(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2020-5645
(P2020-5645A)
(43)公開日　令和2年1月16日(2020.1.16)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C12N 15/13	(2006.01)	C12N	15/13	ZNA	4B065
C07K 16/46	(2006.01)	C07K	16/46		4C084
C12N 15/62	(2006.01)	C12N	15/62	Z	4C085
C12N 15/63	(2006.01)	C12N	15/63	Z	4H045
C12N 1/15	(2006.01)	C12N	1/15		

審査請求 有　請求項の数 1　ＯＬ　（全 306 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2019-151030 (P2019-151030)
(22)出願日　令和1年8月21日 (2019.8.21)
(62)分割の表示　特願2016-575637 (P2016-575637)の分割
原出願日　平成27年3月13日 (2015.3.13)
(31)優先権主張番号　61/953,536
(32)優先日　平成26年3月14日 (2014.3.14)
(33)優先権主張国・地域又は機関　米国 (US)
(31)優先権主張番号　62/094,889
(32)優先日　平成26年12月19日 (2014.12.19)
(33)優先権主張国・地域又は機関　米国 (US)

(71)出願人　504389991
ノバルティス　アーゲー
スイス国　バーゼル　リヒトシュトラーセ　３５
(71)出願人　516276063
イミュテップ・ソシエテ・パール・アクシオン・サンプリフィエ
フランス、エフ－９１８９３オルセー、リュ・ジャン・ロスタン２番、パルク・クラブ・オルセー
ＩＭＭＵＴＥＰ　Ｓ．Ａ．Ｓ．
(74)代理人　100081422
弁理士　田中　光雄
(74)代理人　100122301
弁理士　冨田　憲史

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＬＡＧ－３に対する抗体分子およびその使用

(57)【要約】　（修正有）
【課題】ヒトリンパ球活性化遺伝子－３(ＬＡＧ－３)に特異的に結合する抗体分子、及び、抗ＬＡＧ－３抗体分子の癌性又は感染性障害の処置、予防、診断への使用、の提供。
【解決手段】ヒトＬＡＧ－３と結合できる単離抗体分子であって、特定のアミノ酸配列を有するＶＨＣＤＲ１、ＶＨＣＤＲ２、ＶＨＣＤＲ３含む重鎖可変領域(ＶＨ)、及び、特定のアミノ酸配列を有するＶＬＣＤＲ１、ＶＬＣＤＲ２、ＶＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域(ＶＬ)、を含む、抗体分子。
【選択図】図５

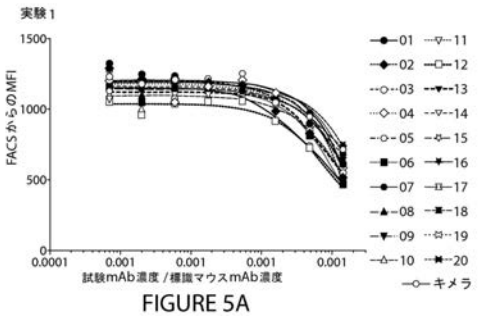


FIGURE 5A

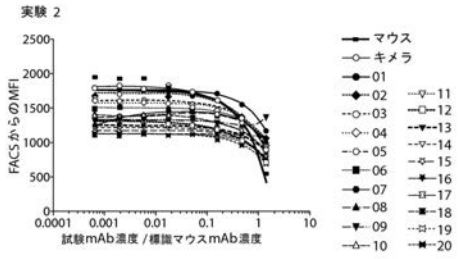


FIGURE 5B

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ヒトリンパ球活性化遺伝子－３(ＬＡＧ－３)と結合できる単離抗体分子であって、
(ａ)配列番号４のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号５のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含む重鎖可変領域(ＶＨ)；および配列番号１３のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１４のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号１５のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(ＶＬ)；
(ｂ)配列番号１のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号２のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＨ；および配列番号１０のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１１のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号１２のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＬ；
(ｃ)配列番号２８６のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号５のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＨ；および配列番号１３のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１４のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号１５のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＬ；または
(ｄ)配列番号２８６のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号２のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＨ；および配列番号１０のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１１のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号１２のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＬ
を含む、抗体分子。
【請求項２】
配列番号４のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号５のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＨ；および配列番号１３のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１４のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号１５のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＬを含む、請求項１に記載の抗体分子。
【請求項３】
配列番号１のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号２のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＨ；および配列番号１０のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１１のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号１２のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＬを含む、請求項１に記載の抗体分子。
【請求項４】
配列番号２８６のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号５のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＨ；および配列番号１３のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１４のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号１５のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＬを含む、請求項１に記載の抗体分子。
【請求項５】
配列番号２８６のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号２のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＨ；および配列番号１０のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１１のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号１２のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＬを含む、請求項１に記載の抗体分子。
【請求項６】
ヒト化抗体分子である、請求項１～５のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項７】
単特異性抗体分子である、請求項１～６のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項８】
二特異性抗体分子である、請求項１～６のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項９】
配列番号１８７、１９０、１９４、１９６、１９８、２０２、２０６、２０８、２１０、２１２、２１７、２１９または２２１のいずれかのアミノ酸配列またはそれと少なくとも９０％同一または配列番号１８７、１９０、１９４、１９６、１９８、２０２、２０６

、２０８、２１０、２１２、２１７、２１９または２２１のいずれかのアミノ酸配列と比較して２を超えないアミノ酸置換、挿入または欠失を有するアミノ酸配列を含む少なくとも１フレームワーク(ＦＷ)領域を含む重鎖可変領域を含む、請求項１～８のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項１０】

配列番号１８７、１９０、１９４、１９６、１９８、２０２、２０６、２０８、２１０、２１２、２１７、２１９または２２１のいずれかのアミノ酸配列を含む少なくとも１フレームワーク領域を含む重鎖可変領域を有する、請求項１～９のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項１１】

配列番号１８７、１９０、１９４、１９６、１９８、２０２、２０６、２０８、２１０、２１２、２１７、２１９または２２１のいずれかのアミノ酸配列を含む少なくとも２、３または４フレームワーク領域を含む重鎖可変領域を有する、請求項１～１０のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項１２】

配列番号１８７、１９０、１９４または１９６のＶＨＦＷ１アミノ酸配列、配列番号１９８、２０２、２０６または２０８のＶＨＦＷ２アミノ酸配列および配列番号２１０、２１２、２１７または２１９のＶＨＦＷ３アミノ酸配列を含み、所望により、さらに配列番号２２１のＶＨＦＷ４アミノ酸配列を含む、請求項１～１１のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項１３】

配列番号２２６、２３０、２３２、２３４、２３６、２３８、２４０、２４４、２４６、２４８、２５２、２５５、２５９、２６１、２６５、２６７、２６９または２７１のいずれかのアミノ酸配列またはそれと少なくとも９０％同一または配列番号２２６、２３０、２３２、２３４、２３６、２３８、２４０、２４４、２４６、２４８、２５２、２５５、２５９、２６１、２６５、２６７、２６９または２７１のいずれかのアミノ酸配列と比較して２を超えないアミノ酸置換、挿入または欠失を有するアミノ酸配列を含む少なくとも１フレームワーク領域を含む軽鎖可変置換、挿入または欠失を有するアミノ酸を有する、請求項１～１２のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項１４】

軽鎖可変領域配列番号２２６、２３０、２３２、２３４、２３６、２３８、２４０、２４４、２４６、２４８、２５２、２５５、２５９、２６１、２６５、２６７、２６９または２７１のいずれかのアミノ酸配列を含む少なくとも１フレームワーク領域を含む軽鎖可変領域を有する、請求項１～１３のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項１５】

配列番号２２６、２３０、２３２、２３４、２３６、２３８、２４０、２４４、２４６、２４８、２５２、２５５、２５９、２６１、２６５、２６７、２６９または２７１のいずれかのアミノ酸配列を含む少なくとも２、３または４フレームワーク領域を含む軽鎖可変領域を有する、請求項１～１４のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項１６】

配列番号２２６、２３０、２３２、２３４、２３６または２３８のＶＬＦＷ１アミノ酸配列、配列番号２４０、２４４、２４６または２４８のＶＬＦＷ２アミノ酸配列および配列番号２５２、２５５、２５９、２６１、２６５、２６７または２６９のＶＬＦＷ３アミノ酸配列を含み、所望により、さらに配列番号２７１のＶＬＦＷ４アミノ酸配列を含む、請求項１～１５のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項１７】

配列番号８、２８、６４、６８、７２、７６、８０、１００、１０４または１０８のいずれかと少なくとも８５％同一のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む、請求項１～１６のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項１８】

配列番号８、２８、６４、６８、７２、７６、８０、１００、１０４または１０８のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む、請求項１～１７のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項１９】

配列番号３２、３６、４０、４４、４８、５２、５６、６０、８４、８８、９２または９６のいずれかと少なくとも８５％同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、請求項１～１８のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項２０】

配列番号３２、３６、４０、４４、４８、５２、５６、６０、８４、８８、９２または９６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、請求項１～１９のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項２１】

配列番号８のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む、請求項１～２０のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項２２】

配列番号１８のアミノ酸配列を含む重鎖を含む、請求項１～２１のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項２３】

配列番号２８のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む、請求項１～２０のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項２４】

配列番号３０のアミノ酸配列を含む重鎖を含む、請求項１～２０または２３のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項２５】

配列番号６４のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む、請求項１～２０のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項２６】

配列番号６６のアミノ酸配列を含む重鎖を含む、請求項１～２０または２５のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項２７】

配列番号６８のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む、請求項１～２０のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項２８】

配列番号７０のアミノ酸配列を含む重鎖を含む、請求項１～２０または２７のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項２９】

配列番号７２のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む、請求項１～２０のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項３０】

配列番号７４のアミノ酸配列を含む重鎖を含む、請求項１～２０または２９のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項３１】

配列番号７６のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む、請求項１～２０のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項３２】

配列番号７８のアミノ酸配列を含む重鎖を含む、請求項１～２０または３１のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項３３】

配列番号８０のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む、請求項１～２０のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項３４】
配列番号８２のアミノ酸配列を含む重鎖を含む、請求項１～２０または３３のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項３５】
配列番号１００のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む、請求項１～２０のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項３６】
配列番号１０２または配列番号１１３のアミノ酸配列を含む重鎖を含む、請求項１～２０または３５のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項３７】
配列番号１０４のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む、請求項１～２０のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項３８】
配列番号１０６のアミノ酸配列を含む重鎖を含む、請求項１～２０または３７のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項３９】
配列番号１２２のアミノ酸配列を含む重鎖を含む、請求項１～２０または３７のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項４０】
配列番号１０８のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む、請求項１～２０のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項４１】
配列番号１１０のアミノ酸配列を含む重鎖を含む、請求項１～２０または４０のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項４２】
配列番号１３４のアミノ酸配列を含む重鎖を含む、請求項１～２０または４０のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項４３】
配列番号３２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、請求項１～４２のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項４４】
配列番号３４のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項１～４３のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項４５】
配列番号３６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、請求項１～４２のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項４６】
配列番号３８のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項１～４２または４５のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項４７】
配列番号４０のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、請求項１～４２のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項４８】
配列番号４２のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項１～４２または４７のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項４９】
配列番号４４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、請求項１～４２のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項５０】
配列番号４６のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項１～４２または４９のいずれか

に記載の抗体分子。
【請求項５１】
配列番号４８のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、請求項１～４２のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項５２】
配列番号５０のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項１～４２または５１のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項５３】
配列番号５２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、請求項１～４２のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項５４】
配列番号５４のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項１～４２または５３のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項５５】
配列番号５６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、請求項１～４２のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項５６】
配列番号５８のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項１～４２または５５のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項５７】
配列番号６０のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、請求項１～４２のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項５８】
配列番号６２のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項１～４２または５７のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項５９】
配列番号８４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、請求項１～４２のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項６０】
配列番号８６のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項１～４２または５９のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項６１】
配列番号８８のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、請求項１～４２のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項６２】
配列番号９０のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項１～４２または６１のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項６３】
配列番号９２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、請求項１～４２のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項６４】
配列番号９４のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項１～４０または６３のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項６５】
配列番号９６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、請求項１～４３のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項６６】
配列番号９８のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項１～４３または６５のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項６７】

配列番号２８または配列番号１００のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；および配列番号３２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、請求項１～２０のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項６８】

配列番号２８または配列番号１００のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；および配列番号３６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、請求項１～２０のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項６９】

配列番号２８または配列番号１００のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；および配列番号４０のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、請求項１～２０のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項７０】

配列番号２８または配列番号１００のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；および配列番号４４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、請求項１～２０のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項７１】

配列番号２８または配列番号１００のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；および配列番号４８のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、請求項１～２０のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項７２】

配列番号２８または配列番号１００のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；および配列番号５２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、請求項１～２０のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項７３】

配列番号２８または配列番号１００のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；および配列番号５６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、請求項１～２０のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項７４】

配列番号２８または配列番号１００のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；および配列番号６０のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、請求項１～２０のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項７５】

配列番号６４または配列番号１０４のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；および配列番号３６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、請求項１～２０のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項７６】

配列番号６４または配列番号１０４のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；および配列番号４０のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、請求項１～２０のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項７７】

配列番号６４または配列番号１０４のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；および配列番号５６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、請求項１～２０のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項７８】

配列番号６４または配列番号１０４のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；および配列番号６０のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、請求項１～２０のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項７９】

配列番号６８または配列番号１０８のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；および配列番号３６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、請求項１～２０のいずれかに

記載の抗体分子。
【請求項８０】
配列番号７２または配列番号８のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；および配列番号４０のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、請求項１～２０のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項８１】
配列番号７２または配列番号８のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；および配列番号６０のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、請求項１～２０のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項８２】
配列番号７６のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号６０のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、請求項１～２０のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項８３】
配列番号８０のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号８４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、請求項１～２０のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項８４】
配列番号２８または配列番号１００のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；および配列番号８８のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、請求項１～２０のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項８５】
配列番号２８または配列番号１００のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；および配列番号９２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、請求項１～２０のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項８６】
配列番号６４または配列番号１０４のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；および配列番号９６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、請求項１～２０のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項８７】
配列番号３０または配列番号１０２のアミノ酸配列を含む重鎖；および配列番号３４のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項１～２０のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項８８】
配列番号３０または配列番号１０２のアミノ酸配列を含む重鎖；および配列番号３８のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項１～２０のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項８９】
配列番号３０または配列番号１０２のアミノ酸配列を含む重鎖；および配列番号４２のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項１～２０のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項９０】
配列番号３０または配列番号１０２のアミノ酸配列を含む重鎖；および配列番号４６のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項１～２０のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項９１】
配列番号３０または配列番号１０２のアミノ酸配列を含む重鎖；および配列番号５０のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項１～２０のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項９２】
配列番号３０または配列番号１０２のアミノ酸配列を含む重鎖；および配列番号５４のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項１～２０のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項９３】
配列番号３０または配列番号１０２のアミノ酸配列を含む重鎖；および配列番号５８のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項１～２０のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項９４】
配列番号３０または配列番号１０２のアミノ酸配列を含む重鎖；および配列番号６２の

アミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項１～２０のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項９５】
配列番号６６または配列番号１０６のアミノ酸配列を含む重鎖；および配列番号３８のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項１～２０のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項９６】
配列番号６６または配列番号１０６のアミノ酸配列を含む重鎖；および配列番号４２のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項１～２０のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項９７】
配列番号６６または配列番号１０６のアミノ酸配列を含む重鎖；および配列番号５８のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項１～２０のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項９８】
配列番号６６または配列番号１０６のアミノ酸配列を含む重鎖；および配列番号６２のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項１～２０のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項９９】
配列番号７０または配列番号１１０のアミノ酸配列を含む重鎖；および配列番号３８のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項１～２０のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項１００】
配列番号７４または配列番号１８のアミノ酸配列を含む重鎖；および配列番号４２のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項１～２０のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項１０１】
配列番号７４または配列番号１８のアミノ酸配列を含む重鎖；および配列番号６２のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項１～２０のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項１０２】
配列番号７８のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号６２のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項１～２０のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項１０３】
配列番号８２のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号８６のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項１～２０のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項１０４】
配列番号３０または配列番号１０２のアミノ酸配列を含む重鎖；および配列番号９４のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項１～２０のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項１０５】
配列番号６６または配列番号１０６のアミノ酸配列を含む重鎖；および配列番号９８のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項１～２０のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項１０６】
配列番号１１３のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号３４のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項１～２０のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項１０７】
配列番号１１３のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号３８のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項１～２０のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項１０８】
配列番号１２２のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号３８のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項１～２０のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項１０９】
配列番号１２２のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号５８のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項１～２０のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項１１０】
配列番号１３４のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号３８のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項１～２０のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項１１１】

Ｆａｂ、Ｆ(ａｂ’)$_2$、ＦｖまたはＦｖフラグメント(ｓｃＦｖ)である、請求項１～１１０のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項１１２】
ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３およびＩｇＧ４から選択される重鎖定常領域を含む、請求項１～１１０のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項１１３】
カッパまたはラムダの軽鎖定常領域から選択される軽鎖定常領域を含む、請求項１１２に記載の抗体分子。
【請求項１１４】
配列番号２７５または２７７の１０８位に変異を有するヒトＩｇＧ４重鎖定常領域およびカッパ軽鎖定常領域を含む、請求項１１２または１１３に記載の抗体分子。
【請求項１１５】
配列番号２７５または２７７の１０８位にセリンからプロリン変異を有するヒトＩｇＧ４重鎖定常領域およびカッパ軽鎖定常領域を含む、請求項１１２または１１３に記載の抗体分子。
【請求項１１６】
配列番号２７９の１８０位にアスパラギンからアラニン変異を有するヒトＩｇＧ１重鎖定常領域およびカッパ軽鎖定常領域を含む、請求項１１２または１１３に記載の抗体分子。
【請求項１１７】
配列番号２８０の１４８位にアスパラギン酸からアラニン変異および２１２位にプロリンからアラニン変異を有するヒトＩｇＧ１重鎖定常領域およびカッパ軽鎖定常領域を含む、請求項１１２または１１３に記載の抗体分子。
【請求項１１８】
配列番号２８１の１１７位にロイシンからアラニン変異および１１８位にロイシンからアラニン変異を有するヒトＩｇＧ１重鎖定常領域およびカッパ軽鎖定常領域を含む、請求項１１２または１１３に記載の抗体分子。
【請求項１１９】
ヒトＬＡＧ－３に約０.２nM未満の解離定数(K_D)で結合できる、請求項１～１１８のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項１２０】
ＬＡＧ－３の細胞外Ｉｇ様ドメインに結合する、請求項１～１１９のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項１２１】
ＬＡＧ－３の主要組織適合(ＭＨＣ)クラスII分子またはＭＨＣクラスII分子を発現する細胞への結合を減少できる、請求項１～１２０のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項１２２】
抗原特異的Ｔ細胞応答を増強できる、請求項１～１２１のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項１２３】
単特異性抗体分子である、請求項１～１２２のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項１２４】
二特異性抗体分子である、請求項１～１２２のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項１２５】
ＬＡＧ－３に対する第一結合特異性およびＰＤ－１、ＴＩＭ－３、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１および／またはＣＥＡＣＡＭ－５)、ＰＤ－Ｌ１またはＰＤ－Ｌ２に対する第二結合特異性を有する、請求項１～１２２のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項１２６】
抗体の抗原結合フラグメント、例えば、半抗体または半抗体の抗原結合フラグメントを含む、請求項１～１２２のいずれかに記載の抗体分子。
【請求項１２７】

請求項１～１２６のいずれかに記載の単離抗体分子および薬学的に許容される担体、添加物または安定剤を含む、医薬組成物。
【請求項１２８】
重鎖ＣＤＲ１～３をコードする単離核酸であって、配列番号１４０～１４４、１５１～１５５、１６２～１６６、１７３～１７７、１８４～１８６または２８７のヌクレオチド配列を含む、核酸。
【請求項１２９】
軽鎖ＣＤＲ１～３をコードする単離核酸であって、配列番号１４５～１５０、１５６～１６１、１６７～１７２または１７８～１８３のヌクレオチド配列を含む、核酸。
【請求項１３０】
さらに重鎖可変ドメインをコードするヌクレオチド配列を含み、該ヌクレオチド配列が配列番号９、２９、６５、６９、７３、７７、８１、１０１、１０５、１０９、１１２、１２１、１２４、１２５、１３２または１３３のいずれかと少なくとも８５％同一である、請求項１２８に記載の核酸。
【請求項１３１】
さらに重鎖可変ドメインをコードするヌクレオチド配列を含み、該ヌクレオチド配列が配列番号９、２９、６５、６９、７３、７７、８１、１０１、１０５、１０９、１１２、１２１、１２４、１２５、１３２または１３３のいずれかを含む、請求項１２８に記載の核酸。
【請求項１３２】
さらに重鎖をコードするヌクレオチド配列を含み、該ヌクレオチド配列が配列番号１９、３１、６７、７１、７５、７９、８３、１０３、１０７、１１１、１１４、１２３、１２６、１２７、１３５または１３６のいずれかと少なくとも８５％同一である、請求項１３０に記載の核酸。
【請求項１３３】
さらに重鎖をコードするヌクレオチド配列を含み、該ヌクレオチド配列が配列番号１９、３１、６７、７１、７５、７９、８３、１０３、１０７、１１１、１１４、１２３、１２６、１２７、１３５または１３６のいずれかを含む、請求項１３１に記載の核酸。
【請求項１３４】
さらに軽鎖可変ドメインをコードするヌクレオチド配列を含み、該ヌクレオチド配列が配列番号３３、３７、４１、４５、４９、５３、５７、６１、８５、８９、９３、９７、１１５、１１８、１２８、１２９または１３７のいずれかと少なくとも８５％同一である、請求項１２９に記載の核酸。
【請求項１３５】
さらに軽鎖可変ドメインをコードするヌクレオチド配列を含み、該ヌクレオチド配列が配列番号３３、３７、４１、４５、４９、５３、５７、６１、８５、８９、９３、９７、１１５、１１８、１２８、１２９または１３７のいずれかを含む、請求項１２９に記載の核酸。
【請求項１３６】
さらに軽鎖をコードするヌクレオチド配列を含み、該ヌクレオチド配列が配列番号３５、３９、４３、４７、５１、５５、５９、６３、８７、９１、９５、９９、１１７、１２０、１３０、１３１、１３８または１３９のいずれかと少なくとも８５％同一である、請求項１３４に記載の核酸。
【請求項１３７】
さらに軽鎖をコードするヌクレオチド配列を含み、該ヌクレオチド配列が配列番号３５、３９、４３、４７、５１、５５、５９、６３、８７、９１、９５、９９、１１７、１２０、１３０、１３１、１３８または１３９のいずれかを含む、請求項１３５に記載の核酸。
【請求項１３８】
請求項１～１２６のいずれかに記載の抗体分子の抗体重鎖および／または軽鎖可変領域

をコードする、単離核酸。
【請求項１３９】
請求項１２７～１３８のいずれかに記載の核酸を含む、発現ベクター。
【請求項１４０】
請求項１２７～１３８のいずれかに記載の核酸を含む、宿主細胞。
【請求項１４１】
請求項１４０に記載の宿主細胞を遺伝子発現に適する条件下で培養することを含む、抗体分子またはそのフラグメントを産生する方法。
【請求項１４２】
処置を必要とする対象に請求項１～１２６のいずれかに記載の単離抗体分子または請求項１２７に記載の医薬組成物を、免疫応答を刺激する有効量で投与することを含む、対象における免疫応答を刺激する方法。
【請求項１４３】
処置を必要とする対象に請求項１～１２６のいずれかに記載の単離抗体分子または請求項１２７に記載の医薬組成物を、癌を処置する有効量で投与することを含む、癌を処置する方法。
【請求項１４４】
癌が肺癌、黒色腫、腎臓癌、肝臓癌、骨髄腫、前立腺癌、乳癌、頭頸部癌、結腸直腸癌、膵臓癌、造血器癌、非ホジキンリンパ腫または白血病または癌の転移病変から選択される、請求項１４３に記載の方法。
【請求項１４５】
癌が黒色腫、膵臓癌、乳癌、頭頸部癌または腎細胞癌から選択される、請求項１４３または１４４に記載の方法。
【請求項１４６】
抗体分子を、第二治療剤または方法と組み合わせて投与する、請求項１４２～１４５のいずれかに記載の方法。
【請求項１４７】
第二治療剤または方法が化学療法、標的抗癌治療、腫瘍溶解性薬剤、細胞毒性剤、免疫ベースの治療、サイトカイン、外科的方法、照射法、共阻害分子のアクティベーター、阻害性分子の阻害剤、ワクチンまたは細胞性免疫療法の１以上から選択される、請求項１４６に記載の方法。
【請求項１４８】
抗体分子を、ＯＸ４０、ＣＤ２、ＣＤ２７、ＣＤＳ、ＩＣＡＭ－１、ＬＦＡ－１(ＣＤ１１ａ／ＣＤ１８)、ＩＣＯＳ(ＣＤ２７８)、４－１ＢＢ(ＣＤ１３７)、ＧＩＴＲ、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＢＡＦＦＲ、ＨＶＥＭ、ＣＤ７、ＬＩＧＨＴ、ＮＫＧ２Ｃ、ＳＬＡＭＦ７、ＮＫｐ８０、ＣＤ１６０、Ｂ７－Ｈ３またはＣＤ８３リガンドの１以上から選択される共阻害分子のアゴニストと組み合わせて投与する、請求項１４６に記載の方法。
【請求項１４９】
抗体分子を、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、ＣＴＬＡ４、ＴＩＭ３、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４またはＴＧＦＲの１以上から選択される免疫チェックポイントの阻害剤と組み合わせて投与する、請求項１４６に記載の方法。
【請求項１５０】
処置を必要とする対象に請求項１～１２６のいずれかに記載の単離抗体分子または請求項１２７に記載の医薬組成物を、感染性疾患を処置する有効量で投与することを含む、感染性疾患を処置する方法。
【請求項１５１】
(ｉ)サンプルまたは対象(および所望により、対照サンプルまたは対象)と請求項１～１２６のいずれかに記載の単離抗体分子を、抗体分子とポリペプチドの相互作用を生じさせる条件下で接触させ、そして(ii)抗体分子およびサンプルまたは対象(および所望により

、対照サンプルまたは対象)の間の複合体の形成を検出することを含む、生物学的サンプルにおけるＬＡＧ－３を検出する方法。
【請求項１５２】
対象における癌または感染性疾患の処置に使用するための、請求項１～１２６のいずれかに記載の抗体分子または請求項１２７に記載の医薬組成物。
【請求項１５３】
対象における癌または感染性疾患の処置用医薬の製造における、請求項１～１２６のいずれかに記載の抗体分子または請求項１２７に記載の医薬組成物の使用。
【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、米国仮出願６１／９５３,５３６号(２０１４年3月１４日出願)、米国仮出願６２／０５９,６９０号(２０１４年１０月3日出願)および米国仮出願６２／０９４,８８９号(２０１４年１２月１９日出願)に基づく優先権を主張し、上記出願の内容を、引用によりその全体を本明細書に包含させる。
【０００２】
配列表
本出願は配列表を含み、それは、ASCII形式で電子的に提出されており、その全体を引用により本明細書に包含させる。該ASCIIコピーは、２０１５年3月１０日に作成し、C2160-7001WO_SL.txtなる名称であり、２５８,８９０バイトサイズである。
【背景技術】
【０００３】
背景
リンパ球活性化遺伝子－３またはＬＡＧ－３(別名ＣＤ２２３)は、免疫グロブリンスーパージーンファミリーのメンバーであり、活性化Ｔ細胞(Huard et al. (1994) Immunogenetics 39:213)、ＮＫ細胞(Triebel et al. (1990) J. Exp. Med. 171:1393-1405)、調節性Ｔ細胞(Huang et al. (2004) Immunity 21:503-513; Camisaschi et al. (2010) J Immunol. 184:6545-6551; Gagliani et al. (2013) Nat Med 19:739-746)および形質細胞様樹状細胞(ＤＣ)(Workman et al. (2009) J Immunol 182:1885-1891)に発現される。ＬＡＧ－３は、染色体１２に位置する遺伝子によりコードされる膜タンパク質であり、ＣＤ４と構造的および遺伝的に関係する。
【０００４】
ＣＤ４に類似して、ＬＡＧ－３は、細胞表面のＭＨＣクラスII分子と相互作用できる(Baixeras et al. (1992) J. Exp. Med. 176:327-337; Huard et al. (1996) Eur. J. Immunol. 26:1180-1186)。ＬＡＧ－３のＭＨＣクラスIIへの直接結合は、$CD4^+$ Ｔリンパ球の抗原依存性刺激の下方制御に役割を有することが示唆されており(Huard et al. (1994) Eur. J. Immunol. 24:3216-3221)、ＬＡＧ－３遮断はまた腫瘍または自己抗原(Gross et al. (2007) J Clin Invest. 117:3383-3392)およびウイルスモデル(Blackburn et al. (2009) Nat. Immunol. 10:29-37)の両者で$CD8^+$リンパ球を再活性化することも示されている。さらに、ＬＡＧ－３の細胞質内領域は、ＣＤ３／ＴＣＲ活性化経路の下方制御と関係するシグナル伝達分子であるＬＡＰ(ＬＡＧ－３関連タンパク質)と相互作用できる(Iouzalen et al. (2001) Eur. J. Immunol. 31:2885-2891)。さらに、$CD4^+CD25^+$調節性Ｔ細胞(T_{reg})は、活性化によりＬＡＧ－３を発現することが示されており、これは、T_{reg}細胞のサプレッサー活性に貢献する(Huang, C. et al. (2004) Immunity 21:503-513)。ＬＡＧ－３はまたＴ細胞依存性および非依存性の両者の機構で、T_{reg}細胞によりＴ細胞恒常性を負に制御もできる(Workman, C. J. and Vignali, D. A. (2005) J. Immunol. 174:688-695)。
【先行技術文献】
【非特許文献】

【０００５】
【非特許文献１】Huard et al. (1994) Immunogenetics 39:213
【非特許文献２】Triebel et al. (1990) J. Exp. Med. 171:1393-1405
【非特許文献３】Huang et al. (2004) Immunity 21:503-513
【非特許文献４】Camisaschi et al. (2010) J Immunol. 184:6545-6551
【非特許文献５】Gagliani et al. (2013) Nat Med 19:739-746
【非特許文献６】Workman et al. (2009) J Immunol 182:1885-1891
【非特許文献７】Baixeras et al. (1992) J. Exp. Med. 176:327-337
【非特許文献８】Huard et al. (1996) Eur. J. Immunol. 26:1180-1186
【非特許文献９】Huard et al. (1994) Eur. J. Immunol. 24:3216-3221
【非特許文献１０】Gross et al. (2007) J Clin Invest. 117:3383-3392
【非特許文献１１】Blackburn et al. (2009) Nat. Immunol. 10:29-37
【非特許文献１２】Iouzalen et al. (2001) Eur. J. Immunol. 31:2885-2891
【非特許文献１３】Workman, C. J. and Vignali, D. A. (2005) J. Immunol. 174:688-695
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００６】
免疫応答の下方制御におけるＬＡＧ－３の重要性を考慮して、免疫系を活性化するためにその活性を調節する新規薬剤の必要性が存在する。このような薬剤は、例えば、癌免疫療法および慢性感染のような他の状態の処置に使用できる。
【課題を解決するための手段】
【０００７】
要約
ここに開示されるのは、高親和性および特異性を有するリンパ球活性化遺伝子－３(ＬＡＧ－３)に結合する抗体分子(例えば、ヒト化抗体分子)である。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、フレームワーク領域(例えば、ＦＷ１、ＦＷ２、ＦＷ３および／またはＦＷ４)の新規組み合わせ、例えば、重鎖フレームワーク領域および／または軽鎖フレームワーク領域の新規組み合わせを含む。抗体分子をコードする核酸分子、発現ベクター、宿主細胞および抗体分子を製造する方法も提供する。免疫複合体、多重または二重特異性抗体分子および該抗体分子を含む医薬組成物も提供する。ここに開示する抗ＬＡＧ－３抗体分子は、癌性障害(例えば、固形および軟組織腫瘍)ならびに感染症の処置、予防および／または診断に、(単独でまたは他の薬剤もしくは治療法と組み合わせて)使用できる。それゆえに、ＬＡＧ－３を検出するための組成物および方法ならびに抗ＬＡＧ－３抗体分子を使用して癌および／または感染症を含む多様な障害を処置する方法が、ここに開示される。
【０００８】
したがって、ある面において、本発明は、次の１以上の特性を有する抗体分子(例えば、単離または組み換え抗体分子)に関する。
(ｉ)ＬＡＧ－３、例えば、ヒトＬＡＧ－３に、高親和性で、例えば、少なくとも約10^7 M^{-1}、概して約10^8 M^{-1}、より一般に約10^9 M^{-1}～10^{10} M^{-1}以上の親和性定数で結合する；
(ii)ＬＡＧ－３、例えば、ＬＡＧ－３－ＣＨＯ形質移入体に、５nM、４nM、３nM、２ｎＭ、１nM、例えば、１～３nM(例えば、約１．９２nMまたは約２．３nM)未満のK_Dで結合する；
(iii)ＣＤ４と実質的に結合しない；
(iv)ＬＡＧ－３の主要組織適合(ＭＨＣ)クラスII分子への結合を阻害し、例えば、約１～２０nM、５～１５nM、例えば、５．５nMのIC_{50}を示す；
(ｖ)ＬＡＧ－３(例えば、ヒトＬＡＧ－３)のＤ１ドメインと結合する、例えば、Ｄ１ドメインと結合するが、Ｄ１ドメインのエキストラループ領域と結合しない；

(vi)免疫応答、例えば、抗原特異的Ｔ細胞応答または抗腫瘍応答を調節(例えば、刺激、増強または回復)する；
(vii)ＬＡＧ－３のエピトープ、例えば、マウスモノクローナル抗体ＢＡＰ０５０またはキメラ抗体ＢＡＰ０５０－ｃｈｉにより認識されるエピトープと同一または類似のエピトープと特異的に結合する；
(viii)抗体ＢＭＳ－９８６０１６により認識されるものとは異なるＬＡＧ－３上のエピトープと結合する；
(ix)ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０、ｈｕＢＡＰ０５０(Ｓｅｒ)(例えば、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９－ＳｅｒまたはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０－Ｓｅｒ)、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｆ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｇ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｈ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－ＩまたはＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｊのいずれかと同一または類似の結合親和性もしくは特異性または両者を示す；

【０００９】

(ｘ)表１に記載する抗体分子(例えば、重鎖可変領域および軽鎖可変領域)と同一または類似の結合親和性もしくは特異性または両者を示す；
(xi)表１に示すアミノ酸配列を有する抗体分子(例えば、重鎖可変領域および軽鎖可変領域)と同一または類似の結合親和性もしくは特異性または両者を示す；
(xii)表１に示すヌクレオチド配列によりコードされる抗体分子(例えば、重鎖可変領域および軽鎖可変領域)と同一または類似の結合親和性もしくは特異性または両者を示す；
(xiii)第二抗体分子のＬＡＧ－３への結合を阻害、例えば、競合的阻害し、ここで、第二抗体分子はここに記載する抗体分子であり、例えば、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０、ｈｕＢＡＰ０５０(Ｓｅｒ)(例えば、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９－ＳｅｒまたはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０－Ｓｅｒ)、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｆ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｇ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｈ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－ＩまたはＢＡＰ０５０－Ｃ

ｌｏｎｅ－Ｊのいずれかから選択される、例えば、抗体分子である；
(xiv)第二抗体分子と同一または重複するエピトープでＬＡＧ－３に結合し、ここで、第二抗体分子はここに記載する抗体分子であり、例えば、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０、ｈｕＢＡＰ０５０(Ｓｅｒ)(例えば、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９－ＳｅｒまたはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０－Ｓｅｒ)、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｆ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｇ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｈ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－ＩまたはＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｊのいずれかから選択される、例えば、抗体分子である；
(xv)例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ法、ＦＡＣＳ法または両者により測定して、ＬＡＧ－３への結合について第二抗体分子と競合しおよび／または同じエピトープで結合し、ここで、第二抗体分子はここに記載する抗体分子であり、例えば、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０、ｈｕＢＡＰ０５０(Ｓｅｒ)(例えば、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９－ＳｅｒまたはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０－Ｓｅｒ)、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｆ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｇ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｈ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－ＩまたはＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｊのいずれかから選択される、例えば、抗体分子である；
【００１０】
(xvi)ここに記載する抗体分子、例えば、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０、ｈｕＢＡＰ０５０(Ｓｅｒ)(例えば、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４－

Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９－ＳｅｒまたはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０－Ｓｅｒ)、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｆ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｇ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｈ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－ＩまたはＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｊのいずれかから選択される、例えば、抗体分子の１以上の生物学的特性を有する；

(xvii)ここに記載する抗体分子、例えば、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０、ｈｕＢＡＰ０５０(Ｓｅｒ)(例えば、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９－ＳｅｒまたはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０－Ｓｅｒ)、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｆ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｇ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｈ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－ＩまたはＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｊのいずれかから選択される、例えば、抗体分子の１以上の薬物動態特性を有する；または

(xviii)ＬＡＧ－３の１以上の活性を阻害する、例えば、ＣＤ４$^{+}$　Ｔリンパ球の抗原依存性刺激の増加；Ｔ細胞増殖の増加；活性化抗原、例えば、ＣＤ２５の発現増加；サイトカイン、例えば、インターフェロン－ガンマ(ＩＦＮ－γ)、インターロイキン－２(ＩＬ－２)またはインターロイキン－４(ＩＬ－４)の発現の増加；ケモカイン、例えば、ＣＣＬ３、ＣＣＬ４またはＣＣＬ５の発現の増加；T_{reg}細胞のサプレッサー活性の低下；Ｔ細胞恒常性の増加；腫瘍浸潤性リンパ球の増加；または癌性細胞による免疫回避の減少の１以上を生じる。

【００１１】

ここで使用する“ｈｕＢＡＰ０５０(Ｓｅｒ)”は、重鎖フレームワーク領域３(ＶＨＦＷ３)の８４位にＣｙｓからＳｅｒ置換を有する、ヒト化ＢＡＰ０５０抗体分子、例えば、表１に記載するような、例えば、ここに記載するヒト化ＢＡＰ０５０抗体分子のいずれかをいう。ある態様において、ｈｕＢＡＰ０５０(Ｓｅｒ)抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９－ＳｅｒまたはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０－Ｓｅｒから選択される。

【００１２】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ＬＡＧ－３に高親和性で、例えば、マウ

スまたはキメラ抗ＬＡＧ－３抗体分子、例えば、ここに記載するマウスまたはキメラ抗ＬＡＧ－３抗体分子の解離平衡定数(K_D)とほぼ同じまたは少なくとも約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％または９０％高いまたは低いK_Dで結合する。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ＬＡＧ－３、例えば、ＬＡＧ－３－ＣＨＯ形質移入体に、５nM、４nM、３nM、２ｎＭ、例えば、１～３nM(例えば、約１．９２nMまたは約２．３nM)未満のK_Dで結合する。

【００１３】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子の発現レベルは、マウスまたはキメラ抗体分子、例えば、ここに記載するマウスまたはキメラ抗ＬＡＧ－３抗体分子の発現レベルとほぼ同じ、高いまたは低い、例えば、少なくとも約０．５倍、１倍、２倍、３倍、４倍、５倍、６倍、７倍、８倍、９倍または１０倍高いまたは低い。ある態様において、抗体分子は、ＣＨＯ細胞で発現される。

【００１４】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、１以上のＬＡＧ－３関連活性を、マウスまたはキメラ抗ＬＡＧ－３抗体分子、例えば、ここに記載するマウスまたはキメラ抗ＬＡＧ－３抗体分子のIC_{50}(５０％阻害濃度)とほぼ同じ、高いまたは低い、例えば、少なくとも約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％または９０％高いまたは低いIC_{50}で阻害する。ある態様において、ＬＡＧ－３関連活性は、MHCクラスII分子のＬＡＧ－３への結合である。ある態様において、ＬＡＧ－３関連活性は、Ｌ－ＳＥＣｔｉｎのＬＡＧ－３への結合である。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体は、約１～２０nM、５～１５nM、５．５nMのIC_{50}を有する(例えば、MHCクラスIIまたはＬ－ＳＥＣｔｉｎ結合の阻害により検出して)。

【００１５】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、マウスまたはキメラ抗ＬＡＧ－３抗体分子、例えば、ここに記載するマウスまたはキメラ抗ＬＡＧ－３抗体分子とほぼ同じまたは改善された安定性を有し、例えば、インビボまたはインビトロで少なくとも約０．５倍、１倍、２倍、３倍、４倍、５倍、６倍、７倍、８倍、９倍または１０倍安定である。

【００１６】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子はヒト化抗体分子であり、Ｔ細胞エピトープ分析に基づき８００～１２００、８５０～１１５０、９００～１１００、９５０～１０５０のリスクスコアまたはここに記載するリスクスコアを有する。

