鎖配列
		AGLYYYYGMDVWQGGTTVTSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLESVVTPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTIVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR KEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPVLKSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVPSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK (配列番号 311)	CTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTTCATCATCTCCAGAGATA AATCCAAGAACAACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCC GAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGCGGGGGTATAGC AGCAGCTGGCCTCTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCC AAGGGACAACAGTTACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGCCCA TCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCTCCAGAGACCTCTGGGGG CACAGCGGCCCTGGGCTGCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAAC CGGTGACGGTGTGTGGAACCTCAGCGCCCTGACCAGCGCGGTG CACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCT CGAGAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGA CCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTG GACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATG CCCACCGTGCCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCAGTCT TCCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGG ACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGA CCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGAGGTGC ATAATGCCAAGACAAGCCGTGCGAGGAGCAGTACGGCAGCACG TACCGTTGGTCAGCGTCTCACCCTCTGCACCAGGACTGGCT GAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGTCTCCAACAAGCCCTCC CAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGAAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGGCTCAAAGGCTTCT ATCCAGCGACATCGCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCG GAGAACAACCTACAAGACCACGCTCCCGTGTGAAGTCCGACGG CTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTACCGTGGACAAGAGCAGGT GGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT CTGCACAACCACTACAGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGG TAAA (配列番号 333)
57C	HC-118	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRSCAASG FTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVAVIW YDGSNKYYADSVKGRFIISRDKSNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGGIAA AGLYYYYGMDVWQGGTTVTSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLESVVTPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGGTGCCAGCCTGG GAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCA GTAGCTATGGCATGCAGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGG CTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGAAGTAATAATA CTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTTCATCATCTCCAGAGATA AATCCAAGAACAACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCC GAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGCGGGGGTATAGC AGCAGCTGGCCTCTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCC AAGGAACAACAGTTACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGCCCA

10

20

30

40

【表 7 B - 0 1 6】

抗体 ID.	HC グループ	重鎖アミノ酸配列	重鎖糖鎖配列	
		CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDIL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSR KIMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLKSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK (配列番号 312)	TCCGTCTTCCCCCTGGCAACCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGG CACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAAC CGGTGACGGTGTCTGGAACTCAGCGCCCTGACCAGCGCGGTG CACACCTTCCCGGTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCT CGAGAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGA CCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTG GACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATG CCCACCGTGCCAGCACTGAACCTCTGGGGGACCGTCAGTCT TCCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGG ACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTTGACGTGAGCCACGAAGA CCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGC ATAATGCCAAGACAAAGCCGTGCGAGGAGCAGTACGGCAGCAG TACCGTTGGGTGACGCTCTCACCCTGTCACCCAGGACTGGCT GAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAGCCCCATCGAGAAAACCTCTCCAAAGCCAAAGGCGAGCCC CGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGAAGAAGAT GACCAAGAACCAGGTGAGCTGACCTGCTGGTCAAAGGCTTCT ATCCAGCGACATCGCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCG GAGAACAACTACAAGACACGCTCCCGTGTGAAGTCGACGG CTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGACAAGAGCAGGT GGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT CTGCACAACCACTACACGAGAAGAGCTCTCCCTGTCTCCGGG TAAA (配列番号 334)	10 20
57D	HC-119	QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASG FTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVAWIW YDGSNKYYADSVKGRFTISRDKSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGGIAA AGLYYYYGMDVWGQGTITVSSASTK GPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLESVTVPSNFGTQTYT CNVDHKPSNTKVDKTVKRCCKVECPP CPAPPVAGPSVFLFPPKPKDILMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLT VHQLDNLNGKEYKCKVSNKGLPAPIE KTISKTKGQPREPQVYITLPPSRKIMT	CAGGTGACGTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGG GAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGACGGTCTGGATTCACTTCA GTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGG CTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGAAGTAATAAATA CTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTATCATCTCCAGAGATA AATCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCC GAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGCGGGGGTATAGC AGCAGCTGGCCTCTACTACTACTACGGTATGGAGCTCTGGGGCC AAGGACAAACAGTTACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGCCCA TCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAG CACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAAC CGGTGACGGTGTCTGGAACTCAGCGCTCTGACCAGCGCGGTG CACACCTTCCAGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCT CGAGAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGA	30 40

【表 7 B - 0 1 7】

抗体 ID.	HC グループ	重鎖アミノ酸配列	重鎖糖鎖配列
		KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPMLKSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYT QKSLSLSPGK (配列番号 313)	CCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTG GACAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTCGAGTGCCCCACCGTG CCCAGCACCACTGTGGCAGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCC CAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTG ACGTGGGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCGAGGTCCA GTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCAGGTTCCGTGTGGTC AGCGTCTTCACCGTTGTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGA GTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCAGCCCCATCG AGAAAACCATCTCCAAAACAAAGGCAGCCCCGAGAACCACAG GTGTACACCTGCCCCATCCCGAAGAAGATGACCAAGAACCA GGTCAGCCTGACCTGCGTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACA TCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAACTAC AAGACCACACCTCCCATGTGAAGTCCGACGGCTCCTTCTTCT CTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGA ACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA (配列番 号 335)
58A	HC-120	QVQLVESGGGVVQPGKSLRLSCAASG FTFSSYGMHWVRQAPGKLEWAVIW YDGSNKYYAESVKGRFIIISRDKSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGGIAA AGLYYYYGMDVWGGGTIVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTWNSGALTSKVHFFPAV LQSSGLYSLESVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKHTHT CPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR KEMITKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLKSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALH NHYTQKSLSLSPGK (配列番号 314)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGG GAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCA GTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGG CTGGAGTGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGAAGTAATAAATA CTATGCAGAGTCCGTGAAGGGCCGATTTCATCTCCAGAGATA AATCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCC GAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGCGGGGGTATAGC AGCAGCTGGCCTCTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCC AAGGGACAACAGTTACCGTCTCTAGTGCTCCACCAAGGGGCCA TCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCTCCAGAGCACCTCTGGGGG CACAGCGGCCCTGGGCTGCTGGTCAAGGACTACTTCCCCAAC CGGTGACGGTGTGTTGGAAGTCAAGCGCCTGACCAGCGCGGTG CACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCT CGAGAGCGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGA CCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTG GACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATG CCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCTGGGGGACCGTCAGTCT TCCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGG ACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGA

10

20

30

40

【表 7 B - 0 1 8】

抗体 ID.	HC グループ	重鎖アミノ酸配列	重鎖核酸配列
			CCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGC ATAATGCCAAGACAAAGCCGTGCGAGGAGCAGTACGGCAGCACG TACCGTTGCGTCAGCGTCTCACCCTGCTGACCAGGACTGGCT GAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGCCCTCC CAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAACCACAGGTGTACACCCGCCCCCATCCCGGAAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTGACGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCT ATCCACGCGACATCGCGGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCG GAGAACAACATAAGACCAGCCTCCCGTGTGAAGTCCGACGG CTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGT GGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT CTGCACAACCACTACAAGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGG TAAA (配列番号 336)
58B	HC-121	QVQLVESGGGVVQPGKSLRLSCAASG FTFSYGMHWVRQAPGKELEWVAVIW YDGSNKYYAESVKGRFLISRDKSKNT LYLQMSLSRAEDTAVYYCARAGGIAA AGLYYYYGMDVWGQGTITVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAAAGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLESVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCKDHT CPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTIVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR KEMIKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTPPVLKSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALH NHYTQKSLSLSPGK (配列番号 315)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGGGTGGTCCAGCCTGG GAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCA GTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGAG CTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGAAGTAATAATA CTATGCAGAGTCCGTGAAGGGCCGATTTCATCATCTCCAGAGATA AATCCAAGAACAGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCC GAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGCGGGGGGTATAGC AGCAGCTGGCCTCTACTACTACTACGGTATGGACGCTCTGGGGCC AAGGGACAACAGTTACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGCCCA TCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGG CACAGCGGCCCTGGGCTGCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAAC CGGTGACGGTGTCTGTGAAGTCAAGCGCCCTGACCAGCGCGGTG CACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCT CGAGAGCGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGA CCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTG GACAAGAAAGTTGAGCCCAATCTTGTGACAAAACACACATG CCCACCGTGCCAGCACCTGAAGTCTCTGGGGGACCGTCAGTCT TCCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGG ACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGA CCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGC ATAATGCCAAGACAAAGCCGTGCGAGGAGCAGTACGGCAGCACG TACCGTTGCGTCAGCGTCTCACCCTGCTGACCAGGACTGGCT GAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGCCCTCC CAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCC

10

20

30

40

【表 7 B - 0 1 9】

抗体 ID.	HC グループ	重鎖アミノ酸配列	重鎖糖鎖配列
			CGAGAACCACAGGTGTACACCGTGCCTCCCGGAAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTACAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCT ATCCCAGCGACATGCGGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCG GAGAACAACCTACAAGACACGCTCCCGTGCTGAAGTCGACGG CTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTACCGTGGACAAGAGCAGGT GGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT CTGCACAACCACTACACGAGAAGACCTCTCCCTGTCTCCGGG TAAA (配列番号 337)
58C	HC-122	QVQLVESGGGVVQPGKSLRLSCAASG FTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVAWI YDGSNKYYAESVKGRFIIISRDISKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGGIAA AGLYYYYGMDVWGQGTITVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLESVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVKPKCDKHT CPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR KKMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTPPVLKSDGFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALH NHYTQKSLSLSPGK (配列番号 316)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGG GAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGCTCTGGATTACCTTCA GTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGG CTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGAAGTAATAAATA CTATGCAGAGTCCGTGAAGGGCCGATTTCATCATCTCCAGAGATA AATCCAAGAACAGCGTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCC GAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGCGGGGGGTATAGC AGCAGCTGGCCTCTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCC AAGGAACAACAGTTACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGCCCA TGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCAAGAGCACCTCTGGGGG CACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAAC CGGTGACGGTGTGTTGGAACCTAGGCGCCCTGACCAGCGCGGTG CACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCT CGAGAGCGTGGTGAACGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGA CCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTG GACAAGAAAGTTGAGCCCAAACTCTGTGACAAAACCTCACACATG CCCACCGTGGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGAGCCGTGAGTCT TCCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGG ACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTTGAGTGAGCCACGAAGA CCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGC ATAATGCCAAGACAAAGCGTGCGAGGAGCAGTACGGCAGCAG TACCGTTGCGTCAGCGTCTCACCCTGCTGACCAGGACTGGCT GAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAACCACAGGTGTACACCGTGCCTCCCGGAAGAAGAT GACCAAGAACCAGGTACAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCT ATCCCAGCGACATGCGGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCG GAGAACAACCTACAAGACACGCTCCCGTGCTGAAGTCGACGG CTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTACCGTGGACAAGAGCAGGT

10

20

30

40

【表 7 B - 0 2 0】

抗体 ID.	HC グループ	重鎖アミノ酸配列	重鎖軽鎖配列
			GGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT CTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGG TAAA (配列番号 338)

【 0 1 1 1】

いくつかの実施形態において、本発明のヘテロ二量体抗体は、表 7 A の抗 C G R P 受容体軽鎖と、表 7 B の抗 C G R P 受容体重鎖とを含む。ヘテロ二量体抗体に組み込むことができる、抗 C G R P 受容体の軽鎖と重鎖の例示的な対には、L C - 1 0 1 (配列番号 2 7 1) と H C - 1 0 1 (配列番号 2 9 5)、L C - 1 0 2 (配列番号 2 7 2) と H C - 1 0 2 (配列番号 2 9 6)、L C - 1 0 1 (配列番号 2 7 1) と H C - 1 0 3 (配列番号 2 9 7)、L C - 1 0 1 (配列番号 2 7 1) と H C - 1 0 4 (配列番号 2 9 8)、L C - 1 0 3 (配列番号 2 7 3) と H C - 1 0 5 (配列番号 2 9 9)、L C - 1 0 4 (配列番号 2 7 4) と H C - 1 0 6 (配列番号 3 0 0)、L C - 1 0 3 (配列番号 2 7 3) と H C - 1 0 7 (配列番号 3 0 1)、L C - 1 0 3 (配列番号 2 7 3) と H C - 1 0 8 (配列番号 3 0 2)、L C - 1 0 5 (配列番号 2 7 5) と H C - 1 0 9 (配列番号 3 0 3)、L C - 1 0 6 (配列番号 2 7 6) と H C - 1 1 0 (配列番号 3 0 4)、L C - 1 0 5 (配列番号 2 7 5) と H C - 1 1 1 (配列番号 3 0 5)、L C - 1 0 5 (配列番号 2 7 5) と H C - 1 1 2 (配列番号 3 0 6)、L C - 1 0 5 (配列番号 2 7 5) と H C - 1 1 3 (配列番号 3 0 7)、L C - 1 0 6 (配列番号 2 7 6) と H C - 1 1 4 (配列番号 3 0 8)、L C - 1 0 5 (配列番号 2 7 5) と H C - 1 1 5 (配列番号 3 0 9)、L C - 1 0 7 (配列番号 2 7 7) と H C - 1 0 9 (配列番号 3 0 3)、L C - 1 0 8 (配列番号 2 7 8) と H C - 1 1 0 (配列番号 3 0 4)、L C - 1 0 7 (配列番号 2 7 7) と H C - 1 1 1 (配列番号 3 0 5)、L C - 1 0 9 (配列番号 2 7 9) と H C - 1 0 9 (配列番号 3 0 3)、L C - 1 1 0 (配列番号 2 8 0) と H C - 1 1 0 (配列番号 3 0 4)、L C - 1 0 9 (配列番号 2 7 9) と H C - 1 1 1 (配列番号 3 0 5)、L C - 1 0 7 (配列番号 2 7 7) と H C - 1 1 3 (配列番号 3 0 7)、L C - 1 0 8 (配列番号 2 7 8) と H C - 1 1 4 (配列番号 3 0 8)、L C - 1 0 7 (配列番号 2 7 7) と H C - 1 1 5 (配列番号 3 0 9)、L C - 1 1 1 (配列番号 2 8 1) と H C - 1 1 6 (配列番号 3 1 0)、L C - 1 1 2 (配列番号 2 8 2) と H C - 1 1 7 (配列番号 3 1 1)、L C - 1 1 1 (配列番号 2 8 1) と H C - 1 1 8 (配列番号 3 1 2)、L C - 1 1 1 (配列番号 2 8 1) と H C - 1 1 9 (配列番号 3 1 3)、L C - 1 1 1 (配列番号 2 8 1) と H C - 1 2 0 (配列番号 3 1 4)、L C - 1 1 2 (配列番号 2 8 2) と H C - 1 2 1 (配列番号 3 1 5) 及び L C - 1 1 1 (配列番号 2 8 1) と H C - 1 2 2 (配列番号 3 1 6) が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 1 1 2】

本発明のヘテロ二量体抗体に組み込まれる抗 C G R P 受容体の軽鎖及び/または重鎖は、表 7 A 中の軽鎖または表 7 B 中の重鎖の配列とアミノ酸残基が 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15 個以上異なる連続アミノ酸の配列を含み得、ここで、かかる配列それぞれの相違は、独立して、1つのアミノ酸の欠失、挿入または置換である。いくつかの実施形態において、ヘテロ二量体抗体に組み込まれる抗 C G R P 受容体の軽鎖は、配列番号 2 7 1 ~ 2 8 2 のアミノ酸配列 (すなわち、表 7 A 中の抗 C G R P 受容体軽鎖) と少なくとも 7 0 %、少なくとも 7 5 %、少なくとも 8 0 %、少なくとも 8 5 %、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 7 % または少なくとも 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸の配列を含む。ある特定の実施形態において、ヘテロ二量体抗体に組み込まれる抗 C G R P 受容体の重鎖は、配列番号 2 9 5 ~ 3 1 6 のアミノ酸配列 (すなわち、表 7 B 中の抗 C G R P 受容体重鎖) と少なくとも 7 0 %、少なくとも 7 5 %、少なくとも 8 0 %、少なくとも 8 5 %、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9

10

20

30

40

50

5 %、少なくとも 97 % または少なくとも 99 % の配列同一性を有するアミノ酸の配列を含む。

【 0 1 1 3 】

表 6 A 及び 6 B に列挙する抗 P A C 1 受容体の軽鎖及び重鎖のいずれかを、表 7 A 及び 7 B に列挙する抗 C G R P 受容体の軽鎖及び重鎖のいずれかと組み合わせ、本発明の二重特異性ヘテロ二量体抗体を形成することができる。本発明の例示的な二重特異性ヘテロ二量体抗体の構造的特徴（例えば、抗 P A C 1 受容体の軽鎖及び重鎖ならびに抗 C G R P 受容体の軽鎖及び重鎖の構成要素）については、以下の表 8 に記載する。これらの抗体は、重鎖と軽鎖の正しい対合及び抗 P A C 1 受容体重鎖と抗 C G R P 受容体重鎖との間のヘテロ二量体化を促進するために、本明細書に記載の 1 つ以上の電荷対変異を含有する。「A」の表示を有する抗体は、図 1 に示す「v 1」静電的ステアリング手法を含み、「B」の表示を有する抗体は、図 1 に示す「v 3」静電的ステアリング手法を含む。「C」または「D」の表示を有する抗体は、図 1 に示す「v 4」静電的ステアリング手法を含み、「C」抗体は I g G 1 定常ドメインを有し、「D」抗体は I g G 2 定常ドメインを有する。表 8 中の可変軽鎖及び重鎖の名称（例えば、L V - 0 1、L V - 0 2、L V - 1 0 1、L V - 1 0 2、H V - 0 1、H V - 0 2、H V - 1 0 1、H V - 1 0 2 など）は、表 1 A、1 B、3 A 及び 3 B 中のアミノ酸配列、ならびに表 1 1 及び 1 2 中のヌクレオチド配列によって定義される。表 8 中の軽鎖及び重鎖の名称（例えば、L C - 0 1、L C - 0 2、L C - 1 0 1、L C - 1 0 2、H C - 0 1、H C - 0 2、H C - 1 0 1、H C - 1 0 2 など）は、表 6 A、6 B、7 A 及び 7 B 中のアミノ酸及びヌクレオチド配列によって定義される。したがって、表 8 中の例示的なヘテロ二量体抗体の 4 つの鎖のそれぞれに関する完全な配列情報は、これらの表を相互参照することによって得ることができる。例示として、ヘテロ二量体抗体 i P S : 3 2 6 4 1 7 は、配列番号 2 1 1 (L C - 0 1) のアミノ酸配列を含む抗 P A C 1 受容体軽鎖、配列番号 2 3 3 (H C - 0 1) のアミノ酸配列を含む抗 P A C 1 受容体重鎖、配列番号 2 8 1 (L C - 1 1 1) のアミノ酸配列を含む抗 C G R P 受容体軽鎖、及び配列番号 3 1 0 (H C - 1 1 6) のアミノ酸配列を含む抗 C G R P 受容体重鎖を含む。

10

20

【表 8 - 0 0 1】

表8. 例示的な抗PAC1受容体/抗CGRP受容体ヘテロ二量体抗体

ヘテロ二量体抗体の名称	抗PAC1 受容体抗体 ID.	抗PAC1 受容体完全軽鎖	抗PAC1 受容体VL	抗PAC1 受容体完全重鎖	抗PAC1 受容体VH	抗CGRP 受容体抗体 ID.	抗CGRP 受容体完全軽鎖	抗CGRP 受容体VL	抗CGRP 受容体完全重鎖	抗CGRP 受容体VH
iPS:326417	01A	LC-01	LV-01	HC-01	HV-01	57A	LC-111	LV-111	HC-116	HV-109
iPS:326626	01D	LC-01	LV-01	HC-04	HV-01	50D	LC-101	LV-101	HC-104	HV-101
iPS:326628	03D	LC-04	LV-04	HC-08	HV-03	50D	LC-101	LV-101	HC-104	HV-101
iPS:326634	03D	LC-04	LV-04	HC-08	HV-03	51D	LC-103	LV-103	HC-108	HV-103
iPS:327870	01D	LC-01	LV-01	HC-04	HV-01	52D	LC-105	LV-105	HC-112	HV-105
iPS:327871	03D	LC-04	LV-04	HC-08	HV-03	52D	LC-105	LV-105	HC-112	HV-105
iPS:326645	05D	LC-08	LV-08	HC-16	HV-07	50D	LC-101	LV-101	HC-104	HV-101
iPS:326648	04D	LC-06	LV-06	HC-12	HV-05	50D	LC-101	LV-101	HC-104	HV-101
iPS:326651	05D	LC-08	LV-08	HC-16	HV-07	51D	LC-103	LV-103	HC-108	HV-103
iPS:326631	01D	LC-01	LV-01	HC-04	HV-01	51D	LC-103	LV-103	HC-108	HV-103
iPS:326654	04D	LC-06	LV-06	HC-12	HV-05	51D	LC-103	LV-103	HC-108	HV-103
iPS:328000	05D	LC-08	LV-08	HC-16	HV-07	52D	LC-105	LV-105	HC-112	HV-105
iPS:328001	04D	LC-06	LV-06	HC-12	HV-05	52D	LC-105	LV-105	HC-112	HV-105
iPS:326661	01D	LC-01	LV-01	HC-04	HV-01	57D	LC-111	LV-111	HC-119	HV-109
iPS:326663	03D	LC-04	LV-04	HC-08	HV-03	57D	LC-111	LV-111	HC-119	HV-109
iPS:326666	05D	LC-08	LV-08	HC-16	HV-07	57D	LC-111	LV-111	HC-119	HV-109
iPS:326669	04D	LC-06	LV-06	HC-12	HV-05	57D	LC-111	LV-111	HC-119	HV-109
iPS:327017	05A	LC-08	LV-08	HC-13	HV-07	57A	LC-111	LV-111	HC-116	HV-109
iPS:327018	03A	LC-04	LV-04	HC-05	HV-03	57A	LC-111	LV-111	HC-116	HV-109
iPS:327019	04A	LC-06	LV-06	HC-09	HV-05	57A	LC-111	LV-111	HC-116	HV-109
iPS:327023	01B	LC-02	LV-02	HC-02	HV-02	57B	LC-112	LV-112	HC-117	HV-110

10

20

30

40

【表 8 - 0 0 2】

ヘテロ二量体抗体の名称	抗PAC1 受容体抗体 ID.	抗PAC1 受容体完全重鎖	抗PAC1 受容体VL	抗PAC1 受容体完全重鎖	抗PAC1 受容体VH	抗CGRP 受容体抗体 ID.	抗CGRP 受容体完全重鎖	抗CGRP 受容体VL	抗CGRP 受容体完全重鎖	抗CGRP 受容体VH
iPS:327024	05B	LC-09	LV-09	HC-14	HV-08	57B	LC-112	LV-112	HC-117	HV-110
iPS:327025	03B	LC-05	LV-05	HC-06	HV-04	57B	LC-112	LV-112	HC-117	HV-110
iPS:327026	04B	LC-07	LV-07	HC-10	HV-06	57B	LC-112	LV-112	HC-117	HV-110
iPS:327091	01C	LC-01	LV-01	HC-03	HV-01	57C	LC-111	LV-111	HC-118	HV-109
iPS:327092	05C	LC-08	LV-08	HC-15	HV-07	57C	LC-111	LV-111	HC-118	HV-109
iPS:327093	03C	LC-04	LV-04	HC-07	HV-03	57C	LC-111	LV-111	HC-118	HV-109
iPS:327094	04C	LC-06	LV-06	HC-11	HV-05	57C	LC-111	LV-111	HC-118	HV-109
iPS:326414	01A	LC-01	LV-01	HC-01	HV-01	50A	LC-101	LV-101	HC-101	HV-101
iPS:327102	05A	LC-08	LV-08	HC-13	HV-07	50A	LC-101	LV-101	HC-101	HV-101
iPS:327103	03A	LC-04	LV-04	HC-05	HV-03	50A	LC-101	LV-101	HC-101	HV-101
iPS:327104	04A	LC-06	LV-06	HC-09	HV-05	50A	LC-101	LV-101	HC-101	HV-101
iPS:327105	01B	LC-02	LV-02	HC-02	HV-02	50B	LC-102	LV-102	HC-102	HV-102
iPS:327106	05B	LC-09	LV-09	HC-14	HV-08	50B	LC-102	LV-102	HC-102	HV-102
iPS:327107	03B	LC-05	LV-05	HC-06	HV-04	50B	LC-102	LV-102	HC-102	HV-102
iPS:327108	04B	LC-07	LV-07	HC-10	HV-06	50B	LC-102	LV-102	HC-102	HV-102
iPS:327109	01C	LC-01	LV-01	HC-03	HV-01	50C	LC-101	LV-101	HC-103	HV-101
iPS:327110	05C	LC-08	LV-08	HC-15	HV-07	50C	LC-101	LV-101	HC-103	HV-101
iPS:327111	03C	LC-04	LV-04	HC-07	HV-03	50C	LC-101	LV-101	HC-103	HV-101
iPS:327112	04C	LC-06	LV-06	HC-11	HV-05	50C	LC-101	LV-101	HC-103	HV-101
iPS:327267	01A	LC-01	LV-01	HC-01	HV-01	51A	LC-103	LV-103	HC-105	HV-103
iPS:327268	05A	LC-08	LV-08	HC-13	HV-07	51A	LC-103	LV-103	HC-105	HV-103
iPS:327269	03A	LC-04	LV-04	HC-05	HV-03	51A	LC-103	LV-103	HC-105	HV-103
iPS:327270	04A	LC-06	LV-06	HC-09	HV-05	51A	LC-103	LV-103	HC-105	HV-103

10

20

30

40

【表 8 - 0 0 3】

ヘテロ二量体抗体の名称	抗PAC1 受容体抗体 ID.	抗PAC1 受容体完全重鎖	抗PAC1 受容体 VL	抗PAC1 受容体完全重鎖	抗PAC1 受容体 VH	抗CGRP 受容体抗体 ID.	抗CGRP 受容体完全重鎖	抗CGRP 受容体 VL	抗CGRP 受容体完全重鎖	抗CGRP 受容体 VH
iPS:327272	01B	LC-02	LV-02	HC-02	HV-02	51B	LC-104	LV-104	HC-106	HV-104
iPS:327273	05B	LC-09	LV-09	HC-14	HV-08	51B	LC-104	LV-104	HC-106	HV-104
iPS:327274	03B	LC-05	LV-05	HC-06	HV-04	51B	LC-104	LV-104	HC-106	HV-104
iPS:327275	04B	LC-07	LV-07	HC-10	HV-06	51B	LC-104	LV-104	HC-106	HV-104
iPS:327276	01C	LC-01	LV-01	HC-03	HV-01	51C	LC-103	LV-103	HC-107	HV-103
iPS:327277	05C	LC-08	LV-08	HC-15	HV-07	51C	LC-103	LV-103	HC-107	HV-103
iPS:327278	03C	LC-04	LV-04	HC-07	HV-03	51C	LC-103	LV-103	HC-107	HV-103
iPS:327279	04C	LC-06	LV-06	HC-11	HV-05	51C	LC-103	LV-103	HC-107	HV-103
iPS:327280	01A	LC-01	LV-01	HC-01	HV-01	52A	LC-105	LV-105	HC-109	HV-105
iPS:327281	05A	LC-08	LV-08	HC-13	HV-07	52A	LC-105	LV-105	HC-109	HV-105
iPS:327282	03A	LC-04	LV-04	HC-05	HV-03	52A	LC-105	LV-105	HC-109	HV-105
iPS:327283	04A	LC-06	LV-06	HC-09	HV-05	52A	LC-105	LV-105	HC-109	HV-105
iPS:327284	01B	LC-02	LV-02	HC-02	HV-02	52B	LC-106	LV-106	HC-110	HV-106
iPS:327285	05B	LC-09	LV-09	HC-14	HV-08	52B	LC-106	LV-106	HC-110	HV-106
iPS:327286	03B	LC-05	LV-05	HC-06	HV-04	52B	LC-106	LV-106	HC-110	HV-106
iPS:327287	04B	LC-07	LV-07	HC-10	HV-06	52B	LC-106	LV-106	HC-110	HV-106
iPS:327288	01C	LC-01	LV-01	HC-03	HV-01	52C	LC-105	LV-105	HC-111	HV-105
iPS:327289	05C	LC-08	LV-08	HC-15	HV-07	52C	LC-105	LV-105	HC-111	HV-105
iPS:327290	03C	LC-04	LV-04	HC-07	HV-03	52C	LC-105	LV-105	HC-111	HV-105
iPS:327291	04C	LC-06	LV-06	HC-11	HV-05	52C	LC-105	LV-105	HC-111	HV-105
iPS:327677	01A	LC-01	LV-01	HC-01	HV-01	58A	LC-111	LV-111	HC-120	HV-111
iPS:327678	05A	LC-08	LV-08	HC-13	HV-07	58A	LC-111	LV-111	HC-120	HV-111
iPS:327679	03A	LC-04	LV-04	HC-05	HV-03	58A	LC-111	LV-111	HC-120	HV-111

10

20

30

40

【表 8 - 0 0 4】

ヘテロ二量体抗体の名称	抗PAC1 受容体抗体 ID.	抗PAC1 受容体完全軽鎖	抗PAC1 受容体VL	抗PAC1 受容体完全重鎖	抗PAC1 受容体VH	抗CGRP 受容体抗体 ID.	抗CGRP 受容体完全軽鎖	抗CGRP 受容体VL	抗CGRP 受容体完全重鎖	抗CGRP 受容体VH
iPS:327680	04A	LC-06	LV-06	HC-09	HV-05	58A	LC-111	LV-111	HC-120	HV-111
iPS:327681	01B	LC-02	LV-02	HC-02	HV-02	58B	LC-112	LV-112	HC-121	HV-112
iPS:327682	05B	LC-09	LV-09	HC-14	HV-08	58B	LC-112	LV-112	HC-121	HV-112
iPS:327683	03B	LC-05	LV-05	HC-06	HV-04	58B	LC-112	LV-112	HC-121	HV-112
iPS:327684	04B	LC-07	LV-07	HC-10	HV-06	58B	LC-112	LV-112	HC-121	HV-112
iPS:327685	01C	LC-01	LV-01	HC-03	HV-01	58C	LC-111	LV-111	HC-122	HV-111
iPS:327686	05C	LC-08	LV-08	HC-15	HV-07	58C	LC-111	LV-111	HC-122	HV-111
iPS:327687	03C	LC-04	LV-04	HC-07	HV-03	58C	LC-111	LV-111	HC-122	HV-111
iPS:327688	04C	LC-06	LV-06	HC-11	HV-05	58C	LC-111	LV-111	HC-122	HV-111
iPS:327689	01A	LC-01	LV-01	HC-01	HV-01	53A	LC-105	LV-105	HC-113	HV-107
iPS:327690	05A	LC-08	LV-08	HC-13	HV-07	53A	LC-105	LV-105	HC-113	HV-107
iPS:327691	03A	LC-04	LV-04	HC-05	HV-03	53A	LC-105	LV-105	HC-113	HV-107
iPS:327693	04A	LC-06	LV-06	HC-09	HV-05	53A	LC-105	LV-105	HC-113	HV-107
iPS:327694	01B	LC-02	LV-02	HC-02	HV-02	53B	LC-106	LV-106	HC-114	HV-108
iPS:327696	05B	LC-09	LV-09	HC-14	HV-08	53B	LC-106	LV-106	HC-114	HV-108
iPS:327697	03B	LC-05	LV-05	HC-06	HV-04	53B	LC-106	LV-106	HC-114	HV-108
iPS:327698	04B	LC-07	LV-07	HC-10	HV-06	53B	LC-106	LV-106	HC-114	HV-108
iPS:327699	01C	LC-01	LV-01	HC-03	HV-01	53C	LC-105	LV-105	HC-115	HV-107
iPS:327700	05C	LC-08	LV-08	HC-15	HV-07	53C	LC-105	LV-105	HC-115	HV-107
iPS:327701	03C	LC-04	LV-04	HC-07	HV-03	53C	LC-105	LV-105	HC-115	HV-107
iPS:327702	04C	LC-06	LV-06	HC-11	HV-05	53C	LC-105	LV-105	HC-115	HV-107
iPS:327703	01A	LC-01	LV-01	HC-01	HV-01	54A	LC-107	LV-107	HC-109	HV-105
iPS:327704	05A	LC-08	LV-08	HC-13	HV-07	54A	LC-107	LV-107	HC-109	HV-105

10

20

30

40

【表 8 - 0 0 5】

ヘテロ二量体抗体の名称	抗PAC1 受容体抗体 ID.	抗PAC1 受容体完全軽鎖	抗PAC1 受容体 VL	抗PAC1 受容体完全重鎖	抗PAC1 受容体 VH	抗GGRP 受容体抗体 ID.	抗GGRP 受容体完全軽鎖	抗GGRP 受容体 VL	抗GGRP 受容体完全重鎖	抗GGRP 受容体 VH
iPS:327705	03A	LC-04	LV-04	HC-05	HV-03	54A	LC-107	LV-107	HC-109	HV-105
iPS:327706	04A	LC-06	LV-06	HC-09	HV-05	54A	LC-107	LV-107	HC-109	HV-105
iPS:327707	01B	LC-02	LV-02	HC-02	HV-02	54B	LC-108	LV-108	HC-110	HV-106
iPS:327708	05B	LC-09	LV-09	HC-14	HV-08	54B	LC-108	LV-108	HC-110	HV-106
iPS:327709	03B	LC-05	LV-05	HC-06	HV-04	54B	LC-108	LV-108	HC-110	HV-106
iPS:327710	04B	LC-07	LV-07	HC-10	HV-06	54B	LC-108	LV-108	HC-110	HV-106
iPS:327711	01C	LC-01	LV-01	HC-03	HV-01	54C	LC-107	LV-107	HC-111	HV-105
iPS:327712	05C	LC-08	LV-08	HC-15	HV-07	54C	LC-107	LV-107	HC-111	HV-105
iPS:327713	03C	LC-04	LV-04	HC-07	HV-03	54C	LC-107	LV-107	HC-111	HV-105
iPS:327714	04C	LC-06	LV-06	HC-11	HV-05	54C	LC-107	LV-107	HC-111	HV-105
iPS:327717	01A	LC-01	LV-01	HC-01	HV-01	55A	LC-109	LV-109	HC-109	HV-105
iPS:327718	05A	LC-08	LV-08	HC-13	HV-07	55A	LC-109	LV-109	HC-109	HV-105
iPS:327719	03A	LC-04	LV-04	HC-05	HV-03	55A	LC-109	LV-109	HC-109	HV-105
iPS:327721	04A	LC-06	LV-06	HC-09	HV-05	55A	LC-109	LV-109	HC-109	HV-105
iPS:327722	01B	LC-02	LV-02	HC-02	HV-02	55B	LC-110	LV-110	HC-110	HV-106
iPS:327724	05B	LC-09	LV-09	HC-14	HV-08	55B	LC-110	LV-110	HC-110	HV-106
iPS:327725	03B	LC-05	LV-05	HC-06	HV-04	55B	LC-110	LV-110	HC-110	HV-106
iPS:327726	04B	LC-07	LV-07	HC-10	HV-06	55B	LC-110	LV-110	HC-110	HV-106
iPS:327727	01C	LC-01	LV-01	HC-03	HV-01	55C	LC-109	LV-109	HC-111	HV-105
iPS:327728	05C	LC-08	LV-08	HC-15	HV-07	55C	LC-109	LV-109	HC-111	HV-105
iPS:327729	03C	LC-04	LV-04	HC-07	HV-03	55C	LC-109	LV-109	HC-111	HV-105
iPS:327730	04C	LC-06	LV-06	HC-11	HV-05	55C	LC-109	LV-109	HC-111	HV-105
iPS:327731	01A	LC-01	LV-01	HC-01	HV-01	56A	LC-107	LV-107	HC-113	LV-107

10

20

30

40

【表 8 - 0 0 6】

ヘテロ二量体抗体の名称	抗PAC1 受容体抗体 ID.	抗PAC1 受容体完全軽鎖	抗PAC1 受容体 VL	抗PAC1 受容体完全重鎖	抗PAC1 受容体 VH	抗CGRP 受容体抗体 ID.	抗CGRP 受容体完全軽鎖	抗CGRP 受容体 VL	抗CGRP 受容体完全重鎖	抗CGRP 受容体 VH
iPS:327732	05A	LC-08	LV-08	HC-13	HV-07	56A	LC-107	LV-107	HC-113	LV-107
iPS:327733	03A	LC-04	LV-04	HC-05	HV-03	56A	LC-107	LV-107	HC-113	LV-107
iPS:327734	04A	LC-06	LV-06	HC-09	HV-05	56A	LC-107	LV-107	HC-113	LV-107
iPS:327735	01B	LC-02	LV-02	HC-02	HV-02	56B	LC-108	LV-108	HC-114	LV-108
iPS:327736	05B	LC-09	LV-09	HC-14	HV-08	56B	LC-108	LV-108	HC-114	LV-108
iPS:327737	03B	LC-05	LV-05	HC-06	HV-04	56B	LC-108	LV-108	HC-114	LV-108
iPS:327738	04B	LC-07	LV-07	HC-10	HV-06	56B	LC-108	LV-108	HC-114	LV-108
iPS:327739	01C	LC-01	LV-01	HC-03	HV-01	56C	LC-107	LV-107	HC-115	LV-107
iPS:327740	05C	LC-08	LV-08	HC-15	HV-07	56C	LC-107	LV-107	HC-115	LV-107
iPS:327741	03C	LC-04	LV-04	HC-07	HV-03	56C	LC-107	LV-107	HC-115	LV-107
iPS:327742	04C	LC-06	LV-06	HC-11	HV-05	56C	LC-107	LV-107	HC-115	LV-107
iPS:327872	02A	LC-03	LV-03	HC-01	HV-01	58A	LC-111	LV-111	HC-120	HV-111
iPS:327874	06A	LC-10	LV-10	HC-17	HV-09	58A	LC-111	LV-111	HC-120	HV-111
iPS:327875	06B	LC-11	LV-11	HC-18	HV-10	58B	LC-112	LV-112	HC-121	HV-112
iPS:327876	02C	LC-03	LV-03	HC-03	HV-01	58C	LC-111	LV-111	HC-122	HV-111
iPS:327877	06C	LC-10	LV-10	HC-19	HV-09	58C	LC-111	LV-111	HC-122	HV-111
iPS:327878	02A	LC-03	LV-03	HC-01	HV-01	53A	LC-105	LV-105	HC-113	HV-107
iPS:327879	06A	LC-10	LV-10	HC-17	HV-09	53A	LC-105	LV-105	HC-113	HV-107
iPS:327880	06B	LC-11	LV-11	HC-18	HV-10	53B	LC-106	LV-106	HC-114	HV-108
iPS:327881	02C	LC-03	LV-03	HC-03	HV-01	53C	LC-105	LV-105	HC-115	HV-107
iPS:327882	06C	LC-10	LV-10	HC-19	HV-09	53C	LC-105	LV-105	HC-115	HV-107
iPS:327883	02A	LC-03	LV-03	HC-01	HV-01	54A	LC-107	LV-107	HC-109	HV-105
iPS:327884	06A	LC-10	LV-10	HC-17	HV-09	54A	LC-107	LV-107	HC-109	HV-105

10

20

30

40

【表 8 - 0 0 7】

ヘテロ二量体抗体の名称	抗PAC1 受容体抗体 ID.	抗PAC1 受容体完全軽鎖	抗PAC1 受容体 VL	抗PAC1 受容体完全重鎖	抗PAC1 受容体 VH	抗CGRP 受容体抗体 ID.	抗CGRP 受容体完全軽鎖	抗CGRP 受容体 VL	抗CGRP 受容体完全重鎖	抗CGRP 受容体 VH
iPS:327885	06B	LC-11	LV-11	HC-18	HV-10	54B	LC-108	LV-108	HC-110	HV-106
iPS:327886	02C	LC-03	LV-03	HC-03	HV-01	54C	LC-107	LV-107	HC-111	HV-105
iPS:327887	06C	LC-10	LV-10	HC-19	HV-09	54C	LC-107	LV-107	HC-111	HV-105
iPS:327888	02A	LC-03	LV-03	HC-01	HV-01	55A	LC-109	LV-109	HC-109	HV-105
iPS:327889	06A	LC-10	LV-10	HC-17	HV-09	55A	LC-109	LV-109	HC-109	HV-105
iPS:327890	06B	LC-11	LV-11	HC-18	HV-10	55B	LC-110	LV-110	HC-110	HV-106
iPS:327891	02C	LC-03	LV-03	HC-03	HV-01	55C	LC-109	LV-109	HC-111	HV-105
iPS:327892	06C	LC-10	LV-10	HC-19	HV-09	55C	LC-109	LV-109	HC-111	HV-105
iPS:327893	02A	LC-03	LV-03	HC-01	HV-01	56A	LC-107	LV-107	HC-113	LV-107
iPS:327894	06A	LC-10	LV-10	HC-17	HV-09	56A	LC-107	LV-107	HC-113	LV-107
iPS:327895	06B	LC-11	LV-11	HC-18	HV-10	56B	LC-108	LV-108	HC-114	LV-108
iPS:327896	02C	LC-03	LV-03	HC-03	HV-01	56C	LC-107	LV-107	HC-115	LV-107
iPS:327897	06C	LC-10	LV-10	HC-19	HV-09	56C	LC-107	LV-107	HC-115	LV-107
iPS:328031	02A	LC-03	LV-03	HC-01	HV-01	57A	LC-111	LV-111	HC-116	HV-109
iPS:328033	06A	LC-10	LV-10	HC-17	HV-09	57A	LC-111	LV-111	HC-116	HV-109
iPS:328034	06B	LC-11	LV-11	HC-18	HV-10	57B	LC-112	LV-112	HC-117	HV-110
iPS:328035	02C	LC-03	LV-03	HC-03	HV-01	57C	LC-111	LV-111	HC-118	HV-109
iPS:328036	06C	LC-10	LV-10	HC-19	HV-09	57C	LC-111	LV-111	HC-118	HV-109
iPS:328037	02A	LC-03	LV-03	HC-01	HV-01	50A	LC-101	LV-101	HC-101	HV-101
iPS:328038	06A	LC-10	LV-10	HC-17	HV-09	50A	LC-101	LV-101	HC-101	HV-101
iPS:328039	06B	LC-11	LV-11	HC-18	HV-10	50B	LC-102	LV-102	HC-102	HV-102
iPS:328040	02C	LC-03	LV-03	HC-03	HV-01	50C	LC-101	LV-101	HC-103	HV-101
iPS:328041	06C	LC-10	LV-10	HC-19	HV-09	50C	LC-101	LV-101	HC-103	HV-101

10

20

30

40

【表 8 - 0 0 8】

ヘテロ二量体抗体の名称	抗PAC1 受容体抗体 ID.	抗PAC1 受容体完全軽鎖	抗PAC1 受容体 VL	抗PAC1 受容体完全重鎖	抗PAC1 受容体 VH	抗CGRP 受容体抗体 ID.	抗CGRP 受容体完全軽鎖	抗CGRP 受容体 VL	抗CGRP 受容体完全重鎖	抗CGRP 受容体 VH
iPS:328042	02A	LC-03	LV-03	HC-01	HV-01	51A	LC-103	LV-103	HC-105	HV-103
iPS:328043	06A	LC-10	LV-10	HC-17	HV-09	51A	LC-103	LV-103	HC-105	HV-103
iPS:328044	06B	LC-11	LV-11	HC-18	HV-10	51B	LC-104	LV-104	HC-106	HV-104
iPS:328045	02C	LC-03	LV-03	HC-03	HV-01	51C	LC-103	LV-103	HC-107	HV-103
iPS:328046	06C	LC-10	LV-10	HC-19	HV-09	51C	LC-103	LV-103	HC-107	HV-103
iPS:328047	02A	LC-03	LV-03	HC-01	HV-01	52A	LC-105	LV-105	HC-109	HV-105
iPS:328048	06A	LC-10	LV-10	HC-17	HV-09	52A	LC-105	LV-105	HC-109	HV-105
iPS:328049	06B	LC-11	LV-11	HC-18	HV-10	52B	LC-106	LV-106	HC-110	HV-106
iPS:328050	02C	LC-03	LV-03	HC-03	HV-01	52C	LC-105	LV-105	HC-111	HV-105
iPS:328051	06C	LC-10	LV-10	HC-19	HV-09	52C	LC-105	LV-105	HC-111	HV-105

【 0 1 1 4】

ある特定の実施形態において、本発明の二重特異性抗原結合タンパク質は、表 8 に記載される、iPS:326417、iPS:326626、iPS:326628、iPS:326631、iPS:326634、iPS:327870、iPS:327871、iPS:326645、iPS:326648、iPS:326651、iPS:326654、iPS:328000、iPS:328001、iPS:326661、iPS:326663、iPS:326666、iPS:326669、iPS:327017、iPS:327018、iPS:327019、iPS:327023、iPS:327024、iPS:327025、iPS:327026、iPS:327091、iPS:327092、iPS:327093、iPS:327094、iPS:326414、iPS:327102、iPS:327103、iPS:327104、iPS:327105、iPS:327106、iPS:327107、iPS:327108、iPS:327109、iPS:327110、iPS:327111、iPS:327112、iPS:327267、iPS:327268、iPS:327269、iPS:327270、iPS:327272、iPS:327273、iPS:327274、iPS:327275、iPS:327276、iPS:327277、iPS:327278、iPS:327279、iPS:327280、iPS:327281、iPS:327282、iPS:327283、iPS:327284、iPS:327285、iPS:327286、iPS:327287、iPS:327288、iPS:327289、iPS:327290、iPS:327291、iPS:327677、iPS:327678、iPS:327679、iPS:327680、iPS:327681、iPS:327682、iPS:327683、iPS:327684、iPS:327685、iPS:327686、iPS:327687、iPS:327688、

i P S : 3 2 7 6 8 9、i P S : 3 2 7 6 9 0、i P S : 3 2 7 6 9 1、i P S : 3 2 7 6 9 3、i P S : 3 2 7 6 9 4、i P S : 3 2 7 6 9 6、i P S : 3 2 7 6 9 7、i P S : 3 2 7 6 9 8、i P S : 3 2 7 6 9 9、i P S : 3 2 7 7 0 0、i P S : 3 2 7 7 0 1、i P S : 3 2 7 7 0 2、i P S : 3 2 7 7 0 3、i P S : 3 2 7 7 0 4、i P S : 3 2 7 7 0 5、i P S : 3 2 7 7 0 6、i P S : 3 2 7 7 0 7、i P S : 3 2 7 7 0 8、i P S : 3 2 7 7 0 9、i P S : 3 2 7 7 1 0、i P S : 3 2 7 7 1 1、i P S : 3 2 7 7 1 2、i P S : 3 2 7 7 1 3、i P S : 3 2 7 7 1 4、i P S : 3 2 7 7 1 7、i P S : 3 2 7 7 1 8、i P S : 3 2 7 7 1 9、i P S : 3 2 7 7 2 1、i P S : 3 2 7 7 2 2、i P S : 3 2 7 7 2 4、i P S : 3 2 7 7 2 5、i P S : 3 2 7 7 2 6、i P S : 3 2 7 7 2 7、i P S : 3 2 7 7 2 8、i P S : 3 2 7 7 2 9、i P S : 3 2 7 7 3 0、i P S : 3 2 7 7 3 1、i P S : 3 2 7 7 3 2、i P S : 3 2 7 7 3 3、i P S : 3 2 7 7 3 4、i P S : 3 2 7 7 3 5、i P S : 3 2 7 7 3 6、i P S : 3 2 7 7 3 7、i P S : 3 2 7 7 3 8、i P S : 3 2 7 7 3 9、i P S : 3 2 7 7 4 0、i P S : 3 2 7 7 4 1、i P S : 3 2 7 7 4 2、i P S : 3 2 7 8 7 2、i P S : 3 2 7 8 7 4、i P S : 3 2 7 8 7 5、i P S : 3 2 7 8 7 6、i P S : 3 2 7 8 7 7、i P S : 3 2 7 8 7 8、i P S : 3 2 7 8 7 9、i P S : 3 2 7 8 8 0、i P S : 3 2 7 8 8 1、i P S : 3 2 7 8 8 2、i P S : 3 2 7 8 8 3、i P S : 3 2 7 8 8 4、i P S : 3 2 7 8 8 5、i P S : 3 2 7 8 8 6、i P S : 3 2 7 8 8 7、i P S : 3 2 7 8 8 8、i P S : 3 2 7 8 8 9、i P S : 3 2 7 8 9 0、i P S : 3 2 7 8 9 1、i P S : 3 2 7 8 9 2、i P S : 3 2 7 8 9 3、i P S : 3 2 7 8 9 4、i P S : 3 2 7 8 9 5、i P S : 3 2 7 8 9 6、i P S : 3 2 7 8 9 7、i P S : 3 2 8 0 3 1、i P S : 3 2 8 0 3 3、i P S : 3 2 8 0 3 4、i P S : 3 2 8 0 3 5、i P S : 3 2 8 0 3 6、i P S : 3 2 8 0 3 7、i P S : 3 2 8 0 3 8、i P S : 3 2 8 0 3 9、i P S : 3 2 8 0 4 0、i P S : 3 2 8 0 4 1、i P S : 3 2 8 0 4 2、i P S : 3 2 8 0 4 3、i P S : 3 2 8 0 4 4、i P S : 3 2 8 0 4 5、i P S : 3 2 8 0 4 6、i P S : 3 2 8 0 4 7、i P S : 3 2 8 0 4 8、i P S : 3 2 8 0 4 9、i P S : 3 2 8 0 5 0、またはi P S : 3 2 8 0 5 1と称する抗体から選択されるヘテロ二量体抗体である。いくつかの実施形態において、ヘテロ二量体抗体は、表8に記載される、i P S : 3 2 7 7 3 0、i P S : 3 2 7 6 8 0、i P S : 3 2 8 0 0 1、i P S : 3 2 7 7 4 1、i P S : 3 2 6 6 4 8、i P S : 3 2 7 6 8 9、i P S : 3 2 7 1 1 1、i P S : 3 2 7 7 4 2、i P S : 3 2 7 6 9 8、i P S : 3 2 7 2 7 2、i P S : 3 2 7 7 1 7、i P S : 3 2 7 7 0 2、i P S : 3 2 7 2 7 0、i P S : 3 2 7 0 2 6、i P S : 3 2 7 1 1 2、i P S : 3 2 7 2 8 3、i P S : 3 2 7 6 8 8、またはi P S : 3 2 7 7 1 4と称する抗体から選択される抗体である。他の実施形態において、ヘテロ二量体抗体は、表8に記載される、i P S : 3 2 7 7 3 0、i P S : 3 2 7 6 8 0、i P S : 3 2 8 0 0 1、i P S : 3 2 7 7 4 1、i P S : 3 2 6 6 4 8、i P S : 3 2 7 6 8 9、i P S : 3 2 7 1 1 1、i P S : 3 2 7 7 4 2、i P S : 3 2 7 6 9 8、i P S : 3 2 7 2 7 2、i P S : 3 2 7 7 1 7、i P S : 3 2 7 7 0 2、またはi P S : 3 2 7 2 7 0と称する抗体から選択される抗体である。特定の実施形態において、ヘテロ二量体抗体は、表8に記載される、i P S : 3 2 7 6 8 9またはi P S : 3 2 7 7 4 2と称する抗体である。

【 0 1 1 5 】

本発明のヘテロ二量体抗体はまた、本明細書に記載の重鎖（複数可）及び／または軽鎖（複数可）を含む抗体であって、表6A、6B、7A及び7Bに記載する重鎖及び軽鎖のうちのいずれかに関して、例えば、抗体が発現される宿主細胞の種類から生じる翻訳後修飾に起因して、1、2、3、4または5つのアミノ酸残基がN末端もしくはC末端または両端から欠損している抗体を包含する。例えば、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞は、抗体重鎖からC末端リジンを切断することが多い。

【 0 1 1 6 】

ある特定の実施形態において、本発明の抗原結合タンパク質は、（i）ヒトCGRP受容体に特異的に結合する第1の結合ドメインと、（ii）ヒトPAC1受容体に特異的に結合する第2の結合ドメインと、（iii）ヒト免疫グロブリンFc領域とを含み、結合

10

20

30

40

50

ドメインの一方はF c領域のアミノ末端に位置し、もう一方の結合ドメインはF c領域のカルボキシル末端に位置する。いくつかのこのような実施形態において、第1及び第2の結合ドメインのそれぞれは、免疫グロブリン可変領域を含む。例えば、ある特定の実施形態において、第1の結合ドメインは、抗CGRP受容体抗体に由来する第1の軽鎖可変領域(VL1)及び第1の重鎖可変領域(VH1)を含み、第2の結合ドメインは、抗PAC1受容体抗体に由来する第2の軽鎖可変領域(VL2)及び第2の重鎖可変領域(VH2)を含む。

【0117】

本明細書で使用する時、「F c領域」という用語は、免疫グロブリン重鎖のC末端領域を指し、インタクトな抗体のパパイン消化によって生成することができる。免疫グロブリンのF c領域は、一般に、2つの定常ドメインであるCH2ドメイン及びCH3ドメインを含み、任意にCH4ドメインを含む。ある特定の実施形態において、F c領域は、IgG1、IgG2、IgG3またはIgG4免疫グロブリンに由来するF c領域である。いくつかの実施形態において、F c領域は、ヒトIgG1またはヒトIgG2免疫グロブリンに由来するCH2及びCH3ドメインを含む。F c領域は、C1q結合、補体依存性細胞傷害(CDC)、F c受容体結合、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害(ADCC)及び食作用などのエフェクター機能を保持し得る。他の実施形態において、F c領域は、本明細書にて更に詳述するように、エフェクター機能を低減または排除するように改変することができる。

【0118】

本発明の抗原結合タンパク質のいくつかの実施形態において、F c領域のカルボキシル末端に位置する結合ドメイン(すなわち、カルボキシル末端結合ドメイン)は、scFvである。ある特定の実施形態において、scFvは、ペプチドリンカーによって連結された重鎖可変領域(VH)及び軽鎖可変領域(VL)を含む。可変領域は、VH-VLまたはVL-VHの向きで、scFv中に配置することができる。例えば、一実施形態において、scFvは、N末端からC末端に向かって、VH領域と、ペプチドリンカーと、VL領域とを含む。別の実施形態において、scFvは、N末端からC末端に向かって、VL領域と、ペプチドリンカーと、VH領域とを含む。scFvのVH領域及びVL領域は、VH領域とVL領域の間のジスルフィド結合形成を可能にする、1つ以上のシステイン置換を含み得る。このようなシステインクランプは、抗原結合構造において2つの可変ドメインを安定させる。一実施形態において、VH領域の位置44(Kabat番号付け)及びVL領域の位置100(Kabat番号付け)がそれぞれシステイン残基で置換される。

【0119】

ある特定の実施形態において、scFvは、そのアミノ末端にて、ペプチドリンカーを介して、F c領域のカルボキシル末端(例えば、CH3ドメインのカルボキシル末端)に融合されるか、または別の方法で連結される。したがって、一実施形態において、scFvは、得られる融合タンパク質が、N末端からC末端に向かって、CH2ドメイン、CH3ドメイン、第1のペプチドリンカー、VH領域、第2のペプチドリンカー及びVL領域を含むように、F c領域に融合される。別の実施形態において、scFvは、得られる融合タンパク質が、N末端からC末端に向かって、CH2ドメイン、CH3ドメイン、第1のペプチドリンカー、VL領域、第2のペプチドリンカー及びVH領域を含むように、F c領域に融合される。「融合タンパク質」は、2つ以上の親タンパク質または親ポリペプチドに由来するポリペプチド構成要素を含むタンパク質である。典型的には、融合タンパク質は、融合遺伝子から発現され、その融合遺伝子中において、1つのタンパク質に由来するポリペプチド配列をコードするヌクレオチド配列は、別個のタンパク質に由来するポリペプチド配列をコードするヌクレオチド配列にインフレームで付加され、任意にリンカーにより分離されている。これにより、融合遺伝子は、組み換え宿主細胞によって発現され、1つの融合タンパク質が産生され得る。

【0120】

「ペプチドリンカー」は、1つのポリペプチドと別のポリペプチドを共有結合的に接続する、約2～約50個のアミノ酸のオリゴペプチドを指す。ペプチドリンカーを使用して、s c F v中のV HドメインとV Lドメインとを連結することができる。ペプチドリンカーはまた、s c F v、F a b断片または他の機能性抗体断片をF c領域のアミノ末端またはカルボキシル末端に連結するために使用して、本明細書に記載の二重特異性抗原結合タンパク質を作製することができる。好ましくは、ペプチドリンカーは、少なくとも5アミノ酸長である。ある特定の実施形態において、ペプチドリンカーは、約5アミノ酸長～約40アミノ酸長である。他の実施形態において、ペプチドリンカーは、約8アミノ酸長～約30アミノ酸長である。更に他の実施形態において、ペプチドリンカーは、約10アミノ酸長～約20アミノ酸長である。

10

【0121】

好ましくは、必ずしも必須ではないが、ペプチドリンカーは、20種の標準アミノ酸から選択されるアミノ酸、特に、システイン、グリシン、アラニン、プロリン、アスパラギン、グルタミン及び/またはセリンを含む。ある特定の実施形態において、ペプチドリンカーは、グリシン、セリン及びアラニンなどの大部分が立体障害のないアミノ酸で構成される。したがって、いくつかの実施形態において好ましいリンカーには、ポリグリシン、ポリセリン及びポリアラニンまたはこれらの任意の組み合わせを挙げることができる。いくつかの例示的なペプチドリンカーには、ポリ(G l y)₂₋₈、得に(G l y)₃、(G l y)₄(配列番号362)、(G l y)₅(配列番号363)及び(G l y)₇(配列番号364)、ならびにポリ(G l y)₄S e r(配列番号365)、ポリ(G l y - A l a)₂₋₄及びポリ(A l a)₂₋₈が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態において、ペプチドリンカーは、(G l y_xS e r)_n(式中、x = 3または4、及びn = 2、3、4、5または6)である。このようなペプチドリンカーには、「L 5」(G G G G S; すなわち「G₄S」; 配列番号366)、「L 9」(G G G S G G G S; すなわち「G₃S G₄S」; 配列番号367)、「L 10」(G G G G S G G G G S; すなわち「(G₄S)₂」; 配列番号368)、「L 15」(G G G G S G G G G S G G G G S; すなわち「(G₄S)₃」; 配列番号369)、及び「L 25」(G G G G S G G G G S G G G G S G G G G S G G G G S; すなわち「(G₄S)₅」; 配列番号370)が挙げられる。いくつかの実施形態において、s c F v中でV H領域とV L領域を接続するペプチドリンカーは、L 15、すなわち(G₄S)₃リンカー(配列番号369)である。これらの実施形態及び他の実施形態において、カルボキシル末端結合ドメイン(例えば、s c F vまたはF a b)をF c領域のC末端に接続するペプチドリンカーは、L 9、すなわちG₃S G₄Sリンカー(配列番号367)またはL 10(G₄S)₂リンカー(配列番号368)である。

20

30

【0122】

本発明の二重特異性抗原結合タンパク質に使用することができるペプチドリンカーの他の具体例としては、(G l y)₅L y s(配列番号371)、(G l y)₅L y s A r g(配列番号372)、(G l y)₃L y s(G l y)₄(配列番号373)、(G l y)₃A s n G l y S e r(G l y)₂(配列番号374)、(G l y)₃C y s(G l y)₄(配列番号375)、G l y P r o A s n G l y G l y(配列番号376)、G G E G G G(配列番号377)、G G E E E G G G(配列番号378)、G E E E G(配列番号379)、G E E E(配列番号380)、G G D G G G(配列番号381)、G G D D D G G(配列番号382)、G D D D G(配列番号383)、G D D D(配列番号384)、G G G G S D D S D E G S D G E D G G G G S(配列番号385)、W E W E W(配列番号386)、F E F E F(配列番号387)、E E E W W W(配列番号388)、E E E F F F(配列番号389)、W W E E E W W(配列番号390)、及びF F E E E F F(配列番号391)が挙げられる。

40

【0123】

本発明の二重特異性抗原結合タンパク質のある特定の実施形態において、F c領域のアミノ末端に位置する結合ドメイン(すなわち、アミノ末端結合ドメイン)は、本明細書に

50

記載のペプチドリンカーまたは免疫グロブリンヒンジ領域を介して、F c 領域のアミノ末端に融合したF a b 断片である。「免疫グロブリンヒンジ領域」は、免疫グロブリン重鎖のC H 1 ドメインとC H 2 ドメインとを連結するアミノ酸配列を指す。ヒトI g G 1 のヒンジ領域は、一般に、約G l u 2 1 6 または約C y s 2 2 6 から約P r o 2 3 0 までのアミノ酸配列として定義される。他のI g G アイソタイプのヒンジ領域は、重鎖間ジスルフィド結合を形成する最初と最後のシステイン残基を同じ位置に配置することによって、I g G 1 配列に合わせることができ、当業者によって決定され得る。いくつかの実施形態において、アミノ末端結合ドメインは、ヒトI g G 1 ヒンジ領域を介して、F c 領域のアミノ末端に接続される。他の実施形態において、アミノ末端結合ドメインは、ヒトI g G 2 ヒンジ領域を介して、F c 領域のアミノ末端に接続される。好ましくは、アミノ末端の結合ドメイン（例えば、F a b 断片）は、F a b のC H 1 領域のカルボキシル末端を通して、F c 領域に融合される。

10

【 0 1 2 4 】

いくつかの実施形態において、本発明の二重特異性抗原結合タンパク質は、第1の標的（例えば、ヒトC G R P 受容体またはヒトP A C 1 受容体）に特異的に結合する第1の抗体を含み、第2の標的（例えば、ヒトC G R P 受容体またはヒトP A C 1 受容体）に特異的に結合する第2の抗体に由来する可変ドメインを含むs c F v が、第1の抗体の重鎖のカルボキシル末端に融合される。本明細書において、このフォーマットを「I g G - s c F v」フォーマットと呼び、このタイプの分子の一実施形態を図2に図式的に示す。したがって、ある特定の実施形態において、本発明は、(i) 第1の抗体に由来する軽鎖及び重鎖と、(i i) 第2の抗体に由来するV L 及びV H 領域を含むs c F v とを含み、当該s c F v は、そのアミノ末端にて、ペプチドリンカーを介して、重鎖のカルボキシル末端に融合して改変重鎖を形成し、第1または第2の抗体は、ヒトC G R P 受容体に特異的に結合し、もう一方の抗体は、ヒトP A C 1 受容体に特異的に結合する、二重特異性多価抗原結合タンパク質を包含する。この二重特異性抗原結合タンパク質は、二量体化した場合、2つの軽鎖と、2つの改変重鎖とを含むホモ四量体となる。

20

【 0 1 2 5 】

本明細書で使用する時、「改変重鎖」という用語は、免疫グロブリン重鎖、特にヒトI g G 1 またはヒトI g G 2 重鎖と、機能性抗体断片（例えば、s c F v、F a b）またはその部分（例えば、免疫グロブリンの軽鎖またはF d 断片）とを含み、当該断片またはその部分が、そのN末端にて、任意にペプチドリンカーを介して、重鎖のC末端に融合している、融合タンパク質を指す。

30

【 0 1 2 6 】

本発明の二重特異性抗原結合タンパク質のI g G - s c F v フォーマットにおいて、抗P A C 1 受容体抗体は、第1の抗体（すなわち、「I g G」）であってもよいし、第2の抗体（すなわち、s c F v の由来となるもの）であってもよい。同様に、抗C G R P 受容体抗体は、第1の抗体（すなわち、「I g G」）であってもよいし、第2の抗体（すなわち、s c F v の由来となるもの）であってもよい。表1 A 及び1 B に記載する抗P A C 1 受容体抗体可変領域のいずれかを、本発明の二重特異性抗原結合タンパク質のI g G 構成要素またはs c F v 構成要素のいずれかに組み込むことができる。表3 A 及び3 B に記載する抗C G R P 受容体抗体可変領域のいずれかを、本発明の二重特異性抗原結合タンパク質のI g G 構成要素またはs c F v 構成要素のいずれかに組み込むことができる。

40

【 0 1 2 7 】

I g G - s c F v フォーマットにおける、本発明の例示的な抗原結合タンパク質の軽鎖及び改変重鎖に関するアミノ酸配列について、以下の表9にまとめる。表の前半に列挙する分子は、抗P A C 1 受容体I g G 構成要素及び抗C G R P 受容体s c F v を含み、一方、表の後半に列挙する分子は、抗C G R P 受容体I g G 構成要素及び抗P A C 1 受容体s c F v を含む。

【表 9 - 0 0 1】

表9. I g G - s c F v フォーマットにおける例示的な二重特異性抗原結合タンパク質のアミノ酸配列

IgG-scFv分子の名称	軽鎖アミノ酸配列	改変重鎖アミノ酸配列
抗PAC1受容体I g G×抗CGRP受容体s c F v		
iPS:386738	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTI TCRASQSIGRSLHWYQQKPGK APKLLIKYASQSLSGVPSRFS GSGSGTEFTLTISSLQPEDFA TYYCHQSSRLPFTFGPGTKVD IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVCLLNFFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSPVTKSFN RGE C (配列番号392)	QVQLVESGAEVVKPGASVKVSCKASGFTFSRFAMHWVRQAPGQGLEWM GVISYDGGNKYYAESVKGRVTMTTRDTSTSTLYMELSSLRSED TAVYYC ARGYDVL TGYPDYWGGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGSGSGGGSGGGSQVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSC AASGFTFSFGMHWRQAPGKCLEWAVTISFDGSIKYSVDSVKGRFTI SRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDRLNYDSSGYHYKYYGMA VWGQGTITVTVSSGGGGSGGGSGGGSGSVLTQPPSVSAAPGQKVTIS CSGSSSNIGNNYVS WYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSPGIPDRFSGSKSG TSTTLGITGLQTGDEADYYCGTWSRLSAVVFGGGTKLTVL (配列 番号396)
iPS:386764	配列番号392	QVQLVESGAEVVKPGASVKVSCKASGFTFSRFAMHWVRQAPGQGLEWM GVISYDGGNKYYAESVKGRVTMTTRDTSTSTLYMELSSLRSED TAVYYC ARGYDVL TGYPDYWGGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGSGSGGGSGGGSQVLTQPPSVSAAPGQKVTISC SGSSSNIGNNYVS WYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSPGIPDRFSGSKSGT SATLGITGLQTGDEADYYCGTWSRLSAVVFGGGTKLTVLGGGGSGGG GSGGGGSQVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSFGMHWRQAP GKGLEWAVISFDGSIKYSVDSVKGRFTISRDN SKNTLFLQMNSLRAE DTAVYYCARDRLNYDSSGYHYKYYGMAVWGQGTITVTVSS (配列 番号397)
iPS:386762	配列番号392	QVQLVESGAEVVKPGASVKVSCKASGFTFSRFAMHWVRQAPGQGLEWM

10

20

30

40

【表 9 - 0 0 2】

IgG-scFv分子の名称	軽鎖アミノ酸配列	改変重鎖アミノ酸配列	
		GVISYDGGNKYYAESVKGRVTMITRDTSTSTLYMELSSLRSEDATVYYC ARGYDVLTGYPDYWGQTLVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTCTPPCPAPPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ENSGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMH EALHNHYTQKSLSLSPGSGGGSGGGSSQSVLTQPPSVSAAPGQKVTISC SGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLTYDNNKRPSPIDRFSGSKSGT SATLAITGLQTGDEADYYCGTWDSRLSAVVFGGGKLTVLGGGSGGG GSGGGSSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSFSGMHWVRQAP GKGLEWVAVISFDGSIKYSVDSVKGRFTISRDNKNTLFLQMNSLRAE DTAVYYCARDRLNYYDSSGYHYKYYGMAVWGQGTITTVSS (配列 番号 398)	10
iPS:386760	配列番号 392	QVQLVESGAIEVVKPGASVKVSCKASGFTFSRFAMHWVRQAPGQGLEWM GVISYDGGNKYYAESVKGRVTMITRDTSTSTLYMELSSLRSEDATVYYC ARGYDVLTGYPDYWGQTLVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTCTPPCPAPPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ENSGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMH EALHNHYTQKSLSLSPGSGGGSGGGSSQSVLTQPPSVSAAPGQKVTISC SGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLTYDNNKRPSPIDRFSGSKSGT SATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSRLSAVVFGGGKLTVLGGGSGGG GSGGGSSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSFSGMHWVRQAP GKGLEWVAVISFDGSIKYSVDSVKGRFTISRDNKNTLFLQMNSLRAE DTAVYYCARDRLNYYESSGYHYKYYGMAVWGQGTITTVSS (配列 番号 399)	20
iPS:386758	配列番号 392	QVQLVESGAIEVVKPGASVKVSCKASGFTFSRFAMHWVRQAPGQGLEWM GVISYDGGNKYYAESVKGRVTMITRDTSTSTLYMELSSLRSEDATVYYC ARGYDVLTGYPDYWGQTLVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTCTPPCPAPPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE	40

【表 9 - 0 0 3】

IgG-scFv分子の名称	軽鎖アミノ酸配列	改変重鎖アミノ酸配列
		KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGSGGSGGGGSSQSVLTQPPSVSAAPGQKVTISC SGSSSNIGNNVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSGT STTLGITGLQTGDEADYYCGTWDSRLSAVVFGGGTLTLVGGGGSGGG GSGGGGSQVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTFSSFCMHVVRQAP GKLEWVAVISFDGSIKYSVDSVKGRFTISRDN SKNTLFLQMNSLRAE DTAVYYCARDRLNYESSGYHYKYYGMAVWGQGTITVTVSS (配列 番号 400)
iPS:386756	配列番号 392	QVQLVESGAIEVVKPGASVKVSCKASGFTSRFAMHWVRQAPGQGLEWM GVISYDGGNKYYAESVKGRVTMTRDTSTSLYMESSLRSED TAVYYC ARGYDVL TGYPDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA A LGCLVKDYFPEPVTISWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV P SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHITCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGSGGSGGGGSSQSVLTQPPSVSAAPGQKVTISC SGSSSNIGNNVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSGT STTLGITGLQTGDEADYYCGTWDSRLSAVVFGGGTLTLVGGGGSGGG GSGGGGSQVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTFSSFCMHVVRQAP GKLEWVAVISFDGSIKYSVDSVKGRFTISRDN SKNTLFLQMNSLRAE DTAVYYCARDRLNYDSSGYHYKYYGMAVWGQGTITVTVSS (配列 番号 401)
iPS:386754	配列番号 392	QVQLVESGAIEVVKPGASVKVSCKASGFTSRFAMHWVRQAPGQGLEWM GVISYDGGNKYYAESVKGRVTMTRDTSTSLYMESSLRSED TAVYYC ARGYDVL TGYPDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA A LGCLVKDYFPEPVTISWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV P SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHITCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGSGGSGGGGSSQVQLVESGGGVVQPGRLRLSC AASGFTFSSFCMHVVRQAPGKLEWVAVISFDGSIKYSVDSVKGRFTI SRDN SKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDRLNYESSGYHYKYYGMA VWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSQSVLTQPPSVSAAPGQKVTIS

10

20

30

40

【表 9 - 0 0 4】

IgG-scFv分子の名称	軽鎖アミノ酸配列	改変重鎖アミノ酸配列
		CSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLTYDNNKRPSGIPDRFSGSKSG TSTTLGITGLQTGDEADYYCGTWDSRLSAVVFSGGKLTVL (配列 番号 402)
iPS:386752	配列番号 392	QVQLVESGAIEVVKPGASVKVSKASGFTFSRFAMHWVRQAPGQGLEWM GVISYDGGNKYYAESVKGRVTMTDRDTSTSTLYMELSSLRSEDAVYYC ARGYDVLTYGPDYWGGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPPKDITLMSRIPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPCEEQVGYSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTITPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMH EALHNHYTQKSLSLSPGSGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGSRSLRLSC AASGFTFSFGMHVVRQAPGKLEWVAIVSFDGSIKYSVDVSKGRFTI SRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDRLNYYDSSGYHYKYYGMA VWGGTITVTVSSGGGGSGGGGSGGGGQSGLTQPPSVSAAPGQKVTIS CSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLTYDNNKRPSGIPDRFSGSKSG TSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSRLSAVVFSGGKLTVL (配列 番号 403)
iPS:386750	配列番号 392	QVQLVESGAIEVVKPGASVKVSKASGFTFSRFAMHWVRQAPGQGLEWM GVISYDGGNKYYAESVKGRVTMTDRDTSTSTLYMELSSLRSEDAVYYC ARGYDVLTYGPDYWGGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPPKDITLMSRIPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPCEEQVGYSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTITPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMH EALHNHYTQKSLSLSPGSGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQPGSRSLRLSC AASGFTFSFGMHVVRQAPGKLEWVAIVSFDGSIKYSVDVSKGRFTI SRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDRLNYYDSSGYHYKYYGMA VWGGTITVTVSSGGGGSGGGGSGGGGQSGLTQPPSVSAAPGQKVTIS CSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLTYDNNKRPSGIPDRFSGSKSG TSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSRLSAVVFSGGKLTVL (配列 番号 404)
iPS:386748	配列番号 392	QVQLVESGAIEVVKPGASVKVSKASGFTFSRFAMHWVRQAPGQGLEWM GVISYDGGNKYYAESVKGRVTMTDRDTSTSTLYMELSSLRSEDAVYYC ARGYDVLTYGPDYWGGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA

10

20

30

40

【表 9 - 0 0 5】

IgG-scFv分子の名称	軽鎖アミノ酸配列	改変重鎖アミノ酸配列
		LGCLVKDYFPEPVTVSWSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSSLGTQTYTCNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHICPPCPAPPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGSGGSGGGGSGVQLVESGGGVVQPGSLRLSC AASGFTFSFSGMHVVRQAPGKLEWVAVISFDGSIKYSVDSVKGRFTI SRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDRLNYESSGYYHYKYGMA VWGQGTITVTVSSGGGSGGGGSGGGGSSVLTQPPSVSAAPGQKVTIS CSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLTYDNNKRPSGIPDRFSGSKSG TSATLGITGLQTGDEADYYCGTWSRLSAVVFGGGKTLTVL (配列 番号 405)
iPS:386746	配列番号 392	QVQLVESGAIEVVKPGASVKVSCKASGFTFSRFAMHWVRQAPGQGLEWM GVISYDGGNKYYAESVKGRVTMTQDTSTSTLYMELSSLRSEDTAVYYC ARGYDVLTGYPDYWGQGLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSSLGTQTYTCNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHICPPCPAPPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGSGGSGGGGSGVQLVESGGGVVQPGSLRLSC AASGFTFSFSGMHVVRQAPGKLEWVAVISFDGSIKYSVDSVKGRFTI SRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDRLNYDSSGYYHYKYGMA VWGQGTITVTVSSGGGSGGGGSGGGGSSVLTQPPSVSAAPGQKVTIS CSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLTYDNNKRPSGIPDRFSGSKSG TSATLAITGLQTGDEADYYCGTWSRLSAVVFGGGKTLTVL (配列 番号 406)
iPS:386744	配列番号 392	QVQLVESGAIEVVKPGASVKVSCKASGFTFSRFAMHWVRQAPGQGLEWM GVISYDGGNKYYAESVKGRVTMTQDTSTSTLYMELSSLRSEDTAVYYC ARGYDVLTGYPDYWGQGLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSSLGTQTYTCNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHICPPCPAPPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMH

10

20

30

40

【表 9 - 0 0 6】

IgG-scFv分子の名称	軽鎖アミノ酸配列	改変重鎖アミノ酸配列	
		EALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGGGSQVQLVESGGGVVQPGKSLRLSC AASGFTFSSFGMHWRQAPGKCLEWVAVISFDGSIKYSVDSVKGRFTI SRDNSKNTLFLQ Q NSLRAEDTAVYYCARDRLNYYDSSGYHYHYKYGMA VWGQGTITVTVSSGGGSGGGGSGGGGSQSVLTQPPSVSAAPGQKVTIS CSGSSSNIGNNVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSG TSATLAITGLQTGDEADYYCGTWDSRLSAVVF G CGTKLTVL (配列 番号 407)	10
iPS:386742	配列番号 392	QVQLVESGAENVKPGASVKV S CKASGFTFSRFAMHWRQAPGQGLEWM GVISYDGGNKYYAESVKGRVTMT R DTSTSTLYMELSSLRSEDTAVYYC ARGYDVL T GYPDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVT S WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV F SCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGGGSQVQLVESGGGVVQPGKSLRLSC AASGFTFSSFGMHWRQAPGKCLEWVAVISFDGSIKYSVDSVKGRFTI SRDNSKNTLFLQ Q NSLRAEDTAVYYCARDRLNYYESSGYHYHYKYGMA VWGQGTITVTVSSGGGSGGGGSGGGGSQSVLTQPPSVSAAPGQKVTIS CSGSSSNIGNNVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSG TSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSRLSAVVF G CGTKLTVL (配列 番号 408)	20
iPS:386740	配列番号 392	QVQLVESGAENVKPGASVKV S CKASGFTFSRFAMHWRQAPGQGLEWM GVISYDGGNKYYAESVKGRVTMT R DTSTSTLYMELSSLRSEDTAVYYC ARGYDVL T GYPDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVT S WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV F SCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGGGSQVQLVESGGGVVQPGKSLRLSC AASGFTFSSFGMHWRQAPGKCLEWVAVISFDGSIKYSVDSVKGRFTI SRDNSKNTLFLQ Q NSLRAEDTAVYYCARDRLNYYESSGYHYHYKYGMA VWGQGTITVTVSSGGGSGGGGSGGGGSQSVLTQPPSVSAAPGQKVTIS CSGSSSNIGNNVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSG TSTTLGITGLQTGDEADYYCGTWDSRLSAVVF G CGTKLTVL (配列 番号 409)	30
		EALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGGGSQVQLVESGGGVVQPGKSLRLSC AASGFTFSSFGMHWRQAPGKCLEWVAVISFDGSIKYSVDSVKGRFTI SRDNSKNTLFLQ Q NSLRAEDTAVYYCARDRLNYYESSGYHYHYKYGMA VWGQGTITVTVSSGGGSGGGGSGGGGSQSVLTQPPSVSAAPGQKVTIS CSGSSSNIGNNVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSG TSTTLGITGLQTGDEADYYCGTWDSRLSAVVF G CGTKLTVL (配列 番号 410)	40

【表 9 - 0 0 7】

Ig-scFv分子の名称	軽鎖アミノ酸配列	改変重鎖アミノ酸配列
		番号 409)
iPS:386736	配列番号 392	QVQLVESGAEEVVKPGASVKVSKASGFTFSRFAMHWVRQAPGQGLEWM GVISYDGGNKYYAESVKGRVTMTDSTSTLYMELSSLRSEDAVYYC ARGVDLTGYPDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWSNGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTP SSSLTGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGSGGGSGGGSGVQLVESGGGVVQPGSRSLRLSC AASGFTFSSFGMHVVRQAPGKLEWVAVTSFDGSIKYSVDSVKGRFTI SRDNSKNTLFLQMNSLRAEDAVYYCARDRLNYYDSSGYHYKYGYMA VWGQGTITVTVSSGGGGSGGGSGGGSGSVLTQPPSVSAAPGQKVTIS CSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSG TSTTLGITGLQTGDEADYCGTWSRLSAVVFGGGKLTVL (配列 番号 410)
抗CGRP受容体 IgG×抗PAC 1受容体 scFv		
iPS:386731	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTIS CSGSSSNIGNNYVSWYQQLPG TAPKLLIYDNNKRPSGIPDRF SGSKSGTSTTLGITGLQTGDE ADYYCGTWSRLSAVVFGGGT KLTVLGQPKANPTVTLFPPSS EELQANKATLVCLISDFYPGA VITAWKADGSPVKAGVETTKP SKQSNKYAASSYLSLTPEQW KSHRSYSCQVTHEGSTVEKTV APTECS (配列番号 393)	QVQLVESGGGVVQPGSRSLRLSCAASGFTFSSFGMHVVRQAPGKLEWV AVISFDGSIKYSVDSVKGRFTISRDNKNTLFLQMNSLRAEDAVYYC ARDRLNYYESSGYHYKYGYMAVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWSNGALTSKVHTFPAVLQSSGL YSLSSVTVTPSSLTGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIETKISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGSGGGSDIQLTQSPSFLS ASVGDRVTITCRASQSIGRSLHWYQQKPKAPKLLIKYASQSLSGVPS RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCHQSRLPFTFGPGTKVDIKR GGGSGGGSGGGSGVQLVESGAEEVVKPGASVKVSKASGFTFSRFAM HWVRQAPGQGLEWMGVISYDGGNKYYAESVKGRVTMTDSTSTLYM ELSSLRSEDAVYYCARGVDLTGYPDYWGQGLTVTVSS (配列番 号 411)
iPS:386725	配列番号 393	QVQLVESGGGVVQPGSRSLRLSCAASGFTFSSFGMHVVRQAPGKLEWV AVISFDGSIKYSVDSVKGRFTISRDNKNTLFLQMNSLRAEDAVYYC ARDRLNYYDSSGYHYKYGYMAVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWSNGALTSKVHTFPAVLQSSGL

10

20

30

40

IgG-scFv分子の名称	軽鎖アミノ酸配列	改変重鎖アミノ酸配列
		YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHITCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGGGSDIQLTQSPSFLS ASVGDRVTITCRASQSIGRSLHWYQQKPKGKAPKLLIKYASQSLSGVPS RFSGSGSGTEFTLTITSSLPEDFATYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIKR GGGGSGGGGSGGGGSGVQLVESGAIEVKPGASVKVSCKASGFTFSRFA MHWVRQAPGQGLEWMGVISYDGGNKYYAESVKGRVTMTTRDTSTSTLYM ELSSLRSEDTAVYYCARGYDVLTGYPDWGQGLTVTVSS（配列番 号412）
iPS:386717	配列番号 393	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRSCAASGFTFSFGMHWVRQAPGKGLEWV AVISFDGSIKYSVDSVKGRFTISRDNKNTLFLQMNSLRADTAIVYYC ARDRLNYYESSGYYHYKYYGMAVWQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTISWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHITCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGGGSGVQLVESGAIEV KPGASVKVSCKASGFTFSRFAMHWVRQAPGQGLEWMGVISYDGGNKYY AESVKGRVTMTTRDTSTSTLYMELSSLRSEDTAVYYCARGYDVLTGYPD YWQGGLTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSDIQLTQSPSFLSASVGDRVTI TCRASQSIGRSLHWYQQKPKGKCPKLLIKYASQSLSGVPSRFSGSGST EFTLTITSSLPEDFATYYCHQSSRLPFTFGCGTKVDIKR（配列番 号413）
iPS:386715	配列番号 393	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRSCAASGFTFSFGMHWVRQAPGKGLEWV AVISFDGSIKYSVDSVKGRFTISRDNKNTLFLQMNSLRADTAIVYYC ARDRLNYYDSSGYYHYKYYGMAVWQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTISWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHITCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGGGSGVQLVESGAIEV

【表 9 - 0 0 9】

IgG-scFv分子の名称	軽鎖アミノ酸配列	改変重鎖アミノ酸配列	
		KPGASVKVSCASGFTFSRFAMHWVRQAPGQGLEWMGVISYDGGNKYY AESVKGRVTMTDSTSTLYMELSSLRSEDVAVYVCARGYDVLTGYPD YWGGTLTVSSGGGSGGGSGGGSDIQLTQSPSFLSASVGDRVTI TCRASQSIGRSLHWYQQKPGKCPKLLIKYASQSLSGVPSRFSGSGSGT EFTLTISLQPEDFATYYCHQSSRLPFTFGGKTKVDIKR (配列番 号 414)	10
iPS:386707	配列番号 393	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSFGMHWRQAPGKLEWV AVISFDGSIKYSVDSVKGRFTISRDNKNTLFLQMSLRAEDVAVYVC ARDRLNYYESSGYHYKYGMVWGGGTTTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NMYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGYSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGGSGVQLVESGAEEV KPGASVKVSCASGFTFSRFAMHWVRQAPGQGLEWMGVISYDGGNKYY AESVKGRVTMTDSTSTLYMELSSLRSEDVAVYVCARGYDVLTGYPD YWGGTLTVSSGGGSGGGSGGGSDIQLTQSPSFLSASVGDRVTI TCRASQSIGRSLHWYQQKPGKAPKLLIKYASQSLSGVPSRFSGSGSGT EFTLTISLQPEDFATYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIKR (配列番 号 415)	20
iPS:386705	配列番号 393	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSFGMHWRQAPGKLEWV AVISFDGSIKYSVDSVKGRFTISRDNKNTLFLQMSLRAEDVAVYVC ARDRLNYYDSSGYHYKYGMVWGGGTTTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NMYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGYSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGGSGVQLVESGAEEV KPGASVKVSCASGFTFSRFAMHWVRQAPGQGLEWMGVISYDGGNKYY AESVKGRVTMTDSTSTLYMELSSLRSEDVAVYVCARGYDVLTGYPD YWGGTLTVSSGGGSGGGSGGGSDIQLTQSPSFLSASVGDRVTI TCRASQSIGRSLHWYQQKPGKAPKLLIKYASQSLSGVPSRFSGSGSGT EFTLTISLQPEDFATYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIKR (配列番 号 416)	30 40

【表 9 - 0 1 0】

IgG-scFv分子の名称	軽鎖アミノ酸配列	改変重鎖アミノ酸配列
iPS:386723	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTIS CSGSSSNIGNNYVSWYQQLPG TAPKLLIYDNNKRPSGIPDRF SGSKSGTSATLGITGLQTGDE ADYYCGTWDSRLSAVVFGGGT KLTVLGQPKANPTVTLFPPSS EELQANKATLVCLISDFYPGA VTVAWKADGSPVKAGVETTKP SKQSNNKYAASSYLSLTPEQW KSHRSYSCQVTHEGSTVEKTV APTECS (配列番号 394)	QVQLVESGGGVVQPGKSLRLSCAASGFTFSSFGMHVVRQAPGKGLEWV AVISFDGSIKYSVDSVKGRFTISRDNSTKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYC ARDRLNYYESSGYHYKYYGMAVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPDSIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGSGGGSGVQLVESGAIEVV KPGASVKVSCKASGFTFSRFAMHWVRQAPGQGLEWMGVI SYDGGNKYY AESVKGRVTMTRDTSTSTLYMELSSLRSED TAVYYCARGYDVL TGYPD YWGGGTLTVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIQLTQSPSFLSASVGRVTI TCRASQSIGRSLHWYQQKPKGCPKLLIKYASQSLSGVPSRFSGSGSGT EFTLTISSLQPEDFATYYCHQSSRLPFTFGCGTKVDIKR (配列番 号 417)
iPS:386719	配列番号 394	QVQLVESGGGVVQPGKSLRLSCAASGFTFSSFGMHVVRQAPGKGLEWV AVISFDGSIKYSVDSVKGRFTISRDNSTKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYC ARDRLNYYDSSGYHYKYYGMAVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPDSIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGSGGGSGVQLVESGAIEVV KPGASVKVSCKASGFTFSRFAMHWVRQAPGQGLEWMGVI SYDGGNKYY AESVKGRVTMTRDTSTSTLYMELSSLRSED TAVYYCARGYDVL TGYPD YWGGGTLTVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIQLTQSPSFLSASVGRVTI TCRASQSIGRSLHWYQQKPKGCPKLLIKYASQSLSGVPSRFSGSGSGT EFTLTISSLQPEDFATYYCHQSSRLPFTFGCGTKVDIKR (配列番 号 418)
iPS:386713	配列番号 394	QVQLVESGGGVVQPGKSLRLSCAASGFTFSSFGMHVVRQAPGKGLEWV AVISFDGSIKYSVDSVKGRFTISRDNSTKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYC ARDRLNYYESSGYHYKYYGMAVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF

10

20

30

40

【表 9 - 0 1 1】

IgG-scFv分子の名称	軽鎖アミノ酸配列	改変重鎖アミノ酸配列
		NWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGGGSQVQLVESGAIEV KPGASVKVSCKASGFTFSRFAMHWVRQAPGQGLEWMGVISYDGGNKKY AESVKGRVTMTTRDTSTSTLYMELSSLRSEDTAVYYCARGYDVLGTGYP YWQGGLTVTVSSGGGSGGGGSGGGSDIQLTQSPSFLSASVGDRVTI TCRASQSIGRSLHWYQQKPGKAPKLLIKYASQSLSGVPSRFSGSGSGT EFTLTISSLQPEDFATYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIKR (配列番 号 419)
iPS:386709	配列番号 394	QVQLVESGGGVVQPGKSLRLSCAASGFTFSFSGMHWRQAPGKGLEWV AVISFDGSIKYSVDSVKGRFTISRDNKNTLFLQMNSLAEDTAVYYC ARDRLNYYDSSGYHYHYGMVWGGGTTTVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGGGSQVQLVESGAIEV KPGASVKVSCKASGFTFSRFAMHWVRQAPGQGLEWMGVISYDGGNKKY AESVKGRVTMTTRDTSTSTLYMELSSLRSEDTAVYYCARGYDVLGTGYP YWQGGLTVTVSSGGGSGGGGSGGGSDIQLTQSPSFLSASVGDRVTI TCRASQSIGRSLHWYQQKPGKAPKLLIKYASQSLSGVPSRFSGSGSGT EFTLTISSLQPEDFATYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIKR (配列番 号 420)
iPS:386727	配列番号 394	QVQLVESGGGVVQPGKSLRLSCAASGFTFSFSGMHWRQAPGKGLEWV AVISFDGSIKYSVDSVKGRFTISRDNKNTLFLQMNSLAEDTAVYYC ARDRLNYYDSSGYHYHYGMVWGGGTTTVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGGGSQVQLVESGAIEV KPGASVKVSCKASGFTFSRFAMHWVRQAPGQGLEWMGVISYDGGNKKY AESVKGRVTMTTRDTSTSTLYMELSSLRSEDTAVYYCARGYDVLGTGYP YWQGGLTVTVSSGGGSGGGGSGGGSDIQLTQSPSFLSASVGDRVTI TCRASQSIGRSLHWYQQKPGKAPKLLIKYASQSLSGVPSRFSGSGSGT EFTLTISSLQPEDFATYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIKR

10

20

30

40

【表 9 - 0 1 2】

Ig-scFv分子の名称	軽鎖アミノ酸配列	改変重鎖アミノ酸配列
		GGGSGGGSGGGGSQVQLVESGAEVVKPGASVKVSKASGFTFSRFA MHWVRQAPGQGLEWMGVISYDGGNKYYAESVKGRVTMTDSTSTLYM ELSSLRSEDTAVYYCARGYDVLGTGYPDWQGTLTVTSS (配列番 号 421)
iPS:386721	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTIS CSGSSNIGNNYVSWYQQLPG TAPKLLIYDNNKRPSGIPDRF SGSKSGTSATLAITGLQTGDE ADYYCGTWDSRLSAVVFGGGT KLTVLGQPKANPTVTLFPSS EELQANKATLVCLISDFYPGA VTVAWKADGSPVKAGVETTKP SKQSNKYAASSYLSLTPEQW KSHRSYSCQVTHEGSTVEKTV APTECS (配列番号 395)	QVQLVESGGGVVQPGSRSLRLSCAASGFTFSSFGMHWVRQAPGKGLEWV AVISFDGSIKYSVDSVKGRFTISRDNKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYC ARDRLNYYDSSGYHYKYYGMAVWQGGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NYYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDLNKGKEYCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGGGSQVQLVESGAEVV KPGASVKVSKASGFTFSRFAHWVRQAPGQGLEWMGVISYDGGNKYY AESVKGRVTMTDSTSTLYMELSSLRSEDTAVYYCARGYDVLGTGYPD YWGQGLTVTVSSGGGSGGGSGGGSDIQLTQSPSFLSASVGDRTVI TCRASQSIGRSLHWYQQKPKGKPKLLIKYASQSLSGVPSRFSGSGSGT EFTLTISSLQPEDFATYYCHQSSRLPFTFGCGTKVDIKR (配列番 号 422)
iPS:386711	配列番号 395	QVQLVESGGGVVQPGSRSLRLSCAASGFTFSSFGMHWVRQAPGKGLEWV AVISFDGSIKYSVDSVKGRFTISRDNKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYC ARDRLNYYDSSGYHYKYYGMAVWQGGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NYYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDLNKGKEYCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGGGSQVQLVESGAEVV KPGASVKVSKASGFTFSRFAHWVRQAPGQGLEWMGVISYDGGNKYY AESVKGRVTMTDSTSTLYMELSSLRSEDTAVYYCARGYDVLGTGYPD YWGQGLTVTVSSGGGSGGGSGGGSDIQLTQSPSFLSASVGDRTVI TCRASQSIGRSLHWYQQKPKGKPKLLIKYASQSLSGVPSRFSGSGSGT EFTLTISSLQPEDFATYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIKR (配列番 号 423)
iPS:386733	配列番号 395	QVQLVESGGGVVQPGSRSLRLSCAASGFTFSSFGMHWVRQAPGKGLEWV AVISFDGSIKYSVDSVKGRFTISRDNKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYC

10

20

30

40

【表 9 - 0 1 3】

IgG-scFv分子の名称	軽鎖アミノ酸配列	改変重鎖アミノ酸配列
		ARDRLNYYESSGYHYHYKYYGMAVWQGGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGSGGSGGGSDIQLTQSPSFLS ASVGDRVTITCRASQSIGRSLHWYQQKPKAPKLLIKYASQSLSGVPS RFSGSGSGTEFTLTITSSLPEDFATYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIKR GGGSGGGSGGGSGVQLVESGAEVVKPGASVKVCKASGFTFSRFA MHWVRQAPGQGLEWMGVI SYDGGNKYYAESVKGRVTIMTRDTSTSTLYM ELSSLRSEDTAVYYCARGYDVL TGYPDYWQQGTLVTVSS (配列番 号424)
iPS:386729	配列番号 395	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRSCAASGFTFSSFGMHWVRQAPGKGLEWV AVISFDGSIKYSVDSVKGRFTISRDNKNTLFLQMNSLR AEDTAVYYC ARDRLNYYDSSGYHYHYKYYGMAVWQGGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGSGGSGGGSDIQLTQSPSFLS ASVGDRVTITCRASQSIGRSLHWYQQKPKAPKLLIKYASQSLSGVPS RFSGSGSGTEFTLTITSSLPEDFATYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIKR GGGSGGGSGGGSGVQLVESGAEVVKPGASVKVCKASGFTFSRFA MHWVRQAPGQGLEWMGVI SYDGGNKYYAESVKGRVTIMTRDTSTSTLYM ELSSLRSEDTAVYYCARGYDVL TGYPDYWQQGTLVTVSS (配列番 号425)

【 0 1 2 8 】

ある特定の実施形態において、I g G - s c F v二重特異性抗原結合タンパク質の第1の抗体（すなわち、I g G構成要素）は抗P A C 1受容体抗体であり、第2の抗体（すなわち、s c F vの由来となるもの）は抗C G R P受容体抗体である。このような実施形態において、抗P A C 1受容体抗体は、表1 Aに記載されるもののいずれかに由来するV L領域と、表1 Bに記載されるもののいずれかに由来するV H領域とを含む。例えば、一実施形態において、I g G構成要素の由来となる抗P A C 1受容体抗体は、L V - 0 4（配列番号31）V L領域と、H V - 0 3（配列番号85）V H領域とを含む。

【 0 1 2 9 】

scFv構成要素が抗CGRP受容体抗体に由来する実施形態において、抗CGRP受容体抗体は、表3Aに記載されるもののいずれかに由来するVL領域と、表3Bに記載されるもののいずれかに由来するVH領域とを含み得る。一実施形態において、抗CGRP受容体scFvは、LV-105（配列番号140）VL領域と、HV-105（配列番号141）VH領域とを含む。

号194) V H領域とを含む。別の実施形態において、抗CGRP受容体s c F vは、L V - 105 (配列番号140) V L領域と、H V - 107 (配列番号196) V H領域とを含む。別の実施形態において、抗CGRP受容体s c F vは、L V - 107 (配列番号142) V L領域と、H V - 105 (配列番号194) V H領域とを含む。更に別の実施形態において、抗CGRP受容体s c F vは、L V - 109 (配列番号144) V L領域と、H V - 105 (配列番号194) V H領域とを含む。更に別の実施形態において、抗CGRP受容体s c F vは、L V - 107 (配列番号142) V L領域と、H V - 107 (配列番号196) V H領域とを含む。

【0130】

二重特異性抗原結合タンパク質のI g G構成要素が抗PAC1受容体抗体に由来し、s c F v構成要素が抗CGRP受容体抗体に由来する実施形態において、二重特異性抗原結合タンパク質の改変重鎖は、配列番号396~410から選択される配列を含む。関連する実施形態において、二重特異性抗原結合タンパク質の軽鎖は、配列番号392の配列を含む。ある特定の実施形態において、二重特異性多価抗原結合タンパク質は、表9に記載される、i P S : 386738、i P S : 386764、i P S : 386762、i P S : 386760、i P S : 386758、i P S : 386756、i P S : 386754、i P S : 386752、i P S : 386750、i P S : 386748、i P S : 386746、i P S : 386744、i P S : 386742、i P S : 386740、またはi P S : 386736と称する抗原結合タンパク質である。他の実施形態において、二重特異性多価抗原結合タンパク質は、表9に記載される、i P S : 386738、i P S : 386754、i P S : 386750、i P S : 386748、i P S : 386746、i P S : 386744、i P S : 386740、またはi P S : 386736と称する抗原結合タンパク質である。更に他の実施形態において、二重特異性多価抗原結合タンパク質は、表9に記載される、i P S : 386744、i P S : 386746、またはi P S : 386748と称する抗原結合タンパク質である。

【0131】

本発明の他の実施形態において、I g G - s c F v二重特異性抗原結合タンパク質の第1の抗体(すなわち、I g G構成要素)は抗CGRP受容体抗体であり、第2の抗体(すなわち、s c F vの由来となるもの)は抗PAC1受容体抗体である。このような実施形態において、抗CGRP受容体抗体は、表3Aに記載されるもののいずれかに由来するV L領域と、表3Bに記載されるもののいずれかに由来するV H領域とを含む。例えば、一実施形態において、I g G構成要素の由来となる抗CGRP受容体抗体は、L V - 105 (配列番号140) V L領域と、H V - 105 (配列番号194) V H領域とを含む。別の実施形態において、I g G構成要素の由来となる抗CGRP受容体抗体は、L V - 105 (配列番号140) V L領域と、H V - 107 (配列番号196) V H領域とを含む。別の実施形態において、I g G構成要素の由来となる抗CGRP受容体抗体は、L V - 107 (配列番号142) V L領域と、H V - 105 (配列番号194) V H領域とを含む。更に別の実施形態において、I g G構成要素の由来となる抗CGRP受容体抗体は、L V - 109 (配列番号144) V L領域と、H V - 105 (配列番号194) V H領域とを含む。更に別の実施形態において、I g G構成要素の由来となる抗CGRP受容体抗体は、L V - 107 (配列番号142) V L領域と、H V - 107 (配列番号196) V H領域とを含む。

【0132】

s c F v構成要素が抗PAC1受容体抗体に由来する実施形態において、抗PAC1受容体抗体は、表1Aに記載されるもののいずれかに由来するV L領域と、表1Bに記載されるもののいずれかに由来するV H領域とを含み得る。一実施形態において、抗PAC1受容体s c F vは、L V - 04 (配列番号31) V L領域と、H V - 03 (配列番号85) V H領域とを含む。

【0133】

二重特異性抗原結合タンパク質のI g G構成要素が抗CGRP受容体抗体に由来し、s

c F v 構成要素が抗 P A C 1 受容体抗体に由来する実施形態において、二重特異性抗原結合タンパク質の改変重鎖は、配列番号 4 1 1 ~ 4 2 5 から選択される配列を含む。関連する実施形態において、二重特異性抗原結合タンパク質の軽鎖は、配列番号 3 9 3 ~ 3 9 5 から選択される配列を含む。一実施形態において、改変重鎖は、配列番号 4 1 1 ~ 4 1 6 から選択される配列を含み、軽鎖は、配列番号 3 9 3 の配列を含む。別の実施形態において、改変重鎖は、配列番号 4 1 7 ~ 4 2 1 から選択される配列を含み、軽鎖は、配列番号 3 9 4 の配列を含む。更に別の実施形態において、改変重鎖は、配列番号 4 2 2 ~ 4 2 5 から選択される配列を含み、軽鎖は、配列番号 3 9 5 の配列を含む。

【 0 1 3 4 】

ある特定の実施形態において、二重特異性多価抗原結合タンパク質は、表 9 に記載される、i P S : 3 8 6 7 3 1、i P S : 3 8 6 7 2 5、i P S : 3 8 6 7 1 7、i P S : 3 8 6 7 1 5、i P S : 3 8 6 7 0 7、i P S : 3 8 6 7 0 5、i P S : 3 8 6 7 2 3、i P S : 3 8 6 7 1 9、i P S : 3 8 6 7 1 3、i P S : 3 8 6 7 0 9、i P S : 3 8 6 7 2 7、i P S : 3 8 6 7 2 1、i P S : 3 8 6 7 1 1、i P S : 3 8 6 7 3 3、または i P S : 3 8 6 7 2 9 と称する抗原結合タンパク質である。いくつかの実施形態において、二重特異性多価抗原結合タンパク質は、表 9 に記載される、i P S : 3 8 6 7 2 1、i P S : 3 8 6 7 2 3、または i P S : 3 8 6 7 3 3 と称する抗原結合タンパク質である。

【 0 1 3 5 】

本発明の抗原結合タンパク質のいくつかの実施形態において、F c 領域のカルボキシル末端に位置する結合ドメイン（すなわち、カルボキシル末端結合ドメイン）は、F a b 断片である。このような実施形態において、F a b は、F a b 断片の V L 領域または V H 領域のアミノ末端を通し、ペプチドリンカーを介して、F c 領域のカルボキシル末端（例えば、C H 3 ドメインのカルボキシル末端）に融合されるか、または別の方法で連結される。したがって、一実施形態において、F a b は、得られる融合タンパク質が、N 末端から C 末端に向かって、C H 2 ドメイン、C H 3 ドメイン、ペプチドリンカー、V L 領域及び C L 領域を含むように、F a b の V L 領域のアミノ末端を通して F c 領域に融合される。別の実施形態において、F a b は、得られる融合タンパク質が、N 末端から C 末端に向かって、C H 2 ドメイン、C H 3 ドメイン、ペプチドリンカー、V H 領域及び C H 1 領域を含むように、F a b の V H 領域のアミノ末端を通して F c 領域に融合される。

【 0 1 3 6 】

F c 領域をカルボキシル末端 F a b に接続するペプチドリンカーは、本明細書に記載のペプチドリンカーのいずれであってもよい。特定の実施形態において、F c 領域をカルボキシル末端 F a b 断片に接続するペプチドリンカーは、少なくとも 5 アミノ酸長である。他の実施形態において、F c 領域をカルボキシル末端 F a b 断片に接続するペプチドリンカーは、少なくとも 8 アミノ酸長である。F c 領域をカルボキシル末端 F a b 断片に接続するのに特に好適なペプチドリンカーは、(G l y_x S e r)_n（式中、x = 3 または 4、及び n = 2、3、4、5 または 6）などのグリシン - セリンリンカーである。一実施形態において、F c 領域をカルボキシル末端 F a b 断片に連結するペプチドリンカーは、L 1 0 (G₄ S)₂ リンカー（配列番号 3 6 8）である。別の実施形態において、F c 領域をカルボキシル末端 F a b 断片に連結するペプチドリンカーは、L 9、すなわち G₃ S G₄ S リンカー（配列番号 3 6 7）である。

【 0 1 3 7 】

カルボキシル末端結合ドメインが F a b 断片である、本発明の二重特異性抗原結合タンパク質のいくつかの実施形態において、F c 領域のアミノ末端に位置する結合ドメイン（すなわち、アミノ末端結合ドメイン）も同様に F a b 断片である。アミノ末端 F a b 断片は、本明細書に記載のペプチドリンカーまたは免疫グロブリンヒンジ領域を介して、F c 領域のアミノ末端に融合させることが可能である。いくつかの実施形態において、アミノ末端 F a b 断片は、ヒト I g G 1 ヒンジ領域を介して、F c 領域のアミノ末端に接続される。他の実施形態において、アミノ末端 F a b 断片は、ヒト I g G 2 ヒンジ領域を介して、F c 領域のアミノ末端に接続される。好ましくは、アミノ末端 F a b 断片は、F a b の

10

20

30

40

50

C H 1 領域のカルボキシル末端を通して、F c 領域に融合される。

【 0 1 3 8 】

いくつかの実施形態において、本発明の二重特異性抗原結合タンパク質は、第 1 の標的（例えば、ヒト C G R P 受容体またはヒト P A C 1 受容体）に特異的に結合する第 1 の抗体を含み、第 2 の標的（例えば、ヒト C G R P 受容体またはヒト P A C 1 受容体）に特異的に結合する第 2 の抗体に由来する F a b 断片の 1 つのポリペプチド鎖（例えば、軽鎖（V L - C L ））が、第 1 の抗体の重鎖のカルボキシル末端に融合される。このような実施形態における二重特異性抗原結合タンパク質はまた、第 2 の抗体に由来する F a b 断片の残り半分（例えば、F d 鎖（V H - C H 1 ））を含有するポリペプチド鎖を含む。本明細書において、このフォーマットを「I g G - F a b」フォーマットと呼び、このタイプの分子の一実施形態を図 3 に図式的に示す。したがって、ある特定の実施形態において、本発明は、（i）第 1 の抗体に由来する軽鎖と、（i i）第 1 の抗体に由来する重鎖であって、そのカルボキシル末端にて、ペプチドリinkerを介して、第 2 の抗体の V L - C L ドメインまたは V H - C H 1 ドメインを含む第 1 のポリペプチドに融合して改変重鎖を形成する、重鎖と、（i i i）第 2 の抗体の V H - C H 1 ドメインまたは V L - C L ドメインを含む第 2 のポリペプチドとを含み、第 1 または第 2 の抗体は、ヒト C G R P 受容体に特異的に結合し、もう一方の抗体は、ヒト P A C 1 受容体に特異的に結合する、二重特異性多価抗原結合タンパク質を包含する。この二重特異性抗原結合タンパク質は、二量体化した場合、2 つの改変重鎖と、第 1 の抗体に由来する 2 つの軽鎖と、第 2 の抗体に由来する F a b 断片の残り半分（F d 断片または軽鎖のいずれか）を含有する 2 つのポリペプチド鎖とを含む、ホモ六量体となる。一実施形態において、重鎖のカルボキシル末端に融合する第 1 のポリペプチドは、第 2 の抗体に由来する V L 及び C L ドメインを含み、第 2 のポリペプチドは、第 2 の抗体に由来する V H 及び C H 1 ドメインを含む。別の実施形態において、重鎖のカルボキシル末端に融合する第 1 のポリペプチドは、第 2 の抗体に由来する V H 及び C H 1 ドメインを含み、第 2 のポリペプチドは、第 2 の抗体に由来する V L 及び C L ドメインを含む。

【 0 1 3 9 】

第 1 の抗体（F a b 1）または第 2 の抗体（F a b 2）の F a b 領域に、本明細書に記載の電荷対変異または相補的アミノ酸置換を導入して、正しい重鎖 - 軽鎖の対合を促進することができる。例えば、いくつかの実施形態において、F a b 1 中の V L ドメインの K a b a t 位置 3 8 のアミノ酸が負に荷電したアミノ酸（例えば、グルタミン酸）に置き換えられ、F a b 1 中の V H ドメインの K a b a t 位置 3 9 のアミノ酸が正に荷電したアミノ酸（例えば、リジン）に置き換えられる。他の実施形態において、F a b 1 中の V L ドメインの K a b a t 位置 3 8 のアミノ酸が正に荷電したアミノ酸（例えば、リジン）に置き換えられ、F a b 1 中の V H ドメインの K a b a t 位置 3 9 のアミノ酸が負に荷電したアミノ酸（例えば、グルタミン酸）に置き換えられる。ある特定の実施形態において、F a b 2 中の V L ドメインの K a b a t 位置 3 8 のアミノ酸が負に荷電したアミノ酸（例えば、グルタミン酸）に置き換えられ、F a b 2 中の V H ドメインの K a b a t 位置 3 9 のアミノ酸が正に荷電したアミノ酸（例えば、リジン）に置き換えられる。他の実施形態において、F a b 2 中の V L ドメインの K a b a t 位置 3 8 のアミノ酸が正に荷電したアミノ酸（例えば、リジン）に置き換えられ、F a b 2 中の V H ドメインの K a b a t 位置 3 9 のアミノ酸が負に荷電したアミノ酸（例えば、グルタミン酸）に置き換えられる。

【 0 1 4 0 】

第 2 の抗体に由来する V H - C H 1 領域（すなわち、F d 断片）が第 1 の抗体に由来する重鎖に融合している実施形態において、第 1 の抗体に由来する重鎖は、S 1 8 3 E 変異（E U 番号付け）を含み、第 1 の抗体に由来する軽鎖は、S 1 7 6 K 変異（E U 番号付け）を含み、第 2 の抗体に由来する軽鎖は、S 1 7 6 E 変異（E U 番号付け）を含み、第 2 の抗体に由来する F d 領域（第 1 の抗体に由来する重鎖の C 末端に融合する）は、S 1 8 3 K 変異（E U 番号付け）を含む。他の実施形態において、第 1 の抗体に由来する重鎖は、G 4 4 E 変異（K a b a t）及び S 1 8 3 E 変異（E U 番号付け）を含み、第 1 の抗体

に由来する軽鎖は、G 1 0 0 K 変異 (K a b a t) 及び S 1 7 6 K 変異 (E U 番号付け) を含み、第 2 の抗体に由来する軽鎖は、G 1 0 0 E 変異 (K a b a t) 及び S 1 7 6 E 変異 (E U 番号付け) を含み、第 2 の抗体に由来する F d 領域 (第 1 の抗体に由来する重鎖の C 末端に融合する) は、G 4 4 K 変異 (K a b a t) 及び S 1 8 3 K 変異 (E U 番号付け) を含む。前述の例における電荷は、正しい重鎖 / 軽鎖対が反対の電荷を持つように、対応する軽鎖または重鎖上の電荷も同じく逆にするのであれば、逆にすることができる。

【 0 1 4 1 】

追加的または代替的に、カルボキシル末端 F a b 結合ドメイン中の C H 1 ドメインと C L ドメインを入れ替えることによって、正しい重鎖 - 軽鎖対合を助長することができる。例として、重鎖のカルボキシル末端に融合する第 1 のポリペプチドは、第 2 の抗体に由来する V L ドメイン及び C H 1 ドメインを含み得、第 2 のポリペプチドは、第 2 の抗体に由来する V H ドメイン及び C L ドメインを含み得る。別の実施形態において、重鎖のカルボキシル末端に融合する第 1 のポリペプチドは、第 2 の抗体に由来する V H ドメイン及び C L ドメインを含み得、第 2 のポリペプチドは、第 2 の抗体に由来する V L ドメイン及び C H 1 ドメインを含み得る。

【 0 1 4 2 】

本発明の二重特異性抗原結合タンパク質の I g G - F a b フォーマットにおいて、抗 P A C 1 受容体抗体は、第 1 の抗体 (すなわち、 「 I g G 」) であってもよいし、第 2 の抗体 (すなわち、C 末端 F a b の由来となるもの) であってもよい。同様に、抗 C G R P 受容体抗体は、第 1 の抗体 (すなわち、 「 I g G 」) であってもよいし、第 2 の抗体 (すなわち、C 末端 F a b の由来となるもの) であってもよい。表 1 A 及び 1 B に記載する抗 P A C 1 受容体抗体可変領域のいずれかを、本発明の二重特異性抗原結合タンパク質の I g G 構成要素または C 末端 F a b 構成要素のいずれかに組み込むことができる。表 3 A 及び 3 B に記載する抗 C G R P 受容体抗体可変領域のいずれかを、本発明の二重特異性抗原結合タンパク質の I g G 構成要素または C 末端 F a b 構成要素のいずれかに組み込むことができる。

【 0 1 4 3 】

I g G - F a b フォーマットにおける、本発明の例示的な抗原結合タンパク質の軽鎖、改変重鎖及び第 2 のポリペプチドに関するアミノ酸配列について、以下の表 1 0 にまとめる。表の前半に列挙する分子は、抗 P A C 1 受容体 I g G 構成要素及び抗 C G R P 受容体 C 末端 F a b 断片を含み、一方、表の後半に列挙する分子は、抗 C G R P 受容体 I g G 構成要素及び抗 P A C 1 受容体 C 末端 F a b 断片を含む。

10

20

30

【表 10 - 001】

表10. IgG-Fabフォーマットにおける例示的な二重特異性抗原結合タンパク質のアミノ酸配列

IgG-Fab分子 の名称	軽鎖アミノ酸配列	改変重鎖アミノ酸配列	第2のポリペプチドア ミノ酸配列
抗PAC1受容体IgG×抗CGRP受容体Fab			
iPS:392513	DIQLTQSPSFLSASVGDRVT ITCRASQSIGRSLHWYQQKP GKAPKLLIKYASQSLSGVPS RFSGSGSGTEFTLTISLQP EDFATYYCHQSSRLPFTFGP GTKVDIKRTVAAPSVFIAPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSYSLSESLT LSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC (配列 番号214)	QVQLVESGAIEVVKPGASVKVSCASGFTFSRFAMH WVRQAPGQGLEWMGVISYDGGNKYYAESVKGRVTM TRDTSTSTLYMELSSLRSEDTAVYYCARGYDVLTG YPDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLKSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGSGG GGSSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNN YVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSPGIPDRFSGSK SGTSTTLTGITGLTGDEADYYCGTWDSRLSAVVF GGTKLTVLASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLKSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK V (配列番号428)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFTFSFSGMHWRQAPG KGLEWVAVISFDGSIKYSVDS VKGRFTISRDNKNTLFLQM SLRAEDTAVYYCARDRLNYD SSGYHYKYYGMVAVWGQGT TVSSGQPKANPTVTLFPPSSE ELQANKATLVCLISDFYPGAV TVAWKADGSPVKAGVETTKPS KQSNKYAAESYLSLTPEQWK SHRSYSCQVTHEGSTVEKTV PTECS (配列番号452)
iPS:392514	配列番号214	QVQLVESGAIEVVKPGASVKVSCASGFTFSRFAMH WVRQAPGQGLEWMGVISYDGGNKYYAESVKGRVTM TRDTSTSTLYMELSSLRSEDTAVYYCARGYDVLTG YPDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLKSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGSGG	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFTFSFSGMHWRAPG KGLEWVAVISFDGSIKYSVDS VKGRFTISRDNKNTLFLQM SLRAEDTAVYYCARDRLNYD SSGYHYKYYGMVAVWGQGT TVSSGQPKANPTVTLFPPSSE ELQANKATLVCLISDFYPGAV TVAWKADGSPVKAGVETTKPS KQSNKYAAESYLSLTPEQWK SHRSYSCQVTHEGSTVEKTV PTECS (配列番号453)

10

20

30

40

【表 10 - 002】

Ig-Fab分子 の名称	軽鎖アミノ酸配列	改変重鎖アミノ酸配列	第2のポリペプチドア ミノ酸配列
		GGSQSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNTGNN YVSWYQKLPGTAPKLLTYDNNKRPSGIPDRPSGSK SGTSTTLGITGLQTGDEADYYCGTWSRLSAVVF GGTKLTVLASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLKSVVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK V (配列番号 429)	
iPS:392475	配列番号 214	QVQLVESGAEVVKPGASVKVCKASGFTFSRFAMH WVRQAPGQGLEWMGVI SYDGGNKYYAESVKGRVTM TRDTSTSTLYMELSSLRSEDVAVYYCARGYDVLG YPDYWGQGLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLKSVVTPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKITPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGSGG GGSQSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNTGNN YVSWYQKLPGTAPKLLTYDNNKRPSGIPDRPSGSK SGTSTTLGITGLQTGDEADYYCGTWSRLSAVVF GGTKLTVLASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLKSVVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK V (配列番号 430)	QVQLVESGGGVVQPGRLRLS CAASGFTFSFQMHWVRQAPG KGLEWVAVISFDGSIKYSVDS VKGRFTISRDNKNTLFLQMN SLRAEDVAVYYCARDRLNYYE SSGYHYKYGMVAVWGQGTIV TVSSGQPKANPTVTLFPPSSE ELQANKATLVCLISDFYPGAV TVAWKADGSPVKAGVETTKPS KQSNKYAAESYLSLTPEQWK SHRSYSCQVTHEGSTVEKTV PTECS (配列番号 454)
iPS:392519	配列番号 214	QVQLVESGAEVVKPGASVKVCKASGFTFSRFAMH WVRQAPGQGLEWMGVI SYDGGNKYYAESVKGRVTM TRDTSTSTLYMELSSLRSEDVAVYYCARGYDVLG YPDYWGQGLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLKSVVTPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ	QVQLVESGGGVVQPGRLRLS CAASGFTFSFQMHWVREAPG KGLEWVAVISFDGSIKYSVDS VKGRFTISRDNKNTLFLQMN SLRAEDVAVYYCARDRLNYYE SSGYHYKYGMVAVWGQGTIV TVSSGQPKANPTVTLFPPSSE ELQANKATLVCLISDFYPGAV TVAWKADGSPVKAGVETTKPS KQSNKYAAESYLSLTPEQWK

10

20

30

40

【表 10 - 003】

IgG-Fab分子 の名称	軽鎖アミノ酸配列	改変重鎖アミノ酸配列	第2のポリペプチドア ミノ酸配列
		VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSPPGGGSGG GGSQSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNN YVSWYQKLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSK SGTSTTLGITGLQTGDEADYYCGTWDSRLSAVVF GGTKLTVLASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWSNGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLKSVVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK V (配列番号 431)	SHRSYSQVTHEGSTVEKTV PTECS (配列番号 455)
iPS:392515	配列番号 214	QVQLVESGAEVVKPGASVKVSCASGFTFSRFAMH WVRQAPGQGLEWMGVISYDGGNKYYAESVKGRVTM TRDTSTSTLYMELSSLRSEDAVYYCARGYDVLG YPDYWGQTLVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWSNGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLKSVVTPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHITCPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPCEEQYGYSTYRCVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSPPGGGSGG GGSQSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNN YVSWYQKLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSK SGTSTTLGITGLQTGDEADYYCGTWDSRLSAVVF GGTKLTVLQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQS NNKYAAKSYLSLTPEQWKS SHRSYSQVTHEGSTVE KTVAPTECS (配列番号 432)	QVQLVESGGGVVQPGRLRLS CAASGFTFSFGMHWRQAPG KGLEWVAVISFDGSIKYSVDS VKGRFTISRDNKNTLFLQMN SLRAEDAVYYCARDRLNYYD SSGYHYKYYGMVWGQGTIV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWSNGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLESVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKV (配列番号 456)
iPS:392516	配列番号 214	QVQLVESGAEVVKPGASVKVSCASGFTFSRFAMH WVRQAPGQGLEWMGVISYDGGNKYYAESVKGRVTM TRDTSTSTLYMELSSLRSEDAVYYCARGYDVLG YPDYWGQTLVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWSNGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLKSVVTPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHITCPCPAPELLGGPSVFL	QVQLVESGGGVVQPGRLRLS CAASGFTFSFGMHWRQAPG KGLEWVAVISFDGSIKYSVDS VKGRFTISRDNKNTLFLQMN SLRAEDAVYYCARDRLNYYD SSGYHYKYYGMVWGQGTIV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKS

10

20

30

40

【表 10 - 004】

IgG-Fab分子 の名称	軽鎖アミノ酸配列	改変重鎖アミノ酸配列	第2のポリペプチドア ミノ酸配列
		FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGG GGSQSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNN YVSWYQKLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSK SGTSTTLGITGLQTGDEADYYCGTWSRLSAVVFG GGTKLTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQS NNKYAAKSYLSLTPEQWKSHRSYSQVTHEGSTVE KTVAPTECS (配列番号 433)	TSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLESVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKV (配列番号 457)
iPS:392521	配列番号 214	QVQLVESGAEVVKPGASVKVCSKASGFTFSRFAMH WVRQAPGQGLEWMGVISYDGNKYAESVKGRVTM TRDTSTSTLYMELSSLRSEDAVYYCARGYDVLG YPDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLKSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHITCPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGG GGSQSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNN YVSWYQKLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSK SGTSTTLGITGLQTGDEADYYCGTWSRLSAVVFG GGTKLTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQS NNKYAAKSYLSLTPEQWKSHRSYSQVTHEGSTVE KTVAPTECS (配列番号 434)	QVQLVESGGGVVQPGSRSLRLS CAASGFTFSFGMHVWREAPG KGLEWVAVISFDGSIKYSVDS VKGRFTISRDNKNTLFLQM SLRAEDAVYYCARDRLNYYE SSGYYHYKYYGMVWGGGTTV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLESVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKV (配列番号 458)
iPS:392520	配列番号 214	QVQLVESGAEVVKPGASVKVCSKASGFTFSRFAMH WVRQAPGQGLEWMGVISYDGNKYAESVKGRVTM TRDTSTSTLYMELSSLRSEDAVYYCARGYDVLG YPDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG	QVQLVESGGGVVQPGSRSLRLS CAASGFTFSFGMHVWVRQAPG KGLEWVAVISFDGSIKYSVDS VKGRFTISRDNKNTLFLQM

10

20

30

40

IgG-Fab分子 の名称	軽鎖アミノ酸配列	改変重鎖アミノ酸配列	第2のポリペプチドア ミノ酸配列
		GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPA VLQSSGLYSLKSVVTPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGSGG GGSSQSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNN YVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSPGIPDRFSGSK SGTSTTLGITGLQTGDEADYYCGTWD SRLSAVVFG GGTKLTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQS NNKYAAKSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVE KTVAPTECS (配列番号 435)	SLRAEDTAVYYCARDRLNYYE SSGYHYHYKYYGMAVWGQGTIV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSQVHTFPAVLQS SGLYSLESVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKV (配列番号 459)
iPS:392517	DIQLTQSPSFLSASVGRVT ITCRASQSIGRSLHWYQEK GKAPKLLIKYASQSLSGVPS RFSGSGSGTEFTLTITSSLP EDFATYYCHQSSRLPFTFGP GTKVDIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKSDSTYSLESLT LSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC (配列 番号 426)	QVQLVESGAIEVVKPGASVKVSCKASGFTSRFAMH WVRKAPGQGLEWMGVISYDGGNKYYAESVKGRVTM TRDTSTSTLYMELSSLRSEDTAVYYCARGYDVLTG YPDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPA VLQSSGLYSLKSVVTPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGSGG GGSSQSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNN YVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSPGIPDRFSGSK SGTSTTLGITGLQTGDEADYYCGTWD SRLSAVVFG GGTKLTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQS NNKYAAKSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVE KTVAPTECS (配列番号 436)	配列番号 456
iPS:392518	配列番号 426	QVQLVESGAIEVVKPGASVKVSCKASGFTSRFAMH	配列番号 457

【表 10 - 006】

IgG-Fab分子 の名称	軽鎖アミノ酸配列	改変重鎖アミノ酸配列	第2のポリペプチドア ミノ酸配列
		WVRKAPGGGLEWMGVISYDGGNKYYAESVKGRVTM TRDTSTSTLYMELSSLRSEDVAVVYCARGYDVLTG YPDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLKSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGSGG GGSQSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNN YVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSPGIPDRFSGSK SGTSTTLGITGLQTGDEADYYCGTWSRLSAVVFG GGTKLTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQS NNKYAAKSYLSLTPEQWKSQRSYSQVTHEGSTVE KTVAPTECS (配列番号 437)	<div>10</div> <div>20</div>
iPS:392522	配列番号 426	QVQLVESGAIEVVKPGASVKVCKASGFTFSRFAMH WVRKAPGGGLEWMGVISYDGGNKYYAESVKGRVTM TRDTSTSTLYMELSSLRSEDVAVVYCARGYDVLTG YPDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLKSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGSGG GGSQSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNN YVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSPGIPDRFSGSK SGTSTTLGITGLQTGDEADYYCGTWSRLSAVVFG GGTKLTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQS	配列番号 459 <div>30</div> <div>40</div>

【表 10 - 007】

IgG-Fab分子 の名称	軽鎖アミノ酸配列	改変重鎖アミノ酸配列	第2のポリペプチドア ミノ酸配列
		NNKYAAKSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVE KTVAPTECS (配列番号 438)	
iPS:392523	配列番号 426	QVQLVESGAIEVVKPGASVKVSCASGFTFSRFAMH WVRKAPGGGLEWMGVISYDGGNKYYAESVKGRVTM TRDTSTSTLYMELSSLRSEDAVYYCARGYDVLTG YPDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLKSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHITCPPAPPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGSGG GGQSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNN YVSWYQKLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSK SGTSTTLGITGLQTDGDEADYYCGTWSRLSAVVF GGTKLTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQS NNKYAAKSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVE KTVAPTECS (配列番号 439)	配列番号 458
抗CGRP受容体I g G×抗PAC 1受容体F a b			
iPS:392524	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTI SCSGSSNIGNNYVSWYQQL PGTAPKLLIYDNNKRPSGIP DRFSGSKSGTSTTLGITGLQ TGDEADYYCGTWSRLSAV FGGGTKLTVLGQPKANPTV LFPSSSEELQANKATLVCLI SDFYPGAVTVAWKADGSPVK AGVETTKPSKQSNKYAAKS YLSLTPEQWKSHRSYSCQV THEGSTVEKTVAPTECS (配 列番号 275)	QVQLVESGGGVQPGRLRLSCAASGFTSSFGMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSIKYSVDSVKGRFTI SRDNSKNTLFLQMSLRAEDAVYYCARDRLNYD SSGYHYKYYGMAVWGQTTVTWSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLESVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHITCPPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRC VSVLTVLHQDWLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGGSGGGGSDIQLTQSPSFLSASVGDRVTIT	QVQLVESGAIEVVKPGASVKVS CKASGFTFSRFAMHWVRQAPG QGLEWMGVISYDGGNKYYAES VKGRVTIMTRDTSTSTLYMELS SLRSEDAVYYCARGYDVLTG YPDYWGQGLTVTVSSVVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDYSLKS TLTLKADYEEKHKVYACEVTH QGLSPVTKSFNRGEC (配列番号 460)

10

20

30

40

【表 10 - 008】

IgG-Fab分子 の名称	軽鎖アミノ酸配列	改変重鎖アミノ酸配列	第2のポリペプチドア ミノ酸配列
		CRASQSIGRSLHWYQQKPGKAPKLLIKYASQSLSG VPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCHQSS RLPFTFGPGTKVDIKRASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLESVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKV (配列番号 440)	
iPS:392525	配列番号 275	QVQLVESGGGVQPGRLRLSCAASGFTFSSFGMH WVRQAPGKLEWVAVISFDGSIKYSVDSVKGRFTI SRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDRLNYYD SSGYHYHYGYMAVWGQGTITVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLESVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTCPPCAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQVGYSTYRC VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGGSGGGGSDIQLTQSPSFLSASVGDRVTIT CRASQSIGRSLHWYQKPGKAPKLLIKYASQSLSG VPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCHQSS RLPFTFGPGTKVDIKRASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLESVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKV (配列番号 441)	QVQLVESGAEEVVKPGASVKVS CKASGFTFSRFAMHWVRKAPG QGLEWMGVISYDGGNKYYAES VKGRVIMTRDTSTSTLYMELS SLRSEDVAVYYCARGYDVLTG YPDYWGQGTITVSSSTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQSKDSTYSLKS TLTLKADYEEKHKVYACEVTH QGLSPVTKSFNRGEC (配 列番号 461)
iPS:392526	配列番号 275	QVQLVESGGGVQPGRLRLSCAASGFTFSSFGMH WVRQAPGKLEWVAVISFDGSIKYSVDSVKGRFTI SRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDRLNYYE SSGYHYHYGYMAVWGQGTITVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLESVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTCPPCAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQVGYSTYRC VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF	配列番号 460

10

20

30

40

【表 10 - 009】

IgG-Fab分子 の名称	軽鎖アミノ酸配列	改変重鎖アミノ酸配列	第2のポリペプチドア ミノ酸配列
		YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGGSGGGSDIQLTQSPSFLSASVGRVTIT CRASQSIGRSLHWYQKPGKAPKLLIKYASQSLSG VPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCHQSS RLPFTFGPGTKVDIKRASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLESVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKV (配列番号 442)	10
iPS:392527	配列番号 275	QVQLVESGGGVQPGKSLRLSCAASGFTFSSFGMH WVRQAPGKLEWVAVISFDGSIKYSVDSVKGRFTI SRDNSKNTLFLQNSLRAEDTAVYYCARDRLNYYE SSGYHYKYYGMAVWGQGTITVSSASTKGPSVF LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLESVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRC VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGGSGGGSDIQLTQSPSFLSASVGRVTIT CRASQSIGRSLHWYQKPGKAPKLLIKYASQSLSG VPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCHQSS RLPFTFGPGTKVDIKRASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLESVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKV (配列番号 443)	20 30
iPS:392528	配列番号 275	QVQLVESGGGVQPGKSLRLSCAASGFTFSSFGMH WVRQAPGKLEWVAVISFDGSIKYSVDSVKGRFTI SRDNSKNTLFLQNSLRAEDTAVYYCARDRLNYYD SSGYHYKYYGMAVWGQGTITVSSASTKGPSVF LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLESVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS	40

【表 10 - 010】

IgG-Fab分子 の名称	軽鎖アミノ酸配列	改変重鎖アミノ酸配列	第2のポリペプチドア ミノ酸配列
		HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRC VSVLTIVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGGSGGGGSDIQLTQSPSFLSASVGDRVITIT CRASQSIGRSLHWYQQKPGKAPKLLIKYASQSLSG VPSRFSGSGSGTEFTLTITSSLPEDFATYYCHQSS RLPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSYSTLESTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号 444)	GVHTFPAVLQSSGLYSLKSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKV (配列番号 462)
iPS:392529	配列番号 275	QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTFSSFGMH WVRQAPGKLEWVAVISFDGSIKYSDSVKGRFTI SRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDRLNYD SSGYHYKYYGMAVWGQGTITVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCAP ELLGGPSVFLPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRC VSVLTIVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLS LSPGGGSGGGGSDIQLTQSPSFLSASVGDRVITIT CRASQSIGRSLHWYQKPGKAPKLLIKYASQSLSG VPSRFSGSGSGTEFTLTITSSLPEDFATYYCHQSS RLPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSYSTLESTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号 445)	QVQLVESGAIEVVKPGASVKVS CKASGFTSRFAMHWVRKAPG QGLEWMGVISYDGGNKYYAES VKGRVTIMRDTSTSTLYMELS SLRSEDVAVYYCARGYDVLTG YPDYWGQGLTVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLKSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKV (配列番号 463)
iPS:392532	配列番号 275	QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTFSSFGMH WVRQAPGKLEWVAVISFDGSIKYSDSVKGRFTI SRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDRLNYYE SSGYHYKYYGMAVWGQGTITVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGA	配列番号 462

10

20

30

40

【表 1 0 - 0 1 1】

IgG-Fab分子 の名称	軽鎖アミノ酸配列	改変重鎖アミノ酸配列	第2のポリペプチドア ミノ酸配列
		LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLESVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRC VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMITKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLS LSPGGGGSGGGSDIQLTQSPSFLSASVGDRTIT CRASQSIGRSLHWYQQKPGKAPKLLIKYASQSLSG VPSRFSGSGSGTEFTLTITSSLPEDFATYYCHQSS RLPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSYSTLESSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号 446)	
iPS:392533	配列番号 275	QVQLVESGGGVQPGRSRLRSCAASGFTSSFGMH WVRQAPGKLEWVAVISFDGSIKYSVDSVKGRFTI SRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDRLNYYE SSGYHYKYYGMAVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLESVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRC VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMITKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLS LSPGGGGSGGGSDIQLTQSPSFLSASVGDRTIT CRASQSIGRSLHWYQEKPGKAPKLLIKYASQSLSG VPSRFSGSGSGTEFTLTITSSLPEDFATYYCHQSS RLPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSYSTLESSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号 447)	配列番号 463
iPS:392530	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTI SCSGSSSNIGNNYVSWYQKL	QVQLVESGGGVQPGRSRLRSCAASGFTSSFGMH WVREAPGKLEWVAVISFDGSIKYSVDSVKGRFTI	配列番号 462

IgG-Fab分子 の名称	軽鎖アミノ酸配列	改変重鎖アミノ酸配列	第2のポリペプチドア ミノ酸配列
	PGTAPKLLIYDNNKRPSGIP DRFSGSKSGTSTTLGITGLQ TGDEADYYCGTWSRLSAVV FGGGKTLTVLGGPKANPTVT LFPPSSEELQANKATLVCLI SDFYPGAVTVAWKADGSPVK AGVETTKPSKQSNKYAAKS YLSLTPEQWKSRSYSCQVT HEGSTVEKTVAPTECS (配 列番号 427)	SRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDRLNYYD SSGYYHYKYYGMAVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLESVVTPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRC VSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMITKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTITPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLS LSPGGGSGGGGSDIQLTQSPSFLSASVGDRTIT CRASQSIGRSLHWYQQKPKAPKLLIKYASQSLSG VPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCHQSS RLPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSSTYSLESTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQLGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号 448)	
iPS:392531	配列番号 427	QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTFSSFGMH WREAPGKGLEWAVISFDGSIKYSVDSVKGRTTI SRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDRLNYYD SSGYYHYKYYGMAVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLESVVTPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRC VSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMITKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTITPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLS LSPGGGSGGGGSDIQLTQSPSFLSASVGDRTIT CRASQSIGRSLHWYQEKPKAPKLLIKYASQSLSG VPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCHQSS RLPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSSTYSLESTLTLSKADYEKHKVYACEVT	配列番号 463

20

30

40

IgG-Fab分子 の名称	軽鎖アミノ酸配列	改変重鎖アミノ酸配列	第2のポリペプチドア ミノ酸配列
		HQGLSSPVTKSFNREGC (配列番号 449)	
iPS:392534	配列番号 427	QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTFSFGMH WVREAPGKGLEWVAVISFDGSIKYSVDSVKGRFTI SRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDRLNYYE SSGYYHYKYYGMAVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLESVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHITCPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRC VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLS LSPGGGSGGGGSDIQLTQSPSFLSASVGDRVTIT CRASQSIGRSLHWYQQKPKAPKLLIKYASQSLSG VPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCHQSS RLPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSFIAPPDEQLKS GTASVCLLNNFYPREAKVQWVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSYLESLETLTLKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNREGC (配列番号 450)	配列番号 462
iPS:392535	配列番号 427	QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTFSFGMH WVREAPGKGLEWVAVISFDGSIKYSVDSVKGRFTI SRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDRLNYYE SSGYYHYKYYGMAVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLESVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHITCPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRC VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLS LSPGGGSGGGGSDIQLTQSPSFLSASVGDRVTIT CRASQSIGRSLHWYQEKPKAPKLLIKYASQSLSG VPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCHQSS	配列番号 463