【００１７】

他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ここに記載する抗体、例えば、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０、ｈｕＢＡＰ０５０(Ｓｅｒ)(例えば、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９－ＳｅｒまたはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０－Ｓｅｒ)、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｆ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｇ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｈ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－ＩまたはＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｊのいずれかから選択される抗体からの、少なくと

も１抗原結合領域、例えば、可変領域またはその抗原結合フラグメント；または表１に記載のとおりのまたは表１におけるヌクレオチド配列によりコードされるもの；または前記配列のいずれかと実質的に同一(例えば、少なくとも８０％、８５％、９０％、９２％、９５％、９７％、９８％、９９％またはそれより高く一致)である配列を含む。

【００１８】

さらに他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ここに記載する抗体、例えば、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０、ｈｕＢＡＰ０５０(Ｓｅｒ)(例えば、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９－ＳｅｒまたはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０－Ｓｅｒ)、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｆ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｇ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｈ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－ＩまたはＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｊのいずれかから選択される抗体；または表１に記載のとおりのまたは表１におけるヌクレオチド配列によりコードされるもの；または前記配列のいずれかと実質的に同一(例えば、少なくとも８０％、８５％、９０％、９２％、９５％、９７％、９８％、９９％またはそれより高く一致)である配列からの、少なくとも１、２、３または４可変領域を含む。ある態様において、抗体分子は、重鎖フレームワーク領域３(ＶＨＦＷ３)に置換(例えば、８４位にＣｙｓからＳｅｒ置換)を含む(例えば、表１および２に示すような)。

【００１９】

さらに他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ここに記載する抗体、例えば、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０、ｈｕＢＡＰ０５０(Ｓｅｒ)(例えば、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９－ＳｅｒまたはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０－Ｓｅｒ)、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｆ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｇ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｈ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－ＩまたはＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｊのいずれかから選択される抗体；または表１に記載のとおりのまたは表１におけるヌクレオチド配列によりコードされるもの；または前記配列のいずれかと実質的に同一(例えば、少なくとも８０％、８５％、９０％、９

２％、９５％、９７％、９８％、９９％またはそれより高く一致)である配列からの、少なくとも１または２重鎖可変領域を含む。

【００２０】

さらに他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ここに記載する抗体、例えば、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０、ｈｕＢＡＰ０５０(Ｓｅｒ)(例えば、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９－ＳｅｒまたはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０－Ｓｅｒ)、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｆ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｇ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｈ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－ＩまたはＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｊのいずれかから選択される抗体；または表１に記載のとおりのまたは表１におけるヌクレオチド配列によりコードされるもの；または前記配列のいずれかと実質的に同一(例えば、少なくとも８０％、８５％、９０％、９２％、９５％、９７％、９８％、９９％またはそれより高く一致)である配列からの、少なくとも１または２軽鎖可変領域を含む。

【００２１】

さらに他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ＩｇＧ４、例えば、ヒトＩｇＧ４の重鎖定常領域を含む。ある態様において、ヒトＩｇＧ４は、ＥＵ番号付けによる２２８位に置換を含む(例えば、ＳｅｒからＰｒｏ置換)。さらにべつの態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ＩｇＧ１、例えば、ヒトＩｇＧ１の重鎖定常領域を含む。ある態様において、ヒトＩｇＧ１は、ＥＵ番号付けによる２９７位に置換を含む(例えば、ＡｓｎからＡｌａ置換)。ある態様において、ヒトＩｇＧ１は、ＥＵ番号付けによる２６５位に置換、ＥＵ番号付けによる３２９位に置換または両者を含む(例えば、ＥＵ番号付けによる２６５位にＡｓｐからＡｌａ置換および／またはＥＵ番号付けによる３２９位にＰｒｏからＡｌａ置換)。ある態様において、ヒトＩｇＧ１は、ＥＵ番号付けによる２３４位に置換、ＥＵ番号付けによる２３５位に置換または両者を含む(例えば、ＥＵ番号付けによる２３４位にＬｅｕからＡｌａ置換および／またはＥＵ番号付けによる２３５位にＬｅｕからＡｌａ置換)。ある態様において、重鎖定常領域は、表３に示すアミノ酸配列またはそれと実質的に同一(例えば、少なくとも８０％、８５％、９０％、９２％、９５％、９７％、９８％、９９％またはそれより高く一致)である配列を含む。

【００２２】

さらに他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、カッパ軽鎖定常領域、例えば、ヒトカッパ軽鎖定常領域を含む。ある態様において、軽鎖定常領域は、表３に示すアミノ酸配列またはそれと実質的に同一(例えば、少なくとも８０％、８５％、９０％、９２％、９５％、９７％、９８％、９９％またはそれより高く一致)である配列を含む。

【００２３】

他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ＩｇＧ４、例えば、ヒトＩｇＧ４の重鎖定常領域およびカッパ軽鎖定常領域、例えば、ヒトカッパ軽鎖定常領域を含み、例えば、表３に示すアミノ酸配列またはそれと実質的に同一(例えば、少なくとも８０％、８５％、９０％、９２％、９５％、９７％、９８％、９９％またはそれより高く一致)である配

列を含む重鎖および軽鎖定常領域を含む。ある態様において、定常領域は変異ＩｇＧ４、例えば、変異ヒトＩｇＧ４(例えば、ＥＵ番号付けにより２２８位に変異(例えば、Ｓ２２８Ｐ変異)を有する)である。さらに他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ＩｇＧ１、例えば、ヒトＩｇＧ１の重鎖定常領域およびカッパ軽鎖定常領域、例えば、ヒトカッパ軽鎖定常領域、例えば、表３に示すアミノ酸配列またはそれと実質的に同一(例えば、少なくとも８０％、８５％、９０％、９２％、９５％、９７％、９８％、９９％またはそれより高く一致)である配列を含む重鎖および軽鎖定常領域を含む。ある態様において、ヒトＩｇＧ１は、ＥＵ番号付けによる２９７位に置換を含む(例えば、ＡｓｎからＡｌａ置換)。ある態様において、ヒトＩｇＧ１は、ＥＵ番号付けによる２６５位に置換、ＥＵ番号付けによる３２９位に置換または両者を含む(例えば、ＥＵ番号付けによる２６５位にＡｓｐからＡｌａ置換および／またはＥＵ番号付けによる３２９位にＰｒｏからＡｌａ置換)。ある態様において、ヒトＩｇＧ１は、ＥＵ番号付けによる２３４位に置換、ＥＵ番号付けによる２３５位に置換または両者を含む(例えば、ＥＵ番号付けによる２３４位にＬｅｕからＡｌａ置換および／またはＥＵ番号付けによる２３５位にＬｅｕからＡｌａ置換)。

【００２４】

他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０、ｈｕＢＡＰ０５０(Ｓｅｒ)(例えば、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９－ＳｅｒまたはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０－Ｓｅｒ)、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｆ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｇ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｈ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－ＩまたはＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｊのアミノ酸配列；または表１に記載のとおりのまたは表１におけるヌクレオチド配列によりコードされるもの；または前記配列のいずれかと実質的に同一(例えば、少なくとも８０％、８５％、９０％、９２％、９５％、９７％、９８％、９９％またはそれより高く一致)である配列を含む、重鎖可変ドメインおよび定常領域、軽鎖可変ドメインおよび定常領域または両者を含む。抗ＬＡＧ－３抗体分子は、所望により、表４に示すような重鎖、軽鎖または両者；またはそれと実質的に同一である配列からのリーダー配列を含む。

【００２５】

さらに他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ここに記載する抗体、例えば、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０、ｈｕＢＡＰ０５０(Ｓｅｒ)(例えば、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ

０３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９－ＳｅｒまたはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０－Ｓｅｒ)、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｆ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｇ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｈ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－ＩまたはＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｊのいずれかから選択される抗体；または表１に記載のもの；または表１におけるヌクレオチド配列によりコードされるもの；または前記配列のいずれかと実質的に同一(例えば、少なくとも８０％、８５％、９０％、９２％、９５％、９７％、９８％、９９％またはそれより高く一致)である配列；または表１に示す１、２または３ＣＤＲと比較して少なくとも１アミノ酸変更を有するが、２、３または４を超えて変更(例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換)されていないものの重鎖可変領域からの、少なくとも１、２または３相補性決定領域(ＣＤＲ)を含む。

【００２６】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、表１に示すアミノ酸配列を含むまたは表１に示すヌクレオチド配列によりコードされる重鎖可変領域からの、少なくとも１、２または３ＣＤＲ(または集合的にＣＤＲ全て)を含む。ある態様において、ＣＤＲの１以上(または集合的にＣＤＲ全て)は、表１に示すまたは表１に示すヌクレオチド配列によりコードされるアミノ酸配列と比較して、１、２、３、４、５、６またはそれ以上の変化、例えば、アミノ酸置換または欠失を有する。

【００２７】

さらに他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ここに記載する抗体、例えば、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０、ｈｕＢＡＰ０５０(Ｓｅｒ)(例えば、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９－ＳｅｒまたはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０－Ｓｅｒ)、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｆ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｇ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｈ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－ＩまたはＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｊのいずれかから選択される抗体；または表１に記載のもの；または表１におけるヌクレオチド配列によりコードされるもの；または前記配列のいずれかと実質的に同一(例えば、少なくとも８０％、８５％、９０％、９２％、９５％、９７％、９８％、９９％またはそれより高く一致)である配列；または表１に示す１、２または３ＣＤＲと比較して少なくとも１アミノ酸変更を有するが、２、３または４を超えて変更(例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換)されていないものの軽鎖可変領域からの、少なくとも１、２または３相補性決定領域(ＣＤＲ)を含む。

【００２８】

さらに他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、表１に示すアミノ酸配列を含むまたは表１に示すヌクレオチド配列によりコードされる軽鎖可変領域からの、少なくとも１

、２または３ＣＤＲ(または集合的にＣＤＲ全て)を含む。ある態様において、ＣＤＲの１以上(または集合的にＣＤＲ全て)は、表１に示すまたは表１に示すヌクレオチド配列によりコードされるアミノ酸配列と比較して、１、２、３、４、５、６またはそれ以上の変化、例えば、アミノ酸置換または欠失を有する。

【００２９】

他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、表１に示すアミノ酸配列を含むまたは表１に示すヌクレオチド配列によりコードされる重鎖および軽鎖可変領域からの、少なくとも１、２、３、４、５または６ＣＤＲ(または集合的にＣＤＲ全て)を含む。ある態様において、ＣＤＲの１以上(または集合的にＣＤＲ全て)は、表１に示すまたは表１に示すヌクレオチド配列によりコードされるアミノ酸配列；または前記配列のいずれかと実質的に同一(例えば、少なくとも８０％、８５％、９０％、９２％、９５％、９７％、９８％、９９％またはそれより高く一致)である配列；または表１に示す１、２、３、４、５または６ＣＤＲと比較して少なくとも１アミノ酸変更を有するが、２、３または４を超えて変更(例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換)されていないものと比較して、１、２、３、４、５、６またはそれ以上の変化、例えば、アミノ酸置換または欠失を有する。

【００３０】

他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、重鎖および表１に示すアミノ酸配列を含むまたは表１に示すヌクレオチド配列によりコードされる軽鎖可変領域からの、少なくとも１、２、３、４、５または６ＣＤＲ(または集合的にＣＤＲ全て)を含む。ある態様において、ＣＤＲの１以上(または集合的にＣＤＲ全て)は、表１に示すまたは表１に示すヌクレオチド配列によりコードされるアミノ酸配列と比較して、１、２、３、４、５、６またはそれ以上の変化、例えば、アミノ酸置換または欠失を有する。

【００３１】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ここに記載する抗体、例えば、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０、ｈｕＢＡＰ０５０(Ｓｅｒ)(例えば、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９－ＳｅｒまたはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０－Ｓｅｒ)、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｆ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｇ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｈ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－ＩまたはＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｊのいずれかから選択される抗体；または表１に記載のとおりのまたは表１におけるヌクレオチド配列によりコードされるものまたは密接に関係するＣＤＲ、例えば、表１に示す１、２、３、４、５または６ＣＤＲと比較して同一であるまたは少なくとも１アミノ酸変更を有するが、２、３または４を超えて変更(例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換)されていないＣＤＲからの、全６ＣＤＲを含む。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ここに記載する任意のＣＤＲを含み得る。

【００３２】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ここに記載する抗体、例えば、ＢＡＰ０

５０－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０、ｈｕＢＡＰ０５０(Ｓｅｒ)(例えば、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９－ＳｅｒまたはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０－Ｓｅｒ)、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｆ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｇ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｈ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－ＩまたはＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｊのいずれかから選択される抗体または表１に記載のもの；または表１におけるヌクレオチド配列によりコードされるもの；または前記配列のいずれかと実質的に同一(例えば、少なくとも８０％、８５％、９０％、９２％、９５％、９７％、９８％、９９％またはそれより高く一致)である配列；または表１に示すＫａｂａｔによる少なくとも１、２または３ＣＤＲと比較して、少なくとも１アミノ酸変更を有するが、２、３または４を超えて変更(例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換)されていないものの重鎖可変領域からの、Ｋａｂａｔによる少なくとも１、２または３ＣＤＲ(例えば、表１に示すようなＫａｂａｔ定義による少なくとも１、２または３ＣＤＲ)を含む。

【００３３】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ここに記載する抗体、例えば、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０、ｈｕＢＡＰ０５０(Ｓｅｒ)(例えば、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９－ＳｅｒまたはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０－Ｓｅｒ)、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｆ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｇ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｈ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－ＩまたはＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｊのいずれかから選択される抗体；または表１に記載のもの；または表１におけるヌクレオチド配列によりコードされるもの；または前記配列のいずれかと実質的に同一(例えば、少なくとも８０％、８５％、９０％、９２％、９５％、９７％、９８％、９９％またはそれより高く一致)である配列；または表１に示すＫａｂａｔによる少なくとも１、２または３ＣＤＲと比較して、少なくとも１アミノ酸変更を有するが、２、３または４を超えて変更(例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換)されていないものの軽鎖可変領域からの、Ｋａｂａｔによる少なくとも１、

２または３ＣＤＲ(例えば、表１に示すようなＫａｂａｔ定義による少なくとも１、２または３ＣＤＲ)を含む。

【００３４】

さらに他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ここに記載する抗体、例えば、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０、ｈｕＢＡＰ０５０(Ｓｅｒ)(例えば、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９－ＳｅｒまたはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０－Ｓｅｒ)、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｆ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｇ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｈ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－ＩまたはＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｊのいずれかから選択される抗体；または表１に記載のもの；または表１におけるヌクレオチド配列によりコードされるもの；または前記配列のいずれかと実質的に同一(例えば、少なくとも８０％、８５％、９０％、９２％、９５％、９７％、９８％、９９％またはそれより高く一致)である配列；または表１に示すＫａｂａｔらによる少なくとも１、２、３、４、５または６ＣＤＲと比較して、少なくとも１アミノ酸変更を有するが、２、３または４を超えて変更(例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換)されていないものの重鎖および軽鎖可変領域からの、Ｋａｂａｔによる少なくとも１、２、３、４、５または６ＣＤＲ(例えば、表１に示すようなＫａｂａｔ定義による少なくとも１、２、３、４、５または６ＣＤＲ)を含む。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ここに記載する任意のＣＤＲを含み得る。

【００３５】

さらに他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ここに記載する抗体、例えば、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０、ｈｕＢＡＰ０５０(Ｓｅｒ)(例えば、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９－ＳｅｒまたはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０－Ｓｅｒ)、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｆ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｇ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｈ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－ＩまたはＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｊのいずれかから選択される抗体；または表１に記載のもの；または表１におけるヌクレオチド配列によりコードされるもの；または

前記配列のいずれかと実質的に同一(例えば、少なくとも８０％、８５％、９０％、９２％、９５％、９７％、９８％、９９％またはそれより高く一致)である配列；またはと比較して、少なくとも１アミノ酸変更を有するが、２、３または４を超えて変更(例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換)されていないものの重鎖および軽鎖可変領域からのＫａｂａｔによる全６ＣＤＲ(例えば、表１に示すようなＫａｂａｔ定義による全６ＣＤＲ)を含む。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ここに記載する任意のＣＤＲを含み得る。

【００３６】

他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ここに記載する抗体、例えば、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０、ｈｕＢＡＰ０５０(Ｓｅｒ)(例えば、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９－ＳｅｒまたはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０－Ｓｅｒ)、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｆ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｇ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｈ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－ＩまたはＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｊのいずれかから選択される抗体；または表１におけるヌクレオチド配列によりコードされるもの；または前記配列のいずれかと実質的に同一(例えば、少なくとも８０％、８５％、９０％、９２％、９５％、９７％、９８％、９９％またはそれより高く一致)である配列；または表１に示すようなＣｈｏｔｈｉａによる１、２または３高度可変ループと比較して、少なくとも１アミノ酸変更を有するが、２、３または４を超えて変更(例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換)されていないものの重鎖可変領域からの少なくとも１、２または３高度可変ループ(例えば、表１に示すようなＣｈｏｔｈｉａ定義による少なくとも１、２または３高度可変ループ)を含む。

【００３７】

他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ここに記載する抗体、例えば、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０、ｈｕＢＡＰ０５０(Ｓｅｒ)(例えば、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９－Ｓｅ

ｒまたはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０－Ｓｅｒ)、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｆ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｇ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｈ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－ＩまたはＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｊのいずれかから選択される抗体；または表１におけるヌクレオチド配列によりコードされるもの；または前記配列のいずれかと実質的に同一(例えば、少なくとも８０％、８５％、９０％、９２％、９５％、９７％、９８％、９９％またはそれより高く一致)である配列；または表１に示すようなＣｈｏｔｈｉａによる１、２または３高度可変ループと比較して、少なくとも１アミノ酸変更を有するが、２、３または４を超えて変更(例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換)されていないものの軽鎖可変領域からの、Ｃｈｏｔｈｉａによる少なくとも１、２または３高度可変ループ(例えば、表１に示すようなＣｈｏｔｈｉａ定義による少なくとも１、２または３ＣＤＲ)を含む。

【００３８】

さらに他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ここに記載する抗体、例えば、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０、ｈｕＢＡＰ０５０(Ｓｅｒ)(例えば、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９－ＳｅｒまたはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０－Ｓｅｒ)、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｆ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｇ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｈ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－ＩまたはＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｊのいずれかから選択される抗体；または表１に記載のもの；または表１におけるヌクレオチド配列によりコードされるもの；または少なくともＬＡＧ－３と接する高度可変ループからのアミノ酸の重鎖および軽鎖可変領域からの、少なくとも１、２、３、４、５または６高度可変ループ(例えば、表１に示すようなＣｈｏｔｈｉａ定義による少なくとも１、２、３、４、５または６高度可変ループ)を含む。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、表１の少なくとも１、２、３、４、５または６Ｃｈｏｔｈｉａ高度可変ループを含む。

【００３９】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ここに記載する抗体、例えば、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０、ｈｕＢＡＰ０５０(Ｓｅｒ)(例えば、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ

０５０－ｈｕｍ１３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９－ＳｅｒまたはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０－Ｓｅｒ)、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｆ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｇ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｈ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－ＩまたはＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｊのいずれかから選択される抗体または密接に関係する高度可変ループ、例えば、表１に示す全６高度可変ループと同じであるまたは少なくとも１アミノ酸変更を有するが、２、３または４を超えて変更(例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換)されていない高度可変ループの、全６高度可変ループ(例えば、表１に示すようなＣｈｏｔｈｉａ定義による全６高度可変ループ)を含む。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ここに記載するあらゆる高度可変ループを含み得る。

【００４０】

さらにべつの態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ここに記載する抗体、例えば、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０、ｈｕＢＡＰ０５０(Ｓｅｒ)(例えば、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９－ＳｅｒまたはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０－Ｓｅｒ)、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｆ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｇ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｈ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－ＩまたはＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｊのいずれかから選択される抗体の対応する高度可変ループと同じ標準構造を有する、例えば、ここに記載する抗体の重鎖および／または軽鎖可変ドメインの少なくともループ１および／またはループ２と同じ標準構造を有する、少なくとも１、２または３高度可変ループを含む。例えば、高度可変ループ標準構造の記載について、Chothia et al., (1992) J. Mol. Biol. 227:799-817; Tomlinson et al., (1992) J. Mol. Biol. 227:776-798参照。これらの構造は、これらの引用文献に記載さらた表の精査により決定できる。

【００４１】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ＫａｂａｔらおよびＣｈｏｔｈｉａらにより定義されたＣＤＲまたは高度可変ループの組み合わせを含む。

【００４２】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ここに記載する抗体、例えば、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０、ｈｕＢＡＰ０５０(Ｓｅｒ)(例えば、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５－Ｓｅｒ、ＢＡ

Ｐ０５０－ｈｕｍ０６－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９－ＳｅｒまたはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０－Ｓｅｒ)、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｆ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｇ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｈ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－ＩまたはＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｊのいずれかから選択される抗体；または表１におけるヌクレオチド配列によりコードされるもの；または前記配列のいずれかと実質的に同一(例えば、少なくとも８０％、８５％、９０％、９２％、９５％、９７％、９８％、９９％またはそれより高く一致)である配列；または表１に示すＫａｂａｔおよび／またはＣｈｏｔｈｉａによる１、２または３ＣＤＲまたは高度可変ループと比較して、少なくとも１アミノ酸変更を有するが、２、３または４を超えて変更(例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換)されていないものの重鎖可変領域からの、ＫａｂａｔおよびＣｈｏｔｈｉａ定義による少なくとも１、２または３ＣＤＲまたは高度可変ループ(例えば、表１に示すようなＫａｂａｔおよびＣｈｏｔｈｉａ定義による少なくとも１、２または３ＣＤＲまたは高度可変ループ)を含む。

【００４３】

例えば、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、例えば、表１に示すような、ＫａｂａｔらのＶＨ ＣＤＲ１またはＣｈｏｔｈｉａらのＶＨ高度可変ループ１またはこれらの組み合わせを含み得る。ある態様において、ＶＨ ＣＤＲ１のＫａｂａｔおよびＣｈｏｔｈｉａ ＣＤＲの組み合わせは、アミノ酸配列ＧＦＴＬＴＮＹＧＭＮ(配列番号２８６)またはそれと実質的に同一のアミノ酸配列(例えば、少なくとも１アミノ酸変更を有するが、２、３または４を超えて変更(例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換)されていない)を含む。抗ＬＡＧ－３抗体分子は、さらに、例えば、表１に示すような、例えば、ＫａｂａｔらによるＶＨ ＣＤＲ２～３およびＫａｂａｔらによるＶＬ ＣＤＲ１～３を含み得る。したがって、ある態様において、フレームワーク領域は、Ｋａｂａｔらにより定義されたＣＤＲとＣｈｏｔｈｉａらにより定義された高度可変ループの組み合わせに基づき、定義する。例えば、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、例えば、表１に示すような、ＣｈｏｔｈｉａらによるＶＨ高度可変ループ１に基づき定義されたＶＨ ＦＲ１およびＫａｂａｔらによるＶＨ ＣＤＲ１～２に基づき定義されたＶＨ ＦＲ２を含み得る。抗ＬＡＧ－３抗体分子は、さらに、例えば、ＫａｂａｔらによるＶＨ ＣＤＲ２～３に基づき定義されたＶＨ ＦＲ３～４およびＫａｂａｔらによるＶＬ ＣＤＲ１～３に基づき定義されたＶＬ ＦＲ１～４を含み得る。

【００４４】

抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ＫａｂａｔおよびＣｈｏｔｈｉａ定義によるＣＤＲまたは高度可変ループの任意の組み合わせを含み得る。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ここに記載する抗体、例えば、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０、ｈｕＢＡＰ０５０(Ｓｅｒ)(例えば、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０

－ｈｕｍ１４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９－ＳｅｒまたはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０－Ｓｅｒ)、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｆ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｇ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｈ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－ＩまたはＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｊのいずれかから選択される抗体の軽鎖可変領域からの、ＫａｂａｔおよびＣｈｏｔｈｉａ定義による少なくとも１、２または３ＣＤＲ(例えば、表１に示すようなＫａｂａｔおよびＣｈｏｔｈｉａ定義による少なくとも１、２または３ＣＤＲ)を含む。

【００４５】

ある態様、例えば、可変領域、ＣＤＲ(例えば、ＣＤＲまたはＫａｂａｔ　ＣＤＲ)またはここに、例えば、表１に記載する他の配列を含む態様において、抗体分子は単特異性抗体分子、二特異性抗体分子であるかまたは抗体の抗原結合フラグメントを含む抗体分子、例えば、半抗体または半抗体の抗原結合フラグメントを含む。ある態様において、抗体分子は、ＬＡＧ－３に対する第一結合特異性およびＰＤ－１、ＴＩＭ－３、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１および／またはＣＥＡＣＡＭ－５)、ＰＤ－Ｌ１またはＰＤ－Ｌ２に対する第二結合特異性を有する二特異性抗体分子である。

【００４６】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体は、
(ｉ)配列番号１、配列番号４または配列番号２８６から選択されるＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列；配列番号２のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列；および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含む重鎖可変領域(ＶＨ)；および
(ii)配列番号１０のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１１のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号１２のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(ＶＬ)
を含む。

【００４７】

他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、
(ｉ)配列番号１、配列番号４または配列番号２８６から選択されるＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列；配列番号５のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含む重鎖可変領域(ＶＨ)；および
(ii)配列番号１３のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１４のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号１５のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(ＶＬ)
を含む。

【００４８】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、配列番号１のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列を含む。他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、配列番号４のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列を含む。さらに他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、配列番号２８６のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列を含む。

【００４９】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子の軽鎖または重鎖可変フレームワーク(例えば、少なくともＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３および所望によりＦＲ４を包含する領域)は、(ａ)ヒト成熟抗体、ヒト生殖系列配列またはヒトコンセンサス配列からのヒト軽鎖または重鎖可変フレームワーク、例えば、軽鎖または重鎖可変フレームワーク残基からのアミノ酸の少なくとも８０％、８５％、８７％９０％、９２％、９３％、９５％、９７％、９８％または好ましくは１００％を含む軽鎖または重鎖可変フレームワーク；(ｂ)ヒト成熟抗体、ヒト生殖系列配列またはヒトコンセンサス配列からのヒト軽鎖または重鎖可変フレームワーク、例えば、軽鎖または重鎖可変フレームワーク残基からのアミノ酸残基の２０％～８０％、４０％～６０％、６０％～９０％または７０％～９５％を含む軽鎖または重鎖可変フレームワーク；(ｃ)非ヒトフレームワーク(例えば、齧歯類フレームワーク)；または(ｄ)例えば、抗原性または細胞毒性決定基を除去するために修飾されている、例えば、脱免疫化または一部ヒト化されている、非ヒトフレームワークから選択できる。ある態様において、軽鎖または重鎖可変フレームワーク領域(特にＦＲ１、ＦＲ２および／またはＦ

Ｒ３)は、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８７％、８８％、９０％、９２％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％同一かまたはヒト生殖系列遺伝子のＶＬまたはＶＨセグメントのフレームワークと同一である軽鎖または重鎖可変フレームワーク配列を含む。

【００５０】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、例えば、図９Ａ～９Ｂまたは配列番号２０または２２に示す、ＢＡＰ０５０－ｃｈｉ－ＨＣのアミノ酸配列、例えば、可変領域全体におけるＦＲ領域のアミノ酸配列から、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、１０、１５、２０またはそれ以上の変化、例えば、アミノ酸置換または欠失を有する重鎖可変ドメインを含む。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、例えば、図９Ａ～９Ｂまたは配列番号２０または２２に示す、ＢＡＰ０５０－ｃｈｉ－ＨＣのアミノ酸配列、例えば、可変領域全体におけるＦＲ領域のアミノ酸配列の１位にＥ、２位にＶ、９位にＡ、１１位にＶ、１６位にＡ、１７位にＳ、１８位にＬ、１９位にＲ、２０位にＶ、２４位にＶまたはＧ、３７位にＩ、４０位にＡまたはＳ、４１位にＲまたはＴ、４２位にＳ、４３位にＱまたはＲ、４４位にＲ、４６位にＥ、４８位にＩまたはＬ、６８位にＶ、６９位にＶまたはＴ、７０位にＩ、７２位にＡ、７３位にＤ、７４位にＫ、７６位にＶまたはＩ、８０位にＹ、８３位にW、８４位にＣまたはＳ、８５位にＳまたはＴ、８８位にＡ、８９位にＥまたはＳ、９３位にＶまたはＭまたは９５位にＹの１以上を有する重鎖可変ドメインを含む。ある態様において、抗体分子は、重鎖フレームワーク領域３(ＶＨＦＷ３)に置換(例えば、８４位にＣｙｓからＳｅｒ置換)を含む(例えば、表２に示すように)。

【００５１】

ここに記載するＢＡＰ０５０－ｃｈｉ－ＨＣの重鎖置換とは別にまたはそれと組み合わせて、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｃｈｉ－ＬＣのアミノ酸配列、例えば、図１０Ａ～１０Ｂまたは配列番号２４または２６に示すアミノ酸配列から、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、１０、１５、２０またはそれ以上のアミノ酸変化、例えば、アミノ酸置換または欠失を有する軽鎖可変ドメインを含む。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｃｈｉ－ＬＣのアミノ酸配列、例えば、図１０Ａ～１０Ｂまたは配列番号２４または２６に示すアミノ酸配列の１位にＥ、３位にＶ、４位にＬ、７位にＳ、８位にＰ、９位にＡまたはＬまたはＤ、１０位にＴまたはＦ、１１位にＱ、１２位にＰ、１３位にＶまたはＬ、１４位にＴ、１５位にＶまたはＰ、１６位にＫ、１７位にＱまたはＥ、１８位にＴまたはＰまたはＫ、１９位にＡ、２０位にＳ、２１位にＬ、２２位にＴ、３７位にＬ、４１位にＧ、４２位にＫまたはＱ、４３位にＡまたはＳ、４４位にＰ、４５位にＲまたはＱ、４６位にＬ、５８位にＩ、６０位にＰまたはＤ、６７位にＹ、７０位にＥ、７１位にＦ、７２位にＴ、７３位にＦ、７６位にＮ、７７位にＳまたはＲ、７８位にＩ、７９位にＱ、８０位にＡまたはＳまたはＰ、８１位にＤ、８３位にＡまたはＦ、８５位にＹまたはＶまたは８７位にＦの１以上を有する重鎖可変ドメインを含む。

【００５２】

他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、１、２、３または４重鎖フレームワーク領域(例えば、表２に示すまたは表２に示すヌクレオチド配列によりコードされるＶＨＦＷアミノ酸またはヌクレオチド配列)またはそれと実質的に同一である配列(例えば、それと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一であるおよび／または１、２、３またはそれ以上の置換、挿入または欠失、例えば、保存置換を有する配列)を含む。ある態様において、抗体分子は、重鎖フレームワーク領域３(ＶＨＦＷ３)に置換(例えば、８４位にＣｙｓからＳｅｒ置換)を含む(例えば、表２に示すように)。

【００５３】

さらに他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、１、２、３または４軽鎖フレームワーク領域(例えば、表２に示すまたは表２に示すヌクレオチド配列によりコードされるＶＬＦＷアミノ酸配列)またはそれと実質的に同一である配列(例えば、それと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一であるおよび／または１、２、３またはそれ以上の置換、挿入または欠失、例えば、保存置換を有する配列)を含む。

【００５４】
他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、１、２、３または４重鎖フレームワーク領域(例えば、表２に示すまたは表２に示すヌクレオチド配列によりコードされるＶＨＦＷアミノ酸配列)またはそれと実質的に同一である配列；および１、２、３または４軽鎖フレームワーク領域(例えば、表２に示すまたは表２に示すヌクレオチド配列によりコードされるＶＬＦＷアミノ酸配列)またはそれと実質的に同一である配列を含む。
【００５５】
ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－ＦまたはＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｇの重鎖フレームワーク領域１(ＶＨＦＷ１)を含む(例えば、配列番号１８７)。ある態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３またはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｈ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－ＩまたはＢＡＰ０５０－クローンＪの重鎖フレームワーク領域１(ＶＨＦＷ１)を含む(例えば、配列番号１９０)。ある態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１６の重鎖フレームワーク領域１(ＶＨＦＷ１)を含む(例えば、配列番号１９４)。ある態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１７の重鎖フレームワーク領域１(ＶＨＦＷ１)を含む(例えば、配列番号１９６)。他の態様において、抗体分子は、前記配列のいずれかの配列と実質的に同一(例えば、前記配列のいずれかと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一であるおよび／または１、２、３またはそれ以上の置換、挿入または欠失、例えば、保存置換を有する配列)である配列を有するまたはその配列によりコードされる重鎖フレームワーク領域１(ＶＨＦＷ１)を含む。
【００５６】
ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｆ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－ＧまたはＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｊの重鎖フレームワーク領域２(ＶＨＦＷ２)を含む(例えば、配列番号１９８)。ある態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０－ＳｅｒまたはＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｉの重鎖フレームワーク領域

２(ＶＨＦＷ２)を含む(例えば、配列番号２０２)。ある態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４－ＳｅｒまたはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５－Ｓｅｒの重鎖フレームワーク領域２(ＶＨＦＷ２)を含む(例えば、配列番号２０６)。ある態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１６の重鎖フレームワーク領域２(ＶＨＦＷ２)を含む(例えば、配列番号２０８)。他の態様において、抗体分子は、前記配列のいずれかの配列と実質的に同一(例えば、前記配列のいずれかと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一であるおよび／または１、２、３またはそれ以上の置換、挿入または欠失、例えば、保存置換を有する配列)である配列を有するまたはその配列によりコードされる重鎖フレームワーク領域２(ＶＨＦＷ２)を含む。

【００５７】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９またはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０の重鎖フレームワーク領域３(ＶＨＦＷ３)を含む(例えば、配列番号２１０)。ある態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｆ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｇ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｈ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－ＩまたはＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｊの重鎖フレームワーク領域３(ＶＨＦＷ３)を含む(例えば、配列番号２１２)。ある態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１６の重鎖フレームワーク領域３(ＶＨＦＷ３)を含む(例えば、配列番号２１７)。ある態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１７の重鎖フレームワーク領域３(ＶＨＦＷ３)を含む(例えば、配列番号２１９)。他の態様において、抗体分子は、前記配列のいずれかの配列と実質的に同一(例えば、前記配列のいずれかと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一であるおよび／または１、２、３またはそれ以上の置換、挿入または欠失、例えば、保存置換を有する配列)である配列を有するまたはその配列によりコードされる重鎖フレームワーク領域３(ＶＨＦＷ３)を含む。

【００５８】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９またはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕ

ｍ１２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｆ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｇ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｈ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－ＩまたはＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｊの重鎖フレームワーク領域４(ＶＨＦＷ４)を含む(例えば、配列番号２２１)。他の態様において、抗体分子は、前記配列のいずれかの配列と実質的に同一(例えば、前記配列のいずれかと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一であるおよび／または１、２、３またはそれ以上の置換、挿入または欠失、例えば、保存置換を有する配列)である配列を有するまたはその配列によりコードされる重鎖フレームワーク領域４(ＶＨＦＷ４)を含む。

【００５９】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｆ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｇ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｈ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－ＩまたはＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｊの軽鎖フレームワーク領域１(ＶＬＦＷ１)を含む(例えば、配列番号２２６)。ある態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０－ＳｅｒまたはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４－Ｓｅｒの軽鎖フレームワーク領域１(ＶＬＦＷ１)を含む(例えば、配列番号２３０)。ある態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５またはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５－Ｓｅｒの軽鎖フレームワーク領域１(ＶＬＦＷ１)を含む(例えば、配列番号２３２)。ある態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６－ＳｅｒまたはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０－Ｓｅｒの軽鎖フレームワーク領域１(ＶＬＦＷ１)を含む(例えば、配列番号２３４)。ある態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５－ＳｅｒまたはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９－Ｓｅｒの軽鎖フレームワーク領域１(ＶＬＦＷ１)を含む(例えば、配列番号２３６)。ある態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８またはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８－Ｓｅｒの軽鎖フレームワーク領域１(ＶＬＦＷ１)を含む(例えば、配列番号２３８)。他の態様において、抗体分子は、前記配列のいずれかの配列と実質的に同一(例えば、前記配列のいずれかと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一であるおよび／または１、２、３またはそれ以上の置換、挿入または欠失、例えば、保存置換を有する配列)である配列を有するまたはその配列によりコードされる軽鎖フレームワーク領域１(ＶＬＦＷ１)を含む。

【００６０】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１７－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｆ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｇ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｈ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－ＩまたはＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｊの軽鎖フレームワーク領域２(ＶＬＦＷ２)を含む(例えば、配列番号２４０)。ある態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０５０

－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９－ＳｅｒまたはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０－Ｓｅｒの軽鎖フレームワーク領域２(ＶＬＦＷ２)を含む(例えば、配列番号２４４)。ある態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４またはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４－Ｓｅｒの軽鎖フレームワーク領域２(ＶＬＦＷ２)を含む(例えば、配列番号２４６)。ある態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７－ＳｅｒまたはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１－Ｓｅｒの軽鎖フレームワーク領域２(ＶＬＦＷ２)を含む(例えば、配列番号２４８)。他の態様において、抗体分子は、前記配列のいずれかの配列と実質的に同一(例えば、前記配列のいずれかと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一であるおよび／または１、２、３またはそれ以上の置換、挿入または欠失、例えば、保存置換を有する配列)である配列を有するまたはその配列によりコードされる軽鎖フレームワーク領域２(ＶＬＦＷ２)を含む。

【００６１】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９－ＳｅｒまたはＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｆの軽鎖フレームワーク領域３(ＶＬＦＷ３)を含む(例えば、配列番号２５２)。ある態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｇ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－ＨまたはＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｊの軽鎖フレームワーク領域３(ＶＬＦＷ３)を含む(例えば、配列番号２５５)。ある態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４またはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４－Ｓｅｒの軽鎖フレームワーク領域３(ＶＬＦＷ３)を含む(例えば、配列番号２５９)。ある態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１－ＳｅｒまたはＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｉの軽鎖フレームワーク領域３(ＶＬＦＷ３)を含む(例えば、配列番号２６１)。ある態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５－ＳｅｒまたはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８－Ｓｅｒの軽鎖フレームワーク領域３(ＶＬＦＷ３)を含む(例えば、配列番号２６５)。ある態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１７の軽鎖フレームワーク領域３(ＶＬＦＷ３)を含む(例えば、配列番号２６７)。ある態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０またはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０－Ｓｅｒの軽鎖フレームワーク領域３(ＶＬＦＷ３)を含む(例えば、配列番号２６９)。他の態様において、抗体分子は、前記配列のいずれかの配列と実質的に同一(例えば、前記配列のいずれかと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一であるおよび／または１、２、３またはそれ以上の置換、挿入または欠失、例えば、保存置換を有する配列)である配列を有するまたはその配列によりコードされる軽鎖フレームワーク領域３(ＶＨＬＷ３)を含む。

【００６２】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｆ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｇ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｈ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－ＩまたはＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｊの軽鎖フレームワーク領域４(ＶＬＦＷ４)を含む(例えば、配列番号２７１)。他の態様において、抗体分子は、前記配列のいずれかの配列と実質的に同一(例えば、前記配列のいずれかと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一であるおよび／または１、２、３またはそれ以上の置換、挿入または欠失、例えば、保存置換を有する配列)である配列を有するまたはその配列によりコードされる軽鎖フレームワーク領域４(ＶＬＦＷ４)を含む。

【００６３】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９の重鎖フレームワーク領域１～３を含む(例えば、配列番号１８７(ＶＨＦＷ１)、配列番号１９８(ＶＨＦＷ２)および配列番号２１０(ＶＨＦＷ３))。ある態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０の重鎖フレームワーク領域１～３を含む(例えば、配列番号１９０(ＶＨＦＷ１)、配列番号２０２(ＶＨＦＷ２)および配列番号２１０(ＶＨＦＷ３))。ある態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３の重鎖フレームワーク領域１～３を含む(例えば、配列番号１９０(ＶＨＦＷ１)、配列番号１９８(ＶＨＦＷ２)および配列番号２１０(ＶＨＦＷ３))。ある態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４またはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５の重鎖フレームワーク領域１～３を含む(例えば、配列番号１８７(ＶＨＦＷ１)、配列番号２０６(ＶＨＦＷ２)および配列番号２１０(ＶＨＦＷ３))。ある態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１６の重鎖フレームワーク領域１～３を含む(例えば、配列番号１９４(ＶＨＦＷ１)、配列番号２０８(ＶＨＦＷ２)および配列番号２１７(ＶＨＦＷ３))。ある態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１７の重鎖フレームワーク領域１～３を含む(例えば、配列番号１９６(ＶＨＦＷ１)、配列番号１９８(ＶＨＦＷ２)および配列番号２１９(ＶＨＦＷ３))。ある態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－ＦまたはＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｇの重鎖フレームワーク領域１～３を含む(例えば、配列番号１８７(ＶＨＦＷ１)、配列番号１９８(ＶＨＦＷ２)および配列番号２１２(ＶＨＦＷ３))。ある態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－