【表 10 - 014】

IgG-Fab分子 の名称	軽鎖アミノ酸配列	改変重鎖アミノ酸配列	第2のポリペプチドア ミノ酸配列
		RLPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNFPYREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSYSTLSLETLTLKADYEKHKVYACEVT HQLSSPVTKSFNRGEC (配列番号 451)	

【0144】

10

ある特定の実施形態において、IgG-Fab二重特異性抗原結合タンパク質の第1の抗体（すなわち、IgG構成要素）は抗PAC1受容体抗体であり、第2の抗体（すなわち、カルボキシル末端Fabの由来となるもの）は抗CGRP受容体抗体である。このような実施形態において、抗PAC1受容体抗体は、表1Aに記載されるもののいずれかに由来するVL領域と、表1Bに記載されるもののいずれかに由来するVH領域とを含む。例えば、一実施形態において、IgG構成要素の由来となる抗PAC1受容体抗体は、LV-04（配列番号31）VL領域と、HV-03（配列番号85）VH領域とを含む。

【0145】

カルボキシル末端Fab構成要素が抗CGRP受容体抗体に由来する実施形態において、抗CGRP受容体抗体は、表3Aに記載されるもののいずれかに由来するVL領域と、表3Bに記載されるもののいずれかに由来するVH領域とを含み得る。一実施形態において、抗CGRP受容体Fabは、LV-105（配列番号140）VL領域と、HV-105（配列番号194）VH領域とを含む。別の実施形態において、抗CGRP受容体Fabは、LV-105（配列番号140）VL領域と、HV-107（配列番号196）VH領域とを含む。

20

【0146】

二重特異性抗原結合タンパク質のIgG構成要素が抗PAC1受容体抗体に由来し、カルボキシル末端Fab構成要素が抗CGRP受容体抗体に由来する実施形態において、二重特異性抗原結合タンパク質の改変重鎖は、配列番号428～439から選択される配列を含む。関連する実施形態において、二重特異性抗原結合タンパク質の軽鎖は、配列番号214または配列番号426の配列を含み、第2のポリペプチド（カルボキシル末端Fab断片の残り半分を含有する）は、配列番号452～459から選択される配列を含む。いくつかの実施形態において、二重特異性多価抗原結合タンパク質は、軽鎖と、改変重鎖と、第2のポリペプチドとを含み、

30

（a）軽鎖は配列番号214の配列を含み、改変重鎖は配列番号428の配列を含み、第2のポリペプチドは配列番号452の配列を含むか、

（b）軽鎖は配列番号214の配列を含み、改変重鎖は配列番号429の配列を含み、第2のポリペプチドは配列番号453の配列を含むか、

（c）軽鎖は配列番号214の配列を含み、改変重鎖は配列番号430の配列を含み、第2のポリペプチドは配列番号454の配列を含むか、

40

（d）軽鎖は配列番号214の配列を含み、改変重鎖は配列番号431の配列を含み、第2のポリペプチドは配列番号455の配列を含むか、

（e）軽鎖は配列番号214の配列を含み、改変重鎖は配列番号432の配列を含み、第2のポリペプチドは配列番号456の配列を含むか、

（f）軽鎖は配列番号214の配列を含み、改変重鎖は配列番号433の配列を含み、第2のポリペプチドは配列番号457の配列を含むか、

（g）軽鎖は配列番号214の配列を含み、改変重鎖は配列番号434の配列を含み、第2のポリペプチドは配列番号458の配列を含むか、

（h）軽鎖は配列番号214の配列を含み、改変重鎖は配列番号435の配列を含み、第2のポリペプチドは配列番号459の配列を含むか、

50

(i) 軽鎖は配列番号 4 2 6 の配列を含み、改変重鎖は配列番号 4 3 6 の配列を含み、第 2 のポリペプチドは配列番号 4 5 6 の配列を含むか、
 (j) 軽鎖は配列番号 4 2 6 の配列を含み、改変重鎖は配列番号 4 3 7 の配列を含み、第 2 のポリペプチドは配列番号 4 5 7 の配列を含むか、
 (k) 軽鎖は配列番号 4 2 6 の配列を含み、改変重鎖は配列番号 4 3 8 の配列を含み、第 2 のポリペプチドは配列番号 4 5 9 の配列を含むか、または
 (l) 軽鎖は配列番号 4 2 6 の配列を含み、改変重鎖は配列番号 4 3 9 の配列を含み、第 2 のポリペプチドは配列番号 4 5 8 の配列を含む。ある特定の実施形態において、二重特異性多価抗原結合タンパク質は、表 1 0 に記載される、i P S : 3 9 2 5 1 3、i P S : 3 9 2 5 1 4、i P S : 3 9 2 4 7 5、i P S : 3 9 2 5 1 9、i P S : 3 9 2 5 1 5、
 i P S : 3 9 2 5 1 6、i P S : 3 9 2 5 2 1、i P S : 3 9 2 5 2 0、i P S : 3 9 2 5 1 7、i P S : 3 9 2 5 1 8、i P S : 3 9 2 5 2 2、または i P S : 3 9 2 5 2 3 と称する抗原結合タンパク質である。

【 0 1 4 7 】

本発明の他の実施形態において、I g G - F a b 二重特異性抗原結合タンパク質の第 1 の抗体（すなわち、I g G 構成要素）は抗 C G R P 受容体抗体であり、第 2 の抗体（すなわち、カルボキシル末端 F a b の由来となるもの）は抗 P A C 1 受容体抗体である。このような実施形態において、抗 C G R P 受容体抗体は、表 3 A に記載されるもののいずれかに由来する V L 領域と、表 3 B に記載されるもののいずれかに由来する V H 領域とを含む。例えば、一実施形態において、I g G 構成要素の由来となる抗 C G R P 受容体抗体は、L V - 1 0 5（配列番号 1 4 0）V L 領域と、H V - 1 0 5（配列番号 1 9 4）V H 領域とを含む。別の実施形態において、I g G 構成要素の由来となる抗 C G R P 受容体抗体は、L V - 1 0 5（配列番号 1 4 0）V L 領域と、H V - 1 0 7（配列番号 1 9 6）V H 領域とを含む。カルボキシル末端 F a b 構成要素が抗 P A C 1 受容体抗体に由来する実施形態において、抗 P A C 1 受容体抗体は、表 1 A に記載されるもののいずれかに由来する V L 領域と、表 1 B に記載されるもののいずれかに由来する V H 領域とを含み得る。一実施形態において、抗 P A C 1 受容体 F a b は、L V - 0 4（配列番号 3 1）V L 領域と、H V - 0 3（配列番号 8 5）V H 領域とを含む。

【 0 1 4 8 】

二重特異性抗原結合タンパク質の I g G 構成要素が抗 C G R P 受容体抗体に由来し、カルボキシル末端 F a b 構成要素が抗 P A C 1 受容体抗体に由来する実施形態において、二重特異性抗原結合タンパク質の改変重鎖は、配列番号 4 4 0 ~ 4 5 1 から選択される配列を含む。関連する実施形態において、二重特異性抗原結合タンパク質の軽鎖は、配列番号 2 7 5 または配列番号 4 2 7 の配列を含み、第 2 のポリペプチド（カルボキシル末端 F a b 断片の残り半分を含有する）は、配列番号 4 6 0 ~ 4 6 3 から選択される配列を含む。いくつかの実施形態において、二重特異性多価抗原結合タンパク質は、軽鎖と、改変重鎖と、第 2 のポリペプチドとを含む、

(a) 軽鎖は配列番号 2 7 5 の配列を含み、改変重鎖は配列番号 4 4 0 の配列を含み、第 2 のポリペプチドは配列番号 4 6 0 の配列を含むか、
 (b) 軽鎖は配列番号 2 7 5 の配列を含み、改変重鎖は配列番号 4 4 1 の配列を含み、第 2 のポリペプチドは配列番号 4 6 1 の配列を含むか、
 (c) 軽鎖は配列番号 2 7 5 の配列を含み、改変重鎖は配列番号 4 4 2 の配列を含み、第 2 のポリペプチドは配列番号 4 6 0 の配列を含むか、
 (d) 軽鎖は配列番号 2 7 5 の配列を含み、改変重鎖は配列番号 4 4 3 の配列を含み、第 2 のポリペプチドは配列番号 4 6 1 の配列を含むか、
 (e) 軽鎖は配列番号 2 7 5 の配列を含み、改変重鎖は配列番号 4 4 4 の配列を含み、第 2 のポリペプチドは配列番号 4 6 2 の配列を含むか、
 (f) 軽鎖は配列番号 2 7 5 の配列を含み、改変重鎖は配列番号 4 4 5 の配列を含み、第 2 のポリペプチドは配列番号 4 6 3 の配列を含むか、
 (g) 軽鎖は配列番号 2 7 5 の配列を含み、改変重鎖は配列番号 4 4 6 の配列を含み、第

2 のポリペプチドは配列番号 4 6 2 の配列を含むか、
 (h) 軽鎖は配列番号 2 7 5 の配列を含み、改変重鎖は配列番号 4 4 7 の配列を含み、第
 2 のポリペプチドは配列番号 4 6 3 の配列を含むか、
 (i) 軽鎖は配列番号 4 2 7 の配列を含み、改変重鎖は配列番号 4 4 8 の配列を含み、第
 2 のポリペプチドは配列番号 4 6 2 の配列を含むか、
 (j) 軽鎖は配列番号 4 2 7 の配列を含み、改変重鎖は配列番号 4 4 9 の配列を含み、第
 2 のポリペプチドは配列番号 4 6 3 の配列を含むか、
 (k) 軽鎖は配列番号 4 2 7 の配列を含み、改変重鎖は配列番号 4 5 0 の配列を含み、第
 2 のポリペプチドは配列番号 4 6 2 の配列を含むか、または
 (l) 軽鎖は配列番号 4 2 7 の配列を含み、改変重鎖は配列番号 4 5 1 の配列を含み、第
 2 のポリペプチドは配列番号 4 6 3 の配列を含む。ある特定の実施形態において、二重特
 異性多価抗原結合タンパク質は、表 1 0 に記載される、i P S : 3 9 2 5 2 4、i P S :
 3 9 2 5 2 5、i P S : 3 9 2 5 2 6、i P S : 3 9 2 5 2 7、i P S : 3 9 2 5 2 8、
 i P S : 3 9 2 5 2 9、i P S : 3 9 2 5 3 2、i P S : 3 9 2 5 3 3、i P S : 3 9 2
 5 3 0、i P S : 3 9 2 5 3 1、i P S : 3 9 2 5 3 4、または i P S : 3 9 2 5 3 5 と
 称する抗原結合タンパク質である。他の実施形態において、二重特異性多価抗原結合タン
 パク質は、表 1 0 に記載される、i P S : 3 9 2 5 2 4、i P S : 3 9 2 5 2 5、i P S
 : 3 9 2 5 2 6、i P S : 3 9 2 5 2 7、i P S : 3 9 2 5 3 2、i P S : 3 9 2 5 3 3
 、i P S : 3 9 2 5 3 4、または i P S : 3 9 2 5 3 5 と称する抗原結合タンパク質であ
 る。

10

20

【 0 1 4 9 】

本明細書に記載の二重特異性抗原結合タンパク質の重鎖定常領域または F c 領域は、抗
 原結合タンパク質のグリコシル化及び/またはエフェクター機能に影響を与える 1 つ以上
 のアミノ酸置換を含み得る。免疫グロブリンの F c 領域の機能の 1 つは、免疫グロブリン
 がその標的と結合したときに、免疫系と連絡を取ることである。これは、一般に、「エフ
 ェクター機能」と呼ばれる。連絡により、抗体依存性細胞傷害 (A D C C)、抗体依存性
 細胞貪食 (A D C P) 及び/または補体依存性細胞傷害 (C D C) がもたらされる。A D
 C C 及び A D C P は、F c 領域が免疫系の細胞表面上の F c 受容体に結合することにより
 媒介される。C D C は、F c が補体系のタンパク質、例えば C 1 q に結合することにより
 媒介される。いくつかの実施形態において、本発明の二重特異性抗原結合タンパク質は、
 定常領域中に、A D C C 活性、C D C 活性、A D C P 活性及び/またはクリアランスもし
 くは半減期を含む、抗原結合タンパク質のエフェクター機能を高める、1 つ以上のアミノ
 酸置換を含む。エフェクター機能を高めることができる例示的なアミノ酸置換 (E U 番号
 付け) には、E 2 3 3 L、L 2 3 4 I、L 2 3 4 Y、L 2 3 5 S、G 2 3 6 A、S 2 3 9
 D、F 2 4 3 L、F 2 4 3 V、P 2 4 7 I、D 2 8 0 H、K 2 9 0 S、K 2 9 0 E、K 2
 9 0 N、K 2 9 0 Y、R 2 9 2 P、E 2 9 4 L、Y 2 9 6 W、S 2 9 8 A、S 2 9 8 D、
 S 2 9 8 V、S 2 9 8 G、S 2 9 8 T、T 2 9 9 A、Y 3 0 0 L、V 3 0 5 I、Q 3 1 1
 M、K 3 2 6 A、K 3 2 6 E、K 3 2 6 W、A 3 3 0 S、A 3 3 0 L、A 3 3 0 M、A 3
 3 0 F、I 3 3 2 E、D 3 3 3 A、E 3 3 3 S、E 3 3 3 A、K 3 3 4 A、K 3 3 4 V、
 A 3 3 9 D、A 3 3 9 Q、P 3 9 6 L または前述のいずれかの組み合わせが挙げられるが
 、これらに限定されない。

30

40

【 0 1 5 0 】

他の実施形態において、本発明の二重特異性抗原結合タンパク質は、エフェクター機能
 を減ずるために、定常領域に 1 つ以上のアミノ酸置換を含む。エフェクター機能を減ずる
 ことができる例示的なアミノ酸置換 (E U 番号付け) には、C 2 2 0 S、C 2 2 6 S、C
 2 2 9 S、E 2 3 3 P、L 2 3 4 A、L 2 3 4 V、V 2 3 4 A、L 2 3 4 F、L 2 3 5 A
 、L 2 3 5 E、G 2 3 7 A、P 2 3 8 S、S 2 6 7 E、H 2 6 8 Q、N 2 9 7 A、N 2 9
 7 G、V 3 0 9 L、E 3 1 8 A、L 3 2 8 F、A 3 3 0 S、A 3 3 1 S、P 3 3 1 S また
 は前述のいずれかの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 1 5 1 】

50

グリコシル化は、抗体、特にIgG1抗体のエフェクター機能に関与し得る。したがって、いくつかの実施形態において、本発明の二重特異性抗原結合タンパク質は、結合タンパク質のグリコシル化のレベルまたは種類に影響を与える1つ以上のアミノ酸置換を含み得る。ポリペプチドのグリコシル化は、通常、N-結合型またはO-結合型のいずれかである。N-結合型とは、アスパラギン残基の側鎖への炭水化物部分の結合を指す。トリペプチド配列であるアスパラギン-X-セリン及びアスパラギン-X-トレオニン(Xはプロリン以外の任意のアミノ酸)は、アスパラギン側鎖への炭水化物部分の酵素的結合のための認識配列である。したがって、これらのトリペプチド配列のいずれかがポリペプチド中に存在することで、潜在的なグリコシル化部位が創出される。O-結合型グリコシル化とは、ヒドロキシアミノ酸、最も一般的にはセリンまたはトレオニンへのN-アセチルガラクトサミン、ガラクトースまたはキシロースの糖のうちの1つの結合を指すが、5-ヒドロキシプロリンまたは5-ヒドロキシリジンも用いられ得る。

10

【0152】

ある特定の実施形態において、本明細書に記載の二重特異性抗原結合タンパク質のグリコシル化は、1つ以上のグリコシル化部位を、例えば、結合タンパク質のFc領域に付加することによって増加させる。抗原結合タンパク質へのグリコシル化部位の付加は、当該タンパク質が上述のトリペプチド配列のうちの1つ以上を含有するように、アミノ酸配列を変更することによって簡便に達成することができる(N-結合型グリコシル化部位に関して)。この変更はまた、出発配列に1つ以上のセリン残基もしくはトレオニン残基を付加するか、またはこれらの残基で置換することによって行うこともできる(O結合型グリコシル化部位に関して)。簡単には、抗原結合タンパク質のアミノ酸配列は、DNAレベルでの変化によって、特に、所望のアミノ酸に翻訳されるコドンが生成されるように、標的ポリペプチドをコードするDNAを事前に選択した塩基で変異させることによって、改変される。

20

【0153】

本発明はまた、エフェクター活性に変化をもたらす炭水化物構造が改変された二重特異性抗原結合タンパク質分子の作製を包含し、これには、ADCC活性の改善を呈するフコシル化が存在しないか、またはフコシル化が低減された抗原結合タンパク質が含まれる。フコシル化を低減または排除するための各種方法は、当該技術分野において知られている。例えば、ADCCエフェクター活性は、抗体分子がFcRIII受容体に結合することによって媒介され、これは、CH2ドメインのN297残基にあるN結合型グリコシル化の炭水化物構造に依存することが示されている。非フコシル化抗体は、この受容体に高い親和性で結合し、天然フコシル化抗体よりも効率的にFcRIII媒介性エフェクター機能を誘発する。例えば、-1,6-フコシルトランスフェラーゼ酵素がノックアウトされたCHO細胞で非フコシル化抗体を組み換え産生すると、ADCC活性が100倍増大した抗体が得られる(Yamane-Ohnuki et al., Biotechnol Bioeng. 87(5):614-22, 2004参照)。類似の効果は、フコシル化経路中の-1,6-フコシルトランスフェラーゼ酵素または他の酵素の活性を低下させることにより、例えば、siRNAまたはアンチセンスRNA処理により、細胞株を操作して当該酵素(複数可)をノックアウトするか、または選択的グリコシル化阻害物質とともに培養することによって達成することができる(Rothman et al., Mol Immunol. 26(12):1113-23, 1989参照)。いくつかの宿主細胞株、例えば、Lec13またはラットハイブリドーマYB2/0細胞株は、フコシル化レベルのより低い抗体を自然産生する(Shields et al., J Biol Chem. 277(30):26733-40, 2002及びShinkawa et al., J Biol Chem. 278(5):3466-73, 2003参照)。例えば、GnTIII酵素を過剰発現する細胞での組み換え的抗体産生による、二分岐炭水化物のレベル増加もまた、ADCC活性を増大させることがわかっている(Umama et al., Nat Biotechnol. 17(2):176-80, 1999参照)。

30

40

50

【 0 1 5 4 】

他の実施形態において、本明細書に記載の二重特異性抗原結合タンパク質のグリコシル化は、1つ以上のグリコシル化部位を、例えば、結合タンパク質のFc領域から除去することによって、低減または排除することができる。N結合型グリコシル化部位を排除または変更するアミノ酸置換により、抗原結合タンパク質のN結合型グリコシル化を低減または排除することができる。ある特定の実施形態において、本明細書に記載の二重特異性抗原結合タンパク質は、N297Q、N297A、またはN297Gなどの位置N297（EU番号付け）に変異を含む。特定の一実施形態において、本発明の二重特異性抗原結合タンパク質は、N297G変異を有する、ヒトIgG1抗体由来のFc領域を含む。N297変異を含む分子の安定性を改善するために、分子のFc領域を更に操作してもよい。例えば、いくつかの実施形態において、二量体状態でのジスルフィド結合形成を促進するために、Fc領域中の1つ以上のアミノ酸をシステインで置換する。したがって、IgG1 Fc領域のV259、A287、R292、V302、L306、V323またはI332（EU番号付け）に該当する残基をシステインで置換することができる。好ましくは、特定の残基ペアがシステインで置換され、これにより、当該ペアがジスルフィド結合を互いに優先的に形成し、ジスルフィド結合の不規則性が限定または防止される。好ましいペアには、A287CとL306C、V259CとL306C、R292CとV302C及びV323CとI332Cが挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態において、本明細書に記載の二重特異性抗原結合タンパク質は、R292C及びV302Cの変異を有する、ヒトIgG1抗体由来のFc領域を含む。このような実施形態において、Fc領域はまた、N297G変異を含み得る。

10

20

【 0 1 5 5 】

血清半減期が延長するように本発明の二重特異性抗原結合タンパク質を修飾することも望ましい場合があり、例えば、サルベージ受容体結合エピトープを組み込むか、もしくは付加することによるか（例えば、適切な領域の変異によるか、またはエピトープをペプチドタグに組み込み、次いで、このペプチドタグを、例えば、DNAまたはペプチド合成により、抗原結合タンパク質のいずれかの末端または中央に融合させることによる；例えば、WO96/32478参照）、またはPEGもしくは多糖類ポリマーを含む他の水溶性ポリマーなどの分子を付加することによる。サルベージ受容体結合エピトープは、好ましくは、Fc領域の1つまたは2つのループに由来する任意の1つ以上のアミノ酸残基が、抗原結合タンパク質の類似の位置に移された領域を構成する。更により好ましくは、Fc領域の1つまたは2つのループに由来する3つ以上の残基が移される。更により好ましくは、エピトープは、Fc領域（例えば、IgG Fc領域）のCH2ドメインから得て、抗原結合タンパク質のCH1、CH3もしくはVH領域、または2つ以上の当該領域に移される。あるいは、エピトープは、Fc領域のCH2ドメインから得て、抗原結合タンパク質のCL領域もしくはVL領域、またはその両方に移される。Fcバリエーション及びそのサルベージ受容体との相互作用の記載に関しては、国際出願WO97/34631及びWO96/32478を参照されたい。

30

【 0 1 5 6 】

本発明は、本明細書に記載の二重特異性抗原結合タンパク質及びその構成要素をコードする1つ以上の単離核酸を含む。本発明の核酸分子には、一本鎖及び二本鎖の両方の形態のDNA及びRNAならびに対応する相補配列が含まれる。DNAには、例えば、cDNA、ゲノムDNA、化学的に合成されたDNA、PCRによって増幅されたDNA及びこれらの組み合わせが含まれる。本発明の核酸分子には、完全長遺伝子またはcDNA分子及びその断片の組み合わせが含まれる。本発明の核酸は、優先的にヒト供給源に由来するが、本発明は、ヒト以外の種に由来するものも同様に含む。

40

【 0 1 5 7 】

目的とする免疫グロブリンもしくはその領域（例えば、可変領域、Fc領域など）またはポリペプチド由来の関連するアミノ酸配列は、タンパク質直接シーケンシングによって決定することができ、好適なヌクレオチドコード配列は、ユニバーサルコドン表に従っ

50

て設計することができる。あるいは、本発明の二重特異性抗原結合タンパク質の結合ドメインの由来となるモノクローナル抗体をコードするゲノムまたはcDNAは、従来の手順を使用して（例えば、モノクローナル抗体の重鎖及び軽鎖をコードする遺伝子に特異的に結合することができるオリゴヌクレオチドプローブを使用して）、当該抗体を産生する細胞から単離し、配列決定することができる。

【0158】

本明細書にて「単離ポリヌクレオチド」と区別なく用いられる「単離核酸」とは、天然源から単離された核酸である場合、核酸を単離した生物のゲノムに存在する隣接遺伝子配列から分離された核酸である。鋳型から酵素的にまたは化学的に合成された核酸、例えば、PCR産物、cDNA分子またはオリゴヌクレオチドなどの場合、こうした方法から得られる核酸は単離核酸であると解釈される。単離核酸分子とは、分離した断片の形態であるか、またはより大きな核酸構築物の構成要素である核酸分子を指す。好ましい一実施形態において、核酸は、内因性汚染物質を実質的に含まない。核酸分子は、標準的な生化学的方法（Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd ed., Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY (1989) に概説されているものなど）により、その成分であるヌクレオチド配列を同定、操作及び回収を可能にする量または濃度で、かつ実質的に純粋な形態に、少なくとも1回は単離されたDNAまたはRNAに由来しているのが好ましい。こうした配列は、好ましくは、真核細胞遺伝子に通常存在する内部非翻訳配列、すなわちイントロンで中断されないオープンリーディングフレームの形態で提供及び/または構築される。非翻訳DNA配列は、オープンリーディングフレームの5'または3'側に存在してよく、この場合、これらの配列はコード領域の操作または発現を妨げることはない。特に指示がない限り、本明細書で考察される任意の一本鎖ポリヌクレオチド配列の左側末端が5'末端であり、二本鎖ポリヌクレオチド配列の左側方向が5'方向と称される。新生RNA転写物の5'から3'への生成方向は、転写方向と呼ばれ、RNA転写物の5'末端までの5'側に存在するRNA転写物の配列と同じ配列を有するDNA鎖上の配列領域は、「上流配列」と呼ばれ、RNA転写物の3'末端までの3'側に存在するRNA転写物の配列と同じ配列を有するDNA鎖上の配列領域は、「下流配列」と呼ばれる。

【0159】

本発明はまた、中程度にストリンジェントな条件下、より好ましくは、高度にストリンジェントな条件下で、本明細書に記載のポリペプチドをコードする核酸にハイブリダイズする核酸も含む。ハイブリダイゼーション条件の選択に影響する基本的なパラメーター及び好適な条件を案出するための指針は、Sambrook、Fritsch及びManiatis (1989, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., chapters 9 and 11、及びCurrent Protocols in Molecular Biology, 1995, Ausubel et al., eds., John Wiley & Sons, Inc., sections 2.10 and 6.3-6.4) に記載されており、当業者であれば、例えば、DNAの長さ及び/または塩基組成に基づいて、容易に決定することができる。中程度にストリンジェントな条件を達成する1つの方法は、 $5\times\text{SSC}$ 、 $0.5\%\text{SDS}$ 、 $1.0\text{mM EDTA (pH }8.0\text{)}$ を含有する予洗溶液、約 50% ホルムアミド、 $6\times\text{SSC}$ のハイブリダイゼーション緩衝液、約 55 のハイブリダイゼーション温度（または他の類似のハイブリダイゼーション溶液、例えば約 50% ホルムアミドを含有するもの、約 42 のハイブリダイゼーション温度を使用）、 $0.5\times\text{SSC}$ 、 $0.1\%\text{SDS}$ 中での約 60 の洗浄条件の使用を伴う。一般に、高度にストリンジェントな条件は、上記のハイブリダイゼーション条件であるが、約 68 、 $0.2\times\text{SSC}$ 、 $0.1\%\text{SDS}$ で洗浄するものとして定義される。ハイブリダイゼーション及び洗浄緩衝液の SSC ($1\times\text{SSC}$ は 0.15M NaCl 及び 15mMクエン酸)

酸ナトリウム)に代えて、SSPE (1×SSPEは0.15M NaCl、10mM NaH₂PO₄及び1.25mM EDTA、pH7.4)を使用することができ、ハイブリダイゼーション終了後に洗浄を15分間実施する。この洗浄温度及び洗浄塩濃度は、当業者に知られているとおり、また以下に更に記載するとおり(例えば、Sambrook et al., 1989参照)、ハイブリダイゼーション反応及び二本鎖の安定性を制御する基本原理を適用することによって、所望の程度のストリンジェンシーを達成するように必要に応じて調節することができることを理解されたい。核酸を未知配列の標的核酸にハイブリダイズさせる場合、ハイブリッドの長さは、ハイブリダイズ核酸の長さであると仮定される。既知配列の核酸をハイブリダイズさせる場合、ハイブリッドの長さは、核酸の配列を整列させ、最適な配列相補性を持つ1つまたは複数の領域を同定することによって、決定することができる。50塩基対未満の長さであることが予想されるハイブリッドのハイブリダイゼーション温度は、そのハイブリッドの融解温度(T_m)よりも5~10低くする必要がある。ここで、T_mは、次の等式に従って決定される。長さが18塩基対未満のハイブリッドの場合、 $T_m(^\circ\text{C}) = 2(A + T \text{ 塩基数}) + 4(G + C \text{ 塩基数})$ 。長さが18塩基対を超えるハイブリッドの場合、 $T_m(^\circ\text{C}) = 81.5 + 16.6(\log_{10}[Na^+]) + 0.41(\%G + C) - (600/N)$ (ここで、Nはハイブリッド中の塩基数であり、[Na⁺]はハイブリダイゼーション緩衝液中のナトリウムイオン濃度である(1×SSCの[Na⁺]=0.165M))。好ましくは、このようなハイブリダイズ核酸のそれぞれは、少なくとも15ヌクレオチド(または、より好ましくは、少なくとも18ヌクレオチド、もしくは少なくとも20ヌクレオチド、もしくは少なくとも25ヌクレオチド、もしくは少なくとも30ヌクレオチド、もしくは少なくとも40ヌクレオチド、または最も好ましくは、少なくとも50ヌクレオチド)である長さ、または当該核酸がハイブリダイズする本発明の核酸の長さの少なくとも25%(より好ましくは、少なくとも50%、もしくは少なくとも60%、もしくは少なくとも70%、及び最も好ましくは、少なくとも80%)を有し、当該核酸がハイブリダイズする本発明の核酸と少なくとも60%(より好ましくは、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%、及び最も好ましくは、少なくとも99.5%)の配列同一性を有し、ここで、配列同一性は、上で詳述したように、重複部分及び同一性を最大化する一方、配列ギャップを最小化するように整列させた、ハイブリダイズ核酸の配列を比較することによって決定される。

【0160】

本明細書に記載の抗原結合タンパク質のバリエーションは、カセット変異導入もしくはPCR変異導入または当該技術分野においてよく知られた他の技術を使用して、ポリペプチドをコードするDNA中のヌクレオチドに部位特異的変異導入を行ってバリエーションをコードするDNAを作製し、その後、本明細書にて概略するように細胞培養で組み換えDNAを発現させることによって作製することができる。一方、確立された技術を使用したインビトロ合成では、最大約100~150残基を有するバリエーションCDRを含む抗原結合タンパク質を調製することができる。バリエーションは、典型的に、天然に生じる類似体と定性的に同じ生物活性、例えば、抗原に対する結合を呈する。このようなバリエーションは、抗原結合タンパク質のアミノ酸配列中に、例えば、残基の欠失及び/または挿入及び/または置換を含む。最終的な構築物が所望の特徴を持つことを条件として、最終的な構築物に到達するように、欠失、挿入及び置換の任意の組み合わせがなされる。アミノ酸の変化はまた、抗原結合タンパク質の翻訳後プロセスを変えることができ、例えば、グリコシル化部位の数または位置が変化する。ある特定の実施形態において、抗原結合タンパク質のバリエーションは、エピトープ結合に直接関与するアミノ酸残基を改変するように作製することができる。他の実施形態において、本明細書にて論じる目的では、エピトープ結合に直接関与

10

20

30

40

50

しない残基、またはエピトープ結合に全く関与しない残基の改変が望ましい。CDR領域及び/またはフレームワーク領域のいずれかの領域中の変異導入が企図される。当業者は、共分散分析法を使用して、抗原結合タンパク質のアミノ酸配列に有用な改変を設計することができる。例えば、Choulier, et al., Proteins 41:475-484, 2000; Demarest et al., J. Mol. Biol. 335:41-48, 2004; Hugo et al., Protein Engineering 16(5):381-86, 2003; Auroraら、米国特許出願公開第2008/0318207A1号; Glaserら、米国特許出願公開第2009/0048122A1号; Urechら、WO2008/110348A1; Borrásら、WO2009/000099A2を参照されたい。共分散分析により決定されたこのような改変は、抗原結合タンパク質の効力、薬物動態、薬力及び/または製造性の各特徴を改善することができる。

10

【0161】

表11は、抗PAC1受容体抗体の軽鎖及び重鎖可変領域をコードする例示的な核酸配列を示し、表12は、抗CGRP受容体抗体の軽鎖及び重鎖可変領域をコードする例示的な核酸配列を示す。抗PAC1受容体及び抗CGRP受容体の可変領域をコードするポリヌクレオチドを使用して、本明細書に記載の二重特異性抗原結合タンパク質の抗PAC1受容体及び抗CGRP受容体のそれぞれの結合ドメインを構築することができる。

【表 1 1 - 0 0 1】

表 1 1. 例示的な抗 PAC 1 受容体の可変領域の核酸配列

抗体 ID	名称	核酸配列	配列番号
軽鎖可変領域			
01A, 01C, 01D	LV-01	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAATCACCA TCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGGTATTTAAATTGGTATCAACAGAAACCAGG GAAAGCCCCTAAACTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGATCCCATCAAGG TTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAACAGTCTGCAACCTGAAG ATTTTGCAACTTACTTCTGTCAACAGAGTTACAGTCCCCCATTCACTTTTCGGCCCTGGGAC CAAAGTGGATATCAAACGT	464
01B	LV-02	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAATCACCA TCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGGTATTTAAATTGGTATCAACAGAAACCAGG GAAAGCCCCTAAACTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGATCCCATCAAGG TTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAACAGTCTGCAACCTGAAG ATTTTGCAACTTACTTCTGTCAACAGAGTTACAGTCCCCCATTCACTTTTCGGCGAGGGGAC CAAAGTGGATATCAAACGT	465
02A, 02C	LV-03	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAATCACCA TCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGGTATTTAAATTGGTATCAACAGAAACCAGG GAAAGCCCCTAAACTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGATCCCATCAAGG TTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAACAGTCTGCAACCTGAAG ATTTTGCAACTTACTTCTGTCAACAGAGTTACAGTCCCCCATTCACTTTTCGGCCAGGGGAC CAAAGTGGATATCAAACGT	466
03A, 03C, 03D	LV-04	GATATCCAGCTCACTCAATCGCCATCATTTCTCTCCGCTTCGGTAGGCGACCGGTCACGA TCACATGCAGGGCGTCGAAAGCATTGGGAGGTCGTTGCATTGGTATCAGCAGAAACCCGG AAAGGCCCCGAAACTTCTGATCAAATACGCATCACAAGCTTGAGCGGTGTGCCGTCCGCG TTCTCCGTTCCGGAAGCGGAACGGAATTCACGCTTACAATCTCCTCACTGCAGCCCGAGG ATTTCCGACCTATTACTGTCAACAGTCACTCCAGACTCCCGTTTACTTTTGGCCCTGGGAC CAAGGTGGACATTAAGCGT	467
03B	LV-05	GATATCCAGCTCACTCAATCGCCATCATTTCTCTCCGCTTCGGTAGGCGACCGGTCACGA TCACATGCAGGGCGTCGAAAGCATTGGGAGGTCGTTGCATTGGTATCAGCAGAAACCCGG AAAGGCCCCGAAACTTCTGATCAAATACGCATCACAAGCTTGAGCGGTGTGCCGTCCGCG TTCTCCGTTCCGGAAGCGGAACGGAATTCACGCTTACAATCTCCTCACTGCAGCCCGAGG ATTTCCGACCTATTACTGTCAACAGTCACTCCAGACTCCCGTTTACTTTTGGCGAGGGGAC CAAGGTGGACATTAAGCGT	468
04A, 04C, 04D	LV-06	GAGATCGTACTTACTCAGTCACCCGCCACATTGTCCCTGAGCCCGGGTGAACGGGGACCC TCAGCTGCCGAGCATCCAGTCCGTCGGACGATCATTGCACTGGTACCAACAAAAACCCGG CCAGGCCCCAGACTTCTGATCAAGTATGCGTCACAGAGCTTGTGGGTATTCCCGCTCGC TTTTCCGGGTCCGGATCCGGGACAGATTTACGCTCACAATCTCCTCGCTGGAACCCGAGG ACTTCGGGTCTACTATTGTATCAGTCATCGAGGTTGCCTTTCAGGTTTGACCAGGGAC	469

10

20

30

40

【表 1 1 - 0 0 2】

抗体 ID	名称	核酸配列	配列番号
		CAAGGTGGACATTAAGCGT	
04B	LV-07	GAGATCGTACTTACTCAGTCACCCGCCACATTGTCCCTGAGCCCGGTGAACGGGCGACCC TCAGCTGCCGAGCATCCAGTCCGTCGGACGATCATTGCACTGGTACCAACAAAAACCGGG CCAGGCCCCAGACTTCTGATCAAGTATGCGTCACAGAGCTTGTGGGTATTCCCGCTCGC TTTTCGGGTTCGGATCCGGGACAGATTTACGCTCACAATCTCCTCGCTGGAACCCGAGG ACTTCGCGGTCTACTATTGTATCAGTCATCGAGGTTCCTTTACGTTTGGAGAAGGGAC CAAGGTGGACATTAAGCGT	470
05A, 05C, 05D	LV-08	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCA TCCACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTATACAGCTCCAACAATAAGAACTTCTTAACCTG GTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAACTTCTCATTACCGGCATCTACCGGGAA TCCGGGTTCTTGACCGATTTCAGTGGCAGCGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCA GCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTTCTGTGAGCAATATTATAGTGCTCCATT CACTTTCCGGCCCTGGGACCAGAGTGGATATCAAACGT	471
05B	LV-09	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCA TCCACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTATACAGCTCCAACAATAAGAACTTCTTAACCTG GTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAACTTCTCATTACCGGCATCTACCGGGAA TCCGGGTTCTTGACCGATTTCAGTGGCAGCGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCA GCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTTCTGTGAGCAATATTATAGTGCTCCATT CACTTTCCGGCGAGGGGACCAGAGTGGATATCAAACGT	472
06A, 06C	LV-10	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCA TCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTATACAGCTCCAACAATAAGAACTTCTTAACCTG GTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAACTTCTCATTACCGGCATCTACCGGGAA TCCGGGTTCTTGACCGATTTCAGTGGCAGCGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCA GCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTTCTGTGAGCAATATTATAGTGCTCCATT CACTTTCCGGCCCTGGGACCAGAGTGGATATCAAACGT	473
06B	LV-11	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCA TCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTATACAGCTCCAACAATAAGAACTTCTTAACCTG GTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAACTTCTCATTACCGGCATCTACCGGGAA TCCGGGTTCTTGACCGATTTCAGTGGCAGCGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCA GCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTTCTGTGAGCAATATTATAGTGCTCCATT CACTTTCCGGCGAGGGGACCAGAGTGGATATCAAACGT	474
07	LV-12	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCA TCACCTGCCGGGCCAGTCAGAGCATTGGTAGTAGCTTACACTGGTACCAGCAGAAACCAGA TCAGTCTCCAAAGCTCCTCATCAAGTATGCTTCCAGTCTTGTGAGGGATCCCCCTGAGG TTTAGTGGCAGTGGATCTGGGACACATTTACCCCTCACCATCAATAGCCTGGAAGCTGAAG ATGCTGCAACGTATTACTGTATCAGAGTAGTCGTTTACCATTCACTTTCCGGCCCTGGGAC CAAAGTGGATATCAAACGAAC	475
08,	LV-13	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCA	476

10

20

30

40

【表 1 1 - 0 0 3】

抗体 ID	名称	核酸配列	配列番号
09, 10		TCACCTGCCGGGCCAGTCAGAGCGTTGGTCGTAGTTTACACTGGTACCATCAGAAACCAGA TCAGTCTCCAAAGCTCCTCATCAAGTATGCTTCCCAGTCCTTATCAGGGGTCCCTCGAGG TTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTACCCCTCATTATCAATAGCCTGGAAGCTGAAG ATGCTGCAACGTATTACTGTATCAGAGTAGTCGTTTACCATTCACTTTGGGCCCTGGGAC CAAAGTGGATATCAAACGAA	
11	LV-14	GATATCCAGCTCACTCAATCGCCATCATTTCTCTCCGCTTCGGTAGGCGACCGGGTCACGA TCACATGCAGGGCGTCGCAAAGCATTGGGAGGTGCTTGCATTGGTATCACCAGAAACCCGG AAAGGCCCCGAACTTCTGATCAAATACGCATCACAAGCTTGAGCGGTGTGCCGTCCGCGC TTCTCCGGTTCCGGAAGCGGAACGGAATTCACGCTTATCATCTCCTCACTGCAGCCCGAGG ATTTCCGACCTATTACTGTACACAGTCATCCAGACTCCCGTTTACTTTTGGCCCTGGGAC CAAGGTGGACATTAAGCGTAC	477
12, 13, 14	LV-15	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCA TCACCTGCCGGGCCAGTCAGAGCGTTGGTCGTAGTTTACACTGGTACCAAGCAGAAACCAGA TCAGTCTCCAAAGCTCCTCATCAAGTATGCTTCCCAGTCCTTATCAGGGGTCCCTCGAGG TTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTACCCCTCACTATCAATAGCCTGGAAGCTGAAG ATGCTGCAACGTATTACTGTATCAGAGTAGTCGTTTACCATTCACTTTGGGCCCTGGGAC CAAAGTGGATATCAAACGAA	478
15, 16, 17, 18	LV-16	GAGATCGTACTTACTCAGTCACCCGGCACATTGTCCCTGAGCCCGGTGAACGGGCGACCC TCAGCTGCCGAGCATCCAGTCGCTCGGACGATCATTGCACTGGTACCAACAAAACCCGGG CCAGGCCCCAGACTTCTGATCAAGTATGCGTCACAGAGCTTGTGGGTATTCCCGATCGC TTTTCCGGGTCCGGATCCGGGACAGATTTACGCTCACAATCTCCGACTGGAACCCGAGG ACTTCGACCTACTATTGTATCAGTCATCGAGGTGCTTTTACGTTTGGACAGGGGAC CAAGGTGGAGATTAAGCGTA	479
19	LV-17	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCA TCACCTGCCGGGCCAGTCAGAGCATTGGTCGTAGTTTACACTGGTACCAAGCAGAAACCAGA TCAGTCTCCAAAGCTCCTCTTCAAGTATGCTTCCCAGTCCTTATCAGGGGTCCCTCGAGG TTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTACCCCTCACAATCAATAGCCTGGAAGCTGAAG ATGCTGCAACGTATTACTGTATCAGAGTAGTCGTTTACCATTCACTTTGGGCCCTGGGAC CAAAGTGGATATCAAACGAA	480
20	LV-18	GATATCCAGCTCACTCAATCGCCATCATTTCTCTCCGCTTCGGTAGGCGACCGGGTCACGA TCACATGCAGGGCGTCGCAAAGCATTGGGAGGTGCTTGCATTGGTATCAGCAGAAACCCGG AAAGGCCCCGAACTTCTGTTCAAATACGCATCACAAGCTTGAGCGGTGTGCCGTCCGCGC TTCTCCGGTTCCGGAAGCGGAACGGAATTCACGCTTACAATCTCCTCACTGCAGCCCGAGG ATTTCCGACCTATTACTGTACACAGTCATCCAGACTCCCGTTTACTTTTGGCCCTGGGAC CAAGGTGGACATTAAGCGTAC	481
21	LV-19	GAAATTGTGTTGACGAGTCGCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCC TCTCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAAGCAGAAACC TGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCAGAC	482

10

20

30

40

【表 1 1 - 0 0 4】

抗体 ID	名称	核酸配列	配列番号
		AGGTTTCAGTAACAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTG AAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGAGGTATGGTAGCTCACGGACGTTGGGCAAGGGAC CAAGGTGGAAATCAAACGAA	
22	LV-20	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCA TCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGGATACAACATATTTGGATTGGTA CCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGCTCTATTTGGGTTCTAATCGGGCCTCC GGGGTCCCTGACAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGCAAAATCAGCA GAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAAACTCTACAAACTCCATTAC TTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAACGT	483
23	LV-21	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCA TCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGGATACAACATATTTGGATTGGTA CCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGCTCTATTTGGGTTCTAATCGGGCCTCC GGGGTCCCTGACAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATCAGCA GAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAAACTCTACAAACTCCATTAC TTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAACGT	484
24	LV-22	GAAATTGTGTTGACGAGTCTCCAGGCACCCGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCC TCTCCTGCAGGGCCAGTCAGACTGTTAGCAGGAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACC TGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGAC AGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTG AAGATTTTGCCTGTTTTACTGTCAGCAGTTTGGTAGCTCACCGTGGACGTTGGGCAAGG GACCAAGGTGGAAATCAAACGT	485
25	LV-23	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCA TCCATTGCAAGTCCAGCCAGAATGTTTTATACAGCTCCAACAATAAGAACTTCTTAACTTG GTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCCCCTAAACTGCTCATTTACCGGGCATCTACCCGGGAA TCCGGGGTCCCTGACCGATTTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACGGATTTCACTCTCACTATCA GCAGTCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTTCTGTCAGCAATATTATAGTGCTCCATT CACTTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAACGTAC	486
26	LV-24	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGACCACCA TCAAGTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGATCCAACAATAACAACCTTCTTAGCTTG GTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTATTGGGCATCTACCCGGGAA TCCGGGGTCCCTGACCGATTTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCA GCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCTGTTTATTTCTGTCAGCAATATTATATTTCTCCGCT CACTTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGTA	487
27	LV-25	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCA TCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGTTCCAACAATAAGCACTACTTAGCTTG GTACCGGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAACTGCTCATTTACAGGGCATCTACCCGGGAA TCCGGGGTCCCTGACCGATTTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCA GCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCTGTTTATTTCTGTCAGCAATATTATATTTCTCCGCT CACTTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGTA	488

10

20

30

40

【表 1 1 - 0 0 5】

抗体 ID	名称	核苷酸序列	配列番号
		CACTTTGCGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAACGTA	
28	LV-26	GACATCGTGATGACTCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCA TCCACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTATACAGCTCCAACAATAGGAACCTCTTAAGTTG GTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAACTGCTCATTTACCGGGCATCTACCGGGAA TCCGGGGTCCCTGACCGATTGAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCA GCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTTCTGTCAGCAATATTATAGTGCTCCATT CACTTTGCGCCCTGGGACCAAGTGGATATCAAACGTAC	489
29	LV-27	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCA TCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTATACAGTTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTG GTACCGGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACAGGGCATCTACCGGGAA TCCGGGGTCCCTGACCGATTGAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCA GCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTGATCACTGTCAGCAATATTATAGTTCTCCATT CACTTTGCGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAACGTAC	490
重鎖可変領域			
01A, 01C, 01D, 02A, 02C	HV-01	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTGCGAGACCCCTCTCACTCA CCTGTGCCATCTCCGGGACAGTGCTCTAGCAACAGTGCTACTTGGAAGTGGATCAGGCA GTCCCCATCGAGAGGCTTGAGTGGCTGGGAAGGACATATTACAGGTCCAAGTGGTCTAAT CATTATGCAGTATCTGTGAAAAGTGAATAAACCATCAACCCCGACACGTCCAAGAGCCAGT TCTCCCTGCAGCTGAACTCTGTGACTCCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGAGG AACGTGGAACAGCTATGGTTCCTTGACCACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCT AGT	491
01B	HV-02	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTGCGAGACCCCTCTCACTCA CCTGTGCCATCTCCGGGACAGTGCTCTAGCAACAGTGCTACTTGGAAGTGGATCAGGCA GTCCCCATCGAGAAAGCTTGAGTGGCTGGGAAGGACATATTACAGGTCCAAGTGGTCTAAT CATTATGCAGTATCTGTGAAAAGTGAATAAACCATCAACCCCGACACGTCCAAGAGCCAGT TCTCCCTGCAGCTGAACTCTGTGACTCCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGAGG AACGTGGAACAGCTATGGTTCCTTGACCACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCT AGT	492
03A, 03C, 03D, 09, 13, 15	HV-03	CAAGTTCAGTTGGTGGAGTCTGGAGCCGAAGTAGTAAAGCCAGGAGCTTCAGTGAAAGTCT CTTGTAAGCAAGTGGATTACGTTTAGCCGCTTTGCCATGCATTGGGTGCGCAAGCTCC CGGTCAGGGGTGGAGTGGATGGGAGTTATTAGCTATGACGGGGCAATAAGTACTACGCC GAGTCTGTTAAGGGTCGGGTCAATGACACGGGACACCTCAACCAGTACACTCTATATGG AACTGTCTAGCCTGAGATCCGAGGACACCGCTGTGTATTATTGCGCTAGGGGTACGATGT ATTGACGGGTATCCTGATTACTGGGGCAGGGGACACTCGTAACCGTCTCTAGT	493
03B	HV-04	CAAGTTCAGTTGGTGGAGTCTGGAGCCGAAGTAGTAAAGCCAGGAGCTTCAGTGAAAGTCT CTTGTAAGCAAGTGGATTACGTTTAGCCGCTTTGCCATGCATTGGGTGCGCAAGCTCC CGGTCAGAAGTTGGAGTGGATGGGAGTTATTAGCTATGACGGGGCAATAAGTACTACGCC GAGTCTGTTAAGGGTCGGGTCAATGACACGGGACACCTCAACCAGTACACTCTATATGG	494

10

20

30

40

【表 1 1 - 0 0 6】

抗体 ID	名称	核苷酸配列	配列番号
		AACTGTCTAGCCTGAGATCCGAGGACACCGCTGTGTATTATTGCGCTAGGGGTACGATGT ATTGACGGGTATCCTGATTACTGGGGGCAGGGGACACTCGTAACCGTCTCTAGT	
04A, 04C, 04D	HV-05	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGCGACTCT CCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGATTTGCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCC AGGCAAGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAGGAAATAAACTATGCA GAGTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCGTATCTGC AAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAGGATACGATGT TTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCTAGT	495
04B	HV-06	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGCGACTCT CCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGATTTGCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCC AGGCAAGAAGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAGGAAATAAACTATGCA GAGTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCGTATCTGC AAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAGGATACGATGT TTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCTAGT	496
05A, 05C, 05D	HV-07	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCAGAGCCCTGTCCCTCA CCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGCCA GCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAACACCTACTAC AACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGGAGACAGCTCTAAGAACCAGTTCTCCC TGAAGCTGAGGTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTACGAGAGGAGGAGC AGCTCGCGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCTAGT	497
05B	HV-08	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCAGAGCCCTGTCCCTCA CCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGCCA GCACCCAGGGAAGAAGCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAACACCTACTAC AACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGGAGACAGCTCTAAGAACCAGTTCTCCC TGAAGCTGAGGTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTACGAGAGGAGGAGC AGCTCGCGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCTAGT	498
06A, 06C	HV-09	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCAGAGCCCTGTCCCTCA CCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGCCA GCCCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAACACCTACTAC AACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTGGACAGCTCTAAGAACCAGTTCTCCC TGAAGCTGAGGTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTACGAGAGGAGGAGC AGCTCGCGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCTAGT	499
06B	HV-10	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCAGAGCCCTGTCCCTCA CCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGCCA GCCCCAGGGAAGAAGCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAACACCTACTAC AACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACAGCTCTAAGAACCAGTTCTCCC TGAAGCTGAGGTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTACGAGAGGAGGAGC AGCTCGCGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCTAGT	500

10

20

30

40

【表 1 1 - 0 0 7】

抗体 ID	名称	核苷酸序列	配列番号
07	HV-11	CAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCT CCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTTACTATGCCATACACTGGGTCCGCCAGGCTCC AGGCAAGGGCTAGAGTGGGTGGCAGTTATCTCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCA GACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATCCAAGAACACCGTGTATCTGC AAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGATACGATCT TTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAG	501
11, 14	HV-12	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGCGACTCT CCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGATTGGCATGCACTGGGTCCGCCGGGCTCC AGGCAAGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAGGAAATAAATACTATGCA GAGTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCAGAGACAATCCAAGAACACCCGTAATCTGC TAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTACTGTGCGAGAGGATACGATGT TTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAGC	502
08, 12	HV-13	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGCGACTCT CCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGATTGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCC AGGCAAGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAGGAAATAAATACTATGCA GAGTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCAGAGACAATCCAAGAACACCCGTAATCTGC TAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTACTGTGCGAGAGGATACGATGT TTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAGC	503
10	HV-14	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGCGACTCT CCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGATTGGCATGCACTGGGTCCGCCGGGCTCC AGGCAAGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAGGAAATAAATACTATGCA GAGTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCAGAGACAATCCAAGAACACCCGTAATCTGC TAATGGACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTACTGTGCGAGAGGATACGATGT TTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCA	504
16	HV-15	CAAGTTCAGTTGGTGCAATCTGGAGCCGAAGTAAAGAAGCCAGGAGCTTCAGTGAAAGTCT CTTGTAAGCAAGTGGATTACGTTTAGCCGCTTTGCCATGCATTGGGTGCGGCAAGCTCC CGGTACGGGTTGGAGTGGATGGGAGTTATTAGCTATGACGGGGCAATAAGTACTACGCC GAGTCTGTTAAGGGTCGGGTACAATGACACGGGACACCTCAACCAGTACAGCCTATATGG AACTGTCTAGCCTGAGATCCGAGGACACCGCTGTGTATTATTGCGCTAGGGGTACGATGT ATTGACGGGTTATCCTGATTACTGGGGGACGGGACACTCGTAACCGTCTCTAGT	505
17	HV-16	CAAGTTCAGTTGGTGCAATCTGGAGCCGAAGTAAAGAAGCCAGGAGCTTCAGTGAAAGTCT CTTGTCGCCAAGTGGATTACGTTTAGCCGCTTTGCCATGCATTGGGTGCGGCAAGCTCC CGGTACGGGTTGGAGTGGATGGGAGTTATTAGCTATGACGGGGCAATAAGTACTACGCC GAGTCTGTTAAGGGTCGGGTACAATGACACGGGACAACCTCAAAAAATACAGCCTATATGG AACTGTCTAGCCTGAGATCCGAGGACACCGCTGTGTATTATTGCGCTAGGGGTACGATGT ATTGACGGGTTATCCTGATTACTGGGGGACGGGACACTCGTAACCGTCTCTAGT	506
18	HV-17	GAGGTGCAGCTGCTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGGGTCCCTGCGACTCT CCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGATTGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCC	507

10

20

30

40

【表 1 1 - 0 0 8】

抗体 ID	名称	核苷酸配列	配列番号
		AGGCAAGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAGGAAATAAATACTATGCA GAGTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCCTGTATCTGC AAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGATACGATGT TTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAGC	
19, 20	HV-18	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGCGACTCT CCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTCCGTATGCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTTC AGGCAAGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCA GACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCCTGTATCTGC TAATGAGCAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTTTTACTGTGCGAGAGGATACGATAT TTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCA	508
21	HV-19	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCT CCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTACCAGCTATGGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCC TGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAACGCTTACAATGGTCACACAACTATGCA CAGACGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACATCCACGAGCACAGCCTACATGG AGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGGGAAGTGAAGT ACGCTCCTTCTATTACTTCGGTATGGACGCTCTGGGGCCAAGGACCACGGTCCCCGTCTCT AGTG	509
22	HV-20	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGTCTGGGGCCTCTTTGAAGGTCT CCTGCAAGGCTTCTGGTTACATTTTACCCGCTATGGTGTGAGCTGGGTGCGACAGGCCCC TGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCACCCTTACAATGGTAACACAACTATGCA CAGAAGCTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCATAGACACATCCACGAGCACAGCCTACATGG AACTGAGAAGCCTCAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAAGAGTGGGGTA TAGTGGGGCTACTCGTTTGACAACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCTAGT	510
23	HV-21	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGTCTGGGGCCTCTTTGAAGGTCT CCTGCAAGGCTTCTGGTTACATTTTACCCGCTATGGTGTGAGCTGGGTGCGACAGGCCCC TGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCACCCTTACAATGGTAATACAACTATGCA CAGAAGCTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACATCCACGAGCACAGCCTACATGG AACTGAGGAGCCTCAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAAGAGTGGGGTA CAGTGGGGCTACTCGTTTGACAACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCTAGTGC	511
24	HV-22	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCCTGTCCCTCA CCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTAGTTACTACTGGAGCTGGATCCGGCAGCCCCG CGGGAAGGACTGGAATGGATTGGGCGTATCTATACCAGTGGGAGCACCAACTACAACCCC TCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATGTCAATAGGCACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGC TGAGCTCTGTGACCGCCGGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGATTATTGCATCTCGTGG CTGGTACTTCGATCTCTGGGGCGTGGACCCCTGGTCACCGTCTCTAGTG	512
25, 28	HV-23	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCCTGTCCCTCA CCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGCCA GCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAACACCTACTAC	513

10

20

30

40

【表 1 1 - 0 0 9】

抗体 ID	名称	核酸序列	配列番号
		AACCCGTCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGGAGACAGTCTAAGAACCAGTTCTCCC TGAAGCTGAGGTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGGAGGAGC AGCTCGCGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCTAGTGC	
26	HV-24	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTGCAGACCCCTCTCACTCA CCTGTGCCATCTCCGGGACAGTGTCTCTAGCAACAGTGCTGCTTGGAACTGGATCAGGCA GTCCCCATCGAGAGGCCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACATACTACAGGTCCAGGTGGTATAAT GATTATGCAGTATCTGTGAAAAGTCGAATAACCATCAACCCAGACACATCCAAGAACCAGT TCTCCCTGCAGCTGAACTCTGTGACTCCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGAGG GGTCTTTTATAGCAAAGGTGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCT AGTG	514
27	HV-25	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCCTGTCCCTCA CCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCCGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGCCA GCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATATATTACAGTGGGAATACCTACTAC AACCCGTCCTCAAGAGTCGAGTTATCATATCAGGAGACAGTCTAAGAACCAGCTCTCCC TGAAGCTGAGGTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTATTGTGCGAGAGGAGGAGC AGCTCGCGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCTAGTGC	515
29	HV-26	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCCTGTCCCTCA CCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTTTCTACTGGAGCTGGATCCGCCA GCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAATACCTACTAC AACCCGTCCTCAAGAGTCGAGTTATCATATCAGGAGACAGTCTAAGAACCAGTTCTCCC TGAAGCTGAGCTCTGTGACGGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGGAGGAGC AGCTCGCGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCTAGTGC	516

10

20

【表 12 - 001】

表 12. 例示的な抗CGRP受容体の可変領域の核苷酸配列

抗体 ID	名称	核苷酸配列	配列番号
軽鎖可変領域			
50A, 50C, 50D, 70	LV-101	CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCCTCAGCGTCTGGGACCCCGGGCAGAGAGTCACCA TCTCTTGTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGCAGTAATTATGTATACTGGTACCAGCA GCTCCAGGAGCGGCCCCAACTCCTCATCTTTAGGAATAATCAGCGGCCCTCAGGG GTCCCTGACCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCAGTG GGCTCCGGTCCGAGGATGAGGCTGATTATTACTGTGCAGCATGGGATGACAGCCTGAG TGGTTGGGTGTTCCGGCGGAGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGT	517
50B	LV-102	CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCCTCAGCGTCTGGGACCCCGGGCAGAGAGTCACCA TCTCTTGTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGCAGTAATTATGTATACTGGTACCAGCA GCTCCAGGAGCGGCCCCAACTCCTCATCTTTAGGAATAATCAGCGGCCCTCAGGG GTCCCTGACCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCAGTG GGCTCCGGTCCGAGGATGAGGCTGATTATTACTGTGCAGCATGGGATGACAGCCTGAG TGGTTGGGTGTTCCGGCAAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGT	518
51A, 51C, 51D	LV-103	CAGTCTGTGCTGACTCAGTCACCCCTCAGCGTCTGGGACCCCGGGCAGAGAGTCACCA TCTCTTGTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGCAGTAATTATGTATACTGGTACCAGCA GCTCCAGGAGCGGCCCCAACTCCTCATCCTTAGGAATAATCAGCGGCCCTCAGGG GTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGACCATCAGTG GGCTCCGGTCCGAGGATGAGGCTGACTATTATTGTGCAGCATGGGATGACAGCCTGAG TGGTTGGGTGTTCCGGCGGAGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGT	519
51B	LV-104	CAGTCTGTGCTGACTCAGTCACCCCTCAGCGTCTGGGACCCCGGGCAGAGAGTCACCA TCTCTTGTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGCAGTAATTATGTATACTGGTACCAGCA GCTCCAGGAGCGGCCCCAACTCCTCATCCTTAGGAATAATCAGCGGCCCTCAGGG GTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGACCATCAGTG GGCTCCGGTCCGAGGATGAGGCTGACTATTATTGTGCAGCATGGGATGACAGCCTGAG TGGTTGGGTGTTCCGGCAAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGT	520
52A, 52C, 52D, 53A, 53C	LV-105	CAGTCTGTGTTGACGCAGCGCCCTCAGTGTCTGCGGCCCCAGGACAGAAGGTCACCA TCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATAATTATGTATCCTGGTACCAGCA GCTCCAGGAACAGCCCCAACTCCTCATTTATGACAATAATAAGCGACCCCTCAGGG ATTCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACGTCAACACCCCTGGGCATCACCG GACTCCAGACTGGGACGAGGCCGATTATTACTGCGGAACATGGGATAGCCGCCTGAG TGCTGTGGTTTTCCGGCGGAGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGT	521
52B, 53B	LV-106	CAGTCTGTGTTGACGCAGCGCCCTCAGTGTCTGCGGCCCCAGGACAGAAGGTCACCA TCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATAATTATGTATCCTGGTACCAGCA	522

10

20

30

40

【表 1 2 - 0 0 2】

抗体 ID	名称	核苷酸配列	配列番号
		GCTCCCAGGAACAGCCCCAACTCCTCATTATGACAATAATAAGCGACCCCTCAGGG ATTCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAAGTCAACCAACCTGGGCATCACCG GACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTATTACTGCGGAACATGGGATAGCCGCTGAG TGCTGTGGTTTTTCGGCAAGGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGT	
54A, 54C, 56A, 56C, 71	LV-107	CAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCCCCAGGACAGAAGGTCACCA TCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATAATTATGTATCCTGGTACCAGCA GCTCCCAGGAACAGCCCCAACTCCTCATTATGACAATAATAAGCGACCCCTCAGGG ATTCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAAGTCAGCCACCCCTGGGCATCACCG GACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTATTACTGCGGAACATGGGATAGCCGCTGAG TGCTGTGGTTTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGT	523
54B, 56B	LV-108	CAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCCCCAGGACAGAAGGTCACCA TCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATAATTATGTATCCTGGTACCAGCA GCTCCCAGGAACAGCCCCAACTCCTCATTATGACAATAATAAGCGACCCCTCAGGG ATTCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAAGTCAGCCACCCCTGGGCATCACCG GACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTATTACTGCGGAACATGGGATAGCCGCTGAG TGCTGTGGTTTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGT	524
55A, 55C	LV-109	CAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCCCCAGGACAGAAGGTCACCA TCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATAATTATGTATCCTGGTACCAGCA GCTCCCAGGAACAGCCCCAACTCCTCATTATGACAATAATAAGCGACCCCTCAGGG ATTCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAAGTCAGCCACCCCTGGGCATCACCG GACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTATTACTGCGGAACATGGGATAGCCGCTGAG TGCTGTGGTTTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGT	525
55B	LV-110	CAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCCCCAGGACAGAAGGTCACCA TCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATAATTATGTATCCTGGTACCAGCA GCTCCCAGGAACAGCCCCAACTCCTCATTATGACAATAATAAGCGACCCCTCAGGG ATTCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAAGTCAGCCACCCCTGGGCATCACCG GACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTATTACTGCGGAACATGGGATAGCCGCTGAG TGCTGTGGTTTTTCGGCAAGGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGT	526
57A, 57C, 57D, 58A, 58C	LV-111	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCA CCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGGGCTACTTAACCTGGTACCAGCA GAAACCTGGCCAGGCTCCAGACTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGC ATCCCAGACAGGTTCAAGTGGCAGTGGGTCTGGGACGGACTTCACTCTCACCATCAGCA GACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTGACAGATATGGTAACCTCACTGAG CAGGTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAATCAAAAGT	527
57B, 58B	LV-112	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCA CCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGGGCTACTTAACCTGGTACCAGCA GAAACCTGGCCAGGCTCCAGACTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGC	528

10

20

30

40

【表 1 2 - 0 0 3】

抗体 ID	名称	核苷酸配列	配列番号
		ATCCCAGACAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGTACGGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTGACAGTATGGTAACCTACTGAGCAGGTTTGGCAAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAAAGT	
59	LV-113	CAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGAGGCCCCAGGACAGAAGGTCACCACTCTCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATAATTATGTATCCTGGTACCAGCAGCTCCCAGGAACAGCCCCAACTCCTCATTTATGACAATAATAAGCGACCTCAGGGATTCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAGTCAGCCACCTGGGCATCACCGGACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTATTACTGCGGAACATGGGATAGCCGCTGAGTGCTGTGGTTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCTTA	529
60	LV-114	CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGACAGAGTACCACTCTCTTGTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGCAGTAATTATGTATACTGGTACCAGCAGCTCCCAGGAGCGCCCCAACTCCTCATCTTTAGGAGTAATCAGCGGCCCTCAGGGTGCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAGCTCAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGCTCCGGTCCGAGGATGAGGCTGATTATTACTGTGCAGCATGGGATGACAGCCTGAGTGTTGGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCTTA	530
61	LV-115	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAACATCACTTGCCGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTTTCAGCAGAAACAGGAAAGCCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATCACTCTCACAATCAGCAGCCGTCAGCCTGAAGATTTAGCAACTTATTACTGTCTACAGTATAATATTTACCCGTGGAGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA	531
62	LV-116	TCTTCTGAGCTGACTCAGGACCCTACTGTGTCTGTGGCCTTGGGACAGACAGTCAAAATCACATGCCAAGGAGACAGCCTCAGAAGTTTTATGCAAGCTGGTACCAGCAGAAGCCAGGACAGGCCCTGTACTTGTCTTCTATGGTAAAAACAACCGGCCCTCAGGGATCCCAAGCCGATTCTCTGGCTCCAGCTCAGGAAACACAGCTTCCTTGACCATCACTGGGGCTCAGGCGAAGATGAGGCTGACTATTATTGTAATTCGCCGGACAGCAGTGTTTACCATCTGGTACTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCTTA	532
63	LV-117	GATATTATACTGGCCAGACTCCACTTTCTCTGTCCGTCACCCCTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAAGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCACAGTGCTGGAAAGACCTATTTGTAATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGCCAGCCTCCACAGCTCCTGATCTATGAAGTTTCCAACCGTTCTCTGGAGTGCCAGATAGGTTTCAGTGGCAGCGGGTCAGGGACAGATTTACACATGAAAATCAGCCGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGATTTATTACTGCATGCAAAGTTTTCGGCTTCGGCTCACTTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA	533
64	LV-118	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTTTTGGGTACAACATTTGGAATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATTTTGGGTCTTAATCGGGCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTTCAGTGGCAGTGATCAGGCACAGATTTTACAC	534