ｈｕｍ１０－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－ＨまたはＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｉの重鎖フレームワーク領域１～３を含む(例えば、配列番号１９０(ＶＨＦＷ１)、配列番号２０２(ＶＨＦＷ２)および配列番号２１２(ＶＨＦＷ３))。ある態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３－ＳｅｒまたはＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｊの重鎖フレームワーク領域１～３を含む(例えば、配列番号１９０(ＶＨＦＷ１)、配列番号１９８(ＶＨＦＷ２)および配列番号２１２(ＶＨＦＷ３))。ある態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４－ＳｅｒまたはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５－Ｓｅｒの重鎖フレームワーク領域１～３を含む(例えば、配列番号１８７(ＶＨＦＷ１)、配列番号２０６(ＶＨＦＷ２)および配列番号２１２(ＶＨＦＷ３))。ある態様において、抗体分子は、さらにＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｆ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｇ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｈ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－ＩまたはＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｊの重鎖フレームワーク領域４を含む(例えば、配列番号２２１)。他の態様において、抗体分子は、前記配列のいずれかの配列と実質的に同一(例えば、前記配列のいずれかと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一であるおよび／または１、２、３またはそれ以上の置換、挿入または欠失、例えば、保存置換を有する配列)である配列を有するまたはその配列によりコードされる重鎖フレームワーク領域を含む。

【００６４】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１－ＳｅｒまたはＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｆの軽鎖フレームワーク領域１～３を含む(例えば、配列番号２２６(ＶＬＦＷ１)、配列番号２４０(ＶＬＦＷ２)および配列番号２５２(ＶＬＦＷ３))。ある態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｇ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－ＨまたはＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｊの軽鎖フレームワーク領域１～３を含む(例えば、配列番号２２６(ＶＬＦＷ１)、配列番号２４０(ＶＬＦＷ２)および配列番号２５５(ＶＬＦＷ３))。ある態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０－ＳｅｒまたはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４－Ｓｅｒの軽鎖フレームワーク領域１～３を含む(例えば、配列番号２３０(ＶＬＦＷ１)、配列番号２４４(ＶＬＦＷ２)および配列番号２５２(ＶＬＦＷ３))。ある態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４またはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４－Ｓｅｒの軽鎖フレームワーク領域１～３を含む(例えば、配列番号２２６(ＶＬＦＷ１)、配列番号２４６(ＶＬＦＷ２)および配列番号２５９(ＶＬＦＷ３))。ある態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５またはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５－Ｓｅｒの軽鎖フレームワーク領域１～３を含む(例えば、配列番号２３２(ＶＬＦＷ１)、配列番号２４０(ＶＬＦＷ２)および配列番号２５２(ＶＬＦＷ３))。ある態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６またはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６－Ｓｅｒの軽鎖フレームワーク領域１～３を含む(例えば、配列番号２３４(ＶＬＦＷ１)、配列番号２４４(ＶＬＦＷ２)および配列番号２６１(ＶＬＦＷ３))。ある態様において、抗体

分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１－ＳｅｒまたはＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｉの軽鎖フレームワーク領域１～３を含む(例えば、配列番号２２６(ＶＬＦＷ１)、配列番号２４８(ＶＬＦＷ２)および配列番号２６１(ＶＬＦＷ３))。ある態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２－ＳｅｒまたはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５－Ｓｅｒの軽鎖フレームワーク領域１～３を含む(例えば、配列番号２３６(ＶＬＦＷ１)、配列番号２４４(ＶＬＦＷ２)および配列番号２６５(ＶＬＦＷ３))。ある態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１７の軽鎖フレームワーク領域１～３を含む(例えば、配列番号２２６(ＶＬＦＷ１)、配列番号２４０(ＶＬＦＷ２)および配列番号２６７(ＶＬＦＷ３))。ある態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８またはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８－Ｓｅｒの軽鎖フレームワーク領域１～３を含む(例えば、配列番号２３８(ＶＬＦＷ１)、配列番号２４４(ＶＬＦＷ２)および配列番号２６５(ＶＬＦＷ３))。ある態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９またはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９－Ｓｅｒの軽鎖フレームワーク領域１～３を含む(例えば、配列番号２３６(ＶＬＦＷ１)、配列番号２４４(ＶＬＦＷ２)および配列番号２５２(ＶＬＦＷ３))。ある態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０またはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０－Ｓｅｒの軽鎖フレームワーク領域１～３を含む(例えば、配列番号２３４(ＶＬＦＷ１)、配列番号２４４(ＶＬＦＷ２)および配列番号２６９(ＶＬＦＷ３))。ある態様において、抗体分子は、さらにＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｆ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｇ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｈ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－ＩまたはＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｊの重鎖フレームワーク領域４を含む(例えば、配列番号２７１)。他の態様において、抗体分子は、前記配列のいずれかの配列と実質的に同一(例えば、前記配列のいずれかと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一であるおよび／または１、２、３またはそれ以上の置換、挿入または欠失、例えば、保存置換を有する配列)である配列を有するまたはその配列によりコードされる軽鎖フレームワーク領域を含む。

【００６５】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１の重鎖フレームワーク領域１～３(例えば、配列番号１８７(ＶＨＦＷ１)、配列番号１９８(ＶＨＦＷ２)および配列番号２１０(ＶＨＦＷ３))またはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１－ＳｅｒまたはＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｆの重鎖フレームワーク領域１～３(例えば、配列番号１８７(ＶＨＦＷ１)、配列番号１９８(ＶＨＦＷ２)および配列番号２１２(ＶＨＦＷ３))；およびＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１－ＳｅｒまたはＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｆの軽鎖フレームワーク領域１～３(例えば、配列番号２２６(ＶＬＦＷ１)、配列番号２４０(ＶＬＦＷ２)および配列番号２５２(ＶＬＦＷ３))を含む。他の態様にお

いて、抗体分子は、前記配列のいずれかの配列と実質的に同一(例えば、前記配列のいずれかと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一であるおよび／または１、２、３またはそれ以上の置換、挿入または欠失、例えば、保存置換を有する配列)である配列を有するまたはその配列によりコードされる重鎖および軽鎖フレームワーク領域を含む。

【００６６】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２の重鎖フレームワーク領域１～３(例えば、配列番号１８７(ＶＨＦＷ１)、配列番号１９８(ＶＨＦＷ２)および配列番号２１０(ＶＨＦＷ３))またはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２－ＳｅｒまたはＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｇの重鎖フレームワーク領域１～３(例えば、配列番号１８７(ＶＨＦＷ１)、配列番号１９８(ＶＨＦＷ２)および配列番号２１２(ＶＨＦＷ３))；およびＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２－ＳｅｒまたはＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｇの軽鎖フレームワーク領域１～３(例えば、配列番号２２６(ＶＬＦＷ１)、配列番号２４０(ＶＬＦＷ２)および配列番号２５５(ＶＬＦＷ３))を含む。他の態様において、抗体分子は、前記配列のいずれかの配列と実質的に同一(例えば、前記配列のいずれかと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一であるおよび／または１、２、３またはそれ以上の置換、挿入または欠失、例えば、保存置換を有する配列)である配列を有するまたはその配列によりコードされる重鎖および軽鎖フレームワーク領域を含む。

【００６７】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３の重鎖フレームワーク領域１～３(例えば、配列番号１８７(ＶＨＦＷ１)、配列番号１９８(ＶＨＦＷ２)および配列番号２１０(ＶＨＦＷ３))またはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３－Ｓｅｒの重鎖フレームワーク領域１～３(例えば、配列番号１８７(ＶＨＦＷ１)、配列番号１９８(ＶＨＦＷ２)および配列番号２１２(ＶＨＦＷ３))；およびＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３の軽鎖フレームワーク領域１～３(例えば、配列番号２３０(ＶＬＦＷ１)、配列番号２４４(ＶＬＦＷ２)および配列番号２５２(ＶＬＦＷ３))を含む。他の態様において、抗体分子は、前記配列のいずれかの配列と実質的に同一(例えば、前記配列のいずれかと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一であるおよび／または１、２、３またはそれ以上の置換、挿入または欠失、例えば、保存置換を有する配列)である配列を有するまたはその配列によりコードされる重鎖および軽鎖フレームワーク領域を含む。

【００６８】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４の重鎖フレームワーク領域１～３(例えば、配列番号１８７(ＶＨＦＷ１)、配列番号１９８(ＶＨＦＷ２)および配列番号２１０(ＶＨＦＷ３))またはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４－Ｓｅｒの重鎖フレームワーク領域１～３(例えば、配列番号１８７(ＶＨＦＷ１)、配列番号１９８(ＶＨＦＷ２)および配列番号２１２(ＶＨＦＷ３))；およびＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４の軽鎖フレームワーク領域１～３(例えば、配列番号２２６(ＶＬＦＷ１)、配列番号２４６(ＶＬＦＷ２)および配列番号２５９(ＶＬＦＷ３))を含む。他の態様において、抗体分子は、前記配列のいずれかの配列と実質的に同一(例えば、前記配列のいずれかと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一であるおよび／または１、２、３またはそれ以上の置換、挿入または欠失、例えば、保存置換を有する配列)である配列を有するまたはその配列によりコードされる重鎖および軽鎖フレームワーク領域を含む。

【００６９】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５またはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５－Ｓｅｒの重鎖フレームワーク領域１～３(例えば、配列番号１８７(ＶＨＦＷ１)、配列番号１９８(ＶＨＦＷ２)および配列番号２１０(ＶＨＦＷ３))(例えば、配列番号１８７(ＶＨＦＷ１)、配列番号１９８(ＶＨＦＷ２)および配列番号２１２(ＶＨＦＷ３))；およびＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５またはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５－Ｓｅｒの軽鎖フレームワーク領域１～３(例えば、配列番号２３２(ＶＬＦＷ１)、配列番号２４

０(ＶＬＦＷ２)および配列番号２５２(ＶＬＦＷ３))を含む。他の態様において、抗体分子は、前記配列のいずれかの配列と実質的に同一(例えば、前記配列のいずれかと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一であるおよび／または１、２、３またはそれ以上の置換、挿入または欠失、例えば、保存置換を有する配列)である配列を有するまたはその配列によりコードされる重鎖および軽鎖フレームワーク領域を含む。

【００７０】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６の重鎖フレームワーク領域１～３(例えば、配列番号１８７(ＶＨＦＷ１)、配列番号１９８(ＶＨＦＷ２)および配列番号２１０(ＶＨＦＷ３))またはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６－Ｓｅｒの重鎖フレームワーク領域１～３(例えば、配列番号１８７(ＶＨＦＷ１)、配列番号１９８(ＶＨＦＷ２)および配列番号２１２(ＶＨＦＷ３))；およびＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６の軽鎖フレームワーク領域１～３(例えば、配列番号２３４(ＶＬＦＷ１)、配列番号２４４(ＶＬＦＷ２)および配列番号２６１(ＶＬＦＷ３))を含む。他の態様において、抗体分子は、前記配列のいずれかの配列と実質的に同一(例えば、前記配列のいずれかと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一であるおよび／または１、２、３またはそれ以上の置換、挿入または欠失、例えば、保存置換を有する配列)である配列を有するまたはその配列によりコードされる重鎖および軽鎖フレームワーク領域を含む。

【００７１】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７の重鎖フレームワーク領域１～３(例えば、配列番号１８７(ＶＨＦＷ１)、配列番号１９８(ＶＨＦＷ２)および配列番号２１０(ＶＨＦＷ３))またはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７－Ｓｅｒの重鎖フレームワーク領域１～３(例えば、配列番号１８７(ＶＨＦＷ１)、配列番号１９８(ＶＨＦＷ２)および配列番号２１２(ＶＨＦＷ３))；およびＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７の軽鎖フレームワーク領域１～３(例えば、配列番号２２６(ＶＬＦＷ１)、配列番号２４８(ＶＬＦＷ２)および配列番号２６１(ＶＬＦＷ３))を含む。他の態様において、抗体分子は、前記配列のいずれかの配列と実質的に同一(例えば、前記配列のいずれかと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一であるおよび／または１、２、３またはそれ以上の置換、挿入または欠失、例えば、保存置換を有する配列)である配列を有するまたはその配列によりコードされる重鎖および軽鎖フレームワーク領域を含む。

【００７２】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８の重鎖フレームワーク領域１～３(例えば、配列番号１８７(ＶＨＦＷ１)、配列番号１９８(ＶＨＦＷ２)および配列番号２１０(ＶＨＦＷ３))またはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８－Ｓｅｒの重鎖フレームワーク領域１～３(例えば、配列番号１８７(ＶＨＦＷ１)、配列番号１９８(ＶＨＦＷ２)および配列番号２１２(ＶＨＦＷ３))；およびＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８の軽鎖フレームワーク領域１～３(例えば、配列番号２３６(ＶＬＦＷ１)、配列番号２４４(ＶＬＦＷ２)および配列番号２６５(ＶＬＦＷ３))を含む。他の態様において、抗体分子は、前記配列のいずれかの配列と実質的に同一(例えば、前記配列のいずれかと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一であるおよび／または１、２、３またはそれ以上の置換、挿入または欠失、例えば、保存置換を有する配列)である配列を有するまたはその配列によりコードされる重鎖および軽鎖フレームワーク領域を含む。

【００７３】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９(例えば、配列番号１９０(ＶＨＦＷ１)、配列番号２０２(ＶＨＦＷ２)および配列番号２１０(ＶＨＦＷ３))またはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９－ＳｅｒまたはＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｈ(例えば、配列番号１９０(ＶＨＦＷ１)、配列番号２０２(ＶＨＦＷ２)および配列番号２１２(ＶＨＦＷ３))の重鎖フレームワーク領域１～３；およびＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９－ＳｅｒまたはＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｈの軽鎖フレームワーク領域１～３(例えば、配列番号２２６(ＶＬＦＷ１)、配列番号２４０(ＶＬＦＷ２)

および配列番号２５５(ＶＬＦＷ３))を含む。他の態様において、抗体分子は、前記配列のいずれかの配列と実質的に同一(例えば、前記配列のいずれかと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一であるおよび／または１、２、３またはそれ以上の置換、挿入または欠失、例えば、保存置換を有する配列)である配列を有するまたはその配列によりコードされる重鎖および軽鎖フレームワーク領域を含む。

【００７４】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０の重鎖フレームワーク領域１～３(例えば、配列番号１９０(ＶＨＦＷ１)、配列番号２０２(ＶＨＦＷ２)および配列番号２１０(ＶＨＦＷ３))またはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０－Ｓｅｒの重鎖フレームワーク領域１～３(例えば、配列番号１９０(ＶＨＦＷ１)、配列番号２０２(ＶＨＦＷ２)および配列番号２１２(ＶＨＦＷ３))；およびＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０(例えば、配列番号２３０(ＶＬＦＷ１)、配列番号２４４(ＶＬＦＷ２)および配列番号２５２(ＶＬＦＷ３))の軽鎖フレームワーク領域１～３を含む。他の態様において、抗体分子は、前記配列のいずれかの配列と実質的に同一(例えば、前記配列のいずれかと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一であるおよび／または１、２、３またはそれ以上の置換、挿入または欠失、例えば、保存置換を有する配列)である配列を有するまたはその配列によりコードされる重鎖および軽鎖フレームワーク領域を含む。

【００７５】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１(例えば、配列番号１９０(ＶＨＦＷ１)、配列番号２０２(ＶＨＦＷ２)および配列番号２１０(ＶＨＦＷ３))またはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１－ＳｅｒまたはＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｉ(例えば、配列番号１９０(ＶＨＦＷ１)、配列番号２０２(ＶＨＦＷ２)および配列番号２１２(ＶＨＦＷ３))の重鎖フレームワーク領域１～３；およびＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１－ＳｅｒまたはＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｉの軽鎖フレームワーク領域１～３(例えば、配列番号２２６(ＶＬＦＷ１)、配列番号２４８(ＶＬＦＷ２)および配列番号２６１(ＶＬＦＷ３))を含む。他の態様において、抗体分子は、前記配列のいずれかの配列と実質的に同一(例えば、前記配列のいずれかと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一であるおよび／または１、２、３またはそれ以上の置換、挿入または欠失、例えば、保存置換を有する配列)である配列を有するまたはその配列によりコードされる重鎖および軽鎖フレームワーク領域を含む。

【００７６】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２(例えば、配列番号１９０(ＶＨＦＷ１)、配列番号２０２(ＶＨＦＷ２)および配列番号２１０(ＶＨＦＷ３))またはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２－Ｓｅｒ(例えば、配列番号１９０(ＶＨＦＷ１)、配列番号２０２(ＶＨＦＷ２)および配列番号２１２(ＶＨＦＷ３))の重鎖フレームワーク領域１～３；およびＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２またはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２－Ｓｅｒの軽鎖フレームワーク領域１～３(例えば、配列番号２３６(ＶＬＦＷ１)、配列番号２４４(ＶＬＦＷ２)および配列番号２６５(ＶＬＦＷ３))を含む。他の態様において、抗体分子は、前記配列のいずれかの配列と実質的に同一(例えば、前記配列のいずれかと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一であるおよび／または１、２、３またはそれ以上の置換、挿入または欠失、例えば、保存置換を有する配列)である配列を有するまたはその配列によりコードされる重鎖および軽鎖フレームワーク領域を含む。

【００７７】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３の重鎖フレームワーク領域１～３(例えば、配列番号１９０(ＶＨＦＷ１)、配列番号１９８(ＶＨＦＷ２)および配列番号２１０(ＶＨＦＷ３))またはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３－ＳｅｒまたはＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｊの重鎖フレームワーク領域１～３(例えば、配列番号１９０(ＶＨＦＷ１)、配列番号１９８(ＶＨＦＷ２)および配列番号２１２(ＶＨＦＷ３))；およびＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３－ＳｅｒまたはＢＡＰ０５０－Ｃ

ｌｏｎｅ－Ｊの軽鎖フレームワーク領域１～３(例えば、配列番号２２６(ＶＬＦＷ１)、配列番号２４０(ＶＬＦＷ２)および配列番号２５５(ＶＬＦＷ３))を含む。他の態様において、抗体分子は、前記配列のいずれかの配列と実質的に同一(例えば、前記配列のいずれかと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一であるおよび／または１、２、３またはそれ以上の置換、挿入または欠失、例えば、保存置換を有する配列)である配列を有するまたはその配列によりコードされる重鎖および軽鎖フレームワーク領域を含む。

【００７８】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４の重鎖フレームワーク領域１～３(例えば、配列番号１８７(ＶＨＦＷ１)、配列番号２０６(ＶＨＦＷ２)および配列番号２１０(ＶＨＦＷ３))またはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４－Ｓｅｒの重鎖フレームワーク領域１～３(例えば、配列番号１８７(ＶＨＦＷ１)、配列番号２０６(ＶＨＦＷ２)および配列番号２１０(ＶＨＦＷ３))；およびＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４の軽鎖フレームワーク領域１～３(例えば、配列番号２３０(ＶＬＦＷ１)、配列番号２４４(ＶＬＦＷ２)および配列番号２５２(ＶＬＦＷ３))を含む。他の態様において、抗体分子は、前記配列のいずれかの配列と実質的に同一(例えば、前記配列のいずれかと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一であるおよび／または１、２、３またはそれ以上の置換、挿入または欠失、例えば、保存置換を有する配列)である配列を有するまたはその配列によりコードされる重鎖および軽鎖フレームワーク領域を含む。

【００７９】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５の重鎖フレームワーク領域１～３(例えば、配列番号１８７(ＶＨＦＷ１)、配列番号２０６(ＶＨＦＷ２)および配列番号２１０(ＶＨＦＷ３))またはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５－Ｓｅｒの重鎖フレームワーク領域１～３(例えば、配列番号１８７(ＶＨＦＷ１)、配列番号２０６(ＶＨＦＷ２)および配列番号２１０(ＶＨＦＷ３))；およびＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５の軽鎖フレームワーク領域１～３(例えば、配列番号２３６(ＶＬＦＷ１)、配列番号２４４(ＶＬＦＷ２)および配列番号２６５(ＶＬＦＷ３))を含む。他の態様において、抗体分子は、前記配列のいずれかの配列と実質的に同一(例えば、前記配列のいずれかと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一であるおよび／または１、２、３またはそれ以上の置換、挿入または欠失、例えば、保存置換を有する配列)である配列を有するまたはその配列によりコードされる重鎖および軽鎖フレームワーク領域を含む。

【００８０】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１６の重鎖フレームワーク領域１～３(例えば、配列番号１９４(ＶＨＦＷ１)、配列番号２０８(ＶＨＦＷ２)および配列番号２１７(ＶＨＦＷ３))；およびＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１６の軽鎖フレームワーク領域１～３(例えば、配列番号２３６(ＶＬＦＷ１)、配列番号２４４(ＶＬＦＷ２)および配列番号２６５(ＶＬＦＷ３))を含む。他の態様において、抗体分子は、前記配列のいずれかの配列と実質的に同一(例えば、前記配列のいずれかと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一であるおよび／または１、２、３またはそれ以上の置換、挿入または欠失、例えば、保存置換を有する配列)である配列を有するまたはその配列によりコードされる重鎖および軽鎖フレームワーク領域を含む。

【００８１】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１７の重鎖フレームワーク領域１～３(例えば、配列番号１９６(ＶＨＦＷ１)、配列番号１９８(ＶＨＦＷ２)および配列番号２１９(ＶＨＦＷ３))；およびＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１７の軽鎖フレームワーク領域１～３(例えば、配列番号２２６(ＶＬＦＷ１)、配列番号２４０(ＶＬＦＷ２)および配列番号２６７(ＶＬＦＷ３))を含む。他の態様において、抗体分子は、前記配列のいずれかの配列と実質的に同一(例えば、前記配列のいずれかと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一であるおよび／または１、２、３またはそれ以上の置換、挿入または欠失、例えば、保存置換を有する配列)である配列を有するまた

はその配列によりコードされる重鎖および軽鎖フレームワーク領域を含む。

【００８２】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８の重鎖フレームワーク領域１～３(例えば、配列番号１８７(ＶＨＦＷ１)、配列番号１９８(ＶＨＦＷ２)および配列番号２１０(ＶＨＦＷ３))またはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８－Ｓｅｒの重鎖フレームワーク領域１～３(例えば、配列番号１８７(ＶＨＦＷ１)、配列番号１９８(ＶＨＦＷ２)および配列番号２１２(ＶＨＦＷ３))；およびＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８の軽鎖フレームワーク領域１～３(例えば、配列番号２３８(ＶＬＦＷ１)、配列番号２４４(ＶＬＦＷ２)および配列番号２６５(ＶＬＦＷ３))を含む。他の態様において、抗体分子は、前記配列のいずれかの配列と実質的に同一(例えば、前記配列のいずれかと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一であるおよび／または１、２、３またはそれ以上の置換、挿入または欠失、例えば、保存置換を有する配列)である配列を有するまたはその配列によりコードされる重鎖および軽鎖フレームワーク領域を含む。

【００８３】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９の重鎖フレームワーク領域１～３(例えば、配列番号１８７(ＶＨＦＷ１)、配列番号１９８(ＶＨＦＷ２)および配列番号２１０(ＶＨＦＷ３))またはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８－Ｓｅｒの重鎖フレームワーク領域１～３(例えば、配列番号１８７(ＶＨＦＷ１)、配列番号１９８(ＶＨＦＷ２)および配列番号２１２(ＶＨＦＷ３))；およびＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９の軽鎖フレームワーク領域１～３(例えば、配列番号２３６(ＶＬＦＷ１)、配列番号２４４(ＶＬＦＷ２)および配列番号２５２(ＶＬＦＷ３))を含む。他の態様において、抗体分子は、前記配列のいずれかの配列と実質的に同一(例えば、前記配列のいずれかと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一であるおよび／または１、２、３またはそれ以上の置換、挿入または欠失、例えば、保存置換を有する配列)である配列を有するまたはその配列によりコードされる重鎖および軽鎖フレームワーク領域を含む。

【００８４】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０(例えば、配列番号１９０(ＶＨＦＷ１)、配列番号２０２(ＶＨＦＷ２)および配列番号２１０(ＶＨＦＷ３))またはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０－Ｓｅｒ(例えば、配列番号１９０(ＶＨＦＷ１)、配列番号２０２(ＶＨＦＷ２)および配列番号２１２(ＶＨＦＷ３))の重鎖フレームワーク領域１～３；およびＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０の軽鎖フレームワーク領域１～３(例えば、配列番号２３４(ＶＬＦＷ１)、配列番号２４４(ＶＬＦＷ２)および配列番号２６９(ＶＬＦＷ３))を含む。他の態様において、抗体分子は、前記配列のいずれかの配列と実質的に同一(例えば、前記配列のいずれかと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一であるおよび／または１、２、３またはそれ以上の置換、挿入または欠失、例えば、保存置換を有する配列)である配列を有するまたはその配列によりコードされる重鎖および軽鎖フレームワーク領域を含む。

【００８５】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、図４または６に示すような、フレームワーク領域ＦＷ１、ＦＷ２およびＦＷ３の組み合わせを有する重鎖フレームワーク領域を含む。他の態様において、抗体分子は、図４または６に示すような、フレームワーク領域ＦＷ１、ＦＷ２およびＦＷ３の組み合わせを有する軽鎖フレームワーク領域を含む。さらに他の態様において、抗体分子は、図４または６に示すような、フレームワーク領域ＦＷ１、ＦＷ２およびＦＷ３の組み合わせを有する重鎖フレームワーク領域および図４または６に示すような、フレームワーク領域ＦＷ１、ＦＷ２およびＦＷ３の組み合わせを有する軽鎖フレームワーク領域を含む。

【００８６】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子の重鎖または軽鎖可変ドメインまたは両者は、ここに開示するアミノ酸と実質的に同一であるアミノ酸配列、例えば、ここに記載する抗体、例えば、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０５０－

ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０、ｈｕＢＡＰ０５０(Ｓｅｒ)(例えば、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３－Ｓｅｒ)、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｆ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｇ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｈ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－ＩまたはＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｊのいずれかから選択される抗体の可変領域と少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９２％、９５％、９７％、９８％、９９％またはそれより高く一致するもの；または表１に記載のとおりのまたは表１におけるヌクレオチド配列によりコードされるもの；またはここに記載する抗体の可変領域から、少なくとも１または５残基、しかし、４０、３０、２０または１０残基未満異なるものを含む。

【００８７】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子の重鎖または軽鎖可変領域または両者は、ここに記載する核酸配列または、例えば、低ストリンジェンシー、中ストリンジェンシーまたは高ストリンジェンシーもしくはここに記載する他のハイブリダイゼーション条件下、ここに記載する核酸配列とハイブリダイズする核酸(例えば、表１および２に示すような、例えば、ここに記載するアミノ酸配列をコードする特異的核酸配列または核酸配列)またはその相補体によりコードされるアミノ酸配列を含む。

【００８８】

他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、表１に示すアミノ酸配列またはそれと実質的に同一である配列(例えば、それと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一である配列または表１に示す配列と１、２、５、１０または１５アミノ酸残基を超えて異ならないもの)を有する、少なくとも１、２、３または４抗原結合領域、例えば、可変領域を含む。他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、表１に示すヌクレオチド配列またはそれと実質的に同一である配列(例えば、それと少なくとも約７０％、７５％、８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一である配列または表１に示す配列と３、６、１５、３０または４５ヌクレオチドを超えて異ならないもの)を有する核酸によりコードされるＶＨおよび／またはＶＬドメインを含む。

【００８９】

さらに他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、表１に示すアミノ酸配列またはそれと実質的に相同である配列(例えば、それと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一であるおよび／または１、２、３またはそれ以上の置換、挿入または欠失、例えば、保存置換を有する配列)を有する重鎖可変領域からの少なくとも１、２または３ＣＤＲを含む。さらに他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、表１に示すアミノ酸配列またはそれと実質的に相同である配列(例えば、それと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一であるおよび／または１、２、３またはそれ以上の置換、挿入または欠失、例えば、保存置換を有する配列)を有する軽鎖可変領域からの少なくとも１、２または３ＣＤＲを含む。さらに他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、表１に示すアミノ酸配列またはそれと実質的に相同である配列(例えば、それと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一であるおよび／または１、２、３またはそれ以上の置換、挿入または欠失、例えば、保存置換を有する配列)を有する重鎖および軽鎖可変領域からの少なくとも１、２、３、４、５または６ＣＤＲを含む。ある態様において、少なくとも１、２、３、４、５または６ＣＤＲは、例えば、表１に示すような、Ｋａｂａｔにより定義される。他の態様において、少なくとも１、２、３、４、５または６ＣＤＲは、例えば、表１に示すような、Ｃｈｏｔｈｉａにより定

義される。

【００９０】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ここに記載する抗体、例えば、表１に要約するような、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０、ｈｕＢＡＰ０５０(Ｓｅｒ)(例えば、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３－Ｓｅｒ)、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｆ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｇ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｈ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－ＩまたはＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｊのいずれかから選択される抗体のアミノ酸配列またはそれと実質的に同一である配列(例えば、それと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一であるおよび／または１、２、３またはそれ以上の置換、挿入または欠失、例えば、保存置換を有する配列)を有する重鎖可変領域からの少なくとも１、２または３ＣＤＲおよび／または高度可変ループを含む。他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ここに記載する抗体、例えば、表１に要約するような、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０、ｈｕＢＡＰ０５０(Ｓｅｒ)(例えば、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３－Ｓｅｒ)、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｆ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｇ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－ＨまたはＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｊのいずれかから選択される抗体のアミノ酸配列またはそれと実質的に同一である配列(例えば、それと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一であるおよび／または１、２、３またはそれ以上の置換、挿入または欠失、例えば、保存置換を有する配列)を有する軽鎖可変領域からの少なくとも１、２または３ＣＤＲを含む。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ここに記載する、例えば、表１に記載する、全６ＣＤＲおよび／または高度可変ループを含む。

【００９１】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ここに記載する可変領域(例えば、ここに開示するＦＲ領域)と配列が同一であるかまたは１、２、３または４アミノ酸が異なる可変領域を含む。

【００９２】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、完全抗体またはそのフラグメント(例えば、Ｆａｂ、Ｆ(ａｂ’)$_2$、Ｆｖまたは一本鎖Ｆｖフラグメント(ｓｃＦｖ))である。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、モノクローナル抗体または単一特異性を有する抗体である。抗ＬＡＧ－３抗体分子はまたヒト化、キメラ、ラクダ類、サメまたはインビトロ生成抗体分子であり得る。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子はヒト化抗体分子である。抗ＬＡＧ－３抗体分子の重鎖および軽鎖は完全長(例えば、抗体は少なくとも１、好ましくは２の完全重鎖および少なくとも１、好ましくは２の完全軽鎖を含み得る

)であっても、抗原結合フラグメント(例えば、Ｆａｂ、Ｆ(ａｂ’)$_2$、Ｆｖ、一本鎖Ｆｖフラグメント、単一ドメイン抗体、二重特異性抗体(ｄＡｂ)、二価抗体または二重特異性抗体またはそのフラグメント、その単一ドメインバリアントまたはラクダ類抗体)であってもよい。

【００９３】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は二重特異性または多特異性抗体分子の形である。ある態様において、二特異性抗体分子は、ＬＡＧ－３に対する第一結合特異性およびＰＤ－１、ＴＩＭ－３、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１および／またはＣＥＡＣＡＭ－５)、ＰＤ－Ｌ１またはＰＤ－Ｌ２に対する第二結合特異性を有する。ある態様において、二特異性抗体分子は、ＬＡＧ－３およびＰＤ－１に結合する。他の態様において、二特異性抗体分子は、ＬＡＧ－３およびＴＩＭ－３に結合する。他の態様において、二特異性抗体分子は、ＬＡＧ－３およびＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１および／またはＣＥＡＣＡＭ－５)に結合する。他の態様において、二特異性抗体分子は、ＬＡＧ－３およびＣＥＡＣＡＭ－１に結合する。さらに他の態様において、二特異性抗体分子は、ＬＡＧ－３およびＣＥＡＣＡＭ－５に結合する。他の態様において、二特異性抗体分子は、ＬＡＧ－３およびＰＤ－Ｌ１に結合する。さらに他の態様において、二特異性抗体分子は、ＬＡＧ－３およびＰＤ－Ｌ２に結合する。前記分子のあらゆる組み合わせを、多特異性抗体分子、例えば、ＬＡＧ－３に対する第一結合特異性およびＰＤ－１、ＴＩＭ－３、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１またはＣＥＡＣＡＭ－５)、ＰＤ－Ｌ１またはＰＤ－Ｌ２の１以上に対する第二および第三の結合特異性を含む三重特異性抗体とし得る。

【００９４】

他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、ＰＤ－１、ＴＩＭ－３、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１またはＣＥＡＣＡＭ－５)、ＰＤ－Ｌ１またはＰＤ－Ｌ２の１以上を含む二重特異性分子と組み合わせて使用する。ある態様において、組み合わせにおいて使用する二特異性抗体分子は、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１および／またはＣＥＡＣＡＭ－５)およびＰＤ－１に結合する。他の態様において、組み合わせにおいて使用する二特異性抗体分子は、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１および／またはＣＥＡＣＡＭ－５)およびＴＩＭ－３に結合する。他の態様において、組み合わせにおいて使用する二特異性抗体分子は、ＰＤ－１およびＴＩＭ－３に結合する。

【００９５】

さらに他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＭ、ＩｇＡ１、ＩｇＡ２、ＩｇＤおよびＩｇＥの重鎖定常領域から選択される；特に、例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３およびＩｇＧ４の重鎖定常領域から選択される、より具体的には、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２またはＩｇＧ４(例えば、ヒトＩｇＧ１、ＩｇＧ２またはＩｇＧ４)の重鎖定常領域の、重鎖定常領域(Ｆｃ)を有する。ある態様において、重鎖定常領域は、ヒトＩｇＧ１またはヒトＩｇＧ４である。他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、例えば、カッパまたはラムダ、好ましくはカッパ(例えば、ヒトカッパ)の軽鎖定常領域から選択される、軽鎖定常領域を有する。ある態様において、定常領域は、例えば、抗ＬＡＧ－３抗体分子の特性を修飾するために、改変、例えば変異させる(例えば、Ｆｃ受容体結合、抗体グリコシル化、システイン残基数、エフェクター細胞機能または補体機能の１以上の増加または減少のため)。例えば、定常領域は２９６位(ＭからＹ)、２９８位(ＳからＴ)、３００位(ＴからＥ)、４７７位(ＨからＫ)および４７８位(ＮからＦ)で変異させて、Ｆｃ受容体結合を改変させる(例えば、変異の位置は、配列番号２１２または２１４の１３２位(ＭからＹ)、１３４位(ＳからＴ)、１３６位(ＴからＥ)、３１３位(ＨからＫ)および３１４位(ＮからＦ)；または配列番号２１５、２１６、２１７または２１８の１３５位(ＭからＹ)、１３７位(ＳからＴ)、１３９位(ＴからＥ)、３１６位(ＨからＫ)および３１７位(ＮからＦ)に対応する)。他の態様において、ＩｇＧ４、例えば、ヒトＩｇＧ４の重鎖定常領域は、例えば、表３に示すように、ＥＵ番号付けによる２２８位が変異されている(例えば、ＳからＰ)。ある態様において、

抗ＬＡＧ－３抗体分子、例えば、表３に示すように、ＥＵ番号付けによる２２８位が変異した(例えば、ＳからＰ)ヒトＩｇＧ４；および例えば、表３に示す、カッパ軽鎖定常領域を含む。さらにべつの態様において、ＩｇＧ１、例えば、ヒトＩｇＧ１の重鎖定常領域は、例えば、表３に示すように、ＥＵ番号付けによる２９７位(例えば、ＮからＡ)、ＥＵ番号付けによる２６５位(例えば、ＤからＡ)、ＥＵ番号付けによる３２９位(例えば、ＰからＡ)、ＥＵ番号付けによる２３４位(例えば、ＬからＡ)またはＥＵ番号付けによる２３５位(例えば、ＬからＡ)の１箇所以上で変異されている。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、例えば、表３に示すように、前記位置の１箇所以上が変異されたヒトＩｇＧ１；および例えば、表３に示す、カッパ軽鎖定常領域を含む。

【００９６】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は単離されているかまたは組み換えである。

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子ヒト化抗体分子である。

【００９７】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、Ｔ細胞エピトープ分析に基づき、１２００、１１５０、１１００、１０５０、１０００、９５０、９００、８５０または８００未満のリスクスコアを有する。

【００９８】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子はヒト化抗体分子であり、Ｔ細胞エピトープ分析に基づき８００～１２００、８５０～１１５０、９００～１１００、９５０～１０５０のリスクスコアまたはここに記載するリスクスコアを有する。

【００９９】

本発明はまた、ここに記載のような、抗ＬＡＧ－３抗体分子の重鎖および軽鎖可変領域、ＣＤＲ、高度可変ループおよび／またはフレームワーク領域をコードする１以上のヌクレオチド配列を含む、核酸分子に関する。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子をコードするヌクレオチド配列はコドン最適化されている。例えば、本発明は、表１に要約するような、例えば、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０、ｈｕＢＡＰ０５０(Ｓｅｒ)(例えば、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９－ＳｅｒまたはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０－Ｓｅｒ)、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｆ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｇ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｈ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－ＩまたはＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｊの１以上から選択される抗ＬＡＧ－３抗体分子の、それぞれ、重鎖および軽鎖可変領域をコードする第一および第二核酸またはそれと実質的に同一である配列に関する。例えば、核酸は、表１および２に示すヌクレオチド配列またはそれと実質的に同一である配列(例えば、それと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一である配列または表１および２に示す配列と３、６、１５、３０または４５ヌクレオチドを超えて異ならないもの)を含み得る。

【０１００】

他の態様において、核酸分子は、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｆ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌ

ｏｎｅ－Ｇ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｈ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－ＩまたはＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｊのアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび重鎖定常領域をコードするヌクレオチド配列；または表１に記載のとおりのまたは表１におけるヌクレオチド配列によりコードされるもの；または前記配列のいずれかと実質的に同一(例えば、少なくとも８０％、８５％、９０％、９２％、９５％、９７％、９８％、９９％またはそれより高く一致)である配列を含む。

【０１０１】

他の態様において、核酸は、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｆ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｇ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｈ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－ＩまたはＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｊのアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインおよび／または軽鎖定常領域をコードするヌクレオチド配列；または表１に記載のとおりのまたは表１におけるヌクレオチド配列によりコードされるもの；または前記配列のいずれかと実質的に同一(例えば、少なくとも８０％、８５％、９０％、９２％、９５％、９７％、９８％、９９％またはそれより高く一致)である配列を含む。

【０１０２】

抗ＬＡＧ－３重鎖および軽鎖可変ドメインおよび定常領域をコードする前記ヌクレオチド配列は、別々の核酸分子または同じ核酸分子に存在できる。ある態様において、核酸分子は、リーダー配列をコードするヌクレオチド配列、例えば、表４に示すリーダー配列またはそれと実質的に同一である配列を含む。

【０１０３】

ある態様において、核酸分子は、表１に示すアミノ酸配列またはそれと実質的に相同である配列(例えば、それと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一であるおよび／または１、２、３またはそれ以上の置換、挿入または欠失、例えば、保存置換を有する配列)を有する、重鎖可変領域からの少なくとも１、２または３ＣＤＲまたは高度可変ループをコードするヌクレオチド配列を含む。

【０１０４】

他の態様において、核酸分子は、表１に示すアミノ酸配列またはそれと実質的に相同である配列(例えば、それと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一であるおよび／または１、２、３またはそれ以上の置換、挿入または欠失、例えば、保存置換を有する配列)を有する軽鎖可変領域からの少なくとも１、２または３ＣＤＲまたは高度可変ループをコードするヌクレオチド配列を含む。

【０１０５】

さらに他の態様において、核酸分子は、表１に示すアミノ酸配列またはそれと実質的に相同である配列(例えば、それと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一であるおよび／または１、２、３またはそれ以上の置換、挿入または欠失、例えば、保存置換を有する配列)を有する重鎖および軽鎖可変領域からの少なくとも１、２、３、４、５または６ＣＤＲまたは高度可変ループをコードするヌクレオチド配列を含み得る。

【０１０６】

ある態様において、核酸分子は、重鎖フレームワーク領域３(ＶＨＦＷ３)に置換(例えば、８４位にＣｙｓからＳｅｒ置換)を含む(例えば、表１および２に示すような)、抗ＬＡＧ－３抗体分子をコードするヌクレオチド配列を含む。

【０１０７】

他の態様において、核酸分子は、表１および２に要約するような、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９、ＢＡ

Ｐ０５０－ｈｕｍ２０、ｈｕＢＡＰ０５０(Ｓｅｒ)(例えば、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９－ＳｅｒまたはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０－Ｓｅｒ)、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｆ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｇ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｈ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＩまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｊのいずれかの１以上の重鎖フレームワーク領域(例えば、ＶＨＦＷ１(タイプａ)、ＶＨＦＷ１(タイプｂ)、ＶＨＦＷ１(タイプｃ)、ＶＨＦＷ１(タイプｄ)、ＶＨＦＷ２(タイプａ)、ＶＨＦＷ２(タイプｂ)、ＶＨＦＷ２(タイプｃ)、ＶＨＦＷ２(タイプｄ)、ＶＨＦＷ３(タイプａ)、ＶＨＦＷ３(タイプａ’)、ＶＨＦＷ３(タイプｂ)、ＶＨＦＷ３(タイプｃ)またはＶＨＦＷ４またはこれらの任意の組み合わせ、例えば、ここに記載するようなフレームワーク組み合わせのいずれか)またはそれと実質的に同一である配列を含む。例えば、核酸分子は、表１および２に示すヌクレオチド配列またはそれと実質的に同一である配列(例えば、それと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一である配列または表１および２に示す配列と３、６、１５、３０または４５ヌクレオチドを超えて異ならないもの)を含み得る。

【０１０８】

他の態様において、核酸分子は、表１および２に要約するような、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０、ｈｕＢＡＰ０５０(Ｓｅｒ)(例えば、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９－ＳｅｒまたはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０－Ｓｅｒ)、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｆ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｇ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｈ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＩまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｊのいずれかの、１以上の軽鎖フレームワーク領域(例えば、ＶＬＦＷ１(タイプａ)、ＶＬＦＷ１(タイプｂ)、ＶＬＦＷ１(タイプｃ)、ＶＬＦＷ１(タイプｄ)、ＶＬＦＷ１(タイプｅ)、ＶＬＦＷ１(タイプｆ)、ＶＬＦＷ２(タイプａ)、ＶＬＦＷ２(タイプｂ)、ＶＬＦＷ２(タイプｃ)、ＶＬＦＷ２(タイプｄ)、ＶＬＦＷ３(タイプａ)、ＶＬＦＷ３(タイプｂ)、ＶＬＦＷ３(タイプｃ)、ＶＬＦＷ３(タイプｄ)、ＶＬＦＷ３(タイプｅ)、ＶＬＦＷ３(タイプｆ)、ＶＬＦＷ３(タイプｇ)またはＶＬＦＷ４またはこれらの任意の組み合わせ、例えば、ここに記載するようなフレームワーク組み合わせのいずれか)またはそれと実質的に同一である配列を含み得る。例えば、核酸分子は、表１および２に示すヌクレオチド配列またはそれと実質的に同一である配列(例えば、それと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一である配列または表１および２に示す配列と３、６、１５、３０または４５ヌクレオチドを超えて異ならないもの)を含み得る。

【０１０９】
他の態様において、核酸分子は、ここに記載する１以上の重鎖フレームワーク領域および１以上の軽鎖フレームワーク領域を含む。重鎖および軽鎖フレームワーク領域は同じベクターまたは異なるベクターに存在し得る。
【０１１０】
他の面において、本願は、ここに記載する核酸を含む宿主細胞およびベクターに関する。核酸は、単一ベクターまたは同じ宿主細胞もしくは異なる宿主細胞に存在する異なるベクターに存在し得る。宿主細胞は、真核細胞、例えば、哺乳動物細胞、昆虫細胞、酵母細胞または原核細胞、例えば、大腸菌であり得る。例えば、哺乳動物細胞は培養細胞または細胞株であり得る。代表的哺乳動物細胞は、リンパ性細胞株(例えば、ＮＳＯ)、チャイニーズハムスター卵巣細胞(ＣＨＯ)、ヒトＰｅｒ　Ｃ６細胞株(例えば、CrucellからのＰＥＲ　Ｃ６細胞)、ＣＯＳ細胞、卵母細胞およびトランスジェニック動物からの細胞、例えば、乳腺上皮細胞を含む。
【０１１１】
一つの面において、本発明は、ここに記載する抗体分子を提供する方法に関する。本方法は、ＬＡＧ－３抗原(例えば、ＬＡＧ－３エピトープの少なくとも一部を含む抗原)を提供し；ＬＡＧ－３ポリペプチドに特異的に結合する抗体分子を得て；抗体分子がＬＡＧ－３ポリペプチドに特異的に結合するかを評価するかまたはＬＡＧ－３の活性の調節、例えば阻害における抗体分子の効力を評価することを含む。本方法は、さらに、該抗体分子を対象、例えば、ヒトまたは非ヒト動物に投与することを含み得る。
【０１１２】
他の面において、本発明は、薬学的に許容される担体、添加物または安定化剤およびここに記載する抗ＬＡＧ３抗体分子の少なくとも１種を含む、組成物、例えば、医薬組成物を提供する。ある態様において、組成物、例えば、医薬組成物は、抗ＬＡＧ－３抗体分子およびここに記載する１種以上の薬剤、例えば、治療剤または他の抗体分子の組み合わせを含む。ある態様において、抗体分子は、標識または治療剤にコンジュゲートされる。
【０１１３】
ここに開示する抗体分子は、ＬＡＧ－３の１以上の活性を阻害、低下または中和できる。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ＣＤ４$^{+}$　Ｔリンパ球またはＣＤ８$^{+}$　Ｔリンパ球の抗原依存性刺激の増加、Ｔ細胞増殖の増加；活性化抗原、例えば、ＣＤ２５の発現増加；サイトカイン、例えば、インターフェロン－ガンマ(ＩＦＮ－γ)、インターロイキン－２(ＩＬ－２)、インターロイキン－４(ＩＬ－４)、ケモカイン(Ｃ－Ｃモチーフ)リガンド３(ＣＣＬ３)、ケモカイン(Ｃ－Ｃモチーフ)リガンド４(ＣＣＬ４)またはケモカイン(Ｃ－Ｃモチーフ)リガンド５(ＣＣＬ５)の発現の増加；T_{reg}細胞のサプレッサー活性の低下、Ｔ細胞恒常性の増加、腫瘍浸潤性リンパ球の増加または癌性細胞による免疫回避の減少の１以上を生じる。それゆえに、このような抗体分子は、単独でまたは組み合わせて、対象における免疫応答の増強が望まれる障害の処置および予防に使用できる。
【０１１４】
抗ＬＡＧ－３抗体分子の使用
したがって、他の面において、対象における免疫応答を調節する方法が提供される。本方法は、対象における免疫応答が調節されるように、ここに開示する抗体分子(例えば、治療有効量の抗ＬＡＧ－３抗体分子)を、単独でまたは１種以上の薬剤または方法と組み合わせて投与することを含む。ある態様において、抗体分子は、対象における免疫応答を回復、増強、刺激または増加させる。
【０１１５】
対象は、哺乳動物、例えば、霊長類、好ましくは高等霊長類、例えば、ヒト(例えば、ここに記載する障害を有するまたは有するリスクのある患者)であり得る。ある態様において、対象は、免疫応答増強の必要性がある。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、対象における抗原特異的Ｔ細胞応答における抗原特異的Ｔ細胞応答、例えば、インタ

ーロイキン－２(ＩＬ－２)またはインターフェロン－ガンマ(ＩＦＮ－γ)産生を回復、増強または刺激する。ある態様において、免疫応答は抗腫瘍応答である。ある態様において、対象は、ここに記載する障害、例えば、ここに記載する癌または感染性障害を有するか、有するリスクがある。ある態様において、対象は、免疫無防備状態であるか、そうなるリスクがある。例えば、対象は、化学療法的処置および／または放射線療法を受けているか、または過去に受けた。これとは別にまたはこれと組み合わせて、対象は、感染の結果、免疫無防備状態であるか、そうなるリスクがある。

【０１１６】

ある面において、対象における癌または腫瘍を処置する(例えば、軽減、阻止または進行遅延の１以上)方法を提供する。方法は、対象に、ここに記載する抗ＬＡＧ－３抗体分子、例えば、抗ＬＡＧ－３抗体分子の治療有効量を、単独で、例えば、単剤療法としてまたは例えば、１以上の薬剤または方法と組み合わせて投与することを含む。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、例えば、ここに記載のような、共阻害分子のモジュレーター(例えば、共阻害分子のアゴニスト)または阻害性分子のモジュレーター(例えば、免疫チェックポイント阻害剤の阻害剤)と組み合わせて投与する。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、免疫チェックポイントモジュレーターの阻害剤またはアクティベーター(例えば、ＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)、ＰＤ－Ｌ１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子)、ＴＩＭ－３モジュレーター(例えば、ＴＩＭ－３アクティベーターまたは阻害剤、例えば、抗ＴＩＭ－３抗体分子)またはＣＴＬＡ－４阻害剤(例えば、抗ＣＴＬＡ４抗体)と組み合わせて投与する。

【０１１７】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子、単独でまたは組み合わせて処置される癌は、固形腫瘍、造血器癌(例えば、白血病、リンパ腫、骨髄腫)およびその転移病変を含む。ある態様において、癌は固形腫瘍である。固形腫瘍の例は、肺、乳房、リンパ系、消化器または結腸直腸、生殖器および尿生殖器管(例えば、腎臓、尿路上皮、膀胱細胞)、咽頭、ＣＮＳ(例えば、脳、神経またはグリア細胞)、皮膚(例えば、黒色腫)、頭頸部(例えば、頭頸部扁平上皮細胞癌(ＨＮＣＣ))および膵臓を冒すような、多様な臓器系の悪性腫瘍を含む。例えば、黒色腫、結腸癌、胃癌、直腸癌、腎細胞癌、乳癌(例えば、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体またはＨｅｒ２／ｎｅｕの１、２または全てを発現しない乳癌、例えば、三種陰性乳癌)、肝臓癌、肺癌(例えば、非小細胞性肺癌(ＮＳＣＬＣ)(例えば、扁平上皮および／または非扁平上皮組織学を有するＮＳＣＬＣ)または小細胞肺癌)、前立腺癌、頭頸部癌(例えば、ＨＰＶ＋扁平上皮細胞癌)、小腸癌および食道癌を含む。造血器癌の例は、白血病(例えば、骨髄性白血病、リンパ性白血病または慢性リンパ性白血病(ＣＬＬ))、リンパ腫(例えば、ホジキンリンパ腫(ＨＬ)、非ホジキンリンパ腫(ＮＨＬ)、汎発性大Ｂ細胞リンパ腫(ＤＬＢＣＬ)、Ｔ細胞リンパ腫またはマントル細胞リンパ腫(ＭＣＬ))および骨髄腫、例えば、多発性骨髄腫を含むが、これらに限定されない。癌は、早期、中期、後期または転移癌であり得る。

【０１１８】

ある態様において、癌は、結腸直腸癌(例えば、ＣＲＣ)、黒色腫、例えば、進行期黒色腫(例えば、ステージII～IV黒色腫)またはＨＬＡ－Ａ２陽性黒色腫；膵臓癌、例えば、進行型膵臓癌；乳癌、例えば、転移乳癌または三種陰性乳癌；頭頸部癌(例えば、ＨＮＳＣＣ)；食道癌；腎細胞癌(ＲＣＣ)、例えば、明腎細胞癌(ｃｃＲＣＣ)または転移腎細胞癌(ＭＲＣＣ)；肺癌(例えば、ＮＳＣＬＣ)；子宮頸部癌；膀胱癌；または血液悪性腫瘍、例えば、白血病(例えば、リンパ性白血病)またはリンパ腫(例えば、ホジキンリンパ腫(ＨＬ)、非ホジキンリンパ腫(ＮＨＬ)、汎発性大Ｂ細胞リンパ腫(ＤＬＢＣＬ)、マントル細胞リンパ腫(ＭＣＬ)またはＣＬＬ、例えば、再発または難治性慢性リンパ性白血病)から選択される。

【０１１９】

ある態様において、癌は、他の治療に応答しない進行型または切除不能黒色腫である。他の態様において、癌は、ＢＲＡＦ変異(例えば、ＢＲＡＦ　Ｖ６００変異)を有する黒色

腫である。さらに他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、単独(例えば、単剤療法として)または１以上の第二剤(例えば、ＢＲＡＦ阻害剤)と組み合わせる。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、黒色腫を処置するために、ＢＲＡＦ阻害剤(例えば、ベムラフェニブまたはダブラフェニブ)と併用してまたは併用せずに、免疫チェックポイントモジュレーターの阻害剤(例えば、ＰＤ－１阻害剤、ＰＤ－Ｌ１阻害剤、ＴＩＭ－３阻害剤、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ１および／またはＣＥＡＣＡＭ５)阻害剤またはＣＴＬＡ４阻害剤(例えば、抗ＣＬＡ４抗体、例えば、イピリムマブ))と組み合わせて(例えば、処置前にまたは後にまたは同時に)投与する。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、ここに記載するような黒色腫を処置するために、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１阻害剤、例えば、抗ＰＤ－１または抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子と組み合わせて投与する。

【０１２０】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、頭頸部癌(例えば、ＨＮＳＣＣ)を処置するために、単独で、例えば、単剤療法としてまたは免疫チェックポイントモジュレーターの阻害剤(例えば、ＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)、ＰＤ－Ｌ１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子)、ＴＩＭ－３阻害剤(例えば、抗ＴＩＭ－３抗体分子)、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ１および／またはＣＥＡＣＡＭ５)阻害剤(例えば、抗ＣＥＡＣＡＭ抗体分子)またはＣＴＬＡ－４阻害剤(例えば、抗ＣＴＬＡ４抗体)と組み合わせて投与する。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、ここに記載するような頭頸部癌を処置するために、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１阻害剤、例えば、抗ＰＤ－１または抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子と組み合わせて投与する。

【０１２１】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、肺癌(例えば、ＮＳＣＬＣ)の処置のために、単独で、例えば、単剤療法としてまたは免疫チェックポイントモジュレーターの阻害剤またはアクティベーター(例えば、ＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)、ＰＤ－Ｌ１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子)、ＴＩＭ－３モジュレーター(例えば、ＴＩＭ－３アクティベーターまたは阻害剤、例えば、抗ＴＩＭ－３抗体分子)、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ１および／またはＣＥＡＣＡＭ５)阻害剤(例えば、抗ＣＥＡＣＡＭ抗体分子)またはＣＴＬＡ－４阻害剤(例えば、抗ＣＴＬＡ４抗体)と組み合わせて投与する。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、ここに記載するような肺癌(例えば、ＮＳＣＬＣ)を処置するために、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１阻害剤、例えば、抗ＰＤ－１または抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子と組み合わせて投与する。

【０１２２】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、胃癌を処置するために、単独で、例えば、単剤療法としてまたは免疫チェックポイントモジュレーターの阻害剤(例えば、ＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)、ＰＤ－Ｌ１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子)、ＴＩＭ－３阻害剤(例えば、抗ＴＩＭ－３抗体分子)、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ１および／またはＣＥＡＣＡＭ５)阻害剤(例えば、抗ＣＥＡＣＡＭ抗体分子)またはＣＴＬＡ－４阻害剤(例えば、抗ＣＴＬＡ４抗体)と組み合わせて投与する。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、ここに記載するような胃癌を処置するために、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１阻害剤、例えば、抗ＰＤ－１または抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子と組み合わせて投与する。

【０１２３】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、リンパ腫(例えば、ホジキンリンパ腫(ＨＬ)、非ホジキンリンパ腫(ＮＨＬ)、汎発性大Ｂ細胞リンパ腫(ＤＬＢＣＬ)、マントル細胞リンパ腫(ＭＣＬ)またはＣＬＬ、例えば、再発または難治性慢性リンパ性白血病)を処置するために、単独で、例えば、単剤療法としてまたは免疫チェックポイントモジュレーターの阻害剤(例えば、ＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)、ＰＤ－Ｌ１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子)、ＴＩＭ－３阻害剤(例えば、抗ＴＩＭ－３抗体分子)、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ１および／またはＣＥＡＣＡＭ５)阻害剤(例えば、抗ＣＥＡＣＡＭ抗体分子)またはＣＴＬＡ－４阻害剤(例えば、抗ＣＴＬＡ４抗体)と組

み合わせて投与する。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、ここに記載するようなリンパ腫を処置するために、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１阻害剤、例えば、抗ＰＤ－１または抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子と組み合わせて投与する。

【０１２４】

ある態様において、癌微小環境は、ＰＤ－Ｌ１発現レベル上昇を有する。これとは別にまたはこれと組み合わせて、癌微小環境は、ＩＦＮγおよび／またはＣＤ８発現増加を有し得る。

【０１２５】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、高ＰＤ－Ｌ１レベルまたは発現または腫瘍浸潤性リンパ球(ＴＩＬ)＋である(例えば、ＴＩＬ数増加を有する)または両者を有する腫瘍を有するまたは有するとして同定された対象を処置するために、単独でまたはＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)またはＰＤ－Ｌ１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子)と組み合わせて投与する。ある態様において、対象は、高ＰＤ－Ｌ１レベルまたは発現およびＴＩＬ＋である腫瘍を有するまたは有するとして同定される。ある態様において、ここに記載する方法は、さらに高ＰＤ－Ｌ１レベルまたは発現を有するまたはＴＩＬ＋であるまたは両者の１以上を有する腫瘍を有することに基づき、対象を同定することを含む。ある態様において、ここに記載する方法は、さらに高ＰＤ－Ｌ１レベルを有するまたは発現およびＴＩＬ＋である腫瘍を有することに基づき、対象を同定することを含む。ある態様において、ＴＩＬ＋である腫瘍は、ＣＤ８およびＩＦＮγ陽性である。ある態様において、対象は、ＰＤ－Ｌ１、ＣＤ８および／またはＩＦＮ－γの１以上が陽性である細胞の高いパーセンテージを有するまたは有するとして同定される。ある態様において、対象はＰＤ－Ｌ１、ＣＤ８およびＩＦＮ－γの全てが陽性である細胞の高いパーセンテージを有するまたは有するとして同定される。

【０１２６】

ある態様において、ここに記載する方法は、さらに、ＰＤ－Ｌ１、ＣＤ８および／またはＩＦＮ－γの１以上が陽性である細胞の高いパーセンテージに基づき対象を特定することを含む。ある態様において、ここに記載する方法は、さらに、ＰＤ－Ｌ１、ＣＤ８および／またはＩＦＮ－γの全てが陽性である細胞の高いパーセンテージに基づき対象を特定することを含む。ある態様において、対象は、ＰＤ－Ｌ１、ＣＤ８および／またはＩＦＮ－γの１、２またはそれ以上および肺癌、例えば、扁平上皮細胞肺癌または肺腺癌、頭頸部癌、扁平上皮細胞子宮頸癌、胃癌、食道癌、甲状腺癌、黒色腫および／または鼻咽頭癌(ＮＰＣ)の１以上を有するまたは有するとして特定される。ある態様において、ここに記載する方法は、さらに、ＰＤ－Ｌ１、ＣＤ８および／またはＩＦＮ－γの１、２またはそれ以上および肺癌、例えば、扁平上皮細胞肺癌または肺腺癌、頭頸部癌、扁平上皮細胞子宮頸癌、胃癌、甲状腺癌、黒色腫および／または鼻咽頭癌の１以上を有することに基づき対象を特定することを記載する。

【０１２７】

ここに記載する方法および組成物は、前記癌と関連する転移病変の処置に有用である。

【０１２８】

さらなる面において、本発明は、対象にここに記載する抗ＬＡＧ－３抗体分子の治療有効量を、単独でまたは１種以上の薬剤または方法と組み合わせて投与することを含む、対象における感染性疾患の処置方法を提供する。本発明の抗体は、本方法に用いるのが好ましいが、他の抗ＬＡＧ－３抗体またはその抗原結合フラグメントを、代わりに(またはここに記載する抗ＬＡＧ－３抗体分子と組み合わせて)使用できる。

【０１２９】

ある態様において、感染性疾患は肝炎(例えば、Ｂ型肝炎感染)である。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、Ｂ型肝炎抗原またはワクチンと組み合わせておよび所望によりアルミニウム含有アジュバントと組み合わせて投与する。

【０１３０】

他の態様において、感染性疾患はインフルエンザである。ある態様において、抗ＬＡＧ

－３抗体分子を、インフルエンザ抗原またはワクチンと組み合わせて投与する。

【０１３１】

なおさらに、本発明は対象における抗原に対する免疫応答を増強する方法であって、対象に、対象における抗原に対する免疫応答が増強されるように、(ｉ)抗原；および(ii)抗ＬＡＧ－３抗体分子を投与することを含む方法を提供する。抗原は、例えば、腫瘍抗原、ウイルス抗原、細菌抗原または病原体からの抗原であり得る。

【０１３２】

抗ＬＡＧ－３抗体分子は、単独でまたは組み合わせて、対象に全身的に(例えば、経口、非経腸、皮下、静脈内、直腸、筋肉内、腹腔内、鼻腔内、経皮または吸入または腔内設置)、局所的または鼻、喉および気管支のような粘膜への適用により投与できる。

【０１３３】

抗ＬＡＧ－３抗体分子の投与量および治療レジメンは、当業者により決定され得る。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、約１～３０mg／kg、例えば、約５～２５mg／kg、約１０～２０mg／kg、約１～１０mg／kgまたは約１mg／kg、３mg／kgまたは１０mg／kgの用量の注射(例えば、皮下または静脈内)により投与する。投薬スケジュールは、例えば、週に１回から２週間、３週間または４週間に１回で変わり得る。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、約１０～２０mg／kgの用量で隔週投与する。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、約３～８００mg、例えば、約3mg、２０mg、８０mg、２４０mgまたは８００mgの用量で投与(例えば、静脈内)する。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独で、約２０～８００mg、例えば、約3mg、２０mg、８０mg、２４０mgまたは８００mgの用量で投与する。他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、第二剤または治療モダリティー、例えば、ここに記載する第二剤または治療モダリティーと組み合わせるとき、約３～２４０mg、例えば、約3mg、２０mg、８０mgまたは２４０mgの用量で投与する。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、例えば、９６週間までの各８週間サイクルの間、２週間毎(例えば、１週目、３週目、５週目、７週目の間)に投与する。

【０１３４】

ここに記載する抗体分子は、ここに記載する方法における使用に好適であるが、他の抗ＬＡＧ－３抗体を、本発明の抗ＬＡＧ－３抗体分子の代わりにまたは組み合わせて使用できる。

【０１３５】

組み合わせ治療

ここに記載する方法および組成物を、他の薬剤または治療法と組み合わせて使用できる。ある態様において、ここに記載する方法は、ここに記載する抗ＬＡＧ－３抗体分子を、障害の処置または予防に有効な量で、薬剤または治療法またはモダリティと組み合わせて投与することを含む。抗ＬＡＧ－３抗体分子と薬剤または治療法もしくはモダリティを、同時にまたは任意の順番で逐次的に投与できる。抗ＬＡＧ－３抗体分子および他の治療剤、方法またはモダリティ(例えば、ここに記載の)のあらゆる組み合わせおよび順番を使用できる。抗体分子および／または他の治療剤、方法またはモダリティを、活動性障害の期間または寛解または低活動性疾患の期間に投与できる。抗体分子を、他の処置の前に、処置と同時に、処置後にまたは障害の寛解中に投与できる。

【０１３６】

ある態様において、ここに記載する方法および組成物を、他の抗体分子、化学療法剤、他の抗癌治療剤(例えば、標的抗癌治療剤、遺伝子治療、ウイルス治療、ＲＮＡ治療、骨髄移植、ナノ治療または腫瘍溶解剤)、細胞毒性剤、免疫ベースの治療(例えば、サイトカインまたは細胞ベースの免疫療法)、外科手技(例えば、乳腺腫瘍摘出術または乳房切除術)および／または放射線法または前記のいずれかの組み合わせの１以上と組み合わせて投与する。さらなる治療はアジュバントまたはネオアジュバント治療の形であり得る。ある態様において、さらなる治療は酵素阻害剤(例えば、小分子酵素阻害剤)または転移阻害剤である。

【０１３７】

併用投与できる代表的細胞毒性剤の例は微小管阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、代謝拮抗剤、有糸分裂阻害剤、アルキル化剤、アントラサイクリン、ビンカアルカロイド、挿入剤、シグナル伝達経路を妨害できる薬剤、アポトーシスを促進する薬剤、プロテオソーム阻害剤および照射(例えば、局所または全身照射(例えば、ガンマ照射)を含む。他の態様において、さらなる治療は手術または照射またはこれらの組み合わせである。他の態様において、さらなる治療は、ＰＩ３Ｋ／ＡＫＴ／ｍＴＯＲ経路の１以上を標的とする治療、ＨＳＰ９０阻害剤またはチューブリン阻害剤である。組み合わせて投与できる代表的な他の抗体分子は、数ある中で、チェックポイント阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１、抗ＰＤ－Ｌ１)；免疫細胞を刺激する抗体(例えば、アゴニストＧＩＴＲまたはＣＤ１３７抗体)；抗癌抗体(例えば、リツキシマブ(リツキサン(登録商標)またはMabThera(登録商標))、トラスツズマブ(ハーセプチン(登録商標))、セツキシマブ(アービタックス(登録商標))を含むが、これらに限定されない。

【０１３８】

前記組み合わせとは別にまたはそれと組み合わせて、ここに記載する方法および組成物を、免疫調節剤(例えば、共刺激分子のアクティベーターまたは免疫阻害性分子の阻害剤、例えば、免疫チェックポイント分子)；ワクチン、例えば、治療的癌ワクチン；または細胞性免疫療法の他の形態の１以上と組み合わせて投与できる。

【０１３９】

抗ＬＡＧ－３抗体分子の代表的非限定的組み合わせおよび使用は、次のものを含む。

【０１４０】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、共阻害分子のモジュレーター(例えば、共阻害分子のアゴニスト)または阻害性分子のモジュレーター(例えば、免疫チェックポイント阻害剤の阻害剤)と組み合わせて投与する。

【０１４１】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、共阻害分子のモジュレーター、例えば、アゴニストと組み合わせて投与する。ある態様において、共阻害分子のアゴニストは、ＯＸ４０、ＣＤ２、ＣＤ２７、ＣＤＳ、ＩＣＡＭ－１、ＬＦＡ－１(ＣＤ１１ａ／ＣＤ１８)、ＩＣＯＳ(ＣＤ２７８)、４－１ＢＢ(ＣＤ１３７)、ＧＩＴＲ、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＢＡＦＦＲ、ＨＶＥＭ、ＣＤ７、ＬＩＧＨＴ、ＮＫＧ２Ｃ、ＳＬＡＭＦ７、ＮＫｐ８０、ＣＤ１６０、Ｂ７－Ｈ３またはＣＤ８３リガンドのアゴニスト(例えば、アゴニスト抗体または可溶性融合体)から選択される。

【０１４２】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、ＣＴＬＡ－４、ＴＩＭ－３、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１および／またはＣＥＡＣＡＭ－５)および／またはＴＧＦＲベータから選択される阻害性(または免疫チェックポイント)分子の阻害剤と組み合わせて投与する。阻害性分子の阻害は、ＤＮＡ、ＲＮＡまたはタンパク質レベルでの阻害により実施され得る。ある態様において、阻害性核酸(例えば、ｄｓＲＮＡ、ｓｉＲＮＡまたはｓｈＲＮＡ)を、阻害性分子発現の阻害に使用できる。他の態様において、阻害性シグナルの阻害剤は、阻害性分子と結合するポリペプチド、例えば、可溶性リガンドまたは抗体または抗体フラグメントである。ある態様において、阻害剤は、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２またはＣＴＬＡ－４に結合する可溶性リガンド(例えば、ＣＴＬＡ－４－Ｉｇ)または抗体または抗体フラグメントである。

【０１４３】

例えば、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２またはＣＴＬＡ－４の阻害剤、例えば、それと結合する抗体または抗体フラグメントと組み合わせて投与して、癌(例えば、結腸直腸癌(例えば、ＣＲＣ)；黒色腫、例えば、進行期黒色腫(例えば、ステージII～IV黒色腫)またはＨＬＡ－Ａ２陽性黒色腫；膵臓癌、例えば、進行型膵臓癌；乳癌、例えば、転移乳癌または三種陰性乳癌；頭頸部癌(例えば、ＨＮＳＣＣ)；食道癌；腎細胞癌(ＲＣＣ)、例えば、明腎細胞癌(ｃｃＲＣＣ)または転移腎細胞癌(ＭＲＣＣ)

；肺癌(例えば、ＮＳＣＬＣ)；子宮頸部癌；膀胱癌；または血液悪性腫瘍、例えば、白血病(例えば、リンパ性白血病)またはリンパ腫(例えば、ホジキンリンパ腫(ＨＬ)、非ホジキンリンパ腫(ＮＨＬ)、汎発性大Ｂ細胞リンパ腫(ＤＬＢＣＬ)、マントル細胞リンパ腫(ＭＣＬ)またはＣＬＬ、例えば、再発または難治性慢性リンパ性白血病から選択される癌)を処置できる。

【０１４４】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３－１抗体分子を、ＢＲＡＦ阻害剤(例えば、ベムラフェニブまたはダブラフェニブ)を併用してまたは併用せずに、抗ＣＴＬＡ４抗体(例えば、イピリムマブ)での処置と組み合わせて(例えば、前に、一緒にまたは後に)投与する。

【０１４５】

他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、抗ＰＤ－１抗体(例えば、ニボルマブまたはペンブロリズマブ)またはその抗原結合フラグメントと組み合わせて投与する。他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、抗ＴＩＭ－３抗体またはその抗原結合フラグメントと組み合わせて投与する。さらにべつの態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、抗ＰＤ－Ｌ１抗体またはその抗原結合フラグメントと組み合わせて投与する。さらに他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、抗ＰＤ－１抗体および抗ＴＩＭ－３抗体(またはその抗原結合フラグメント)と組み合わせて投与する。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、抗ＰＤ－１抗体および抗ＰＤ－Ｌ１抗体(またはその抗原結合フラグメント)と組み合わせて投与する。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、抗ＴＩＭ－３抗体および抗ＰＤ－Ｌ１抗体(またはその抗原結合フラグメント)と組み合わせて投与する。

【０１４６】

他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、ＣＥＡＣＡＭ阻害剤(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１および／またはＣＥＡＣＡＭ－５阻害剤)、例えば、抗ＣＥＡＣＡＭ抗体分子と組み合わせて投与する。他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、ＣＥＡＣＡＭ－１阻害剤、例えば、抗ＣＥＡＣＡＭ－１抗体分子と組み合わせて投与する。他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、ＣＥＡＣＡＭ－５阻害剤、例えば、抗ＣＥＡＣＡＭ－５抗体分子と組み合わせて投与する。

【０１４７】

さらに他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、抗ＣＥＡＣＡＭ(例えば、抗ＣＥＡＣＡＭ－１および／または抗ＣＥＡＣＡＭ－５)抗体分子および抗ＰＤ－１抗体分子と組み合わせて投与する。さらに他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、抗ＣＥＡＣＡＭ(例えば、抗ＣＥＡＣＡＭ－１および／または抗ＣＥＡＣＡＭ－５)抗体分子および抗ＴＩＭ－３抗体分子と組み合わせて投与する。さらに他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、抗ＣＥＡＣＡＭ(例えば、抗ＣＥＡＣＡＭ－１および／または抗ＣＥＡＣＡＭ－５)抗体分子および抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子と組み合わせて投与する。ここに記載する抗体の組み合わせは、別々に、例えば、個別の抗体またはその抗原結合フラグメントとしてまたは、それらを結合させて、例えば、二特異性または三特異性抗体分子として投与し得る。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子および抗ＴＩＭ－３抗体、抗ＣＥＡＣＡＭ(例えば、抗ＣＥＡＣＡＭ－１および／または抗ＣＥＡＣＡＭ－５)抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体または抗ＰＤ－１抗体またはその抗原結合フラグメントの一つを含む二特異性抗体を投与する。ある態様において、ここに記載する抗体の組み合わせを、癌、例えば、ここに記載するような癌(例えば、固形腫瘍または血液悪性腫瘍)の処置に使用する。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、固形腫瘍を処置するために、抗ＰＤ－１または抗ＰＤ－Ｌ１抗体と組み合わせて投与する。

【０１４８】

他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、サイトカインと組み合わせて投与する。サイトカインを、抗ＬＡＧ－３抗体分子への融合体分子としてまたは別の組成物として投与できる。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体を、１、２、３またはそれ以上のサイトカインと組み合わせて、例えば、融合体分子としてまたは別の組成物として投与する。ある態様において、サイトカインは、インターロイキン(ＩＬ)－１、ＩＬ－２、ＩＬ－１２

、ＩＬ－１２、ＩＬ－１５またはＩＬ－２１の１、２、３またはそれ以上から選択されるＩＬである。ある態様において、二特異性抗体分子は第一標的への(例えば、ＬＡＧ－３への)第一結合特異性、第二標的への(例えば、ＰＤ－１、ＴＩＭ－３またはＰＤ－Ｌ１への)第二結合特異性を有し、所望によりインターロイキン(例えば、ＩＬ－１２)ドメイン、例えば、完全長ＩＬ－１２またはその一部に結合している。ある態様において、ここに記載する抗ＬＡＧ－３抗体分子とサイトカインの組み合わせを、癌、例えば、ここに記載するような癌(例えば、固形腫瘍)の処置に使用する。

【０１４９】

他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、ワクチン、例えば、治療的癌ワクチンまたは細胞性免疫療法の他の形態と組み合わせて投与する。ある態様において、ワクチンはペプチドベース、ＤＮＡベース、ＲＮＡベースまたは抗原ベースまたはこれらの組み合わせであり得る。ある態様において、ワクチンは、１以上のペプチド、核酸(例えば、ＤＮＡまたはＲＮＡ)、抗原またはこれらの組み合わせを含む。ある態様において、癌ワクチンは、アジュバント(例えば、リン酸アルミニウムまたは水酸化アルミニウム)を含む。ある態様において、ここに記載する方法を、組織の外科的摘出、化学療法または他の抗癌治療の１以上と組み合わせて投与し、主要なまたは唯一の標的は転移病巣、例えば、骨髄またはリンパ節への転移である。

【０１５０】

ある態様において、癌は、黒色腫、例えば、進行期黒色腫(例えば、ステージII～IV黒色腫)またはＨＬＡ－Ａ２陽性黒色腫である。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、腫瘍抗原性ペプチド、例えば、１以上のＨＬＡ－Ａ２ペプチドと組み合わせて、所望によりアジュバント、例えば、Montanide™と組み合わせて投与する。抗ＬＡＧ－３抗体分子と組み合わせて投与できる代表的腫瘍ペプチドは、チロシナーゼ.Ａ２、ＭＡＧＥ－Ｃ２.Ａ２、ＮＹ－ＥＳＯ－１ｂ.Ａ２、ＭＡＧＥ－４.Ａ２、ＭＡＧＥ－３.Ａ２、ＭＡＧＥ－１.Ａ２、ＮＡ１７.Ａ２(ＧｎＴＶ)およびＭＡＧＥ－１０.Ａ２を含む。

【０１５１】

他の態様において、癌は膵臓癌、例えば、進行型膵臓癌である。ある態様において、抗体分子を、化学療法剤、例えば、ゲムシタビンと組み合わせて投与できる。

【０１５２】

他の態様において、癌は乳癌、例えば、転移乳癌または三種陰性乳癌である。ある態様において、抗体分子を、化学療法剤、例えば、パクリタキセルと組み合わせて投与できる。

【０１５３】

他の態様において、癌は、腎細胞癌、例えば、進行明細胞癌(例えば、ステージIV)または転移腎細胞癌(ＭＲＣＣ)である。

他の態様において、癌は頭頸部癌、例えば、ＨＰＶ＋扁平上皮細胞癌である。

【０１５４】

他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、抗原と組み合わせて投与する。例えば、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、Ｂ型肝炎抗原(例えば、Ｅｎｇｅｒｉｘ　Ｂ)と組み合わせて投与する。他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、インフルエンザ抗原と組み合わせて投与する。

【０１５５】

抗ＬＡＧ－３抗体分子を、非コンジュゲート形態で単独で使用しても、物質、例えば、細胞毒性剤または部分(例えば、治療的薬物；放射線放射化合物；植物、真菌または細菌起源の分子；または生物学的タンパク質(例えば、タンパク質毒素)または粒子(例えば、例えば、ウイルス外被タンパク質を経る組み換えウイルス粒子)に結合させてもよい。例えば、抗体をα－、β－またはγ－エミッターまたはβ－およびγ－エミッターのような放射性同位体とカップリングできる。

【０１５６】

さらなる組み合わせ治療

ここに記載する方法および組成物(例えば、ＬＡＧ－３抗体およびその使用法)を、他の薬剤または治療法、例えば、表７に挙げる１以上の薬剤から選択される第二治療剤と組み合わせて使用できる。ある態様において、ここに記載する方法は、対象にここに記載する抗ＬＡＧ－３抗体分子(所望によりＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＴＩＭ－３、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１および／またはＣＥＡＣＡＭ－５の１以上の阻害剤と組み合わせて)またはＣＴＬＡ－４))を投与することを含み、さらに、障害、例えば、ここに記載する障害、例えば、癌の処置または予防に有効な量で、表７に挙げる薬剤の１以上から選択される第二治療剤を投与することを含む。組み合わせて投与するとき、抗ＬＡＧ－３抗体分子、さらなる薬剤(例えば、第二または第三薬剤)または全てを、個々に、例えば、単剤療法として使用する各薬剤の量または投与より高い、低いまたは同じ量または用量で投与できる。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体、さらなる薬剤(例えば、第二または第三薬剤)または全ての投与する量または用量は、個々に、例えば、単剤療法として使用する各薬剤の量または用量より低い(例えば、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％または少なくとも５０％)。他の態様において、所望の効果(例えば、癌の処置)を生じる抗ＬＡＧ－３抗体、さらなる薬剤(例えば、第二または第三薬剤)または全ての量または用量は低い(例えば、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％または少なくとも５０％低い)。

【０１５７】

他の態様において、第二治療剤は、表７に挙げる薬剤の１以上から選択される。ある態様において、癌は肺癌(例えば、非小細胞性肺癌(ＮＳＣＬＣ)(例えば、扁平上皮および／または非扁平上皮組織学を伴うＮＳＣＬＣまたはＮＳＣＬＣ腺癌)から選択されるかまたは表７に挙げた刊行物に開示されている。ある態様において、第二治療剤は、例えば、ここにおよび表７に記載のように、１)タンパク質キナーゼＣ(ＰＫＣ)阻害剤；２)ヒートショックタンパク質９０(ＨＳＰ９０)阻害剤；３)ホスホイノシチド３－キナーゼ(ＰＩ３Ｋ)および／またはラパマイシンの標的(ｍＴＯＲ)の阻害剤；４)シトクロムＰ４５０阻害剤(例えば、ＣＹＰ１７阻害剤または１７アルファ－ヒドロキシラーゼ／Ｃ１７－２０リアーゼ阻害剤)；５)鉄キレート剤；６)アロマターゼ阻害剤；７)ｐ５３阻害剤、例えば、ｐ５３／Ｍｄｍ２相互作用の阻害剤；８)アポトーシスインデューサー；９)血管形成阻害剤；１０)アルドステロンシンターゼ阻害剤；１１)スムーズンド(ＳＭＯ)受容体阻害剤；１２)プロラクチン受容体(ＰＲＬＲ)阻害剤；１３)Ｗｎｔシグナル伝達阻害剤；１４)ＣＤＫ４／６阻害剤；１５)線維芽細胞増殖因子受容体２(ＦＧＦＲ２)／線維芽細胞増殖因子受容体４(ＦＧＦＲ４)阻害剤；１６)マクロファージコロニー刺激因子(Ｍ－ＣＳＦ)阻害剤；１７)ｃ－ＫＩＴ、ヒスタミン遊離、Ｆｌｔ３(例えば、ＦＬＫ２／ＳＴＫ１)またはＰＫＣの１以上の阻害剤；１８)ＶＥＧＦＲ－２(例えば、ＦＬＫ－１／ＫＤＲ)、ＰＤＧＦＲベータ、ｃ－ＫＩＴまたはＲａｆキナーゼＣの１以上の阻害剤；１９)ソマトスタチンアゴニストおよび／または成長ホルモン遊離阻害剤；２０)未分化リンパ腫キナーゼ(ＡＬＫ)阻害剤；２１)インシュリン様増殖因子１受容体(ＩＧＦ－１Ｒ)阻害剤；２２)Ｐ－糖タンパク質１阻害剤；２３)血管内皮細胞増殖因子受容体(ＶＥＧＦＲ)阻害剤；２４)ＢＣＲ－ＡＢＬキナーゼ阻害剤；２５)ＦＧＦＲ阻害剤；２６)ＣＹＰ１１Ｂ２の阻害剤；２７)ＨＤＭ２阻害剤、例えば、ＨＤＭ２－ｐ５３相互作用の阻害剤；２８)チロシンキナーゼ阻害剤；２９)ｃ－ＭＥＴ阻害剤；３０)ＪＡＫ阻害剤；３１)ＤＡＣ阻害剤；３２)１１β－ヒドロキシラーゼ阻害剤；３３)ＩＡＰ阻害剤；３４)ＰＩＭキナーゼ阻害剤；３５)Porcupine阻害剤；３６)ＢＲＡＦ、例えば、ＢＲＡＦ　Ｖ６００Ｅまたは野生型ＢＲＡＦ阻害剤；３７)ＨＥＲ３阻害剤；３８)ＭＥＫ阻害剤；または３９)脂質キナーゼ阻害剤の１以上から選択される。

【０１５８】

ある態様において、第二治療剤は化合物Ａ８、化合物Ａ１７、化合物Ａ２３、化合物Ａ２４、化合物Ａ２７、化合物Ａ２９、化合物Ａ３３および化合物Ａ１３の１以上から選択される。