10

20

30

40

【表 1 2 - 0 0 4】

抗体 ID	名称	核苷酸序列	配列番号
		TGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAAGCTCT ACAAACTCCATTCACTTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGATATCAAA	
65	LV-119	GATATTATTCTGAGCCAGACTCCACTTTCTCTGTCCGTCAACCCCTGGACAGCCGGCCT CCATCTCCTGCAAGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCACAGTGATGGAAGACCTATTGTGA TTGGTACCTGCAGAAGCCCGCCAGCCTCCACAGCTCCTGATCTATGAAGTTTCCAAC CGGTTCTCTGGAGAGCCAGATAGGTTTCAGTGGCAGCGGGTCAGGGACAGATTTACAC TGAAAATCAGCCGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGACTTATTATTGCATGCAAAGTTT TCCGCTTCCGCTCACTTTTCGGCGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA	535
66	LV-120	CAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCCCCAGGACAGAAGGTACCA TCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATAATTATGTATCCTGGTACCAGCA GTTCCAGGAACAGCCCCAACTCCTCATTATGACAATAATAAGCGACCCCTCAGGG ATTCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAGCTCAGCCACCCTGGGCATCACCG GACTCCAGACTGGGACGAGGCCGATTATTACTGCCGAACATGGGATAGCCGCTGAG TGCTGTGGTTTTTCGGCGAGGGACCAAGCTGACCGTCTTA	536
67	LV-121	CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGAGAGGGTACCA TCTCTGTGTTCTGGAAGCAGTTCCAATATCGGAAGTAATACTGTGAACTGGTACCAGCA GCTCCAGGAACGGCCCCAACTCCTCATCTATACTAATAATCAGCGCCCTCAGGG GTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAGCTCAGCCTCCTGGCCATCAGTG GACTCCAGTCTGAGGATGAGGCTGATTTTTACTGTGCAGCGGGGATGAGAGCTGAA TGGTGTGGTATTTCGGCGAGGGACCAAGCTGACCGTCTTA	537
68	LV-122	GATATTACACTGAGCCAGACTCCACTTTCTCTGTCCGTCTCCCTGGACAGCCGGCCT CCATCTCCTGCAAGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCACAGTGATGGAAGGAATATCTGTGA TTGGTACCTGCAGAAGCCAGGCCAGCCTCCACAGCTCCTGATCTATGAAGTGCCAAC CGGTTCTCTGGAAGTCCAGATAGGTTTCAGTGGCAGCGGGTCAGGGACAGATTTACAC TGAAAATCAGCCGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGATTTATTACTGCATGCAAAGTTT TCCGCTTCCGCTCACTTTTCGGCGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA	538
69	LV-123	GACATCCAGATGAGCCAGTCTCCATCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCA CCATCACTTGCCTGGCAAGTCAGGGCATTAGAAAGGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAA ACCAGGAAAGCCCTAAGCGCTGATCTATGGAGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTC CCATCAAGGTTTCAGCGCAGTGATCTGGGACAGAATTCATCTCACAATCAGCAGCC TGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGTATAATAGTTTCCCGTGGAC GTTCCGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA	539
重鎖可変領域			
50A, 50C, 50D	HV-101	GAGGTACAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTAAAGCCTGGGGGTCCCTCAGAC TCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACTTTCCGTAACGCCTGGATGAGCTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGAAGGGCTGGAGTGGGTTGGCGTATTAAAGCAAACTGATGGTGGG ACAACAGACTACGCTGCACCCGTGAAAGGCAGATTACCATCTCAAGAGATGATTCAA	540

10

20

30

40

【表 1 2 - 0 0 5】

抗体 ID	名称	核苷酸序列	配列番号
		AAAACACGCTGTATCTGCAATGAACAGCCTGAAAACCGAGGACACAGCCGTGTATTTCTGTACCACAGATCGGACCGGTATAGCATCAGCTGGTCTAGTTACTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGAACAACAGTTACCGTCTCTAGT	
50B	HV-102	GAGGTACAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTAAAGCCTGGGGGTCCCTCAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACTTTCGGTAACGCCTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAGGAGCTGGAGTGGGTGGCCGTATTAAGCAAACTGATGGTGGGACAACAGACTACGCTGCACCCGTGAAAGGCAGATTACCATCTCAAGAGATGATTCAA AAAACACGCTGTATCTGCAATGAACAGCCTGAAAACCGAGGACACAGCCGTGTATTTCTGTACCACAGATCGGACCGGTATAGCATCAGCTGGTCTAGTTACTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGAACAACAGTTACCGTCTCTAGT	541
51A, 51C, 51D	HV-103	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTAAAGCCTGGGGGTCCCTTAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACTTTCAGTAACGCCTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCGTATTAAGCAAACTGATGGTGGGACAACAGACTACACTGCACCCGTGAAAGGCAGATTACCATCTCAAGAGATGATTCAA AAAACACGCTGTATCTGCAATGAATAGCCTGAAAGCCGAGGACACAGCCGTGTATTA CTGTACCACAGATCGGACCGGTATAGCATCAGCTGGTCTAGTTACTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGAACAACAGTTACCGTCTCTAGT	542
51B	HV-104	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTAAAGCCTGGGGGTCCCTTAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACTTTCAGTAACGCCTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAGGAGCTGGAGTGGGTGGCCGTATTAAGCAAACTGATGGTGGGACAACAGACTACACTGCACCCGTGAAAGGCAGATTACCATCTCAAGAGATGATTCAA AAAACACGCTGTATCTGCAATGAATAGCCTGAAAGCCGAGGACACAGCCGTGTATTA CTGTACCACAGATCGGACCGGTATAGCATCAGCTGGTCTAGTTACTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGAACAACAGTTACCGTCTCTAGT	543
52A, 52C, 52D, 54A, 54C, 55A, 55C, 59, 66	HV-105	CAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACTTTCAGTAGCTTTGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATTTGATGGAAGTATTAAGTATTCTGTAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCAAAGAACA CGCTGTTTCTGCAATGAACAGCCTGCGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGC GAGAGATCGGCTCAATTACTATGATAGTAGTGGTTATTATCACTACAAATACTACGGT ATGGCCGTCTGGGGCCAAGGGACAACAGTTACCGTCTCTAGT	544
52B, 54B, 55B	HV-106	CAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACTTTCAGTAGCTTTGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAGGAGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATTTGATGGAAGTATTAAGTATTCTGTAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCAAAGAACA CGCTGTTTCTGCAATGAACAGCCTGCGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGC GAGAGATCGGCTCAATTACTATGATAGTAGTGGTTATTATCACTACAAATACTACGGT	545

10

20

30

40

【表 1 2 - 0 0 6】

抗体 ID	名称	核酸配列	配列番号
		ATGGCCGTCTGGGGCCAAGGGACAACAGTTACCGTCTCTAGT	
53A, 53C, 56A, 56C	HV-107	CAGGTGCAGCTGGTGGAAATCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGAC TCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTTTGGCATGCACTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATTTGATGGAAGTATTAAG TATTCTGTAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCAAAGAACA CGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGCGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGC GAGAGATCGGCTCAATTACTATGAGAGTAGTGGTTATTATCACTACAAATACTACGGT ATGGCCGTCTGGGGCCAAGGGACAACAGTTACCGTCTCTAGT	546
53B, 56B	HV-108	CAGGTGCAGCTGGTGGAAATCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGAC TCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTTTGGCATGCACTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGCAAGGAGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATTTGATGGAAGTATTAAG TATTCTGTAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCAAAGAACA CGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGCGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGC GAGAGATCGGCTCAATTACTATGAGAGTAGTGGTTATTATCACTACAAATACTACGGT ATGGCCGTCTGGGGCCAAGGGACAACAGTTACCGTCTCTAGT	547
57A, 57C, 57D	HV-109	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGAC TCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGAAGTAATAAA TACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTATCATCTCCAGAGATAAATCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGC GAGAGCGGGGGTATAGCAGCAGCTGGCCTCTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGG GGCCAAGGGACAACAGTTACCGTCTCTAGT	548
57B	HV-110	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGAC TCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGCAAGGAGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGAAGTAATAAA TACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTATCATCTCCAGAGATAAATCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGC GAGAGCGGGGGTATAGCAGCAGCTGGCCTCTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGG GGCCAAGGGACAACAGTTACCGTCTCTAGT	549
58A, 58C	HV-111	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGAC TCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGAAGTAATAAA TACTATGCAGAGTCCGTGAAGGGCCGATTATCATCTCCAGAGATAAATCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGC GAGAGCGGGGGTATAGCAGCAGCTGGCCTCTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGG GGCCAAGGGACAACAGTTACCGTCTCTAGT	550
58B	HV-112	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGAC	551

10

20

30

40

【表 1 2 - 0 0 7】

抗体 ID	名称	核酸配列	配列番号
		TCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGAAGGAGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGAAGTAATAAA TACTATGCAGAGTCCGTGAAGGGCCGATTTCATCATCTCCAGAGATAAATCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGC GAGAGCGGGGGTATAGCAGCAGCTGGCCTCTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGG GGCCAAGGGACAACAGTTACCGTCTCTAGT	
60	HV-113	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTAAAGCCTGGGGGTCCCTTAGAC TCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACTTTCAGTAACGCCTGGATGAGCTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCGTATTAAAGCACAACGTATGGTGGG ACAACAGACTACGCTGCACCCGTGAAAGGCAGATTACCATCTCAAGAGATGATTCAA AAAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAAAACCGAGGACACAGCCGTGTATTA CTGTACCACAGATCGGACCGGATATAGCATCAGCTGGTCTAGTTACTACTACTACTAC GGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCTAGT	552
61	HV-114	GAGGTGCAGCTATTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGAGTCCCTGAGAC TCTCCTGTGCAGCCTCTGGGTTACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTCCGACA TACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCAGAGACAATCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAATAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGC GAAAGATCAAAGGAGGTAGGGCCGTATAGCAGTGGCTGGTACGACTACTACTACGGT ATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCTAGT	553
62	HV-115	CAGGTGCAGTTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGG TCTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCGGCTACTATATGCACTGGGTCCGACA GGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAACCTAACAGTGGTGGCACA AACTATGCACAGAAGTTTCAGGCAGGCTACCATGACCAGGACACGTCCATCAGCA CAGCCTACATGGAGCTGAGCAGGCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTTCTGTGC GAGAGATCAAATGAGTATTATTATGCTTCGGGGAGTTTTTCCCCCTTACTATTACGGT ATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCTAGT	554
63, 65, 68	HV-116	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGAC TCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATTTTCATATGATGGAAGTCATGAA TCCTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACATTTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTTCTGTGC GAGAGAGAGGAAACGGGTTACGATGTCTACCTTATATTACTACTTCTACTACGGTATG GACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCTAGT	555
64	HV-117	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTAAAGCCAGGCGGTCCCTGAGAC TCTCCTGTACAGCTTCTGGATTCACTTTCAGTGATTATGCTATGAGCTGGTTCGCCA	556

10

20

30

40

【表 1 2 - 0 0 8】

抗体 ID	名称	核糖配列	配列番号
		GGCTCCAGGAAGGGGCTGGAGTGGATAGGTTTCATTAGAAGCAGAGCTTATGGTGGG ACACCAGAATACGCGCGTCTGTGAAAGGCAGATTACCATCTCAAGAGATGATTCCA AAACCATCGCCTATCTGCAAATGAACAGCCTGAAAACCGAGGACACAGCCGTGTATTT CTGTGCTAGAGGACGGGTATTGCAGCTCGTTGGGACTACTGGGGCCAGGGAACCGTG GTCACCGTCTCTAGT	
67	HV-118	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGG TCTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCGACTACTATATGTACTGGGTGCGACA GGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAGCCCTAATAGTGGTGGCACA AACTATGCCAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCATGACCAGGACACGCTCTATCAGCA CAGCCTACATGGAGCTGAGTAGGCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGT GAGAGGAGGATATAGTGCTACGCTGGGCTCTACTCCACTACTACGGTATGGACGTC TGGGGCCAAGGGACCAACGGTCACCGTCTCTAGT	557
69	HV-119	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGTCCCTGAGAC TCTCCTGTGCAGCCTCTGGATACACCTTCAGTACCTATAGCATGAACTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTAGTAGTATTACAGA TATTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACT CACTGTATCTGCAAATGAGTAGCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGC GAGAGAAGGGTGTCTGGCAGTTGCGCGTATAGCATCAGCTGGTACGACTACTATTAC GGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCAACGGTCACCGTCTCTAGT	558
70	HV-120	GAGGTACAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTAAAGCCTGGGGGTCCCTTAGAC TCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTTTGGCATGCATTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCGGTATTTAAAGCAAACTGATGGTGGG ACAACAGACTACGCTGCACCCGTGAAAGGCAGATTACCATCTCAAGAGATGATTCAA AAAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAAAACCGAGGACACAGCCGTGTATTA CTGTACCACAGATCGGACCGGGTATAGCATCAGCTGGTCTAGTTACTACTACTACTAC GGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCAACGGTCACCGTCTCTAGT	559
71	HV-121	CAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGGGGAGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGAC TCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTTTGGCATGCATTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATTTGATGGAAGTATTAAG TACTCTGTAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCAAAGAACA CGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGCGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGC GAGAGATCGGCTCAATTACTATGATAGTAGTGGTTATTATCACTACAAATACTACGGT CTGGCGTCTGGGGCCAAGGGACCAACGGTCACCGTCTCTAGT	560

【 0 1 6 2】

本発明の二重特異性抗原結合タンパク質の抗 P A C 1 受容体の結合ドメインをコードする単離核酸は、表 1 1 に列挙するヌクレオチド配列のいずれかと少なくとも 8 0 % 同一、少なくとも 9 0 % 同一、少なくとも 9 5 % 同一、または少なくとも 9 8 % 同一であるヌクレオチド配列を含み得る。いくつかの実施形態において、抗 P A C 1 受容体の軽鎖可変領域をコードする単離核酸は、配列番号 4 6 4 ~ 4 9 0 から選択される配列を含む。関連する実施形態において、抗 P A C 1 受容体の重鎖可変領域をコードする単離核酸は、配列番号 4 9 1 ~ 5 1 6 から選択される配列を含む。本発明の二重特異性抗原結合タンパク質の

10

20

30

40

50

抗 C G R P 受容体の結合ドメインをコードする単離核酸は、表 1 2 に列挙するヌクレオチド配列のいずれかと少なくとも 8 0 % 同一、少なくとも 9 0 % 同一、少なくとも 9 5 % 同一、または少なくとも 9 8 % 同一であるヌクレオチド配列を含み得る。いくつかの実施形態において、抗 C G R P 受容体の軽鎖可変領域をコードする単離核酸は、配列番号 5 1 7 ~ 5 3 9 から選択される配列を含む。関連する実施形態において、抗 C G R P 受容体の重鎖可変領域をコードする単離核酸は、配列番号 5 4 0 ~ 5 6 0 から選択される配列を含む。

【 0 1 6 3 】

本発明の二重特異性抗原結合タンパク質がヘテロ二量体抗体である実施形態において、抗 P A C 1 受容体抗体の軽鎖をコードする単離核酸は、表 6 A に列挙するヌクレオチド配列のいずれかと少なくとも 8 0 % 同一、少なくとも 9 0 % 同一、少なくとも 9 5 % 同一、または少なくとも 9 8 % 同一であるヌクレオチド配列を含み得る。ある特定の実施形態において、本発明のヘテロ二量体抗体の抗 P A C 1 受容体の軽鎖をコードする単離核酸は、配列番号 2 2 2 ~ 2 3 2 から選択される配列を含む。これらの実施形態及び他の実施形態において、抗 P A C 1 受容体抗体の重鎖をコードする単離核酸は、表 6 B に列挙するヌクレオチド配列のいずれかと少なくとも 8 0 % 同一、少なくとも 9 0 % 同一、少なくとも 9 5 % 同一、または少なくとも 9 8 % 同一であるヌクレオチド配列を含み得る。いくつかの実施形態において、本発明のヘテロ二量体抗体の抗 P A C 1 受容体の重鎖をコードする単離核酸は、配列番号 2 5 2 ~ 2 7 0 から選択される配列を含む。

【 0 1 6 4 】

本発明の二重特異性抗原結合タンパク質がヘテロ二量体抗体である他の実施形態において、抗 C G R P 受容体抗体の軽鎖をコードする単離核酸は、表 7 A に列挙するヌクレオチド配列のいずれかと少なくとも 8 0 % 同一、少なくとも 9 0 % 同一、少なくとも 9 5 % 同一、または少なくとも 9 8 % 同一であるヌクレオチド配列を含み得る。ある特定の実施形態において、本発明のヘテロ二量体抗体の抗 C G R P 受容体の軽鎖をコードする単離核酸は、配列番号 2 8 3 ~ 2 9 4 から選択される配列を含む。これらの実施形態及び他の実施形態において、抗 C G R P 受容体抗体の重鎖をコードする単離核酸は、表 7 B に列挙するヌクレオチド配列のいずれかと少なくとも 8 0 % 同一、少なくとも 9 0 % 同一、少なくとも 9 5 % 同一、または少なくとも 9 8 % 同一であるヌクレオチド配列を含み得る。いくつかの実施形態において、本発明のヘテロ二量体抗体の抗 C G R P 受容体の重鎖をコードする単離核酸は、配列番号 3 1 7 ~ 3 3 8 から選択される配列を含む。

【 0 1 6 5 】

I g G - s c F v フォーマットにおける、本発明の例示的な二重特異性抗原結合タンパク質の軽鎖及び改変重鎖（例えば、重鎖及び s c F v を含む融合タンパク質）をコードする核酸配列を表 1 3 に列挙する。このような実施形態において、I g G - s c F v 分子の軽鎖をコードする単離核酸は、表 1 3 に列挙する軽鎖ヌクレオチド配列のいずれかと少なくとも 8 0 % 同一、少なくとも 9 0 % 同一、少なくとも 9 5 % 同一、または少なくとも 9 8 % 同一であるヌクレオチド配列を含み得る。例えば、いくつかの実施形態において、I g G - s c F v 分子の軽鎖をコードする単離核酸は、配列番号 5 6 1 ~ 5 6 4 から選択される配列を含む。関連する実施形態において、I g G - s c F v 分子の改変重鎖をコードする単離核酸は、表 1 3 に列挙する改変重鎖ヌクレオチド配列のいずれかと少なくとも 8 0 % 同一、少なくとも 9 0 % 同一、少なくとも 9 5 % 同一、または少なくとも 9 8 % 同一であるヌクレオチド配列を含み得る。ある特定の実施形態において、I g G - s c F v 分子の改変重鎖をコードする単離核酸は、配列番号 5 6 5 ~ 5 9 4 から選択される配列を含む。

【表 13 - 001】

表13. IgG-s c F vフォーマットにおける例示的な二重特異性抗原結合タンパク質の核酸配列

IgG-scFv分子 の名称	軽鎖核酸配列	改変重鎖核酸配列
抗PAC1受容体IgG×抗CGRP受容体scFv		
iPS:386738	GATATCCAGCTCACTCAATC GCCATCATTTCTCTCCGCTT CGGTAGGCGACCGGTCACG ATCACATGCAGGGCGTCGCA AAGCATTGGGAGGTGCTTGC ATTGGTATCAGCAGAAACCC GGAAAGCCCCGAAACTTCT GATCAAATACGCATCACAAA GCTTGAGCGGTGTGCCGTG CGCTTCTCCGGTTCCGGAAG CGGAACGGAATTACGCTTA CAATCTCCTCACTGCAGCCC GAGGATTTCCGACCTATTA CTGTCAACAGTCATCCAGAC TCCCGTTACTTTTGGCCCT GGGACCAAGGTGGACATTAA GCGTACGGTGGCTGCACCAT CTGTCTTCATCTTCCGCCA TCTGATGAGCAGTTGAAATC TGGAATGCCTCTGTTGTGT GGCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGCCAAAGTACA GTGGAAGGTGGATAACGCC TCCAATCGGGTAACGCCAG GAGAGTGTACAGAGCAGGA CAGCAAGGACAGCACCTACA GCCTCAGCAGCACCTGACG CTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCT GCGAAGTCACCCATCAGGGC CTGAGCTCGCCGTCACAAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGT GT (西列番号 561)	CAAGTTCAGTTGGTGGAGTCTGGAGCCGAAGTAGTAAAGCCAGGAGCTTCAGTGAA AGTCTCTTGTAAGCAAGTGGATTCACGTTTAGCCGCTTTGCCATGCATTGGGTGC GGCAAGCTCCCGGTACGGGTTGGAGTGGATGGGAGTTATTAGCTATGACGGGGC AATAAGTACTACGCCAGTCTGTAAAGGTCCGGTCACAATGACACGGGACACCTC AACCAGTACACTCTATATGGAAGTGTCTAGCCTGAGATCCGAGGACACCGCTGTGT ATTATTGCGCTAGGGGTACGATGTATTGACGGGTTATCCTGATTACTGGGGCAG GGGACACTCGTAACCGTCTCTAGTGCTCCACCAAGGGGCCATCGGTCTTCCCCCT GGCACCTCTCCAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGCCCTGGGCTGCCTGGTCA AGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGTGGAAGTCAAGCGCCCTGACCAGC GCGGTGCACACCTTCCCGGTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAG CGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCAACCCAGACCTACATCTGCAACGTGA ATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGAC AAAACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAAGTCTGGGGGACCGTCAGT CTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGG TCACATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGG TACGTGGAAGCGGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGTGTGAGGAGCAGTA CGGCAGACGTACCGTTGTGTACGGTCTCACCCTGCTGACCCAGGACTGGCTGA ATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAG AAAACCATCTCCAAGCCAAAGGCGAGCCCGAGAACACAGGTGTACACCTGCC CCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAAG GCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCAGCCGAGAAC AACTACAAGACCACGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGTCTCTTCTCTCTATAG CAAGCTACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGAAAGCTCTTCTCATGCTCCG TGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGAGAAGAGCCTAAGCTTGTCTCCG GGTGGTGGCGATCGGAGGTGGCGGATCCAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGGG AGGCGTGGTCCAGCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCAGCCTCTGGATTCA CCTTCAGTAGCTTTGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAGTGTCTGGAG TGGGTGGCAGTTATATCATTTGATGGAAGTATTAAGTATTCTGTAGACTCCGTGAA GGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCAAAGAACACGCTGTTTCTGCAAATGA ACAGCTGCGAGCCGAGGACACGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATCGGCTCAAT TACTATGATAGTAGTGGTTATTATCACTACAAATACTACGGTATGGCGTCTGGGG CCAAGGGACAACAGTTACTGTCTCTAGTGGAGGGGAGGATCTGGTGGCGGTGGTT CTGGCGGCGAGGCTCCAGTCTGTGTTGACGACGCGCCCTCAGTGTCTGGGGC CCAGGACAGAAGGTACCATCTCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATAA

10

20

30

40

【表 1 3 - 0 0 2】

IgG-scFv分子 の名称	軽鎖核酸配列	改変重鎖核酸配列
		TTATGTATCCTGGTACCAGCAGCTCCAGGAACAGCCCCAACTCCTCATTTATG ACAATAATAAGCGACCCCTCAGGGATTCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGC AOGTCAACCACCCCTGGGCATCACCAGACTCCAGACTGGGACGAGGCCGATTATTA CTGCCGAACATGGGATAGCCGCTGAGTGTGTGGTTTTTCGGCTGTGGGACCAAGC TGACCGTGCTA (配列番号 565)
iPS:386764	配列番号 561	CAAGTTCAGTTGGTGGAGTCTGGAGCCGAAGTAGTAAAGCCAGGAGCTTCAGTGAA AGTCTCTTGTAAAGCAAGTGGATTACGTTTAGCCGCTTTGCCATGCATTGGGTGC GGCAAGCTCCCGGTGAGGGTTGGAGTGGATGGGAGTTATTAGCTATGACGGGGGC AATAAGTACTACGCCAGTCTGTTAAGGGTCGGGTCACAATGACACGGGACACCTC AACCAGTACACTCTATATGGAAGTGTCTAGCCTGAGATCCGAGGACACCGCTGTGT ATTATTGCGCTAGGGGTACGATGTATTGACGGGTATCTGATTACTGGGGGCAG GGGACACTCGTAACCGTCTCTAGTGCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCT GGCACCTCCTCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCA AGGACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTGTTGGAAGTTCAGGCGCCCTGACCAGC GGGTGCACACCTTCCCGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAG CGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGA ATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCAAATCTTGTGAC AAAAGTACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCTGGGGGACCGTCAGT CTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGG TCACATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGG TAGTGAGCGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCGTGTGAGGAGCAGTA CGGCAGCACGTACCGTTGTGTGACGGTCTCACCCTGCTGACACGAGGACTGGCTGA ATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAAAGGCCCTCCAGCCCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCC CCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAG GCTTCTATCCAGCGACATCGCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAAC AACTACAAGACCACGCTCCCGTGTGACTCCGACGGTCTTCTTCTCTATAG CAAGCTACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCG TGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACAGCAGAAGAGCCTAAGCTTGTCTCCG GGTGGTGGCGGATCGGGAGGTGGCGGATCCAGTCTGTGTTGACGACGCCGCCCTC AGTGTCTGCGGCCCCAGGACAGAAGGTACCATCTCTGCTCTGGAAGCAGCTCCA ACATTGGGAATAATTATGTATCTCTGGTACCAGCAGCTCCAGGAACAGCCCCAAA CTCCTCATTTATGACAATAATAAGCGACCCCTCAGGGATTCTGACCGATTCTCTGG CTCCAAGTCTGGCAGTCAAGCACCTGGGCATCACCAGACTCCAGACTGGGGACG AGGCCGATTATTACTGCGGAACATGGGATAGCCGCTGAGTGTGTGGTTTTTCGGC GGAGGGACCAAGCTGACCGTGTCTGGAGGCGGAGGATCTGTTGGCGGTGGTTCTGG CGCGGAGGCTCCAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTG

10

20

30

40

【表 13 - 003】

IgG-scFv分子 の名称	軽鎖核酸配列	変重鎖核酸配列	
		GGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTTTGGC ATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATC ATTTGATGGAAGTATTAAAGTATTCTGTAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCT CCAGAGACAATTCAAAGAACACGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGCGAGCCGAG GACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATCGGCTCAATTACTATGATAGTAGTGG TTATTATCACTACAAATACTACGGTATGGCGTCTGGGGCCAAGGGACAACAGTTA CTGTCTCTAGT (配列番号 566)	10
iPS:386762	配列番号 561	CAAGTTCAGTTGGTGGAGTCTGGAGCCGAAGTAGTAAAGCCAGGAGCTTCAGTGAA AGTCTCTTGTAAAGCAAGTGGATTACGTTTAGCCGCTTTGCCATGCATTGGGTGC GGCAAGCTCCCGTCAAGGGTTGGAGTGGATGGGAGTTATTAGCTATGACGGGGC AATAAGTACTACCGGAGTCTGTTAAGGGTCGGGTCAACATGACACGGGACACCTC AACCAGTACACTCTATATGGAAGTGTCTAGCCTGAGATCCGAGGACACCGCTGTGT ATTATTGCGCTAGGGGTACGATGTATTGACGGGTATCTGATTACTGGGGGACAG GGGACACTCGTAACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCT GGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGACAGCGGCCCTGGCTGCCTGGTCA AGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGTTGGAAGTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGACACCTTCCCGGTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAG CGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGA ATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGAC AAAATCACAATGCCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGACCGTCAGT CTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGG TCATATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGG TACGTGGACGGGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCGTGTGAGGAGCAGTA CGGCAGCAAGTACCGTTGTGTACGGTCTCACCCTGCTGACCCAGGACTGGCTGA ATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCAGCCCCATGAG AAAACCATCTCCAAGCCAAAGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCC CCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAAG GCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGAGCCGGAGAAC AACTACAAGACCACGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAG CAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCG TGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGAGAAGAGCCTAAGCTTGTCTCCG GGTGGTGGCGATCGGGAGGTGGCGGATCCAGTCTGTGTTGACGACGCGCCCTC AGTGTCTGCGCCCCAGGACAGAAGGTACCATCTCTGCTCTGGAAGCAGCTCCA ACATTGGGAATAATTATGTATCTGGTACCAGCAGCTCCAGGAACAGCCCCAAA CTCCTCATTTATGACAATAAAGCGACCTCAGGGATTCTGACCGATTCTCTGG CTCCAAGTCTGGCAGCTCAGCCACCTGGCCATCACCGACTCCAGACTGGGGACG AGGCCGATTATTACTGCGGAACATGGGATAGCCGCTGAGTGTGTGGTTTTGCGC	20
			30
			40

IgG-scFv分子 の名称	軽鎖核酸塩基配列	改変重鎖核酸塩基配列
		GGAGGGACCAAGCTGACCGTGCTTGGAGGCGGAGGATCTGGTGGCGGTGGTTCTGG CGGCGGAGGCTCCCAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTG GGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTTTGGC ATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATC ATTTGATGGAAGTATTAAGTATTCTGTAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCT CCAGAGACAATTCAAAGAACACGCTGTTTCTGCAAAATGAACAGCCTGCGAGCCGAG GACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATCGGCTCAATTACTATGATAGTAGTGG TTATTATCACTACAAATACTACGGTATGGCCGTCTGGGGCCAAGGGACAACAGTTA CTGTCTCTAGT (配列番号 567)
iPS:386760	配列番号 561	CAAGTTCAGTTGGTGGAGTCTGGAGCCGAAGTAGTAAAGCCAGGAGCTTCAGTGAA AGTCTCTTGTAAAGCAAGTGGATTACGTTTAGCCGCTTTGCCATGCATTGGGTGC GGCAAGCTCCCGGTGAGGGGTGGAGTGGATGGGAGTTATTAGCTATGACGGGGGC AATAAGTACTACGCCGAGTCTGTAAAGGGTCGGGTACAAATGACACGGGACACCTC AACCAGTACACTCTATATGGAAGTGTCTAGCCTGAGATCCGAGGACACCGCTGTGT ATTATTGCGCTAGGGGTACGATGTATTGACGGGTATCTCTGATTACTGGGGGCAG GGGACACTCGTAACCGTCTCTAGTGCTCCACCAAGGGCCCATGGTCTTCCCCCT GGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCA AGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGTTGGAAGTACAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGACACCTTCCCGGTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAG CGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGA ATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAATCTTGTGAC AAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGACCGTCAGT CTTCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGG TCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGG TAGTGGACGGGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGTGTGAGGAGCAGTA CGGCAGCACGTACCGTTGTGTCAGCGTCTCACCCTCTGCACCAGGACTGGCTGA ATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAG AAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAAACCACAGGTGTACACCTGCC CCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCCTGGTCAAAG GCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAAC AACTACAAGACCACGCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGTCTCTTCTCTCTATAG CAAGCTACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCG TGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTAAGCTTGTCTCCG GGTGGTGGCGGATCGGGAGGTGGCGGATCCAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTC AGTGTCTGCGGCCCCAGGACAGAAGGTCACCATCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCA ACATTGGGAATAATTATGTATCCTGGTACCAGCAGCTCCAGGAACAGCCCCAAA CTCCTCATTTATGACAATAAAGCGACCCCTCAGGGATTCTGACCGATTCTCTGG

【表 1 3 - 0 0 5】

IgG-scFv分子 の名称	軽鎖核酸配列	改変重鎖核酸配列
		CTCCAAGTCTGGCACGTCAGCCACCCTGGGCATCACCGACTCCAGACTGGGGACG AGGCCGATTATTACTGCGGAACATGGGATAGCCGCTGAGTGCTGTGGTTTTGCGC GGAGGGACCAAGCTGACCGTGCTTGGAGGCGGAGGATCTGGTGGCGGTGGTTCTGG CGGCGAGGCTCCCAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTG GGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTTTGGC ATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGCAAGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATC ATTTGATGGAAGTATTAAGTATTCTGTAGACTCCGTGAAGGGCGATTACCATCT CCAGAGACAATTCAAAGAACAGCTGTTTCTGCAATGAACAGCCTGCGAGCGAG GACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATCGGCTCAATTACTATGAAAGTAGTGG TTATTATCACTACAAATACTACGGTATGGCGTCTGGGGCCAAGGGACAACAGTTA CTGTCTCTAGT (配列番号 568)
iPS:386758	配列番号 561	CAAGTTCAGTTGGTGGAGCTCGAGCCGAAGTAGTAAAGCCAGGAGCTTCAGTGAA AGTCTCTTGTAAAGCAAGTGATTCAOGTTTAGCCGCTTTGCCATGCATTGGGTGC GGCAAGCTCCCGGTACGGGTTGGAGTGGATGGGAGTTATTAGCTATGACGGGGC AATAAGTACTACGCCAGTCTGTTAAGGGTCGGGTCAATGACACGGGACACCTC AACCAGTACACTCTATATGGAAGTGTCTAGCCTGAGATCCGAGGACACCGCTGTGT ATTATTGCGCTAGGGGTACGATGTATTGACGGTTATCCTGATTACTGGGGCAG GGGACACTCGTAACCGTCTCTAGTGCCCTCCCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCGCT GGCACCTCTCTCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGCCCTGGGCTGCCTGGTCA AGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAGTCAAGCGCCCTGACCAGC GCGGTGCACACCTTCCCGGTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAG CGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGA ATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGAC AAAACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCTGGGGGACCGTCAGT CTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGG TCACATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGG TACGTGGACGGGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGTGTGAGGAGCAGTA CGGCAGCAGTACCGTTGTGTACGGTCTCACCCTCTGCACCAGGACTGGCTGA ATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACACAGGTGTACACCTGCC CCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAAG GCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAAC AACTACAAGACCACGCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAG CAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGAAAGCTCTTCTCATGTCCG TGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGAGAAGACCTAAGCTTGTCTCCG GGTGGTGGCGATCGGGAGGTGGCGGATCCAGTCTGTGTGACGACGCGCCCTC AGTGTCTGCGGCCCCAGGACAGAAGGTACCATCTCTGTCTGGAAGCAGTCCA

10

20

30

40

【表 1 3 - 0 0 6】

IgG-scFv分子 の名称	軽鎖核酸配列	改変重鎖核酸配列
		ACATTGGGAATAATTATGTATCCTGGTACCAGCAGCTCCAGGAACAGCCCCAAA CTCCTCATTATGACAATAATAAGCGACCCCTCAGGGATTCTCGACCGATTCTCTGG CTCCAAGTCTGGCAGCTCAACCAACCTGGGCATCACCGACTCCAGACTGGGGACG AGGCCGATTATTACTGCGGAACATGGGATAGCCGCTGAGTGCTGTGGTTTTCGGC GGAGGGACCAAGCTGACCGTGCTTGGAGGCGGAGGATCTGGTGCCGGTGGTTCTGG CGGCGGAGGCTCCAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTG GGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTTTGGC ATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATC ATTTGATGGAAGTATTAAGTATTCTGTAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCT CCAGAGACAATTCAAAGAACCGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGGGAGCCGAG GACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATCGGCTCAATTACTATGAAAGTAGTGG TTATTATCACTACAAATACTACGGTATGGCGTCTGGGGCCAAGGACAACAGTTA CTGTCTCTAGT (配列番号 569)
iPS:386756	配列番号 561	CAAGTTCAGTTGGTGGAGTCTGGAGCCGAAGTAGTAAAGCCAGGAGCTTCAGTGAA AGTCTCTTTGTAAGCAAGTGGATTACGTTTAGCCGCTTTGCCATGCATTGGGTGC GGCAAGCTCCCGGTGAGGGTGGAGTGGATGGGAGTTATTAGCTATGACGGGGC AATAAGTACTACGCCAGTCTGTAAAGGGTCGGGTACAATGACACGGGACACCTC AACCAGTACACTCTATATGGAAGTGTCTAGCCTGAGATCCGAGGACACCGCTGTGT ATTATTGCGCTAGGGGTACGATGTATTGACGGGTTATCCTGATTACTGGGGGAG GGGACACTCGTAACCGTCTCTAGTGCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCT GGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGCCCTGGGCTGCCTGGTCA AGGACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTGTGGAAGTACGGCGCCTGACCAGC GGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAG CGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGA ATCACAAGCCAGCAACCAAGGTGGACAAGAAAGTTAGCCCAATCTTGTGAC AAAATCAGACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAATCCTGGGGGAGCGTCAGT CTTCCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGG TCACATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGCCACGAAGACCCGAGGTCAAGTCAACTGG TAGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCGGTGTGAGGAGCAGTA CGGCAGCAGTACCGTTGTGTCAGGTCCTACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGA ATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAG AAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCC CCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAAG GCTTCTATCCAGCGACATCGCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAAC AACTACAAGACCAGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCTCTATAG CAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTTCTCATGCTCCG TGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGAGAAGAGCCTAAGCTTGTCTCCG

10

20

30

40

【表 13 - 007】

IgG-scFv分子 の名称	軽鎖核糖核酸配列	改変重鎖核糖核酸配列
		GGTGGTGGCGGATCGGGAGGTGGCGGATCCAGTCTGTGTGACGCAGCCGCCCTC AGTGTCTGGGCCCCAGGACAGAAGGTACCATCTCTGCTCTGGAAGCAGCTCCA ACATTGGGAATAATTATGTATCCTGGTACCAGCAGCTCCAGGAACAGCCCCAAA CTCCTCATTTATGACAATAATAAGCGACCCCTCAGGGATTCTGACCGATTCTCTGG CTCCAAGTCTGGCAGTCAACCACCCCTGGGCATCACCGACTCCAGACTGGGGACG AGGCCGATTATTACTGCGGAACATGGGATAGCCGCTGAGTGCTGTGGTTTTCGGC GGAGGGACCAAGCTGACCGTGCTTGGAGGCGGAGGATCTGGTGGCGGTGGTTCTGG CGGCGGAGGCTCCAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTG GGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTTTGGC ATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATC ATTTGATGGAAGTATTAAGTATTCTGTAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCT CCAGAGACAATTCAAAGAACACGCTGTTCTGCAAATGAACAGCCTGCGAGCGGAG GACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATCGGCTCAATTACTATGATAGTAGTGG TTATTATCACTACAAATACTACGGTATGGCCGTCTGGGGCCAAGGACAACAGTTA CTGTCTCTAGT (配列番号 570)
iPS:386754	配列番号 561	CAAGTTCAGTTGGTGGAGTCTGGAGCCGAAGTAGTAAAGCCAGGAGCTTCAGTGAA AGTCTCTGTAAAGCAAGTGATTACGTTTAGCCGCTTTGCCATGCATTGGGTGC GGCAAGCTCCCGGTGAGGGTGGAGTGGATGGAGTTATTAGCTATGACGGGGC AATAAGTACTACGCGAGTCTGTTAAGGTCGGGTACAATGACACGGGACACCTC AACCAGTACACTCTATATGGAAGTGTCTAGCCTGAGATCCGAGGACACCGCTGTGT ATTATTGCGCTAGGGGTACGATGTATTGACGGGTATCCTGATTACTGGGGGAG GGGACACTCGTAACCGTCTCTAGTGCCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCT GGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCA AGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGCGCCCTGACCAGC GGCGTGACACCTTCCCGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAG CGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGA ATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTAGCCCAATCTTTGTGAC AAAACCTCACATGCCCACCGTGCCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCAGT CTTCCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGG TCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGG TACGTGGACGGGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGTGTGAGGAGCAGTA CGGCAGCAGTACCGTTGTGTGACGCTCCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGA ATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAG AAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCCTGCC CCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCTGACCTGCCTGGTCAAAG GCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGAGCGGAGAAC AACTACAAGACCACGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCTCTATAG

10

20

30

40

【表 13 - 008】

IgG-scFv分子 の名称	軽鎖変換配列	改変重鎖変換配列
		CAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCG TGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGAGAAGAGCCTAAGCTTGTCTCCG GGTGGTGGCGGATCGGGAGGTGGCGGATCCAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGGGG AGGGGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCA CCTTCAGTAGCTTTGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAG TGGGTGGCAGTTATATCATTTGATGGAAGTATTAAGTATTCTGTAGACTCCGTGAA GGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCAAAGAACAGCTGTTTCTGCAAATGA ACAGCCTGCGAGCGGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATCGGCTCAAT TACTATGAAAGTAGTGGTTATTACTACTACAAATACTACGGTATGGCCGTCTGGGG CCAAGGGACAACAGTTACTGTCTCTAGTGGAGCGGAGGATCTGGTGGCGGTGGTT CTGGCGCGGAGGCTCCAGTCTGTGTTGACGCGCGCCCTCAGTGTCTGCGGCC CCAGGACAGAAGGTACCATCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACTTGGGAATAA TTATGTATCCTGGTACCAGCAGCTCCAGGAACAGCCCCAACTCCTCATTTATG ACAATAATAAGCGACCTCAGGATTCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGC ACGTCAACCACCTGGGCATCACCGACTCCAGACTGGGGACGAGGCGGATTATTA CTGCGGAACATGGGATAGCCGCTGAGTGTGTGGTTTTGCGCGAGGGACCAAGC TGACCGTGCTA (配列番号 571)
iPS:386752	配列番号 561	CAAGTTCAGTTGGTGGAGTCTGGAGCCGAAGTAGTAAAGCCAGGAGCTTCAGTGAA AGTCTCTTGTAAGCAAGTGGATTACGTTTAGCCGCTTTGCCATGCATTGGGTGC GGCAAGCTCCCGGTCAGGGGTGGAGTGGATGGGAGTTATTAGCTATGACGGGGC AATAAGTACTACGCCAGTCTGTTAAGGGTGGGTGACAATGACACGGGACACCTC AACCAGTACACTCTATATGGAAGTGTCTAGCCTGAGATCCGAGGACACCGTGTGT ATTATTGCGCTAGGGGTACGATGTATTGACGGGTATCCTGATTACTGGGGCAG GGGACACTCGTAACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGCCCATGGTCTTCCCCCT GGCACCTCCTCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGCCCTGGGCTGCCTGGTCA AGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGTGGAAGTCAAGCGCCCTGACCAGC GCGTGCACACCTTCCCGGTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAG CGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGACCCAGACCTACATCTGCAAGTGA ATCACAAGCCAGCAACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGAC AAAACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGACCGTCAGT CTTCCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGG TCACATGCGTGGTGGTGGAGTGGAGCCAGAACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGG TACGTGGACGGGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGTGTGAGGAGCAGTA CGGCAGCACGTACCGTTGTGTACGGTCTCACCCTCCTGCACCAGGACTGGCTGA ATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGCGAGCCCGAGAACCAAGGTGTACACCTGCC CCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAG

10

20

30

40

【表 13 - 009】

IgG-scFv分子 の名称	軽鎖核酸配列	改変重鎖核酸配列
		<p>GCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAAC AACTACAAGACCAAGCCCTCCCGTGCTGGAAGTCCGACGGCTCCTTCTCTCTATAG CAAGCTACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCG TGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGAGAAGAGCCTAAGCTTGTCTCCG GGTGGTGGCGGATCGGGAGGTGGCGGATCCAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGGGG AGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCAGCCTCTGGATTCA CCTTCAGTAGCTTTGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAG TGGGTGGCAGTTATATCATTTGATGGAAGTATTAAGTATTCTGTAGACTCCGTGAA GGGCGGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCAAAGAACAGCGTGTCTTCGAAATGA ACAGCCTGCGAGCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATCGGCTCAAT TACTATGATAGTAGTGGTTATTATCACTACAAATACTACGGTATGGCCGTCTGGGG CCAAGGGACAACAGTTACTGTCTCTAGTGGAGGCGGAGGATCTGGTGGCGGTGGTT CTGGCGGCGGAGGCTCCAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGGCGCC CCAGGACAGAAGGTCACCATCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATAA TTATGTATCCTGGTACCAGCAGCTCCAGGAACAGCCCCAACTCCTCATTTATG ACAATAATAAGCGACCCCTCAGGATTCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGC ACGTCAGCCACCCTGGGCATCACCGACTCCAGACTGGGACGAGGCGGATTATTA CTGCGGAACATGGGATAGCCGCTGAGTGCTGTGGTTTTCGGCGGAGGACCAAGC TGACCGTGCTA (配列番号 572)</p>
iPS:386750	配列番号 561	<p>CAAGTTCAGTTGGTGGAGTCTGGAGCCGAAGTAGTAAAGCCAGGAGCTTCAGTGAA AGTCTCTTTGTAAGCAAGTGGATTACGTTTAGCCGCTTTGCCATGCATTGGGTGC GGCAAGCTCCCGGTCAAGGGTTGGAGTGGATGGGAGTTATTAGCTATGACGGGGC AATAAGTACTACGCCAGTCTGTTAAGGGTCGGGTACAATGACACGGGACACCTC AACCAGTACACTCTATATGGAAGTGTCTAGCCTGAGATCCGAGGACACCGCTGTGT ATTATTGCGCTAGGGGTACGATGTATTGACGGGTATCCTGATTACTGGGGCAG GGGACACTCGTAACCGTCTCTAGTGCTCCACCAAGGGGCCATCGGTCTTCCCCCT GGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCA AGGACTACTTCCCGAAGCGGTGACGGTGTGTTGGAAGTCAAGGCGCCTGACCAGC GGGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCTCAGCAG CGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAAGCTGA ATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTAGCCCAATCTTGTGAC AAAATCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAAGTCTTGGGGGACCGTCAGT CTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGG TCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGG TACGTGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGTGTGAGGAGCAGTA CGGCAGCACGTACCGTTGTGTGACGCTCCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGA ATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAG</p>

10

20

30

40

IgG-scFv分子 の名称	軽鎖核酸塩基配列	変異重鎖核酸塩基配列
		AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCC CCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAAG GCTTCTATCCACGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAAC AACTACAAGACCACGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCTCTATAG CAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCG TGATGCATGAGGCTCTGCACAACCCTACACGCAGAAGAGCCTAAGCTTGTCTCCG GGTGGTGGCGGATCGGGAGGTGGCGGATCCAGGTGCAGCTGGTGGAAATCTGGGGG AGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCA CCTTCAGTAGCTTTGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGTGTCTGGAG TGGGTGGCAGTTATATCATTTGATGGAAGTATTAAGTATTCTGTAGACTCCGTGAA GGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCAAAGAACACGCTGTTTCTGCAAATGA ACAGCCTGCGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATCGGCTCAAT TACTATGATAGTAGTGGTTATTATCACTACAAATACTACGGTATGGCCGTCTGGGG CCAAGGGACAACAGTTACTGTCTCTAGTGGAGGCGGAGGATCTGGTGGCGGTGGTT CTGGCGGCGGAGGCTCCAGTCTGTGTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGGGGCC CCAGGACAGAAGGTACCATCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAAATTGGGAATAA TTATGTATCCTGGTACCAGCAGCTCCAGGAACAGCCCCAACTCCTCATTTATG ACAATAATAAGCGACCTCAGGGATTCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGC ACGTCAGCCACCCTGGGCATCACCGACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTATTA CTGCGGAACATGGGATAGCCGCTGAGTGTGTGGTTTTTCGGCTGTGGACCAAGC TGACCGTGCTA (配列番号 573)
iPS:386748	配列番号 561	CAAGTTCAGTTGGTGGAGTCTGGAGCCGAAGTAGTAAAGCCAGGAGCTTCAGTGAA AGTCTCTTGTAAGCAAGTGGATTCAAGTTTAGCCGCTTTGCCATGCATTGGGTGC GGCAAGCTCCCGGTACGGGGTTGGAGTGGATGGGAGTTATTAGCTATGACGGGGG AATAAGTACTACGCGAGTCTGTTAAGGGTCGGGTACAAATGACACGGGACACCTC AACCAGTACACTCTATATGGAAGTGTCTAGCCTGAGATCCGAGGACACCGCTGTGT ATTATTGCGCTAGGGGTACGATGTATTGACGGGTATCTCTGATTACTGGGGGAG GGGACACTCGTAACCGTCTCTAGTGCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCT GGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCA AGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAGTACAGCGCCCTGACCAGC GCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAG CGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGA ATCACAAGCCAGCAACCAAGGTGGACAAGAAAGTTAGCCCAAATCTTGTGAC AAAACTCACACATGCCACCGTGGCCAGCACCTGAACTCTGGGGGACCGTCAGT CTTCCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGG TCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGG TACGTGGACGGGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCGTGTGAGGAGCAGTA

20

30

40

IgG-scFv分子 の名称	軽鎖核酸塩基配列	変重鎖核酸塩基配列
		CGGCAGCAOGTACCGTTGTGTACGGCTOCTCACGGTCTGCACCAGGACTGGCTGA ATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCC CCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAG GCTTCTATCCACGGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAA AACTACAAGACCACGCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCTCTATAG CAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCG TGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGAGAAGAGCCTAAGCTTGTCTCCG GGTGGTGGCGGATCGGGAGGTGGCGGATCCCAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGGG AGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCAGCCTCTGGATTCA CCTTCAGTAGCTTTGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAG TGGGTGGCAGTTATATCATTTGATGGAAGTATTAAGTATTCTGTAGACTCCGTGAA GGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCAAAGAACACGCTGTTTCTGCAATGA ACAGCCTGCGAGCCGAGGACACGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATCGGCTCAAT TACTATGAAAGTAGTGGTTATTATCACTACAAATACTACGGTATGGCGTCTGGGG CCAAGGGACAACAGTTACTGTCTCTAGTGGAGGGGAGGATCTGGTGGCGGTGGTT CTGGCGCGGAGGCTCCAGTCTGTGTTGACGACGCGCCCTCAGTGTCTGGGCC CCAGGACAGAAGGTACCATCTCTCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATAA TTATGTATCCTGGTACCAGCAGTCCCAGGAACAGCCCCCAAATCCTCATTTATG ACAATAATAAGCGACCTCAGGGATTCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGC ACGTCAGCCACCTGGGCATCACCGACTCCAGACTGGGGAAGAGGCGGATTATTA CTGGCGAACATGGGATAGCCGCTGAGTGCTGTGGTTTTTCGGCGAGGGACCAAGC TGACCGTGCTA (配列番号 574)
iPS:386746	配列番号 561	CAAGTTCAGTTGGTGGAGTCTGGAGCCGAAGTAGTAAAGCCAGGAGCTTCAGTGAA AGTCTCTGTAAAGCAAGTGGATTACGTTTTAGCCGCTTTGCCATGCATTGGGTGC GGCAAGCTCCCGGTACGGGTTGGAGTGGATGGGAGTTATTAGCTATGACGGGGC AATAAGTACTACGCCGAGTCTGTTAAGGGTCGGGTACAATGACACGGGACACCTC AACCAGTACACTCTATATGGAAGTGTCTAGCCTGAGATCCGAGGACACCGCTGTGT ATTATTGCGCTAGGGGTACGATGTATTGACGGGTATCCTGATTACTGGGGGAG GGGACACTCGTAACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGCCATCGGTCTTCCCCCT GGCACCTCTCTCAAGAGCACCTCTGGGGCACAGCGCCCTGGGCTGCCTGGTCA AGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGTTGGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGC GCGGTGCACACCTTCCCGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAG CGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGA ATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGAC AAAACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCTGGGGGACCGTCAGT CTTCCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGG

IgG-scFv分子 の名称	軽鎖核酸配列	変重鎖核酸配列
		TCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCGCTGAGGTCAAGTTCAACTGG TACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGTGTGAGGAGCAGTA CGGCAGCACGTACCGTTGTGTACGGCTCCTCACCCTCCTGCACCAGGACTGGCTGA ATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACACAGGTGTACACCCCTGCC CCCATCCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAG GCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAAC AACTACAAGACCACGCCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAG CAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGTCCG TGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTAAGCTTGTCTCCG GGTGGTGGCGGATCGGGAGGTGGCGGATCCAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGGG AGGGGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCA CCTTCAGTAGCTTTGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAG TGGGTGGCAGTTATATCATTTGATGGAAGTATTAAGTATTCTGTAGACTCCGTGAA GGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCAAAGAACACGCTGTTTCTGCAAATGA ACAGCCTGCGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATCGGCTCAAT TACTATGATAGTAGTGGTTATTATCACTACAAATACTACGGTATGGCCGTCTGGGG CCAAGGGACAACAGTTACTGTCTCTAGTGGAGGCGGAGGATCTGGTGGCGGTGGTT CTGGCGGCGGAGGCTCCAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGGGCC CCAGGACAGAAGGTCACCATCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATAA TTATGTATCCTGGTACCAGCAGCTCCAGGAACAGCCCCCAAATCCTCATTTATG ACAATAATAAGCGACCCCTCAGGATTCTGTACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGC ACGTCAGCCACCCCTGGCCATCACCGACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTATTA CTGCGGAACATGGGATAGCCGCTGAGTGTGTGGTTTTTCGGCGGAGGGAACCAAGC TGACCGTGCTA (重鎖配列番号 575)
iPS:386744	重鎖配列番号 561	CAAGTTCAGTTGGTGGAGTCTGGAGCCGAAGTAGTAAAGCCAGGAGCTTCAGTGAA AGTCTCTTGTAAAGCAAGTGGATTACCGTTTAGCCGCTTTGCCATGCATTGGGTGC GGCAAGCTCCCGTTCAGGGTTGGAGTGGATGGGAGTTATTAGCTATGACGGGGGC AATAAGTACTACGCCGAGTCTGTAAAGGTCGGGTACAATGACACGGGACACCTC AACCAGTACACTCTATATGGAAGTGTCTAGCCTGAGATCCGAGGACACCGCTGTGT ATTATTGCGCTAGGGGTACGATGTATTGACGGGTATCCTGATTACTGGGGGCAG GGGACACTCGTAACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCT GGCACCCCTCCTCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGTGCCTGGTCA AGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGCGCCCTGACGAGC GGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAG CGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGA ATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTAGCCCCAATCTTTGTGAC

IgG-scFv分子 の名称	軽鎖核酸配列	変重鎖核酸配列
		AAAACTCACACATGCCACCGTGCCACGACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCAGT CTTCCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGG TCACATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGCCAAGAACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGG TACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGTGTGAGGAGCAGTA CGGCAGCACGTACCGTTGTGTCAGCGTCTCACCCTCTGCACCAGGACTGGCTGA ATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAG AAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACACAGGTGTACACCTGCC CCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCTGACCTGCCTGGTCAAAG GCTTCTATCCCGAGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAAC AACTACAAGACCACGCTCCCGTGTGACTCCGACGGCTCTTCTCTCTATAG CAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGAACGTCTTCTCATGCTCCG TGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGAGAAGAGCCTAAGCTTGTCTCCG GGTGGTGGCGGATCGGGAGTGGCGGATCCAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGGGG AGGGGTGGTCCAGCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCAGCTCTGGATTCA CCTTCAGTAGCTTTGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGTGTCTGGAG TGGGTGGCAGTTATATCATTTGATGGAAGTATTAAGTATTCTGTAGACTCCGTGA GGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCAAAGAACACGCTGTTTCTGCAAATGA ACAGCTTGGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATCGGCTCAAT TACTATGATAGTAGTGGTTATTACTACTACAAATACTACGGTATGGCCGTCTGGGG CCAAGGACAAACAGTTACTGTCTCTAGTGGAGGCGGAGGATCTGGTGGCGGTGGTT CTGGCGCGGAGGCTCCAGTCTGTGTGACGACGCGCCCTCAGTGTCTGGCGCC CCAGGACAGAAGGTACCATCTCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATAA TTATGTATCCTGGTACCAGCAGTCCAGGAACAGCCCCAACTCCTCATTTATG ACAATAATAAGCGACCTCAGGGATTCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGC ACGTCAGCCACCTGGCCATCACCGACTCCAGACTGGGACGAGGCCGATTATTA CTGGCGAACATGGGATAGCCGCTGAGTGTGTGGTTTTCGGCTGTGGGACCAAGC TGACCGTGCTA (配列番号 576)
iPS:386742	配列番号 561	CAAGTTCAGTTGGTGGAGTCTGGAGCCGAAGTAGTAAAGCCAGGAGCTTCAGTGAA AGTCTCTTGTAAGCAAGTGGATTCAAGTTAGCCGCTTTGCCATGCATTGGGTGC GGCAAGCTCCCGGTGAGGGTTGGAGTGGATGGGAGTTATTAGCTATGACGGGGC AATAAGTACTACCGGAGTCTGTTAAGGGTCGGTCACAATGACACGGGACACCTC AACCAGTACACTCTATATGGAAGTGTCTAGCCTGAGATCCGAGGACACCGCTGTGT ATTATTGCGCTAGGGGTACGATGTATTGACGGGTATCTGATTACTGGGGGACG GGGACACTCGTAACCGTCTCTAGTGCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCT GGCACCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGCCCTGGGCTGCCTGGTCA AGGACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTGTTGAAGTCAAGCGCCCTGACCAGC GCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAG

20

30

40

【表 1 3 - 0 1 4】

IgG-scFv分子 の名称	軽鎖核糖塩基配列	改変重鎖核糖塩基配列	
		CGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGA ATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGAC AAAACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACCTCGGGGGGACCGTCAGT CTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGG TCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGG TACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGTGTGAGGAGCAGTA CGGCAGCACGTACCGTTGTGTGTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGA ATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCC CCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAG GCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAAC AACTACAAGACCACGCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAG CAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCG TGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTAAGCTTGTCTCCG GGTGGTGGCGGATCGGGAGGTGGCGGATCCAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGGGG AGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCA CCTTCAGTAGCTTTGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGTGTCTGGAG TGGGTGGCAGTTATATCATTTGATGGAAGTATTAAGTATTCTGTAGACTCCGTGAA GGGCGATTCTACCATCTCCAGAGACAATTCAAAGAACACGCTGTTTCTGCAATGA ACAGCCTGCGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATCGGCTCAAT TACTATGAAAGTAGTGGTTATTACTACTACAATACTACGGTATGGCCGTCTGGGG CCAAGGGACAACAGTTACTGTCTCTAGTGGAGGCGGAGGATCTGGTGGCGGTGGTT CTGGCGCGGAGGCTCCAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCC CCAGGACAGAAGGTACCATCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATAA TTATGTATCCTGGTACCAGCAGTCCAGGAACAGCCCCAACTCCTCATTTATG ACAATAATAAGCGACCTCAGGGATTCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGC ACGTCAGCCACCTGGGCATCACCGACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTATTA CTGCGGAACATGGGATAGCCGCTGAGTGTGTGGTTTTCGGCTGTGGGACCAAGC TGACCGTGCTA (酉配列番号 577)	10
iPS:386740	酉配列番号 561	CAAGTTCAGTTGGTGGAGTCTGGAGCCGAAGTAGTAAAGCCAGGAGCTTCAGTGAA AGTCTCTTGTAAAGCAAGTGGAATCACGTTTAGCCGCTTTGCCATGCAATTGGGTGC GGCAAGCTCCCGGTGAGGGGTTGGAGTGGATGGGAGTTATTAGCTATGACGGGGGC AATAAGTACTACCGGAGTCTGTTAAGGGTCGGGTCAATGACACGGGACACCTC AACCAGTACACTCTATATGGAAGTGTCTAGCCTGAGATCCGAGGACACCGCTGTGT ATTATTGCGCTAGGGGTACGATGTATTGACGGGTTATCCTGATTACTGGGGGACG GGGACACTCGTAACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCT GGCACCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGCCCTGGGCTGCCTGTGTCA	40

IgG-scFv分子 の名称	軽鎖非糖鎖配列	変重鎖糖鎖配列
		AGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGCTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCCGGCTGTCTACAGTCTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAG CGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGA ATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGAC AAAATCACACATGCCCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCTGGGGGACCGTCAGT CTTCCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGG TCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGAAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGG TACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGTGTGAGGAGCAGTA CGGCAGCACGTACCGTTGTGTACGGTCTCTACCGTCTGCAACCAGGACTGGCTGA ATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAG AAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCC CCCATCCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACGCTGACCTGCCTGGTCAAAG GCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAAC AACTACAAGACCACGCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAG CAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGTCCG TGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGAGAAGAGCCTAAGCTTGTCTCCG GGTGGTGGCGGATCGGGAGGTGGCGGATCCAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGGGG AGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCAGCCTCTGGATTCA CCTTCAGTAGCTTTGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGTGTCTGGAG TGGGTGGCAGTTATATCATTTGATGGAAGTATTAAGTATTCTGTAGACTCCGTGAA GGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCAAAGAACACGCTGTTTCTGCAAATGA ACAGCCTGCGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATCGGCTCAAT TACTATGAAAGTAGTGGTTATTATCACTACAAATACTACGGTATGGCGTCTGGGG CCAAGGGACAACAGTTACTGTCTCTAGTGGAGGCGGAGGATCTGGTGGCGGTGGTT CTGGCGGCGGAGGCTCCAGTCTGTGTTGACGAGCCGCCCTCAGTGTCTGGCGCC CCAGGACAGAAGGTACCATCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATAA TTATGTATCCTGGTACCAGCAGCTCCAGGAACAGCCCCAACTCCTCATTTATG ACAATAATAAGCGACCTCAGGGATTCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGC ACGTCAACCACCTGGGCATCACCGACTCCAGACTGGGGACGAGGCGATTATTA CTGGGAACATGGGATAGCCGCTGAGTGCTGTGGTTTTCGGCTGTGGGACCAAGC TGACCGTGCTA (酉列番号 578)
iPS:386736	酉列番号 561	CAAGTTCAGTTGGTGGAGTCTGGAGCCGAAGTAGTAAAGCCAGGAGCTTCAGTGAA AGTCTCTTGTAAGCAAGTGGATTACGTTTAGCCGCTTTGCCATGCATTGGGTGC GGCAAGCTCCCGGTACAGGGTTGGAGTGGATGGGAGTTATTAGCTATGACGGGGC AATAAGTACTACGCGAGTCTGTAAAGGGTCGGTCACAATGACAGGGACACCTC AACCAGTACACTCTATATGGAAGTGTCTAGCCTGAGATCCGAGGACACCGCTGTGT ATTATTGCGCTAGGGGTACGATGTATTGACGGTTATCCTGATTACTGGGGGAC

20

30

40

【表 1 3 - 0 1 6】

IgG-scFv分子 の名称	軽鎖抗原配列	改変重鎖抗原配列
		GGGACACTCGTAACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCT GGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCA AGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAGGGCCCTGACCAGC GGGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAG CGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGA ATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGAC AAAATCACAATGCCCCACCGTCCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGACCGTCAGT CTTCCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGG TCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGG TACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCGGTGTGAGGAGCAGTA CGGCAGCAGTACCGTTTGTGTCAGCGTCTCAGCGTCTGCACCGAGGACTGGCTGA ATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAG AAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCC CCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAG GCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAAC AACTACAAGACCACGCTCCCGTGTGACTCCGACGGCTCCTTCTCTCTATAG CAAGCTCAGCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCG TGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGAGAAGAGCCTAAGCTTGTCTCCG GGTGGTGGCGGATCGGGAGGTGGCGGATCCAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGGG AGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCAGCCTCTGGATTCA CCTTCAGTAGCTTTGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAG TGGGTGGCAGTTATATCATTTGATGGAAGTATTAAGTATTCTGTAGACTCCGTGAA GGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCAAAGAACACGCTGTTTCTGCAAATGA ACAGCCTGGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATCGGCTCAAT TACTATGATAGTAGTGGTTATTATCACTACAATACTACCGTATGGCCGTCTGGGG CCAAGGGACAACAGTTACTGTCTCTAGTGGAGGCGGAGGATCTGGTGGCGGTGGTT CTGGCGCGGAGGCTCCAGTCTGTGTTGACGACGCGCCCTCAGTGTCTGCGGCC CCAGGACAGAAGGTACCATCTCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATAA TTATGTATCCTGGTACCAGCAGTCCAGGAACAGCCCCAACTCCTCATTTATG ACAATAATAAGCGACCCCTCAGGATTCTTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGC ACGTCAACCAACCTGGGCATCACCGACTCCAGACTGGGGACGAGGCGGATTATTA CTGCGGAACATGGGATAGCCGCTGAGTGTGTGGTTTTTCGGCGGAGGGAACCAAGC TGACCGTGCTA (配列番号 579)
抗CGRP受容体IgG×抗PAC1受容体scFv		
iPS:386731	CAGTCTGTGTTGACGAGCC GCCCTCAGTGTCTGCGGCC CAGGACAGAAGTCAACATC	CAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAG ACTCTCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTTTGGCATGCACTGGGTCC GCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGTGGCAGTTATATCATTTGATGGAAGT

10

20

30

40

【表 13 - 017】

IgG-scFv分子 の名称	軽鎖抗原配列	改变重鎖抗原配列
	TCCTGCTCTGGAAGCAGCTC CAACATTGGGAATAATTATG TATCCTGGTACCAGCAGCTC CCAGGAACAGCCCCAAACT CCTCATTTATGACAATAATA AGCGACCTCAGGGATTCT GACCGATTCTCTGGCTCCAA GTCTGGCAGTCAACACCC TGGGCATCACCGACTCCAG ACTGGGACGAGGCCGATTA TTAAGTGGGAACATGGGATA GCGGCTGAGTGCTGTGGTT TTCGGCGGAGGGACCAAGCT GACCGTCTAGGTGAGCCCA AGGCCAACCCTACTGTCACT CTGTTCCCGCCCTCTCTGA GGAGCTCCAAGCCAACAAGG CCACACTAGTGTGTCTGATC AGTGACTTCTACCGGGAGC TGTGACAGTGGCTGGAAGG CAGATGGCAGCCCGTCAAG GCGGGAGTGGAGACCACAA ACCCTCCAACAGAGCAACA ACAAGTACCGGCCAGCAGC TACCTGAGCCTGACGCCGA GCAGTGAAGTCCACAGAA GCTACAGCTGCCAGGTACG CATGAAGGGAGCACCGTGA GAAGACAGTGGCCCTACAG AATGTTCA (配列番号 562)	ATTAAGTATTCTGTAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCAACCATCTCCAGAGACAATTC AAAGAACACGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGCGAGCCGAGGACACGGCTGTGT ATTACTGTGCGAGAGATCGGCTCAATTACTATGAAAGTAGTGGTTATTATCACTAC AAATACTACGGTATGGCCGTCTGGGGCAAGGACAACAGTTACCGTCTCTAGTGC CTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCGCTGGCACCTCTCCAAGAGCACCTCTG GGGGCACAGCGGCCCTGGGTGCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAAGCCGGTGACG GTGTGTTGGAACCTAGCGGCCCTGACAGCGGGTGCACACCTTCCCGGCTGTCT ACAGTCTCTAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCT TGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGAACACCAAGGTG GACAAGAAAGTTAGCCCAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCC AGCACCTGAACCTCGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGG ACACCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGC CACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGACCGCGTGAGGTGCATAA TGCCAAGACAAGCCGTGTGAGGAGCAGTACGGCAGCAGTACCGTTGTGTGACGG TCCTCACCGTCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTC TCCAACAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAGGGCA GCCCCGAGAACACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGA ACCAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAACTACAAGACCAGCCTCCCGTGCT GGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGACAAAGAGCAGGT GGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGAGAAGAGCCTAAGCTTGTCTCCGGTGGTGGCGGATCGGGAGGTGGCGG ATCCGATATCCAGCTCACTCAATCGCCATCATTTCTCTCCGCTTCGGTAGGCGACC GGGTCAGATCACATGCAGGGCGTCGCAAGCATTGGGAGTGGTTGCATTGGTAT CAGCAGAAACCCGAAAGGCCCGAACTTCTGATCAAATACGCATCACAAAGTTT GAGCGGTGTGCGCTCGCGCTTCTCCGGTTCGGAAGCGGAACGGAGTTCACGCTTA CAATCTCCTCACTGCAGCCGAGGATTTGCGACCTATTACTGTACACAGTCATCC AGACTCCCGTTACTTTTGGCCCTGGGACCAAGGTGGACATTAAGCGTGGAGGGG AGGATCTGGTGGCGGTGGTTCTGGCGCGGAGGCTCCCAAGTTCAGTTGGTGGAGT CTGGAGCCGAAGTAGTAAAGCCAGGAGCTTCAGTGAAAGTCTCTGTAAAGCAAGT GGATTACGTTTAGCCGCTTTGCCATGCATTGGGTGCGCAAGCTCCCGTCAGGG GTTGGAGTGGATGGGAGTTATTAGCTATGACGGGGCAATAAGTACTACGCCGAGT CTGTTAAGGGTCGGGTACAATGACAGGGACACCTCAACCAGTACACTCTATATG GAACTGTCTAGCCTGAGATCCGAGGACACCGCTGTGTATTATTGCGCTAGGGGGTA CGATGTATTGACGGTTATCCTGATTACTGGGGGAGGGGACACTCGTAACCGTGT CTCA (配列番号 580)
iPS:386725	配列番号 562	CAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAG

10

20

30

40

【表 13 - 018】

IgG-scFv分子 の名称	軽鎖核糖配列	改変重鎖核糖配列	
		<p>ACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTTTGGCATGCACTGGGTCC GCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATTTGATGGAAGT ATTAAGTATTCTGTAGACTCOGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTC AAAGAACACGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGCGAGCCGAGGACACGGCTGTGT ATTACTGTGCGAGAGATCGGCTCAATTACTATGATAGTAGTGGTTATTATCACTAC AAATACTACGGTATGGCCGTCTGGGGCCAAGGACAACAGTTACCGTCTCTAGTGC CTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCTCTCAAGAGCACCTCTG GGGGACAGCGGCCCTGGGTGCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAAGCCGGTGACG GTGTCTGGAATCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCT ACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCT TGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTG GACAAGAAAGTTAGCCCAAATCTTGACAAAACCTACACATGCCACCGTGCCC AGCACCTGAATCTCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGG ACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGAAGTGAGC CACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGAGGTGCATAA TGCCAAGACAAAGCGTGTGAGGAGCAGTACGGCAGCAGTACCGTTGTGTACGG TCCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTC TCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCA GCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGA ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACTACAAGACCACGCTCCCGTGCT GGACTCCGACGGCTCTTCTCTCTATAGCAAGCTACCGTGACAAAGAGCAGGT GGCAGCAGGGAAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGAGAAAGAGCCTAAGCTTGTCTCCGGTGGTGGCGATCGGGAGGTGGCGG ATCCGATATCCAGCTCACTCAATCGCCATCATTTCTCTCCGCTTCGGTAGGCGACC GGGTACGATCACATGCAGGGGTGCAAGCATTGGGAGGTGTTGCATTGGTAT CAGCAGAAACCCGAAAGGCCCGAACTTCTGATCAAATAACGATCACAAGTTT GAGCGGTGTGCGTCCGCTTCTCCGTTCCGGAAGCGGAACGAGTTACCGCTTA CAATCTCTCACTGCAGCCGAGGATTTCCGACCTATTACTGTACACGATCATCC AGACTCCCGTTTACTTTTGGCCCTGGGACCAAGGTGGACATTAAGCGTGGAGGGG AGGATCTGGTGGCGTGGTCTGGCGCGGAGGCTCCCAAGTTCAGTTGGTGGAGT CTGGAGCCGAAGTAGTAAAGCCAGGAGCTTCAGTGAAAGTCTCTGTAAAGCAAGT GGATTACGTTTAGCCGCTTTGCCATGCATTGGGTGCGCAAGCTCCCGTCAGGG GTTGGAGTGGATGGGAGTTATTAGCTATGACGGGGCAATAAGTACTACGCGAGT CTGTTAAGGGTCGGGTACAATGACACGGGACACCTCAACCAGTACACTCTATATG GAACTGTCTAGCCTGAGATCGAGGACACCGCTGTGTATTATTGCGCTAGGGGGTA CGATGTATTGACGGTTATCCTGATTACTGGGGGACGGGACACTCGTAACCGTGT</p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p> <p>40</p>

【表 1 3 - 0 1 9】

IgG-scFv分子 の名称	軽鎖核糖配列	改変重鎖核糖配列
		CTTCA (配列番号-581)
iPS:386717	配列番号 562	<p>CAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAG ACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTTTGGCATGCACTGGGTCC GCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATTTGATGGAAGT ATTAAGTATTCTGTAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTC AAAGAACACGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGCGAGCCGAGGACACGGCTGTGT ATTACTGTGCGAGAGATCGGCTCAATTACTATGAAAGTAGTGGTTATTATCACTAC AAATACTACGGTATGGCCGTCTGGGGCCAAGGGACAACAGTTACCGTCTCTAGTGC CTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCTTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTG GGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCAGGTGACG GTGTGCTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCT ACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCT TGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTG GACAAGAAAGTTGAGCCCAATCTTTGTGACAAAACCTACACATGCCCCACCGTGCCC AGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGG ACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGC CACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGAGGTGCATAA TGCCAAGACAAAGCCGTGTGAGGAGCAGTACGGCAGCACGTACCGTTGTGTACGG TCCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTC TCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCA GCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGA ACCAGGTACAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACGCCCTCCCGTGCT GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGAGACAAGAGCAGGT GGCAGCAGGGGAACGCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAGAAGAGCCTAAGCTTGTCTCCGGTGGTGGCGATCGGAGGTGGCGG ATCCCAAGTTTCAAGTTGGTGGAGTCTGGAGCCGAAGTAGTAAAGCCAGGAGCTTCAG TGAAAGTCTCTGTAAAGCAAGTGATTACGTTTAGCCGCTTTGCCATGCATTGG GTGCGGCAAGCTCCCGTCAAGGGTTGGAGTGGATGGGAGTTATTAGCTATGACGG GGGAATAAGTACTACCGGAGTCTGTTAAGGGTCGGTCAATGACACGGGACA CCTCAACCAGTACACTCTATATGGAAGTGTCTAGCCTGAGATCCGAGACACCGCT GTGTATTATTGCGTAGGGGTACGATGTATTGACGGGTATCCTGATTACTGGGG GCAGGGGACACTCGTAACCGTCTCCTCAGGAGCGGAGGATCTGGTGGCGGTGGTT CTGGGGCGGAGGCTCCGATATCCAGCTCACTCAATCGCCATCATTTCTCTCCGCT TCGGTAGGCGACCGGTACGATCAGATGCAGGGCGTCCAAAGCATTGGGAGGTC GTTGCATTGGTATCAGCAGAAACCCGAAAGTGCCCGAACTTCTGATCAAATACG CATCACAAGTTTGAGCGGTGTGCCGTGCGCTTCTCCGGTTCCGGAAGCGGAACG</p>

10

20

30

40

【表 13 - 020】

IgG-scFv分子 の名称	軽鎖核糖配列	改変重鎖核糖配列
		GAGTTCACGCTTACAATCTCCTCACTGCAGCCGAGGATTTGCGGACCTATTACTG TCACCAGTCATCCAGACTCCCGTTTACTTTTGGCTGTGGGACCAAGGTGGACATTA AGCGT (配列番号 582)
iPS:386715	配列番号 562	CAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAG ACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTTTGGCATGCACTGGGTCC GCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATTTGATGGAAGT ATTAAGTATTCTGTAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTC AAAGAACACGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGCCAGCCGAGGACACGGCTGTGT ATTACTGTGCGAGAGATCGGCTCAATTACTATGATAGTAGTGGTTATTATCACTAC AAATACTACGGTATGGCCGCTCTGGGGCAAGGACAACAGTTACCGTCTCTAGTGC CTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCGCTGGCACCCCTCCTCAAGAGCACCTCTG GGGACACAGCGGCCCTGGGTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCAGGTGACG GTGTGTTGGAATCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCT ACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCT TGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTG GACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCC AGCACCTGAATCCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGG ACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGC CACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGCGTGAGGTGCATAA TGCCAAGACAAAGCCGTGTGAGGAGCAGTACGGCAGCACGTACCGTTGTGTACGG TCCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTC TCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCA GCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGA ACCAGGTCAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACTACAAGACCACGCTCCCGTGTCT GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGT GGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGAGAAGAGCCTAAGCTTGTCTCCGGTGGTGGCGATCGGAGGTGGCGG ATCCCAAGTTCAGTTGGTGGAGTCTGGAGCCGAAGTAGTAAAGCCAGGAGCTTCAG TGAAAGTCTCTTGTAAGCAAGTGATTACGTTTAGCCGCTTTGCCATGCATTGG GTGGGCAAGCTCCCGTCAGGGTTGGAGTGGATGGGAGTTATTAGCTATGACGG GGCAATAAGTACTACGCCAGTCTGTTAAGGGTCGGTCAATGACACGGGACA CCTCAACCAGTACACTCTATATGGAAGTGTCTAGCCTGAGATCCGAGGACACCGCT GTGTATTATTGCGCTAGGGGTACGATGTAATTGACGGGTATCTGATTACTGGGG GCAGGGGACACTCGTAACCGTCTCCTCAGGAGCGGAGGATCTGGTGGCGGTGGTT CTGGCGCGGAGGCTCCGATATCCAGCTCACTCAATGCCATCATTTCTCTCCGCT TCGTAGGCGACCGGTACGATCACATGCAGGGCGTCGAAAGCATTTGGGAGGTC

10

20

30

40

【表 1 3 - 0 2 1】

IgG-scFv分子 の名称	軽鎖核酸配列	改変重鎖核酸配列
		GTTGCATTGGTATCAGCAGAAACCGGAAAGTGCCCGAAACTTCTGATCAAATACG CATCACAAAGTTTGAGCGGTGTGCGTTCGGCTTCGGAAAGCGGAAACG GAGTTCACGCTTACAATCTCCTCACTGCAGCCGAGGATTTOGGACCTATTACTG TCACCACTCATCCAGACTCCCGTTACTTTTGGCTGTGGGACCAAGGTGGACATTA AGCGT (配列番号 583)
iPS:386707	配列番号 562	CAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAG ACTCTCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTTTGGCATGCACTGGGTCC GCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATTTGATGGAAGT ATTAAGTATTCTGTAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTC AAAGAACACGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGCGAGCCGAGGACACGGCTGTGT ATTACTGTGCGAGAGATCGGCTCAATTACTATGAAAGTAGTGGTTATTATCACTAC AAATACTACGGTATGGCCGTCTGGGGCAAGGGACAACAGTTACCGTCTCTAGTGC CTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCTCGCACCTCTCCAGAGCACTCTG GGGGCACAGCGCCCTGGGTGCTGCTGCAAGGACTACTTCCCGAAGCGGTGACG GTGTGTTGGAAGTCAAGGCGCCGTGACCAGCGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCT ACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCT TGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACCAAGGTG GACAAGAAAGTTGAGCCAAATCTTGTGACAAAACCTACACATGCCACCGTGGCC AGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGG ACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGC CACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGGTGGAGGTGCATAA TGCCAAGACAAAGCGTGTGAGGAGCAGTACGGCAGCAGTACCGTTGTGTACGG TCCTCACCGTCTGCACCAAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTG TCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCA GCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGA ACCAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATGCGGTG GAGTGGGAGGCAATGGGCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGCT GGACTCCGACGGCTCCTTCTCTCTATAGCAAGCTACCGTGGACAAGAGCAGGT GGCAGCAGGGAAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGAGAAGAGCCTAAGCTTGTCTCCGGTGGTGGCGATCGGAGGTGGCGG ATCCCAAGTTCAAGTTGGTGGAGTCTGGAGCCGAAGTAGTAAAGCCAGGAGCTTCAG TGAAAGTCTCTGTAAAGCAAGTGATTACGTTTAGCCGCTTTGCCATGCATTGG GTGCGGCAAGCTCCCGTCAGGGGTGGAGTGGATGGGAGTTATTAGCTATGACGG GGGCAATAAGTACTACGCGAGTCTGTTAAGGTCCGGTCACAATGACACGGGACA CCTCAACCAGTACACTCTATATGGAAGTGTCTAGCCTGAGATCCGAGGACACCGCT GTGTATTATTGCGTAGGGGTACGATGTATTGACGGGTATCTGATTACTGGGG GCAGGGGACACTCGTAACCGTCTCTCAGGAGCGGAGGATCTGGTGGCGGTGGTT

10

20

30

40

【表 1 3 - 0 2 2】

IgG-scFv分子 の名称	軽鎖核糖配列	改変重鎖核糖配列	
		CTGGCGCGGAGGCTCCGATATCCAGCTCACTCAATCGCCATCATTCTCTCCGCT TCGGTAGCGACCGGGTCACGATCACATGCAGGGCGTCGAAAGCATTGGGAGGTC GTTGCATTGGTATCAGCAGAAACCGGAAAGGCCCGAAACTTCTGATCAAATACG CATCACAAAGTTTGAGCGGTGTGCCGTCCGCTTCTCCGGTTCGGAAGCGGAACG GAGTTCACGCTTACAATCTCCTCACTGCAGCCCGAGGATTTCCGACCTATTACTG TCACCAGTCATCCAGACTCCCGTTTACTTTTGGCCCTGGGACCAAGGTGGACATTA AGCGT (配列番号 584)	10
iPS:386705	配列番号 562	CAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAG ACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTTTGGCATGCATGGGTCC GCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATTGATGGAAGT ATTAAGTATTCTGTAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTC AAAGAACACGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGCGAGCCGAGGACACGGCTGTGT ATTACTGTGCGAGAGATCGGCTCAATTACTATGATAGTAGTGGTTATTATCACTAC AAATACTACGGTATGGCCGTCTGGGGCCAAGGGACAACAGTTACCGTCTCTAGTGC CTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCGCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTG GGGGCACAGCGGCCCTGGGTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCCTGTACG GTGTCTGTGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGTGTCT ACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCT TGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTG GACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACACACATGCCACCGTGCCC AGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGG ACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGACGTGAGC CACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAA TGCCAAGACAAAGCCGTGTGAGGAGCAGTACGGCAGCAGTACCGTTGTGTGACGG TCCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTC TCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCA GCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGA ACCAGGTCAGCCTGACCTGGCTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGCT GGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGT GGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGAGAAGAGCCTAAGCTTGTCTCCGGGTGGTGGCGATCGGAGGTGGCGG ATCCAAGTTTCACTTGGTGGAGTCTGGAGCCGAAGTAGTAAAGCCAGGAGCTTCAG TGAAAGTCTCTGTAAAGCAAGTGGATTACGTTTAGCCGCTTTGCCATGCATTGG GTGCGGCAAGCTCCCGGTACGGGTTGGAGTGGATGGGAGTTATTAGCTATGACGG GGGCAATAAGTACTACGCCGAGTCTGTTAAGGGTCGGGTACAATGACACGGGACA CCTCAACCAGTACACTCTATATGGAAGTGTCTAGCCTGAGATCCGAGGACACCGCT	20
			30
			40

【表 13 - 023】

IgG-scFv分子 の名称	軽鎖核酸配列	改変重鎖核酸配列
		GTGTATTATTGCGCTAGGGGTACGATGTATTGACGGTTATCCTGATTACTGGGG GCAGGGGACACTCGTAACCGTCTCCTCAGGAGGCGGAGGATCTGGTGGCGGTGGTT CTGGCGGCGGAGGCTCCGATATCCAGCTCACTCAATCGCCATCATTTCTCTCCGCT TCGGTAGGCGACCGGTACGATCACATGCAGGGCGTCGAAAGCATTGGGAGGTC GTTGCAATTGGTATCAGCAGAAACCCGAAAGGCCCGAAACTTCTGATCAAATACG CATCACAAGTTTGTAGCGGTGTGCCGTGCGCTTCTCCGGTTCCGGAAGCGGAACG GAGTTCACGCTTACAATCTCCTCACTGCAGCCGAGGATTTGGCGACCTATTACTG TCACCAGTCATCCAGACTCCCGTTACTTTTGGCCCTGGGACCAAGGTGGACATTA AGCGT (配列番号 585)
iPS:386723	CAGTCTGTGTGACGCAGCC GCCCTCAGTGTCTGCGGCC CAGGACAGAAGTCAACATC TCCTGCTCTGGAAGCAGCTC CAACATTGGGAATAATTATG TATCCTGGTACCAGCAGCTC CCAGGAACAGCCCCAAACT CCTCATTTATGACAATAATA AGCGACCTCAGGATTCTCT GACCGATTCTCTGGCTCCAA GTCTGGCAGTCAAGCACCC TGGGCATCACCGACTCCAG ACTGGGACGAGGCGGATTA TTAAGTGGGAACATGGGATA GCGGCTGAGTGTGTGGTT TTGGCGGAGGACCAAGCT GACCGTCTAGGTCAGCCCA AGGCCAACCCCACTGTCACT CTGTTCCCGCCCTCTCTGA GGAGCTCAAGCCAACAAGG CCACACTAGTGTGTGATC AGTGACTTCTACCGGGAGC TGTGACAGTGGCTGGAAGG CAGATGGCAGCCCGTCAAG GCGGGAGTGGAGACCAACA ACCCTCCAACAGAGCAACA ACAAGTACGCGCCAGCAGC TACCTGAGCCTGACGCGGA	CAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAG ACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTTTGGCATGCACTGGGTCC GCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATTTGATGGAAGT ATTAAGTATTCTGTAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATT AAAGAACAAGCTGTTTCTGCAAAATGAACAGCCTGGAGCGGAGGACACCGGTGTGT ATTACTGTGCGAGAGATCGGCTCAATTACTATGAAAGTAGTGGTTATTATCACTAC AAATACTACGGTATGGCCGTCTGGGGCAAGGACAACAGTTACCGTCTCTAGTGC CTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCGCTGGCACCTCTCCAGAGCACTCTG GGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGCAACCGGTGACG GTGTGTTGGAATCAGGCGCCCTGACCAGCGGTGCACACCTTCCCGGCTGTCT ACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCT TGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACCAAGGTG GACAAGAAAGTTGAGCCAAATCTTGTGACAAAACCTACACATGCCACCGTGCC AGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGG ACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGC CACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGGTGGAGGTGCATAA TGCCAAGACAAAGCGTGTGAGGAGCAGTACGGCAGCACGTACCGTTGTGTACGG TCCTCACCGTCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTG TCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAGGGCA GCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCGCATCCCGGAGGAGATGACCAAGA ACCAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATGCGGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGCT GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGT GGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGAGAAGAGCCTAAGCTTGTCTCCGGTGGTGGCGGATCGGAGGTGGCGG ATCCCAAGTTCAAGTTGGTGGAGTCTGGAGCCGAAGTAGTAAAGCCAGGAGCTTCAG TGAAAGTCTCTGTAAAGCAAGTGGATTACGTTTAGCCGCTTTGCCATGCATTGG GTGCGGCAAGCTCCCGTCAAGGGTGGAGTGGATGGGAGTTATTAGCTATGACGG

10

20

30

40

IgG-scFv分子 の名称	軽鎖核苷酸配列	変重鎖核苷酸配列
	GCAGTGGAAAGTCCACAGAA GCTACAGCTGCCAGGTCACG CATGAAGGGAGCACCGTGGA GAAGACAGTGGCCCTACAG AATGTTCA (配列番号 563)	GGGCAATAAGTACTACGCCGAGTCTGTTAAGGGTCGGGTCACAATGACACGGGACA CCTCAACCAGTACACTCTATATGGAAGTGTCTAGCCTGAGATCCGAGGACACCGCT GTGTATTATTGCGCTAGGGGTACGATGTAATTGACGGGTATTCTTGATTACTGGGG GCAGGGGACACTCGTAACCGTCTCCTCAGGAGGCGGAGGATCTGGTGGCGGTGGTT CTGGCGGCGGAGGCTCCGATATCCAGCTCACTCAATGCCATCATTCTCTCCGCT TCGGTAGGCGACCGGTCACGATCACATGCAGGGCGTCGAAAGCATTGGGAGGTC GTTGCATTGGTATCAGCAGAAACCGGAAAGTGCCCGAAACTTCTGATCAAATAAG CATCACAAGTTTGAGCGGTGTGCCGTGCGCTTCTCCGGTTCCGGAAGCGGAACG GAGTTCACGCTTACAATCTCCTCACTGCAGCCGAGGATTTCGCGACCTATTACTG TCACCACTCATCCAGACTCCCGTTACTTTTGGCTGTGGGACCAAGGTGGACATTAA AGCGT (配列番号 586)
iPS:386719	配列番号 563	CAGGTGCAGCTGGTGGAAATCTGGGGAGGCGGTGTCAGCCTGGGAGGTCCCTGAG ACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTTTGGCATGCACTGGGTCC GCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATTGTATGGAAGT ATTAAGTATTCTGTAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTC AAAGAACACGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGCGAGCCGAGGACACGGCTGTGT ATTACTGTGCGAGAGATCGGCTCAATTAATACTATGATAGTAGTGGTTATTATCACTAC AAATACTACGGTATGGCCGTCTGGGGCAAGGGACAACAGTTACCGTCTCTAGTGC CTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCGCTGGCACCCCTCCTCAAGAGCACCTCTG GGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCCTGTACG GTGTGTTGGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCT ACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCT TGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTG GACAAGAAAGTTGAGCCCAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCC AGCACTGAACCTCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGG ACACCCCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGC CACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGCGGTGGAGGTGCATAA TGCCAAGACAAAGCGTGTGAGGAGCAGTACGGCAGCACGTACCGTTGTGTACAGG TCCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTC TCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCA GCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGA ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATGCGCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACTACAAGACCACGCTCCCGTGCT GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGT GGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAGAAGAGCCTAAGCTTGTCTCGGGTGGTGGCGGATCGGAGGTGGCGG ATCCAAGTTCAAGTTGGTGGAGTCTGGAGCCGAAGTAGTAAAGCCAGGAGCTTCAG

【表 1 3 - 0 2 5】

IgG-scFv分子 の名称	軽鎖糖鎖配列	改変重鎖糖鎖配列
		TGAAGTCTCTTGTAAAGCAAGTGGATTACGTTTAGCCGCTTGGCATGCATTGG GTGCGGCAAGCTCCCGGTCAGGGGTTGGAGTGGATGGAGTTATTAGCTATGACGG GGGCAATAAGTACTACGCCGAGTCTGTAAAGGTCGGGTCACAATGACACGGGACA CCTCAACCAGTACACTCTATATGGAAGTGTCTAGCCTGAGATCCGAGGACACCGCT GTGTATTATTGCGCTAGGGGTTACGATGTATTGACGGGTTATCCTGATTACTGGGG GCAGGGGACACTCGTAACCGTCTCCTCAGGAGGCGGAGGATCTGGTGGCGGTGGTT CTGGCGGCGGAGGCTCCGATATCCAGCTCACTCAATCGCCATCATTCTCTCCGCT TCGGTAGGCGACCGGTCACGATCACATGCAGGGCGTCGCAAGCATTGGGAGGTC GTTGCAATTGGTATCAGCAGAAACCCGAAAGTGCCCGAAACTTCTGATCAAAATACG CATCAAAAGTTTGAGCGGTGTGCGGTGCGGCTTCTCCGTTCCGGAAGCGGAACG GAGTTACGCTTACAATCTCCTCACTGCAGCCCGAGGATTTCCGCGACCTATTACTG TCACCAGTCATCCAGACTCCCGTTTACTTTTGGCTGTGGACCAAGGTGGACATTA AGCGT (配列番号 587)
iPS:386713	配列番号 563	CAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAG ACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTTTGGCATGCACTGGGTCC GCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATTTGATGGAAGT ATTAAGTATTCTGTAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTC AAAGAACACGCTGTTTCTGCAATGAACAGCCTGCGAGCCGAGGACACGGCTGTGT ATTACTGTGCGAGAGATCGGCTCAATTACTATGAAAGTAGTGGTTATTATCACTAC AAATACTACGGTATGGCGTCTGGGGCCAAGGGACAACAGTTACCGTCTCTAGTGC CTCCACCAAGGGCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCAAGAGCACCTCTG GGGGCACAGCGCCCTGGGTGCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACG GTGTGTTGGAATCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCT ACAGTCCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTCCCTCCAGCAGCT TGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTG GACAAGAAAGTTGAGCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCC AGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGG ACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGACGTGAGC CACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAA TGCCAAGACAAAGCGTGTGAGGAGCAGTACGGCAGCAGTACCGTTGTGTACGG TCCTCACCGTCTGCACACGAGTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTC TCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCA GCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGA ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCGAGCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGT GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTACCGTGGACAAGAGCAGGT GGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC

10

20

30

40

【表 1 3 - 0 2 6】

IgG-scFv分子 の名称	軽鎖核酸配列	改変重鎖核酸配列
		TACACGCAGAAGAGCCTAAGCTTGTCTCCGGGTGGTGGCGGATCGGGAGGTGGCGG ATCCCAAGTTCAGTTGGTGGAGTCTGGAGCCGAAGTAGTAAAGCCAGGAGCTTCAG TGAAAGTCTCTTGTAAAGCAAGTGGATTACGTTTAGCCGCTTTGCCATGCATTGG GTGCGCAAGCTCCCGGTCAGGGGTTGGAGTGGATGGAGTTATTAGCTATGACGG GGGCAATAAGTACTACGCCGAGTCTGTTAAGGGTCGGTCACAATGACACGGGACA CCTCAACCAGTACACTCTATATGGAAGTGTCTAGCCTGAGATCCGAGGACACCGCT GTGTATTATTGCGCTAGGGGTACGATGTATTGACGGGTTATCTGATTACTGGGG GCAGGGGACACTCGTAACCGTCTCCTCAGGAGGCGGAGGATCTGGTGGCGGTGGTT CTGGCGGCGGAGGCTCCGATATCCAGCTCACTCAATCGCCATCATTTCTCTCCGCT TCGGTAGCGACCGGTCACGATCACATGCAGGGCGTCGAAAGCATTGGGAGGTC GTTGCATTGGTATCAGCAGAAACCGGAAAGGCCCGAAACTTCTGATCAAAATACG CATCACAAAGTTGAGCGGTGTCCGTCGCGCTTCTCCGTTCCGGAAGCGGAACG GAGTTCACGCTTACAATCTCCTCACTGCAGCCGAGGATTTCCGACCTATTACTG TCACCACTCATCCAGACTCCCGTTACTTTTGGCCCTGGGACCAAGGTGGACATTA AGCGT (配列番号:588)
iPS:386709	配列番号 563	CAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAG ACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTTTGGCATGCACTGGGTCC GCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATTGTATGGAAGT ATTAAGTATTCTGTAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTC AAAGAACACGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGCGAGCCGAGGACACGGCTGTGT ATTACTGTGCGAGAGATCGGCTCAATTACTATGATAGTAGTGGTTATTATCACTAC AAATACTACGGTATGGCCGTCTGGGGCAAGGACAACAGTTACCGTCTCTAGTGC CTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCGCTGGCACCTCTCCAAGACACCTCTG GGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAAGCGGTGACG GTGTGTGGAAGTACAGGCGCCTGACCAGCGCGTGACACCTTCCCGGCTGCCT ACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCT TGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTG GACAAGAAAGTTAGCCCAAATCTTGTGACAAAACACACATGCCACCGTGCCC AGCACCTGAAGTCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGG ACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGCGTGAGGTGCATAA TGCCAAGACAAAGCGTGTGAGGAGCAGTACGGCAGCAGTACCGTTGTGTACGG TCCTCACCGTCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTC TCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCA GCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCGCATCCCGGAGGAGATGACCAAGA ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATGCGCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCGACCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT

10

20

30

40

【表 13 - 027】

IgG-scFv分子 の名称	軽鎖核酸配列	改変重鎖核酸配列
		GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGT GGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAGAAGAGCCTAAGCTTGTCTCCGGTGGTGGCGGATCGGAGGTGGCGG ATCCCAAGTTCAGTTGGTGGAGTCTGGAGCCGAAGTAGTAAAGCCAGGAGCTTCAG TGAAAGTCTCTTGTAAGCAAGTGGATTACGTTTAGCCGCTTTGCCATGCATTGG GTGCGGCAAGCTCCCGTTCAGGGTTGGAGTGGATGGGAGTTATTAGCTATGACGG GGCAATAAGTACTACGCCAGTCTGTTAAGGTCCGGTCACAATGACACGGGACA CCTCAACCAGTACACTCTATATGGAAGTGTCTAGCCTGAGATCCGAGGACACCGCT GTGTATTATTGCGCTAGGGGTACGATGTATTGACGGTTATCTGATTACTGGGG GCAGGGGACACTCGTAACCGTCTCCTCAGGAGCGGAGGATCTGGTGGCGGTGGTT CTGGCGGCGGAGGCTCCGATATCCAGCTCACTCAATCGCCATCATTTCTCTCCGCT TCGGTAGCGACCGGTACGATCACATGCAGGGCGTGGAAAGCATTGGGAGGTC GTTGCATTGGTATCAGCAGAAACCGGAAAGGCCCGAAACTTCTGATCAAATACG CATCACAAGTTTGAGCGGTGTGCCGTGCGCTTCTCCGGTTCCGGAAGCGGAAAG GAGTTCACGCTTACAATCTCCTCACTGCAGCCGAGGATTTCCGACCTATTACTG TCACCAGTCATCCAGACTCCCGTTACTTTTGGCCCTGGGACCAAGGTGGACATTA AGCGT (配列番号 589)
iPS:386727	配列番号 563	CAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCTGGGAGGTCCCTGAG ACTCTCCTGTGCAGCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTTTGGCATGCACTGGGTCC GCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATTTGATGGAAGT ATTAAGTATTCTGTAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTC AAAGAACACGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGCGAGCCGAGGACACGGCTGTGT ATTACTGTGCGAGAGATCGGCTCAATTACTATGATAGTAGTGGTTATTATCACTAC AAATACTACGGTATGGCCGTCTGGGGCAAGGGACAACAGTTACCGTCTCTAGTGC CTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCTGCGACCTCTCCAAAGAGCACTCTG GGGGACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACG GTGTGTTGGAATCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCT ACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCT TGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTG GACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACATGCCCCACCGTGCCC AGCACCTGAATCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGG ACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAGCTGAGC CACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGGTGGAGGTGCATAA TGCCAAGACAAAGCGTGTGAGGAGCAGTACGGCAGCAGTACCGTTGTGTACGG TCCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTG TCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCA GCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGA

10

20

30

40

【表 1 3 - 0 2 8】

IgG-scFv分子 の名称	軽鎖抗原配列	改変重鎖抗原配列
		<p>ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCGGAGAACAACATAAGACCAGCCTCCCGTGCT GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGACAAGAGCAGGT GGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAGAAGAGCCTAAGCTTGTCTCCGGTGGTGGCGGATCGGGAGGTGGCGG ATCCGATATCCAGCTCACTCAATCGCCATCATTTCTCTCCGCTTCGGTAGGCGACC GGGTACGATCACATGCAGGGCGTCGAAAGCATTGGGAGGTGCTTGCATTGGTAT CAGCAGAAACCCGAAAGGCCCGAAACTTCTGATCAAATACGCATCACAAGTTT GAGCGGTGTCCGTGCGCTTCTCCGTTCCGGAAGCGGAACCGAGTTCACGCTTA CAATCTCCTCACTGCAGCCGAGGATTCGGGACCTATTACTGTCAACAGTCATCC AGACTCCCGTTACTTTTGGCCCTGGGACCAAGGTGGACATTAAGCGTGGAGGCGG AGGATCTGGTGGCGGTGGTTCTGGCGCGGAGGCTCCCAAGTTCAGTTGGTGGAGT CTGGAGCCGAAGTAGTAAAGCCAGGAGCTTCAGTGAAAGTCTCTTGTAAGCAAGT GGATTCACGTTAGCCGCTTTGCCATGCATTGGGTGGCGCAAGCTCCCGTCAAGG GTTGGAGTGGATGGAGTTATTAGCTATGACGGGGCAATAAGTACTACGCCAGT CTGTTAAGGGTCGGTCAATGACACGGGACACCTCAACCAGTACACTCTATATG GAACTGTCTAGCCTGAGATCCGAGGACACCGCTGTGTATTATTGGCTAGGGGTA CGATGTATTGACGGTTATCCTGATTACTGGGGCAGGGGACACTCGTAACCGTGT CTTCA (配列番号 590)</p>
iPS:386721	<p>CAGTCTGTGTTGACGAGCC GCCCTCAGTGTCTGCGGCC CAGGACAGAAGGTCACCATC TCCTGCTCTGAAGCAGCTC CAACATTGGGAATAATTATG TATCCTGGTACCAGCAGCTC CCAGGAACAGCCCCAACT CCTCATTTATGACAATAATA AGCGACCTCAGGATTCTCT GACCGATTCTCTGGCTCAA GTCTGGCAGCTCAGCCACC TGGCCATCACGGACTCCAG ACTGGGACGAGGCGATTA TTACTGCGAACATGGGATA GCCGCTGAGTGCTGTGGTT TTCGGCGGAGGACCAAGCT GACCGTCTAGGTCAGCCA AGGCCAACCCACTGTCACT</p>	<p>CAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAG ACTCTCCTGTGCAGCCTCTGATTACCTTCAGTAGCTTTGGCATGCACTGGGTCC GCCAGGCTCCAGGCAAGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATTTGATGGAAGT ATTAAGTATTCTGTAGACTCCGTGAAGGGCGATTACCATCTCCAGAGACAATTC AAAGAACACGCTGTTTCTGCAATGAACAGCCTGCGAGCCGAGGACACGGCTGTGT ATTACTGTGCGAGAGATCGGCTCAATTACTATGATAGTAGTGGTTATTATCACTAC AAATACTACGGTATGGCGTCTGGGGCAAGGGACAACAGTTACCGTCTCTAGTGC CTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCTGGCACCTCTCCAAGAGCACCTCTG GGGGCACAGCGGCCCTGGGTGCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCCTGACG GTGTCGTGGAACCTAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCT ACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTCCCTCCAGCAGCT TGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTG GACAAGAAAGTTGAGCCCAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCC AGCACCCTGAACCTCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGG ACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAOGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAA TGCCAAGACAAAGCGGTGTGAGGAGCAGTACGGCAGCAGTACCGTTGTGTACGG TOCTCACCGTCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTC</p>

10

20

30

40

IgG-scFv分子 の名称	軽鎖核酸塩基配列	変重鎖核酸塩基配列
	CTGTTCCCGCCCTCCTCTGA GGAGCTCCAAGCCAACAAGG CCACACTAGTGTGTCTGATC AGTGACTTCTACCCGGGAGC TGTGACAGTGGCCTGGAAGG CAGATGGCAGCCCCGTCAAG GCGGGAGTGGAGACCACCAA ACCTCCAACAGAGCAACA ACAAGTACGCGGCAGCAGC TACCTGAGCCTGACGCCGA GCAGTGGAAGTCCCACAGAA GCTACAGCTGCCAGGTCAG CATGAAGGGAGCACCGTGGA GAAGACAGTGGCCCTACAG AATGTTCA (配列番号 564)	TCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGGCCAAAGGGCA GCCCCGAGAACACACAGGTGTACACCCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGA ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATGCGCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGT GGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACAC TACACGCAGAAGAGCCTAAGCTTGCTCTCCGGTGGTGGCGGATCGGGAGGTGGCGG ATCCCAAGTTCAGTTGGTGGAGTCTGGAGCCGAAGTAGTAAAGCCAGGAGCTTCAG TGAAAGTCTCTTGTAAGCAAGTGGATTACGTTTAGCCGCTTTGCCATGCATTGG GTGCGGCAAGCTCCCGGTGAGGGGTTGGAGTGGATGGGAGTTATTAGCTATGACGG GGGCAATAAGTACTACGCCGAGTCTGTTAAGGGTCGGGTCAATGACACGGGACA CCTCAACCAGTACACTCTATATGGAAGTGTCTAGCCTGAGATCCGAGGACACCGCT GTGTATTATTGCGCTAGGGGTACGATGTATTGACGGGTATCTTGATTACTGGGG GCAGGGGACACTCGTAACCGTCTCCTCAGGAGCGGAGGATCTGGTGGCGGTGGTT CTGGCGCGGAGGCTCCGATATCCAGCTCACTCAATCGCCATCATTTCTCTCCGCT TOGGTAGCGACCGGTCAGATCACATGCAGGGCGTCGAAAGCATTGGGAGGTC GTTGCATTGGTATCAGCAGAAACCCGAAAGTGCCCGAACTTCTGATCAAATACG CATCACAAGTTTGAGCGGTGTGCGGTGCGCTTCTCCGGTTCGGAAGCGGAAAG GAGTTACGCTTACAATCTCCTCACTGCAGCCGAGGATTTGCGACCTATTACTG TCACCAGTCATCCAGACTCCCGTTACTTTTGGCTGTGGGACCAAGGTGGACATTA AGCGT (配列番号 591)
iPS:386711	配列番号 564	CAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGGGGAGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAG ACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTTTGGCATGCACTGGGTCC GCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGTGGCAGTTATATCATTTGATGGAAGT ATTAAGTATTCTGTAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTC AAAGAACACGCTGTTTCTGCAATGAACAGCCTGCGAGCCGAGGACACGGCTGTGT ATTACTGTGCGAGAGATCGGCTCAATTACTATGATAGTAGTGGTTATTATCACTAC AAATACTACGGTATGGCGGTCTGGGGCCAAGGACAACAGTTACCGTCTCTAGTGC CTCCACCAAGGGCCCATCGTCTTCCCCCTGGCACCTCTCTCAAGAGCACCTCTG GGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAAGCCGGTGACG GTGTGTTGGAATCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCT ACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCT TGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTG GACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCC AGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGG ACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CACGAAGACCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGGTGGAGGTGCATAA

IgG-scFv分子 の名称	軽鎖変異配列	改変重鎖変異配列
		TGCCAAGACAAAGCCGTGTGAGGAGCAGTACGGCAGCACGTACCGTTGTGTACAGG TCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTC TCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCA GCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGAACAAAG ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATGCGCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGT GGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAGAAGAGCCTAAGCTTGTCTCCGGTGGTGGCGGATCGGAGGTGGCGG ATCCAAGTTCAGTTGGTGGAGTCTGGAGCCGAAGTAGTAAAGCCAGGAGCTTCAG TGAAGTCTCTTGTAAAGCAAGTGGATTACGTTTAGCCGCTTTGCCATGCATTGG GTGCGGCAAGCTCCCGGTCAGGGGTGGAGTGGATGGAGTTATTAGCTATGACGG GGGCAATAAGTACTACGCCGAGTCTGTAAAGGTGGGTCAATGACACGGGACA CCTCAACCAGTACACTCTATATGGAAGTGTCTAGCCTGAGATCCGAGGACACCGCT GTGTATTATTGCGCTAGGGGTACGATGTATTGACGGGTATCCTGATTACTGGGG GCAGGGGACACTCGTAACCGTCTCCTCAGGAGGCGGAGGATCTGGTGGCGGTGGTT CTGGCGGCGGAGGCTCCGATATCCAGCTCACTCAATCGCCATCATTTCTCTCCGCT TCGGTAGGCGACCGGGTCACGATCACATGCAGGGCGTGGCAAAGCATTGGGAGGTC GTTGCAATTGGTATCAGCAGAAACCCGAAAGGCCCGAAACTTCTGATCAAAATACG CATCACAAGTTTGAGCGGTGTCCGTGCGCTTCTCCGGTTCCGGAAGCGGAACG GAGTTACGCTTACAATCTCCTCACTGCAGCCGAGGATTTGCGGACCTATTACTG TCACCAGTCATCCAGACTCCCGTTACTTTTGGCCCTGGGACCAAGGTGGACATTA AGCGT (配列番号 592)
iPS:386733	配列番号 564	CAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAG ACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTTTGGCATGCACTGGGTCC GCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATTTGATGGAAGT ATTAAGTATTCTGTAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTC AAAGAACACGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGCCAGCCGAGGACACGGCTGTGT ATTACTGTGCGAGAGATCGGCTCAATTACTATGAAAGTAGTGGTTATTATCACTAC AAATACTACGGTATGGCCGTCTGGGGCAAGGGACAACAGTTACCGTCTCTAGTGC CTCCACCAAGGGCCCATGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTG GGGGCACAGCGGCCCTGGGTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACG GTGTGCTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCT ACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCT TGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTG GACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCC AGCACTGAACCTCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGG

IgG-scFv分子 の名称	軽鎖抗原配列	改变重鎖抗原配列
		ACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGAGGTGCATAA TGCCAAGACAAAGCCGTGTGAGGAGCAGTACGGCAGCAGTACCGTTGTGTACGG TCCTCACCCTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTC TCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCA GCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGA ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACATAAGACCACGCCCTCCCGTGCT GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGT GGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAGAAGAGCCTAAGCTTGCTCCGGTGGTGGCGGATCGGGAGGTGGCGG ATCCGATATCCAGCTCACTCAATGCCATCATTTCTCTCCGCTTCGGTAGGCGACC GGGTCACGATCACATGCAGGGCGTCGAAAGCATTGGGAGGTGGTTGCATTGGTAT CAGCAGAAACCCGAAAGGCCCGAAACTTCTGATCAAATACGCATCACAAAGTTT GAGCGGTGTGCCGTGCGGCTTCTCCGGTTCGGGAAGCGGAACGGAGTTACGCTTA CAATCTCCTCACTGCAGCCGAGGATTTCCGACCTATTACTGTACCAGTCATCC AGACTCCCGTTTACTTTTGGCCCTGGGACCAAGGTGGACATTAAGCGTGGAGGGG AGGATCTGGTGGCGGTGGTTCTGGCGGCGGAGGCTCCCAAGTTCAGTTGGTGGAGT CTGGAGCCGAAGTAGTAAAGCCAGGAGCTTCAGTGAAAGTCTCTTGTAAGCAAGT GGATTACGTTTAGCCGCTTTGCCATGCATTGGGTGGCGCAAGCTCCCGTCAGGG GTTGGAGTGGATGGGAGTTATTAGCTATGACGGGGGCAATAAGTACTACGCCGAGT CTGTTAAGGTCGGGTACAATGACACGGGACACCTCAACCAGTACACTCTATATG GAACTGTCTAGCCTGAGATCCGAGGACACCGCTGTGTATTATTGCGCTAGGGGGTA CGATGTATTGACGGGTTATCCTGATTACTGGGGGCAGGGGACACTCGTAACCGTGT CTTCA (配列番号 593)
iPS:386729	配列番号 564	CAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGGGGAGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAG ACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTTTGGCATGCACTGGGTCC GCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATTTGATGGAAGT ATTAAGTATTCTGTAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTC AAAGAACACGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTCGAGCCGAGGACACGGCTGTGT ATTACTGTGCGAGAGATCGGCTCAATTACTATGATAGTAGTGGTTATTATCACTAC AAATACTACGGTATGGCGTCTGGGGCAAGGGACAACAGTTACCGTCTCTAGTGC CTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTG GGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCAGGTGACG GTGTGTTGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCT ACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCT TGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTG

20

30

40

【表 1 3 - 0 3 2】

IgG-scFv分子 の名称	軽鎖核酸配列	改変重鎖核酸配列
		<p>GACAAGAAAGTTGAGCCCAATCTTGTGACAAAACACACATGCCACCGTGCCC AGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGG ACACCCATCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGACGTGAGC CACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAA TGCCAAGACAAAGCCGTGTGAGGAGCAGTACGGCAGCAGTACCGTTGTGTACGG TCCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTC TCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCA GCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGA ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGT GGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAGAAGAGCCTAAGCTTGTCTCCGGTGGTGGCGATCCGGAGGTGGCGG ATCCGATATCCAGCTCACTCAATCGCCATCATTTCTCTCCGCTTCGGTAGCGGACC GGGTCACGATCACATGCAGGGCGTCGAAAGCATTGGGAGGTGCTTGCATTGGTAT CAGCAGAAACCGGAAAGGCCCCGAACTTCTGATCAAATACGCATCACAAGTTT GAGCGGTGTGCGCTCGCGCTTCTCCGGTTCGGAAGCGGAACGGAGTTCACGCTTA CAATCTCTCACTGCAGCCGAGGATTTGCGGACCTATTACTGTACCAGTCATCC AGACTCCCGTTTACTTTTGGCCCTGGGACCAAGGTGGACATTAAGCGTGGAGGGG AGGATCTGGTGGCGGTGGTTCTGGCGGCGAGGCTCCCAAGTTCAGTTGGTGGAGT CTGGAGCCGAAGTAGTAAAGCCAGGAGCTTCACTGAAAGTCTCTTGTAAAGCAAGT GGATTACGTTTAGCCGCTTTGCCATGCATTGGGTGGGCAAGCTCCCGGTACAGG GTTGGAGTGGATGGGAGTTATTAGCTATGACGGGGCAATAAGTACTACGCCGAGT CTGTTAAGGGTGGGTACAATGACACGGGACACCTCAACCACTACACTCTATATG GAACTGTCTAGCCTGAGATCCGAGGACACCGCTGTGTATTATTGGCTAGGGGGTA CGATGTATTGACGGGTTATCCTGATTACTGGGGGACGGGACACTCGTAACCGTGT CTTCA (配列番号 594)</p>

10

20

30

【 0 1 6 6 】

I g G - F a b フォーマットにおける、本発明の例示的な二重特異性抗原結合タンパク質の 3 つの構成要素（例えば、軽鎖、改変重鎖及びカルボキシル末端 F a b ドメインの残り半分を含む第 2 のポリペプチド）をコードする核酸配列を表 1 4 に列挙する。このような実施形態において、I g G - F a b 分子の軽鎖をコードする単離核酸は、表 1 4 に列挙する軽鎖ヌクレオチド配列のいずれかと少なくとも 8 0 % 同一、少なくとも 9 0 % 同一、少なくとも 9 5 % 同一、または少なくとも 9 8 % 同一であるヌクレオチド配列を含み得る。例えば、いくつかの実施形態において、I g G - F a b 分子の軽鎖をコードする単離核酸は、配列番 2 2 5、2 8 7、5 9 5 及び 5 9 6 から選択される配列を含む。関連する実施形態において、I g G - F a b 分子の改変重鎖をコードする単離核酸は、表 1 4 に列挙する改変重鎖ヌクレオチド配列のいずれかと少なくとも 8 0 % 同一、少なくとも 9 0 % 同一、少なくとも 9 5 % 同一、または少なくとも 9 8 % 同一であるヌクレオチド配列を含み得る。ある特定の実施形態において、I g G - F a b 分子の改変重鎖をコードする単離核酸は、配列番号 5 9 7 ~ 6 2 0 から選択される配列を含む。これらの実施形態及び他の実施形態において、カルボキシル末端 F a b ドメインの残り半分（例えば、F d 断片または第 2 の軽鎖）を含む、I g G - F a b 分子の第 2 のポリペプチドをコードする単離核酸は

40

50

、表 1 4 に列挙する第 2 のポリペプチドヌクレオチド配列のいずれかと少なくとも 8 0 % 同一、少なくとも 9 0 % 同一、少なくとも 9 5 % 同一、または少なくとも 9 8 % 同一であるヌクレオチド配列を含み得る。いくつかの実施形態において、I g G - F a b 分子の第 2 のポリペプチドをコードする単離核酸は、配列番号 6 2 1 ~ 6 3 2 から選択される配列を含む。

【表 1 4 - 0 0 1】

表 1 4. I g G - F a b フォーマットにおける例示的な二重特異性抗原結合タンパク質の核酸配列

IgG-Fab分子 の名称	軽鎖核酸配列	改変重鎖核酸配列	第2のポリペプチド 核酸配列
抗PAC1受容体I g G×抗CGRP受容体F a b			
iPS:392513	GATATCCAGCTCACT CAATCGCCATCATTT CTCTCCGCTTCGGTA GGCGACCGGGTCACG ATCACATGACGGGCG TCGCAAAGCATTGGG AGGTCGTTGCATTGG TATCAGCAGAAACCC GGAAAGGCCCGAAA CTTCTGATCAAATAC GCATCAGAAAGCTTG AGCGGTGTGCGTCG CGCTTCTCCGGTTCC GGAAGCGGAACGGAA TTCACGCTTACAATC TCCTCACTGCAGCCC GAGGATTTGCGGACC TATTACTGTACACAG TCATCCAGACTCCCG TTTACTTTTGGCCCT GGGACCAAGGTGGAC ATTAAGCGTACGGTG GCTGCACCATCTGTC TTCATCTTCCCGCA TCTGATGAGCAGTTG AAATCTGGAAGTCC TCTGTGTGTGCCTG CTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAA GTACAGTGAAGGTG GATAACGCCCTCCAA TCGGGTAAGTCCAG GAGAGTGTACAGAG	CAAGTTCAGTTGGTGGAGTCTGGAGCCGAAGTAGTAAAGCCA GGAGCTTCAGTGAAAGTCTCTTGTAAGCAAGTGATTACAG TTTAGCCGCTTTGCCATGCATTGGGTGCGGCAAGCTCCCGGT CAGGGGTGGAGTGGATGGAGTTATTAGCTATGACGGGGC AATAAGTACTACGCCAGTCTGTTAAGGGTCGGGTACAATG ACACGGGACACCTCAACCAGTACACTCTATATGGAAGTGTCT AGCCTGAGATCCGAGGACCCGCTGTGTATTATTGCGCTAGG GGGTACGATGTATTGACGGTTATCTGATTACTGGGGCAG GGGACACTCGTAACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGCCCA TCGGTCTTCCCGCTGGCACCTCTCCAGAGCACCTCTGGG GGCACAGCGGCCCTGGGTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC GAACCGGTGACGGTGTGTTGGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGACACCTTCCCGGTGTCTACAGTCTCAGGACTC TACTCCCTCAAAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTG GGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGC AACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAATCTTGTGAC AAAACCTACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAAGTCCCTG GGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGAC ACCCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTG GTGGAAGTGGAGCCAGAACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGG TACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCG TGTGAGGAGCAGTACGGCAGCACGTACCGTTGTGTCAGCGTC CTCACCGTCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAG GTGTACACCGTCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAAG CAGGTGAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGC GACATGCGCGTGGAGTGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAAC AACTACAAGACACGCTCCCGTGTGGACTCCGACCGGCTCC TTCTTCTCTATAGCAAGCTACCGTGGACAAGAGCAGGTGG CAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT CTGCACAACCACTACACGAGAAGAGCCTAAGCTTGTCTCCG GGTGGTGGCGGATCGGGAGGTGGCGGATCCAGTCTGTGTTG	CAGGTGCAGCTGGTGGGA ATCTGGGGGAGCGGTGG TCCAGCCTGGGAGGTCC CTGAGACTCTCCTGTGC AGCCTCTGGATTCACT TCAGTAGCTTTGGCATG CACTGGTCCGCCAGGC TCCAGGCAAGGGGCTGG AGTGGGTGGCAGTTATA TCATTTGATGGAAGTAT TAAGTATTCTGTAGACT CCGTGAAGGCGGATTTC ACCATCTCCAGAGACAA TTCAAAGAACAGCTGT TTCTGCAATGAACAGC CTGCGAGCCGAGGACAC GGCTGTGTATTACTGTG CGAGAGATCGGCTCAAT TACTATGATAGTAGTGG TTATTATCACTACAAAT ACTACGGTATGGCGGTC TGGGGCCAAGGAACAAC AGTTACCGTCTCTAGTG GTCAGCCCAAGGCCAAC CCCACTGTCACTCTGTT CCCGCCCTCTCTGAGG AGCTCCAAGCCAACAAG GCCACACTAGTGTGTCT GATCAGTGACTTCTACC CGGGAGCTGTGACAGTG GCCTGGAAGGCAGATGG CAGCCCCGTCAAGGCGG GAGTGGAGACCACCAAA

10

20

30

40

【表 14 - 002】

IgG-Fab分子 の名称	軽鎖核酸配列	改変重鎖核酸配列	第2のポリペプチ ド核酸配列
	CAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTC GAGAGCACCTGACG CTGAGCAAAGCAGAC TACGAGAAACACAAA GTCTACGCCTGCGAA GTCACCATCAGGGC CTGAGCTCGCCCGTC ACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT (配列番号 225)	ACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCCCCAGGACAGAAAGGTC ACCATCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATAAT TATGTATCCTGGTACCAGCAGCTCCAGGAACAGCCCCAAA CTCCTCATTTATGACAATAATAAGCGACCTCAGGGATTCTCT GACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAOGTCAACCACCTG GGCATCACCGACTCCAGACTGGGGAAGAGGCGGATTATTAC TGCGGAACATGGGATAGCCGCTGAGTGTGTGGTTTTGGC GGAGGGACCAAGCTGACCGTCTAGCTAGTACAAAGGGCCCC TCCGTCTTTCCACTCGCACCCAGTTCAAAGTCCACTTCTGGA GGCACTGCGGCCCTGGGCTGTTGGTGAAAGACTACTTCCCA GAGCCAGTGACAGTCTCTTGGAAATAGCGGAGCACTGACCAGC GGTGTGCATACTTTCCAGCTGTGTGCAGAGCAGCGGCTC TACTCACTGAAGAGTGTGTACCGTTCCCTCTTCCAGCCTC GGCACTCAAACCTACATCTGCAACGTGAATCATAAGCCATCT AACACCAAGGTAGACAAGAAAGTC (配列番号 597)	CCCTCCAAACAGAGCAA CAACAAGTACGGGCGG AAAGCTACCTGAGCCTG ACGCCCCAGCAGTGGA GTCCACAGAAGCTACA GCTGCCAGGTACGCAT GAAGGGAGCACCGTGA GAAGACAGTGGCCCTA CAGATGTTCA (配列 番号 621)
iPS:392514	配列番号 225	CAAGTTCAGTTGGTGGAGTCTGGAGCCGAAGTAGTAAAGCCA GGAGCTTCAGTGAAAGTCTCTTGTAAAGCAAGTGGATTACG TTTAGCCGCTTTGCCATGCATTGGGTGCGGAAGCTCCCGGT CAGGGGTTGGAGTGGATGGGAGTTATTAGCTATGACGGGGG AATAAGTACTACGCCGAGTCTGTTAAGGGTGGGTACAATG ACACGGGACACCTCAACCAGTACACTCTATATGGAAGTGTCT AGCCTGAGATCCGAGGACACCGCTGTGTATTATTGCGCTAGG GGGTACGATGTATTGACGGGTATCTCTGATTACTGGGGCAG GGGACACTCGTAACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGCCCA TOGGTCTTCCCCCTGGCACCTCTCCAAGAGCACCTCTGGG GGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCC GAACCGGTGACGGTGTGTGGAAGTCAAGGCGCTGACCAGC GGCGTGACACCTTCCCGCTGTCTACAGTCTCAGGACTC TACTCCCTCAAAAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTG GGACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGC AACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGAC AAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACCTCTG GGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGAC ACCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCACGAAGCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGG TACGTGGACGGGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCG TGTGAGGAGCAGTACGGCAGCAGTACCGTTGTGTACGGTC	CAGGTGCAGCTGGTGA ATCTGGGGGAGCGTGG TCCAGCTGGGAGGTCC CTGAGACTCTCCTGTGC AGCCTCTGGATTACCT TCAGTAGCTTTGGCATG CACTGGGTCCGCGAGGC TCCAGCAAGGGGCTGG AGTGGGTGGCAGTTATA TCATTTGATGGAAGTAT TAAGTATTCTGTAGACT COGTGAAGGGCCGATT ACCATCTCCAGAGACAA TTCAAAGAACAGCTGT TTCTGCAAATGAACAGC CTCGAGCCGAGGACAC GGCTGTGTATTACTGTG CGAGAGATCGGCTCAAT TACTATGATAGTAGTG TTATTATCACTACAAAT ACTACGGTATGGCGTC TGGGCCAAGGAACAAC

10

20

30

40

【表 14 - 003】

IgG-Fab分子 の名称	軽鎖核糖配列	改変重鎖核糖配列	第2のポリペプチ ド核糖配列
		CTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCGAGAACACAG GTGTACACCTGCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAAC CAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGC GACATGCGCTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAAC AACTACAAGACCAGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCTCTATAGCAAGCTACCGTGGACAAGAGCAGGTGG CAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT CTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTAAGCTTGTCTCCG GGTGGTGGCGATCGGGAGGTGGCGGATCCAGTCTGTGTTG ACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGGCGCCCGAGACAGAAGGTC ACCATCTCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATAAT TATGTATCCTGGTACCAGAAGCTCCAGGAACAGCCCCAAA CTCCTCATTTATGACAATAATAAGCGACCCCTCAGGGATTCT GACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAGTCAACCACCCCTG GGCATCACCGACTCCAGACTGGGGACGAGGCGGATTATTAC TGCGGAACATGGGATAGCCGCTGAGTGTGTGTTTTCGGC GGAGGGACCAAGCTGACCGTCTAGCTAGTACAAAGGGCCCC TCCGTCTTTCCACTCGCACCCAGTTCAAAGTCCACTTCTGGA GGCAGTGGCGCTTGGGCTGTTTGGTGAAGACTACTTCCCA GAGCCAGTGACAGTCTCTTGAATAGCGGAGCACTGACCAGC GGTGTGCATACCTTTCCAGCTGTGCTGCAGAGCAGCGGCTC TACTCACTGAAGAGTGTGCTACCGTTCCCTCTTCCAGCCTC GGCAGTCAAACCTTACATCTGCAACGTGAATCATAAGCCATCT AACACCAAGGTAGACAAGAAAGTC (配列番号 598)	AGTTACCGTCTCTAGTG GTCAGCCCAAGGCCAAC CCCACTGTCACTCTGTT CCGGCTCTCTGAGG AGCTCCAAGCCAACAAG GCCACACTAGTGTGTCT GATCAGTGACTTCTACC CGGAGCTGTGACAGTG GCCTGGAAGGCAGATGG CAGCCCCGTCAGGGCG GAGTGGAGACCAACAAA CCCTCCAAACAGAGCAA CAACAAGTACGGGCGG AAAGTACCTGAGCCTG ACGCCGAGCAGTGGAA GTCCACAGAAGCTACA GCTGCCAGGTCAACGAT GAAGGGAGCACCGTGA GAAGACAGTGGCCCTA CAGATGTTCA (配列 番号 622)
iPS:392475	配列番号 225	CAAGTTCAGTTGGTGGAGTCTGGAGCCGAAGTAGTAAAGCCA GGAGCTTCAGTGAAAGTCTCTGTAAAGCAAGTGGATTACG TTTAGCCGCTTTGCCATGCATTGGGTGCGGCAAGCTCCCGT CAGGGGTTGGAGTGGATGGGAGTTATTAGCTATGACGGGGC AATAAGTACTACGCCGAGTCTGTTAAGGGTCGGGTACAATG ACACGGGACACCTCAACCAGTACACTCTATATGGAAGTGTCT AGCCTGAGATCCGAGGACACCGCTGTGTATTATTGCGCTAGG GGTACGATGTATTGACGGGTATCCTGATTACTGGGGCAG GGGACACTCGTAACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGCCCA TCGGTCTTCCCTGCGACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGG GGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCC	CAGGTGCAGCTGGTGA ATCTGGGGGAGGCGTGG TCCAGCCTGGGAGGTCC CTGAGACTCTCTGTGC AGCCTCTGGATTACCT TCAGTAGCTTTGGCATG CACTGGGTCCGCCAGGC TCCAGGCAAGGGGCTGG AGTGGGTGGCAGTTATA TCATTTGATGGAAGTAT TAAGTATTCTGTAGACT

10

20

30

40

【表 14 - 004】

IgG-Fab分子 の名称	軽鎖核糖配列	改変重鎖核糖配列	第2のポリペプチ ド核糖配列
		GAACCGGTGACGGTGTGCTGGAACCTAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTC TACTCCCTCAAAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTG GGCACCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGC AACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAATCTTGTGAC AAAACCTCACATGCCCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTG GGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAAACCAAGGAC ACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGG TACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCG TGTGAGGAGCAGTACGGCAGCACGTACCGTTGTGTCAGCGTC CTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAG GTGTACACCCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAAC CAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGC GACATCGCGGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAAC AACTACAAGACCAGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGG CAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT CTGCACAACCACTACACGAGAAGAGCCTAAGCTTGTCTCCG GGTGGTGGCGGATCGGGAGGTGGCGGATCCAGTCTGTGTTG ACGCAGCGCCCTCAGTGTCTGCGGCCAGGACAGAAGGTC ACCATCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATAAT TATGTATCCTGGTACCAGCAGCTCCAGGAACAGCCCCAAA CTCCTCATTTATGACAATAATAAGCGACCCCTCAGGGATTCT GACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAGTCAACCACCCCTG GGCATCACCGACTCCAGACTGGGGAAGAGGCGGATTATTAC TGCGGAACATGGGATAGCCGCTGAGTGTGTGTTTTCGGC GGAGGGACCAAGCTGACCGTCTAGCTAGTACAAAGGGCCCC TCCGTCTTTCCACTCGACCCAGTTCAAAGTCCACTTCTGGA GGCACTGGGGCTTGGGCTGTTTGGTGAAAGACTACTTCCA GAGCCAGTGACAGTCTCTTGAATAGCGGAGCACTGACCAGC GGTGTGCATACCTTCCAGCTGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTC TACTCACTGAAGAGTGTGCTACCGTTCCCTCTTCCAGCCTC GGCACTCAAACCTTACATCTGCAACGTGAATCATAAGCCATCT AACACCAAGGTAGACAAGAAAGTC (配列番号 599)	CCGTGAAGGGCCGATTTC ACCATCTCCAGAGACAA TTCAAAGAACACGCTGT TTCTGCAAAATGAACAGC CTGCGAGCCGAGGACAC GGCTGTGTATTACTGTG CGAGAGATCGGCTCAAT TACTATGAAAGTAGTGG TTATATCACTACAAAT ACTACCGTATGGCGTC TGGGGCCAAGGAACAAC AGTTACCGTCTCTAGTG GTCAGCCCAAGGCCAAC CCCACTGTCACTCTGTT CCCGCCCTCCTCTGAGG AGCTCCAAGCCAACAAG GCCACACTAGTGTGTCT GATCAGTGACTTCTACC CGGAGCTGTGACAGTG GCCTGGAAGGCAGATGG CAGCCCCGTCAAGGCGG GAGTGGAGACCACAAA CCCTCCAACAGAGCAA CAACAAGTACGCGGCCG AAAGTACCTGAGCCTG ACGCGGAGCAGTGGA GTCCACAGAAGCTACA GCTGCCAGGTCAAGCAT GAAGGAGCAGCGTGA GAAGACAGTGGCCCTA CAGAAATGTCA (配列 番号 623)
			10
			20
			30
			40

【表 14 - 005】

IgG-Fab分子 の名称	軽鎖核糖配列	改変重鎖核糖配列	第2のポリペプチ ド核糖配列
iPS:392519	配列番号 225	CAAGTTCAGTTGGTGGAGTCTGGAGCCGAAGTAGTAAAGCCA GGAGCTTCAGTGAAAGTCTCTGTAAAGCAAGTGATTCAAG TTTAGCCGCTTTGCCATGCATTGGGTGGGCAAGCTCCCGGT CAGGGGTTGGAGTGGATGGGAGTTATTAGCTATGACGGGGGC AATAAGTACTACGCCGAGTCTGTAAAGGTGGGTCACAATG ACACGGGACACCTCAACCAGTACACTCTATATGGAAGTGTCT AGCCTGAGATCCGAGGACACCGCTGTGTATTATTGCGTAGG GGGTACGATGTATTGACGGGTTATCCTGATTACTGGGGGAG GGGACACTCGTAACCGTCTCTAGTGCTCCACCAAGGGCCCA TCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGG GGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCC GAACCGGTGACGGTGTGTGGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGC GCGGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTC TACTCCCTCAAAAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTG GGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGC AACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGAC AAAACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTG GGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGAC ACCCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGG TACGTGGAACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCG TGTGAGGAGCAGTACGGCAGCAGTACCGTTGTGTACGGTCT CTCACCGTCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAG AAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAG GTGTACACCTGCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAAC CAGGTCAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGC GACATCGCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAAC AACTACAAGACCACGCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGG CAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT CTGCACAACCACTACACGAGAAGAGCTAAGCTTGTCTCCG GGTGGTGGCGGATCGGGAGGTGGCGGATCCAGTCTGTGTTG ACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCCAGGACAGAAGGTC ACCATCTCTGTCTTGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATAAT TATGTATCCTGGTACCAGAAGCTCCAGGAACAGCCCCAAA CTCTCATTTATGACAATAATAAGCGACCTCAGGGATTCTCT	CAGGTGCAGCTGGTGGGA ATCTGGGGGAGGCGTGG TCCAGCCTGGGAGGTCC CTGAGACTCTCTGTGC AGCCTCTGGATTACCT TCAGTAGCTTTGGCATG CACTGGGTCCGCGAGGC TCCAGGCAAGGGGCTGG AGTGGGTGGCAGTTATA TCATTTGATGGAAGTAT TAAGTATTCTGTAGACT CCGTGAAGGGCCGATTTC ACCATCTCCAGAGACAA TTCAAAGAACCGCTGT TTCTGCAATGAACAGC CTGCGAGCCGAGGACAC GGCTGTGTATTACTGTG CGAGAGATCGGCTCAAT TACTATGAAAGTAGTGG TTATTATCACTACAAAT ACTACGGTATGGCCGTC TGGGGCAAGGAACAAC AGTTACCGTCTCTAGTG GTCAGCCCAAGGCCAAC CCCACTGTCACTCTGTT CCGCCCTCTCTGAGG AGCTCCAAGCCAACAAG GCCCACTAGTGTGTCT GATCAGTGACTTCTACC CGGAGCTGTGACAGTG GCCTGGAAGGCAGATGG CAGCCCCGTCAGGCGG GAGTGGAGACCACAAA CCCTCCAACAGAGCAA CAACAAGTACGCGGCCG AAAGCTACCTGAGCCTG ACGCCCGAGCAGTGGAA
			10
			20
			30
			40

【表 1 4 - 0 0 6】

IgG-Fab分子 の名称	軽鎖核糖配列	改変重鎖核糖配列	第2のポリペプチ ド核糖配列
		GACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACGTCAACCAACCTG GGCATCACGGACTCCAGACTGGGGACGAGGCGATTATTAC TGCGGAACATGGGATAGCCGCTGAGTGTGTGGTTTTCGGC GGAGGGACCAAGCTGACCGTCTAGCTAGTACAAAGGGCCCC TCCGTCTTTCCACTCGCACCCAGTTCAAAGTCCACTTCTGGA GGCACTGCGGCTTGGGCTGTTTGGTGAAAGACTACTTCCCA GAGCCAGTGACAGTCTCTTGAATAGCGGAGCACTGACCAGC GGTGTGCATACTTTCCAGCTGTGCTGCAGAGCAGCGGCTC TACTCACTGAAGAGTGTGCTCACCGTTCCCTCTTCCAGCCTC GGCACTCAAACCTTACATCTGCAACGTGAATCATAAGCCATCT AACACCAAGGTAGACAAGAAAGTC (配列番号 600)	GTCCACAGAAGCTACA GCTGCCAGGTACGCAT GAAGGGAGCACCGTGGA GAAGACAGTGGCCCCTA CAGAAATGTCA (配列 番号 624)
iPS:392515	配列番号 225	CAAGTTCAGTTGGTGGAGTCTGGAGCCGAAGTAGTAAAGCCA GGAGCTTCAGTGAAAGTCTCTTGTAAGCAAGTGGATTACG TTTAGCCGCTTTGCCATGCATTGGGTGGGGCAAGCTCCCGGT CAGGGGTGGAGTGGATGGGAGTTATTAGCTATGACGGGGGC AATAAGTACTACGCGAGTCTGTTAAGGTCGGGTCACAATG ACACGGGACACCTCAACCAGTACACTCTATATGGAAGTGTCT AGCCTGAGATCCGAGGACACCGTGTGTATTATTGCGCTAGG GGGTACGATGTATTGACGGGTATCCTGATTACTGGGGCAG GGGACACTOGTAACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGCCCA TCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGG GGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCC GAACCGGTGACGGTGTGCTGGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGACACCTTCCCGGTGTCTACAGTCTCAGGACTC TACTCCCTCAAAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTG GGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGC AACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTAGCCCAAATCTTGTGAC AAAACCTACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTG GGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCAAGGAC ACCCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGG TACGTGGACGGGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCG TGTGAGGAGCAGTACGGCAGCACGTACCGTTGTGTACGCTC CTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAG GTGTACACCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAAC	CAGGTGCAGCTGGTGGA ATCTGGGGAGGCGTGG TCCAGCCTGGGAGGTCC CTGAGACTCTCCTGTGC AGCCTCTGGATTACCT TCAGTAGCTTTGGCATG CACTGGGTCCGCCAGGC TCCAGGCAAGGGCTGG AGTGGGTGGCAGTTATA TCATTGTATGGAAGTAT TAAGTATTCTGTAGACT CCGTGAAGGGCCGATT ACCATCTCCAGAGACAA TTCAAAGAACAGCTGT TTCTGCAAATGAACAGC CTGCGAGCCGAGGACAC GGCTGTGTATTACTGTG CGAGAGATCGGCTCAAT TACTATGATAGTAGTGG TTATTATCACTACAAAT ACTACGGTATGGCGTC TGGGGCCAAGGAACAAC AGTTACCGTCTCTAGTG CCTCCACCAAGGGCCCA TCGGTCTTCCCCCTGGC ACCTCTCCCAAGAGCA