【０１５９】

他の態様において、第二治療剤は化合物Ａ５、化合物Ａ８、化合物Ａ１７、化合物Ａ２３、化合物Ａ２４、化合物Ａ２９および化合物Ａ４０の１以上から選択される。

【０１６０】

他の態様において、第二治療剤は化合物Ａ９、化合物Ａ１６、化合物Ａ１７、化合物Ａ２１、化合物Ａ２２、化合物Ａ２５、化合物Ａ２８、化合物Ａ４８および化合物４９の１以上から選択される。

【０１６１】

ある態様において、第二治療剤を治療的用量または治療的より低い用量で投与する。ある態様において、阻害、例えば、増殖阻害の達成にために必要である第二治療剤の濃度は、第二治療剤を抗ＬＡＧ－３抗体分子組み合わせたとき、第二治療剤を別個に投与するときよりも低い。ある態様において、阻害、例えば、増殖阻害を達成するために必要である抗ＬＡＧ－３抗体分子の濃度は、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、第二治療剤と組み合わせて投与したとき抗ＬＡＧ－３抗体分子を別個に投与するときよりも低い。ある態様において、組み合わせ治療において、阻害、例えば、増殖阻害の達成にために必要である第二治療剤の濃度は、単剤療法としての第二治療剤の治療的用量より低い、例えば、１０～２０％、２０～３０％、３０～４０％、４０～５０％、５０～６０％、６０～７０％、７０～８０％または８０～９０％低い。ある態様において、組み合わせ治療において、阻害、例えば、増殖阻害を達成するために必要である抗ＬＡＧ－３抗体分子の濃度は、単剤療法としての抗ＰＤ－１抗体分子の治療的用量より低い、例えば、１０～２０％、２０～３０％、３０～４０％、４０～５０％、５０～６０％、６０～７０％、７０～８０％または８０～９０％低い。

【０１６２】

検出

他の面において、本発明は、ＬＡＧ－３のサンプル、例えば、インビトロまたはインビボ(例えば、生物学的サンプル、例えば、血清、精液または尿または、例えば、過増殖性または癌性病変からの組織生検)における存在を検出する方法に関する。対象法を評価のために使用できる(例えば、対象におけるここに記載する障害、例えば、過増殖性または癌性障害の処置または進行、診断および／または段階のモニター)。本方法は、(ｉ)サンプル(および所望により、参照、例えば対照サンプル)とここに記載する抗ＬＡＧ－３抗体分子を、相互作用を生じさせる条件下で接触させるか、対象に投与し、(ii)抗体分子とサンプル(および所望により、基準、例えば、対照サンプル)の間の複合体の形成を検出することを含む。複合体の形成はＬＡＧ－３の指標であり、ここに記載する処置の適性または必要性を指示し得る。方法は免疫組織化学、免疫細胞化学、フローサイトメトリー(例えば、ＦＡＣＳ)、抗体分子複合体化磁気ビーズ、ＥＬＩＳＡアッセイ、ＰＣＲ法(例えば、ＲＴ－ＰＣＲ)を含み得る。

【０１６３】

概して、インビボおよびインビトロ診断法に使用する抗体分子を、結合したまたは結合していない結合剤の検出を容易にする検出可能物質で直接的または間接的に標識する。適当な検出可能物質は、多様な生物学的に活性な酵素、補欠分子族、蛍光物質、発光物質、常磁性(例えば、核磁気共鳴活性)物質および放射性物質を含む。

【０１６４】

さらなる態様は、サンプル(例えば、癌細胞および所望によりＴＩＬのような免疫細胞を含む対象のサンプル)においてＰＤ－Ｌ１、ＣＤ８またはＩＦＮ－γの１、２または全ての存在を同定し、それによりＰＤ－Ｌ１、ＣＤ８およびＩＦＮ－γの１、２または全ての値を提供することを含む、癌の処置法を提供する。本方法は、さらにＰＤ－Ｌ１、ＣＤ８および／またはＩＦＮ－γ値を基準値、例えば、対照値と比較することを含むＰＤ－Ｌ１、ＣＤ８および／またはＩＦＮ－γ値が基準値、例えば、対照値より高いならば、抗ＬＡＧ－３抗体(例えば、ここに記載する抗ＬＡＧ－３抗体)の治療有効量を、単独でまたは抗ＰＤ－１抗体分子、抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子または両者と組み合わせて、所望により１種以上の他の薬剤と組み合わせて対象に投与し、それにより癌を処置する。癌は、例えば、

肺癌(扁平上皮)、肺癌(腺癌)、頭頸部癌、子宮頸部癌(扁平上皮)、胃癌、甲状腺癌、黒色腫、鼻咽頭癌または乳癌、例えば、ＴＮ乳癌、例えば、ＩＭ－ＴＮ乳癌のような、ここに記載する癌であり得る。ある態様において、癌はＥＲ＋乳癌または膵臓癌である。

【０１６５】

また提供されるのは、癌の処置法であって、サンプル(例えば、癌細胞を含む対象のサンプル)をＰＤ－Ｌ１の存在について試験し、それによりＰＤ－Ｌ１値を同定し、ＰＤ－Ｌ１値を対照値と比較し、ＰＤ－Ｌ１値が対照値より高いならば、抗ＬＡＧ－３抗体(例えば、ここに記載する抗ＬＡＧ－３抗体)の治療有効量を、単独でまたは抗ＰＤ－１抗体分子、抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子または両者と組み合わせて、所望により１種以上の他の薬剤と組み合わせて対象に投与し、それにより癌を処置することを含む、方法である。癌は、例えば、ここに記載するような癌であり、例えば、癌は非小細胞肺(ＮＳＣＬＣ)腺癌(ＡＣＡ)、ＮＳＣＬＣ扁平上皮細胞癌(ＳＣＣ)または肝細胞癌(ＨＣＣ)であり得る。

【０１６６】

他の面において、本発明は、ここに記載する抗ＬＡＧ－３抗体分子およびその使用指示を含む、診断用または治療用キットに関する。

【０１６７】

ここに記載する全ての刊行物、特許出願、特許および他の文献は、引用によりその全体を本明細書に包含させる。

【０１６８】

本発明の他の特性、目的および利点は、明細書および図面からならびに特許請求の範囲から明らかである。

【図面の簡単な説明】

【０１６９】

【図１】図１は、マウス抗ＬＡＧ－３　ｍＡｂ　ＢＡＰ０５０の軽鎖(配列番号１６)および重鎖(配列番号６)可変領域のアミノ酸配列を記載する。Ｋａｂａｔ番号付けに基づく軽鎖および重鎖ＣＤＲ配列に下線を引く。Ｃｈｏｔｈｉａ番号付けに基づく軽鎖および重鎖ＣＤＲ配列を太斜体で示す。

【０１７０】

【図２】図２は、生殖系列配列とアラインしたマウス抗ＬＡＧ－３　ｍＡｂ　ＢＡＰ０５０の軽鎖(配列番号１６)および重鎖(配列番号６)可変領域のアミノ酸配列を示す(出現順に、それぞれ配列番号２９０～２９１)。上部および下部配列は、それぞれ生殖系列(ＧＬ)およびＢＡＰ０５０(Ｍｕ　ｍＡｂ)配列である。Ｋａｂａｔ番号付けに基づく軽鎖および重鎖ＣＤＲ配列に下線を引く。Ｃｈｏｔｈｉａ番号付けに基づく軽鎖および重鎖ＣＤＲ配列を太斜体で示す。“－”は同一アミノ酸残基を意味する。

【０１７１】

【図３】図３は、２０ヒト化ＢＡＰ０５０クローン(ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１～ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０)およびキメラｍＡｂ(ＢＡＰ０５０－ｃｈｉ)のＦＡＣＳ結合分析の結果を示す棒グラフである。抗体濃度は、各試験したｍＡｂについて左端の棒から右端の棒に向かって２００ｎｇ／ｍｌ、１００ｎｇ／ｍｌ、５０ｎｇ／ｍｌ、２５ｎｇ／ｍｌおよび１２．５ｎｇ／ｍｌである。

【０１７２】

【図４】図４は、ヒト化ＢＡＰ０４９クローン(ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ、ｆ、ｇは多様なタイプのフレームワーク領域配列を表す)の構造的分析を示す。サンプル中のｍＡｂの濃度も示す。

【０１７３】

【図５】図５Ａ～５Ｂは、一定濃度のＦＩＴＣ標識マウスｍＡｂ、試験抗体の連続希釈およびＬＡＧ－３発現ＣＨＯ細胞を使用する競合結合アッセイにおいて測定したヒト化ｍＡｂの結合親和性および特異性を示す。実験を２回実施しており、結果をそれぞれ図５Ａおよび５Ｂに記載する。

【０１７４】

【図６】図６は、ＦＡＣＳデータ、競合結合および構造的分析に基づくヒト化ＢＡＰ０５０クローンのランキングを示す。サンプル中のｍＡｂの濃度も示す。
【０１７５】
【図７】図７は、一定濃度のＦＩＴＣ標識マウスｍＡｂ、試験抗体の連続希釈およびＬＡＧ－３発現ＣＨＯ細胞を使用する競合結合アッセイにおいて測定したｈｕＢＡＰ０５０(Ｓｅｒ)クローンの結合親和性および特異性を示す。ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２－ＳｅｒおよびＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３－ＳｅｒのようなＨｕＢＡＰ０５０(Ｓｅｒ)クローンを評価した。マウスｍＡｂ　ＢＡＰ０５０、キメラｍＡｂ　ＢＡＰ０５０－ｃｈｉおよびヒト化ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２およびＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３も本分析に含まれた。
【０１７６】
【図８】図８は、ｈｕＢＡＰ０５０(Ｓｅｒ)クローンによるＬＡＧ－３－ＩｇのＤａｕｄｉ細胞への結合の遮断を示す。ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２－ＳｅｒおよびＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３－ＳｅｒのようなＨｕＢＡＰ０５０(Ｓｅｒ)クローンを評価した。マウスｍＡｂ　ＢＡＰ０５０およびキメラｍＡｂ　ＢＡＰ０５０－ｃｈｉも本分析に含まれた。
【０１７７】
【図９Ａ】図９Ａ～９Ｂは、２０のヒト化ＢＡＰ０５０クローンおよびＢＡＰ０５０キメラの重鎖可変ドメイン配列のアラインメントを示す(ＢＡＰ０５０－ｃｈｉ)。図９Ａにおいて、配列の全てを示す(出現順に、それぞれ配列番号２０、２８、２８、２８、２８、２８、２８、２８、２８、２８、２８、６４、６４、６４、６４、６４、６８、７２、７２、７６および８０)。図９Ｂにおいて、マウス配列と異なるアミノ酸配列のみ示す(出現順に、それぞれ配列番号２０、２８、２８、２８、２８、２８、２８、２８、２８、２８、２８、６４、６４、６４、６４、６４、６８、７２、７２、７６および８０)。
【図９Ｂ】図９Ａ～９Ｂは、２０のヒト化ＢＡＰ０５０クローンおよびＢＡＰ０５０キメラの重鎖可変ドメイン配列のアラインメントを示す(ＢＡＰ０５０－ｃｈｉ)。図９Ａにおいて、配列の全てを示す(出現順に、それぞれ配列番号２０、２８、２８、２８、２８、２８、２８、２８、２８、２８、２８、６４、６４、６４、６４、６４、６８、７２、７２、７６および８０)。図９Ｂにおいて、マウス配列と異なるアミノ酸配列のみ示す(出現順に、それぞれ配列番号２０、２８、２８、２８、２８、２８、２８、２８、２８、２８、２８、６４、６４、６４、６４、６４、６８、７２、７２、７６および８０)。
【０１７８】
【図１０Ａ】図１０Ａ～１０Ｂは、２０のヒト化ＢＡＰ０５０クローンおよびＢＡＰ０５０キメラ(ＢＡＰ０５０－ｃｈｉ)の軽鎖可変ドメイン配列のアラインメントを示す。図１０Ａにおいて、配列の全てを示す(出現順に、それぞれ配列番号２４、３２、３６、３６、３６、２９２、２９２、２９２、４４、４８、５２、５６、５６、６０、６０、６０、６０、８４、８８、９２および９６)。図１０Ｂにおいて、マウス配列と異なるアミノ酸配列のみ示す(出現順に、それぞれ配列番号２４、３２、３６、３６、３６、２９２、２９２、２９２、４４、４８、５２、５６、５６、６０、６０、６０、６０、８４、８８、９２および９６)。
【図１０Ｂ】図１０Ａ～１０Ｂは、２０のヒト化ＢＡＰ０５０クローンおよびＢＡＰ０５０キメラ(ＢＡＰ０５０－ｃｈｉ)の軽鎖可変ドメイン配列のアラインメントを示す。図１０Ａにおいて、配列の全てを示す(出現順に、それぞれ配列番号２４、３２、３６、３６、３６、２９２、２９２、２９２、４４、４８、５２、５６、５６、６０、６０、６０、６０、８４、８８、９２および９６)。図１０Ｂにおいて、マウス配列と異なるアミノ酸

配列のみ示す(出現順に、それぞれ配列番号２４、３２、３６、３６、３６、２９２、２９２、２９２、４４、４８、５２、５６、５６、６０、６０、６０、６０、８４、８８、９２および９６)。

【０１７９】

【図１１】図１１は、ＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８／ＩＦＮ－γについて三種陽性である患者の割合が比較的高い代表的癌を示す。

【０１８０】

【図１２】図１２は、ＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８／ＩＦＮ－γについて三種陽性である患者の割合が比較的低い代表的ＥＲ＋乳癌および膵臓癌を示す。

【０１８１】

【図１３】図１３は、ＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８／ＩＦＮ－γについて三種陽性である代表的乳癌患者の割合を示す。

【０１８２】

【図１４】図１４は、ＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８／ＩＦＮ－γについて三種陽性である代表的結腸癌患者の割合を示す。

【０１８３】

表の簡単な説明

表１は、マウス、キメラおよびヒト化抗ＬＡＧ－３抗体分子のアミノ酸およびヌクレオチド配列の要約である。抗体分子は、マウスｍＡｂ　ＢＡＰ０５０およびキメラｍＡｂ　ＢＡＰ０５０－ｃｈｉ、ヒト化ｍＡｂ　ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１　ｔｏ　ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１－ＳｅｒからＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８－ＳｅｒからＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０－ＳｅｒおよびＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－ＦからＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｊを含む。重鎖および軽鎖ＣＤＲのアミノ酸およびヌクレオチド配列、重鎖および軽鎖可変領域のアミノ酸およびヌクレオチド配列ならびに重鎖および軽鎖のアミノ酸およびヌクレオチド配列を、この表に示す。

【０１８４】

表２は、ヒト化ｍＡｂ　ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１からＢＡＰ０４９－ｈｕｍ２０、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１－ＳｅｒからＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８－ＳｅｒからＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０－ＳｅｒおよびＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＦからＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｊの重鎖および軽鎖フレームワーク領域のアミノ酸およびヌクレオチド配列を示す。

【０１８５】

表３は、ヒトＩｇＧ重鎖およびヒトカッパ軽鎖の定常領域アミノ酸配列を示す。

表４は、ヒト化ｍＡｂ　ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－ＦからＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｊの重鎖および軽鎖リーダー配列のアミノ酸配列を示す。

【０１８６】

表５は、ＣＨＯ細胞において発現させた代表的ヒト化ＢＡＰ０５０　ｍＡｂの収率、力価、モノマー含量および内毒素レベルの要約である。

表６は、ＣＨＯ細胞で発現させた代表的ヒト化ＢＡＰ０５０についてＮｏｖｅｘ　ＩＥＦ分析で検出した電荷アイソフォームを示す。

【０１８７】

表７は、ここに記載する抗ＬＡＧ－３抗体分子および他の免疫調節剤(例えば、共阻害分子のアクティベーターおよび／または免疫チェックポイント分子の阻害剤の１以上)と組み合わせて投与できる選択した治療剤の要約である。表７は、左から右に、第二治療剤の化合物命名、化合物構造および該化合物を開示する特許等の番号を記載する。

【発明を実施するための形態】

【０１８８】

詳細な記載

免疫系は、腫瘍細胞を認識し、排除する能力を有するが、しかしながら、腫瘍は、免疫

を回避する多数の戦略を使用できる。免疫チェックポイントの遮断は、治療的抗腫瘍免疫の活性化または再活性化のための試みの一つである。リンパ球活性化遺伝子－３(ＬＡＧ－３)は、免疫シナプスにおける阻害性受容体として記載されている(Chen and Flies (2013) Nat Rev Immunol. 13(4):227-42)。それゆえに、ＬＡＧ－３の遮断は抗腫瘍免疫の増強に至り得る。

【０１８９】

いくつかの細胞型がＬＡＧ－３を発現する。例えば、ＬＡＧ－３は、活性化ＣＤ４$^{+}$およびＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞、T_{reg}細胞、ナチュラルキラー(ＮＫ)細胞および形質細胞様樹状細胞(ＤＣ)に発現される。ＬＡＧ－３は、腫瘍浸潤性リンパ球、例えば、頭頸部扁平上皮細胞癌(ＨＮＳＣＣ)における浸潤性リンパ球に発現される。ＬＡＧ－３は、高度に抑制性の誘発されたT_{reg}および天然のT_{reg}で発現される。例えば、高度に抑制性のＦｏｘＰ３$^{+}$　ｎT_{reg}およびＦｏｘＰ３$^{-}$　ｉT_{reg}は、黒色腫および結腸直腸癌でＬＡＧ－３陽性である(Camisaschi et al. (2010) J. Immunol. 184(11):6545-6551; Scurr et al. (2014) Mucosal. Immunol. 7(2):428-439)。

【０１９０】

ＬＡＧ－３は、Ｔ細胞シグナル伝達および機能を負に制御する。ＬＡＧ－３に対するリガンドは、例えば、ＭＨＣクラスIIおよびＬ－ＳＥＣｔｉｎを含む。抗ＬＳＥＣｔｉｎは、Ｂ１６黒色腫細胞増殖を阻害することが示されている(Xu et al. (2014) Cancer Res. 74(13):3418-3428)。ＬＡＧ－３の遮断は、エフェクター細胞の活性の回復、T_{reg}のサプレッサー活性の低下および／または抗ＰＤ－１抗腫瘍活性の増強ができる。

【０１９１】

ＬＡＧ－３は、概してＰＤ－１$^{+}$細胞上に排他的に共発現していないが、単独遮断は細胞のインビトロ活性を回復できる。例えば、デュアルＩＦＮ－γ／ＴＮＦ－α産生株のパーセンテージによる示す、ＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞疲弊の程度は、発現される阻害性受容体数と相関する(Blackburn et al. (2009) Nat. Immunol. 10(1): 29-37)。高ＰＤ－１／ＬＡＧ－３発現は、黒色腫におけるＴ細胞浸潤と相関する。ＬＡＧ－３と抗ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１の共遮断は、前臨床モデルにおける腫瘍抑制性活性を生じ得る。例えば、抗ＬＡＧ－３および抗ＰＤ－１遮断は、Ｓａ１Ｎ線維肉腫およびＭＣ３８結腸癌モデルで効果が示される(Woo et al. (2012) Cancer Res. 72(4):917-27)。

【０１９２】

ＬＡＧ－３遮断はまたリンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス(ＬＣＭＶ)モデルにおいても有効である。例えば、慢性ＬＣＭＶ感染中のＰＤ－Ｌ１＋ＬＡＧ－３遮断は、抗ウイルスＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞応答を増強する(Blackburn et al. (2009) Nat. Immunol. 10(1): 29-37)。

【０１９３】

したがって、本発明は、少なくとも一部、高親和性および特異性でリンパ球活性化遺伝子－３(ＬＡＧ－３)と結合する抗体分子(例えば、ヒト化抗体分子)に関する。ある態様において、低免疫原性を示すＬＡＧ－３に対するヒト化抗体を開示する。例えば、ヒト化ＢＡＰ０５０抗体は、ここに記載するＴ細胞エピトープアッセイにより、１２００、１１５０、１１００、１０５０、１０００、９５０、９００、８５０または８００未満のリスクスコアを有することが判明した。他の態様において、例えば、図４および６に示すようなフレームワーク領域の選択した組み合わせは、異なる産生効率および結合特性を有することが示された。

【０１９４】

本発明のさらなる面は、抗体分子をコードする核酸分子、発現ベクター、宿主細胞および抗体分子を製造する方法を含む。免疫複合体、多または二特異性分子および抗体分子を含む医薬組成物も提供する。ここに開示する抗ＬＡＧ－３抗体分子は、癌性または悪性障害(例えば、黒色腫、例えば、進行期黒色腫；膵臓癌、例えば、進行型膵臓癌；固形腫瘍；乳癌、例えば、転移乳癌；腎細胞癌、例えば、進行型または転移腎細胞癌(ＭＲＣＣ)または明細胞腎細胞癌のような癌)、ならびに感染症(例えば、肝炎、例えば、Ｂ型肝炎；インフルエンザ)の処置、予防および／または診断に使用できる。それゆえに、ＬＡＧ－３

を検出する方法、ならびに抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独でまたは組み合わせて使用して、癌および感染症を含む多様な障害を処置する方法をここに開示する。

【０１９５】

用語“リンパ球活性化遺伝子－３”または“ＬＡＧ－３”は、全アイソフォーム、哺乳動物、例えば、ヒトＬＡＧ－３、ヒトＬＡＧ－３の種ホモログおよびＬＡＧ－３と少なくとも１つの共通エピトープを含むアナログを含む。ＬＡＧ－３、例えば、ヒトＬＡＧ－３のアミノ酸およびヌクレオチド配列は当分野で知られる(例えば、Triebel et al. (1990) J. Exp. Med. 171:1393-1405)。

【０１９６】

さらなる用語を、下におよび明細書において定義する。

ここで使用する単数表現は、冠詞の文法的目的語が１または１を超える(例えば、少なくとも１)ことをいう

【０１９７】

用語“または”は、文脈上明らかに他のことが示されない限り、ここでは、用語“および／または”を意味し、これと交換可能に使用する。

【０１９８】

“約”および“およそ”は、一般に、測定の性質または精度を考慮して、測定した量の許容される誤差の程度を意味する。代表的誤差の程度は、ある値または値の範囲の２０パーセント(％)内、概して、１０％内、より一般的には５％内である。

【０１９９】

本発明の組成物および方法は、明記した配列またはそれと実質的に同一のまたは類似する配列、例えば、明記した配列と少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％またはそれ以上同一である配列を有するポリペプチドおよび核酸を包含する。アミノ酸配列において、用語“実質的に同一”は、ここでは、ｉ)同一であるまたはii)第二アミノ酸配列における整列したアミノ酸残基が、第一および第二アミノ酸配列が共通構造ドメインおよび／または共通機能活性を有し得るように保存的置換である、十分なまたは最小数のアミノ酸残基を含む第一アミノ酸をいうために使用する。例えば、対象配列、例えば、ここに提供する配列と少なくとも約８５％、９０％。９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％同一性を有する共通構造ドメインを含むアミノ酸配列。

【０２００】

ヌクレオチド配列において、用語“実質的に同一”は、第一および第二ヌクレオチド配列が共通機能活性を有するポリペプチドをコードするかまたは共通構造ポリペプチドドメインまたは共通機能的ポリペプチド活性をコードするように、第二核酸配列における整列したヌクレオチドと同一である十分なまたは最小数のヌクレオチドを含む第一核酸配列をいうために使用する。例えば、対象配列、例えば、ここに提供する配列と少なくとも約８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％同一性を有するヌクレオチド配列をいう。

【０２０１】

用語“機能的変異体”は、天然に存在する配列と実質的に同一のアミノ酸配列を有するかまたは実質的に同一のヌクレオチド配列によりコードされ、天然に存在する配列の１以上の活性を有することができるポリペプチドをいう。

【０２０２】

配列間の相同性または配列同一性の計算(これらの用語はここでは交換可能に使用する)は次のとおり実施する。

【０２０３】

２のアミノ酸配列または２の核酸配列の同一性パーセントを決定するために、これらの配列を最適比較目的のために整列させる(例えば、最適配列のためにギャップを第一および第二アミノ酸または核酸配列の一方または両者に挿入でき、非相同配列を比較目的で無視できる)。好ましい態様において、比較目的で整列した対象配列の長さは、対象配列の

長さの少なくとも３０％、好ましくは少なくとも４０％、より好ましくは少なくとも５０％、６０％、さらに好ましくは少なくとも７０％、８０％、９０％、１００％である。対応するアミノ酸位置またはヌクレオチド位置のアミノ酸残基またはヌクレオチドを次いで比較する。第一配列の位置が、第二配列における対応する位置と同じアミノ酸残基またはヌクレオチドで占拠されているならば、該分子はその位置について同一である(ここで使用するアミノ酸または核酸“同一性”はアミノ酸または核酸“相同性”と等しい)。

【０２０４】

２の配列間の同一性パーセントは、２の配列の最適アラインメントのために挿入が必要であったギャップの数および各ギャップの長さを考慮に入れ、配列により共有される同一位置の数の関数である。

【０２０５】

配列の比較および２の配列間の同一性パーセントの決定は数学的アルゴリズムを使用して達成できる。好ましい態様において、２のアミノ酸配列間の同一性パーセントを、ＧＣＧソフトウェアパッケージ(http://www.gcg.comで利用可能)のＧＡＰプログラムに組み込まれているNeedlemanおよびWunsch((1970) J. Mol. Biol. 48:444-453))アルゴリズムを使用して、Ｂｌｏｓｓｕｍ　６２マトリクスまたはＰＡＭ２５０マトリクスおよびギャップ荷重１６、１４、１２、１０、８、６または4および長さ荷重１、２、３、４、５または６を使用して決定する。さらに他の好ましい態様において、２のヌクレオチド配列間の同一性パーセントを、ＧＣＧソフトウェアパッケージ(http://www.gcg.comで利用可能)のＧＡＰプログラムを使用して、ＮＷＳｇａｐｄｎａ.ＣＭＰマトリクスおよびギャップ荷重４０、５０、６０、７０または８０および長さ荷重１、２、３、４、５または６を使用して決定する。パラメータの特に好ましいセット(および特に断らない限り使用すべきもの)は、ギャップペナルティ１２、ギャップ伸長ペナルティ４およびフレームシフトギャップペナルティ５を有するＢｌｏｓｓｕｍ　６２スコアリングマトリクスである。

【０２０６】

２のアミノ酸またはヌクレオチド配列間の同一性パーセントＡＬＩＧＮプログラム(version 2.0)に取り込まれているE. MeyersおよびW. Miller((1989) CABIOS, 4:11-17)のアルゴリズムを使用して、ＰＡＭ１２０荷重残基表、ギャップ長ペナルティ１２およびギャップペナルティ４を使用して決定できる。

【０２０７】

ここに記載する核酸およびタンパク質配列を“クエリー配列”として使用して、例えば、他のファミリーメンバーまたは関連配列を同定するために、公的データベースに対する検索を実施できる。このような検索は、Altschul, et al. (1990) J. Mol. Biol. 215:403-10のＮＢＬＡＳＴおよびＸＢＬＡＳＴプログラム(version 2.0)を使用して実施できる。ＢＬＡＳＴヌクレオチド検索を、ＮＢＬＡＳＴプログラムで、スコア＝１００、ワード長＝１２で実施して、本発明の核酸(配列番号１)分子と相同なヌクレオチド配列を得ることができる。ＢＬＡＳＴタンパク質検索をＸＢＬＡＳＴプログラムで、スコア＝５０、ワード長＝３で実施して、本発明のタンパク質分子と相同なアミノ酸配列を得ることができる。比較目的でギャップアラインメントを得るために、Ｇａｐｐｅｄ　ＢＬＡＳＴを、Altschul et al., (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389-3402に記載のように利用できる。ＢＬＡＳＴおよびＧａｐｐｅｄ　ＢＬＡＳＴプログラムを利用するとき、各プログラムのデフォルトパラメータ(例えば、ＸＢＬＡＳＴおよびＮＢＬＡＳＴ)を使用できる。http://www.ncbi.nlm.nih.gov参照。

【０２０８】

ここで使用する、用語“低ストリンジェンシー、中ストリンジェンシー、高ストリンジェンシーまたは超高ストリンジェンシー条件下でハイブリダイズ”は、ハイブリダイゼーションおよび洗浄条件を説明する。ハイブリダイゼーション反応を実施するための指針は、引用により本明細書に包含させるCurrent Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, N.Y. (1989), 6.3.1-6.3.6に見ることができる。水性および非水性法がその文献に記載され、いずれかを使用できる。ここにいう具体的ハイブリダイゼーション条件

は次のとおりである。１)低ストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件は６×塩化ナトリウム／クエン酸ナトリウム(ＳＳＣ)、４５℃、続く０.２×ＳＳＣ、０.１％ＳＤＳで少なくとも５０℃の２回の洗浄(洗浄温度は、低ストリンジェンシー条件のために５５℃まで上げてよい)；２)中ストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件は６×ＳＳＣ、４５℃、続く０.２×ＳＳＣ、０.１％ＳＤＳで６０℃の１回以上の洗浄；３)高ストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件は６×ＳＳＣ、約４５℃、続く０.２×ＳＳＣ、０.１％ＳＤＳで６５℃の１回以上の洗浄；および好ましくは４)超高ストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件は、０.５Ｍ　リン酸ナトリウム、７％ＳＤＳ、６５℃、続く０.２×ＳＳＣ、１％ＳＤＳ、６５℃の１回以上の洗浄。超高ストリンジェンシー条件(４)が好ましい条件であり、特に断らない限りこれを使用すべきものである。

【０２０９】

本発明の分子は、機能に実質的に影響しないさらなる保存的または非必須アミノ酸置換を有し得ることは理解される。

【０２１０】

用語“アミノ酸”は、アミノ官能性と酸官能性の両者を含み、天然に存在するアミノ酸のポリマーに包含され得る、天然であれ、合成であれ、全ての分子を包含することを意図する。代表的アミノ酸は、天然に存在するアミノ酸；そのアナログ、誘導体およびコンジナー；異型側鎖を有するアミノ酸アナログ；および前記のいずれかの全立体異性体を含む。ここで使用する用語“アミノ酸”はＤ－またはＬ－光学異性体の両者およびペプチド模倣体を含む。

【０２１１】

“保存的アミノ酸置換”は、アミノ酸残基が類似側鎖を有するアミノ酸残基に置き換えられているものである。類似側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは当分野で定義されている。これらのファミリーは、塩基性側鎖(例えば、リシン、アルギニン、ヒスチジン)、酸性側鎖(例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸)、非電荷極性側鎖(例えば、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、スレオニン、チロシン、システイン)、非極性側鎖(例えば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファン)、ベータ分枝側鎖(例えば、スレオニン、バリン、イソロイシン)および芳香族側鎖(例えば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン)を有するアミノ酸を含む。

【０２１２】

用語“ポリペプチド”、“ペプチド”および“タンパク質”(一本鎖であれば)は、あらゆる長さのアミノ酸のポリマーをいうためにここで交換可能に使用する。ポリマーは直鎖でも分枝鎖でもよく、修飾アミノ酸を含んでよく、非アミノ酸で中断されていてよい。本用語はまた修飾されている、例えば、ジスルフィド結合形成、グリコシル化、脂質付加、アセチル化、リン酸化または標識要素の結合のようなあらゆる他の操作をされているアミノ酸ポリマーを包含する。ポリペプチドは天然源から単離でき、真核または原核宿主から組み換え技術により産生でき、または合成法の産物であり得る。

【０２１３】

用語“核酸”、“核酸配列”、“ヌクレオチド配列”または“ポリヌクレオチド配列”および“ポリヌクレオチド”は交換可能に使用する。は、デオキシリボヌクレオチドまたはリボヌクレオチドまたはそのアナログのいずれかの、あらゆる長さのヌクレオチドの重合体形態をいう。ポリヌクレオチドは一本鎖でも二本鎖でもよく、一本鎖であるならばコーディング鎖でも非コーディング(アンチセンス)鎖でもよい。ポリヌクレオチドは、メチル化ヌクレオチドおよびヌクレオチドアナログのような修飾ヌクレオチドを含み得る。ヌクレオチドの配列は、非ヌクレオチド要素で中断されていてよい。ポリヌクレオチドは、標識成分とのコンジュゲーションのような、重合化後さらに集合されてよい。核酸は、天然には存在しないかまたは非天然配置で他のポリヌクレオチドと結合している、組み換えポリヌクレオチドまたはゲノム、ｃＤＮＡ、半合成または合成起源のポリヌクレオチドであり得る。

【０２１４】
ここで使用する用語“単離された”は、その元のまたは本来の環境(例えば、それが天然に存在するならば、天然環境)から取り出された物質をいう。例えば、生存動物に存在する天然に存在するポリヌクレオチドまたはポリペプチドは単離されていないが、天然系では共存する物質のいくつかまたは全てからヒトの介入により分離された同じポリヌクレオチドまたはポリペプチドは単離されている。このようなポリヌクレオチドはベクターの一部でありおよび／またはこのようなポリヌクレオチドまたはポリペプチドは組成物の一部であり、このようなベクターまたは組成物がそれが本来見られる環境の一部ではない点でなお単離されている。
【０２１５】
本発明の多様な面を下にさらに詳述する。さらなる定義は、明細書中で示される。
【０２１６】
抗体分子
ある態様において、抗体分子は、哺乳動物、例えば、ヒトＬＡＧ－３と結合する。例えば、抗体分子は、ＬＡＧ－３のエピトープ、例えば、直線状または立体エピトープ(例えば、ここに記載するエピトープ)に特異的に結合する。ある態様において、抗体分子は、ＬＡＧ－３の１以上の細胞外Ｉｇ様ドメイン、例えば、ＬＡＧ－３の第一、第二、第三または第四細胞外Ｉｇ様ドメインと結合する。
【０２１７】
ここで使用する、用語“抗体分子”は、少なくとも１の免疫グロブリン可変ドメイン配列を含むタンパク質、例えば、免疫グロブリン鎖またはそのフラグメントをいう用語“抗体分子”は、例えば、モノクローナル抗体(免疫グロブリンＦｃ領域を有する完全長抗体を含む)を含む。ある態様において、抗体分子は完全長抗体または完全長免疫グロブリン鎖を含む。ある態様において、抗体分子は、完全長抗体または完全長免疫グロブリン鎖の抗原結合または機能的フラグメントを含む。
【０２１８】
ある態様において、抗体分子は単一特異性抗体分子であり、単一エピトープに結合する。例えば、各々同じエピトープに結合する多数の免疫グロブリン可変ドメイン配列を有する単一特異性抗体分子。
【０２１９】
ある態様において、抗体分子は多特異性抗体分子であり、例えば、多数の免疫グロブリン可変ドメイン配列を含み、ここで、該多数の第一免疫グロブリン可変ドメイン配列が第一エピトープに結合特異性を有し、該多数の第二免疫グロブリン可変ドメイン配列が第二エピトープに結合特異性を有する。ある態様において、第一および第二エピトープは同じ抗原、例えば同じタンパク質(または多量体タンパク質のサブユニット)にある。ある態様において、第一および第二エピトープは重複する。ある態様において、第一および第二エピトープは重複しない。ある態様において、第一および第二エピトープは異なる抗原、例えば、異なるタンパク質(または多量体タンパク質の異なるサブユニット)上にある。ある態様において、多特異性抗体分子は、第三、第四または第五免疫グロブリン可変ドメインを含む。ある態様において、多特異性抗体分子は、二重特異性抗体分子、三重特異性抗体分子または四重特異性抗体分子である。
【０２２０】
ある態様において、多特異性抗体分子は二重特異性抗体分子である。二重特異性抗体は２を超える抗原に対する特異性を有しない。二重特異性抗体分子は、第一エピトープに結合特異性を有する第一免疫グロブリン可変ドメイン配列および第二エピトープに結合特異性を有する第二免疫グロブリン可変ドメイン配列により特徴付けられる。ある態様において、第一および第二エピトープは同じ抗原、例えば同じタンパク質(または多量体タンパク質のサブユニット)にある。ある態様において、第一および第二エピトープは重複する。ある態様において、第一および第二エピトープは重複しない。ある態様において、第一および第二エピトープは異なる抗原、例えば、異なるタンパク質(または多量体タンパク

質の異なるサブユニット)上にある。ある態様において、二重特異性抗体分子は、第一エピトープに結合特異性を有する重鎖可変ドメイン配列および軽鎖可変ドメイン配列および第二エピトープに結合特異性を有する重鎖可変ドメイン配列および軽鎖可変ドメイン配列を含む。ある態様において、二重特異性抗体分子は、第一エピトープに結合特異性を有する半抗体および第二エピトープに結合特異性を有する半抗体を含む。ある態様において、二重特異性抗体分子は、第一エピトープに結合特異性を有する半抗体またはそのフラグメントおよび第二エピトープに結合特異性を有する半抗体またはそのフラグメントを含む。ある態様において、二重特異性抗体分子は、第一エピトープに結合特異性を有するｓｃＦｖまたはそのフラグメントおよび第二エピトープに結合特異性を有するｓｃＦｖまたはそのフラグメントを含む。ある態様において、第一エピトープはＬＡＧ－３上に位置し、第二エピトープはＰＤ－１、ＴＩＭ－３、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１および／またはＣＥＡＣＡＭ－５)、ＰＤ－Ｌ１またはＰＤ－Ｌ２上に位置する。

【０２２１】

ある態様において、抗体分子は、二重特異性抗体および一本鎖分子、ならびに抗体の抗原結合フラグメント(例えば、Ｆａｂ、Ｆ(ａｂ’)$_2$およびＦｖ)を含む。例えば、抗体分子は、重(Ｈ)鎖可変ドメイン配列(ここではＶＨと略す)および軽(Ｌ)鎖可変ドメイン配列(ここではＶＬと略す)を含み得る。ある態様において、抗体分子は、１の重鎖および１の軽鎖を含むまたはこれらからなる(ここでは半抗体と称す)。他の例において、抗体分子は２の重(Ｈ)鎖可変ドメイン配列および２の軽(Ｌ)鎖可変ドメイン配列を含み、それによりＦａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ(ａｂ’)$_2$、Ｆｃ、Ｆｄ、Ｆｄ’、Ｆｖ、一本鎖抗体(例えばｓｃＦｖ)、単可変ドメイン抗体、二重特異性抗体(Ｄａｂ)(二価および二重特異性)およびキメラ(例えば、ヒト化)抗体のような２の抗原結合部位を形成し、これは、完全抗体の修飾により製造してよくまたは組み換えＤＮＡテクノロジーを使用してデノボ合成されたものである。これらの機能的抗体フラグメントは、その各抗原または受容体に対する選択的結合能を保持する。抗体および抗体フラグメントは、ＩｇＧ、ＩｇＡ、ＩｇＭ、ＩｇＤおよびＩｇＥを含むがこれらに限定されない抗体のあらゆるクラスおよび抗体のあらゆるサブクラス(例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３およびＩｇＧ４)由来であり得る。抗体分子の調製物はモノクローナルでもポリクローナルでもよい。抗体分子はまた、ヒト、ヒト化、ＣＤＲ移植またはインビトロで産生された抗体であり得る。抗体は、例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３またはＩｇＧ４から選択された重鎖定常領域を有し得る。抗体はまた、例えば、カッパまたはラムダから選択された軽鎖も有し得る。用語“免疫グロブリン”(Ｉｇ)は、ここでは用語“抗体”と交換可能に使用する。

【０２２２】

抗体分子の抗原結合フラグメントの例は、(ｉ)Ｆａｂフラグメント、ＶＬ、ＶＨ、ＣＬおよびＣＨ１ドメインからなる単価フラグメント；(ii)Ｆ(ａｂ’)$_2$フラグメント、ヒンジ領域のジスルフィド架橋により結合された２のＦａｂフラグメントを含む二価フラグメント；(iii)ＶＨおよびＣＨ１ドメインからなるＦｄフラグメント；(iv)抗体の一アームのＶＬおよびＶＨドメインからなるＦｖフラグメント、(ｖ)ＶＨドメインからなる二重特異性抗体(ｄＡｂ)フラグメント；(vi)ラクダ類またはラクダ化可変ドメイン；(vii)一本鎖Ｆｖ(ｓｃＦｖ)(例えば、Bird et al. (1988) Science 242:423-426;およびHuston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883参照)；(viii)単一ドメイン抗体を含む。これらのフラグメントは当業者に知られる慣用の技術を使用して得て、フラグメントを完全抗体と同じ方法でその有用性についてスクリーニングする。

【０２２３】

用語“抗体”は、完全分子ならびにその機能的フラグメントを含む。抗体の定常領域を、抗体の特性を修飾するため(例えば、Ｆｃ受容体結合、抗体グリコシル化、システイン残基数、エフェクター細胞機能または補体機能の１以上の増加または低下のため)、改変し、例えば、変異させ得る。