10

20

30

40

【表 14 - 007】

IgG-Fab分子 の名称	軽鎖核糖配列	改変重鎖核糖配列	第2のポリペプチ ド核糖配列
		CAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGC GACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAAC AACTACAAGACCACGCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGG CAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT CTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTAAGCTTGCTCCG GGTGGTGGCGGATCGGGAGGTGGCGGATCCAGTCTGTGTTG ACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCCAGGACAGAAGGTC ACCATCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATAAT TATGTATCCTGGTACCAGCAGCTCCAGGAACAGCCCCAAA CTCCTCATTTATGACAATAATAAGCGACCCCTCAGGGATTCT GACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAOGTCAACCACCCCTG GGCATCACCGACTCCAGACTGGGACGAGGCCGATTATTAC TCGGAACATGGGATAGCCGCTGAGTGTGTGGTTTTCGGC GGAGGGACCAAGCTGACCGTCTAGGTGAGCCCAAGGCCAAC CCCACTGTCACTCTGTTCGCCCTCCTCTGAGGAGCTCCAA GCCAACAAGGCCACACTAGTGTGTCTGATCAGTGACTTCTAC CCGGAGCTGTGACAGTGGCTGGAAGGCAGATGGCAGCCCC GTCAAGGGGGAGTGGAGACCACCAACCCCTCCAAACAGAGC AACACAAGTACGCGGCCAAGAGCTACCTGAGCCTGACGCCC GAGCAGTGAAGTCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTACG CATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCTACAGAA TGTTC (配列番号 601)	CCTCTGGGGGCACAGCG GCCCTGGGCTGCCTGGT CAAGGACTACTTCCCG AACCGGTGACGGTGTG TGGAACTCAGGCGCCCT GACCAGGGCGTGCACA CCTTCCCGCTGTCTTA CAGTCTCAGGACTCTA CTCCCTCGAAAGCGTGG TGACCGTGCCTCCAGC AGCTTGGGCACCCAGAC CTACATCTGCAAGTGA ATCACAAGCCAGCAAC ACCAAGGTGGACAAGAA AGTT (配列番号 625)
iPS:392516	配列番号 225	CAAGTTCAGTTGGTGGAGTCTGGAGCCGAAGTAGTAAAGCCA GGAGCTTCAGTGAAAGTCTCTGTAAAGCAAGTGATTCAOG TTTAGCCGCTTTGCCATGATTGGGTGCGGCAAGCTCCCGGT CAGGGTTGGAGTGGATGGGAGTTATTAGCTATGACGGGGC AATAAGTACTACGCCAGTCTGTTAAGGGTGGGTCACAATG ACACGGGACACCTCAACCAGTACACTCTATATGGAAGTGTCT AGCCTGAGATCCGAGGACACCGCTGTGTATTATTGCGCTAGG GGTACGATGTATTGACGGGTATCCTGATTACTGGGGGAG GGGACACTCGTAACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGCCCA TCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCAAGAGCACCTCTGGG GGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC GAACCGGTGACGGTGTGTTGGAAGTCAAGGCGCCTGACCAGC GCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTC TACTCCCTCAAAAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTG	CAGGTGCAGCTGGTGA ATCTGGGGGAGGCGTGG TCCAGCCTGGGAGGTCC CTGAGACTCTCCTGTGC AGCCTCTGGATTACCT TCAGTAGCTTTGGCATG CACTGGGTCCGCGAGGC TCCAGGCAAGGGGCTGG AGTGGGTGGCAGTTATA TCAITTGATGGAAGTAT TAAGTATTCTGTAGACT CCGTGAAGGGCCGATT ACCATCTCCAGAGACAA TTCAAAGAACACGCTGT

10

20

30

40

【表 14 - 008】

IgG-Fab分子 の名称	軽鎖核糖配列	改変重鎖核糖配列	第2のポリペプチ ド核糖配列
		GGCACCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGC AACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCAAATCTTGTGAC AAAACCTACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTG GGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGAC ACCCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGG TACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCG TGTGAGGAGCAGTACGGCAGCACGTACCGTTGTGTCAGCGTC CTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAG AAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAG GTGTACACCCCTGCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAAC CAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGC GACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAAC AACTACAAGACACGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGACAAGAGCAGGTGG CAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT CTGCACAACCACTACACGAGAAGAGCCTAAGCTTGTCTCCG GGTGGTGGCGGATCGGAGGTGGCGGATCCAGTCTGTGTG ACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCCCCAGGACAGAAGGTC ACCATCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATAAT TATGTATCCTGGTACCAGAAGCTCCAGGAACAGCCCCAAA CTCCTCATTTATGACAATAATAAGCGACCCCTCAGGGATTCT GACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAGTCAACCAACCTG GGCATCACCGACTCCAGACTGGGACGAGGCGGATTATTAC TGCGGAACATGGGATAGCCGCCTGAGTGTGTGGTTTTCGGC GGAGGGACCAAGCTGACCGTCTAGGTACGCCAAGGCCAAC CCCACTGTCACTCTGTTCGCCCTCCTCTGAGGAGCTCCAA GCCAACAAGGCCACACTAGTGTGTCTGATCAGTGACTTCTAC CCGGGAGCTGTGACAGTGGCCTGGAAGCAGATGGCAGCCCC GTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCAACCCCTCCAAACAGAGC ACAACAAGTACGCGGCCAAGAGCTACCTGAGCCTGACGCCC GAGCAGTGGAAGTCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTACG CATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCCTACAGAA TGTTCA (配列番号 602)	TTCTGCAAATGAACAGC CTGCGAGCCGAGGACAC GGCTGTGTATTACTGTG CGAGAGATCGGCTCAAT TACTATGATAGTAGTGG TTATTATCACTACAAAT ACTACGGTATGGCCGTC TGGGGCCAAGGAACAAC AGTTACCGTCTCTAGTG CCTCCACCAAGGGCCCA TCGGTCTTCCCCCTGGC ACCCCTCTCCAAGAGCA CCTCTGGGGGCACAGCG GCCCTGGGCTGCCTGGT CAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTGG TGGAAGTCAAGCGCCCT GACCAGCGCGTGCACA CCTTCCCGGCTGTCTTA CAGTCTCAGGACTCTA CTCCCTCGAAAGCGTGG TGACCGTGCCCTCCAGC AGCTTGGGCACCCAGAC CTACATCTGCAAGCTGA ATCACAAGCCAGCAAC ACCAAGGTGGACAAGAA AGTT (配列番号 626)
iPS:392521	配列番号 225	CAAGTTCAGTTGGTGGAGTCTGGAGCCGAAGTAGTAAAGCCA GGAGCTTCAGTGAAAGTCTCTTGTAAAGCAAGTGGATTTCAG	CAGGTGCAGCTGGTGA ATCTGGGGAGGCGTGG

【表 1 4 - 0 0 9】

IgG-Fab分子 の名称	軽鎖核酸配列	改変重鎖核酸配列	第2のポリペプチド核酸配列
		TTTAGCCGCTTTGCCATGCATTGGGTGCGGCAAGCTCCCGGT CAGGGGTTGGAGTGGATGGGAGTTATTAGCTATGACGGGGGC AATAAGTACTACGCCGAGTCTGTTAAGGTCGGGTCACAATG ACACGGGACACCTCAACCAGTACACTCTATATGGAAGTGTCT AGCCTGAGATCCGAGGACACCGCTGTGTATTATTGCGCTAGG GGGTACGATGTATTGACGGGTTATCCTGATTACTGGGGCAG GGGACACTCGTAACCGTCTCTAGTGCCCTCCACCAAGGGCCA TCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGG GGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCC GAACCGGTGACGGTGTGCTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTC TACTCCCTCAAAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTG GGCAOCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGC AACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCAAATCTTGTGAC AAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTG GGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAGGAC ACCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGG TAOGTGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCG TGTGAGGAGCAGTACGGCAGCAGTACCGTTGTGTACGGTC CTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCAGCCCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAG GTGTACACCTGCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAAC CAGGTACGCTGACCTGCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGC GACATCGCGGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAAC AACTACAAGACCAACGCTCCCGTGTGACTCCGACGGCTCC TTCTTCTCTATAGCAAGCTACCGTGGACAAGAGCAGGTGG CAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT CTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTAAGCTTGTCTCCG GGTGGTGGCGGATCGGAGGTGGCGGATCCAGTCTGTGTG ACGCAGCGCCCTCAGTGTCTGCGGCCCAAGACAGAAGGTC ACCATCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATAAT TATGTATCCTGGTACCAGAAGCTCCAGGAACAGCCCCAAA CTCCTCATTTATGACAATAATAAGCGACCCCTCAGGGATTCT GACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAGTCAACACCCCTG GGCATCACCGGACTCCAGACTGGGACGAGGCGATTATTAC	TCCAGCCTGGGAGGTCC CTGAGACTCTCCTGTGC AGCCTCTGGATTACCT TCAGTAGCTTTGGCATG CACTGGGTCCGCGAGGC TCCAGGCAAGGGGCTGG AGTGGGTGGCAGTTATA TCATTTGATGGAAGTAT TAAGTATTCTGTAGACT CCGTGAAGGGCCGATT ACCATCTCCAGAGACAA TTCAAAGAACACGCTGT TTCTGCAAAATGAACAGC CTGCGAGCCGAGGACAC GGCTGTGTATTACTGTG CGAGAGATCGGCTCAAT TACTATGAAAGTAGTGG TTATTATCACTACAAAT ACTACGGTATGGCCGTC TGGGGCCAAGGAACAAC AGTTACCGTCTCTAGTG CCTCCACCAAGGGCCCA TCGGTCTTCCCCCTGGC ACCTCTCTCAAGAGCA CCTCTGGGGGCACAGCG GCCCTGGGCTGCTGGT CAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTGG TGGAAGTCAAGGCGCCCT GACCAGCGGGGTGCACA CCTTCCCGGCTGTCTTA CAGTCTCAGGACTCTA CTCCCTCGAAAGCGTGG TGACCGTGCCCTCCAGC AGCTTGGGCACCCAGAC CTACATCTGCAACGTGA ATCACAAGCCAGCAAC
			10
			20
			30
			40

【表 14 - 010】

IgG-Fab分子 の名称	軽鎖核糖配列	改変重鎖核糖配列	第2のポリペプチ ド核糖配列
		TGCGGAACATGGGATAGCCGCTGAGTGTGTGTTTGGC GGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCCAAC CCCACTGTCACTCTGTTCGCCCTCCTCTGAGGAGCTCCAA GCCAACAAGGCCACACTAGTGTGTCTGATCAGTGAATTCTAC CCGGGAGCTGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATGGCAGCCCC GTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACAAACCTCCAAACAGAGC AACAACAAGTAACGCGCCAAGAGCTACCTGAGCCTGACGCCC GAGCAGTGAAGTCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTACAG CATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCTACAGAA TGTTC (配列番号 603)	ACCAAGGTGGACAAGAA AGTT (配列番号 627)
iPS:392520	配列番号 225	CAAGTTCAGTTGGTGGAGTCTGGAGCCGAAGTAGTAAAGCCA GGAGCTTCAGTGAAAGTCTCTGTAAAGCAAGTGATTACAG TTTAGCCGCTTTGCCATGCATTGGGTGCGGCAAGCTCCCGGT CAGGGGTTGGAGTGGATGGGAGTTATTAGCTATGACGGGGC AATAAGTACTACGCCGAGTCTGTAAAGGTGCGGTCACAATG ACACGGGACACCTCAACCAGTACACTCTATATGGAAGTGTCT AGCCTGAGATCCGAGGACACCGCTGTGTATTATTGCGCTAGG GGGTACGATGTATTGACGGGTATCCTGATTACTGGGGCAG GGGACACTCGTAACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGCCCA TCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGG GGCACAGCGGCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC GAACCGGTGACGGTGTGTTGAACTCAGGCGCCTGACCAGC GGCGTGACACCTTCCCGGTGTCTACAGTCTCAGGACTC TACTCCCTCAAAAGCGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTG GGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGC AACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCAAATCTGTGAC AAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAATCCTG GGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGAC ACCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGG TACGTGGACGGGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCG TGTGAGGAGCAGTACGGCAGCAGTACCGTTGTGTGACGGTC CTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAG AAAACCTCTCCAAGCCAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAG GTGTACACCTGCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAAC CAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGC	CAGGTGCAGCTGGTGA ATCTGGGGGAGGCGTGG TCCAGCCTGGGAGGTCC CTGAGACTCTCTGTGC AGCCTCTGGATTCACT TCAGTAGCTTTGGCATG CACTGGTCCGCCAGGC TCCAGGCAAGGGCTGG AGTGGGTGGCAGTTATA TCATTGATGGAAGTAT TAAGTATTCTGTAGACT CCGTGAAGGGCCGATT ACCATCTCCAGAGACAA TTCAAAGAACAGCTGT TTCTGCAAAATGAACAGC CTGCGAGCGAGGACAC GGCTGTGTATTACTGTG CGAGAGATCGGCTCAAT TACTATGAAAGTAGTGG TTATTATCACTACAAAT ACTACGGTATGGCCGTC TGGGGCCAAGGAACAAC AGTTACCGTCTCTAGTG CCTCCACCAAGGGCCCA TCGGTCTTCCCCCTGGC ACCTCTCCAAGAGCA CCTCTGGGGCACAGCG

10

20

30

40

IgG-Fab分子 の名称	軽鎖核酸塩基配列	改変重鎖核酸塩基配列	第2のポリペプチド 核酸塩基配列
		GACATCGCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAAC AACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGG CAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGTCCGTGATGCATGAGGCT CTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTAAGCTTGTCTCCG GGTGGTGGGGATCGGGAGGTGGCGGATCCAGCTCTGTGTTG ACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGGGGCCCAAGGACAGAAGGTC ACCATCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATAAT TATGTATCCTGGTACCAGCAGCTCCAGGAACAGCCCCAAA CTCTCATTTATGACAATAATAAGCGACCCCTCAGGGATTCT GACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAGCTCAACCACCTG GGCATCACCGGACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTATTAC TGGGAAACATGGGATAGCCGCTGAGTGTCTGTGGTTTTGGC GGAGGGACCAAGCTGACCGTCTAGGTGAGCCCAAGGCCAAC CCCACTGTCACTCTGTTCGCCCTCTCTGAGGAGCTCCAA GCCAACAAGGCCCACTAGTGTCTGATCAGTGACTTCTAC CCGGGAGCTGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATGGCAGCCCC GTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACAAACCTCCAAACAGAGC AACAACAAGTACGCGGCCAAGAGCTACCTGAGCCTGACGCCC GAGCAGTGGAAGTCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTACG CATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGCAGTGGCCCTACAGAA TGTTCA (配列番号 604)	GCCCTGGGCTGCCTGGT CAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTG TGGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGCGTGCACA CCTTCCCGCTGTCTTA CAGTCTCAGGACTCTA CTCCCTCGAAAGCGTGG TGACCGTGCCTCCAGC AGCTTGGGCAACCAGAC CTACATCTGCAACGTGA ATCACAAGCCAGCAAC ACCAAGGTGGACAAGAA AGTT (配列番号 628)
iPS:392517	GATATCCAGCTCACT CAATCGGCATCATTT CTCTCCGCTTCGGTA GCGACCGGGTCACG ATCACATGCAGGGCG TCGCAAAGCATTGGG AGGTGCTGTCATTGG TATCAGGAGAAACCC GGAAAGGCCCGAAA CTCTGATCAATAC GCATCAGAAAGTTTG AGCGGTGTGCGGTG CGCTTCTCGGTTCC GGAAGCGAAGCGAG TTCACGCTTACAATC	CAAGTTCAGTTGGTGGAGTCTGGAGCCGAAGTAGTAAAGCCA GGAGCTTCAGTGAAAGTCTCTTGTAAGCAAGTGGATTACG TTAGCCGCTTTGCCATGCATTGGGTGGGAAAGCTCCCGGT CAGGGGTGGAGTGGATGGGAGTTATTAGCTATGACGGGGC AATAAGTACTACGCCGAGTCTGTAAAGGTGCGGTACAAATG ACACGGGACACCTCAACCAGTACACTCTATATGAAACTGTCT AGCCTGAGATCGAGGACACCGCTGTGTATTATTGCGCTAGG GGTACGATGTATTGACGGGTATCCTGATTACTGGGGCAG GGGACACTCGTAACCGTCTCTAGTGCTCCACCAAGGGCCCA TCGTCTTCCCGCTGGCACCTCTCCAAGAGCACTCTGGG GGCACAGCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCC GAACCGGTGACGGTGTGTTGGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGC GCGGTGCACACCTTCCCGGTGTCTTACAGTCTCAGGACTC TACTCCCTCAAAAGCGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTG GGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCGAGC	配列番号 625

20

30

40

IgG-Fab分子 の名称	軽鎖核糖核酸配列	変重鎖核糖核酸配列	第2のポリペプチ ド核糖核酸配列
	TCCTCACTGCAGCCC GAGGATTTTCGGACC TATTACTGTCAACG TCATCCAGACTCCCG TTTACTTTTGCCCT GGGACCAAGGTGGAC ATTAAGCGTACGGTG GCTGCACCATCTGTC TTCATCTTCCGCCA TCTGATGAGCAGTTG AAATCTGGAAGTCC TCTGTTGTGTGCCTG CTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAA GTACAGTGGAAGGTG GATAACGCCCTCCAA TCGGGTAAGTCCAG GAGAGTGTACAGAG CAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTC GAAAGCACCTGACG CTGAGCAAAGCAGAC TACGAGAAACACAAA GTCTACGCCTGCGAA GTCACCATCAGGGC CTGAGCTCGCCCGTC ACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT (配列番号 595)	AACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCAAATCTTGTGAC AAAACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAAGTCTCTG GGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGAC ACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGG TACGTGGAACGGGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCG TGTGAGGAGCAGTACGGCAGCAGTACCGTTGTGTACAGCGTC CTCACCGTCTTGACACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAG AAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAG GTGTACACCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAAC CAGGTCAGCCTGACCTGCGCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGC GACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAAC AACTACAAGACCACGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCTCTATAGCAAGCTACCGTGGACAAGAGCAGGTGG CAGCAGGGGAAAGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT CTGCACAACCACTACAGCAGAAGAGCCTAAGCTTGTCTCCG GGTGGTGGCGGATCGGAGGTGGCGGATCCAGTCTGTGTTG ACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCCCGAGGACAGAAGGTC ACCATCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATAAT TATGTATCCTGGTACCAGCAGCTCCAGGAACAGCCCCAAA CTCCTCATTTATGACAATAATAAGCGACCCCTCAGGATTCTCT GACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAGCTCAACCAACCTG GGCATCACCGGACTCCAGACTGGGACGAGGCGGATTATTAC TGCGGAACATGGGATAGCCGCTGAGTGTCTGTGGTTTTTCGGC GGAGGGACCAAGCTGACCGTCTAGGTCAGCCCAAGGCCAAC CCCACTGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTCCAA GCCAACAAGGCCACACTAGTGTGTCTGATCAGTGACTTCTAC CCGGGAGCTGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATGGCAGCCCC GTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCAACCCCTCCAAACAGAGC AACACAAGTACGCGCCAAGAGCTACCTGAGCCTGACGCCC GAGCAGTGGAAAGTCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCAAG CATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCTACAGAA TGTTC (配列番号 605)	配列番号 626
iPS:392518	配列番号 595	CAAGTTCAGTTGGTGGAGTCTGGAGCCGAAGTAGTAAAGCCA GGAGCTTCAGTGAAAGTCTCTTGTAAAGCAAGTGGATTACAG TTTAGCCGCTTTGCCATGCATTGGGTGCGGAAAGCTCCCGGT	配列番号 626

IgG-Fab分子 の名称	軽鎖核糖配列	改変重鎖核糖配列	第2のポリペプチ ド核糖配列
		CAGGGGTTGGAGTGGATGGGAGTTATTAGCTATGACGGGGGC AATAAGTACTACGCCGAGTCTGTTAAGGGTCGGGTCACAATG ACACGGGACACCTCAACCAGTACACTCTATATGGAACGTGTCT AGCCTGAGATCCGAGGACACCGCTGTGTATTATTGCGCTAGG GGGTACGATGTATTGACGGGTATCCTGATTACTGGGGGCAG GGGACACTCGTAACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGGCCA TCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGGCACCTCTGGG GGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCC GAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTAGGCGCCCTGACCAGC GGGGTGCACACCTTCCCGCTGTCTACAGTCTCTCAGGACTC TACTCCCTCAAAAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTG GGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGC AACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTAGCCCAATCTTGTGAC AAAACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTG GGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGAC ACCCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGG TACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCG TGTGAGGAGCAGTACGGCAGCAGTACCGTTGTGTCAGCGTC CTCACCGTCTGCAACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGCAGCCCCGAGAACACAG GTGTACACCCCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAAC CAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGC GACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAAC AACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCTCTATAGCAAGCTACCGTGGACAAGAGCAGGTGG CAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCGTGATGCATGAGGCT CTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTAAGCTTGTCTCCG GGTGGTGGCGGATCGGGAGGTGGCGGATCCAGTCTGTGTTG ACCGAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCCCCAGGACAGAAGGTC ACCATCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGAATAAT TATGTATCCTGGTACCAGAAGCTCCCAGGAACAGCCCCAAA CTCTCATTTATGACAATAATAAGGACCCCTCAGGGATTCTT GACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAGCTCAACCACCTG GGCATCACCGGACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTATTAC TGCGGAACATGGGATAGCCGCCTGAGTGCTGTGGTTTTCGGC	

IgG-Fab分子 の名称	軽鎖核糖核酸配列	改変重鎖核糖核酸配列	第2のポリペプチド核糖核酸配列
		GGAGGGACCAAGCTGACCGTCTAGGTGAGCCCAAGGCCAAC CCCACTGTCACCTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTCCAA GCCAACAAAGGCCACACTAGTGTGTCTGATCAGTGACTTCTAC CCGGGAGCTGTGACAGTGGCTGGAAGGCAGATGGCAGCCCC GTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCAAAACCTCCAAACAGAGC AACAAACAAGTACGCGGCCAAGAGCTACCTGAGCCTGACGCCC GAGCAGTGAAGTCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTACAG CATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCTACAGAA TGTTCA (配列番号 606)	
iPS:392522	配列番号 595	CAAGTTCAAGTTGGTGGAGTCTGGAGCCGAAGTAGTAAAGCCA GGAGCTTCAGTGAAGTCTCTTGTAAGCAAGTGGATTACAG TTTAGCCGCTTTGCCATGCAATTGGGTGCGGAAAGCTCCCGGT CAGGGGTTGGAGTGGATGGGAGTTATTAGCTATGACGGGGC AATAAGTACTACGCCAGTCTGTTAAGGTGCGGTCACAATG ACACGGGACACCTCAACCAGTACACTCTATATGGAAGTGTCT AGCCTGAGATCCGAGGACACCGCTGTGTATTATTGCGCTAGG GGGTACGATGTATTGACGGGTTATCCTGATTACTGGGGGAG GGGACACTCGTAACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGCCCA TCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGG GGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCC GAACCGGTGACGGTGTGCTGGAAGTCAAGGCGCCTGACCAGC GGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTC TACTCCCTCAAAAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTG GGCACCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGC AACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAATCTTGTGAC AAACTCACACATGCCCACCGTGCCAGCACCTGAAGTCTCTG GGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGAC ACCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGG TACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCG TGTGAGGAGCAGTACGGCAGCAAGTACCGTTGTGTACGGCTC CTACCGTCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAG AAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAG GTGTACACCTGCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAAC CAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGC GACATCGCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAAC	配列番号 628

【表 14 - 015】

IgG-Fab分子 の名称	軽鎖核糖配列	改変重鎖核糖配列	第2のポリペプチ ド核糖配列
		AACTACAAGACCACGCTCCCGTGGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCTCTATAGCAAGCTACCGTGGACAAGAGCAGGTGG CAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT CTGCACAACCACTACACGAGAAGAGCCTAAGCTTGTCTCCG GGTGGTGGCGGATCGGGAGGTGGCGGATCCAGTCTGTGTTG ACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGGCGCCCAGGACAGAAGGTC ACCATCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATAAT TATGTATCCTGGTACCAGCAGCTCCCAGGAACAGCCCCAAA CTCCTCATTTATGACAATAATAAGCGACCTCAGGGATTCTCT GACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAGCTCAACCACCTG GGCATCACCGACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTATTAC TGGCGAACATGGGATAGCCGCTGAGTGTCTGTGGTTTTCGGC GGAGGGACCAAGCTGACCGTCTAGGTACGCCAAGGCCAAC CCCACTGTCACTCTGTTCGCCGCCCTCTGAGGAGCTCCAA GCCAACAAAGGCCACACTAGTGTGTCTGATCAGTGACTTCTAC CCGGGAGCTGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATGGCAGCCCC GTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCAACCCCTCCAAACAGAGC AACACAAGTACGCGGCCAAGAGCTACCTGAGCCTGACGCCC GAGCAGTGAAGTCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTACAG CATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCTACAGAA TGTTC (配列番号 607)	<div>10</div> <div>20</div>
iPS:392523	配列番号 595	CAAGTTCAGTTGGTGGAGTCTGGAGCCGAAGTAGTAAAGCCA GGAGCTTCAGTGAAAGTCTCTGTAAAGCAAGTGATTACAG TTTAGCCGCTTTGCCATGCATTGGGTGCGGAAAGCTCCCGGT CAGGGGTTGGAGTGGATGGGAGTTATTAGCTATGACGGGGC AATAAGTACTACGCCGAGTCTGTTAAGGGTCGGGTACAATG ACACGGGACACCTCAACCAGTACACTCTATATGGAAGTGTCT AGCCTGAGATCCGAGGACACCGCTGTGTATTATTGCGCTAGG GGGTACGATGTATTGACGGGTATCCTGATTACTGGGGCAG GGGACACTCGTAACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGCCCA TCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCTCCAAAGACACCTCTGGG GGCACAGGGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC GAACCGGTGACGGTGTCTGGAATCAGGCGCCTGACCAGC GCGGTGCACACCTTCCCGGTGTCTACAGTCTCAGGACTC TACTCCCTCAAAAGCGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTG GGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGC AACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAATCTTGTGAC	配列番号 627 <div>30</div> <div>40</div>

【表 14 - 016】

IgG-Fab分子 の名称	軽鎖核糖配列	改変重鎖核糖配列	第2のポリペプチ ド核糖配列
		AAAACTCACATGCCCACCGTGCCACGACCTGAACTCCTG GGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCAAAACCAAGGAC ACCCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGG TACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCG TGTGAGGAGCAGTACGGCAGCAGTACCGTTGTGTGTCAGCGTC CTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAG AAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAG GTGTACACCGTCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAAC CAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGC GACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAAC AACTACAAGACCAGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGG CAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGTCTCCGTGATGCATGAGGT CTGCACAACCACTACACGAGAAGAGCCTAAGCTTGTCTCCG GGTGGTGGCGGATCGGGAGGTGGCGGATCCAGTCTGTGTTG ACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCCCCAGGACAGAAGGTC ACCATCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATAAT TATGTATCCTGGTACCAGAAGCTCCAGGAACAGCCCCAAA CTCTCATTTATGACAATAATAAGCGACCCCTCAGGGATTCT GACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACGTCAACACCCCTG GGCATCACCGGACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTATTAC TGCGGAACATGGGATAGCCGCTGAGTGTGTGGTTTTGGC GGAGGGACCAAGCTGACCGTCTAGGTGAGCCCAAGGCCAAC CCCACTGTCACTCTGTTCGCGCCCTCTCTGAGGAGCTCCAA GCCAACAAGGCCACACTAGTGTGTCTGATCAGTGACTTCTAC CCGGGAGCTGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATGGCAGCCCC GTCAAGGGCGGAGTGGAGACCACCAACCCCTCCAACAGAGC AACAACAAGTACGCGCCAAGAGCTACCTGAGCCTGACGCC GAGCAGTGGAAGTCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTACG CATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCTACAGAA TGTTC (配列番号 608)	
抗CGRP受容体IgG×抗PAC1受容体Fab			
iPS:392524	CAGTCTGTGTGACG CAGCCGCCCTCAGTG TCTGCGGCCCCAGGA	CAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCCT GGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCC TTCAGTAGCTTTGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC	CAAGTTCAGTTGGTGA GTCTGGAGCCGAAGTAG TAAAGCCAGGAGCTTCA

10

20

30

40

【表 14 - 017】

IgG-Fab分子 の名称	軽鎖核糖配列	変重鎖核糖配列	第2のポリペプチ ド核糖配列
	CAGAAGGTCACCATC TCCTGCTCTGGAAGC AGCTCCAACATTGGG AATAATTATGTATCC TGGTACCAGCAGCTC CCAGGAACAGCCCC AAACTCTCATTTAT GACAATAATAAGCGA CCCTCAGGGATTCT GACCGATTCTCTGGC TCCAAGTCTGGCAG TCAACCACTCTGGGC ATCACCGACTCCAG ACTGGGACGAGGCC GATTATTACTGCGGA ACATGGGATAGCCG CTGAGTGCTGTGGTT TTCCGGGAGGGACC AAGCTGACCGTCTA GGTCAGCCCAAGGCC AACCCCACTGTCACT CTGTTCCCGCCTCC TCTGAGGAGCTCAA GCCAACAAGGCCACA CTAGTGTGTCTGATC AGTGACTTCTACCG GGAGCTGTGACAGTG GCCTGGAAGGCAGAT GGCAGCCCCGTCAAG GCGGGAGTGGAGACC ACCAACCTCCAAA CAGAGCAACAACAAG TACCGGCCAAGAGC TACCTGAGCCTGACG CCCGAGCAGTGAAG TCCCACAGAAGCTAC AGCTGCCAGGTACG	AAGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATTTGATGGAAGT ATTAAGTATTCTGTAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATC TCCAGAGACAATTCAAAGAACACGCTGTTTCTGCAAATGAAC AGCCTGCGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGA GATCGGCTCAATTACTATGATAGTAGTGGTTATTATCACTAC AAATACTACGGTATGGCGTCTGGGGCCAAGGGACAACAGTT ACCGTCTCTAGTGCTCCACCAAGGGCCCATCGTCTTCCCC CTGGCACCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCC CTGGGCTGCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACG GTGTCGTGGAACCTCAGGCGCCTGACCAGCGCGGTGCACACC TTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCGAA AGCGTGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACC TACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACCAAGGTG GACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTGTGACAAAACCTCACACA TGCCACCGTGCCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCA GTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGC GTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGTGTGAGGAGCAG TACGGCAGCACTACCGTTGTGTGAGCGTCTCACCGTCTG CACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTG TCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTG CCCCCATCCGGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTGAGCCTG ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCGGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCGGAGAACAACTACAAGACC ACGCTCCCGTGTGAGTCCGACGGCTCTTCTTCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGAAC GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGAGAAGAGCCTAAGCTTGTCTCCGGTGGTGGCGGA TGGGAGGTGGCGGATCCGATATCCAGCTCACTCAATCGCCA TCATTTCTCTCCGCTTCGGTAGGCGACCGGTACGATCACA TGCAGGGCGTGGCAAAGCATTGGGAGGTGTTGCATTGGTAT CAGCAGAAACCCGAAAGGCCCGAACTTCTGATCAAATAC GCATCACAAGTTTGAAGGTGTGCCGTGCGCTTCTCCGGT TCCGGAAGCGAAGCGAGTTACGCTTACAATCTCTCACTG CAGCCCGAGGATTTCCGACCTATTACTGTCACCACTCATCC	GTGAAAGTCTCTTGTA AGCAAGTGGATTACGT TTAGCCGCTTTGCCATG CATTTGGGTGCGGCAAGC TCCCGGTGAGGGGTGG AGTGGATGGGAGTTATT AGCTATGACGGGGGCAA TAAGTACTACCGCGAGT CTGTTAAGGGTGGGTG ACAATGACACGGGACAC CTCAACCACTACACTCT ATATGGAACGTCTAGC CTGAGATCCGAGGACAC CGCTGTGTATTATTGCG CTAGGGGTACGATGTA TTGACGGGTATCTGTA TTACTGGGGCAGGGGA CACTCGTAACCGTCTCT AGTACCGTGGCTGCACC ATCTGTCTCATCTTCC CGCATCTGATGAGCAG TTGAAATCTGGAACGTC CTCTGTGTGTGCTGTC TGAATAACTTCTATCCC AGAGAGGCCAAAGTACA GTGGAAGGTGGATAACG CCCTCCAATCGGGTAAC TCCCAGGAGAGTGTAC AGAGCAGGACAGCAAGG ACAGCAGCTACAGCCTC AAGAGCAGCTGACGCT GAGCAAAGCAGACTACG AGAAACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTACCCCA TCAGGGCTGAGCTGCG CCGTCAAAAGAGCTTC AACAGGGGAGAGTGT

10

20

30

40

【表 14 - 018】

IgG-Fab分子 の名称	軽鎖核糖配列	改変重鎖核糖配列	第2のポリペプチ ド核糖配列
	CATGAAGGGAGCACC GTGGAGAAGACAGTG GCCCCACAGAATGT TCA (配列番号 287)	AGACTCCCGTTTACTTTTGGCCCTGGGACCAAGGTGGACATT AAGCGTGTAGTACAAAGGGCCCCCTCCGTCTTTCCACTCGCA CCCAGTTCAAAGTCCACTTCTGGAGGCACTGCGGCCCTTGGGC TGTTTGGTGAAAGACTACTTCCCAGAGCCAGTGACAGTCTCT TGGAAATAGCGGAGCACTGACCAGCGGTGTGCATACCTTTCCA GCTGTGCTGCAGAGCAGCGGCCCTCTACTCACTGGAGAGTGTC GTCACCGTTCCCTCTTCCAGCCTCGGCACTCAAACCTACATC TGCAACGTGAATCATAAGCCATCTAACACCAAGGTAGACAAG AAAGTC (配列番号 609)	(配列番号 629)
iPS:392525	配列番号 287	CAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCCT GGGAGGTCCTGAGACTCTCTGTGCAGCCTCTGGATTACCC TTCAGTAGCTTTGGCAGTCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC AAGGGCTGGAGTGGTGGCAGTTATATCATTTGATGGAAGT ATTAAGTATTCTGTAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATC TCCAGAGACAATTCAAAGAACAGCTGTTTCTGCAATGAAC AGCCTGCGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGA GATCGGCTCAATTACTATGATAGTAGTGGTTATTACTACTAC AAATACTACGGTATGGCCGTCTGGGGCCAAGGGACAACAGTT ACCGTCTCTAGTGCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCC CTGGCACCCCTCCTCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCC CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCAGGTGACG GTGTCGTGGAAGTCAAGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACC TTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCGAA AGCGTGGTGACGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACC TACATCTGCAAGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTG GACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTGTGACAAAACCTACACA TGCCACCGTGCCAGCACCTGAATCCTGGGGGACCGTCA GTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGC GTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCGTGTGAGGAGCAG TACGGCAGCACGTACCGTTGTGTGTCAGCGTCTCACCCTCTG CACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTG TCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTG CCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACGCTG ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG	CAAGTTCAGTTGGTGA GTCTGGAGCCGAAGTAG TAAAGCCAGGAGCTTCA GTGAAAGTCTCTGTAA AGCAAGTGGATTACAGT TTAGCCGCTTTGCCATG CATTGGGTGCGGAAAGC TCCCGGTGAGGGTGG AGTGGATGGGAGTTATT AGCTATGACGGGGCAA TAAGTACTACCCGAGT CTGTTAAGGTCGGGTC ACAATGACACGGGACAC CTCAACCAGTACACTCT ATATGGAAGTGTCTAGC CTGAGATCCGAGGACAC CGCTGTGTATTATTGCG CTAGGGGTACGATGTA TTAGCGGTATCTCTGA TTACTGGGGCAGGGGA CACTCGTAACGCTCTCT AGTACCGTGGCTGCACC ATCTGTCTTCATCTTCC CGCCATCTGATGAGCAG TTGAAATCTGGAAGTGC CTCTGTGTGTGCTGTC TGAATAACTTCTATCCC AGAGAGGCCAAAGTACA

10

20

30

40

【表 14 - 019】

IgG-Fab分子 の名称	軽鎖核糖配列	改変重鎖核糖配列	第2のポリペプチ ド核糖配列
		GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAACTACAAGACC ACGCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAAC GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAGAAGAGCCTAAGCTTGTCTCOGGGTGGTGGCGGA TCGGGAGGTGGCGGATCCGATATCCAGCTCACTCAATCGCCA TCATTTCTCTCOGCTTCGGTAGGCGACCGGGTCACGATCACA TGCAGGGCGTCGCAAAGCATTGGGAGGTGCTTGCATTGGTAT CAGGAGAAACCGGAAAGGCCCGAAACTTCTGATCAAATAC GCATCACAAGTTTGAGCGGTGTGCCGTGCGCTTCTCCGGT TCCGAAGCGGAACGGAGTTACGCTTACAATCTCCTCACTG CAGCCCGAGGATTTCCGACCTATTACTGTACCAGTCATCC AGACTCCCGTTTACTTTTGGCCCTGGGACCAAGGTGGACATT AAGCGTGTAGTACAAAGGGCCCTCCGTCTTTCCACTCGCA CCCAGTTCAAAGTCCACTTCTGGAGGCACTGCGGCTTGGGC TGTTTGGTGAAAGACTACTTCCCAGAGCCAGTGACAGTCTCT TGGAATAGCGGAGCACTGACCAGCGGTGTGCATACCTTTCCA GCTGTGCTGCAGAGCAGCGCCTCTACTCACTGGAGAGTGTC GTCACCGTTCCCTCTTCCAGCCTCGGCACTCAAACCTTACATC TGCAACGTGAATCATAAGCCATCTAACACCAAGGTAGACAAG AAAGTC (配列番号 610)	GTGGAAGGTGGATAACG CCCTCCAATCGGGTAAC TCCCAGGAGAGTGTAC AGAGCAGGACAGCAAGG ACAGCACCTACAGCCTC AAGAGCACCTGACGCT GAGCAAAGCAGACTACG AGAAACACAAAGTCTAC GCCTCGGAAGTACCCCA TCAGGCGCTGAGCTCGC CCGTCACAAAGAGCTTC AACAGGGGAGAGTGT (配列番号 630)
iPS:392526	配列番号 287	CAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCCT GGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCAGCCTCTGGATTACCC TTCAGTAGCTTTGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC AAGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATTTGATGGAAGT ATTAAGTATTCTGTAGACTCCGTGAAGGCCGATTACCATC TCCAGAGACAATTCAAAGAACAAGCTGTTTCTGCAATGAAC AGCCTGCCAGCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGA GATCGGCTCAATTACTATGAAAGTAGTGGTTATTATCACTAC AAATACTACGGTATGGCCGTCTGGGGCCAAGGGACAACAGTT ACCGTCTCTAGTGCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCC CTGGCACCCCTCCTCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCC CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACG GTGTGCTGGAAGTCAAGCGCCCTGACCAGCGGCTGCACACC TTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTGAA AGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACC TACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTG	配列番号 629

10

20

30

40

【表 1 4 - 0 2 0】

IgG-Fab分子 の名称	軽鎖核糖配列	改変重鎖核糖配列	第2のポリペプチ ド核糖配列
		GACAAGAAAGTTGAGCCCAATCTTGTGACAAAACACACA TCCCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCTGGGGGACCGTCA GTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATC TCCCGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGACGTGAGC CACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGC GTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCGTGTGAGGAGCAG TACGGCAGCACGTACCGTTGTGTGTCAGCGTCTCACCGTCTG CACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTC TCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCCTG CCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCTG ACCTGCGTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAACTACAAGACC ACGCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGAAC GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAGAAGAGCCTAAGCTTGTCTCCGGGTGGTGGCGGA TCGGGAGGTGGCGGATCCGATATCCAGCTCACTCAATCGCCA TCATTTCTCTCCGCTTCGGTAGGCGACCGGTACGATCACA TGCAGGGCGTCGCAAAGCATTGGGAGGTGCTTGCATTGGTAT CAGCAGAAACCGGAAAGGCCCGAAACTTCTGATCAAATAC GCATCACAAGTTTGAGCGGTGTGCGCTCGCGCTTCTCCGGT TCCGAAGCGGAACGGAGTTCACGCTTACAATCTCTCACTG CAGCCCGAGGATTTCCGACCTATTACTGTACACAGTCATCC AGACTCCCGTTTACTTTTGGCCCTGGGACCAAGGTGGACATT AAGCGTGTAGTACAAAGGGCCCCCTCCGCTTTTCCACTCGCA CCCAGTTCAAAGTCCACTTCTGGAGGCACTGCGGCCTTGGGC TGTTTGGTGAAAGACTACTTCCAGAGCCAGTGACAGTCTCT TGGAATAGCGGAGCACTGACCAGCGGTGTGCATACCTTTCCA GCTGTGCTGCAGAGCAGCGCCTTACTCACTGGAGAGTGTCT GTCACCGTTCCTCTTCCAGCCTCGGCACTCAAACCTACATC TGCAACGTGAATCATAAGCCATCTAACACCAAGGTAGACAAG AAAGTC (配列番号 611)	<div>10</div> <div>20</div> <div>30</div> <div>40</div>
iPS:392527	配列番号 287	CAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCCT GGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCAGCCTCTGGATTACCC TTCAGTAGCTTTGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC AAGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATTTGATGGAAGT	配列番号 630

IgG-Fab分子 の名称	軽鎖核糖配列	改変重鎖核糖配列	第2のポリペプチド核糖配列
		ATTAAGTATTCTGTAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATC TCCAGAGACAATTCAAAGAACACGCTGTTTCTGCAAATGAAC AGCCTGCGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGA GATCGGCTCAATTACTATGAAAGTAGTGGTTATTATCACTAC AAATACTACGGTATGGCCGTCTGGGGCCAAGGGACAACAGTT ACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCC CTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACTCTGGGGGCACAGCGGCC CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACG GTGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACC TTCCCGGCTGTCTACAGTCTCTCAGGACTCTACTCCCTCGAA AGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACC TACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTG GACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTACACA TGCCCAACCGTGCCAGCACCTGAACTCTGGGGGACCGTCA GTCTTCCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATC TCCCGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGC GTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCGTGTGAGGAGCAG TACGGCAGCACGTACCGTTGTGTACGGTCTCACCCTCTG CACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTC TCCAAACAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTG CCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCTG ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACC ACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAAC GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAGAAGAGCCTAAGCTTGTCTCCGGGTGGTGGCGGA TCGGGAGGTGGCGGATCCGATATCCAGCTCACTCAATCGCCA TCATTTCTCTCCGCTTCGGTAGGCGACCGGTCACGATCACA TGCAGGGCGTGGCAAAGCATTGGGAGGTGTTGCATTGGTAT CAGGAGAAACCCGAAAGGCCCGAAACTTCTGATCAAATAC GCATCACAAGTTTGAGCGGTGTGCCGTGCGGCTTCTCCGGT TCCGGAAGCGGAACGGAGTTCACGCTTACAATCTCTCACTG CAGCCGAGGATTTCCGACCTATTACTGTACCCAGTCATCC AGACTCCCGTTTACTTTTGGCCCTGGGACCAAGGTGGACATT	

【表 14 - 022】

IgG-Fab分子 の名称	軽鎖糖鎖配列	改変重鎖糖鎖配列	第2のポリペプチ ド糖鎖配列
		AAGCGTGCTAGTACAAAGGGCCCCCTCCGTCTTTCCACTCGCA CCCAGTTCAAAGTCCACTTCTGGAGGCACTGCGGCCCTGGGC TGTTTGGTGAAAGACTACTTCCCAGAGCCAGTGACAGTCTCT TGGAATAGCGGAGCACTGACCAGCGGTGTGCATACCTTTCCA GCTGTGCTGCAGAGCAGCGCCTCTACTCACTGGAGAGTGTCT GTCACCGTTCCCTCTTCCAGCCTCGGCACTCAAACCTTACATC TGCAACGTGAATCATAAGCCATCTAACACCAAGGTAGACAAG AAAGTC (配列番号 612)	
iPS:392528	配列番号 287	CAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCCT GGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCAGCCTCTGGATTACCC TTCAGTAGCTTTGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC AAGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATTTGATGGAAGT ATTAAGTATTCTGTAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATC TCCAGAGACAATTCAAAGAACACGCTGTTTCTGCAATGAAC AGCCTGCGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGA GATCGGCTCAATTACTATGATAGTAGTGGTTATTATCACTAC AAATACTACGGTATGGCCGTCTGGGGCCAAGGGACAACAGTT ACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCC CTGGCACCTCTCTCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCC CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACG GTGTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGACACCC TTCCCGGTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCGAA AGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACC TACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTG GACAAGAAAGTTGAGCCCAATCTTGTGACAAAACCTCACACA TGCCACCGGTGCCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCA GTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATC TCCCGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGACGTGAGC CACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGC GTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGTGTGAGGAGCAG TACGGCAGCAGTACCGTTGTGTGTCAGCGTCTCACCCTCCTG CACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTC TCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTG CCCCCATCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACACCTG ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACC	CAAGTTCAGTTGGTGGA GTCTGGAGCCGAAGTAG TAAAGCCAGGAGCTTCA GTGAAAGTCTCTTGTA AGCAAGTGGATTACGT TTAGCCGCTTTGCCATG CATTGGGTGCGGCAAGC TCCCGGTCAAGGGTGG AGTGGATGGGAGTTATT AGCTATGACGGGGCAA TAAGTACTACGCCGAGT CTGTTAAGGGTCGGGTC ACAATGACACGGGACAC CTCAACCAGTACACTCT ATATGGAAGTGTCTAGC CTGAGATCCGAGGACAC CGCTGTGTATTATTGCG CTAGGGGTACGATGTA TTGACGGGTATCTCTGA TTACTGGGGCAGGGGA CACTCGTAACCGTCTCT AGTGCCTCCACCAAGGG CCCATCGGTCTTCCCC TGGCACCTCTCTCAAG AGCACCTCTGGGGCAC AGCGGCCCTGGGCTGCC TGGTCAAGGACTACTTC CCCGAACCGGTGACGGT GTCGTGGAACCTCAGGCG

10

20

30

40

【表 14 - 023】

IgG-Fab分子 の名称	軽鎖核糖配列	改変重鎖核糖配列	第2のポリペプチ ド核糖配列
		ACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAAC GTCTTCTCATGTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAGAAGAGCCTAAGCTTGTCTCCGGGTGGTGGCGGA TCGGGAGGTGGCGGATCCGATATCCAGCTCACTCAATCGCCA TCATTTCTCTCCGCTTCGGTAGGCGACCGGGTCACGATCACA TGCAGGGCGTCGCAAGCATTGGGAGGTGGTTGCATTGGTAT CAGCAGAAACCGGAAAGGCCCCGAAACTTCTGATCAAATAC GCATCACAAGTTTGAGCGGTGTGCCGTGGCGCTTCTCCGGT TCCGGAAGCGGAACGGAGTTCACGCTTACAATCTCCTCACTG CAGCCCGAGGATTTCCGCGACCTATTACTGTCAACAGTCATCC AGACTCCCGTTTACTTTTGGCCCTGGGACCAAGGTGGACATT AAGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCA TCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCCGGTAACTCCAGGAGAGT GTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCGAA AGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT (配列番号 613)	CCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCGGCTGT CCTACAGTCTCAGGAC TCTACTCCCTCAAGAGC GTGGTGACCGTGCCCTC CAGCAGCTTGGGCACCC AGACCTACATCTGCAAC GTGAATCACAAGCCAG CAACACCAAGGTGGACA AGAAAGTT (配列番 号 631)
iPS:392529	配列番号 287	CAGGTGCAGCTGGTGGAACTCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCCT GGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCAGCCTCTGGATTACCC TTCAGTAGCTTTGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC AAGGGGTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATTTGATGGAAGT ATTAAGTATTCTGTAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATC TCCAGAGACAATTCAAAGAACACGCTGTTTCTGCAAATGAAC AGCCTGCGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGA GATCGGCTCAATTACTATGATAGTAGTGGTTATTATCACTAC AAATACTACGGTATGGCCGTCTGGGGCCAAGGACAACAGTT ACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCC CTGGCACCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCC CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCAGGTGACG GTGTGTTGGAAGTCAAGCGCCTGACCAGCGCGTGCACACC TTCCCGGTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCGAA AGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACC TACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTG	CAAGTTCAGTTGGTGGGA GTCTGAGAGCCGAAGTAG TAAAGCCAGGAGCTTCA GTGAAAGTCTCTTGTA AGCAAGTGGATTACGT TTAGCCGCTTTGCCATG CATTGGGTGCGGAAAGC TCCCGGTCAAGGGTTGG AGTGGATGGGAGTTATT AGCTATGACGGGGGCAA TAAGTACTACGCGAGT CTGTTAAGGGTCGGGTC ACAATGACACGGGACAC CTCAACCAGTACACTCT ATATGGAAGTGTCTAGC CTGAGATCCGAGGACAC

10

20

30

40

【表 1 4 - 0 2 4】

IgG-Fab分子 の名称	軽鎖核糖配列	改変重鎖核糖配列	第2のポリペプチ ド核糖配列
		GACAAGAAAGTTGAGCCCAATCTTGTGACAAAACCTCACACA TGGCCACCGTGCCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCA GTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGGACGTGAGC CACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGC GTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGTGTGAGGAGCAG TACGGCAGCAGTACCGTTGTGTGAGCGTCTCACCGTCTGT CACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTC TCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTG CCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACGCTG ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAACTACAAGACC ACGCTCCCGTGCTGGACTCCGAGGCTCCTTCTTCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAAC GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAGAAGAGCCTAAGCTTGTCTCCGGTGGTGGCGGA TCGGGAGGTGGCGGATCCGATATCCAGCTCACTCAATGCCA TCATTTCTCTCCGCTTCGGTAGGCGACCGGGTCACGATCACA TGCAGGGCGTCGCAAAGCATTGGGAGGTCGTTGCATTGGTAT CAGGAGAAACCCGGAAGGCCCGAAACTTCTGATCAAATAC GCATCACAAGTTTGAGCGGTGTGCCGTCCGCTTCTCCGCT TCCGGAAGCGGAACGGAGTTCACGCTTACAATCTCCTCACTG CAGCCGAGGATTTCCGACCTATTACTGTACACAGTCATCC AGACTCCCGTTTACTTTTGGCCCTGGGACCAAGGTGGACATT AAGCGTACCGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCA TCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAAGTCCAGGAGAGT GTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCGAA AGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA GTCTACGCCTGCGAAGTACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT (配列番号 614)	CGCTGTGTATTATTGCG CTAGGGGTACGATGTA TTGACGGGTATCTCTGA TTACTGGGGCAGGGGA CACTCGTAACCGTCTCT AGTGCCTCCACCAAGGG CCCATCGGTCTTCCCC TGGCACCTCTCTCCAAG AGCACCTCTGGGGGCAC AGCGGCCCTGGGCTGCC TGGTCAAGGACTACTTC CCCGAACCGGTGACGGT GTCGTGGAAGTACAGCG CCTGACAGCGGCGTG CACACCTTCCCGGCTGT CCTACAGTCTCTCAGGAC TCTACTCCCTCAAGAGC GTGGTGACCGTGCCCTC CAGCAGCTTGGGCACCC AGACCTACATCTGCAAC GTGAATCACAAGCCAG CAACACCAAGGTGGACA AGAAAGTT (配列番号 632)
iPS:392532	配列番号 287	CAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCCT GGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCC TTCAGTAGCTTTGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC	配列番号 631

10

20

30

40

IgG-Fab分子 の名称	軽鎖核糖核酸配列	改変重鎖核糖核酸配列	第2のポリペプチド核糖核酸配列
		AAGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATTGTGATGGAAGT ATTAAGTATTCTGTAGACTCCGTGAAGGCCGATTACCATC TCCAGAGACAATTCAAAGAACACGCTGTTTCTGCAAAATGAAC AGCCTGCGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGA GATCGGCTCAATTACTATGAAAGTAGTGGTTATTATCACTAC AAATACTACGGTATGGCCGTCTGGGGCCAAGGGACAACAGTT ACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCC CTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCC CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCCTGTACG GTGTGTTGGAAGTCAAGGCGCCTGACCAGCGCGTGCACACC TTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCGAA AGCGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACC TACATCTGCAAGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTG GACAAGAAAGTTGAGCCCAATCTGTGACAAAACCTACACA TGCCACCGTGCCAGCACCTGAAGTCTGGGGGACCGTCA GTCTTCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGC GTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGTGTGAGGAGCAG TACGGCAGCACGTACCGTTGTGTACGGTCTCACCCTCCTG CACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTC TCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCCTG CCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCCTG ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACTACAAGACC ACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAAC GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGAGAAGAGCCTAAGCTTGTCTCCGGTGGTGGCGGA TCGGGAGGTGGCGGATCCGATATCCAGCTCACTCAATCGCCA TCATTTCTCTCCGCTTCGGTAGGCGACCGGGTACGATCACA TGCAGGGCGTGGCAAAGCATTGGGAGGTGTTGCATTGGTAT CAGCAGAAACCGGAAAGGCCCGGAACTTCTGATCAAAATAC GCATCACAAGTTTGAGCGGTGTGCCGTGCGCTTCTCCGGT TCCGGAAGCGGAACGGAGTTACGCTTACAATCTCCTCACTG CAGCCCGAGGATTTCCGACCTATTACTGTCACCACTCATCC	

IgG-Fab分子 の名称	軽鎖核糖塩基配列	改変重鎖核糖塩基配列	第2のポリペプチド核糖塩基配列
		AGACTCCCGTTTACTTTTGGCCCTGGGACCAAGGTGGACATT AAGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCA TCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGT GTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACTACAGCCTCGAA AGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTGCCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT（配列番号 615）	
iPS:392533	配列番号 287	CAGGTGCAGCTGGTGGAAATCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCT GGGAGGTCCTCGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCC TTCAGTAGCTTTGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATTTGATGGAAGT ATTAAGTATTCTGTAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATC TCCAGAGACAATTCAAAGAACAAGCTGTTTCTGCAAATGAAC AGCCTGCGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGA GATCGGCTCAATTACTATGAAAGTAGTGGTTATTATCACTAC AAATACTACGGTATGGCCGTCTGGGGCCAAGGGACAACAGTT ACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCC CTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCC CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCAGGTGACG GTGTGTTGGAAGTCAAGCGCCCTGACCAGCGCGGTGCACACC TTCCCGGCTGTCTACAGTCTCTCAGGACTCTACTCCCTCGAA AGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACC TACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTG GACAAGAAAGTTGAGCCCAATCTTGTGACAAAACCTCACACA TGCCCAACCGTGCCAGCACCTGAAGTCTGGGGGACCGTCA GTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGC GTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGTGTGAGGAGCAG TACGGCAGCAAGTACCGTTTGTGTACAGCTCCTACCGTCTCTG CACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTG TCCAACAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCCTG CCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTG	配列番号 632

【表 14 - 027】

IgG-Fab分子 の名称	軽鎖核糖配列	改変重鎖核糖配列	第2のポリペプチ ド核糖配列
		ACCTGCCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACC ACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAAC GTCTTCTCATGTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAGAAGAGCCTAAGCTTGTCTCCGGTGGTGGCGGA TCGGGAGGTGGCGGATCCGATATCCAGCTCACTCAATCGCCA TCATTTCTCTCCGCTTCGGTAGGGGACCGGGTCACGATCACA TGCAGGGCGTCGCAAAGCATTGGGAGGTGTTGCATTGGTAT CAGGAGAAACCGGAAAGGCCCGAACTTCTGATCAAATAC GCATCACAAGTTTGAGCGGTGTGCCGTGGCGCTTCTCCGGT TCCGGAAGCGGAACGGAGTTACGCTTACAATCTCCTCACTG CAGCCCGAGGATTTCCGACCTATTACTGTACCAGTCATCC AGACTCCCGTTTACTTTTGGCCCTGGGACCAAGGTGGACATT AAGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCGCCA TCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTC CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGT GTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCGAA AGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT (配列番号 616)	
iPS:392530	CAGTCTGTGTTGACG CAGCCGCCCTCAGTG TCTGGGCCCCAGGA CAGAAGTCAACATC TCCTGCTCTGGAAGC AGCTCCAACATTGGG AATAATTATGTATCC TGGTACCAGAAGCTC CCAGGAACAGCCCC AAATCCTCATTTAT GACAATAATAAGGGA CCTCAGGGATTCTT GACCGATTCTCTGGC TCCAAGTCTGGCAGC	CAGGTGCAGCTGGTGGAACTCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCCT GGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCAGCCTCTGGATTACCC TTCAGTAGCTTTGGCATGCACTGGGTCCGCGAGGCTCCAGGC AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATTTGATGGAAGT ATTAAGTATTCTGTAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCAACATC TCCAGAGACAATTCAAAGAACACGCTGTTTCTGCAAATGAAC AGCCTGCGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGA GATCGGCTCAATTACTATGATAGTAGTGGTTATTATCACTAC AAATACTACGGTATGGCCGTCTGGGGCCAAGGGACAACAGTT ACCGTCTCTAGTGCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCC CTGGCACCCCTCCTCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCC CTGGGCTGCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCAGGTGACG GTGTGTTGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACC TTCCCGGTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCGAA	配列番号 631

10

20

30

40

IgG-Fab分子 の名称	軽鎖核糖ヌクレチド配列	改変重鎖核糖ヌクレチド配列	第2のポリペプチド配列
	TCAACCACCTGGGC ATCACCGACTCCAG ACTGGGACGAGGCC GATTATTACTGCGGA ACATGGGATAGCCGC CTGAGTGCTGTGGTT TTCGGCGGAGGGACC AAGCTGACCGTCCTA GGTACGCCAAGGCC AACCCCACTGTCACT CTGTTCCCGCCCTCC TCTGAGGAGCTCCAA GCCAACAAGGCCACA CTAGTGTGTCTGATC AGTGACTTCTACCCG GGAGCTGTGACAGTG GCCTGGAAGGCAGAT GGCAGCCCCGTCAAG GCGGGAGTGAGACC ACCAAACCTCCAAA CAGAGCAACAACAAG TACGCGCCAAGAGC TACCTGAGCCTGACG CCCGAGCAGTGGAAG TCCCACAGAAGCTAC AGCTGCCAGGTCACG CATGAAGGGAGCACC GTGGAGAAGACAGTG GCCCTACAGAATGT TCA (配列番号 596)	AGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACC TACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTG GACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACA TGCCCACCGTGCCAGCACCTGAACCTCTGGGGGAGCCGTCA GTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGC GTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGTGTGAGGAGCAG TACGGCAGCAOGTACCGTTGTGTGACGGTCTCACCGTCTG CACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTC TCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTG CCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCTG ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCGGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAACTACAAGACC ACGCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAAC GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGAGAAGAGCCTAAGCTTGTCTCCGGTGGTGGCGGA TCGGGAGGTGGCGGATCCGATATCCAGCTCACTCAATCGCCA TCATTTCTCTCCGCTTCGGTAGGCGACCGGTACAGTACACA TGCAGGGCGTCGAAAGCATTGGGAGGTGCTTGCATTGGTAT CAGCAGAAACCCGAAAGCCCCGAAACTTCTGATCAAATAC GCATCACAAGTTTGAGCGGTGTGCCGTGCGGCTTCTCCGGT TCCGAAGCGGAACGGAGTTACGCTTACAATCTCTCTACTG CAGCCCGAGGATTTCCGCGACCTATTACTGTCACCAGTCATCC AGACTCCCGTTTACTTTTGGCCCTGGGACCAAGGTGGACATT AAGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCGCCA TCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGTAACCTCCAGGAGAGT GTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCGAA AGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA GTCTACGCCGTGCGAAGTCACCATCAGGGCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGAGAGTGT (配列番号 617)	
iPS:392531	配列番号 596	CAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCT	配列番号 632

IgG-Fab分子 の名称	軽鎖 非 変異配列	改変重鎖 非 変異配列	第2のポリペプチド 非 変異配列
		GGGAGGTCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCC TTCAGTAGCTTTGGCATGCACTGGGTCCGCGAGGCTCCAGGC AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATTGTGATGGAAGT ATTAAGTATTCTGTAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCAACCATC TCCAGAGACAATTCAAAGAACAAGCTGTTTCTGCAAATGAAC AGCCTGCGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGA GATCGGCTCAATTACTATGATAGTAGTGGTTATTATCACTAC AAATACTACGGTATGGCCGTCTGGGGCCAAGGGACAACAGTT ACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCC CTGGCACCCCTCCTCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCC CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACG GTGTGCTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACC TTCCCGGTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCGAA AGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACC TACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTG GACAAGAAAGTTGAGCCCAATCTTGTGACAAAACCTCACACA TGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGACCGTCA GTCTTCCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATC TCCCGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGC GTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCGTGTGAGGAGCAG TACGGCAGCACGTACCGTTGTGTACGGTCTCACCGTCTTG CACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTC TCCAAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTG CCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTG ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAACTACAAGACC ACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAAC GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAGAAGAGCCTAAGCTTGCTCCGGGTGGTGGCGGA TCGGGAGGTGGCGGATCCGATATCCAGCTCACTCAATCGCCA TCATTTCTCTCCGCTTCGGTAGCGACCGGTACGATCACA TGCAGGGCGTCGCAAAGCATTGGGAGGTGCTGCATTGGTAT CAGGAGAAACCCGAAAGGCCCGAAACTTCTGATCAAATAC GCATCACAAGTTTGAGCGGTGTGCCGTGCGCTTCTCCGGT	

【表 14 - 030】

IgG-Fab分子 の名称	軽鎖核酸配列	改変重鎖核酸配列	第2のポリペプチ ド核酸配列
		TCCGGAAGCGGAACGGAGTTACGCTTACAATCTCCTCACTG CAGCCCGAGGATTTCCGCGACCTATTACTGTCAACAGTCATCC AGACTCCCGTTTACTTTTGGCCCTGGGACCAAGGTGGACATT AAGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCA TCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGT GTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCGAA AGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA GTCTACGCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT (配列番号 618)	
iPS:392534	配列番号 596	CAGGTGCAGCTGGTGGAACTCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCCT GGGAGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCC TTCAGTAGCTTTGGCATGCACTGGGTCCGCGAGGCTCCAGGC AAGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATTTGATGGAAGT ATTAAGTATTCTGTAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATC TCCAGAGACAATTCAAAGAACAAGCTGTTTCTGCAAAATGAAC AGCCTGCGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGA GATCGGCTCAATTACTATGAAAGTAGTGGTTATTATCACTAC AAATACTACGGTATGGCCGTCTGGGGCCAAGGGACAACAGTT ACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCC CTGGCACCCCTCCTCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCC CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCCTGACG GTGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACC TTCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCGAA AGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACC TACATCTGCAAGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTG GACAAGAAAGTTGAGCCCAATCTTGTGACAAAACCTCACACA TGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGACCGTCA GTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGC GTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGTGTGAGGAGCAG TACGGCAGCACGTACCGTTGTGTACGCTCTCACCGTCTCTG CACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTC TCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCC	配列番号 631

10

20

30

40

IgG-Fab分子 の名称	軽鎖核糖核酸配列	改変重鎖核糖核酸配列	第2のポリペプチド核糖核酸配列
		AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCCTG CCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACAGCCTG ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACTACAAGACC ACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAAC GTCTTCTCATGTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAGAAGAGCCTAAGCTTGCTCCGGGTGGTGGCGGA TCGGGAGGTGGGGATCCGATATCCAGCTCACTCAATCGCCA TCATTTCTCTCCGCTTCGGTAGGGACCGGTCACGATCACA TGCAGGGCGTCGCAAGCATTGGGAGGTGCTTGCATTGGTAT CAGCAGAAACCGGAAAGGCCCCGAACTTCTGATCAAATAC GCATCAGAAAGTTTGAGCGGTGTGCCGTCCGCTTCTCCGCT TCCGAAGCGGAACGGAGTTACGCTTACAATCTCTCACTG CAGCCCGAGGATTTCCGCGACCTATTACTGTACCCAGTCATCC AGACTCCCGTTTACTTTTGGCCCTGGGACCAAGGTGGACATT AAGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCA TCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGT GTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTGGAA AGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT (配列番号 619)	
iPS:392535	配列番号 596	CAGGTGCAGCTGGTGGAACTCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCCT GGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCAGCCTCTGGATTACCC TTCAGTAGCTTTGGCATGCACTGGGTCCGCGAGGCTCCAGGC AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATTTGATGGAAGT ATTAAGTATTCTGTAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATC TCCAGAGACAATTCAAAGAACACGCTGTTTCTGCAAATGAAC AGCCTGCGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGA GATCGGCTCAATTACTATGAAAGTAGTGGTTATTATCACTAC AAATACTACGGTATGGCGTCTGGGGCCAAGGGACAACAGTT ACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCC CTGGCACCCCTCCTCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCC CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACG	配列番号 632

20

30

40

IgG-Fab分子 の名称	軽鎖核糖ヌクレ チド配列	改変重鎖核糖ヌ クレチド配列	第2のポリペプチ ド核糖ヌクレチ ド配列
		GTGTCGTGGAAGCTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACC TTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCGAA AGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACC TACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTG GACAAGAAAGTTGAGCCCAATCTTGTGACAAAACCTCACACA TGCCCAACCGTGCCAGCACCTGAAGTCTTGGGGGACCGTCA GTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGC GTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGTGTGAGGAGCAG TACGGCAGCACGTACCGTTGTGTGTCAGCGTCTCACCCTCTG CACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTC TCCAAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCCTG CCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACGCTG ACCTGCCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAACTACAAGACC ACGCTCCCGTGCTGGACTCGACGGCTCTCTTCTCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAAC GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAGAAGAGCCCTAAGCTTGTCTCCGGGTGGTGGCGGA TCGGGAGGTGGCGGATCCGATATCCAGCTCACTCAATCGCCA TCATTTCTCTCCGCTTCGGTAGGCGACCGGGTCACGATCACA TGCAGGGCGTGCAGAAAGCATTTGGGAGGTGTTGCAITTGGTAT CAGGAGAAACCGGAAAGGCCCCGAACTTCTGATCAAATAC GCATCAGAAAGTTTGAGCGGTGTGCCGTGCGCTTCTCCGGT TCCGGAAGCGGAACGGAGTTACGCTTACAATCTCCTCACTG CAGCCCGAGGATTTCCGACCTATTACTGTCAACAGTCATCC AGACTCCCGTTTACTTTTGGCCCTGGGACCAAGGTGGACATT AAGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCA TCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCATCGGGTAACTCCAGGAGAGT GTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCGAA AGCACCCCTGACGCTGAGCAAGCAGACTACGAGAAACACAAA GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTGCCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT (配列番号	