【０２２４】

本発明の抗体はまた単一ドメイン抗体であり得る。単一ドメイン抗体は、相補性決定領

域が単一ドメインポリペプチドの一部である抗体を含み得る。例は、重鎖抗体、生来軽鎖を欠く抗体、慣用の４鎖由来の単一ドメイン抗体、操作抗体および抗体由来のもの以外の単一ドメインスキャフォールドを含むが、これらに限定されない。単一ドメイン抗体は、最先端のまたは将来のあらゆる単一ドメイン抗体であり得る。単一ドメイン抗体は、マウス、ヒト、ラクダ、ラマ、魚、サメ、ヤギ、ウサギおよびウシを含むが、これらに限定されない任意の種由来であり得る。本発明の他の面によって、単一ドメイン抗体は、軽鎖を欠く重鎖抗体として知られる天然に存在する単一ドメイン抗体である。このような単一ドメイン抗体は、例えば、ＷＯ９４／０４６７８号に開示されている。明確にするために、この生来軽鎖を欠く重鎖抗体由来の可変ドメインは、慣用の４鎖免疫グロブリンのＶＨと区別するために、ＶＨＨまたはナノボディとしてここで知られる。このようなＶＨＨ分子は、ラクダ科種、例えば、ラクダ、ラマ、ヒトコブラクダ、アルパカおよびグアナコで惹起させた抗体に由来し得る。ラクダ科以外の他の種は生来軽鎖を欠く重鎖抗体を産生でき、このようなＶＨＨは本発明の範囲内である。

【０２２５】

ＶＨおよびＶＬ領域は、“フレームワーク領域”(ＦＲまたはＦＷ)と呼ばれるより保存的な領域に分散する、“相補性決定領域”(ＣＤＲ)と呼ばれる超変異性の領域に細分できる。フレームワーク領域およびＣＤＲの程度は、多くの方法により厳密に定義されている(Kabat, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242; Chothia, C. et al. (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917；およびOxford MolecularのＡｂＭ抗体モデリングソフトウエアを使用するＡｂＭ定義参照)。一般に、例えば、Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains. In: Antibody Engineering Lab Manual (Ed.: Duebel, S. and Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg)参照。

【０２２６】

ここで使用する用語“相補性決定領域”および“ＣＤＲ”は、抗原特異性および結合親和性を付与する抗体可変領域内のアミノ酸の配列をいう。一般に、各重鎖可変領域に３のＣＤＲ(ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３)があり、各軽鎖可変領域に３のＣＤＲ(ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、ＬＣＤＲ３)がある。

【０２２７】

あるＣＤＲの厳密なアミノ酸配列境界は、Kabat et al.(１９９１)、“Sequences of Proteins of Immunological Interest,” 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD(“Kabat”番号付けスキーム)、Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273,927-948(“Chothia”番号付けスキーム)。ここで使用する、“Chothia”番号付けスキームにより定義するＣＤＲは、“高度可変ループ”ということもある。

【０２２８】

例えば、Ｋａｂａｔにより、重鎖可変ドメイン(ＶＨ)におけるＣＤＲアミノ酸残基は３１～３５(ＨＣＤＲ１)、５０～６５(ＨＣＤＲ２)および９５～１０２(ＨＣＤＲ３)と番号付けされ、軽鎖可変ドメイン(ＶＬ)におけるＣＤＲアミノ酸残基は２４～３４(ＬＣＤＲ１)、５０～５６(ＬＣＤＲ２)および８９～９７(ＬＣＤＲ３)と番号付けされる。Ｃｈｏｔｈｉａにより、ＶＨにおけるＣＤＲアミノ酸は２６～３２(ＨＣＤＲ１)、５２～５６(ＨＣＤＲ２)および９５～１０２(ＨＣＤＲ３)と番号付けされ、ＶＬにおけるアミノ酸残基は２６～３２(ＬＣＤＲ１)、５０～５２(ＬＣＤＲ２)および９１～９６(ＬＣＤＲ３)と番号付けされる。ＫａｂａｔおよびＣｈｏｔｈｉａのＣＤＲ定義を合わせることにより、ヒトＶＨにおけるＣＤＲはアミノ酸残基２６～３５(ＨＣＤＲ１)、５０～６５(ＨＣＤＲ２)および９５～１０２(ＨＣＤＲ３)からなり、ヒトＶＬにおけるＣＤＲはアミノ酸残基２４～３４(ＬＣＤＲ１)、５０～５６(ＬＣＤＲ２)および８９～９７(ＬＣＤＲ３)からなる。

【０２２９】

一般に、具体的に示さない限り、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、例えば、表１に記載の、Ｋ

ａｂａｔ　ＣＤＲおよび／またはＣｈｏｔｈｉａ高度可変ループの組み合わせである。ある態様において、表１に記載する抗ＬＡＧ－３抗体分子について、次の定義を使用する：ＫａｂａｔおよびＣｈｏｔｈｉａ両者のＣＤＲ定義の組み合わせによるＨＣＤＲ１およびＫａｂａｔのＣＤＲ定義によるＨＣＣＤＲ２～３およびＬＣＣＤＲ１～３。全ての定義において、各ＶＨおよびＶＬは、概して、アミノ末端からカルボキシ末端に次の順番で配置された６のＣＤＲと４のＦＲを含む：ＦＲ１、ＣＤＲ１、ＦＲ２、ＣＤＲ２、ＦＲ３、ＣＤＲ３、ＦＲ４。

【０２３０】

ここで使用する、“免疫グロブリン可変ドメイン配列”は、免疫グロブリン可変ドメインの構造を形成できるアミノ酸配列をいう。例えば、配列は、天然に存在する可変ドメインのアミノ酸配列の全てまたは一部を含み得る。例えば、配列は、１、２またはそれ以上のＮ末端またはＣ末端アミノ酸を含んでも含まなくてもよく、または、該タンパク質構造の形成と適合する他の改変を含んでよい。

【０２３１】

用語“抗原結合部位”は、ＬＡＧ－３ポリペプチドまたはそのエピトープと結合する界面を形成する決定基を含む抗体分子の一部をいう。タンパク質(またはタンパク質模倣体)に関して、抗原結合部位は、概して、ＬＡＧ－３ポリペプチドと結合する界面を形成する１以上の(少なくとも４のアミノ酸またはアミノ酸模倣体の)ループを含む。概して、抗体分子の抗原結合部位は、少なくとも１または２のＣＤＲおよび／または高度可変ループまたはより典型的には少なくとも３、４、５または６のＣＤＲおよび／または高度可変ループを含む。

【０２３２】

用語“競合”または“交差競合”は、ここでは、抗体分子が、抗ＬＡＧ－３抗体分子、例えば、ここに提供する抗ＬＡＧ－３抗体分子の標的、例えば、ヒトＬＡＧ－３との結合を妨害する能力をいうために、交換可能に使用する。結合の妨害は直接的でも間接的でもよい(例えば、抗体分子または標的のアロステリック調節を介する)。抗体分子が他の抗体分子の標的への結合を妨害できる程度、そしてそれゆえに、競合といえるか否かは、競合結合アッセイ、例えば、ＦＡＣＳアッセイ、ＥＬＩＳＡまたはＢＩＡＣＯＲＥアッセイを使用して決定できる。ある態様において、競合結合アッセイは、定量的競合アッセイである。ある態様において、第一抗ＬＡＧ－３抗体分子は、第二抗ＬＡＧ－３抗体分子と標的の結合について、第一抗体分子の標的への結合が、競合結合アッセイ(例えば、ここに記載する競合アッセイ)で、１０％以上、例えば、２０％以上、３０％以上、４０％以上、５０％以上、５５％以上、６０％以上、６５％以上、７０％以上、７５％以上、８０％以上、８５％以上、９０％以上、９５％以上、９８％以上、９９％以上低下したとき競合であるという。

【０２３３】

ここで使用する用語“エピトープ”は、抗体分子と特異的に相互作用する、抗原(例えば、ヒトＬＡＧ－３)の部分をいう。ここではエピトープ決定基と称するこのような部分は、概してアミノ酸側鎖または糖側鎖のような要素を構成するまたはこの一部である。エピトープ決定基は、当分野で知られるまたはここに開示する方法、例えば、結晶学または水素－重水素交換により決定できる。エピトープ決定基と特異的に相互作用する抗体分子上の少なくとも１個または数個の部分は、概してＣＤＲに位置する。概して、エピトープは、特異的三次元構造的特徴を有する。概してエピトープは、特異的電荷特徴を有する。いくつかのエピトープは直線状エピトープであり、他方は立体エピトープである。

【０２３４】

ここで使用する用語“モノクローナル抗体”または“モノクローナル抗体組成物”は、単分子組成物の抗体分子の調製物をいう。モノクローナル抗体組成物は、特定のエピトープに対する単一結合特異性および親和性を示す。モノクローナル抗体は、ハイブリドーマテクノロジーまたはハイブリドーマテクノロジーを使用しない方法(例えば、組み換え法)により製造できる。

【０２３５】
“効果的ヒト”タンパク質は、中和抗体応答、例えば、ヒト抗マウス抗体(ＨＡＭＡ)応答を誘発しないタンパク質である。ＨＡＭＡは、多くの状況で、例えば、抗体分子を、例えば、慢性または再発性疾患状態の処置において繰り返し投与したとき、問題となり得る。ＨＡＭＡ応答は、血清からの抗体クリアランスの増加のため(例えば、Saleh et al., Cancer Immunol. Immunother., 32:180-190 (1990)参照)およびまたアレルギー反応の可能性のため(例えば、LoBuglio et al., Hybridoma, 5:5117-5123 (1986)参照)、反復抗体投与を無効とする可能性があり得る。
【０２３６】
抗体分子はポリクローナル抗体でもモノクローナル抗体でもよい。他の態様において、抗体は、組み換えにより産生でき、例えば、ファージディスプレイまたはコンビナトリアル法により産生できる。
【０２３７】
抗体産生のためのファージディスプレイおよびコンビナトリアル法は当分野で知られる(例えば、Ladner et al. 米国特許５,２２３,４０９号；Kang et al. 国際公開ＷＯ９２／１８６１９号；Dower et al. 国際公開ＷＯ９１／１７２７１号；Winter et al. 国際公開ＷＯ９２／２０７９１号；Markland et al. 国際公開ＷＯ９２／１５６７９号；Breitling et al. 国際公開ＷＯ９３／０１２８８号；McCafferty et al. 国際公開ＷＯ９２／０１０４７；Garrard et al. 国際公開ＷＯ９２／０９６９０；Ladner et al. 国際公開ＷＯ９０／０２８０９号；Fuchs et al. (1991) Bio/Technology 9:1370-1372; Hay et al. (1992) Hum Antibod Hybridomas 3:81-85; Huse et al. (1989) Science 246:1275-1281; Griffths et al. (1993) EMBO J 12:725-734; Hawkins et al. (1992) J Mol Biol 226:889-896; Clackson et al. (1991) Nature 352:624-628; Gram et al. (1992) PNAS 89:3576-3580; Garrad et al. (1991) Bio/Technology 9:1373-1377; Hoogenboom et al. (1991) Nuc Acid Res 19:4133-4137;およびBarbas et al. (1991) PNAS 88:7978-7982に開示のとおり。これらの内容は引用により本明細書に包含させる)。
【０２３８】
ある態様において、抗体は、完全ヒト抗体(例えば、ヒト免疫グロブリン配列からの抗体を産生するように遺伝子操作したマウスで産生した抗体)または非ヒト抗体、例えば、齧歯類(マウスまたはラット)、ヤギ、霊長類(例えば、サル)、ラクダ抗体である。好ましくは、非ヒト抗体は齧歯類(マウスまたはラット抗体)である。齧歯類抗体の製造法は当分野で知られる。
【０２３９】
ヒトモノクローナル抗体は、マウス系よりも、ヒト免疫グロブリン遺伝子を担持するトランスジェニックマウスを使用して産生できる。目的の抗原で免疫化したこれらのトランスジェニックマウス由来の脾細胞を使用して、ヒトタンパク質からのエピトープに特異的親和性を有するヒトｍＡｂを分泌するハイブリドーマを産生する(例えば、Wood et al. 国際出願ＷＯ９１／００９０６号、Kucherlapati et al. ＰＣＴ公開ＷＯ９１／１０７４１号；Lonberg et al. 国際出願ＷＯ９２／０３９１８号；Kay et al. 国際出願９２／０３９１７号；Lonberg, N. et al. 1994 Nature 368:856-859; Green, L.L. et al. 1994 Nature Genet. 7:13-21; Morrison, S.L. et al. 1994 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-6855; Bruggeman et al. 1993 Year Immunol 7:33-40; Tuaillon et al. 1993 PNAS 90:3720-3724; Bruggeman et al. 1991 Eur J Immunol 21:1323-1326参照)。
【０２４０】
抗体は、可変領域またはその一部、例えば、ＣＤＲが非ヒト生物、例えば、ラットまたはマウスで産生されたものであり得る。キメラ、ＣＤＲ移植およびヒト化抗体は本発明の範囲内である。非ヒト生物、例えば、ラットまたはマウスで産生され、次いで、ヒトでの抗原性を低下させるために、例えば、可変フレームワークまたは定常領域内を修飾した抗体は本発明の範囲内である。
【０２４１】

キメラ抗体は当分野で知られる組み換えＤＮＡ法により製造できる(Robinson et al.、国際特許出願ＰＣＴ／ＵＳ８６／０２２６９号；Akira, et al.、欧州特許出願１８４,１８７号；Taniguchi, M.、欧州特許出願１７１,４９６号；Morrison et al.、欧州特許出願１７３,４９４号；Neuberger et al.、国際出願ＷＯ８６／０１５３３号；Cabilly et al. 米国特許４,８１６,５６７号；Cabilly et al.、欧州特許出願１２５,０２３号; Better et al. (1988 Science 240:1041-1043); Liu et al. (1987) PNAS 84:3439-3443; Liu et al., 1987, J. Immunol. 139:3521-3526; Sun et al. (1987) PNAS 84:214-218; Nishimura et al., 1987, Canc. Res. 47:999-1005; Wood et al. (1985) Nature 314:446-449；およびShaw et al., 1988, J. Natl Cancer Inst. 80:1553-1559参照)。

【０２４２】

ヒト化またはＣＤＲ移植抗体は、ドナーＣＤＲに置き換えられた、少なくとも１または２の、しかし、一般に全部で３の(重および／または軽免疫グロブリン鎖の)レシピエントＣＤＲを有する。抗体は、非ヒトＣＤＲの少なくとも一部で置き換えられていてよくまたはＣＤＲのいくつかのみが非ヒトＣＤＲで置き換えられていてよい。ヒト化抗体がＬＡＧ－３に結合するのに必要な数のＣＤＲに置き換えることのみが必要である。好ましくは、ドナーは齧歯類抗体、例えば、ラット抗体またはマウス抗体であり、レシピエントはヒトフレームワークまたはヒトコンセンサスフレームワークである。概して、ＣＤＲを提供する免疫グロブリンを“ドナー”と呼び、フレームワークを提供する免疫グロブリンを“アクセプター”と呼ぶ。ある態様において、ドナー免疫グロブリンは非ヒト(例えば、齧歯類)である。アクセプターフレームワークは天然に存在する(例えば、ヒト)フレームワークまたはコンセンサスフレームワークまたはそれと約８５％以上、好ましくは９０％、９５％、９９％またはそれより高く一致する配列である。

【０２４３】

ここで使用する、用語“コンセンサス配列”は、関連配列のファミリーに最も頻繁に生じるアミノ酸(またはヌクレオチド)から形成される配列をいう(例えば、Winnaker, From Genes to Clones (Verlagsgesellschaft, Weinheim, Germany 1987)参照)。タンパク質のファミリーにおいて、コンセンサス配列における各位置は、該ファミリーのその位置に最も頻繁に生じるアミノ酸で占拠される。２のアミノ酸が等しく頻繁に生じるならば、いずれもコンセンサス配列に包含できる。“コンセンサスフレームワーク”は、コンセンサス免疫グロブリン配列におけるフレームワーク領域をいう。

【０２４４】

抗体は、当分野で知られる方法によりヒト化できる(Morrison, S. L., 1985, Science 229:1202-1207, by Oi et al., 1986, BioTechniques 4:214およびQueen et al. 米国５,５８５,０８９号、米国５,６９３,７６１号および米国５,６９３,７６２号参照)。

【０２４５】

ヒト化またはＣＤＲ移植抗体は、免疫グロブリン鎖の１、２または全ＣＤＲを置換でき、ここで、ＣＤＲ移植またはＣＤＲ置換により産生できる。例えば、米国特許,２２５,５３９号; Jones et al. 1986 Nature 321:552-525; Verhoeyan et al. 1988 Science 239:1534; Beidler et al. 1988 J. Immunol. 141:4053-4060; Winter 米国５,２２５,５３９号を参照のこと(これら全ての内容を引用することにより明示的にここに包含させる)。Winterは、本発明のヒト化抗体の製造に使用し得るＣＤＲ移植法を記載し(米国特許出願ＧＢ２１８８６３８Ａ(１９８７年３月２６日出願)；Winter　米国５,２２５,５３９号)、この内容を引用することにより明示的にここに包含させる。

【０２４６】

また本発明の範囲内であるのは、特異的アミノ酸が置換、欠失または付加されているヒト化抗体である。ドナーからアミノ酸を選択する基準は、例えば、米国５,５８５,０８９号のカラム１２～１６に記載され、その内容を引用により本明細書に包含させる。抗体をヒト化する他の技術は、１９９２年１２月２３日公開のPadlan et al. ＥＰ５１９５９６Ａ１号に記載されている。

【０２４７】

抗体分子は一本鎖抗体であり得る。一本鎖抗体(ｓｃＦＶ)を操作してよい(例えば、Colcher, D. et al. (1999) Ann N Y Acad Sci 880:263-80;およびReiter, Y. (1996) Clin Cancer Res 2:245-52参照)。一本鎖抗体は、同じ標的タンパク質の異なるエピトープに特性を有する多価抗体を産生するために二量体化または多量体化できる。

【０２４８】

さらに他の態様において、抗体分子は、例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＭ、ＩｇＡ１、ＩｇＡ２、ＩｇＤおよびＩｇＥの重鎖定常領域から選択される重鎖定常領域、特に、例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３およびＩｇＧ４の、(例えば、ヒト)重鎖定常領域を有する。他の態様において、抗体分子は、例えば、カッパまたはラムダの、例えば、(例えば、ヒト)軽鎖定常領域から選択される、軽鎖定常領域を有する。定常領域は、抗体の特性を修飾(例えば、Ｆｃ受容体結合、抗体グリコシル化、システイン残基数、エフェクター細胞機能および／または補体機能の１以上の増加または低下)するために改変、例えば変異できる。ある態様において、抗体はエフェクター機能を有し、補体を固定できる。他の態様において、抗体はエフェクター細胞を動員せずまたは補体を固定しない。他の態様において、抗体は、Ｆｃ受容体と結合する能力が低下しているか、該能力を有しない。例えば、Ｆｃ受容体との結合を支持しないアイソタイプまたはサブタイプ、フラグメントまたは他の変異体であり、例えば、変異したまたは欠損したＦｃ受容体結合領域を有する。

【０２４９】

抗体定常領域を改変する方法は当分野で知られる。改変された機能を有する抗体、例えば細胞上のＦｃＲまたは補体のＣ１成分のようなエフェクターリガンドに対する改変された親和性を、抗体の定常部分における少なくとも１のアミノ酸残基を、異なる残基で置き換えることにより製造できる(例えば、例えば、ＥＰ３８８,１５１Ａ１号、米国特許５,６２４,８２１号および米国特許５,６４８,２６０号参照(これら全ての内容を引用により本明細書に包含させる))。マウスまたは他の種に適用するならば、免疫グロブリンがこれらの機能を低下させるであろう、類似するタイプの改変も記載し得る。

【０２５０】

抗体分子は、他の機能的分子(例えば、他のペプチドまたはタンパク質)に誘導体化または結合できる。ここで使用する、“誘導体化”抗体分子は、修飾されているものである。誘導体化の方法は、蛍光部分、放射性ヌクレオチド、毒素、酵素またはビオチンのような親和性リガンドの付加を含むが、これらに限定されない。したがって、本発明の抗体分子は、誘導体化および免疫接着分子を含むここに記載する抗体の他に修飾された形態を含むことを意図する。例えば、抗体分子は、他の抗体(例えば、二重特異性抗体または二重特異性抗体)、検出可能薬剤、細胞毒性剤、薬剤および／または他の分子と抗体または抗体部分の結合を仲介できるタンパク質またはペプチド(例えばストレプトアビジンコア領域またはポリヒスチジンタグ)のような１以上の他の分子に、機能的に結合(化学的カップリング、遺伝子融合、非共有結合的結合または他のものによる)できる。

【０２５１】

誘導体化抗体分子の１タイプは、１以上の抗体(同じタイプまたは、例えば、二重特異性抗体を産生するために、異なるタイプ)の架橋により産生する。適当な架橋剤は、適切なスペーサーにより離された２の明確に反応性の基を有するヘテロ二機能性(例えば、ｍ－マレイミドベンゾイル－Ｎ－ヒドロキシスクシンイミドエステル)またはホモ二機能性(例えば、スベリン酸ジサクシンイミジル)であるものを含む。このようなリンカーは、Pierce Chemical Company, Rockford, Illから入手可能である。

【０２５２】

本発明の抗体分子を誘導体化(または標識)し得る有用な検出可能剤は、蛍光化合物、多様な酵素、補欠分子族、発光物質、生物発光物質、蛍光放出金属原子、例えば、ユーロピウム(Ｅｕ)および他のランタニド(anthanides)および放射性物質を含む。代表的蛍光検出可能薬剤は、フルオレセイン、イソチオシアン酸フルオレセイン、ローダミン、５－ジメチルアミン－１－ナフタレンスルホニルクロライド、フィコエリトリンなどを含む。抗体

を、アルカリホスファターゼ、ホースラディッシュペルオキシダーゼ、β－ガラクトシダーゼ、アセチルコリンエステラーゼ、グルコースオキシダーゼなどのような検出可能酵素でも誘導体化してよい。抗体を検出可能酵素で誘導体化するとき、酵素が検出可能反応産物の産生に使用するさらなる試薬の添加により検出できる。例えば、検出可能剤ホースラディッシュペルオキシダーゼが存在するとき、過酸化水素およびジアミノベンジジンの添加は、検出可能な着色された反応産物を生じる。抗体分子は補欠分子族(例えば、ストレプトアビジン／ビオチンおよびアビジン／ビオチン)で誘導体化してもよい。例えば、抗体を、ビオチンで誘導体化し、アビジンまたはストレプトアビジン結合の間接的測定により検出し得る。適当な蛍光物質の例はウンベリフェロン、フルオレセイン、イソチオシアン酸フルオレセイン、ローダミン、ジクロロトリアジニルアミンフルオレセイン、ダンシルクロライドまたはフィコエリトリンを含み、発光物質の例はルミノールを含み、そして生物発光物質の例はルシフェラーゼ、ルシフェリンおよびエクオリンを含む。

【０２５３】

標識抗体分子を、(ｉ)親和性クロマトグラフィーまたは免疫沈殿のような標準的技術により予定した抗体を単離するため；(ii)タンパク質の量または発現パターンを評価するために、予定した抗原を(例えば、細胞ライセートまたは細胞上清において)検出するため；(iii)例えば、ある処置レジメンの有効性を決定するための、臨床試験法の一部として組織におけるタンパク質レベルをモニターするための使用を含み、多くの状況において、例えば、診断的および／または研究的に使用できる。

【０２５４】

抗体分子を、他の分子に、概して標識または治療的(例えば、細胞毒性または細胞増殖抑制)薬剤にコンジュゲートし得る。放射性同位体は診断的または治療的適用において使用できる。抗ＰＳＭＡ抗体と結合できる放射性同位体は、α－、β－またはγ－エミッターまたはβ－およびγ－エミッターを含むが、これらに限定されない。このような放射性同位体は、ヨウ素(^{131}Ｉまたは^{125}Ｉ)、イットリウム(^{90}Ｙ)、ルテチウム(^{177}Ｌｕ)、アクチニウム(^{225}Ａｃ)、プラセオジム、アスタチン(^{211}Ａｔ)、レニウム(^{186}Ｒｅ)、ビスマス(^{212}Ｂｉまたは^{213}Ｂｉ)、インジウム(^{111}Ｉｎ)、テクネチウム(^{99}ｍＴｃ)、リン(^{32}Ｐ)、ロジウム(^{188}Ｒｈ)、硫黄(^{35}Ｓ)、炭素(^{14}Ｃ)、トリチウム(^{3}Ｈ)、クロム(^{51}Ｃｒ)、塩素(^{36}Ｃｌ)、コバルト(^{57}Ｃｏまたは^{58}Ｃｏ)、鉄(^{59}Ｆｅ)、セレン(^{75}Ｓｅ)またはガリウム(^{67}Ｇａ)を含むが、これらに限定されない。治療剤として有用な放射性同位体は、イットリウム(^{90}Ｙ)、ルテチウム(^{177}Ｌｕ)、アクチニウム(^{225}Ａｃ)、プラセオジム、アスタチン(^{211}Ａｔ)、レニウム(^{186}Ｒｅ)、ビスマス(^{212}Ｂｉまたは^{213}Ｂｉ)およびロジウム(^{188}Ｒｈ)を含む。例えば、診断剤に使用するための、標識として有用な放射性同位体は、ヨウ素(^{131}Ｉまたは^{125}Ｉ)、インジウム(^{111}Ｉｎ)、テクネチウム(^{99}ｍＴｃ)、リン(^{32}Ｐ)、炭素(^{14}Ｃ)およびトリチウム(^{3}Ｈ)または上に挙げた治療的同位体の１以上を含む。

【０２５５】

本発明は、放射性標識抗体分子およびその標識法を提供する。ある態様において、抗体分子の標識法を開示する。該方法は、抗体分子とキレート剤を接触させ、それによりコンジュゲートした抗体を産生することを含む。コンジュゲートした抗体を放射性同位体、例えば、^{111}インジウム、^{90}イットリウムおよび^{177}ルテチウムで標識し、それにより標識抗体分子を産生する。

【０２５６】

上記のように、抗体分子を治療剤とコンジュゲートできる。治療活性放射性同位体は既に述べている。他の治療剤の例は、タキソール、サイトカラシンＢ、グラミシジンＤ、臭化エチジウム、エメチン、マイトマイシン、エトポシド、テニポシド、ビンクリスチン、ビンブラスチン、コルヒチン、ドキソルビシン、ダウノルビシン、ジヒドロキシアントラシンジオン、ミトキサントロン、ミトラマイシン、アクチノマイシンＤ、１－デヒドロテストステロン、グルココルチコイド、プロカイン、テトラカイン、リドカイン、プロプラ

ノロール、ピューロマイシン、マイタンシノイド、例えば、マイタンシノール(米国特許５,２０８,０２０号参照)、ＣＣ－１０６５(米国特許５,４７５,０９２号、５,５８５,４９９号、５,８４６,５４５号参照)およびそのアナログまたはホモログを含む。治療剤は、代謝拮抗剤(例えば、メトトレキサート、６－メルカプトプリン、６－チオグアニン、シタラビン、５－フルオロウラシルデカルバジン)、アルキル化剤(例えば、メクロレタミン、チオテパ、クロラムブシル、ＣＣ－１０６５、メルファラン、カルムスチン(ＢＳＮＵ)およびロムスチン(ＣＣＮＵ)、シクロホスファミド、ブスルファン、ジブロモマンニトール、ストレプトゾトシン、マイトマイシンＣおよびｃｉｓ－ジクロロジアミン白金(II)(ＤＤＰ)シスプラチン)、アントラサイクリン(例えば、ダウノルビシン(以前はダウノマイシン)およびドキソルビシン)、抗生物質(例えば、ダクチノマイシン(以前はアクチノマイシン)、ブレオマイシン、ミトラマイシンおよびアントラマイシン(ＡＭＣ))および抗有糸分裂剤(例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、タキソールおよびマイタンシノイド)を含むが、これらに限定されない。

【０２５７】

一つの面において、本発明は、ＬＡＧ－３受容体と特異的に結合する標的結合分子を提供する方法に関する。例えば、標的結合分子は抗体分子である。本方法は、少なくとも非ヒトタンパク質の部分を含む標的タンパク質を提供し、該部分は、ヒト標的タンパク質の対応する部分と相同であるが(少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８７％、９０％、９２％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％同一)、少なくとも１のアミノ酸(例えば、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８または９のアミノ酸)が異なり；抗原と特異的に結合する抗体分子を得て；そして、結合剤が標的タンパク質の活性を調節する効果を評価することを含む。本方法は、さらに、結合剤(例えば、抗体分子)または誘導体(例えば、ヒト化抗体分子)をヒト対象に投与することを含み得る。

【０２５８】

本発明は、上記抗体分子をコードする単離核酸分子、そのベクターおよび宿主細胞を含む。核酸分子は、ＲＮＡ、ゲノムＤＮＡおよびｃＤＮＡを含むが、これらに限定されない。

【０２５９】

ある態様において、抗体分子は多特異的(例えば、二重特異性または三重特異性)抗体分子である。二重特異性またはヘテロ二量体抗体分子の製造法は当分野で知られ、例えば、ＵＳ５７３１１６８号に記載の、例えば、“ホール内のノブ”アプローチ；例えば、ＷＯ０９／０８９００４号、ＷＯ０６／１０６９０５号およびＷＯ２０１０／１２９３０４号に記載の、静電気ステアリングＦｃ対形成；例えば、ＷＯ０７／１１０２０５号に記載の、鎖交換操作ドメイン(ＳＥＥＤ)ヘテロ二量体形成；例えば、ＷＯ０８／１１９３５３号、ＷＯ２０１１／１３１７４６号およびＷＯ２０１３／０６０８６７号に記載のＦａｂアーム交換；例えば、ＵＳ４４３３０５９号に記載の、例えば、アミン反応性機およびスルフヒドリル反応性機を有するヘテロ二機能性反応材を使用する二構造的構造を産生するための、抗体架橋による、二重抗体コンジュゲート；例えば、ＵＳ４４４４８７８号に記載の、２の重鎖の間のジスルフィド結合の還元および酸化のサイクルを減る、異なる抗体からの半抗体(重－軽鎖対またはＦａｂ)の組み換えにより産生された二重特異性抗体決定基；三機能的抗体、例えば、ＵＳ５２７３７４３号に記載の、例えば、スルフヒドリル反応性基を経て架橋した３のＦａｂ’フラグメント；生合成結合タンパク質、例えば、ＵＳ５５３４２５４号に記載の、好ましくはジスルフィドまたはアミン反応性化学架橋によりＣ末端尾を経て架橋したｓｃＦｖの対；二機能性抗体、例えば、ＵＳ５５８２９９６号に記載の、例えば、定常ドメインが置換されている、ロイシンジッパー(例えば、ｃ－ｆｏｓおよびｃ－ｊｕｎ)を経て二量体化した異なる特異性を有するＦａｂフラグメント；二重特異性およびオリゴ特異的一価およびオリゴバレント受容体、例えば、ＵＳ５５９１８２８号に記載の、一方の抗体のＣＨ１領域と、他方の概して付随する軽鎖を伴う抗体のＶＨ領域の間のポリペプチドスペーサーを介して結合した２の抗体(２のＦａｂフラグメント)のＶＨ－ＣＨ１領域；二重特異性ＤＮＡ－抗体コンジュゲート、例えば、ＵＳ５６３５６

０２号に記載の、ＤＮＡの二本鎖変を介する抗体またはＦａｂフラグメントの架橋；二重特異性融合タンパク質、例えば、ＵＳ５６３７４８１号に記載の、２のｓｃＦｖとその間の親水性らせん状ペプチドリンカーおよび完全定常領域を含む発現構築物；多価および多特異性結合タンパク質、例えば、ＵＳ５８３７２４２号に記載の、一般に二重特異性抗体と呼ばれる、Ｉｇ重鎖可変領域の結合領域を伴う第一ドメインと、Ｉｇ軽鎖可変領域の結合領域を伴う第二ドメインの二量体(二重特異性、三重特異性または四重特異性分子を創製する、高次構造も含む)；例えば、ＵＳ５８３７８２１号に記載の、二重特異性／多価分子を形成するために二量体化できる、さらにペプチドスペーサーで抗体ヒンジ領域およびＣＨ３領域に結合した、結合したＶＬ鎖およびＶＨ鎖を有するミニボディ構築物；二重特異性二重特異性抗体を形成するために二量体化できる、いずれかの配向の短ペプチドリンカー(例えば、５または１０アミノ酸)を有するまたはリンカーを有しないで結合したＶＨおよびＶＬドメイン；例えば、ＵＳ５８４４０９４号に記載の三量体および四量体；例えば、ＵＳ５８６４０１９号に記載された、一連のＦＶ(またはｓｃＦｖ)を形成するために、さらにＶＬドメインと結合した、Ｃ末端で架橋可能な基とペプチド結合により結合したＶＨドメイン(またはファミリーメンバーのＶＬドメイン)の弦；および例えば、ＵＳ５８６９６２０号に記載の、ｓｃＦＶまたは二重特異性抗体タイプ形式の両者を使用して例えば、ホモ二価、ヘテロ二価、三価および四価構造を形成するために、非共有結合または化学的架橋により多価構造に合わさったペプチドリンカーにより結合したＶＨおよびＶＬドメインの両者を伴う一本鎖結合ポリペプチドを含むが、これらに限定されない。さらなる代表的多特異性および二重特異性分子およびその製造法は、例えば、ＵＳ５９１０５７３号、ＵＳ５９３２４４８号、ＵＳ５９５９０８３号、ＵＳ５９８９８３０号、ＵＳ６００５０７９号、ＵＳ６２３９２５９号、ＵＳ６２９４３５３号、ＵＳ６３３３３９６号、ＵＳ６４７６１９８号、ＵＳ６５１１６６３号、ＵＳ６６７０４５３号、ＵＳ６７４３８９６号、ＵＳ６８０９１８５号、ＵＳ６８３３４４１号、ＵＳ７１２９３３０号、ＵＳ７１８３０７６号、ＵＳ７５２１０５６号、ＵＳ７５２７７８７号、ＵＳ７５３４８６６号、ＵＳ７６１２１８１号、ＵＳ２００２００４５８７Ａ１号、ＵＳ２００２０７６４０６Ａ１号、ＵＳ２００２１０３３４５Ａ１号、ＵＳ２００３２０７３４６Ａ１号、ＵＳ２００３２１１０７８Ａ１号、ＵＳ２００４２１９６４３Ａ１号、ＵＳ２００４２２０３８８Ａ１号、ＵＳ２００４２４２８４７Ａ１号、ＵＳ２００５００３４０３Ａ１号、ＵＳ２００５００４３５２Ａ１号、ＵＳ２００５０６９５５２Ａ１号、ＵＳ２００５０７９１７０Ａ１号、ＵＳ２００５１００５４３Ａ１号、ＵＳ２００５１３６０４９Ａ１号、ＵＳ２００５１３６０５１Ａ１号、ＵＳ２００５１６３７８２Ａ１号、ＵＳ２００５２６６４２５Ａ１号、ＵＳ２００６０８３７４７Ａ１号、ＵＳ２００６１２０９６０Ａ１号、ＵＳ２００６２０４４９３Ａ１号、ＵＳ２００６２６３３６７Ａ１号、ＵＳ２００７００４９０９Ａ１号、ＵＳ２００７０８７３８１Ａ１号、ＵＳ２００７１２８１５０Ａ１号、ＵＳ２００７１４１０４９Ａ１号、ＵＳ２００７１５４９０１Ａ１号、ＵＳ２００７２７４９８５Ａ１号、ＵＳ２００８０５０３７０Ａ１号、ＵＳ２００８０６９８２０Ａ１号、ＵＳ２００８１５２６４５Ａ１号、ＵＳ２００８１７１８５５Ａ１号、ＵＳ２００８２４１８８４Ａ１号、ＵＳ２００８２５４５１２Ａ１号、ＵＳ２００８２６０７３８Ａ１号、ＵＳ２００９１３０１０６Ａ１号、ＵＳ２００９１４８９０５Ａ１号、ＵＳ２００９１５５２７５Ａ１号、ＵＳ２００９１６２３５９Ａ１号、ＵＳ２００９１６２３６０Ａ１号、ＵＳ２００９１７５８５１Ａ１号、ＵＳ２００９１７５８６７Ａ１号、ＵＳ２００９２３２８１１Ａ１号、ＵＳ２００９２３４１０５Ａ１号、ＵＳ２００９２６３３９２Ａ１号、ＵＳ２００９２７４６４９Ａ１号、ＥＰ３４６０８７Ａ２号、ＷＯ０００６６０５Ａ２号、ＷＯ０２０７２６３５Ａ２号、ＷＯ０４０８１０５１Ａ１号、ＷＯ０６０２０２５８Ａ２号、ＷＯ２００７０４４８８７Ａ２号、ＷＯ２００７０９５３３８Ａ２号、ＷＯ２００７１３７７６０Ａ２号、ＷＯ２００８１１９３５３Ａ１号、ＷＯ２００９０２１７５４Ａ２号、ＷＯ２００９０６８６３０Ａ１号、ＷＯ９１０３４９３Ａ１号、ＷＯ９３２３５３７Ａ１号、ＷＯ９４０９１３１Ａ１号、ＷＯ９４１２６２５Ａ２号、ＷＯ９５０９９１７Ａ１号、ＷＯ９６３７６２１Ａ２号、ＷＯ９９６４４６０Ａ１号に見られる。上記引用出願の内容

を、その全体を引用により本明細書に包含させる。

【０２６０】

他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子(例えば、単一特異性、二重特異性または多特異性抗体分子)は、他のパートナー、例えば、タンパク質、例えば、１、２またはそれ以上のサイトカインに、例えば、融合分子、例えば融合タンパク質として、共有的に結合、例えば、融合している。他の態様において、融合分子は１以上のタンパク質、例えば、１、２またはそれ以上のサイトカインを含む。ある態様において、サイトカインは、インターロイキン(ＩＬ)－１、ＩＬ－２、ＩＬ－１２、ＩＬ－１５またはＩＬ－２１の１、２、３またはそれ以上から選択されるＩＬである。ある態様において、二重特異性抗体分子は、第一標的への(例えば、ＬＡＧ－３への)第一結合特異性、第二標的への(例えば、ＰＤ－１、ＴＩＭ－３またはＰＤ－Ｌ１への)第二結合特異性を有し、所望によりインターロイキン(例えば、ＩＬ－１２)ドメイン、例えば、完全長ＩＬ－１２またはその一部に結合している。

【０２６１】

“融合タンパク質”および“融合ポリペプチド”は、互いに共有的に結合した少なくとも２の部分を有するポリペプチドをいい、ここで、各部分は異なる特性を有するポリペプチドである。特性は、インビトロまたはインビボでの活性のような生物学的特性であり得る。特性は、標的分子への結合、反応の触媒などのような単純な化学的または物理的特性でもあり得る。２の部分は直接単ペプチド結合によりまたはペプチドリンカーを介して結合してよいが、互いにリーディングフレーム内である。

【０２６２】

本発明は、上記抗体分子をコードする単離核酸分子、そのベクターおよび宿主細胞を提供する。核酸分子は、ＲＮＡ、ゲノムＤＮＡおよびｃＤＮＡを含むが、これらに限定されない。

【０２６３】

代表的抗ＬＡＧ－３抗体分子

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は

(ｉ)配列番号１、配列番号４または配列番号２８６から選択されるＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列；配列番号２のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列；および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含む重鎖可変領域(ＶＨ)；および

(ii)配列番号１０のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１１のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号１２のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(ＶＬ)

を含む。

【０２６４】

他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、

(ｉ)配列番号１、配列番号４または配列番号２８６から選択されるＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列；配列番号５のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含む重鎖可変領域(ＶＨ)；および

(ii)配列番号１３のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１４のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号１５のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(ＶＬ)

を含む。

【０２６５】

前記抗体分子の態様において、ＶＨＣＤＲ１は、配列番号１のアミノ酸配列を含む。他の態様において、ＶＨＣＤＲ１は、配列番号４のアミノ酸配列を含む。さらに他の態様において、ＶＨＣＤＲ１は、配列番号２８６のアミノ酸配列を含む。

【０２６６】

ある態様において、前記抗体分子は、配列番号１８７、１９０、１９４、１９６、１９８、２０２、２０６、２０８、２１０、２１２、２１７、２１９または２２１のいずれかのアミノ酸配列またはそれと少なくとも９０％同一または配列番号１８７、１９０、１９４、１９６、１９８、２０２、２０６、２０８、２１０、２１２、２１７、２１９または

２２１のいずれかのアミノ酸配列と比較して２を超えないアミノ酸置換、挿入または欠失を有するアミノ酸配列を含む少なくとも１フレームワーク(ＦＷ)領域を含む重鎖可変領域を有する。

【０２６７】

他の態様において、前記抗体分子は、配列番号１８７、１９０、１９４、１９６、１９８、２０２、２０６、２０８、２１０、２１２、２１７、２１９または２２１のいずれかのアミノ酸配列を含む少なくとも１フレームワーク領域を含む重鎖可変領域を有する。

【０２６８】

さらに他の態様において、前記抗体分子は、配列番号１８７、１９０、１９４、１９６、１９８、２０２、２０６、２０８、２１０、２１２、２１７、２１９または２２１のいずれかのアミノ酸配列を含む少なくとも２、３または４フレームワーク領域を含む重鎖可変領域を有する。

【０２６９】

他の態様において、前記抗体分子は、配列番号１８７、１９０、１９４または１９６のＶＨＦＷ１アミノ酸配列、配列番号１９８、２０２、２０６または２０８のＶＨＦＷ２アミノ酸配列および配列番号２１０、２１２、２１７または２１９のＶＨＦＷ３アミノ酸配列を含み、所望により、さらに配列番号２２１のＶＨＦＷ４アミノ酸配列を含む。

【０２７０】

他の態様において、前記抗体分子は、配列番号２２６、２３０、２３２、２３４、２３６、２３８、２４０、２４４、２４６、２４８、２５２、２５５、２５９、２６１、２６５、２６７、２６９または２７１のいずれかのアミノ酸配列またはそれと少なくとも９０％同一または配列番号２２６、２３０、２３２、２３４、２３６、２３８、２４０、２４４、２４６、２４８、２５２、２５５、２５９、２６１、２６５、２６７、２６９または２７１のいずれかのアミノ酸配列と比較して２を超えないアミノ酸置換、挿入または欠失を有するアミノ酸配列を含む少なくとも１フレームワーク領域を含む軽鎖可変置換、挿入または欠失を有するアミノ酸を有する。

【０２７１】

他の態様において、前記抗体分子は、軽鎖可変領域配列番号２２６、２３０、２３２、２３４、２３６、２３８、２４０、２４４、２４６、２４８、２５２、２５５、２５９、２６１、２６５、２６７、２６９または２７１のいずれかのアミノ酸配列を含む少なくとも１フレームワーク領域を含む軽鎖可変領域を有する。

【０２７２】

他の態様において、前記抗体分子は、配列番号２２６、２３０、２３２、２３４、２３６、２３８、２４０、２４４、２４６、２４８、２５２、２５５、２５９、２６１、２６５、２６７、２６９または２７１のいずれかのアミノ酸配列を含む少なくとも２、３または４フレームワーク領域を含む軽鎖可変領域を有する。

【０２７３】

他の態様において、前記抗体分子は、配列番号２２６、２３０、２３２、２３４、２３６または２３８のＶＬＦＷ１アミノ酸配列、配列番号２４０、２４４、２４６または２４８のＶＬＦＷ２アミノ酸配列および配列番号２５２、２５５、２５９、２６１、２６５、２６７または２６９のＶＬＦＷ３アミノ酸配列を含み、所望により、さらに配列番号２７１のＶＬＦＷ４アミノ酸配列を含む。

【０２７４】

他の態様において、前記抗体分子は、配列番号８、２８、６４、６８、７２、７６、８０、１００、１０４または１０８のいずれかと少なくとも８５％同一のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む。

【０２７５】

他の態様において、前記抗体分子は、配列番号８、２８、６４、６８、７２、７６、８０、１００、１０４または１０８のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む。

【０２７６】

他の態様において、前記抗体分子は、配列番号３２、３６、４０、４４、４８、５２、５６、６０、８４、８８、９２または９６のいずれかと少なくとも８５％同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。

【０２７７】

他の態様において、前記抗体分子は、配列番号３２、３６、４０、４４、４８、５２、５６、６０、８４、８８、９２または９６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。

【０２７８】

他の態様において、前記抗体分子は、配列番号８のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む。

【０２７９】

他の態様において、前記抗体分子は、配列番号１８のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。

【０２８０】

他の態様において、前記抗体分子は、配列番号２８のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む。

【０２８１】

他の態様において、前記抗体分子は、配列番号３０のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。

【０２８２】

他の態様において、前記抗体分子は、配列番号６４のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む。

【０２８３】

他の態様において、前記抗体分子は、配列番号６６のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。

【０２８４】

他の態様において、前記抗体分子は、配列番号６８のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む。

【０２８５】

他の態様において、前記抗体分子は、配列番号７０のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。

【０２８６】

他の態様において、前記抗体分子は、配列番号７２のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む。

【０２８７】

他の態様において、前記抗体分子は、配列番号７４のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。

【０２８８】

他の態様において、前記抗体分子は、配列番号７６のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む。

【０２８９】

他の態様において、前記抗体分子は、配列番号７８のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。

【０２９０】

他の態様において、前記抗体分子は、配列番号８０のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む。

【０２９１】

他の態様において、前記抗体分子は、配列番号８２のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。

【０２９２】

他の態様において、前記抗体分子は、配列番号１００のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む。

【０２９３】

他の態様において、前記抗体分子は、配列番号１０２または配列番号１１３のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。

【０２９４】

他の態様において、前記抗体分子は、配列番号１０４のアミノ酸配列を含む重鎖可変ド

メインを含む。
【０２９５】
他の態様において、前記抗体分子は、配列番号１０６のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。
【０２９６】
他の態様において、前記抗体分子は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。
【０２９７】
他の態様において、前記抗体分子は、配列番号１０８のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む。
【０２９８】
他の態様において、前記抗体分子は、配列番号１１０のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。
【０２９９】
他の態様において、前記抗体分子は、配列番号１３４のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。
【０３００】
他の態様において、前記抗体分子は、配列番号３２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。
【０３０１】
他の態様において、前記抗体分子は、配列番号３４のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。
【０３０２】
他の態様において、前記抗体分子は、配列番号３６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。
【０３０３】
他の態様において、前記抗体分子は、配列番号３８のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。
【０３０４】
他の態様において、前記抗体分子は、配列番号４０のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。
【０３０５】
他の態様において、前記抗体分子は、配列番号４２のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。
【０３０６】
他の態様において、前記抗体分子は、配列番号４４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。
【０３０７】
他の態様において、前記抗体分子は、配列番号４６のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。
【０３０８】
他の態様において、前記抗体分子は、配列番号４８のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。
【０３０９】
他の態様において、前記抗体分子は、配列番号５０のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。
【０３１０】
他の態様において、前記抗体分子は、配列番号５２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。
【０３１１】
他の態様において、前記抗体分子は、配列番号５４のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。
【０３１２】
他の態様において、前記抗体分子は、配列番号５６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。
【０３１３】

他の態様において、前記抗体分子は、配列番号５８のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。
【０３１４】
他の態様において、前記抗体分子は、配列番号６０のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。
【０３１５】
他の態様において、前記抗体分子は、配列番号６２のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。
【０３１６】
他の態様において、前記抗体分子は、配列番号８４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。
【０３１７】
他の態様において、前記抗体分子は、配列番号８６のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。
【０３１８】
他の態様において、前記抗体分子は、配列番号８８のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。
【０３１９】
他の態様において、前記抗体分子は、配列番号９０のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。
【０３２０】
他の態様において、前記抗体分子は、配列番号９２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。
【０３２１】
他の態様において、前記抗体分子は、配列番号９４のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。
【０３２２】
他の態様において、前記抗体分子は、配列番号９６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。
【０３２３】
他の態様において、前記抗体分子は、配列番号９８のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。
【０３２４】
他の態様において、前記抗体分子は、配列番号２８または配列番号１００のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；および配列番号３２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。
【０３２５】
他の態様において、前記抗体分子は、配列番号２８または配列番号１００のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；および配列番号３６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。
【０３２６】
他の態様において、前記抗体分子は、配列番号２８または配列番号１００のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；および配列番号４０のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。
【０３２７】
他の態様において、前記抗体分子は、配列番号２８または配列番号１００のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；および配列番号４４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。
【０３２８】
他の態様において、前記抗体分子は、配列番号２８または配列番号１００のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；および配列番号４８のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。
【０３２９】
他の態様において、前記抗体分子は、配列番号２８または配列番号１００のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；および配列番号５２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。

【０３３０】
他の態様において、前記抗体分子は、配列番号２８または配列番号１００のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；および配列番号５６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。
【０３３１】
他の態様において、前記抗体分子は、配列番号２８または配列番号１００のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；および配列番号６０のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。
【０３３２】
他の態様において、前記抗体分子は、配列番号６４または配列番号１０４のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；および配列番号３６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。
【０３３３】
他の態様において、前記抗体分子は、配列番号６４または配列番号１０４のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；および配列番号４０のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。
【０３３４】
他の態様において、前記抗体分子は、配列番号６４または配列番号１０４のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；および配列番号５６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。
【０３３５】
他の態様において、前記抗体分子は、配列番号６４または配列番号１０４のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；および配列番号６０のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。
【０３３６】
他の態様において、前記抗体分子は、配列番号６８または配列番号１０８のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；および配列番号３６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。
【０３３７】
他の態様において、前記抗体分子は、配列番号７２または配列番号８のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；および配列番号４０のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。
【０３３８】
他の態様において、前記抗体分子は、配列番号７２または配列番号８のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；および配列番号６０のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。
【０３３９】
他の態様において、前記抗体分子は、配列番号７６のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号６０のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。
【０３４０】
他の態様において、前記抗体分子は、配列番号８０のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号８４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。
【０３４１】
他の態様において、前記抗体分子は、配列番号２８または配列番号１００のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；および配列番号８８のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。
【０３４２】
他の態様において、前記抗体分子は、配列番号２８または配列番号１００のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；および配列番号９２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。

【０３４３】
他の態様において、前記抗体分子は、配列番号６４または配列番号１０４のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；および配列番号９６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。
【０３４４】
他の態様において、前記抗体分子は、配列番号３０または配列番号１０２のアミノ酸配列を含む重鎖；および配列番号３４のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。
【０３４５】
他の態様において、前記抗体分子は、配列番号３０または配列番号１０２のアミノ酸配列を含む重鎖；および配列番号３８のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。
【０３４６】
他の態様において、前記抗体分子は、配列番号３０または配列番号１０２のアミノ酸配列を含む重鎖；および配列番号４２のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。
【０３４７】
他の態様において、前記抗体分子は、配列番号３０または配列番号１０２のアミノ酸配列を含む重鎖；および配列番号４６のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。
【０３４８】
他の態様において、前記抗体分子は、配列番号３０または配列番号１０２のアミノ酸配列を含む重鎖；および配列番号５０のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。
【０３４９】
他の態様において、前記抗体分子は、配列番号３０または配列番号１０２のアミノ酸配列を含む重鎖；および配列番号５４のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。
【０３５０】
他の態様において、前記抗体分子は、配列番号３０または配列番号１０２のアミノ酸配列を含む重鎖；および配列番号５８のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。
【０３５１】
他の態様において、前記抗体分子は、配列番号３０または配列番号１０２のアミノ酸配列を含む重鎖；および配列番号６２のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。
【０３５２】
他の態様において、前記抗体分子は、配列番号６６または配列番号１０６のアミノ酸配列を含む重鎖；および配列番号３８のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。
【０３５３】
他の態様において、前記抗体分子は、配列番号６６または配列番号１０６のアミノ酸配列を含む重鎖；および配列番号４２のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。
【０３５４】
他の態様において、前記抗体分子は、配列番号６６または配列番号１０６のアミノ酸配列を含む重鎖；および配列番号５８のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。
【０３５５】
他の態様において、前記抗体分子は、配列番号６６または配列番号１０６のアミノ酸配列を含む重鎖；および配列番号６２のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。
【０３５６】
他の態様において、前記抗体分子は、配列番号７０または配列番号１１０のアミノ酸配列を含む重鎖；および配列番号３８のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。
【０３５７】
他の態様において、前記抗体分子は、配列番号７４または配列番号１８のアミノ酸配列を含む重鎖；および配列番号４２のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。
【０３５８】
他の態様において、前記抗体分子は、配列番号７４または配列番号１８のアミノ酸配列を含む重鎖；および配列番号６２のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。
【０３５９】

他の態様において、前記抗体分子は、配列番号７８のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号６２のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【０３６０】

他の態様において、前記抗体分子は、配列番号８２のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号８６のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【０３６１】

他の態様において、前記抗体分子は、配列番号３０または配列番号１０２のアミノ酸配列を含む重鎖；および配列番号９４のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【０３６２】

他の態様において、前記抗体分子は、配列番号６６または配列番号１０６のアミノ酸配列を含む重鎖；および配列番号９８のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【０３６３】

他の態様において、前記抗体分子は、配列番号１１３のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号３４のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【０３６４】

他の態様において、前記抗体分子は、配列番号１１３のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号３８のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【０３６５】

他の態様において、前記抗体分子は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号３８のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【０３６６】

他の態様において、前記抗体分子は、配列番号１２２のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号５８のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【０３６７】

他の態様において、前記抗体分子は、配列番号１３４のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号３８のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【０３６８】

他の態様において、前記抗体分子は、Ｆａｂ、$F(ab')_2$、ＦｖまたはＦｖフラグメント(ｓｃＦｖ)から選択される。

【０３６９】

他の態様において、前記抗体分子は、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３およびＩｇＧ４から選択される重鎖定常領域を含む。

【０３７０】

他の態様において、前記抗体分子は、カッパまたはラムダの軽鎖定常領域から選択される軽鎖定常領域を含む。

【０３７１】

他の態様において、前記抗体分子は、ＥＵ番号付けによる２２８位または配列番号２７５もしくは２７７の１０８位に変異を有するヒトＩｇＧ４重鎖定常領域およびカッパ軽鎖定常領域を含む。

【０３７２】

他の態様において、前記抗体分子は、ＥＵ番号付けによる２２８位または配列番号２７５もしくは２７７の１０８位にセリンからプロリン変異を有するヒトＩｇＧ４重鎖定常領域およびカッパ軽鎖定常領域を含む。

【０３７３】

他の態様において、前記抗体分子は、ＥＵ番号付けによる２９７位または配列番号２７９の１８０位にアスパラギンからアラニン変異を有するヒトＩｇＧ１重鎖定常領域およびカッパ軽鎖定常領域を含む。

【０３７４】

他の態様において、前記抗体分子は、ＥＵ番号付けによる２６５位または１４８位にアスパラギン酸からアラニン変異およびＥＵ番号付けによる３２９位または配列番号２８０

の２１２位にプロリンからアラニン変異を有するヒトＩｇＧ１重鎖定常領域およびカッパ軽鎖定常領域を含む。

【０３７５】

他の態様において、前記抗体分子は、ＥＵ番号付けによる２３４位または１１７位にロイシンからアラニン変異およびＥＵ番号付けによる２３５位または配列番号２８１の１１８位にロイシンからアラニン変異を有するヒトＩｇＧ１重鎖定常領域およびカッパ軽鎖定常領域を含む。

【０３７６】

他の態様において、前記抗体分子は、約０．２nM未満の解離定数(K_D)でヒトＬＡＧ－３と結合できる。

【０３７７】

ある態様において、前記抗体分子は、例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ法により測定して、約０．２nM、０．１５nM、０．１nM、０．０５nMまたは０．０２nM未満、例えば、約０．０５nM～０．１５nM、例えば、約０．１１nMのK_DでヒトＬＡＧ－３と結合する

【０３７８】

他の態様において、前記抗体分子は、例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ法により測定して、約０．２nM、０．１５nM、０．１nM、０．０５nMまたは０．０２nM未満、例えば、約０．０５nM～０．１５nMのK_DでカニクイザルＬＡＧ－３と結合する。

【０３７９】

ある態様において、前記抗体分子は、例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ法により測定して、ヒトＬＡＧ－３およびカニクイザルＬＡＧ－３の両者に類似する、例えば、nM範囲のK_Dで結合する。ある態様において、前記抗体分子は、例えば、ＥＬＩＳＡにより測定して、ヒトＬＡＧ－３－Ｉｇ融合タンパク質に約０．５nM、０．２nM、０．１nM、０．０５nM、０．０２５nMまたは０．０１nM未満のK_Dで結合する。

【０３８０】

ある態様において、前記抗体分子は、例えば、ＦＡＣＳ分析により測定して、ヒトＬＡＧ－３を発現するＣＨＯ細胞(例えば、ヒトＬＡＧ－３トランスフェクトＣＨＯ細胞)に約４nM、２．５nM、２nM、１．５nM、１nM、０．７５nM、０．５nM、０．４nM、０．３nM、０．２nM、０．１nMまたは０．０５nM未満、例えば、約２．３nM、１．９２nMまたは約０．２nMのK_Dで結合する。

【０３８１】

ある態様において、前記抗体分子は、例えば、ＦＡＣＳ分析により測定して、ヒトＴ細胞に、約０．５nM、０．４nM、０．３nM、０．２nM、０．１nMまたは０．０５nM未満、例えば、約０．２６nMのK_Dで結合する。

【０３８２】

ある態様において、前記抗体分子は、例えば、ＦＡＣＳ分析により測定して、ＬＡＧ－３を発現する細胞(例えば、ヒトＬＡＧ－３発現３００．１９細胞)に約２０nM、１５nM、１０nM、５nM、２nMまたは１nM未満、例えば、約１３．６nMのK_Dで結合する。

【０３８３】

ある態様において、前記抗体分子は、例えば、ＦＡＣＳ分析により測定して、アカゲザルＬＡＧ－３を発現する細胞(例えば、アカゲザルＬＡＧ－３をトランスフェクトした細胞)に、約１５nM、１０nM、９nM、８nM、６nM、５nM、２nMまたは１nM未満、例えば、約８．０３nMのK_Dで結合する。

【０３８４】

ある態様において、前記抗体分子は、マウスＬＡＧ－３と交差反応性ではない。ある態様において、前記抗体は、ラットＬＡＧ－３と交差反応性ではない。他の態様において、前記抗体は、アカゲザルＬＡＧ－３と交差反応性である。ある態様において、前記抗体は、ラットＬＡＧ－３と交差反応性である。例えば、交差反応性は、ＬＡＧ－３を発現する細胞(例えば、ヒトＬＡＧ－３発現３００．１９細胞)を使用するＢｉａｃｏｒｅ法または結合アッセイにより測定できる。

【０３８５】
他の態様において、前記抗体分子は、ＬＡＧ－３(例えば、ヒトＬＡＧ－３)の細胞外Ｉｇ様ドメイン、例えば、ドメイン１(Ｄ１)、ドメイン２(Ｄ２)、ドメイン３(Ｄ３)またはドメイン４(Ｄ４)のいずれかと結合する。ある態様において、前記抗体分子は、Ｄ１における１以上のアミノ酸残基と結合する。ある態様において、前記抗体分子は、Ｄ１のエキストラループまたはそのフラグメントと結合しない(例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ法またはＦＡＣＳ法により測定して)。ある態様において、前記抗体はＤ２と結合しない。ある態様において、前記抗体分子はＤ１およびＤ２の両者に結合する。ある態様において、前記抗体分子は、ＭＨＣクラスII分子と結合するＤ１および／またはＤ２における１以上のアミノ酸残基と結合する。他の態様において、前記抗体分子は、主要組織適合(ＭＨＣ)クラスII分子またはＭＨＣクラスII分子を発現する細胞へのＬＡＧ－３の結合を低下できる。ある態様において、前記抗体分子は、約１０nM、８nM、５nM、４nM、３nM、２nM、１nMまたは０．５nM未満、例えば、約８nM～約１０nMまたは約２nM～約３nM、例えば、約５．５nMまたは約２．３nMのＩＣ$_{50}$で、例えば、Ｒａｊｉ細胞またはＤａｕｄｉ細胞におけるＭＨＣクラスII分子へのＬＡＧ－３－Ｉｇ結合を低下(例えば、遮断)する。

【０３８６】
他の態様において、前記抗体分子前記抗体分子は、抗原特異的Ｔ細胞応答を増強できる。

【０３８７】
ある態様において、抗体分子は、単特異性抗体分子または二特異性抗体分子である。ある態様において、抗体分子は、ＬＡＧ－３に対する第一結合特異性およびＰＤ－１、ＴＩＭ－３、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１および／またはＣＥＡＣＡＭ－５)、ＰＤ－Ｌ１またはＰＤ－Ｌ２に対する第二結合特異性を有する。ある態様において、抗体分子は、抗体の抗原結合フラグメント、例えば、半抗体または半抗体の抗原結合フラグメントを有する。

【０３８８】
ある態様において、前記抗体分子は、ブドウ球菌エンテロトキシンＢ(ＳＥＢ)(例えば、２５μg／mL)により活性化させた細胞からのＩＬ－２発現を、例えば、ＳＥＢ　Ｔ細胞活性化アッセイまたはヒト全血エクスビボアッセイにおいて測定して、アイソタイプ対照(例えば、ＩｇＧ４)を使用したときのＩＬ－２発現と比較して、少なくとも約２倍、３倍、４倍、５倍、例えば、約２～３倍増加させる。

【０３８９】
ある態様において、前記抗体分子は、抗ＣＤ３(例えば、０．１μg／mL)により刺激したＴ細胞からのＩＦＮ－γ発現を、例えば、ＩＦＮ－γ活性アッセイにおいて測定して、アイソタイプ対照(例えば、ＩｇＧ４)を使用したときのＩＦＮ－γ発現と比較して、少なくとも約０．５、１、２、３、４、５、６、７または８倍、例えば、約０．９～５．１倍、例えば、約３倍増加させる。

【０３９０】
ある態様において、前記抗体分子は、ＳＥＢ(例えば、３pg／mL)により活性化したＴ細胞からのＩＦＮ－γ発現を、例えば、ＩＦＮ－γ活性アッセイにおいて測定して、アイソタイプ対照(例えば、ＩｇＧ４)を使用したときのＩＦＮ－γ発現と比較して、少なくとも約２倍、３倍、４倍、５倍、例えば、約１．２～２倍、例えば、約１．６倍増加させる。

【０３９１】
ある態様において、前記抗体分子は、Ｔ細胞受容体活性化なしで(例えばＳＥＢ非存在下)、ＩＬ－２またはＩＦＮ－γの発現を増加させない。

【０３９２】
ある態様において、前記抗体分子は、ＣＭＶペプチドで活性化したＴ細胞からのＩＦＮ－γ発現を、例えば、ＩＦＮ－γ活性アッセイにおいて測定して、アイソタイプ対照(例えば、ＩｇＧ４)を使用したときのＩＦＮ－γ発現と比較して、少なくとも約２倍、３倍、４倍、５倍、例えば、約１．１～１．７倍、例えば、約１．４倍増加させる。ある態様に

おいて、前記抗体分子は、ＣＭＶペプチドで活性化したＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞の増殖を、例えば、少なくともｎ(例えば、ｎ＝２または４)細胞分裂通過したＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞のパーセンテージで測定して、アイソタイプ対照(例えば、ＩｇＧ４)を使用したときのＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞増殖と比較して、少なくとも約１、２倍、３倍、４倍、５倍、例えば、約１.５倍増加させる。

【０３９３】

ある態様において、前記抗体分子は、例えば、動物において測定して、約５０μｇ／ｍＬ～約４００μｇ／ｍＬ、約１００μｇ／ｍＬ～約３５０μｇ／ｍＬ、約１５０μｇ／ｍＬ～約３００μｇ／ｍＬまたは約２００μｇ／ｍＬ～約２５０μｇ／ｍＬ、例えば、約１６６μｇ／ｍＬのC_{max}を有する。

【０３９４】

ある態様において、前記抗体分子は、例えば、動物において測定して、約５０時間～約４００時間、約１００時間～約３５０時間、約１５０時間～約３００時間または約２００時間～約２５０時間、例えば、約２３１.９時間の$T_{1/2}$を有する。

【０３９５】

ある態様において、前記抗体分子は、例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ法により測定して、５×１０$^{-4}$、１×１０$^{-4}$、５×１０$^{-5}$または１×１０$^{-5}$ｓ$^{-1}$より遅い、例えば、約７×１０$^{-5}$ｓ$^{-1}$のK_dでＬＡＧ－３と結合する。ある態様において、前記抗体は、例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ法により測定して、１×１０^{4}、５×１０^{4}、１×１０^{5}、５×１０^{5}または１×１０^{6}Ｍ$^{-1}$ｓ$^{-1}$より速い、例えば、約６.４１×１０^{5}Ｍ$^{-1}$ｓ$^{-1}$のK_aでＬＡＧ－３と結合する。

【０３９６】

他の面において、本発明は、前記抗体分子のいずれかをコードする単離核酸分子、そのベクターおよび宿主細胞を提供する。

【０３９７】

ある態様において、単離核酸は、前記抗体分子のいずれかの抗体重鎖可変領域または軽鎖可変領域または両者をコードする。

【０３９８】

ある態様において、単離核酸は重鎖ＣＤＲ１～３をコードし、ここで、該核酸は、配列番号１４０～１４４、１５１～１５５、１６２～１６６、１７３～１７７、１８４～１８６または２８７のヌクレオチド配列を含む。

【０３９９】

他の態様において、単離核酸は軽鎖ＣＤＲ１～３をコードし、ここで、該核酸は、配列番号１４５～１５０、１５６～１６１、１６７～１７２または１７８～１８３のヌクレオチド配列を含む。

【０４００】

他の態様において、前記核酸は、さらに重鎖可変ドメインをコードするヌクレオチド配列を含み、ここで、該ヌクレオチド配列は、配列番号９、２９、６５、６９、７３、７７、８１、１０１、１０５、１０９、１１２、１２１、１２４、１２５、１３２または１３３のいずれかと少なくとも８５％同一である。

【０４０１】

他の態様において、前記核酸は、さらに重鎖可変ドメインをコードするヌクレオチド配列を含み、ここで、該ヌクレオチド配列は、配列番号９、２９、６５、６９、７３、７７、８１、１０１、１０５、１０９、１１２、１２１、１２４、１２５、１３２または１３３のいずれかを含む。

【０４０２】

他の態様において、前記核酸は、さらに重鎖をコードするヌクレオチド配列を含み、ここで、該ヌクレオチド配列は、配列番号１９、３１、６７、７１、７５、７９、８３、１０３、１０７、１１１、１１４、１２３、１２６、１２７、１３５または１３６のいずれかと少なくとも８５％同一である。

【０４０３】
他の態様において、前記核酸は、さらに重鎖をコードするヌクレオチド配列を含み、ここで、該ヌクレオチド配列は、配列番号１９、３１、６７、７１、７５、７９、８３、１０３、１０７、１１１、１１４、１２３、１２６、１２７、１３５または１３６のいずれかを含む。
【０４０４】
他の態様において、前記核酸は、さらに軽鎖可変ドメインをコードするヌクレオチド配列を含み、ここで、該ヌクレオチド配列は、配列番号３３、３７、４１、４５、４９、５３、５７、６１、８５、８９、９３、９７、１１５、１１８、１２８、１２９または１３７のいずれかと少なくとも８５％同一である。
【０４０５】
他の態様において、前記核酸は、さらに軽鎖可変ドメインをコードするヌクレオチド配列を含み、ここで、該ヌクレオチド配列は、配列番号３３、３７、４１、４５、４９、５３、５７、６１、８５、８９、９３、９７、１１５、１１８、１２８、１２９または１３７のいずれかを含む。
【０４０６】
他の態様において、前記核酸は、さらに軽鎖をコードするヌクレオチド配列を含み、ここで、該ヌクレオチド配列は、配列番号３５、３９、４３、４７、５１、５５、５９、６３、８７、９１、９５、９９、１１７、１２０、１３０、１３１、１３８または１３９のいずれかと少なくとも８５％同一である。
【０４０７】
他の態様において、前記核酸は、さらに軽鎖をコードするヌクレオチド配列を含み、ここで、該ヌクレオチド配列は、配列番号３５、３９、４３、４７、５１、５５、５９、６３、８７、９１、９５、９９、１１７、１２０、１３０、１３１、１３８または１３９のいずれかを含む。
【０４０８】
ある態様において、前記核酸を含む１以上の発現ベクターおよび宿主細胞が提供される。
【０４０９】
ここに記載するような宿主細胞を、遺伝子発現に適する条件下で培養することを含む、抗体分子またはそのフラグメントを産生する方法も提供する。
【０４１０】
医薬組成物およびキット
他の面において、本発明は、薬学的に許容される担体と製剤された、ここに記載する抗体分子を含む組成物、例えば、薬学的に許容される組成物を提供する。ここで使用する、“薬学的に許容される担体”は、生理学的に適合性である、任意のかつ全ての溶媒、分散媒体、等張化剤および吸収遅延剤などを含む。担体は、静脈内、筋肉内、皮下、非経腸、直腸、脊髄または上皮投与(例えば注射または点滴による)に適当であり得る。
【０４１１】
本発明の組成物は、多様な形態であり得る。これらは、液体溶液(例えば、注射可能および点滴可能溶液)、分散剤または懸濁液、リポソームおよび坐薬のような、例えば、液体、半固体および固体投与形態を含む。好ましい形態は、意図する投与法および治療適用による。一般に好ましい組成物は、注射可能または点滴可能溶液の形である。好ましい投与法は、非経腸(例えば、静脈内、皮下、腹腔内、筋肉内)である。好ましい態様において、抗体を静脈内点滴または注射により投与する。他の好ましい態様において、抗体を筋肉内または皮下注射により投与する。
【０４１２】
ここで使用する用語“非経腸投与”および“非経腸的に投与”は、通常注射による、経腸および局所投与以外の投与法を意味し、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、嚢下、くも膜下、脊髄内、

硬膜外および胸骨内注射および点滴を含むが、これらに限定されない。

【０４１３】

治療的組成物は、無菌であり、製造および保存条件下で安定でなければならない。組成物は、溶液、マイクロエマルジョン、分散剤、リポソームまたは高抗体濃度に適する他の指示された構成として製剤できる。無菌注射可能溶液は、必要量の活性化合物(すなわち、抗体または抗体部分)を、上に挙げた成分の１または組み合わせを含む適切な溶媒に取り込み、必要に応じて、その後濾過滅菌することにより製造できる。一般に、分散剤は、活性化合物を、基本的分散媒体および上に挙げたものからの必要な成分を含む無菌媒体に取り込むことにより製造する。無菌注射可能溶液の調製用の無菌散剤の場合、好ましい製造法は、真空乾燥および凍結乾燥であり、これは、予め濾過滅菌した溶液からの活性成分と任意のさらなる所望の成分の粉末を生じる。溶液の適当な流動性は、例えば、レシチンのようなコーティングの使用により、分散剤の場合必要な粒子径の維持によりおよび界面活性剤の使用により、維持できる。注射可能組成物の長期吸収は、組成物に吸収を遅延させる薬剤、例えば、モノステアリン酸塩およびゼラチンを包含させることにより達成できる。

【０４１４】

抗体分子を、当分野で知られる多様な方法で投与できるが、多くの治療的適用に関して、好ましい投与経路／方法は静脈内注射または点滴である。ある態様において、抗体分子を、約３５～４４０mg／m^2、好ましくは約７０～３１０mg／m^2、より好ましくは、約１１０～１３０mg／m^2の用量に到達させるために、２０mg／分より速い、例えば、２０～４０mg／分、好ましくは４０mg／分以上の速度の静脈内点滴で投与する。他の態様において、抗体分子を、約１～１００mg／m^2、好ましくは約５～５０mg／m^2、約７～２５mg／m^2、より好ましくは、約１０mg／m^2の用量に到達させるために、１０mg／分未満、好ましくは5mg／分以下の速度の静脈内点滴で投与する。当業者に認識されるように、投与経路／方法は意図する結果により変わる。ある態様において、活性化合物を、インプラント、経皮パッチおよびマイクロカプセル化送達系を含む、制御放出製剤のような、化合物薬剤を急速放出から保護する担体と製剤してよい。エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステルおよびポリ乳酸のような生分解性、生体適合性ポリマーを使用できる。このような製剤の多くの製造法は特許されているか、または一般に当業者に知られる。例えば、Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978参照。

【０４１５】

ある態様において、抗体分子を、例えば、不活性希釈剤または吸収可能可食担体と経口投与できる。化合物(および、所望であれば、他の成分)をまた硬または軟殻ゼラチンに充填し、錠剤に圧縮しまたは直接対象の食餌に包含させてもよい。経口治療的投与のために、化合物を添加物と共に包含でき、摂取可能錠剤、バッカル錠剤、トローチ剤、カプセル剤、エリキシル剤、懸濁液剤、シロップ剤、ウェーハ剤などの形で使用してよい。本発明の化合物を非経腸投与以外で投与するために、該化合物を、その不活性化を阻止する物質で被覆するか、または該化合物をそれと共投与する必要があり得る。治療的組成物はまた当分野で知られる医療機器を用いても投与できる。

【０４１６】

投与レジメンは、最適な所望の応答(例えば、治療的応答)を提供するように調節する。例えば、治療状況の存在により示されるように、一回ボーラスを投与してよく、数回に分けた用量を経時的に投与してよくまたは用量を比例的に減少または増加させてよい。投与の容易さおよび用量の均一性のために、非経腸組成物を用量単位形態で製剤するのが特に有利である。ここで使用する用量単位形態は、処置する対象のための単位用量として適する物理的に別々の単位をいい、各単位は、必要な医薬担体とともに、所望の治療効果を生じるように計算された予定された量の活性化合物を含む。本発明の用量単位形態の明細は、(ａ)活性化合物および達成すべき特定の治療効果の独特な特徴および(ｂ)個体における処置の感受性のためのこのような活性化合物の製造における分野に固有の限界により指定

され、直接依存する。

【０４１７】

抗体分子の治療的または予防的有効量の代表的、非限定的範囲は、０．１～３０mg／kg、より好ましくは１～２５mg／kgである。抗ＬＡＧ－３抗体分子の投与量および治療レジメンは、当業者により決定され得る。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、約１～４０mg／kg、例えば、１～３０mg／kg、例えば、約５～２５mg／kg、約１０～２０mg／kg、約１～５mg／kg、１～１０mg／kg、５～１５mg／kg、１０～２０mg／kg、１５～２５mg／kgまたは約３mg／kgの用量で、注射(例えば、皮下または静脈内)により投与する。投薬スケジュールは、例えば、週に１回から２週間、３週間または４週間に１回で変わり得る。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、約１０～２０mg／kgの用量で隔週投与する。抗体分子を、約３５～４４０mg／m^2、好ましくは約７０～３１０mg／m^2、より好ましくは、約１１０～１３０mg／m^2の用量に到達するために、２０mg／分より速い、例えば、２０～４０mg／分、好ましくは４０mg／分以上の速度で静脈内点滴により投与する。ある態様において、約１１０～１３０mg／m^2の注入速度は、約３mg／kgのレベルを達成する。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、約３～８００mg、例えば、約３mg、２０mg、８０mg、２４０mgまたは８００mgの用量で投与(例えば、静脈内)する。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独で、約２０～８００mg、例えば、約３mg、２０mg、８０mg、２４０mgまたは８００mgの用量で投与する。他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、約３～２４０mg、例えば、約３mg、２０mg、８０mgまたは２４０mgの用量で、第二剤または治療モダリティー、例えば、ここに記載する第二剤または治療モダリティーと組み合わせて投与する。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、例えば、９６週間までの各８週間サイクルの間、２週間毎(例えば、１週目、３週目、５週目、７週目の間)に投与する。

【０４１８】

抗体分子を、約３５～４４０mg／m^2、好ましくは約７０～３１０mg／m^2、より好ましくは、約１１０～１３０mg／m^2の用量に到達するために、２０mg／分より速い、例えば、２０～４０mg／分、好ましくは４０mg／分以上の速度で静脈内点滴により投与できる。ある態様において、約１１０～１３０mg／m^2の注入速度は、約３mg／kgのレベルを達成する。他の態様において、抗体分子を、約１～１００mg／m^2、例えば、約５～５０mg／m^2、約７～２５mg／m^2、より好ましくは、約１０mg／m^2の用量に到達するために、１０mg／分未満、例えば、５mg／分以下の速度での静脈内点滴により投与する。ある態様において、抗体を、約３０分の期間にわたり注入する。

【０４１９】

用量値は、軽減すべき状態のタイプおよび重症度により変わることは注意すべきである。あらゆる特定の対象に対して、特定の投与レジメンは、個々の要求に応じて、かつ組成物を投与するまたは投与を監督する者の専門的判断により経時的に調節すべきであり、ここに示す用量範囲は単なる代表例であり、請求する組成物の範囲または実施を制限することを意図しないことはさらに理解すべきである。

【０４２０】

本発明の医薬組成物は、本発明の抗体または抗体部分の“治療有効量”または“予防有効量”を含み得る。“治療有効量”は、所望の治療的結果を達成するために、用量で有効である量および必要な期間をいう。修飾抗体または抗体フラグメントの治療有効量は、個体の疾患状態、年齢、性別および体重および抗体または抗体部分が個体で所望の効果を惹起する能力のような因子により変わり得る。治療有効量は、また修飾抗体または抗体フラグメントの何らかの毒性または有害作用を、治療効果が上回るものもいう。“治療有効用量”は、未処置対象に対して、好ましくは、測定可能なパラメータ、例えば、腫瘍増殖速度を、少なくとも約２０％、より好ましくは少なくとも約４０％、さらに好ましくはなくとも約６０％、なお好ましくは少なくとも約８０％阻害する。化合物が測定可能なパラメータ、例えば、癌を阻害する能力は、ヒト腫瘍における効果の予測である動物モデル系において評価できる。あるいは、この組成物の特性を、当業者に知られるアッセイによるイ

ンビトロでの阻害のような、化合物が阻害する能力を試験することにより評価できる。
【０４２１】
“予防有効量”は、所望の予防効果を達成するために、用量で有効である量および必要な期間をいう。概して、予防用量は、疾患の前にまたは初期段階で対象に使用するため、予防有効量は治療有効量より少ない。
【０４２２】
また本発明の範囲内であるのは、ここに記載する抗体分子を含む、キットである。キットは、使用指示；他の薬剤、例えば、標識、治療剤または抗体を標識または治療剤とキレート化もしくは他にカップリングするのに有用な薬剤または放射線防護組成物；投与のために抗体を調製するためのデバイスまたは他の用具；薬学的に許容される担体；および対象に投与するためのデバイスまたは他の用具を含む、１以上の他の要素を含み得る。
【０４２３】
抗ＬＡＧ－３抗体分子使用
ここに開示する抗ＬＡＧ－３抗体分子は、インビトロおよびインビボでの診断ならびに治療および予防上の有用性を有する。例えば、これらの分子を、インビトロまたはエクスビボで、培養中の細胞にまたは、例えば、インビボで、対象、例えば、ヒト対象に投与して、免疫を増強できる。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、例えば、ＬＡＧ－３の遮断により(例えば、ＭＨＣ分子または他のリガンドへのＬＡＧ－３結合の遮断により)、対象における免疫応答を増強する。
【０４２４】
したがって、ある面において、本発明は、対象における免疫応答が修飾されるように、対象にここに記載する抗体分子を投与することを含む、対象における免疫応答を修飾する方法を提供する。ある態様において、免疫応答は、増強、刺激または上方制御される。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、対象における、抗原特異的Ｔ細胞応答における、抗原特異的Ｔ細胞応答、例えば、インターロイキン－２(ＩＬ－２)またはインターフェロン－ガンマ(ＩＦＮ－γ)産生を回復、増強または刺激する。ある態様において、免疫応答は抗腫瘍応答である。ここに記載する方法および組成物は、Ｔ細胞介在免疫応答の増強により処置できる障害を有するヒト患者の処置に適する。例えば、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独でまたは組み合わせて、対象に処置投与して、癌(黒色腫または肝臓癌)または感染性障害のような多様な障害を処置、予防および／または診断できる。
【０４２５】
ここで使用する用語“対象”は、ヒトおよび非ヒト動物を含むことを意図する。ある態様において、対象はヒト対象、例えば、異常ＬＡＧ－３機能により特徴付けられる障害または状態を有するヒト患者である。本発明の用語“非ヒト動物”は、哺乳動物および非哺乳動物、例えば非ヒト霊長類を含む。ある態様において、対象はヒトである。ある態様において、対象は、免疫応答の増強を必要とするヒト患者である。ある態様において、対象は、ここに記載する障害、例えば、ここに記載する癌または感染性障害を有するまたは有するリスクがある。ある態様において、対象は、免疫無防備状態であるまたはそうなるリスクがある。例えば、対象は、化学療法的処置および／または放射線療法を受けているまたは過去に受けた。これとは別にまたはこれと組み合わせて、対象は、感染の結果、免疫無防備状態であるまたはそうなるリスクにある。例えば、ここに記載する方法および組成物は、多数の免疫活性を増強する。ある態様において、対象は、腫瘍浸潤性Ｔリンパ球(ＴＩＬ)の数または活性の増加を有する。他の態様において、対象は、インターフェロン－ガンマ(ＩＦＮ－γ)の発現または活性の増加を有する。さらに他の態様において、対象は、ＰＤ－Ｌ１発現または活性増加を有する。したがって、ある態様において、ＴＩＬ、ＩＦＮ－γ、ＣＤ８またはＰＤ－Ｌ１のいずれか(例えば、１、２、３または全て)を、ここに記載する抗ＬＡＧ－３免疫療法のバイオマーカーとして使用できる。
【０４２６】
治療的使用
癌