IgG-Fab分子 の名称	軽鎖核糖核酸配列	改変重鎖核糖核酸配列	第2のポリペプチド核糖核酸配列
		620)	

【 0 1 6 7 】

表 6 A、6 B、7 A、7 B 及び 1 1 ~ 1 4 に記載する核酸配列は単なる例示である。当業者であれば理解するように、遺伝コードの縮重に起因して、極めて多数の核酸を作製することができ、これらの全ては、本発明の C D R（ならびに本明細書に記載の抗原結合タンパク質の重鎖及び軽鎖または他の構成要素）をコードする。したがって、個々のアミノ酸配列が特定されれば、当業者は、コードされたタンパク質のアミノ酸配列を変えずに、1 つ以上のコドン配列を単に変更することにより、任意の数の異なる核酸を作製することができる。

【 0 1 6 8 】

本発明はまた、本発明の二重特異性抗原結合タンパク質のうちの 1 つ以上の構成要素（例えば、可変領域、軽鎖、重鎖、改変重鎖及び F d 断片）をコードする 1 つ以上の核酸を含むベクターを包含する。「ベクター」という用語は、タンパク質のコード情報を宿主細胞に運搬するために使用される任意の分子または実体（例えば、核酸、プラスミド、バクテリオファージまたはウイルス）を指す。ベクターの例には、プラスミド、ウイルスベクター、非エピソーム哺乳動物ベクター及び発現ベクター、例えば、組み換え発現ベクターが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書で使用する「発現ベクター」または「発現構築物」という用語は、所望のコード配列と、機能的に連結されるコード配列の特定の宿主細胞中における発現に必要とされる適切な核酸制御配列とを含有する組み換え D N A 分子を指す。発現ベクターは、機能的に連結されるコード領域の転写、翻訳に影響するか、またはこれらを制御する配列、及びイントロンが存在する場合には R N A スプライシングに影響する配列を含み得るが、これらに限定されない。原核生物での発現に必要な核酸配列には、プロモーター、任意にオペレーター配列、リボソーム結合部位及び任意に他の配列が挙げられる。真核細胞は、プロモーター、エンハンサーならびに終結シグナル及びポリアデニル化シグナルを利用することが知られている。また、所望する場合、目的のポリペプチドの細胞からの単離をより容易にするために、発現されるポリペプチドが組み換え宿主細胞によって分泌され得るように、分泌シグナルペプチド配列を任意に発現ベクターによりコードしてもよく、目的のコード配列に機能的に連結され得る。例えば、いくつかの実施形態において、シグナルペプチド配列は、表 6 A、6 B、7 A、7 B、9 及び 1 0 に列挙するポリペプチド配列のいずれかのアミノ末端に付加 / 融合され得る。ある特定の実施形態において、MDMRVPAQLLGLLLWLRLRGARC（配列番号 6 3 3）のアミノ酸配列を有するシグナルペプチドが表 6 A、6 B、7 A、7 B、9 及び 1 0 中のポリペプチド配列のいずれかのアミノ末端に融合される。他の実施形態において、MAWALLLLTLTLTQTGSWA（配列番号 6 3 4）のアミノ酸配列を有するシグナルペプチドが表 6 A、6 B、7 A、7 B、9 及び 1 0 中のポリペプチド配列のいずれかのアミノ末端に融合される。更に他の実施形態において、MTCSPLLLTLLIHCTGSWA（配列番号 6 3 5）のアミノ酸配列を有するシグナルペプチドが表 6 A、6 B、7 A、7 B、9 及び 1 0 中のポリペプチド配列のいずれかのアミノ末端に融合される。本明細書に記載のポリペプチド配列のアミノ末端に融合することができる他の好適なシグナルペプチド配列には、MEAPAQLLFLLLWLPLDTTG（配列番号 6 3 6）、MEWTWRVLFLLVAAATGAHS（配列番号 6 3 7）、METPAQLLFLLLWLPLDTTG（配列番号 6 3 8）、METPAQLLFLLLWLPLDTTG（配列番号 6 3 9）、MKHLWFFLLLVAAAPRWVLS（配列番号 6 4 0）、及び MEWSWVFLFLLSVTTGVHS（配列番号 6 4 1）が挙げられる。他のシグナルペプチドについては、当業者に知られており、例えば、特定の宿主細胞での発現を助長または最適化するために、表 6 A、6 B、7 A、7 B、9 及び 1 0 に列挙するポリペプチド鎖のいずれかに融合することができる。

【 0 1 6 9 】

典型的には、本発明の二重特異性抗原タンパク質を産生するために宿主細胞にて使用される発現ベクターは、プラスミド維持のための配列と、二重特異性抗原結合タンパク質の構成要素をコードする外因性ヌクレオチド配列のクローニング及び発現のための配列とを

10

20

30

40

50

含む。このような配列は、総称的に「フランキング配列」と呼ばれ、ある特定の実施形態において、次のヌクレオチド配列：プロモーター、1つ以上のエンハンサー配列、複製起点、転写終結配列、ドナー及びアクセプタープライス部位を含有する完全なイントロン配列、ポリペプチド分泌のためのリーダー配列をコードする配列、リボソーム結合部位、ポリアデニル化配列、発現させるポリペプチドをコードする核酸を挿入するためのポリリンカー領域、ならびに選択マーカー要素のうちの1つ以上を典型的に含む。これらの配列のそれぞれについては、以下に論じる。

【0170】

必要に応じて、ベクターは、「タグ」をコードする配列、すなわち、ポリペプチドをコードする配列の5'末端または3'末端に位置する、オリゴヌクレオチド分子を含んでよく、このオリゴヌクレオチドタグ配列は、ポリHis（ヘキサHis）、FLAG、HA（ヘマグルチニンインフルエンザウイルス）、myc、または別の「タグ」分子をコードし、これらについては、市販の抗体がある。このタグは、典型的に、ポリペプチドの発現時にポリペプチドに融合し、宿主細胞からの当該ポリペプチドのアフィニティー精製または検出のための手段として機能することができる。アフィニティー精製は、例えば、タグに対する抗体を親和性マトリックスとして用いるカラムクロマトグラフィーにより行うことができる。その後、必要に応じて、特定の切断用ペプチダーゼを用いるなどの各種手段により、精製したポリペプチドからタグを取り除くことができる。

10

【0171】

フランキング配列は、同種（すなわち、宿主細胞と同じ種及び/または系統由来）、異種（すなわち、宿主細胞種または系統以外の種由来）、ハイブリッド（すなわち、2つ以上の供給源からのフランキング配列の組み合わせ）でも、合成でも、天然でもよい。したがって、フランキング配列の供給源は、フランキング配列が、宿主細胞機構内で機能でき、かつ当該機構により活性化され得るのであれば、いずれの原核生物もしくは真核生物、いずれの脊椎動物もしくは無脊椎動物またはいずれの植物であってもよい。

20

【0172】

本発明のベクターに有用なフランキング配列は、当該技術分野においてよく知られた複数の方法のいずれかにより得ることができる。典型的には、本明細書にて有用なフランキング配列は、マッピング及び/または制限エンドヌクレアーゼ消化によって事前に同定しておき、これにより、適切な組織源から適切な制限エンドヌクレアーゼを用いて単離することができる。場合により、フランキング配列の完全なヌクレオチド配列が知られていることもある。この場合、核酸合成またはクローニングに関する慣用的方法を用いて、フランキング配列を合成してもよい。

30

【0173】

知られているフランキング配列が全配列であっても、その一部であっても、フランキング配列は、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）によって、ならびに/または同種もしくは別種由来のオリゴヌクレオチド及び/もしくはフランキング配列断片などの好適なプローブでゲノムライブラリーをスクリーニングすることによって得ることができる。フランキング配列が知られていない場合は、例えば、コード配列または更には別の1つもしくは複数の遺伝子を含み得るより大きなDNA片から、フランキング配列を含むDNA断片を単離することができる。単離は、制限エンドヌクレアーゼ消化によって適切なDNA断片を生成し、次いで、アガロースゲル精製、QiaGen（登録商標）カラムクロマトグラフィー（Chattsworth, CA）または当業者に知られた他の方法を使用して単離することによって、達成することができる。この目的を達成するのに適した酵素の選択は、当業者には容易に明らかであろう。

40

【0174】

複製起点は、典型的には、市販されている原核生物発現ベクターの一部であり、この起点は、宿主細胞中におけるベクターの増幅を助けるものである。最適なベクターが複製起点部位を含まない場合、既知の配列に基づいて化学的に合成し、ベクターにライゲーションしてもよい。例えば、プラスミドpBR322（New England Biolabs

50

b s , B e v e r l y , M A) 由来の複製起点は、大部分のグラム陰性菌に好適であり、種々のウイルス性起点（例えば、SV40、ポリオーマ、アデノウイルス、水疱性口内炎ウイルス（VSV）またはHPVもしくはBPVなどのパピローマウイルス）は、哺乳動物細胞でのクローニングベクターに有用である。通常、哺乳動物の発現ベクターには、複製起点成分は必要でない（例えば、SV40起点は、ウイルス初期プロモーターも含むという理由でのみ用いられることが多い）。

【0175】

転写終結配列は、典型的には、ポリペプチドコード領域の末端の3'側に位置し、転写を終結させる働きがある。一般に、原核細胞の転写終結配列は、G-Cに富んだ断片であり、後にポリ-T配列が続く。当該配列はライブラリーから簡単にクローニングでき、またベクターの一部としても市販されているが、核酸合成に関して知られている方法を用いて容易に合成することもできる。

10

【0176】

選択マーカー遺伝子は、選択培地中で増殖する宿主細胞の生存及び増殖に必要なタンパク質をコードする。典型的な選択マーカー遺伝子は、(a)抗生物質もしくは他の毒素、例えば、原核生物の宿主細胞の場合、アンピシリン、テトラサイクリンもしくはカナマイシンに対する耐性を付与するタンパク質、(b)細胞の栄養要求性欠損を補うタンパク質、または(c)複合培地もしくは限定培地から得られない重要な栄養素を供給するタンパク質をコードする。具体的な選択マーカーは、カナマイシン耐性遺伝子、アンピシリン耐性遺伝子及びテトラサイクリン耐性遺伝子である。有利には、ネオマイシン耐性遺伝子は、原核生物及び真核生物のいずれの宿主細胞の選択にも用いることもできる。

20

【0177】

他の選択可能遺伝子を用いて、発現させる遺伝子を増幅させてもよい。増幅とは、増殖または細胞生存に必要なタンパク質の産生に必要な遺伝子が、組み換え細胞の継代の染色体内でタンデムに繰り返されるプロセスである。哺乳動物細胞に好適な選択マーカーの例には、ジヒドロ葉酸還元酵素(DHFR)及びプロモーターのないチミジンキナーゼ遺伝子が挙げられる。ベクター中に存在する選択可能遺伝子に基づいて形質転換体のみが生存するように一意的に適合させた選択圧下に哺乳動物細胞の形質転換体を置く。選択圧を加えるには、培地中の選択剤の濃度を連続的に高め、これにより、選択可能遺伝子と、本明細書に記載の二重特異性抗原結合タンパク質の1つ以上の構成要素などの別の遺伝子をコードするDNAとの両方の増幅がもたらされる条件下で、形質転換細胞を培養する。その結果、多量のポリペプチドが、増幅したDNAから合成される。

30

【0178】

リボソーム結合部位は、通常、mRNAの翻訳開始に必要であり、Shine-Dalgarno配列(原核生物)またはKozak配列(真核生物)を特徴とする。この要素は、典型的に、プロモーターの3'側及び発現させるポリペプチドのコード配列の5'側に位置する。ある特定の実施形態において、1つ以上のコード領域を内部リボソーム結合部位(IRES)に機能的に連結させてよく、これにより、単一RNA転写物から2つのオープンリーディングフレームの翻訳が可能になる。

【0179】

40

真核生物の宿主細胞発現系においてグリコシル化が望まれるような場合には、種々のプレ配列またはプロ配列を操作して、グリコシル化または収率を改善することができる。例えば、特定のシグナルペプチドのペプチダーゼ切断部位を変更してもよいし、グリコシル化に作用し得るプロ配列を加えてもよい。最終的なタンパク質産生物は、完全に除去され得なかった、発現に伴う1つ以上の付加アミノ酸を(成熟タンパク質の最初のアミノ酸に対して)-1位に有し得る。例えば、最終的なタンパク質産生物は、アミノ末端に結合したペプチダーゼ切断部位に認められる1つまたは2つのアミノ酸残基を有し得る。あるいは、いくつかの酵素切断部位を用いて、成熟ポリペプチド中の当該領域を酵素で切断すれば、わずかに短縮した型の所望のポリペプチドが生じ得る。

【0180】

50

本発明の発現及びクローニングベクターは、典型的に、宿主生物により認識され、かつポリペプチドをコードする分子に機能的に連結されたプロモーターを含む。本明細書で使用する「機能的に連結された」という用語は、所与の遺伝子の転写及び／または所望のタンパク質分子の合成を導くことが可能な核酸分子が生じるような2つ以上の核酸配列の結合を指す。例えば、タンパク質コード配列に「機能的に連結される」ベクター中の制御配列は、タンパク質コード配列の発現が制御配列の転写活性と一致する条件下で達成されるように、ベクターにライゲートされる。より具体的には、プロモーター及び／またはエンハンサー配列は、シス作用転写制御エレメントの任意の組み合わせを含め、適切な宿主細胞または他の発現系においてコード配列の転写を刺激または調節する場合、コード配列に機能的に連結されている。

10

【0181】

プロモーターは、構造遺伝子の開始コドンの上流（すなわち5'側）（通常、約100～1000bp以内）に位置し、構造遺伝子の転写を制御する非転写配列である。プロモーターは、慣習的に、誘導性プロモーターと構成的プロモーターの2つのクラスの1つに分類される。誘導性プロモーターは、栄養素の有無または温度変化などの培養条件の何らかの変化に応じて、そのプロモーターの制御下でDNAから高レベルの転写を開始する。一方、構成的プロモーターは、当該プロモーターに機能的に連結された遺伝子を均一に転写する。すなわち、遺伝子発現に対する制御はほとんどないか、または全くない。候補となる種々の宿主細胞によって認識されるプロモーターは、多数知られている。好適なプロモーターは、元となるDNAから制限酵素消化によってプロモーターを除去し、所望のプロモーター配列をベクターに挿入することによって、例えば、本発明の二重特異性抗原結合タンパク質の重鎖、軽鎖、改変重鎖または他の構成要素をコードするDNAに機能的に連結される。

20

【0182】

酵母宿主との使用に好適なプロモーターもまた当該技術分野においてよく知られている。酵母エンハンサーは、酵母プロモーターと一緒に有利に用いられる。哺乳動物宿主細胞との使用に好適なプロモーターは、よく知られており、限定するものではないが、ポリオマウイルス、鶏痘ウイルス、アデノウイルス（アデノウイルス2など）、ウシパピローマウイルス、トリ肉腫ウイルス、サイトメガロウイルス、レトロウイルス、B型肝炎ウイルス、最も好ましくは、シミアンウイルス40（SV40）などのウイルスのゲノムから得られるものが挙げられる。他の好適な哺乳動物プロモーターには、異種哺乳動物プロモーター、例えば、熱ショックプロモーター及びアクチンプロモーターなどが挙げられる。

30

【0183】

対象となり得る更なるプロモーターには、SV40初期プロモーター（Benoist and Chambon, 1981, Nature 290:304-310）；CMVプロモーター（Thornsen et al., 1984, Proc. Natl. Acad. U.S.A. 81:659-663）；ラウス肉腫ウイルスの3'長末端反復配列に含まれるプロモーター（Yamamoto et al., 1980, Cell 22:787-797）；ヘルペスチミジンキナーゼプロモーター（Wagner et al., 1981, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 78:1444-1445）；メタロチオネイン遺伝子由来のプロモーター及び制御配列（Prinster et al., 1982, Nature 296:39-42）；ならびに、ラクタマーゼプロモーターなどの原核生物プロモーター（Villa-Kamaroff et al., 1978, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 75:3727-3731）；またはtacプロモーター（DeBoer et al., 1983, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 80:21-25）が挙げられるが、これらに限定されない。また、組織特異性を示し、トランスジェニック動物に用いられてきた、次の動物転写制御領域も対象である。膵腺房細胞中で活性なエラストーゼI遺伝子制御領域（Swift et al., 1984, Cell 38:639-646；Ornitz et al., 1986, Cold Spring Harb

40

50

or Symp. Quant. Biol. 50:399-409; MacDonald, 1987, Hepatology 7:425-515); 膵細胞中で活性なインスリン遺伝子制御領域 (Hanahan, 1985, Nature 315:115-122); リンパ系細胞中で活性な免疫グロブリン遺伝子制御領域 (Grosschedl et al., 1984, Cell 38:647-658; Adames et al., 1985, Nature 318:533-538; Alexander et al., 1987, Mol. Cell. Biol. 7:1436-1444); 精巣細胞、乳房細胞、リンパ系細胞及びマスト細胞中で活性なマウス乳癌ウイルス制御領域 (Leder et al., 1986, Cell 45:485-495); 肝臓中で活性なアルブミン遺伝子制御領域 (Pinkert et al., 1987, Genes and Devel. 1:268-276); 肝臓中で活発な フェトプロテイン遺伝子制御領域 (Krumlauf et al., 1985, Mol. Cell. Biol. 5:1639-1648; Hammer et al., 1987, Science 253:53-58); 肝臓中で活発な 1-アンチトリプシン遺伝子制御領域 (Kelsey et al., 1987, Genes and Devel. 1:161-171); 骨髄細胞中で活性な グロビン遺伝子制御領域 (Mogram et al., 1985, Nature 315:338-340; Kollias et al., 1986, Cell 46:89-94); 脳内の乏突起神経膠細胞中で活性なミエリン塩基性タンパク質遺伝子制御領域 (Readhead et al., 1987, Cell 48:703-712); 骨格筋中で活性なミオシン軽鎖 2 遺伝子制御領域 (Sani, 1985, Nature 314:283-286); ならびに視床下部で活性な性腺刺激ホルモン放出ホルモン遺伝子制御領域 (Mason et al., 1986, Science 234:1372-1378)。

【0184】

エンハンサー配列は、高等真核細胞による二重特異性抗原結合タンパク質 (例えば、軽鎖、重鎖、改変重鎖、Fd断片) の構成要素をコードするDNAの転写を増加させるために、ベクターに挿入することができる。エンハンサーは、DNAのシス作用エレメントであり、通常約10~300bpの長さであり、プロモーターに作用して転写を増加させる。エンハンサーは、配向及び位置に比較的依存せず、転写ユニットの5'側と3'側の両方の位置で確認されている。哺乳動物の遺伝子から入手できる複数のエンハンサー配列 (例えば、グロビン、エラスターゼ、アルブミン、 - フェトプロテイン及びインスリン) が知られている。しかしながら、典型的に、ウイルス由来のエンハンサーが使用される。当該技術分野において知られている、SV40エンハンサー、サイトメガロウイルス初期プロモーターエンハンサー、ポリオーマエンハンサー及びアデノウイルスエンハンサーが真核生物プロモーターの活性化を増強する例示的な要素である。エンハンサーは、コード配列の5'側または3'側のいずれかでベクター中に配置され得るが、典型的にはプロモーターの5'側の位置に置かれる。抗体の細胞外分泌を促進するために、適切な天然または異種シグナル配列 (リーダー配列またはシグナルペプチド) をコードする配列を発現ベクターに組み込むことができる。シグナルペプチドまたはリーダーの選択は、抗体を産生させる宿主細胞の種類に依存し、天然シグナル配列を異種シグナル配列に置き換えてもよい。シグナルペプチドの例については、上述したとおりである。哺乳動物宿主細胞で機能する他のシグナルペプチドには、米国特許第4,965,195号に記載されているインターロイキン-7 (IL-7) のシグナル配列、Cosman et al., 1984, Nature 312:768に記載されているインターロイキン-2受容体のシグナル配列、欧州特許第0367566号に記載されているインターロイキン-4受容体シグナルペプチド、米国特許第4,968,607号に記載されているI型インターロイキン-1受容体シグナルペプチド、欧州特許第0460846号に記載されているII型インターロイキン-1受容体シグナルペプチドが挙げられる。

【0185】

提供される発現ベクターは、市販されているベクターなどの出発ベクターから構築して

もよい。このようなベクターは、所望のフランキング配列を全て含む場合もあれば、含まない場合もある。本明細書に記載のフランキング配列のうちの1つ以上がベクター中に既存していない場合、そのフランキング配列を個別に得て、ベクターにライゲーションしてもよい。フランキング配列のそれぞれを得るのに用いられる方法は、当業者によく知られている。発現ベクターは、宿主細胞に導入することができ、これにより、本明細書に記載の核酸によってコードされた融合タンパク質を含むタンパク質が産生される。

【0186】

ある特定の実施形態において、本発明の二重特異性抗原結合タンパク質の異なる構成要素をコードする核酸は、同じ発現ベクター中に挿入してもよい。例えば、抗PAC1受容体の軽鎖をコードする核酸を、抗PAC1受容体の重鎖をコードする核酸と同じベクターにクローニングすることができる。このような実施形態において、2つの核酸は、内部リボソーム進入部位(IRES)によって隔てられ、軽鎖及び重鎖が同じmRNA転写物から発現されるように、1つのプロモーターの制御下に置かれ得る。あるいは、2つの核酸は、軽鎖及び重鎖が2つの別個のmRNA転写物から発現されるように、2つの別個のプロモーターの制御下であってもよい。いくつかの実施形態において、抗PAC1受容体の軽鎖及び重鎖をコードする核酸を1つの発現ベクターにクローニングし、抗CGRP受容体の軽鎖及び重鎖をコードする核酸を第2の発現ベクターにクローニングする。

【0187】

同様に、IgG-scFv二重特異性抗原結合タンパク質の場合、軽鎖をコードする核酸を、改変重鎖(重鎖及びscFvを含む融合タンパク質)をコードする核酸と同じ発現ベクターにクローニングすることができ、2つの核酸は、1つのプロモーター下でIRESによって隔てられているか、あるいは2つの核酸は、2つの別個のプロモーターの制御下にある。IgG-Fab二重特異性抗原結合タンパク質の場合、3つの構成要素のそれぞれをコードする核酸を同じ発現ベクターにクローニングすることができる。いくつかの実施形態において、IgG-Fab分子の軽鎖をコードする核酸及び第2のポリペプチド(C末端Fabドメインの残り半分を含む)をコードする核酸を1つの発現ベクターにクローニングし、改変重鎖(重鎖及びFabドメインの一方を含む融合タンパク質)をコードする核酸を第2の発現ベクターにクローニングする。ある特定の実施形態において、本明細書に記載の二重特異性抗原結合タンパク質の全ての構成要素は、同じ宿主細胞集団から発現される。例えば、1つ以上の構成要素が別個の発現ベクターにクローニングされる場合であっても、1つの細胞が二重特異性抗原結合タンパク質の全ての構成要素を産生するように、宿主細胞に両方の発現ベクターをコトランスフェクトする。

【0188】

ベクターを構築し、本明細書に記載する二重特異性抗原結合タンパク質の構成要素をコードする1つ以上の核酸分子を1つのベクターまたは複数のベクターの適切な部位(複数可)に挿入した後、完成したベクター(複数可)を、増幅及び/またはポリペプチド発現に適した宿主細胞に挿入することができる。したがって、本発明は、二重特異性抗原結合タンパク質の構成要素をコードする1つ以上の発現ベクターを含む、単離した宿主細胞を包含する。本明細書で使用する「宿主細胞」という用語は、核酸で形質転換された細胞、または形質転換が可能な細胞であって、これにより目的の遺伝子を発現する細胞を指す。この用語は、親細胞の子孫を含み、目的の遺伝子が存在する限り、その子孫が元の親細胞と形態学的または遺伝子構成的に同一であるかどうかは問わない。本発明の単離核酸、好ましくは、少なくとも1つの発現制御配列(例えば、プロモーターまたはエンハンサー)に機能的に連結された単離核酸を含む宿主細胞は、「組み換え宿主細胞」である。

【0189】

選択した宿主細胞への抗原結合タンパク質のための発現ベクターの形質転換は、トランスフェクション、感染、リン酸カルシウム共沈殿、エレクトロポレーション、マイクロインジェクション、リポフェクション、DEAE-デキストランによるトランスフェクションまたは他の既知の技術などを含む、よく知られた方法によって達成することができる。選択する方法は、使用される宿主細胞の種類に応じてある程度決まる。これらの方法及び

10

20

30

40

50

他の好適な方法は、当事者によく知られており、例えば、Sambrookら(2001、上掲)に記載されている。

【0190】

宿主細胞は、適切な条件下で培養すると、抗原結合タンパク質を合成する。その後、当該タンパク質を培養培地から回収してもよいし(宿主細胞が培地中に分泌する場合)、当該タンパク質を産生する宿主細胞から直接回収してもよい(分泌されない場合)。適切な宿主細胞の選択は、所望の発現レベル、活性に望ましいまたは必要なポリペプチド修飾(グリコシル化またはリン酸化など)及び生物活性分子への折り畳み容易性などの様々な要因に左右される。

【0191】

例示的な宿主細胞には、原核生物、酵母菌または高等真核細胞が挙げられる。原核生物の宿主細胞には、グラム陰性またはグラム陽性微生物などの真正細菌、例えば、*Escherichia*などのEnterobacteriaceae、例えば、*E. coli*、*Enterobacter*、*Erwinia*、*Klebsiella*、*Proteus*、*Salmonella*、例えば、*Salmonella typhimurium*、*Serratia*、例えば、*Serratia marcescans*及び*Shigella*、ならびに*B. subtilis*及び*B. licheniformis*などの*Bacillus*、*Pseudomonas*ならびに*Streptomyces*が挙げられる。糸状菌または酵母菌などの真核微生物は、組み換えポリペプチドに好適なクローニングまたは発現宿主である。*Saccharomyces cerevisiae*または一般的にパン酵母菌は、下等真核生物の宿主微生物のうちで最も一般的に使用されている。しかしながら、多数の他の属、種及び系統、例えば、*Pichia*、例えば、*P. pastoris*、*Schizosaccharomyces pombe*、*Kluyveromyces*、*Yarrowia*、*Candida*、*Trichoderma reesia*、*Neurospora crassa*、*Schwanniomyces occidentalis*などの*Schwanniomyces*；ならびに糸状菌、例えば、*Neurospora*、*Penicillium*、*Tolypocladium*及び*A. nidulans*及び*A. niger*などの*Aspergillus*宿主なども一般に利用可能であり、本明細書にて有用である。

【0192】

グリコシル化抗原結合タンパク質の発現のための宿主細胞は、多細胞生物に由来し得る。無脊椎動物細胞の例には、植物細胞及び昆虫細胞が挙げられる。多数のバキュロウイルス株及びバリエーションと、*Spodoptera frugiperda*(イモムシ)、*Aedes aegypti*(蚊)、*Aedes albopictus*(蚊)、*Drosophila melanogaster*(ショウジョウバエ)及び*Bombyx mori*などの宿主由来の対応する許容可能な昆虫宿主細胞が特定されている。このような細胞のトランスフェクション用の各種ウイルス系は、一般に入手可能であり、例えば、*Autographa californica* NPVのL-1バリエーション及び*Bombyx mori* NPVのBm-5株がある。

【0193】

脊椎動物の宿主細胞も好適な宿主であり、当該細胞からの抗原結合タンパク質の組み換え産生は、慣用的手順となっている。発現のための宿主として入手可能な哺乳動物細胞株は、当該技術分野においてよく知られており、限定するものではないが、米国培養細胞系統保存機関(ATCC)から入手できる不死化細胞株が挙げられ、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞、例えばCHOK1細胞(ATCC CCL61)、DXB-11、DG-44及びチャイニーズハムスター卵巣細胞ノ-DHFR(CHO、Urlaub et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216, 1980)；SV40により形質転換したサル腎臓CV1株(COS-7、ATCC CRL1651)；ヒト胎児腎臓株(293細胞または浮遊培養での成長のためにサブクローニングされた293細胞(Graham et al., J. Gen. Virol. 36

10

20

30

40

50

：59, 1977)；ベビーハムスター腎臓細胞(BHK、ATCC CCL10)；マウスセルトリ細胞(TM4、Mather, Biol. Reprod. 23:243-251, 1980)；サル腎臓細胞(CV1 ATCC CCL70)；アフリカミドリザル腎臓細胞(VERO-76、ATCC CRL-1587)；ヒト子宮頸癌細胞(HELA、ATCC CCL2)；イヌ腎臓細胞(MDCK、ATCC CCL34)；バッファローラット肝臓細胞(BRL3A、ATCC CRL1442)；ヒト肺細胞(W138、ATCC CCL75)；ヒトヘパトーマ細胞(Hep G2、HB8065)；マウス乳癌(MMT060562、ATCC CCL51)；TRI細胞(Mather et al., Annals N.Y. Acad. Sci. 383:44-68, 1982)；MRC5細胞またはFS4細胞；哺乳動物骨髄腫細胞及び多数の他の細胞株が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態において、細胞株は、どの細胞株が高発現レベルを有し、かつCGRP受容体及びPAC1受容体結合特性を有する二重特異性抗原結合タンパク質を恒常的に産生するかの決定を通じて選択することができる。別の実施形態では、その細胞自身の抗体を産生しないが、異種抗体を産生し分泌する能力を有するB細胞系統由来の細胞株を選択することができる。本発明の二重特異性抗原結合タンパク質を発現させるためには、いくつかの実施形態において、CHO細胞が好ましい宿主細胞である。

10

【0194】

宿主細胞は、二重特異性抗原結合タンパク質の産生のための上述の核酸またはベクターを用いて形質転換するか、またはトランスフェクトし、プロモーターの誘導、形質転換体の選択または所望の配列をコードする遺伝子の増幅に適切に改変された従来の栄養培地中で培養する。加えて、選択マーカーによって分離された多数の転写単位のコピーを含む新しいベクター及びトランスフェクト細胞株が抗原結合タンパク質の発現に特に有用である。したがって、本発明はまた、本明細書に記載の1つ以上の発現ベクターを含む宿主細胞を、1つ以上の発現ベクターによってコードされた二重特異性抗原結合タンパク質の発現を可能にする条件下にて、培養培地中で培養することと、培養培地から二重特異性抗原結合タンパク質を回収することを含む、本明細書に記載の二重特異性抗原結合タンパク質を調製するための方法を提供する。

20

【0195】

本発明の抗原結合タンパク質の産生に使用される宿主細胞は、種々の培地中で培養することができる。ハムF10(Sigma)、最小必須培地(MEM)、(Sigma)、RPMI-1640(Sigma)及びダルベッコ改変イーグル培地(DMEM)、Sigmaなどの市販の培地が宿主細胞の培養に適している。加えて、Ham et al., Meth. Enz. 58:44, 1979; Barnes et al., Anal. Biochem. 102:255, 1980; 米国特許第4,767,704号、同第4,657,866号、同第4,927,762号、同第4,560,655号もしくは同第5,122,469号; WO90103430; WO87/00195; または米国特許再発行第30,985号に記載されている培地のいずれかを、宿主細胞の培養培地として使用してもよい。これらの培地のいずれかには、ホルモン及び/または他の成長因子(インスリン、トランスフェリンまたは上皮成長因子など)、塩(塩化ナトリウム、カルシウム、マグネシウム及びリン酸塩など)、緩衝剤(HEPESなど)、ヌクレオチド(アデノシン及びチミジンなど)、抗生物質(ゲンタマイシン(商標)剤など)、微量元素(マイクロモル範囲の最終濃度で通常存在する無機化合物として定義される)ならびにグルコースまたは同等のエネルギー源を必要に応じて添加してよい。当業者に知られているであろう任意の他の必要な添加物も適切な濃度で含めてよい。温度、pHなどの培養条件は、発現のために選択された宿主細胞で以前から使用されているものであり、当業者に明らかであろう。

30

40

【0196】

宿主細胞を培養すると、二重特異性抗原結合タンパク質は、細胞内、細胞膜周辺腔に産生され得るか、または培地中に直接分泌され得る。抗原結合タンパク質が細胞内で産生さ

50

れる場合、第1工程として、宿主細胞または溶解断片のいずれかである粒子状デブリを、例えば、遠心分離または限外濾過によって除去する。二重特異性抗原結合タンパク質は、例えば、ヒドロキシアパタイトクロマトグラフィー、カチオンもしくはアニオン交換クロマトグラフィー、または好ましくは、目的の抗原（複数可）もしくはプロテインAもしくはプロテインGを親和性リガンドとして使用する親和性クロマトグラフィーを用いることにより、精製することができる。プロテインAは、ヒト 1、 2 または 4 重鎖をベースにするポリペプチドを含むタンパク質を精製するために使用できる（Lindmark et al., J. Immunol. Meth. 62: 1-13, 1983）。プロテインGは、マウスの全てのアイソタイプ及びヒト 3 に推奨される（Guss et al., EMBO J. 5: 1567-1575, 1986）。親和性リガンドが結合するマトリックスは、ほとんどの場合、アガロースであるが、他のマトリックスも利用可能である。制御された多孔質ガラスまたはポリ（スチレンジビニル）ベンゼンなどの物理的に安定したマトリックスでは、アガロースの使用により達成できる場合よりも、流速を速くし、かつ処理時間を短くすることができる。タンパク質がCH3ドメインを含む場合、Bakerbond ABX（商標）樹脂（J. T. Baker, Phillipsburg, N. J.）が精製に有用である。タンパク質精製の他の技術、例えば、エタノール沈殿法、逆相HPLC、等電点クロマトグラフィー、SDS-PAGE及び硫酸アンモニウム沈殿法なども、回収する個々の二重特異性抗原結合タンパク質に応じて可能である。

【0197】

いくつかの実施形態において、本発明は、本発明の二重特異性抗原結合タンパク質の1つまたは複数を、薬学的に許容される希釈剤、担体、賦形剤、溶解剤、乳化剤、防腐剤及び/またはアジュバントとともに含む、医薬組成物を提供する。本発明の医薬組成物には、液体、凍結及び凍結乾燥の組成物が挙げられるが、これらに限定されない。「薬学的に許容される」とは、使用される用量及び濃度でヒトレシピエントにとって非毒性であり、及び/またはヒトに投与したときにアレルギー反応もしくは有害反応をもたらさない分子、化合物及び組成物を指す。ある特定の実施形態において、医薬組成物は、例えば、組成物のpH、浸透圧モル濃度、粘性、透明度、色、等張性、匂い、無菌性、安定性、溶解もしくは放出速度、吸着または浸透を改変、維持または保持するための製剤化材料を含んでもよい。このような実施形態において、好適な製剤化材料には、アミノ酸（グリシン、グルタミン、アスパラギン、アルギニンまたはリジンなど）、抗菌剤、酸化防止剤（アスコルビン酸、亜硫酸ナトリウムまたは亜硫酸水素ナトリウムなど）、緩衝剤（ホウ酸、重炭酸、Tris-HCl、クエン酸、リン酸または他の有機酸など）、増量剤（マンニトールまたはグリシンなど）、キレート剤（エチレンジアミン四酢酸（EDTA）など）、錯化剤（カフェイン、ポリビニルピロリドン、 β -シクロデキストリンまたはヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンなど）、充填剤、単糖、二糖及び他の炭水化物（グルコース、マンノースまたはデキストリンなど）、タンパク質（血清アルブミン、ゼラチンまたは免疫グロブリンなど）、着色剤、矯味剤及び希釈剤、乳化剤、親水性ポリマー（ポリビニルピロリドンなど）、低分子量ポリペプチド、塩生成対イオン（ナトリウムなど）、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、安息香酸、サリチル酸、チメロサル、フェネチルアルコール、メチルパラベン、プロピルパラベン、クロルヘキシジン、ソルビン酸または過酸化水素など）、溶媒（グリセリン、プロピレングリコールまたはポリエチレングリコールなど）、糖アルコール（マンニトールまたはソルビトールなど）、懸濁剤、界面活性剤または湿潤剤（プルロニック、PEG、ソルビタンエステル、ポリソルベート20、ポリソルベート80などのポリソルベート、トリトン、トロメタミン、レシチン、コレステロール、チロキサパルなど）、安定性向上剤（スクロースまたはソルビトールなど）、張性向上剤（アルカリ金属ハロゲン化物、好ましくは塩化ナトリウムまたは塩化カリウム、マンニトールソルビトールなど）、送達ビヒクル、希釈剤、賦形剤及び/または薬剤アジュバントが挙げられるが、これらに限定されない。治療用途の分子を製剤化するための方法及び好適な物質は、薬学分野にて知られており、例えば、REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 18th Edition, (A. R. G

10

20

30

40

50

enrmo, ed.), 1990, Mack Publishing Companyに
記載されている。

【0198】

いくつかの実施形態において、本発明の医薬組成物は、標準的な薬学的担体、例えば、滅菌リン酸緩衝生理食塩水、静菌水などを含む。種々の水性担体、例えば、水、緩衝用水、0.4%生理食塩水、0.3%グリシンなどを使用することができ、穏やかな化学修飾などを受けたアルブミン、リボタンパク質、グロブリンなどの安定性を向上させるための他のタンパク質を含んでもよい。

【0199】

製剤中の二重特異性抗原結合タンパク質の例示的な濃度は、約0.1mg/ml～約180mg/mlまたは約0.1mg/mL～約50mg/mLまたは約0.5mg/mL～約25mg/mL、あるいは約2mg/mL～約10mg/mLの範囲であってよい。抗原結合タンパク質の水性製剤は、例えば、約4.5～約6.5または約4.8～約5.5の範囲、あるいは約5.0のpHのpH緩衝液で調製することができる。この範囲内のpHに適した緩衝液の例には、酢酸（例えば、酢酸ナトリウム）、コハク酸（コハク酸ナトリウムなど）、グルコン酸、ヒスチジン、クエン酸及び他の有機酸の緩衝液が挙げられる。緩衝液の濃度は、例えば、緩衝液及び製剤の所望の等張性に応じて、約1mM～約200mMまたは約10mM～約60mMであり得る。

【0200】

抗原結合タンパク質を安定化することもできる等張化剤が製剤中に含まれてもよい。例示的な等張化剤には、マンニトール、スクロースまたはトレハロースなどのポリオールが挙げられる。好ましくは、水性製剤は等張であるが、高張溶液または低張溶液が好適な場合もある。製剤中のポリオールの例示的な濃度は、約1%～約15%w/vの範囲であってよい。

【0201】

製剤化した抗原結合タンパク質の凝集の低減及び／または製剤中における微粒子形成の最小限化及び／または吸着の低減のために、界面活性剤を抗原結合タンパク質製剤に加えてもよい。例示的な界面活性剤には、ポリソルベート（例えば、ポリソルベート20またはポリソルベート80）またはポロキサマー（例えば、ポロキサマー188）などの非イオン性界面活性剤が挙げられる。界面活性剤の例示的な濃度は、約0.001%～約0.5%、または約0.005%～約0.2%、あるいは約0.004%～約0.01%w/vの範囲であってよい。

【0202】

一実施形態において、製剤は、上述の各剤（すなわち、抗原結合タンパク質、緩衝剤、ポリオール及び界面活性剤）を含有し、ベンジルアルコール、フェノール、m-クレゾール、クロロブタノール及び塩化ベンゼトニウムなどの1つ以上の防腐剤を実質的に含まない。別の実施形態において、防腐剤は、例えば、約0.1%～約2%、あるいは、約0.5%～約1%の範囲の濃度で、製剤中に含まれ得る。製剤の所望の特徴に悪影響を与えないのであれば、Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)に記載されているものなどの1つ以上の他の薬学的に許容される担体、賦形剤または安定剤を製剤中に含めてもよい。

【0203】

二重特異性抗原結合タンパク質の治療用製剤は、所望の純度を持つ二重特異性抗原結合タンパク質を、任意の生理学的に許容される担体、賦形剤または安定剤（Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)）と混合することによって、凍結乾燥製剤または水溶液の形態で、保存用に調製される。許容可能な担体、賦形剤または安定剤は、使用される用量及び濃度でレシipientに対して非毒性であり、これらには、リン酸、クエン酸及び他の有機酸などの緩衝剤；アスコルビン酸及びメチオニンを含む酸化防止剤；防腐剤

10

20

30

40

50

(オクタデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリド；ヘキサメトニウムクロリド；塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム；フェノール、ブチルアルコールまたはベンジルアルコール；メチルパラベンまたはプロピルパラベンなどのアルキルパラベン；カテコール；レゾルシノール；シクロヘキサノール；3-ペンタノール；及びm-クレゾールなど)；低分子量(約10残基未満)のポリペプチド；血清アルブミン、ゼラチンもしくは免疫グロブリンなどのタンパク質；ポリビニルピロリドンなどの親水性ポリマー；グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン、またはリジンなどのアミノ酸；グルコース、マンノース、マルトースもしくはデキストリンを含む単糖、二糖及び他の炭水化物；EDTAなどのキレート剤；スクロース、マンニトール、トレハロースもしくはソルビトールなどの糖；ナトリウムなどの塩生成対イオン；金属複合体(例えば、Zn-タンパク質複合体)；ならびにノまたはTWEEN(商標)、PLURONICS(商標)もしくはポリエチレングリコール(PEG)などの非イオン性界面活性剤が挙げられる。

10

【0204】

一実施形態において、特許請求される発明に好適な製剤は、リン酸、酢酸またはTRIS緩衝液などの等張緩衝液を、等張化し、安定化させるポリオール、ソルビトール、スクロースまたは塩化ナトリウムなどの等張化剤との組み合わせで含む。このような等張化剤の例は、5%ソルビトールまたはスクロースである。加えて、製剤は、例えば、凝集の防止または安定性の改善のために、界面活性剤を0.01%~0.02%wt/volで任意に含み得る。製剤のpHは、4.5~6.5または4.5~5.5の範囲であり得る。抗原結合タンパク質の医薬製剤に関する他の例示的な記載は、US2003/0113316及び米国特許第6,171,586号に認めることができ、その各々の全体が参照により本明細書に援用される。

20

【0205】

本明細書の製剤はまた、治療すべき特定の適応症に必要なであれば、2つ以上の活性化化合物、好ましくは、互いに悪影響を与えない相補的活性を有するものを含有してもよい。例えば、免疫抑制剤を更に備えることが望ましい場合もある。このような分子は、適切には、意図した目的に有効な量の組み合わせで存在する。

【0206】

活性成分はまた、例えば、コアセルベーション技術もしくは界面重合によって調製されたマイクロカプセル、例えば、それぞれヒドロキシメチルセルロースもしくはゼラチンのマイクロカプセル及びポリ(メチルメタクリレート)マイクロカプセル中、コロイド状薬物送達系(例えば、リポソーム、アルブミンミクロスフェア、マイクロエマルション、ナノ粒子及びナノカプセル)中、またはマクロエマルション中に閉じ込めてもよい。このような技術は、Remington's Pharmaceutical Science 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)に開示されている。

30

【0207】

抗原結合タンパク質の懸濁液及び結晶形態も企図される。懸濁液及び結晶形態を作製するための方法は、当業者に知られている。

【0208】

インビボ投与に使用される製剤は、無菌である必要がある。本発明の組成物は、従来よく知られた滅菌技術によって滅菌され得る。例えば、滅菌は、濾過滅菌膜を通す濾過によって容易に行うことができる。得られた溶液は、使用のためにパッケージするか、または無菌条件下で濾過し、凍結乾燥してもよい。凍結乾燥した製剤は、投与前に滅菌溶液と混合される。

40

【0209】

凍結乾燥プロセスは、多くの場合、長期間にわたる保存のために、特にポリペプチドが液体組成物中で比較的不安定である場合に、ポリペプチドを安定化するために採用される。凍結乾燥サイクルは、通常、凍結、一次乾燥及び二次乾燥の3つの工程から構成される(Williams and Polli, Journal of Parentera

50

l Science and Technology, Volume 38, Number 2, pages 48 - 59, 1984 参照)。凍結工程において、溶液は、十分に凍結するまで冷却される。この段階で、溶液中の大部分の水が氷を形成する。この氷を一次乾燥段階で昇華させる。これは、真空を使用して、チャンバー圧を氷の蒸気圧未満に減圧することによって行う。最後に、二次乾燥段階において、チャンバー圧の減圧及び棚温度の昇温下で、吸着または結合した水を除去する。このプロセスにより凍結乾燥ケーキとして知られる物質が得られる。その後、このケーキを使用前に再構成することができる。

【0210】

凍結乾燥物質の標準的な再構成法は、ある体積の純水（典型的に凍結乾燥中に除去された体積と等量）を再度加えることであるが、非経口投与用薬剤の調製には抗菌剤の希釈液が使用されることもある（Chen, Drug Development and Industrial Pharmacy, Volume 18: 1311 - 1354, 1992 参照）。

【0211】

賦形剤は、場合によって、凍結乾燥製品の安定剤として作用することが指摘されている（Carpenter et al., Volume 74: 225 - 239, 1991 参照）。例えば、既知の賦形剤には、ポリオール（マンニトール、ソルビトール及びグリセロールを含む）、糖（グルコース及びスクロースを含む）及びアミノ酸（アラニン、グリシン及びグルタミン酸を含む）が挙げられる。

【0212】

加えて、ポリオール及び糖も、ポリペプチドを凍結及び乾燥に起因する損傷から保護するために、また保存期間中の乾燥状態の安定性を高めるために使用されることが多い。一般に、糖、特に二糖は、凍結乾燥プロセス及び保存期間の両方に有効である。単糖及び二糖ならびにPVPなどのポリマーを含む、他の種類の分子もまた、凍結乾燥製品の安定剤として報告されている。

【0213】

注射用の場合、医薬製剤及び/または薬剤は、上記のような適切な溶液で再構成するのに好適な粉末であってよい。これらの例には、凍結乾燥、回転乾燥もしくは噴霧乾燥させた粉末、非晶質粉末、顆粒、沈殿物または微粒子が挙げられるが、これらに限定されない。注射用の場合、製剤は、安定剤、pH調整剤、界面活性剤、バイオアベイラビリティ調整剤及びこれらの組み合わせを任意に含み得る。

【0214】

徐放性製剤を調製してもよい。徐放性製剤の好適な例には、二重特異性抗原結合タンパク質を含有する固体疎水性ポリマーの半透過性マトリックスが挙げられ、このマトリックスは、成形物品の形態、例えば、フィルムまたはマイクロカプセルである。徐放性マトリックスの例には、ポリエステル、ヒドロゲル（例えば、ポリ（2-ヒドロキシエチル-メタクリレート）またはポリ（ビニルアルコール））、ポリラクチド（米国特許第3,773,919号）、L-グルタミン酸とγエチル-L-グルタマートのコポリマー、非分解性エチレン-酢酸ビニル、Lupron Depot（商標）（乳酸-グリコール酸コポリマー及びリユープロリド酢酸塩からなる注入可能なミクロスフェア）などの分解性乳酸-グリコール酸コポリマー及びポリ-D-（-）-3-ヒドロキシ酪酸が挙げられる。エチレン-酢酸ビニル及び乳酸-グリコール酸などのポリマーは、100日を超えて分子を放出することができるのに対し、ある特定のヒドロゲルは、より短い期間でタンパク質を放出する。封入されたポリペプチドが体内に長期間残存する場合、37の水分に曝される結果として変性または凝集することがあり、これにより、生物活性を失い、免疫原性が変化する可能性がある。関係する機序に応じて、安定化のための合理的な手法を考案することができる。例えば、凝集の機序がチオ-ジスルフィド交換による分子間S-S結合形成であることが明らかであれば、スルフヒドリル残基を改変し、酸性溶液から凍結乾燥し、含水量を調整し、適切な添加剤を使用し、特定のポリマーマトリックス組成物を作ることによって安定化することができる。

10

20

30

40

50

【0215】

本発明の製剤は、短時間作用型、速放型、長時間作用型または本明細書に記載する徐放型に設計することができる。したがって、医薬製剤は、放出制御型または遅効型に製剤化することもできる。

【0216】

具体的用量は、疾患の状態、対象の年齢、体重、全般的な健康状態、性別及び食事、投薬間隔、投与経路、排泄速度ならびに薬物の組み合わせに応じて調節することができる。有効量を含む上記の剤形はいずれも、慣用的実験の範囲内であり、したがって、十分に本発明の範囲内である。

【0217】

二重特異性抗原結合タンパク質は、任意の好適な手段によって投与され、非経口、皮下、腹腔内、肺内及び鼻腔内、また、局所治療が望ましい場合には、病巣内投与が含まれる。非経口注入は、静脈内、動脈内、腹腔内、筋肉内、皮内または皮下投与を含む。加えて、二重特異性抗原結合タンパク質は、特に抗原結合タンパク質の用量を減らしていくパルス注入により適切に投与される。好ましくは、投薬は、投与が短期間であるか、または長期間であるかに部分的に応じて、注射、最も好ましくは、静脈内または皮下注射によりなされる。他の投与方法、例えば、局部、特に、経皮、経粘膜、経直腸、経口、または局所投与、例えば、所望の部位に近接して配置されたカテーテルを介するものが企図される。最も好ましくは、本発明の抗原結合タンパク質は、生理溶液中、 $0.01 \text{ mg/kg} \sim 100 \text{ mg/kg}$ の用量範囲で、毎日から毎週、毎月までの範囲の頻度（例えば、毎日、隔日、2日置きに、または週2、3、4、5もしくは6回）にて、好ましくは、 $0.1 \sim 45 \text{ mg/kg}$ 、 $0.1 \sim 15 \text{ mg/kg}$ または $0.1 \sim 10 \text{ mg/kg}$ の用量範囲で、週1回、2週に1回または月1回の頻度にて静脈投与される。

【0218】

本明細書に記載の二重特異性抗原結合タンパク質は、CGRP受容体及び/またはPAC1受容体に関連する状態の治療または改善を必要とする患者においてそれを行うために有用である。本明細書で使用するとき、「治療すること」または「治療」という用語は、疾患の発症防止または疾患の病状変更を意図して実施される介入処置である。したがって、治療とは、治療的処置及び予防的または防止的措置の両方を指す。治療を必要とする人には、疾患もしくは状態の診断をすでに受けているか、または罹患している人、更には疾患もしくは状態を予防すべき人が挙げられる。「治療」には、任意の客観的または主観的パラメーターを含む、損傷、病状または状態の改善の奏功を示す任意の兆候が含まれ、例えば、症状を緩和、寛解、軽減すること、または損傷、病状もしくは状態を患者にとって耐え得るものにする、変性もしくは消耗の速度を遅くすること、変性の最終点の衰弱性を低減すること、または患者の身体的もしくは精神的健康の改善が挙げられる。症状の治療または改善は、身体検査、患者の自己申告、神経精神学的検査及び/または精神学的評価の結果を含む、客観的または主観的パラメーターに基づくことができる。

【0219】

したがって、いくつかの実施形態において、本発明は、CGRP受容体及び/またはPAC1受容体に関連する状態の治療または予防を必要とする患者におけるその方法を提供し、当該方法は、本明細書に記載の二重特異性抗原結合タンパク質の有効量を当該患者に投与することを含む。「患者」という用語は、ヒト患者を含む。「有効量」は、一般に、症状の重症度及び/もしくは頻度を低減し、症状及び/もしくは根本的な原因を取り除き、症状及び/もしくは根本的な原因の発生を予防し、ならびに/または特定の状態（例えば、慢性疼痛、頭痛または片頭痛）から生じるか、もしくはそれらに関連する損傷を改善もしくは修復するのに十分な量である。いくつかの実施形態において、有効量は、治療上有効な量または予防上有効な量である。「治療上有効な量」は、疾患状態（例えば、頭痛、片頭痛または慢性疼痛）もしくは症状（複数可）、特に、疾患状態に関連する状態もしくは症状（複数可）を改善するか、または別の方法で疾患状態もしくは疾患に関連する任意の他の望ましくない症状の進行をいかなる方法であれ予防し、阻害し、遅延させ、もし

10

20

30

40

50

くは逆転させるのに十分な量である（すなわち、「治療有効性」をもたらす）。「予防上有効な量」は、対象に投与したとき、意図した予防的効果、例えば、状態（例えば、頭痛または片頭痛）の発症（または再発）の防止もしくは遅延、または状態（例えば、頭痛、片頭痛または頭痛症状）の発症（または再発）の可能性の低減を有する医薬組成物の量である。完全な治療的または予防的効果は、必ずしも1回の投薬で生じるものではなく、一連の投薬後にのみ生じ得る。したがって、治療上または予防上有効な量は、1回以上の投与で投与され得る。

【0220】

ある特定の実施形態において、本発明は、頭痛、特に、片頭痛の治療または改善を必要とする患者におけるその方法を提供し、当該方法は、本明細書に記載の二重特異性抗原結合タンパク質の有効量を当該患者に投与することを含む。片頭痛は、約4～約72時間持続する再発性頭痛であり、片側性、拍動性及び／もしくは中等度～重度の疼痛ならびに／または身体活動により増悪する疼痛を特徴とする。片頭痛は、多くの場合、悪心、嘔吐及び／または光（光過敏）、音（音過敏）もしくは匂いに対する過敏を伴う。一部の患者において、片頭痛の発現には前兆が先行する。前兆は、典型的に、頭痛が近く生じることの表れとなる視覚障害、感覚障害、言語障害または運動障害である。本明細書に記載の方法は、ヒト患者における前兆のある片頭痛及び前兆のない片頭痛の1つ以上の症状を予防し、治療し、または改善する。

【0221】

CGRP受容体及びPAC1受容体のそれぞれに対応するリガンドによる活性化は、血管拡張、特に硬膜血管系の血管拡張を誘発する。両受容体のシグナル伝達カスケードは、片頭痛の病態生理学との関係が示唆されており、異なるが関連する機序を介した片頭痛の誘発の一因であると考えられる。三叉神経血管系の活性化の結果として放出されるCGRPは、頭蓋血管の血管拡張を誘発するだけでなく、感覚神経の活性化に続く炎症の形態である神経原性炎症を惹起する一因でもある。例えば、参照により本明細書に援用される、Bigal et al., Headache, Vol. 53(8): 1230-44, 2013を参照されたい。CGRPはまた、疼痛シグナルを脳幹から視床へ伝達する神経伝達物質としても作用する。CGRPは感覚系を介して作用するが、PAC1受容体及びそのPACAPリガンドは自律神経系の副交感神経系を介して働く。カニクイザルでの免疫組織化学研究では、硬膜血管系も刺激する蝶形骨口蓋神経節（SPG；翼口蓋神経節としても知られる）を通る副交感神経経路にPACAP及びPAC1局在が認められた（データ不図示）。副交感神経経路は、独立しており、硬膜血管系の状態を同じく制御する感覚経路と並行している。PAC1受容体アゴニストPACAPを注入すると、片頭痛患者にて片頭痛様頭痛が生じることから、PAC1を遮断することが片頭痛の治療に有効である可能性が示唆されている（Schytz et al., Brain 132: 16-25, 2009）。本発明を立証するために実施した更なる実験では、選択的PAC1抗体が、電氣的に刺激した三叉神経頸髄複合体（TCC）（片頭痛の臨床的有效性との相関が報告されている電気生理学モデル）の活性化を遮断することが示された（データ不図示）。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の二重特異性抗原結合タンパク質は、片頭痛頭痛の治療（例えば、片頭痛の頻度、持続時間または重症度の低減）において、抗CGRP受容体アンタゴニストまたは抗PAC1受容体アンタゴニストのいずれかを単独で用いて得られる治療効果と比較して、相加効果または相乗効果を有する。理論に束縛されるものではないが、CGRP受容体とPAC1受容体の両方を本発明の二重特異性抗原結合タンパク質で阻害すると、片頭痛の治療において、どちらかの標的のみの拮抗よりも大きな有効性が得られると考えられる。

【0222】

いくつかの実施形態において、本発明の方法に従って治療される患者は、反復性片頭痛を有するか、反復性片頭痛に罹患しているか、または反復性片頭痛と診断されている。反復性片頭痛は、片頭痛の経歴（例えば、生涯に少なくとも5回の片頭痛発作）を持つ患者が月14日以下の片頭痛の頭痛日を有するとき、診断される。「片頭痛の頭痛日」は、患

10

20

30

40

50

者が30分を超えて持続する前兆のあるまたは前兆のない「片頭痛」の発現、継続または再発を経験する間のあらゆる暦日を含む。「片頭痛」は、悪心もしくは嘔吐もしくは光もしくは音に対する過敏を伴う頭痛、及び/または次の疼痛の特徴：片側性疼痛、拍動性疼痛、中等度～重度の疼痛強度もしくは身体活動により増悪する疼痛のうちの少なくとも2つを特徴とする頭痛である。ある特定の実施形態において、反復性片頭痛を有するか、反復性片頭痛に罹患しているか、または反復性片頭痛と診断された患者は、月平均で少なくとも4日かつ15日未満の片頭痛の頭痛日を有する。関連する実施形態において、反復性片頭痛を有するか、反復性片頭痛に罹患しているか、または反復性片頭痛と診断された患者は、平均で月15日未満の頭痛日を有する。本明細書で使用する時、「頭痛日」とは、患者が、本明細書に定義の片頭痛または30分を超えて継続するか、もしくは急性頭痛治療を要する任意の頭痛を経験するあらゆる暦日である。

10

【0223】

ある特定の実施形態において、本発明の方法に従って治療される患者は、慢性片頭痛を有するか、慢性片頭痛に罹患しているか、または慢性片頭痛と診断されている。慢性片頭痛は、片頭痛患者（すなわち、生涯に少なくとも5回の片頭痛発作を有する患者）が月15日以上頭痛日を有し、かつその頭痛日のうち少なくとも8日が片頭痛の頭痛日であるとき、診断される。いくつかの実施形態において、慢性片頭痛を有するか、慢性片頭痛に罹患しているか、または慢性片頭痛と診断された患者は、平均で月15日以上片頭痛の頭痛日を有する。本明細書に記載の方法のある特定の実施形態において、本発明の二重特異性抗原結合タンパク質の投与は、患者の反復性片頭痛の慢性片頭痛への進行を防止し、軽減し、遅延させる。

20

【0224】

他の実施形態において、本発明は、群発頭痛の治療または改善を必要とする患者におけるその方法を提供し、当該方法は、本明細書に記載の二重特異性抗原結合タンパク質の有効量を当該患者に投与することを含む。群発頭痛は、最も顕著な特徴として、いずれかの側頭部、典型的には眼周辺における重度の再発性頭痛を伴う状態である（Nesbitt et al., BMJ, Vol. 344: e2407, 2012 参照）。一部の医師及び科学者は、群発頭痛から生ずる疼痛を、出産、火傷または骨折よりもひどい、ヒトが耐え得る最も激しい疼痛であると説明している。群発頭痛は周期的に生じることが多く、疼痛の活性期の間には自然寛解が挟まれる。群発頭痛は、多くの場合、疼痛のある側頭部に限定されることが多い、流涙、鼻閉、眼瞼下垂、縮瞳、顔面の紅潮、発汗及び眼周辺の発汗などの側頭部自律神経症状を伴う。群発頭痛の平均発症年齢は、約30～50歳である。罹患は男性に多く、男性の女性に対する比は約2.5:1～約3.5:1である。蝶形骨口蓋神経節（SPG）の刺激が群発頭痛の治療に使用されている。低レベル（ただし、高周波数で生理学的に遮断する）の電氣的刺激をSPGに与える神経刺激装置が群発頭痛の急性消耗性疼痛を緩和する際に有効であることが最近の臨床試験にて示されている（Schoenen J, et al., Cephalalgia, Vol. 33(10): 816-30, 2013 参照）。当該証拠に照らして、またPACAPがSPGにおける主要な神経伝達物質の1つであることから、本明細書に記載の二重特異性抗原結合タンパク質でのPAC1受容体シグナル伝達の阻害は、ヒトにおける群発頭痛の治療に有効性を有することが期待される。

30

40

【0225】

本発明の方法に従って治療され得るCGRP受容体及び/またはPAC1受容体シグナル伝達に関連する他の状態には、関節痛（例えば、変形性関節症及び関節リウマチ）などの慢性疼痛症候群、神経原性炎症、緊張型頭痛、片麻痺性片頭痛、網膜片頭痛及び更年期障害に係るものなどの血管運動神経障害（例えば、ホットフラッシュ、顔面の紅潮、発汗及び寝汗）が挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態において、状態は、慢性疼痛である。CGRPは、片頭痛以外の慢性疼痛症候群に関与し得る。齧歯類において、髄腔内送達したCGRPは重度の疼痛を誘発し、多数の疼痛モデルにてCGRPレベルが亢進する。加えて、CGRPアンタゴニストは、齧歯類における急性膀胱炎の痛覚を部

50

分的に遮断する (Wick et al. Surgery, Volume 139:197-201, 2006 参照)。本明細書に記載の方法のいずれにおいて、治療は予防的治療を含み得る。予防的治療は、患者の症状 (例えば、片頭痛または群発頭痛) の頻度、重症度及び/または長さを低減するために、状態または発作の発現の前 (例えば、片頭痛発作または群発頭痛エピソードの発現の前) に採用されるように設計された治療を指す。

【0226】

本発明の二重特異性抗原結合タンパク質は、生体試料中の CGRP 受容体及び/または PAC1 受容体の検出、ならびに CGRP 受容体及び/または PAC1 受容体を発現する細胞または組織の特定に有用である。例えば、二重特異性抗原結合タンパク質は、診断アッセイ、例えば、組織または細胞に発現した CGRP 受容体及び/または PAC1 受容体を検出及び/または定量化する結合アッセイに使用することができる。加えて、本明細書に記載の二重特異性抗原結合タンパク質は、CGRP 受容体とそのリガンド CGRP と複合体を形成するのを阻害するために使用することができ、これにより、細胞または組織中における CGRP 受容体の生物活性が調節される。加えて、本明細書に記載の二重特異性抗原結合タンパク質は、PAC1 受容体とそのリガンド PACAP と複合体を形成するのを阻害するために使用することができ、これにより、細胞または組織中における PAC1 受容体の生物活性が調節される。調節することができる活性の例には、血管拡張の阻害及び/または神経原性炎症の低減が挙げられるが、これらに限定されない。

【0227】

本明細書に記載の二重特異性抗原結合タンパク質は、CGRP 受容体及び/または PAC1 受容体に関連する疾患及び/または状態を検出、診断または観察するための診断目的に使用することができる。また、当業者に知られている従来の免疫組織学法を用いて、試料中の CGRP 受容体または PAC1 受容体の存在を検出するための方法も提供する (例えば、Tijssen, 1993, Practice and Theory of Enzyme Immunoassays, Vol 15 (Eds R.H. Burdon and P.H. van Knippenberg, Elsevier, Amsterdam); Zola, 1987, Monoclonal Antibodies: A Manual of Techniques, pp. 147-158 (CRC Press, Inc.); Jalkanen et al., 1985, J. Cell. Biol. 101:976-985; Jalkanen et al., 1987, J. Cell Biol. 105:3087-3096)。いずれかの受容体 (CGRP 受容体または PAC1 受容体) の検出は、インビボまたはインビトロで行うことができる。

【0228】

本明細書にて提供される診断用途は、CGRP 受容体及び/または PAC1 受容体の発現、ならびにそのリガンドのいずれかの受容体への結合を検出するための抗原結合タンパク質の使用を含む。受容体の存在の検出に有用な方法の例には、酵素結合免疫吸着法 (ELISA) 及びラジオイムノアッセイ (RIA) などのイムノアッセイが挙げられる。

【0229】

診断用途の場合、抗原結合タンパク質は、典型的に、検出可能な標識基で標識される。好適な標識基には、放射性同位体もしくは放射性核種 (例えば、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{35}S 、 ^{90}Y 、 ^{99}Tc 、 ^{111}In 、 ^{125}I 、 ^{131}I)、蛍光基 (例えば、FITC、ローダミン、ランタニド蛍光体)、酵素基 (例えば、セイヨウワサビペルオキシダーゼ、 α -ガラクトシダーゼ、ルシフェラーゼ、アルカリホスファターゼ)、化学発光基、ビオチニル基、または二次レポーターによって認識される所定のポリペプチドエピトープ (例えば、ロイシンジッパーペア配列、二次抗体のための結合部位、金属結合ドメイン、エピトープタグ) 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において、標識基は、潜在的な立体障害を低減するために、種々の長さのスペーサーアームを介して抗原結合タンパク質に結合される。タンパク質を標識するための各種方法は、当該技術分野において知られており、用いることができる。

【0230】

別の実施形態において、本明細書に記載の二重特異性抗原結合タンパク質は、CGRP受容体及び／またはPAC1受容体を発現する1つの細胞または複数の細胞を特定するために使用することができる。具体的な実施形態において、抗原結合タンパク質は、標識基で標識され、標識された抗原結合タンパク質のCGRP受容体及び／またはPAC1受容体への結合を検出する。更なる具体的な実施形態において、抗原結合タンパク質のCGRP受容体及び／またはPAC1受容体への結合は、インビボで検出される。更なる具体的な実施形態において、二重特異性抗原結合タンパク質は、当該技術分野において知られている技術を使用して、単離され、測定される。例えば、Harlow and Lane, 1988, Antibodies: A Laboratory Manual, New York: Cold Spring Harbor (ed. 1991 and periodic supplements); John E. Coligan, ed., 1993, Current Protocols In Immunology New York: John Wiley & Sonsを参照されたい。

10

【0231】

別の態様は、CGRP受容体及び／またはPAC1受容体への結合に関して、本明細書に記載の抗原結合タンパク質と競合する試験分子の存在を検出することを提供する。このような1つのアッセイの例には、試験分子の存在下または非存在下で、ある量のCGRP受容体及び／またはPAC1受容体を含む溶液中の遊離抗原結合タンパク質の量を検出することを伴う。遊離抗原結合タンパク質（すなわち、CGRP受容体及び／またはPAC1受容体に結合していない抗原結合タンパク質）の量の増加は、試験分子が、CGRP受容体及び／またはPAC1受容体の結合に関して、二重特異性抗原結合タンパク質と競合できることを示す。一実施形態において、抗原結合タンパク質は、標識基で標識される。あるいは、試験分子が標識され、抗原結合タンパク質の存在下及び非存在下で、遊離試験分子の量を観察する。

20

【0232】

以下は、本発明の更なる実施形態であり、これらは例示目的であり、いかなる形でも限定を意図するものではない。

【0233】

実施形態1：ヒトCGRP受容体及びヒトPAC1に特異的に結合する、二重特異性抗原結合タンパク質。

30

【0234】

実施形態2：前記抗原結合タンパク質が抗体または抗体断片である、実施形態1に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

【0235】

実施形態3：前記抗原結合タンパク質が、本明細書に記載される、iPS: 326417、iPS: 326626、iPS: 326628、iPS: 326631、iPS: 326634、iPS: 327870、iPS: 327871、iPS: 326645、iPS: 326648、iPS: 326651、iPS: 326654、iPS: 328000、iPS: 328001、iPS: 326661、iPS: 326663、iPS: 326666、iPS: 326669、iPS: 327017、iPS: 327018、iPS: 327019、iPS: 327023、iPS: 327024、iPS: 327025、iPS: 327026、iPS: 327091、iPS: 327092、iPS: 327093、iPS: 327094、iPS: 326414、iPS: 327102、iPS: 327103、iPS: 327104、iPS: 327105、iPS: 327106、iPS: 327107、iPS: 327108、iPS: 327109、iPS: 327110、iPS: 327111、iPS: 327112、iPS: 327267、iPS: 327268、iPS: 327269、iPS: 327270、iPS: 327272、iPS: 327273、iPS: 327274、iPS: 327275、iPS: 327276、iPS: 327277、iPS: 327278、iPS: 327279、iPS: 327280、iPS: 327281、iPS: 327282、iPS:

40

50

3 2 7 2 8 3、i P S : 3 2 7 2 8 4、i P S : 3 2 7 2 8 5、i P S : 3 2 7 2 8 6、
i P S : 3 2 7 2 8 7、i P S : 3 2 7 2 8 8、i P S : 3 2 7 2 8 9、i P S : 3 2 7
2 9 0、i P S : 3 2 7 2 9 1、i P S : 3 2 7 6 7 7、i P S : 3 2 7 6 7 8、i P S
: 3 2 7 6 7 9、i P S : 3 2 7 6 8 0、i P S : 3 2 7 6 8 1、i P S : 3 2 7 6 8 2
、i P S : 3 2 7 6 8 3、i P S : 3 2 7 6 8 4、i P S : 3 2 7 6 8 5、i P S : 3 2
7 6 8 6、i P S : 3 2 7 6 8 7、i P S : 3 2 7 6 8 8、i P S : 3 2 7 6 8 9、i P
S : 3 2 7 6 9 0、i P S : 3 2 7 6 9 1、i P S : 3 2 7 6 9 3、i P S : 3 2 7 6 9
4、i P S : 3 2 7 6 9 6、i P S : 3 2 7 6 9 7、i P S : 3 2 7 6 9 8、i P S : 3
2 7 6 9 9、i P S : 3 2 7 7 0 0、i P S : 3 2 7 7 0 1、i P S : 3 2 7 7 0 2、i
P S : 3 2 7 7 0 3、i P S : 3 2 7 7 0 4、i P S : 3 2 7 7 0 5、i P S : 3 2 7 7
0 6、i P S : 3 2 7 7 0 7、i P S : 3 2 7 7 0 8、i P S : 3 2 7 7 0 9、i P S :
3 2 7 7 1 0、i P S : 3 2 7 7 1 1、i P S : 3 2 7 7 1 2、i P S : 3 2 7 7 1 3、
i P S : 3 2 7 7 1 4、i P S : 3 2 7 7 1 7、i P S : 3 2 7 7 1 8、i P S : 3 2 7
7 1 9、i P S : 3 2 7 7 2 1、i P S : 3 2 7 7 2 2、i P S : 3 2 7 7 2 4、i P S
: 3 2 7 7 2 5、i P S : 3 2 7 7 2 6、i P S : 3 2 7 7 2 7、i P S : 3 2 7 7 2 8
、i P S : 3 2 7 7 2 9、i P S : 3 2 7 7 3 0、i P S : 3 2 7 7 3 1、i P S : 3 2
7 7 3 2、i P S : 3 2 7 7 3 3、i P S : 3 2 7 7 3 4、i P S : 3 2 7 7 3 5、i P
S : 3 2 7 7 3 6、i P S : 3 2 7 7 3 7、i P S : 3 2 7 7 3 8、i P S : 3 2 7 7 3
9、i P S : 3 2 7 7 4 0、i P S : 3 2 7 7 4 1、i P S : 3 2 7 7 4 2、i P S : 3
2 7 8 7 2、i P S : 3 2 7 8 7 4、i P S : 3 2 7 8 7 5、i P S : 3 2 7 8 7 6、i
P S : 3 2 7 8 7 7、i P S : 3 2 7 8 7 8、i P S : 3 2 7 8 7 9、i P S : 3 2 7 8
8 0、i P S : 3 2 7 8 8 1、i P S : 3 2 7 8 8 2、i P S : 3 2 7 8 8 3、i P S :
3 2 7 8 8 4、i P S : 3 2 7 8 8 5、i P S : 3 2 7 8 8 6、i P S : 3 2 7 8 8 7、
i P S : 3 2 7 8 8 8、i P S : 3 2 7 8 8 9、i P S : 3 2 7 8 9 0、i P S : 3 2 7
8 9 1、i P S : 3 2 7 8 9 2、i P S : 3 2 7 8 9 3、i P S : 3 2 7 8 9 4、i P S
: 3 2 7 8 9 5、i P S : 3 2 7 8 9 6、i P S : 3 2 7 8 9 7、i P S : 3 2 8 0 3 1
、i P S : 3 2 8 0 3 3、i P S : 3 2 8 0 3 4、i P S : 3 2 8 0 3 5、i P S : 3 2
8 0 3 6、i P S : 3 2 8 0 3 7、i P S : 3 2 8 0 3 8、i P S : 3 2 8 0 3 9、i P
S : 3 2 8 0 4 0、i P S : 3 2 8 0 4 1、i P S : 3 2 8 0 4 2、i P S : 3 2 8 0 4
3、i P S : 3 2 8 0 4 4、i P S : 3 2 8 0 4 5、i P S : 3 2 8 0 4 6、i P S : 3
2 8 0 4 7、i P S : 3 2 8 0 4 8、i P S : 3 2 8 0 4 9、i P S : 3 2 8 0 5 0、及
びi P S : 3 2 8 0 5 1と称する抗体から選択される抗体中に認められる4つの可変ドメ
インを全て含む、抗体または抗体断片である、実施形態1～2に記載の二重特異性抗原結
合タンパク質。

【0236】

実施形態4：前記抗原結合タンパク質が、本明細書に記載される、i P S : 3 2 6 4 1
7、i P S : 3 2 6 6 2 6、i P S : 3 2 6 6 2 8、i P S : 3 2 6 6 3 1、i P S : 3
2 6 6 3 4、i P S : 3 2 7 8 7 0、i P S : 3 2 7 8 7 1、i P S : 3 2 6 6 4 5、i
P S : 3 2 6 6 4 8、i P S : 3 2 6 6 5 1、i P S : 3 2 6 6 5 4、i P S : 3 2 8 0
0 0、i P S : 3 2 8 0 0 1、i P S : 3 2 6 6 6 1、i P S : 3 2 6 6 6 3、i P S :
3 2 6 6 6 6、i P S : 3 2 6 6 6 9、i P S : 3 2 7 0 1 7、i P S : 3 2 7 0 1 8、
i P S : 3 2 7 0 1 9、i P S : 3 2 7 0 2 3、i P S : 3 2 7 0 2 4、i P S : 3 2 7
0 2 5、i P S : 3 2 7 0 2 6、i P S : 3 2 7 0 9 1、i P S : 3 2 7 0 9 2、i P S
: 3 2 7 0 9 3、i P S : 3 2 7 0 9 4、i P S : 3 2 6 4 1 4、i P S : 3 2 7 1 0 2
、i P S : 3 2 7 1 0 3、i P S : 3 2 7 1 0 4、i P S : 3 2 7 1 0 5、i P S : 3 2
7 1 0 6、i P S : 3 2 7 1 0 7、i P S : 3 2 7 1 0 8、i P S : 3 2 7 1 0 9、i P
S : 3 2 7 1 1 0、i P S : 3 2 7 1 1 1、i P S : 3 2 7 1 1 2、i P S : 3 2 7 2 6
7、i P S : 3 2 7 2 6 8、i P S : 3 2 7 2 6 9、i P S : 3 2 7 2 7 0、i P S : 3
2 7 2 7 2、i P S : 3 2 7 2 7 3、i P S : 3 2 7 2 7 4、i P S : 3 2 7 2 7 5、i
P S : 3 2 7 2 7 6、i P S : 3 2 7 2 7 7、i P S : 3 2 7 2 7 8、i P S : 3 2 7 2

i P S : 3 2 7 2 8 0、i P S : 3 2 7 2 8 1、i P S : 3 2 7 2 8 2、i P S : 3 2 7 2 8 3、i P S : 3 2 7 2 8 4、i P S : 3 2 7 2 8 5、i P S : 3 2 7 2 8 6、i P S : 3 2 7 2 8 7、i P S : 3 2 7 2 8 8、i P S : 3 2 7 2 8 9、i P S : 3 2 7 2 9 0、i P S : 3 2 7 2 9 1、i P S : 3 2 7 6 7 7、i P S : 3 2 7 6 7 8、i P S : 3 2 7 6 7 9、i P S : 3 2 7 6 8 0、i P S : 3 2 7 6 8 1、i P S : 3 2 7 6 8 2、i P S : 3 2 7 6 8 3、i P S : 3 2 7 6 8 4、i P S : 3 2 7 6 8 5、i P S : 3 2 7 6 8 6、i P S : 3 2 7 6 8 7、i P S : 3 2 7 6 8 8、i P S : 3 2 7 6 8 9、i P S : 3 2 7 6 9 0、i P S : 3 2 7 6 9 1、i P S : 3 2 7 6 9 3、i P S : 3 2 7 6 9 4、i P S : 3 2 7 6 9 6、i P S : 3 2 7 6 9 7、i P S : 3 2 7 6 9 8、i P S : 3 2 7 6 9 9、i P S : 3 2 7 7 0 0、i P S : 3 2 7 7 0 1、i P S : 3 2 7 7 0 2、i P S : 3 2 7 7 0 3、i P S : 3 2 7 7 0 4、i P S : 3 2 7 7 0 5、i P S : 3 2 7 7 0 6、i P S : 3 2 7 7 0 7、i P S : 3 2 7 7 0 8、i P S : 3 2 7 7 0 9、i P S : 3 2 7 7 1 0、i P S : 3 2 7 7 1 1、i P S : 3 2 7 7 1 2、i P S : 3 2 7 7 1 3、i P S : 3 2 7 7 1 4、i P S : 3 2 7 7 1 7、i P S : 3 2 7 7 1 8、i P S : 3 2 7 7 1 9、i P S : 3 2 7 7 2 1、i P S : 3 2 7 7 2 2、i P S : 3 2 7 7 2 4、i P S : 3 2 7 7 2 5、i P S : 3 2 7 7 2 6、i P S : 3 2 7 7 2 7、i P S : 3 2 7 7 2 8、i P S : 3 2 7 7 2 9、i P S : 3 2 7 7 3 0、i P S : 3 2 7 7 3 1、i P S : 3 2 7 7 3 2、i P S : 3 2 7 7 3 3、i P S : 3 2 7 7 3 4、i P S : 3 2 7 7 3 5、i P S : 3 2 7 7 3 6、i P S : 3 2 7 7 3 7、i P S : 3 2 7 7 3 8、i P S : 3 2 7 7 3 9、i P S : 3 2 7 7 4 0、i P S : 3 2 7 7 4 1、i P S : 3 2 7 7 4 2、i P S : 3 2 7 8 7 2、i P S : 3 2 7 8 7 4、i P S : 3 2 7 8 7 5、i P S : 3 2 7 8 7 6、i P S : 3 2 7 8 7 7、i P S : 3 2 7 8 7 8、i P S : 3 2 7 8 7 9、i P S : 3 2 7 8 8 0、i P S : 3 2 7 8 8 1、i P S : 3 2 7 8 8 2、i P S : 3 2 7 8 8 3、i P S : 3 2 7 8 8 4、i P S : 3 2 7 8 8 5、i P S : 3 2 7 8 8 6、i P S : 3 2 7 8 8 7、i P S : 3 2 7 8 8 8、i P S : 3 2 7 8 8 9、i P S : 3 2 7 8 9 0、i P S : 3 2 7 8 9 1、i P S : 3 2 7 8 9 2、i P S : 3 2 7 8 9 3、i P S : 3 2 7 8 9 4、i P S : 3 2 7 8 9 5、i P S : 3 2 7 8 9 6、i P S : 3 2 7 8 9 7、i P S : 3 2 8 0 3 1、i P S : 3 2 8 0 3 3、i P S : 3 2 8 0 3 4、i P S : 3 2 8 0 3 5、i P S : 3 2 8 0 3 6、i P S : 3 2 8 0 3 7、i P S : 3 2 8 0 3 8、i P S : 3 2 8 0 3 9、i P S : 3 2 8 0 4 0、i P S : 3 2 8 0 4 1、i P S : 3 2 8 0 4 2、i P S : 3 2 8 0 4 3、i P S : 3 2 8 0 4 4、i P S : 3 2 8 0 4 5、i P S : 3 2 8 0 4 6、i P S : 3 2 8 0 4 7、i P S : 3 2 8 0 4 8、i P S : 3 2 8 0 4 9、i P S : 3 2 8 0 5 0、及び i P S : 3 2 8 0 5 1 と称する抗体から選択される抗体 (a)、または (a) に由来し、免疫グロブリン軽鎖もしくは免疫グロブリン重鎖を含み、前記軽鎖または重鎖の N 末端または C 末端、もしくはその両方から 1、2、3、4 または 5 つのアミノ酸残基が欠けている (b) 抗体である、実施形態 1 ~ 3 に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

【 0 2 3 7 】

実施形態 5 : 前記抗原結合タンパク質が、F a b、F a b'、F (a b') 2、F v、F d、ドメイン抗体 (d A b)、相補性決定領域 (C D R) 断片、一本鎖抗体 (s c F v)、一本鎖抗体断片、マキシボディ、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、ミニボディ、線状抗体、キレート組み換え抗体、イントラボディ、ナノボディ、小モジュール免疫薬 (S M I P)、抗原結合ドメイン免疫グロブリン融合タンパク質及びラクダ化抗体から選択される抗体断片である、実施形態 1 ~ 4 に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

【 0 2 3 8 】

実施形態 6 : I g G 1、I g G 2、I g G 3 または I g G 4 免疫グロブリンアイソタイプの定常領域を含む、実施形態 1 ~ 5 に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

【 0 2 3 9 】

実施形態 7 : 本明細書に記載される、i P S : 3 2 6 4 1 7、i P S : 3 2 6 6 2 6、i P S : 3 2 6 6 2 8、i P S : 3 2 6 6 3 1、i P S : 3 2 6 6 3 4、i P S : 3 2 7

10

20

30

40

50

870、iPS:327871、iPS:326645、iPS:326648、iPS:
:326651、iPS:326654、iPS:328000、iPS:328001
、iPS:326661、iPS:326663、iPS:326666、iPS:32
6669、iPS:327017、iPS:327018、iPS:327019、iP
S:327023、iPS:327024、iPS:327025、iPS:32702
6、iPS:327091、iPS:327092、iPS:327093、iPS:3
27094、iPS:326414、iPS:327102、iPS:327103、i
PS:327104、iPS:327105、iPS:327106、iPS:3271
07、iPS:327108、iPS:327109、iPS:327110、iPS:
327111、iPS:327112、iPS:327267、iPS:327268、
iPS:327269、iPS:327270、iPS:327272、iPS:327
273、iPS:327274、iPS:327275、iPS:327276、iPS
:327277、iPS:327278、iPS:327279、iPS:327280
、iPS:327281、iPS:327282、iPS:327283、iPS:32
7284、iPS:327285、iPS:327286、iPS:327287、iP
S:327288、iPS:327289、iPS:327290、iPS:32729
1、iPS:327677、iPS:327678、iPS:327679、iPS:3
27680、iPS:327681、iPS:327682、iPS:327683、i
PS:327684、iPS:327685、iPS:327686、iPS:3276
87、iPS:327688、iPS:327689、iPS:327690、iPS:
327691、iPS:327693、iPS:327694、iPS:327696、
iPS:327697、iPS:327698、iPS:327699、iPS:327
700、iPS:327701、iPS:327702、iPS:327703、iPS
:327704、iPS:327705、iPS:327706、iPS:327707
、iPS:327708、iPS:327709、iPS:327710、iPS:32
7711、iPS:327712、iPS:327713、iPS:327714、iP
S:327717、iPS:327718、iPS:327719、iPS:32772
1、iPS:327722、iPS:327724、iPS:327725、iPS:3
27726、iPS:327727、iPS:327728、iPS:327729、i
PS:327730、iPS:327731、iPS:327732、iPS:3277
33、iPS:327734、iPS:327735、iPS:327736、iPS:
327737、iPS:327738、iPS:327739、iPS:327740、
iPS:327741、iPS:327742、iPS:327872、iPS:327
874、iPS:327875、iPS:327876、iPS:327877、iPS
:327878、iPS:327879、iPS:327880、iPS:327881
、iPS:327882、iPS:327883、iPS:327884、iPS:32
7885、iPS:327886、iPS:327887、iPS:327888、iP
S:327889、iPS:327890、iPS:327891、iPS:32789
2、iPS:327893、iPS:327894、iPS:327895、iPS:3
27896、iPS:327897、iPS:328031、iPS:328033、i
PS:328034、iPS:328035、iPS:328036、iPS:3280
37、iPS:328038、iPS:328039、iPS:328040、iPS:
328041、iPS:328042、iPS:328043、iPS:328044、
iPS:328045、iPS:328046、iPS:328047、iPS:328
048、iPS:328049、iPS:328050、及びiPS:328051と称
する抗体から選択される抗体の12の相補性決定領域(CDR)を全て含む、実施形態1
~6に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

【0240】

実施形態8:(a)本明細書に記載される、iPS:326417、iPS:3266
26、iPS:326628、iPS:326631、iPS:326634、iPS:

10

20

30

40

50

3 2 7 8 7 0、i P S : 3 2 7 8 7 1、i P S : 3 2 6 6 4 5、i P S : 3 2 6 6 4 8、
i P S : 3 2 6 6 5 1、i P S : 3 2 6 6 5 4、i P S : 3 2 8 0 0 0、i P S : 3 2 8
0 0 1、i P S : 3 2 6 6 6 1、i P S : 3 2 6 6 6 3、i P S : 3 2 6 6 6 6、i P S
: 3 2 6 6 6 9、i P S : 3 2 7 0 1 7、i P S : 3 2 7 0 1 8、i P S : 3 2 7 0 1 9
、i P S : 3 2 7 0 2 3、i P S : 3 2 7 0 2 4、i P S : 3 2 7 0 2 5、i P S : 3 2
7 0 2 6、i P S : 3 2 7 0 9 1、i P S : 3 2 7 0 9 2、i P S : 3 2 7 0 9 3、i P
S : 3 2 7 0 9 4、i P S : 3 2 6 4 1 4、i P S : 3 2 7 1 0 2、i P S : 3 2 7 1 0
3、i P S : 3 2 7 1 0 4、i P S : 3 2 7 1 0 5、i P S : 3 2 7 1 0 6、i P S : 3
2 7 1 0 7、i P S : 3 2 7 1 0 8、i P S : 3 2 7 1 0 9、i P S : 3 2 7 1 1 0、i
P S : 3 2 7 1 1 1、i P S : 3 2 7 1 1 2、i P S : 3 2 7 2 6 7、i P S : 3 2 7 2 10
6 8、i P S : 3 2 7 2 6 9、i P S : 3 2 7 2 7 0、i P S : 3 2 7 2 7 2、i P S :
3 2 7 2 7 3、i P S : 3 2 7 2 7 4、i P S : 3 2 7 2 7 5、i P S : 3 2 7 2 7 6、
i P S : 3 2 7 2 7 7、i P S : 3 2 7 2 7 8、i P S : 3 2 7 2 7 9、i P S : 3 2 7
2 8 0、i P S : 3 2 7 2 8 1、i P S : 3 2 7 2 8 2、i P S : 3 2 7 2 8 3、i P S
: 3 2 7 2 8 4、i P S : 3 2 7 2 8 5、i P S : 3 2 7 2 8 6、i P S : 3 2 7 2 8 7
、i P S : 3 2 7 2 8 8、i P S : 3 2 7 2 8 9、i P S : 3 2 7 2 9 0、i P S : 3 2
7 2 9 1、i P S : 3 2 7 6 7 7、i P S : 3 2 7 6 7 8、i P S : 3 2 7 6 7 9、i P
S : 3 2 7 6 8 0、i P S : 3 2 7 6 8 1、i P S : 3 2 7 6 8 2、i P S : 3 2 7 6 8
3、i P S : 3 2 7 6 8 4、i P S : 3 2 7 6 8 5、i P S : 3 2 7 6 8 6、i P S : 3
2 7 6 8 7、i P S : 3 2 7 6 8 8、i P S : 3 2 7 6 8 9、i P S : 3 2 7 6 9 0、i 20
P S : 3 2 7 6 9 1、i P S : 3 2 7 6 9 3、i P S : 3 2 7 6 9 4、i P S : 3 2 7 6
9 6、i P S : 3 2 7 6 9 7、i P S : 3 2 7 6 9 8、i P S : 3 2 7 6 9 9、i P S :
3 2 7 7 0 0、i P S : 3 2 7 7 0 1、i P S : 3 2 7 7 0 2、i P S : 3 2 7 7 0 3、
i P S : 3 2 7 7 0 4、i P S : 3 2 7 7 0 5、i P S : 3 2 7 7 0 6、i P S : 3 2 7
7 0 7、i P S : 3 2 7 7 0 8、i P S : 3 2 7 7 0 9、i P S : 3 2 7 7 1 0、i P S
: 3 2 7 7 1 1、i P S : 3 2 7 7 1 2、i P S : 3 2 7 7 1 3、i P S : 3 2 7 7 1 4
、i P S : 3 2 7 7 1 7、i P S : 3 2 7 7 1 8、i P S : 3 2 7 7 1 9、i P S : 3 2
7 7 2 1、i P S : 3 2 7 7 2 2、i P S : 3 2 7 7 2 4、i P S : 3 2 7 7 2 5、i P
S : 3 2 7 7 2 6、i P S : 3 2 7 7 2 7、i P S : 3 2 7 7 2 8、i P S : 3 2 7 7 2
9、i P S : 3 2 7 7 3 0、i P S : 3 2 7 7 3 1、i P S : 3 2 7 7 3 2、i P S : 3 30
2 7 7 3 3、i P S : 3 2 7 7 3 4、i P S : 3 2 7 7 3 5、i P S : 3 2 7 7 3 6、i
P S : 3 2 7 7 3 7、i P S : 3 2 7 7 3 8、i P S : 3 2 7 7 3 9、i P S : 3 2 7 7
4 0、i P S : 3 2 7 7 4 1、i P S : 3 2 7 7 4 2、i P S : 3 2 7 8 7 2、i P S :
3 2 7 8 7 4、i P S : 3 2 7 8 7 5、i P S : 3 2 7 8 7 6、i P S : 3 2 7 8 7 7、
i P S : 3 2 7 8 7 8、i P S : 3 2 7 8 7 9、i P S : 3 2 7 8 8 0、i P S : 3 2 7
8 8 1、i P S : 3 2 7 8 8 2、i P S : 3 2 7 8 8 3、i P S : 3 2 7 8 8 4、i P S
: 3 2 7 8 8 5、i P S : 3 2 7 8 8 6、i P S : 3 2 7 8 8 7、i P S : 3 2 7 8 8 8
、i P S : 3 2 7 8 8 9、i P S : 3 2 7 8 9 0、i P S : 3 2 7 8 9 1、i P S : 3 2
7 8 9 2、i P S : 3 2 7 8 9 3、i P S : 3 2 7 8 9 4、i P S : 3 2 7 8 9 5、i P
S : 3 2 7 8 9 6、i P S : 3 2 7 8 9 7、i P S : 3 2 8 0 3 1、i P S : 3 2 8 0 3 40
3、i P S : 3 2 8 0 3 4、i P S : 3 2 8 0 3 5、i P S : 3 2 8 0 3 6、i P S : 3
2 8 0 3 7、i P S : 3 2 8 0 3 8、i P S : 3 2 8 0 3 9、i P S : 3 2 8 0 4 0、i
P S : 3 2 8 0 4 1、i P S : 3 2 8 0 4 2、i P S : 3 2 8 0 4 3、i P S : 3 2 8 0
4 4、i P S : 3 2 8 0 4 5、i P S : 3 2 8 0 4 6、i P S : 3 2 8 0 4 7、i P S :
3 2 8 0 4 8、i P S : 3 2 8 0 4 9、i P S : 3 2 8 0 5 0、及びi P S : 3 2 8 0 5
1 と称する抗体から選択される抗体の、C G R P 受容体に特異的に結合する6つの全ての
相補性決定領域 (C D R) と、
(b) 本明細書に記載される、i P S : 3 2 6 4 1 7、i P S : 3 2 6 6 2 6、i P S :
3 2 6 6 2 8、i P S : 3 2 6 6 3 1、i P S : 3 2 6 6 3 4、i P S : 3 2 7 8 7 0、
i P S : 3 2 7 8 7 1、i P S : 3 2 6 6 4 5、i P S : 3 2 6 6 4 8、i P S : 3 2 6 50

651、iPS:326654、iPS:328000、iPS:328001、iPS:
 :326661、iPS:326663、iPS:326666、iPS:326669
 、iPS:327017、iPS:327018、iPS:327019、iPS:32
 7023、iPS:327024、iPS:327025、iPS:327026、iP
 S:327091、iPS:327092、iPS:327093、iPS:32709
 4、iPS:326414、iPS:327102、iPS:327103、iPS:3
 27104、iPS:327105、iPS:327106、iPS:327107、i
 PS:327108、iPS:327109、iPS:327110、iPS:3271
 11、iPS:327112、iPS:327267、iPS:327268、iPS:
 327269、iPS:327270、iPS:327272、iPS:327273、
 iPS:327274、iPS:327275、iPS:327276、iPS:327
 277、iPS:327278、iPS:327279、iPS:327280、iPS
 :327281、iPS:327282、iPS:327283、iPS:327284
 、iPS:327285、iPS:327286、iPS:327287、iPS:32
 7288、iPS:327289、iPS:327290、iPS:327291、iP
 S:327677、iPS:327678、iPS:327679、iPS:32768
 0、iPS:327681、iPS:327682、iPS:327683、iPS:3
 27684、iPS:327685、iPS:327686、iPS:327687、i
 PS:327688、iPS:327689、iPS:327690、iPS:3276
 91、iPS:327693、iPS:327694、iPS:327696、iPS:
 327697、iPS:327698、iPS:327699、iPS:327700、
 iPS:327701、iPS:327702、iPS:327703、iPS:327
 704、iPS:327705、iPS:327706、iPS:327707、iPS
 :327708、iPS:327709、iPS:327710、iPS:327711
 、iPS:327712、iPS:327713、iPS:327714、iPS:32
 7717、iPS:327718、iPS:327719、iPS:327721、iP
 S:327722、iPS:327724、iPS:327725、iPS:32772
 6、iPS:327727、iPS:327728、iPS:327729、iPS:3
 27730、iPS:327731、iPS:327732、iPS:327733、i
 PS:327734、iPS:327735、iPS:327736、iPS:3277
 37、iPS:327738、iPS:327739、iPS:327740、iPS:
 327741、iPS:327742、iPS:327872、iPS:327874、
 iPS:327875、iPS:327876、iPS:327877、iPS:327
 878、iPS:327879、iPS:327880、iPS:327881、iPS
 :327882、iPS:327883、iPS:327884、iPS:327885
 、iPS:327886、iPS:327887、iPS:327888、iPS:32
 7889、iPS:327890、iPS:327891、iPS:327892、iP
 S:327893、iPS:327894、iPS:327895、iPS:32789
 6、iPS:327897、iPS:328031、iPS:328033、iPS:3
 28034、iPS:328035、iPS:328036、iPS:328037、i
 PS:328038、iPS:328039、iPS:328040、iPS:3280
 41、iPS:328042、iPS:328043、iPS:328044、iPS:
 328045、iPS:328046、iPS:328047、iPS:328048、
 iPS:328049、iPS:328050、及びiPS:328051と称する抗体
 から選択される種々の抗体に由来するPAC1と特異的に結合する6つの全てのCDRと
 を含む、実施形態1～6に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

【0241】

実施形態9：前記抗原結合タンパク質の前記CDRのうちの1つ以上が保存的アミノ酸
 置換を含有する、実施形態7～8に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

【0242】

実施形態 10：エフェクター機能を低減または排除する改変を含む、実施形態 1～9 に記載の二重特異性抗原結合タンパク質。

【0243】

実施形態 11：実施形態 1～10 に記載のいずれかの抗原結合タンパク質と、薬学的に許容される希釈剤、賦形剤または担体とを含む、医薬組成物。

【0244】

実施形態 12：実施形態 1～10 に記載のいずれかの二重特異性抗原結合タンパク質を発現する、組み換え宿主細胞。

【0245】

実施形態 13：前記細胞が CHO 細胞である、実施形態 12 に記載の組み換え宿主細胞 10。

【0246】

実施形態 14：実施形態 1～10 のいずれかに記載の二重特異性抗原結合タンパク質の有効量を患者に投与することを含む、患者における CGRP 受容体もしくは PAC1 またはその両方に関連する状態を治療するための方法。

【0247】

実施形態 15：前記状態が頭痛である、実施形態 14 に記載の方法。

【0248】

実施形態 16：前記状態が群発頭痛である、実施形態 15 に記載の方法。

【0249】

実施形態 17：前記状態が片頭痛である、実施形態 15 に記載の方法。

【0250】

実施形態 18：前記片頭痛が反復性片頭痛である、実施形態 17 に記載の方法。

【0251】

実施形態 19：前記片頭痛が慢性片頭痛である、実施形態 17 に記載の方法。

【0252】

実施形態 20：前記状態が慢性疼痛である、実施形態 14 に記載の方法。

【0253】

実施形態 21：予防的治療を含む、実施形態 14～20 のいずれかに記載の方法。

【0254】

以下の実施例は、実施した実験及び得られた結果を含め、例示のみを目的に提供するものであり、添付する特許請求の範囲を限定するものと解釈すべきではない。

【実施例】

【0255】

実施例 1．安定性、生物物理学的性質及び発現を改善し、化学的ホットスポットを取り除くための CGRP 受容体及び PAC1 受容体抗体の操作

出発抗体

抗 CGRP 受容体抗体の生成及びスクリーニング。その全体が参照により本明細書に援用される WO2010/075238 (ヒト CGRP 受容体結合タンパク質) の実施例 1～3 に記載されているとおり、モノクローナル抗ヒト CGRP 受容体抗体を生成し、配列決定した。簡潔に述べれば、HEK293EBNA 細胞 (Invitrogen) のトランスフェクションのために、ヒト CRLR cDNA (GenBank 受託番号 U17473) 及び RAMP1 cDNA (GenBank 受託番号 AJ001014) を哺乳動物細胞発現ベクター pCDNA3.1-Zeo 及び pCDNA3.1-Hyg (Invitrogen, Carlsbad, CA) にそれぞれクローニングした。AM-1 CHO 細胞のトランスフェクションのために、hCRLR cDNA 及び hRAMP1 cDNA を pDSR 24 ベクター (Kim, H. Y. et al. J. Inv. Derm. Symp. Proc. (2007) 12: 48-49) にもクローニングした (米国特許第 6,210,924 号)。CGRP R を発現する安定したトランスフェクタントを特定した。

【0256】

精製した可溶性CGRP受容体タンパク質及びCGRP受容体を安定して発現するAM-1 CHO細胞から調製した精製CGRP受容体膜を、それぞれ10 µg / マウス及び150 µg / マウスの用量で用いて、XENOMOUSE（登録商標）動物を免疫した。その後の追加免疫は、10 µg / マウスの可溶性CGRP受容体または75 µgの精製CGRP受容体膜の用量で投与した。また、CGRP受容体発現細胞を 3.4×10^6 個のCGRP受容体トランスフェクト細胞 / マウスの用量で用いて、XENOMOUSE（登録商標）動物を免疫し、その後の追加免疫を 1.7×10^6 個のCGRP受容体トランスフェクト細胞 / マウスとした。使用した注入部位は、皮下、尾根部及び腹腔内の組み合わせであった。免疫付与は、米国特許第7,064,244号に開示されている方法に従って実施した（その開示は参照により本明細書に援用される）。アジュバントTiter Max Gold（Sigma；カタログ番号T2684）、Alum（E.M. Sargent Pulp and Chemical Co., Clifton, NJ, カタログ番号1452-250）は、製造者の説明書に従って調製し、アジュバント乳剤：抗原溶液を1：1の比で混合した。第1の注入から4～6週後に血清を採取し、組み換えCGRP受容体発現293EBNA細胞のFACS染色により特異的抗体力価を測定した。マウスは、完全長CGRP受容体を発現する細胞からの細胞もしくは膜または可溶性CGRP受容体細胞外ドメインのいずれかを11～17回の範囲の免疫付与で用いて、約1～3ヶ月半かけて免疫した。血清力価の最も高いマウスを特定し、ハイブリドーマ形成のために準備した。免疫化は、多数、典型的には10匹のマウス群にて実施した。ハイブリドーマを形成するために、膝窩及び鼠経リンパ節ならびに脾臓組織を各群から典型的にプールした。CGRP受容体特異的モノクローナル抗体について、Fluorometric Microvolume Assay Technology（FMAT）（Applied Biosystems, Foster City, CA）によりハイブリドーマ上清をスクリーニングした。上清は、AM-1 CHO huCGRP受容体細胞またはヒトCGRP受容体でトランスフェクトした組み換えHEK293細胞のいずれかに対してスクリーニングし、親HEK293細胞に対してカウンタースクリーニングした。標準的なRT-PCR法をWO2010/075238（ヒトCGRP受容体結合タンパク質）の実施例2～3に記載のとおりを使用して、抗CGRP受容体抗体をスクリーニングした。

【0257】

抗PAC1受容体抗体の生成及びスクリーニング。その全体が参照により本明細書に援用されるWO2014/144632（ヒトPAC1抗体）に記載されているとおりに、モノクローナル抗ヒトPAC1受容体抗体を生成し、配列決定した。簡潔に述べれば、標準的方法、例えば、米国特許出願公開第2010/0172895号に詳述されている方法などを使用して、PAC1細胞外ドメインタンパク質（T細胞エピトープタグでタグ付けされたDNA）、完全長ヒトPAC1を発現するL1.2細胞または他のヒトPAC1抗原でXENOMOUSE（登録商標）動物を免疫することにより、抗体を作製した。ハイブリドーマ上清は、PAC1受容体に対する結合に関して、また機能的アンタゴニスト活性に関して、PACAP（例えば、PACAP-27またはPACAP-38）または選択的外因性ペプチドリガンド（マキサジラン）のいずれかによるPAC1の活性化によるcAMPの生成を遮断する能力を検出するアッセイにてスクリーニングし、次いで、関係する受容体VPAC1及びVPAC2に対してカウンタースクリーニングした。所望の機能及び選択性を有する上清を、標準的な方法を使用して、配列決定し、クローニングし、組み換え的に発現させ、精製し、機能及び選択性に関して再度試験した。選択したヒトPAC1受容体抗体をインビトロPAC1媒介cAMPアッセイにてスクリーニングして、内因力価を決定した。アッセイには、ヒトPAC1（SH-SY-5Y、PAC1を内因的に発現するヒト神経芽細胞腫細胞株）、カニクイザルPAC1、ラットPAC1、ヒトVPAC1及びヒトVPAC2を発現する細胞株を使用した。スクリーニングには、LANCET cAMPアッセイキット（PerkinElmer, Boston, MA）を

10

20

30

40

50

用いた。アッセイは、96ウェル白プレート中で総量60 μ Lにて実施した。簡潔に述べれば、アッセイ当日に凍結細胞を37 $^{\circ}$ Cで解凍し、この細胞をアッセイ緩衝液で1回洗浄し、Alexa標識した抗cAMP抗体と混合した10,000個の細胞を含有する12 μ Lの細胞懸濁液を96ハーフエリア白プレートに加えた。12 μ LのPAC1抗体の添加後、混合物を室温で30分間インキュベートした。次いで、12 μ LのPAC1アゴニストPACAP-38（最終濃度1nM）を加え、室温で15分間更にインキュベートした。アゴニスト刺激の後、24 μ Lの検出混合物を加え、室温で60分間インキュベートし、プレートをEnVision機器（PerkinElmer, Boston, MA）で665nmの放射波長で読み取った。データをPrizm（GraphPad Software Inc.）またはActivityBase（IDBS）によって処理し、解析した。

10

【0258】

生物物理学的性質を改善するための操作

上述のとおりに生成し、スクリーニングしたモノクローナル抗体のうち、抗CGRP受容体抗体及び抗ヒトPAC1受容体抗体のサブセットを二重特異性抗体の生成及び生物物理学的性質を改善するための操作のために特定した。

【0259】

PAC1抗体の操作中に、最適化のための2つの抗体を選択した。これらの抗体は、配列多様性、安定性及び発現を改善するための新規CDRグラフト試行から得られた。しかしながら、他のPAC1受容体抗体及び全てのCGRP受容体抗体は、最適化操作プロセスを経なかった。ただし、これらの抗体は、化学的ホットスポット及び共分散違反の可能性について分析した。共分散違反を修正すると、抗体の熱安定性、発現及び生物物理学的性質が改善されることが多数のプロジェクトで示されている。例えば、WO2012/125495を参照されたい。選択した抗CGRP受容体及び抗PAC1受容体抗体の共分散分析をWO2012/125495に記載の方法に従って実施した。

20

【0260】

実施例2．CGRP受容体/PAC1受容体ヘテロ免疫グロブリンの生成

2つの異なる抗体の共発現による二重特異性抗体の生成は、夾雑物を生じる。発現された組み合わせの総数のうち、正しく対合した軽鎖と会合する2つの異なる重鎖を含む好ましい二重特異性ヘテロ四量体分子は、少数のみである。夾雑物は、主に2つの異なる理由に起因して生じる。第1の理由は、抗体のFc領域で合わさる重鎖がホモ二量体化し得ることで、従来の単一特異性抗体になるか、またはヘテロ二量体化し得ることで、二重特異性抗体になることである。第2の理由は、軽鎖が無差別的であり、重鎖のいずれとも対合することができるため、活性及び所望の標的への結合を保持し得ない誤った対合の軽鎖-重鎖Fab組み立てになることである。したがって、二重特異性操作は、2段階プロセスとなる。第1の目標は、重鎖のホモ二量体化を防ぎ、ヘテロ二量体化を促すことである。これは、例えば、ノブ・イントゥ・ホールまたは電荷対変異手法を使用して、抗体のFc領域の操作により達成することができる。第2の目標は、軽鎖がその同種の重鎖とのみ特異的に会合するように、軽鎖-重鎖界面を操作することである。

30

【0261】

「ヘテロ-Ig」プラットフォーム技術（例えば、WO2009089004及びWO2014081955参照；両文献の全体が参照により本明細書に援用される）は、上述した2つの問題を克服するために、静電的ステアリング機構を利用するものである。具体的には、重鎖ヘテロ二量体化及び軽鎖-重鎖会合に至るように荷電残基を導入または利用する。Fc領域のCH3ドメイン中の電荷対変異（CPM）は、静電引力を生じる反対の電荷により、2つの異なる重鎖のヘテロ二量体化を導き（例えば、WO2009089004及び米国特許第8,592,562号参照）、2つの同じ重鎖の組み合わせは同じ電荷を有するため反発する。正しい重鎖-軽鎖対合は、CH1/CL結合界面（図1「v1」&「v4」参照）またはVH/VLとCH1/CL結合界面（図1「v3」参照）の間のCPMによって助長される。正しい重鎖-軽鎖の組み合わせは、反対の電荷を有するた

40

50

め、互いに引き付け合うが、誤った重鎖 - 軽鎖の組み合わせは、同じ電荷を有するため、反発する。その結果、正しく組み立てられたヘテロIgは、2つの異なる重鎖及び2つの異なる軽鎖を含む好ましいヘテロ四量体の組み立てを導く、3つ(「v1」)または4つのCPM(「v3」及び「v4」)を有し、これにより、ヘテロ四量体が発現系によって生成される大部分の要素となる。

【0262】

CGRP受容体及びPAC1受容体標的は細胞表面上に発現しているので、いずれかの標的の拮抗によりインビボで血小板が減少するリスクがある。そのため、二重特異性ヘテロIg分子の生成に、エフェクター機能のないIgG1足場(例えば、米国特許出願公開第2014/0343252号参照;その全体が参照により本明細書に援用される)をフレームワークとして選択した。エフェクター機能のない足場には、CH2ドメインのグリコシル化をロックアウトするためのN297G変異、及びグリコシル化の不在下における安定性を改善するためにCH2ドメインに導入された操作ジスルフィド結合を含むIgG1バリエーションが挙げられる。N297G変異に起因するCH2ドメインのグリコシル化の欠如は、Fc受容体に対する結合の著しい減少をもたらし、血小板減少の問題に対処する一助になる。例えば、WO2014/144632の実施例5を参照されたい。

【0263】

6つの抗PAC1受容体抗体(本明細書に記載の抗体01~06)及び共分散違反を修正した9つの抗CGRP受容体操作抗体(本明細書に記載の抗体50~58)を活用し、ハイスループットクロニング、発現及び精製を用いて、169個の別個の二重特異性ヘテロIg分子を生成した。二重特異性ヘテロIg分子のそれぞれは、IgG1エフェクター機能のない足場またはIgG2足場を用いる図1に示す3つのフォーマットのうちの1つを有した。169個の二重特異性ヘテロ免疫グロブリンのそれぞれの配列は、表8に記載されている。

【0264】

実施例3. 二重特異性ヘテロ免疫グロブリン分子の機能活性

以下に詳述するインビトロcAMPアッセイを使用して、実施例2に記載のとおりに生成した二重特異性ヘテロIg分子を、ヒトCGRP受容体及びヒトPAC1受容体のリガンド誘発活性化を阻害する能力について試験した。

【0265】

CGRP受容体活性アッセイ。アッセイには、ATCCから入手したヒト神経芽細胞腫由来細胞株(ATCC番号HTB-10;「HTB-10細胞」)(SK-N-MC; Spengler, et al., (1973) In Vitro 8:410)を使用した。HTB-10細胞は、ヒトCRLR及びヒトRAMP1を発現し、ヒトCGRP受容体を形成する(McLatchie et al., (1998) Nature, 393:333-339)。

【0266】

LANCET Ultra cAMPアッセイキット(PerkinElmer, Boston, MA)を使用した。アッセイは、96ウェル白プレート中で総量40µLにて実施した。簡潔に述べれば、アッセイ当日に凍結HTB-10細胞を37℃で解凍し、アッセイ緩衝液で1回洗浄した。1000個の細胞を含有する10µLの細胞懸濁液を96ハーフエリア白プレートに加えた。5µLの二重特異性ヘテロIgG(1点または10点用量反応曲線:最終濃度範囲1µM~0.5fM)を加えた後、混合物を室温で30分間インキュベートした。次いで、5µLのCGRP受容体アゴニストのヒト-CGRP(3nM最終濃度)を加え、室温で15分間更にインキュベートした。ヒト-CGRP刺激の後、20µLの検出混合物を加え、室温で45分間インキュベートし、プレートをEnVision機器(PerkinElmer, Boston, MA)で665nmの放射波長で読み取った。データをPrizm(GraphPad Software Inc.)によって処理し、解析した。

【0267】

PAC1 受容体活性アッセイ。アッセイには、ATCC から入手したヒト神経芽細胞腫由来細胞株 (ATCC 番号 CRL - 2266 ; 「CRL - 2266 細胞」) (SH - SH 5Y ; Biedler JL , et al . , Cancer Res . 38 : 3751 - 3757 , 1978) を使用した。CRL - 2266 細胞は、ヒト PAC1 受容体を発現する (Monaghan et al . , J Neurochem . 104 (1) : 74 - 88 , 2008) 。

【0268】

LANCE Ultra cAMP アッセイキット (PerkinElmer , Boston , MA) を使用した。アッセイは、96 ウェル白プレート中で総量 40 μ L にて実施した。簡潔に述べれば、アッセイ当日に凍結 CRL - 2266 細胞を 37 で解凍し、アッセイ緩衝液で 1 回洗浄した。2000 個の細胞を含有する 10 μ L の細胞懸濁液を 96 ハーフエリア白プレートに加えた。5 μ L の二重特異性ヘテロ IgG (1 点または 10 点用量反応曲線 : 濃度範囲 1 μ M ~ 0 . 5 fM を加えた後、混合物を室温で 30 分間インキュベートした。次いで、5 μ L の PAC1 受容体アゴニストヒト PACAP38 (最終濃度 10 pM) を加え、混合物を室温で 15 分間更にインキュベートした。ヒト PACAP38 刺激の後、20 μ L の検出混合物を加え、室温で 45 分間インキュベートし、プレートを EnVision 機器 (PerkinElmer , Boston , MA) で 665 nm の放射波長で読み取った。データを Prism (GraphPad Software Inc .) によって処理し、解析した。

【0269】

169 個の二重特異性ヘテロ IgG のそれぞれに関する CGRP 受容体及び PAC1 受容体活性の阻害パーセンテージを以下の表 15 に示す。IC50 値は、10 点用量反応曲線に基づいて、二重特異性ヘテロ IgG のサブセットに関して算出した。これらの IC50 値を以下の表 16 に示す。

10

20

【表 15 - 001】

表15. 二重特異性ヘテロ I g GによるヒトCGRP受容体及びヒトPAC1受容体活性の阻害パーセンテージ (n=1)

二重特異性ヘテロ I g Gの名称	ヒトCGRP Rの阻害%	ヒトPAC1の阻害%	二重特異性ヘテロ I g Gの名称	ヒトCGRP Rの阻害%	ヒトPAC1の阻害%
iPS:326417	66	48	iPS:326651	66	23
iPS:326626	96	86	iPS:326654	79	99
iPS:326628	84	61	iPS:328000	75	63
iPS:326631	89	79	iPS:328001	65	95
iPS:326634	66	43	iPS:326661	77	72
iPS:327870	67	86	iPS:326663	64	62
iPS:327871	65	68	iPS:326666	74	15
iPS:326645	67	59	iPS:326669	74	85
iPS:326648	73	92	iPS:327017	67	27
iPS:327018	68	17	iPS:327026	81	78
iPS:327019	65	79	iPS:327091	65	67
iPS:327023	74	32	iPS:327092	73	52
iPS:327024	75	7	iPS:327093	70	68
iPS:327025	76	21	iPS:327094	73	91
iPS:326414	70	58	iPS:327106	71	6
iPS:327102	74	47	iPS:327107	76	22
iPS:327103	82	21	iPS:327108	66	74
iPS:327104	81	95	iPS:327109	73	82
iPS:327105	81	63	iPS:327110	80	71
iPS:327111	88	65	iPS:327270	71	82
iPS:327112	84	104	iPS:327272	81	62
iPS:327267	75	29	iPS:327273	81	10
iPS:327268	79	38	iPS:327274	87	22
iPS:327269	79	8	iPS:327275	85	86
iPS:327276	80	87	iPS:327282	87	58
iPS:327277	83	56	iPS:327283	85	99
iPS:327278	85	47	iPS:327284	77	25
iPS:327279	73	95	iPS:327285	84	9
iPS:327280	80	83	iPS:327286	85	23
iPS:327281	82	50	iPS:327287	86	71
iPS:327288	67	88	iPS:327679	86	23

10

20

30

40

【表 1 5 - 0 0 2】

iPS:327289	72	75	iPS:327680	88	92
iPS:327290	70	60	iPS:327681	72	73
iPS:327291	70	89	iPS:327682	75	12
iPS:327677	81	43	iPS:327683	70	30
iPS:327678	84	43	iPS:327684	71	74
iPS:327685	86	85	iPS:327689	78	86
iPS:327686	87	69	iPS:327690	80	50
iPS:327687	91	62	iPS:327691	73	25
iPS:327688	89	103	iPS:327693	76	82
iPS:327694	87	75	iPS:327705	88	56
iPS:327696	87	10	iPS:327706	87	103
iPS:327697	88	39	iPS:327707	73	72
iPS:327698	90	96	iPS:327708	79	18
iPS:327699	72	92	iPS:327709	82	29
iPS:327700	77	72	iPS:327710	82	61
iPS:327701	73	41	iPS:327711	87	97
iPS:327702	79	86	iPS:327712	89	81
iPS:327703	83	87	iPS:327713	89	85
iPS:327704	82	71	iPS:327714	94	104
iPS:327717	92	94	iPS:327729	84	85
iPS:327718	78	70	iPS:327730	87	101
iPS:327719	85	59	iPS:327731	74	74
iPS:327721	81	99	iPS:327732	69	56
iPS:327722	82	38	iPS:327733	84	66
iPS:327724	80	33	iPS:327734	82	99
iPS:327725	86	39	iPS:327735	81	68
iPS:327726	91	77	iPS:327736	88	20
iPS:327727	93	93	iPS:327737	82	54
iPS:327728	80	79	iPS:327738	85	93
iPS:327739	79	76	iPS:327875	83	10
iPS:327740	74	58	iPS:327876	77	11
iPS:327741	83	70	iPS:327877	72	22
iPS:327742	84	96	iPS:327878	75	42
iPS:327872	80	40	iPS:327879	81	19
iPS:327874	95	5	iPS:327880	87	15
iPS:327881	76	16	iPS:327891	80	78

10

20

30

40

【表 1 5 - 0 0 3】

iPS:327882	83	13	iPS:327892	88	33
iPS:327883	77	27	iPS:327893	74	56
iPS:327884	78	8	iPS:327894	80	12
iPS:327885	73	7	iPS:327895	80	15
iPS:327886	72	65	iPS:327896	87	28
iPS:327887	87	35	iPS:327897	80	12
iPS:327888	83	56	iPS:328031	75	27
iPS:327889	83	9	iPS:328033	82	20
iPS:327890	94	15	iPS:328034	86	9
iPS:328035	73	10	iPS:328041	82	17
iPS:328036	79	21	iPS:328042	85	20
iPS:328037	71	25	iPS:328043	75	8
iPS:328038	69	6	iPS:328044	77	5
iPS:328039	74	9	iPS:328045	67	29
iPS:328040	74	70	iPS:328046	73	3
iPS:328047	78	33	iPS:328050	80	11
iPS:328048	69	9	iPS:328051	77	21
iPS:328049	92	13			

10

20

【表 16】

表16. ヒトCGRP受容体及びヒトPAC1受容体に対する二重特異性ヘテロIgGの阻害活性
(n=5、記載がある場合を除く)

二重特異性ヘテロIgGの名称	ヒトCGRP受容体 IC50 (nM) ±SD	ヒトPAC1受容体 IC50 (nM) ±SD
iPS:326648	2.6 ± 0.8	2.7 ± 0.8
iPS:327026	5.5 (n=1)	5.4 (n=1)
iPS:327111	2.2 ± 0.8	19.4 ± 5.0
iPS:327112	10.1 (n=1)	13.6 (n=1)
iPS:327270	1.9 ± 0.55	16.2 ± 4.2
iPS:327272	1.2 ± 0.7	48.7 ± 14.2
iPS:327283	12.9 (n=1)	2.1 (n=1)
iPS:327680	2.0 ± 0.6	11.6 ± 4.3
iPS:327688	8.2 (n=1)	7.1 (n=1)
iPS:327689	1.0 ± 0.5	13.6 ± 4.2
iPS:327698	1.6 ± 0.7	14.5 ± 2.0
iPS:327702	1.4 ± 0.48	6.7 ± 0.2
iPS:327714	9.1 (n=1)	2.6 (n=1)
iPS:327717	1.8 ± 0.76	20.2 ± 5.3
iPS:327730	2.6 ± 1.3	12.2 ± 2.9
iPS:327741	1.9 ± 0.8	107.5 ± 30.5
iPS:327742	1.4 ± 0.6	11.1 ± 3.5
iPS:328001	2.5 ± 1.1	2.8 ± 1.0

【0270】

実施例4. CGRP受容体/PAC1受容体IgG-scFv二重特異性抗原結合タンパク質の合成及び活性

実施例1に記載の抗CGRP受容体及び抗PAC1受容体抗体のサブセットを使用して、IgG-scFvフォーマットを有する二重特異性抗原結合タンパク質を設計した。このフォーマットにおいて、第1の抗体に由来する重鎖及び軽鎖可変ドメインを含有する一本鎖可変断片(scFv)は、ペプチドリinkerを介して、第2の抗体の重鎖のカルボキシル末端に融合され、改変重鎖を形成する(図2参照)。第2の抗体に由来する軽鎖は、改変重鎖とともに発現される。完全な分子の組み立ては、二量体化した免疫グロブリンFc領域のアミノ末端側に位置する第1の標的に対する2つの抗原結合ドメインと、二量体化したFc領域のカルボキシル末端側に位置する第2の標的に対する2つの抗原結合ドメインとを有する四価の結合タンパク質をもたらす。

【0271】

CGRP/PAC1 IgG-scFvは、2つの抗原結合ドメインを含有し、一方はCGRP受容体に対し、他方はPAC1受容体に対する。CGRP-PAC1 IgG-scFv分子をコードするDNA分子は、C末端が抗PAC1受容体(または抗CGRP受容体)一本鎖可変断片(scFv)に融合したシステインクランプ含有または非含有の抗CGRP(または抗PAC1受容体)抗体重鎖(HC)と、抗CGRP受容体(または抗PAC1受容体)抗体軽鎖(LC)とをコードする断片を含有する。安定性を改善することができるシステインクランプを導入するために、VH領域中の位置44(Kabat番号付け)及びVL領域中の位置100(Kabat番号付け)をシステインに変えた。DNA分子をgBlocks合成により生成し、pTT5.1ベクターにクローニ

ングした。これらの発現ベクターを使用してトランスフェクトし、ヒト293-6E細胞中でCGRP/PAC1二重特異性分子を発現させた。30個の異なるIgG-scFv二重特異性分子を生成した。各分子の完全配列は、表9に記載されている。

【0272】

実施例3に記載のインビトロcAMPアッセイを使用して、IgG-scFv分子を、ヒトCGRP受容体及びヒトPAC1受容体のリガンド誘発活性化を阻害する能力について試験した。各標的受容体に対する分子のそれぞれのIC50値を以下の表17に示す。

【表17】

表17. ヒトCGRP受容体及びヒトPAC1受容体に対する二重特異性IgG-scFv分子の阻害活性

二重特異性IgG-scFvの 名称	ヒトCGRP受容体 IC50 (nM)	ヒトPAC1受容体 IC50 (nM)
iPS:386705	0.43	605.28
iPS:386707	0.47	739.75
iPS:386709	0.47	431.70
iPS:386711	0.53	1211.80
iPS:386713	0.37	603.02
iPS:386725	0.42	548.93
iPS:386727	0.72	371.35
iPS:386729	0.47	565.33
iPS:386731	0.40	346.93
iPS:386733	0.34	74.33
iPS:386736	0.90	5.43
iPS:386738	0.74	5.09
iPS:386740	0.56	4.40
iPS:386742	0.61	6.39
iPS:386744	0.61	3.63
iPS:386746	0.79	3.28
iPS:386748	0.63	2.85
iPS:386750	0.58	4.54
iPS:386752	0.62	6.08
iPS:386754	0.54	5.74
iPS:386756	1.88	7.29
iPS:386758	2.32	4.11
iPS:386760	2.11	4.67
iPS:386762	2.80	3.55
iPS:386764	2.61	11.88
iPS:386715	0.43	688.60
iPS:386717	0.33	580.08
iPS:386719	0.41	940.48
iPS:386721	0.22	197.13
iPS:386723	0.27	248.18

【0273】

試験した全ての二重特異性 I g G - s c F v 分子は、ヒト C G R P 受容体及びヒト P A C 1 受容体の両方に対する阻害活性を呈した。興味深いことに、より強力な P A C 1 受容体の阻害物質であった分子（例えば、i P S : 3 8 6 7 3 6、i P S : 3 8 6 7 3 8、i P S : 3 8 6 7 4 0、i P S : 3 8 6 7 4 2、i P S : 3 8 6 7 4 4、i P S : 3 8 6 7 4 6、i P S : 3 8 6 7 4 8、i P S : 3 8 6 7 5 0、i P S : 3 8 6 7 5 2、i P S : 3 8 6 7 5 4、i P S : 3 8 6 7 5 6、i P S : 3 8 6 7 5 8、i P S : 3 8 6 7 6 0、i P S : 3 8 6 7 6 2、及び i P S : 3 8 6 7 6 4）は、P A C 1 受容体結合ドメインが F c 領域のアミノ末端に位置したものであった。通常、このフォーマットにおいて、C G R P 受容体結合ドメインは、阻害効力に実質的に影響を与えることなく、F c 領域のいずれの側にも位置することが可能であった。

10

【 0 2 7 4 】

実施例 5 . C G R P 受容体 / P A C 1 受容体 I g G - F a b 二重特異性抗原結合タンパク質の合成及び活性

3 つ目のフォーマットを使用して、実施例 1 に記載の抗 C G R P 受容体及び抗 P A C 1 受容体抗体のサブセットで更なる二重特異性抗原結合タンパク質を調製した。この I g G - F a b フォーマットのいくつかの実施形態において、第 1 の抗体に由来する V L - C L ドメインまたは V H - C H 1 ドメインのいずれかを含むポリペプチドは、ペプチドリナーを介して、第 2 の抗体の重鎖のカルボキシル末端に融合して、改変重鎖を形成する（図 3 参照）。第 1 の抗体に由来する F a b 断片の残りのドメイン（すなわち、V H - C H 1 ドメインまたは V L - C L ドメイン）を含む第 2 のポリペプチドは、第 2 の抗体の軽鎖及び改変重鎖と共発現して、完全な分子を形成する。I g G - s c F v フォーマットと同様に、完全な分子の組み立ては、二量体化した免疫グロブリン F c 領域のアミノ末端側に位置する第 1 の標的に対する 2 つの抗原結合ドメインと、二量体化した F c 領域のカルボキシル末端側に位置する第 2 の標的に対する 2 つの抗原結合ドメインとを有する四価の結合タンパク質をもたらす。

20

【 0 2 7 5 】

C G R P R / P A C 1 I g G - F a b は、2 つの抗原結合ドメインから構成され、一方は C G R P 受容体に対し、他方は P A C 1 受容体に対する。C G R P R - P A C 1 I g G - F a b 分子をコードする DNA 分子は、抗 C G R P 受容体（または抗 P A C 1 受容体）抗体軽鎖と、C 末端が（i）抗 P A C 1 受容体（もしくは抗 C G R P 受容体）抗体軽鎖または（i i）抗 P A C 1 受容体（もしくは抗 C G R P 受容体）F d（V H - C H 1）に融合した抗 C G R P 受容体（または抗 P A C 1 受容体）抗体重鎖と、カルボキシル末端結合ドメインを完全にするための F a b 断片の残り半分（例えば、（i）抗 P A C 1 受容体（もしくは抗 C G R P 受容体）F d または（i i）抗 P A C 1 受容体（もしくは抗 C G R P 受容体）抗体軽鎖を含む第 3 のポリペプチドとをコードする断片を含有する。I g G - F a b 二重特異性分子は、各 F a b 領域（図 3 に示す F a b 1 及び F a b 2）の C H 1 及び C L ドメインに導入された電荷対変異を含有する。電荷対は、抗 C G R P R 軽鎖 / V H C H 1（F d）対及び抗 P A C 1 軽鎖 / V H C H 1（F d）対の優先的組み立てを可能にするように設計される。生成した I g G - F a b 分子のサブセットに関して、軽鎖 / V H C H 1（F d）対の正しい対合を促進するための更なる手法として、第 2 の抗体の重鎖のカルボキシル末端領域に融合するポリペプチドが第 1 の抗体に由来する V L 及び C H 1 領域を含み、第 2 のポリペプチドが第 1 の抗体に由来する V H 及び C L 領域を含むように、カルボキシル末端 F a b（すなわち、F a b 2）の C L 領域と C H 1 領域を入れ替えた。表 10 の i P S : 3 9 2 5 1 3、i P S : 3 9 2 5 1 4、i P S : 3 9 2 4 7 5、i P S : 3 9 2 5 1 9、i P S : 3 9 2 5 2 4、i P S : 3 9 2 5 2 5、i P S : 3 9 2 5 2 6、及び i P S : 3 9 2 5 2 7 と称する分子を参照されたい。DNA 分子を g B l o c k s 合成により生成し、p T T 5 . 1 ベクターにクローニングした。これらの発現ベクターを使用してトランスフェクトし、ヒト 2 9 3 6 E 細胞中で C G R P R / P A C 1 二重特異性分子を発現させた。2 4 個の異なる I g G - F a b 二重特異性分子を生成した。各分子の完全配列は、表 10 に記載されている。

30

40

50

【 0 2 7 6 】

実施例 3 に記載のインビトロ c A M P アッセイを使用して、I g G - F a b 分子を、ヒト C G R P 受容体及びヒト P A C 1 受容体のリガンド誘発活性化を阻害する能力について試験した。各標的受容体に対する分子のそれぞれの I C 5 0 値を以下の表 1 8 に示す。

【表 1 8】

表 1 8. ヒト C G R P 受容体及びヒト P A C 1 受容体に対する二重特異性 I g G - F a b 分子の阻害活性

二重特異性 I g G - F a b の名称	ヒト C G R P 受容体 I C 5 0 (nM)	ヒト P A C 1 受容体 I C 5 0 (nM)
iPS:392475	20.44	4.78
iPS:392513	60.16	2.70
iPS:392514	53.95	4.69
iPS:392515	12.90	2.66
iPS:392516	27.85	9.30
iPS:392517 - ロット#1	10.89	2.48
iPS:392517 - ロット#2	11.48	7.75
iPS:392518	17.75	3.40
iPS:392519	81.28	6.87
iPS:392520	10.50	6.28
iPS:392521	18.76	6.88
iPS:392522 - ロット#1	8.80	9.32
iPS:392522 - ロット#2	7.58	3.29
iPS:392523	20.38	5.03
iPS:392524	0.86	81.20
iPS:392525	1.22	37.14
iPS:392526	0.71	115.58
iPS:392527	0.42	16.40
iPS:392528	0.55	>1000
iPS:392529	0.56	>1000
iPS:392530	0.38	>1000
iPS:392531	0.42	>1000
iPS:392532	0.51	352.50
iPS:392533	0.59	205.80
iPS:392534	0.37	349.20
iPS:392535	0.41	365.03

【 0 2 7 7 】

試験した二重特異性 I g G - F a b 分子の 4 つを除く全てが両方の受容体に対する阻害活性を示した。

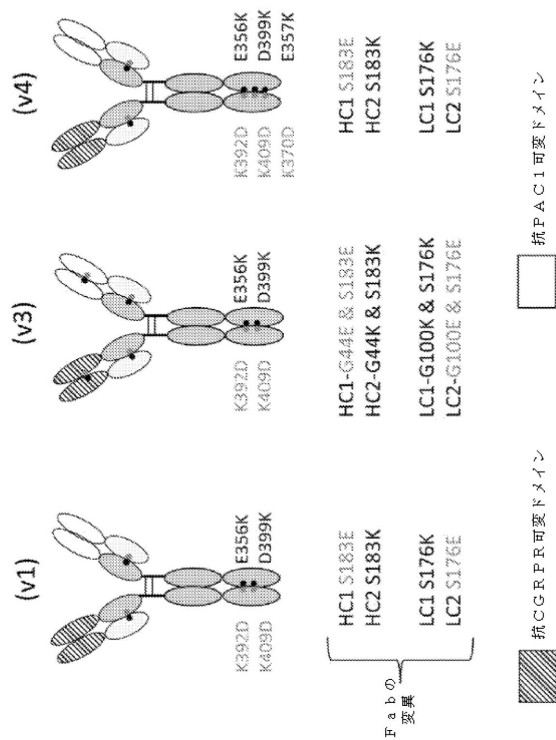
【 0 2 7 8 】

本明細書にて論じ、引用する全ての公開物、特許及び特許出願は、その全体が参照により本明細書に援用される。開示される発明は、記載される特定の方法論、プロトコル及び材料が変更可能であるためこれらに限定されないことが理解される。本明細書にて使用される用語は、特定の実施形態を説明することのみを目的にしており、添付する特許請求の範囲を限定するものではないことも理解される。

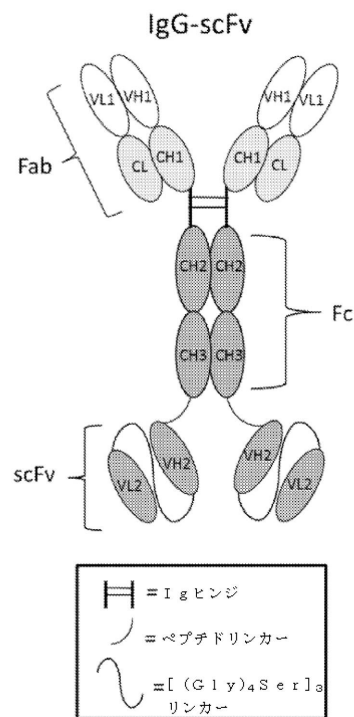
【 0 2 7 9 】

当業者であれば、通常の実験を用いるだけで、本明細書に記載される本発明の具体的な実施形態の等価物を数多く認識しまたは確認できるであろう。このような等価物は、以下の特許請求の範囲に包含されることが意図される。

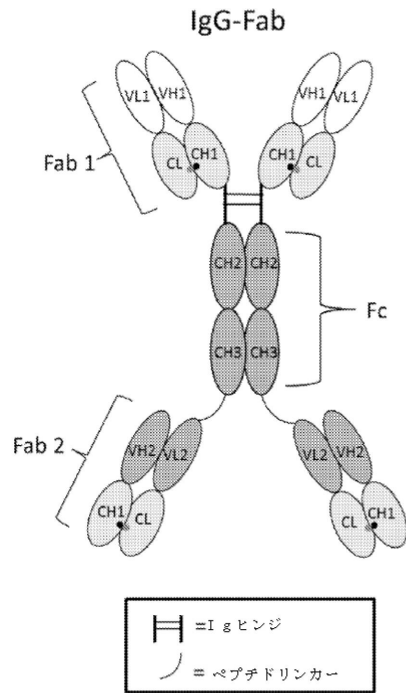
【 図 1 】



【 図 2 】



【図 3】



【配列表】

0006956631000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
C 0 7 K	16/28	(2006.01)	C 0 7 K	16/28	Z N A
C 0 7 K	16/46	(2006.01)	C 0 7 K	16/46	
C 1 2 N	1/15	(2006.01)	C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	(2006.01)	C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	(2006.01)	C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/10	(2006.01)	C 1 2 N	5/10	
C 1 2 P	21/08	(2006.01)	C 1 2 P	21/08	

- (72)発明者 リウ, リン
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 1 3 2 0 , サウザンド オークス, レッド ロビン ブ
 レイス 1 8 7 0
- (72)発明者 ベロウスキー, エドワード ジェイ.
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 1 3 6 0 , サウザンド オークス, カミノ ラス コン
 チャス 7 6 1
- (72)発明者 シュー, セン
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 1 3 2 0 , ニューベリー パーク, ピア ジャッキント
 5 2 2 1

合議体

審判長 上條 肇

審判官 安居 拓哉

審判官 長井 啓子

- (56)参考文献 特表2012-513214号公報
 Neurotherapeutics, 2010年 4月, Vol. 7、No. 2, pp. 19
 1 - 196
 国際公開第2008/018472号
 ウルグアイ国特許出願公開第35483号明細書
 国際公開第2013/177101号

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

IPC: C12N15/00-15/90, C07K 1/00-19/00

DB名: C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S / W P I (S T N) , J
 S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)