抗体によるＬＡＧ－３の遮断は、対象における癌性細胞に対する免疫応答を増強できる。ＣＤ４と類似して、ＬＡＧ－３はＭＨＣクラスII分子と相互作用するが、ＣＤ４とは異なり、ＬＡＧ－３はヒト免疫不全ウイルスｇｐ１２０タンパク質と相互作用しない(Baixeras et al. (1992) J. Exp. Med. 176:327-337)。ＬＡＧ－３の細胞表面上のＭＨＣクラスIIへの直接および特異的結合が研究により証明されている(Huard et al. (1996) Eur. J. Immunol. 26:1180-1186)。ＬＡＧ－３／ＭＨＣクラスII相互作用は、ＣＤ４$^{+}$およびＣＤ８$^{+}$　Ｔリンパ球の抗原依存性刺激の下方制御に役割を有する。抗ＬＡＧ－３抗体添加は、Ｔ細胞増殖、ＣＤ２５のような活性化抗原の高発現およびインターフェロン－ガンマおよびインターロイキン－４のようなサイトカインの濃度の上昇を生じ得る(Huard et al. (1994) Eur. J. Immunol. 24:3216-3221)。ＬＡＧ－３の細胞質内領域はまたＣＤ３／ＴＣＲ活性化経路の下方制御に関与するシグナル伝達分子であるＬＡＰとも相互作用できる(Iouzalen et al. (2001) Eur. J. Immunol. 31:2885-2891)。さらに、ＬＡＧ－３は、ＣＤ４$^{+}$ＣＤ２５$^{+}$調節性Ｔ細胞(T_{reg})のサプレッサー活性に寄与する。T_{reg}細胞は、活性化によりＬＡＧ－３を発現し、ＬＡＧ－３に対する抗体は、誘発されたT_{reg}細胞による抑制を阻止する(Huang, C. et al. (2004) Immunity 21:503-513)。ＬＡＧ－３はまたＴ細胞依存性および非依存性両者の機構で、調節性Ｔ細胞におけるＴ細胞恒常性を負に制御もできる(Workman, C. J. and Vignali, D. A. (2005) J. Immunol. 174:688-695)。それゆえに、ＬＡＧ－３阻害は、免疫応答の増強を生じ得る。

【０４２７】

したがって、ある面において、対象における癌または腫瘍を処置(例えば、軽減または阻止)する方法を提供する。方法は、対象に、ここに記載する抗ＬＡＧ－３抗体分子、例えば、抗ＬＡＧ－３抗体分子の治療有効量を、単独でまたは例えば、１以上の薬剤または方法と組み合わせて投与することを含む。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、癌性腫瘍の増殖阻害のために単独で使用し得る。あるいは、下記のように、抗ＬＡＧ－３抗体を、標準治療(例えば、癌または感染性障害のための)、他の抗体、免疫調節剤(例えば、共阻害分子のアクティベーターまたは阻害性分子の阻害剤)；ワクチン、例えば、治療的癌ワクチン；または細胞性免疫療法の他の形態の１以上と組み合わせて使用し得る。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、例えば、ここに記載するように、共阻害分子のモジュレーター(例えば、共阻害分子のアゴニスト)または阻害性分子のモジュレーター(例えば、免疫チェックポイント阻害剤の阻害剤)と組み合わせて投与する。

【０４２８】

ある態様において、方法は、インビボでの癌処置に適する。免疫の抗原特異的増強を達成するために、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、目的の抗原と一緒に投与できる。ＬＡＧ－３に対する抗体を１以上の薬剤と組み合わせて投与するとき、組み合わせをいずれの順番で投与しても、同時に投与してもよい。

【０４２９】

癌のタイプ；セラノスティック法

ある態様において、対象を処置する方法、例えば、対象における過増殖性状態または障害(例えば、癌)、例えば、固形腫瘍、造血器癌、軟組織腫瘍または転移病変を減少または軽減する方法が提供される。本方法は、対象に１以上のここに記載するここに記載する抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独でまたは他の治療剤または治療法と組み合わせて投与することを含む。

【０４３０】

ここで使用する、用語“癌”は、病理組織学的タイプまたは侵襲性の程度と無関係に、全てのタイプの癌増殖または発癌過程、転移組織または悪性に形質転換した細胞、組織または臓器を含むことを意味する。癌障害の例は、固形腫瘍、造血器癌、軟組織腫瘍および転移病変を含むが、これらに限定されない。固形腫瘍の例は、肝臓、肺、乳房、リンパ系、消化器(例えば、結腸)、泌尿生殖器(例えば、腎臓、尿路上皮細胞)、前立腺および咽頭を冒すもののような、多様な臓器の悪性腫瘍、例えば、肉腫および細胞腫(腺癌および扁平上皮細胞癌を含む)を含む。腺癌は、ほとんどの結腸癌、直腸癌、腎細胞癌、肝臓癌、

肺の非小細胞癌、小腸癌および食道癌のような悪性腫瘍を含む。扁平上皮細胞癌は、肺、食道、皮膚、頭頸部領域、口腔、肛門および子宮頸を冒すような悪性腫瘍を含む。前記癌の転移病変も本発明の方法および組成物を使用して処置または予防できる。

【０４３１】

ここに開示する抗体分子を使用して増殖が阻害できる代表的癌は、概して免疫療法に応答性である癌を含む。処置のための好ましい癌の非限定的例は、黒色腫(例えば、進行段階(例えば、ステージII～IV)黒色腫またはＨＬＡ－Ａ２陽性黒色腫)、膵臓癌(例えば、進行型膵臓癌)、固形腫瘍、乳癌(例えば、転移乳癌、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体またはＨｅｒ２／ｎｅｕの１、２または全てを発現しない乳癌、例えば、三種陰性乳癌)および腎細胞癌(例えば、進行型(例えば、ステージIV)または転移腎細胞癌(ＭＲＣＣ))を含む。さらに、難治性または再発性悪性腫瘍をここに記載する抗体分子を使用して処置できる。

【０４３２】

処置できる他の癌の例は、例えば、固形腫瘍、例えば、前立腺癌(例えば、ホルモン難治性前立腺々癌)、結腸癌、肺癌(例えば、非小細胞性肺癌)、骨癌、皮膚癌、頭頸部癌(例えば、ＨＰＶ＋扁平上皮細胞癌)、皮膚または眼内悪性黒色腫、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門周辺癌、胃癌、精巣癌、子宮癌、ファロピウス管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、膣癌、外陰癌、メルケル細胞癌、小児固形腫瘍、膀胱癌、腎臓または輸尿管癌、腎盂癌、中枢神経系(ＣＮＳ)新生物、腫瘍血管形成、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、カポジ肉腫、類表皮癌または扁平上皮細胞癌または造血器腫瘍、例えば、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、食道癌、小腸癌、内分泌系癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、軟組織肉腫、尿道癌、陰茎癌、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病(例えば、再発または難治性慢性リンパ性白血病)を含む慢性または急性白血病、小児固形腫瘍、リンパ球性リンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、膀胱癌、腎臓または輸尿管癌、腎盂癌、中枢神経系(ＣＮＳ)新生物、原発性ＣＮＳリンパ腫、腫瘍血管形成、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、カポジ肉腫、類表皮癌、扁平上皮細胞癌、Ｔ細胞リンパ腫、アスベストにより誘発されるもの(例えば、中皮腫)を含む環境誘発癌およびそれらの癌の組み合わせを含む。転移癌、例えば、ＭＨＣクラスII分子またはＬＡＧ－３を発現する転移癌の処置を、ここに記載する抗体分子を使用して実施できる。

【０４３３】

理論に制約されることを意図しないが、ある態様において、患者がＰＤ－Ｌ１を高度に発現する癌を有するおよび／または癌が抗腫瘍免疫細胞、例えば、ＴＩＬにより浸潤されているならば、患者は、抗ＬＡＧ－３での、単独でまたは抗ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１抗体分子と組み合わせた(所望によりここに記載するような１以上の薬剤と組み合わせた)処置に応答する可能性が高い。抗腫瘍免疫細胞はＣＤ８、ＰＤ－Ｌ１および／またはＩＦＮ－γが陽性であって、それゆえにＣＤ８、ＰＤ－Ｌ１および／またはＩＦＮ－γのレベルは微小環境におけるＴＩＬのレベルを示す値として有用であり得る。ある態様において、この癌微小環境は、ＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８／ＩＦＮ－γに三種陽性とされる。

【０４３４】

したがって、ある面において、本発明は、腫瘍サンプルがＰＤ－Ｌ１、ＣＤ８およびＩＦＮ－γの１以上に対して陽性であるか否かを決定し、腫瘍サンプルがこのマーカーの１以上、例えば、２または全部で３に対して陽性であるならば、患者に抗ＰＤ－１抗体分子の治療有効量を、所望により１以上の他の免疫調節剤または抗癌剤と組み合わせて投与する、方法を提供する。

【０４３５】

次の適応症において、患者の大部分はＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８／ＩＦＮ－γに対して三種陽性である。肺癌(扁平上皮)；肺癌(腺癌)；頭頸部癌；胃癌；ＮＳＣＬＣ；ＨＮＳＣＣ；胃癌(例えば、ＭＳＩｈｉおよび／またはＥＢＶ＋)；ＣＲＣ(例えば、ＭＳＩｈｉ)；鼻咽頭癌(ＮＰＣ)；子宮頸癌(例えば、扁平上皮)；甲状腺癌、例えば、乳頭甲状腺癌；黒色腫；

ＴＮ乳癌；およびＤＬＢＣＬ(びまん性大Ｂ細胞リンパ腫)。一般に乳癌および一般に結腸癌において、かなりの比率のがＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８／ＩＦＮ－γに対して三種陽性である。またＥＲ＋乳癌および膵臓癌の適応症において、僅かな比率の患者がＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８／ＩＦＮ－γに対して三種陽性である。これらの知見は、実施例４でさらに検討する。患者がこれらのマーカーに対して三種陽性である比率の大小に関わらず、これらのマーカーに対する患者のスクリーニングは、ＬＡＧ－３抗体単独またはＰＤ－１抗体(例えば、遮断性ＰＤ－１抗体)との組み合わせで、所望により１以上の他の免疫調節剤(例えば、抗ＴＩＭ－３抗体分子または抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子)および／または抗癌剤、例えば、表７に挙げたものおよび表７に挙げた刊行物に開示のものと組み合わせた治療に好ましい応答をする可能性が特に高い患者群の決定を可能にする。

【０４３６】

ある態様において、癌サンプルは、ＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８／ＩＦＮ－γに対して三種陽性として分類される。この測定は、個々の細胞が陽性と分類されるか、そしてサンプルが全体として陽性と分類されるかの２の閾値に大まかに分けられる。まず、個々の細胞内で、ＰＤ－Ｌ１、ＣＤ８および／またはＩＦＮ－γのレベルを測定できる。ある態様において、これらのマーカーの１以上が陽性である細胞は、対照細胞または基準値と比較してマーカーのレベルが高い細胞である。例えば、ある態様において、ある細胞における高レベルのＰＤ－Ｌ１は、患者における対応する非癌性組織におけるＰＤ－Ｌ１のレベルより高いレベルである。他の例として、ある態様において、ある細胞における高レベルのＣＤ８またはＩＦＮ－γは、ＴＩＬで概して見られるこのタンパク質のレベルである。第二に、サンプル内のＰＤ－Ｌ１、ＣＤ８および／またはＩＦＮ－γについて陽性である細胞のパーセンテージを測定もできる。(一細胞が全部で３のマーカーを発現している必要性はない。)ある態様において、三種陽性サンプルは、これらのマーカーが陽性である高いパーセンテージの細胞を有するもの、例えば、基準値より高いまたは対照サンプルより高いものである。

【０４３７】

他の態様において、サンプルにおけるＰＤ－Ｌ１、ＣＤ８および／またはＩＦＮ－γ全体のレベルを測定できる。この場合、サンプルにおける高レベルのＣＤ８またはＩＦＮ－γは、ＴＩＬが浸潤した細胞で概して見られるこのタンパク質のレベルであり得る。同様に、高レベルのＰＤ－Ｌ１は、腫瘍サンプル、例えば、腫瘍微小環境で概して見られるこのタンパク質のレベルであり得る。

【０４３８】

後記の実施例４に示すようなＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８／ＩＦＮ－γに対して三種陽性である患者のサブセットの同定は、ＰＤ－１抗体治療に対して特に応答性である可能性がある患者のある亜集団を明らかにする。例えば、多くのＩＭ－ＴＮ(免疫調節性、三種陰性)乳癌患者は、ＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８／ＩＦＮ－γに対して三種陽性である。ＩＭ－ＴＮ乳癌は、例えば、Brian D. Lehmann et al., “Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies”, J Clin Invest. Jul 1, 2011; 121(7): 2750-2767に記載されている。三種陰性乳癌はエストロゲン受容体(ＥＲ)、プロゲステロン受容体(ＰＲ)およびＨｅｒ２／ｎｅｕを発現しないものである。これらの癌は、ＥＲ、ＰＲおよびＨｅｒ２／ｎｅｕを標的とする薬剤に概して応答しないため、処置が困難である。三種陰性乳癌は、異なる群にさらに細分でき、その一つが免疫調節性である。Lehmann et al.に記載のようにＩＭ－ＴＮ乳癌は、免疫細胞過程に関与する因子、例えば、免疫細胞シグナル伝達(例えば、ＴＨ１／ＴＨ２経路、ＮＫ細胞経路、Ｂ細胞受容体シグナル伝達経路、ＤＣ経路およびＴ細胞受容体シグナル伝達)、サイトカインシグナル伝達(例えば、サイトカイン経路、ＩＬ－１２経路およびＩＬ－７経路)、抗原プロセシングおよび提示、コア免疫シグナル伝達経路(例えば、ＮＦＫＢ、ＴＮＦおよびＪＡＫ／ＳＴＡＴシグナル伝達)を介するシグナル伝達、Ｔ細胞機能、免疫転写、インターフェロン(ＩＦＮ)応答および抗原プロセシングに関与する遺伝子の１以上に富む。したがって、ある態様において、処置する癌は、ＩＭ－ＴＮ乳癌の１以上の

マーカー、例えば、免疫細胞シグナル伝達(例えば、ＴＨ１／ＴＨ２経路、ＮＫ細胞経路、Ｂ細胞受容体シグナル伝達経路、ＤＣ経路およびＴ細胞受容体シグナル伝達)、サイトカインシグナル伝達(例えば、サイトカイン経路、ＩＬ－１２経路およびＩＬ－７経路)、抗原プロセシングおよび提示、コア免疫シグナル伝達経路(例えば、ＮＦＫＢ、ＴＮＦおよびＪＡＫ／ＳＴＡＴシグナル伝達)を介するシグナル伝達、Ｔ細胞機能、免疫転写、インターフェロン(ＩＦＮ)応答および抗原プロセシングに関与する遺伝子の１以上を促進する因子について陽性である、または陽性であると決定された癌である。

【０４３９】

他の例として、高いＭＳＩ(マイクロサテライト不安定性)を有する結腸癌患者のサブセットもＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８／ＩＦＮ－γに対して三種陽性であることがここで示される。したがって、ある態様において、ＬＡＧ－３抗体、例えば、ここに記載するＬＡＧ－３抗体、単独でまたはＰＤ－１抗体と組み合わせて(所望によりＴＩＭ－３抗体またはＰＤ－Ｌ１抗体および１以上の抗癌剤、例えば、表７に記載するまたは表７における刊行物中の抗癌剤のような１以上の免疫調節剤と組み合わせて)、高ＭＳＩを有する結腸癌を有するまたは有するとして同定された患者に投与し、それにより癌を処置する。ある態様において、高ＭＳＩを有する細胞は、基準値または対照細胞、例えば、癌と同じ組織タイプの非癌性細胞より高いレベルのＭＳＩを有する細胞である。

【０４４０】

他の例として、高ＭＳＩであるおよび／またはＥＢＶ＋である胃癌患者のサブセットもまたＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８／ＩＦＮ－γに対して三種陽性であることがここで示される。したがって、ある態様において、ＬＡＧ－３抗体、例えば、ここに記載するＬＡＧ－３抗体、単独でまたはＰＤ－１抗体と組み合わせて(所望によりＴＩＭ－３抗体またはＰＤ－Ｌ１抗体および１以上の抗癌剤、例えば、表７に記載するまたは表７における刊行物中の抗癌剤のような１以上の免疫調節剤と組み合わせて)を、高ＭＳＩおよび／またはＥＢＶ＋である胃癌を有するまたは有するとして同定された患者に投与し、それにより癌を処置する。ある態様において、高ＭＳＩを有する細胞は、基準値または対照細胞、例えば、癌と同じ組織タイプの非癌性細胞より高いレベルのＭＳＩを有する細胞である。

【０４４１】

さらにここに開示されるのは、ＰＤ－Ｌ１について癌をアッセイし、次いで、ＬＡＧ－３抗体で、単独でまたはＰＤ－１抗体と組み合わせて癌を処置する方法である。ここでの実施例５に記載のように、癌サンプルを、ＰＤ－Ｌ１タンパク質レベルｍＲＮＡレベルでアッセイできる。基準値または対照細胞(例えば、非癌性細胞)より高いＰＤ－Ｌ１(タンパク質またはｍＲＮＡ)レベルを有するサンプルをＰＤ－Ｌ１陽性と分類できる。したがって、ある態様において、ＬＡＧ－３抗体、例えば、ここに記載するＬＡＧ－３抗体、単独でまたはＰＤ－１抗体と組み合わせて(所望により１以上の抗癌剤と組み合わせて)を、ＰＤ－Ｌ１陽性である癌を有するまたは有すると同定された患者に投与する。癌は、例えば、非小細胞肺(ＮＳＣＬＣ)腺癌(ＡＣＡ)、ＮＳＣＬＣ扁平上皮細胞癌(ＳＣＣ)または肝細胞癌(ＨＣＣ)であり得る。

【０４４２】

ある態様において、ここでの方法は、ＰＤ－Ｌ１について陽性である(または陽性であるとして同定された)癌の処置のためのＬＡＧ－３抗体、例えば、ここに記載するＬＡＧ－３抗体を、例えば、ＰＤ－１抗体と組み合わせて使用することを含む。ある態様において、癌は、結腸直腸癌(例えば、ＭＳＩ高)、胃癌(例えば、ＭＳＩ高および／またはＥＢＶ＋)、ＮＰＣ、子宮頸癌、乳癌(例えば、ＴＮ乳癌)および卵巣癌である。ある態様において、癌はＮＳＣＬＣ、黒色腫またはＨＮＳＣＣである。ある態様において、ＬＡＧ－３抗体を、例えば、１、３、１０または２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与する。

【０４４３】

例えば、後記実施例４に基づき、ＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８／ＩＦＮ－γに対して三種陽性であるある種の胃癌がＰＩＫ３ＣＡにも陽性であることが判明した。したがって、ある態様において、癌を、ＬＡＧ－３抗体、単独でまたは抗ＰＤ１抗体分子と組み合わせて(所望

により１以上の免疫調節剤、例えば、抗ＴＩＭ－３抗体分子または抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子と組み合わせて)およびＰＩＫ３ＣＡを阻害する薬剤で処置できる。このカテゴリーの代表的薬剤は、Stein RC (September 2001). “Prospects for phosphoinositide 3-kinase inhibition as a cancer treatment”. Endocrine-related Cancer 8 (3): 237-48およびMarone R, Cmiljanovic V, Giese B, Wymann MP (January 2008). “Targeting phosphoinositide 3-kinase: moving towards therapy”. Biochimica et Biophysica Acta 1784 (1): 159-85に記載されている。

【０４４４】

例えば、実施例４に基づき、ＣＲＣ、例えば、ＭＳＩ高ＣＲＣを有する(または有するとして同定された)患者はＬＡＧ－３抗体、単独でまたはＰＤ－１抗体と組み合わせて、所望によりＲＮＦ４３およびＢＲＡＦの一者または両者を標的とする治療と組み合わせて用いて処置し得る。例えば、これらの癌はＬＡＧ－３抗体およびＰＤ－１抗体、所望によりＲＮＦ４３およびＢＲＡＦの１以上を標的とする１以上の治療剤と組み合わせて用いて処置し得る。ある態様において、１以上の治療剤は、表７にまたは表７に挙げた刊行物に記載された抗癌剤を含む。ＰＤ－１阻害剤、例えば、抗体をここに記載する。ＲＮＦ４３を、例えば、抗体、小分子(例えば、２－(２’,３－ジメチル－[２,４’－ビピリジン]－５－イル)－Ｎ－(５－(ピラジン－２－イル)ピリジン－２－イル)アセトアミド(化合物Ａ２８))、ｓｉＲＮＡまたはＲｓｐｏリガンドまたはその誘導体で阻害できる。ＢＲＡＦ阻害剤(例えば、ベムラフェニブまたはダブラフェニブ)をここに記載する。

【０４４５】

例えば、後記実施例４に基づき、扁平上皮細胞肺癌を有する(または有するとして同定された)患者を、ＬＡＧ－３抗体分子を、ＰＤ－１を標的とする治療剤、例えば、ＰＤ－１抗体分子および所望により１以上の抗癌剤、例えば、表７に記載するまたは表７における刊行物中の抗癌剤またはＴＩＭ－３を標的とする治療剤、例えば、ＴＩＭ－３抗体と組み合わせて用いて処置し得る。

【０４４６】

例えば、ここでの実施例４に基づき、甲状腺癌を有する(または有するとして同定された)患者を、ＬＡＧ－３抗体分子、単独でまたはＰＤ－１抗体分子と組み合わせて、所望によりＢＲＡＦを標的とする治療剤と組み合わせておよび所望により１以上の免疫調節剤、例えば、抗ＴＩＭ－３抗体分子および抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子と組み合わせて用いて処置し得る。ＢＲＡＦ阻害剤(例えば、ベムラフェニブまたはダブラフェニブ)は、ここに、例えば、表７および表７に挙げた刊行物に記載する。

【０４４７】

ある態様において、ここでの治療を、感染、例えば、ウイルスまたは細菌感染と関係する癌有する(または有するとして同定された)患者の処置に使用できる。代表的癌は、子宮頸癌、肛門癌、ＨＰＶ関連頭頸部扁平上皮細胞癌、ＨＰＶ関連食道乳頭腫、ＨＨＶ６関連リンパ腫、ＥＢＶ関連リンパ腫(バーキットリンパ腫を含む)、胃ＭＡＬＴリンパ腫、他の感染関連ＭＡＬＴリンパ腫、ＨＣＣおよびカポジ肉腫を含む。他の態様において、癌は、造血器腫瘍または白血病またはリンパ腫を含むが、これらに限定されない癌である。例えば、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、例えば、Ｂ細胞急性リンパ系白血病(“ＢＡＬＬ”)、Ｔ細胞急性リンパ系白血病(“ＴＡＬＬ”)、急性リンパ系白血病(ＡＬＬ)を含むが、これらに限定されない急性白血病；例えば、慢性骨髄性白血病(ＣＭＬ)、慢性リンパ性白血病(ＣＬＬ)を含むが、これらに限定されない１以上の慢性白血病；例えば、Ｂ細胞前リンパ球性白血病、芽細胞性形質細胞様樹状細胞新生物、バーキットリンパ腫、びまん性大Ｂ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、ヘアリー細胞白血病、小細胞または大細胞濾胞性リンパ腫、悪性リンパ増殖性状態、ＭＡＬＴリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、周辺帯リンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成および骨髄異形成症候群、非ホジキンリンパ腫、形質芽細胞性リンパ腫、形質細胞様樹状細胞新生物、ワルデンストレームマクログロブリン血症および骨髄球性血液細胞などの産生無効(または異形成)によりまとめられる造血器状態の多様なコレクションである“前白血病状態”を含むが、これらに限定されないさらなる血液癌また

は血液学的状態を、例えば含むが、これらに限定されない癌および悪性腫瘍の処置に使用できる。

【０４４８】

ある態様において、癌は黒色腫、例えば、進行型黒色腫である。ある態様において、癌は、他の治療に応答しない進行型または切除不能黒色腫である。他の態様において、癌は、ＢＲＡＦ変異(例えば、ＢＲＡＦ　Ｖ６００変異)を有する黒色腫である。さらに他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、ＢＲＡＦ阻害剤(例えば、ベムラフェニブまたはダブラフェニブ)を併用するまたは併用しない抗ＣＴＬＡ－４抗体(例えば、イピリムマブ)での処置後に投与する。

【０４４９】

ここに記載する方法および組成物は、前記癌と関連する転移病変の処置に有用である。

【０４５０】

抗ＬＡＧ－３抗体と癌ワクチンの組み合わせ

ＬＡＧ－３を、癌性細胞、精製腫瘍抗原(組み換えタンパク質、ペプチド(例えば、ＨＬＡ－Ａ２ペプチド)および炭水化物分子を含む)、細胞および免疫刺激性サイトカインをコードする遺伝子でトランスフェクトした細胞のような免疫原性剤と組み合わせ得る(He et al. (2004) J. Immunol. 173:4919-28)。使用できる腫瘍ワクチンの非限定的例は、例えば、ｇｐ１００のペプチドのような黒色腫抗原のペプチド、ＭＡＧＥ抗原、Ｔｒｐ－２、ＭＡＲＴ１および／またはチロシナーゼまたはサイトカインＧＭ－ＣＳＦを発現するようにトランスフェクトした腫瘍細胞、ＤＮＡベースワクチン、ＲＮＡベースワクチンおよびウイルス形質導入ベースワクチンを含む。癌ワクチンは予防的でも治療的でもよい。

【０４５１】

ＬＡＧ－３遮断を、ワクチン接種プロトコールと組み合わせ得る。腫瘍に対するワクチン接種のための多くの実験的戦略が考案されている(Rosenberg, S., 2000, Development of Cancer Vaccines, ASCO Educational Book Spring: 60-62; Logothetis, C., 2000, ASCO Educational Book Spring: 300-302; Khayat, D. 2000, ASCO Educational Book Spring: 414-428; Foon, K. 2000, ASCO Educational Book Spring: 730-738参照；またRestifo, N. and Sznol, M., Cancer Vaccines, Ch. 61, pp. 3023-3043 in DeVita, V. et al. (eds.), 1997, Cancer: Principles and Practice of Oncology. Fifth Editionも参照)。これらの戦略の一つにおいて、ワクチンを自己または同種腫瘍細胞を使用して調製する。これらの細胞ワクチンは、腫瘍細胞をＧＭ－ＣＳＦを発現するように形質導入したとき最も有効であることが示されている。ＧＭ－ＣＳＦは、腫瘍ワクチン接種のための抗原提示の強力なアクティベーターであることが示されている(Dranoff et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90: 3539-43)。

【０４５２】

ＬＡＧ－３遮断を、腫瘍において発現する組み換えタンパク質および／またはペプチドのコレクションと組み合わせて、これらのタンパク質に対する免疫応答を産生するために使用できる。これらのタンパク質は通常自己抗原として免疫系により関しされ、それゆえに、これらに対して耐容性である。腫瘍抗原染色体のテロメラーゼの合成のために必要であり、８５％を超えるヒト癌で発現され、限られた数の体性組織でしか発現されない、タンパク質テロメラーゼも含み得る(Kim, N et al. (1994) Science 266: 2011-2013)。(これらの体性組織は、多様な手段により免疫攻撃から保護され得る)。腫瘍抗原は、タンパク質配列を変えるまたは２の無関係の配列の融合タンパク質を創製する(例えば、フィラデルフィア染色体におけるｂｃｒ－ａｂｌ)体性変異またはＢ細胞腫瘍からのイディオタイプのために、癌細胞において発現される“ネオ抗原”でもあり得る。

【０４５３】

他の腫瘍ワクチンは、ヒト乳頭腫ウイルス(ＨＰＶ)、肝炎ウイルス(ＨＢＶおよびＨＣＶ)、エプスタイン・バーウイルス(ＥＢＶ)およびカポジヘルペス肉腫ウイルス(ＫＨＳＶ)のようなヒト癌に関与するウイルスからのタンパク質を含み得る。ＬＡＧ－３遮断と組み合わせて使用し得る腫瘍特異的抗原の他の形態は、腫瘍組織自体から単離された精製ヒ

ートショックタンパク質(ＨＳＰ)である。これらのヒートショックタンパク質は腫瘍細胞からのタンパク質のフラグメントを含み、これらのＨＳＰは腫瘍免疫の誘発のために抗原提示細胞への送達のために高度に有効である(Suot, R & Srivastava, P (1995) Science 269:1585-1588; Tamura, Y. et al. (1997) Science 278:117-120)。

【０４５４】

樹状細胞(ＤＣ)は、抗原特異的応答の惹起に使用できる強力な抗原提示細胞である。ＤＣはエクスビボで産生でき、多様なタンパク質およびペプチド抗原ならびに腫瘍細胞抽出物を搭載できる(Nestle, F. et al. (1998) Nature Medicine 4: 328-332)。ＤＣはこれらの腫瘍抗原を同様に発現するために遺伝的手段により形質導入もできる。ＤＣは、免疫化の目的のために、腫瘍細胞に直接融合もされている(Kugler, A. et al. (2000) Nature Medicine 6:332-336)。ワクチン接種の方法として、ＤＣ免疫化は、より強力な抗腫瘍応答を活性化するために、ＬＡＧ－３遮断と効果的に組み合わせ得る。

【０４５５】

ある態様において、組み合わせは、さらに免疫チェックポイントモジュレーターの阻害剤またはアクティベーター(例えば、ＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)、ＰＤ－Ｌ１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子)、ＴＩＭ－３モジュレーター(例えば、ＴＩＭ－３アクティベーターまたは阻害剤、例えば、抗ＴＩＭ－３抗体分子)またはＣＴＬＡ－４阻害剤(例えば、抗ＣＴＬＡ４抗体)またはこれらの任意の組み合わせを含む。

【０４５６】

ＬＡＧ－３遮断はまた標準的癌処置とも組み合わせ得る。ＬＡＧ－３遮断は、化学療法レジメと効果的に組み合わせ得る。これらの場合、投与する化学療法剤の用量を減らすことも可能であり得る(Mokyr, M. et al. (1998) Cancer Research 58: 5301-5304)。ある態様において、ここに記載する方法および組成物を、他の抗体分子、化学療法剤、他の抗癌治療剤(例えば、標的抗癌治療剤または腫瘍溶解剤)、細胞毒性剤、免疫ベースの治療(例えば、サイトカイン)、外科的および／または放射線法の１以上と組み合わせて投与する。併用投与できる代表的細胞毒性剤は、微小管阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、代謝拮抗剤、有糸分裂阻害剤、アルキル化剤、アントラサイクリン、ビンカアルカロイド、挿入剤、シグナル伝達経路を妨害できる薬剤、アポトーシスを促進する薬剤、プロテオソーム阻害剤および照射(例えば、局所または全身照射)を含む。

【０４５７】

前記組み合わせとは別にまたはそれと組み合わせて、ここに記載する方法および組成物は、免疫調節剤(例えば、共刺激分子のアクティベーターまたは阻害分子の阻害剤)；ワクチン、例えば、治療的癌ワクチン；または細胞性免疫療法の他の形態の１以上と組み合わせて投与できる。

【０４５８】

抗ＬＡＧ－３抗体分子の代表的非限定的組み合わせおよび使用は、次のものを含む。

【０４５９】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、共阻害分子のモジュレーターまたは阻害性分子、例えば、共阻害性リガンドまたは受容体と組み合わせて投与する。

【０４６０】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、共阻害分子のモジュレーター、例えば、アゴニストと組み合わせて投与する。ある態様において、共阻害分子のアゴニストは、ＯＸ４０、ＣＤ２、ＣＤ２７、ＣＤＳ、ＩＣＡＭ－１、ＬＦＡ－１(ＣＤ１１ａ／ＣＤ１８)、ＩＣＯＳ(ＣＤ２７８)、４－１ＢＢ(ＣＤ１３７)、ＧＩＴＲ、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＢＡＦＦＲ、ＨＶＥＭ、ＣＤ７、ＬＩＧＨＴ、ＮＫＧ２Ｃ、ＳＬＡＭＦ７、ＮＫｐ８０、ＣＤ１６０、Ｂ７－Ｈ３またはＣＤ８３リガンドのアゴニスト(例えば、アゴニスト抗体または可溶性融合体)から選択される。

【０４６１】

他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、共阻害分子、例えば、ＣＤ２８、ＣＤ２７、ＩＣＯＳおよびＧＩＴＲの共阻害ドメインを含む、正のシグナルと関係するアゴニス

トと組み合わせて投与する。
【０４６２】
代表的ＧＩＴＲアゴニストは、米国特許６,１１１,０９０号、欧州特許０９０５０５Ｂ１号、米国特許８,５８６,０２３号、ＰＣＴ公開ＷＯ２０１０／００３１１８号および２０１１／０９０７５４号に記載のＧＩＴＲ融合タンパク質または、例えば、米国特許７,０２５,９６２号、欧州特許１９４７１８３Ｂ１号、米国特許７,８１２,１３５号、米国特許８,３８８,９６７号、米国特許８,５９１,８８６号、欧州特許ＥＰ１８６６３３９号、ＰＣＴ公開ＷＯ２０１１／０２８６８３号、ＰＣＴ公開ＷＯ２０１３／０３９９５４号、ＰＣＴ公開ＷＯ２００５／００７１９０号、ＰＣＴ公開ＷＯ２００７／１３３８２２号、ＰＣＴ公開ＷＯ２００５／０５５８０８号、ＰＣＴ公開ＷＯ９９／４０１９６号、ＰＣＴ公開ＷＯ２００１／０３７２０号、ＰＣＴ公開ＷＯ９９／２０７５８号、ＰＣＴ公開ＷＯ２００６／０８３２８９号、ＰＣＴ公開ＷＯ２００５／１１５４５１号、米国特許７,６１８,６３２号およびＰＣＴ公開ＷＯ２０１１／０５１７２６号に記載の抗ＧＩＴＲ抗体のような、例えば、ＧＩＴＲ融合タンパク質および抗ＧＩＴＲ抗体(例えば、二価抗ＧＩＴＲ抗体)を含む。一つの代表的抗ＧＩＴＲ抗体はＴＲＸ５１８である。
【０４６３】
ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、阻害性分子の阻害剤(例えば、免疫チェックポイント分子の阻害剤)と組み合わせて投与する。用語“免疫チェックポイント”は、ＣＤ４およびＣＤ８　Ｔ細胞の細胞表面上の一群の分子を意味することは当業者には理解される。これらの分子は、抗腫瘍免疫応答を下方制御または阻止するための“ブレーキ”として効果的に作用できる。免疫チェックポイント分子は、免疫細胞を直接阻害するプログラム死１(ＰＤ－１)、細胞毒性Ｔ－リンパ球抗原４(ＣＴＬＡ－４)、Ｂ７Ｈ１、Ｂ７Ｈ４、ＯＸ－４０、ＣＤ１３７、ＣＤ４０およびＴＩＭ－３を含むが、これらに限定されず、本発明の方法において有用な免疫チェックポイント阻害剤として作用できる免疫治療剤は、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、ＣＴＬＡ－４、ＴＩＭ－３、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１および／またはＣＥＡＣＡＭ－５)および／またはＴＧＦＲベータの阻害剤を含むが、これらに限定されない。阻害性分子の阻害は、ＤＮＡ、ＲＮＡまたはタンパク質レベルでの阻害により実施され得る。ある態様において、阻害性核酸(例えば、ｄｓＲＮＡ、ｓｉＲＮＡまたはｓｈＲＮＡ)を、阻害性分子発現の阻害に使用できる。他の態様において、阻害性シグナルの阻害剤は、阻害性分子と結合するポリペプチド、例えば、可溶性リガンドまたは抗体または抗体フラグメントである。代表的ＴＩＭ－３抗体分子は、ＭＢＧ２２０、ＭＢＧ２２７およびＭＢＧ２１９を含むが、これらに限定されない。代表的ＴＩＧＩＴ阻害剤は、１０Ａ７および１Ｆ４(Roche)を含むが、これらに限定されない。
【０４６４】
モジュレーターのさらなる例は、Ｂ７－Ｈ５、ＥＮＴＰＤ１、ＥＮＴＰＤ２、ＳＩＧＧＩＲ、Ｂ７－１、Ｂ７－２、ＶＳＩＧ４、ＴＩＭ－１、ＣＤ２００、ＲＡＮＫＬおよびＰ２Ｘ７を含むが、これらに限定されない。
【０４６５】
ある態様において、阻害剤は、可溶性リガンド(例えば、ＣＴＬＡ－４－ＩｇまたはＴＩＭ－３－Ｉｇ)またはＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２またはＣＴＬＡ４に結合する抗体もしくは抗体フラグメントである。例えば、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、抗ＣＴＬＡ－４抗体、例えば、イピリムマブと組み合わせて投与できる。代表的抗ＣＴＬＡ４抗体は、トレメリムマブ(Pfizerから入手可能なＩｇＧ２モノクローナル抗体、以前はチシリムマブ、ＣＰ－６７５,２０６として知られる)；およびイピリムマブ(ＣＴＬＡ－４抗体、ＭＤＸ－０１０、CAS No. 477202-00-9としても既知)を含む。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、処置後、例えば、ＢＲＡＦ阻害剤(例えば、ベムラフェニブまたはダブラフェニブ)を併用するまたは併用しない、抗ＣＴＬＡ４抗体(例えば、イピリムマブ)での黒色腫での処置後に投与する。ある態様において、抗ＣＴＬＡ－４抗体、例えば、イピリムマブを、約３mg／kgの用量で投与する。抗ＬＡＧ－３抗体分子は、約２０～８００mg、例えば、約

２０mg、８０mg、２４０mgまたは８００mgの用量で組み合わせて投与できる。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、例えば、９６週間までの各８週間サイクルの間、２週間毎(例えば、１週目、３週目、５週目、７週目の間)に投与する。

【０４６６】

他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、抗ＰＤ－１抗体分子と組み合わせて投与する。使用できる代表的の用量は、約１～１０mg／kg、例えば、３mg／kgの抗ＰＤ－１抗体分子の用量を含む。抗ＬＡＧ－３抗体分子を、約２０～８００mg、例えば、約２０mg、８０mg、２４０mgまたは８００mgの用量で組み合わせて投与できる。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、例えば、９６週間までの各８週間サイクルの間、２週間毎(例えば、１週目、３週目、５週目、７週目の間)に投与する。

【０４６７】

免疫阻害性分子、例えば、ＰＤ－１およびＬＡＧ－３は、腫瘍性免疫回避を促進するＴ細胞機能を、例えば、相乗的に制御できる。他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、抗ＴＩＭ－３抗体分子と組み合わせて投与する。さらに別の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子と組み合わせて投与する。さらに他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、抗ＰＤ－１抗体および抗ＴＩＭ－３抗体と組み合わせて投与する。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、抗ＰＤ－１抗体および抗ＰＤ－Ｌ１抗体と組み合わせて投与する。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、抗ＴＩＭ－３抗体および抗ＰＤ－Ｌ１抗体と組み合わせて投与する。ここに記載する抗体の組み合わせを、別々に、例えば、別の抗体として、または例えば、二特異性または三特異性抗体分子として結合できる。他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、ＣＥＡＣＡＭ阻害剤(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１および／またはＣＥＡＣＡＭ－５阻害剤)、例えば、抗ＣＥＡＣＡＭ抗体分子と組み合わせて投与する。他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、ＣＥＡＣＡＭ－１阻害剤、例えば、抗ＣＥＡＣＡＭ－１抗体分子と組み合わせて投与する。他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、ＣＥＡＣＡＭ－５阻害剤、例えば、抗ＣＥＡＣＡＭ－５抗体分子と組み合わせて投与する。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子と抗ＰＤ－１または抗ＬＡＧ－３抗体を含む二特異性抗体を投与する。ある態様において、ここに記載する抗体の組み合わせを、癌、例えば、ここに記載するような癌(例えば、固形腫瘍)の処置に使用する。前記組み合わせの効果を、当分野で知られる動物モデルにおいて試験できる。例えば、抗ＬＡＧ－３および抗ＰＤ－１の相乗効果を試験するための動物モデルは、例えば、Woo et al. (2012) Cancer Res. 72(4):917-27に記載されている。ある態様において、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１および／またはＣＥＡＣＡＭ－５)の阻害剤は抗ＣＥＡＣＡＭ抗体分子である。理論に縛られることを望まないが、ＣＥＡＣＡＭ－１は、ＴＩＭ－３のリガンドおよびパートナーとして記載されている(例えば、ＷＯ２０１４／０２２３３２参照)。抗ＴＩＭ－３および抗ＣＥＡＣＡＭ－１抗体の相乗的インビボ効果は、異種移植癌モデルで検出されている(例えば、ＷＯ２０１４／０２２３３２参照)。腫瘍は、例えば、Markel et al. J Immunol. 2002 Mar 15;168(6):2803-10; Markel et al. J Immunol. 2006 Nov 1;177(9):6062-71; Markel et al. Immunology. 2009 Feb;126(2):186-200; Markel et al. Cancer Immunol Immunother. 2010 Feb;59(2):215-30; Ortenberg et al. Mol Cancer Ther. 2012 Jun;11(6):1300-10; Stern et al. J Immunol. 2005 Jun 1;174(11):6692-701; Zheng et al. PLoS One. 2010 Sep 2;5(9). pii: e12529に記載のように免疫系を阻害するためにＣＥＡＣＡＭ－１またはＣＥＡＣＡＭ－５を使用すると考えられる。それゆえに、ＣＥＡＣＡＭ阻害剤を、癌、例えば、黒色腫、肺癌(例えば、ＮＳＣＬＣ)、膀胱癌、結腸癌または卵巣癌または他のここに記載する癌に対する免疫応答を増強するために、ここに記載する他の免疫調節剤(例えば、抗ＬＡＧ－３、抗ＰＤ－１または抗ＴＩＭ－３阻害剤)と使用できる。ある態様において、ＣＥＡＣＡＭの阻害剤は、ＷＯ２０１０／１２５５７１号、ＷＯ２０１３／８２３６６号およびＷＯ２０１４／０２２３３２号に記載のように抗ＣＥＡＣＡＭ－１抗体であり、例えば、モノクローナル抗体３４Ｂ１、２６Ｈ７および５Ｆ４または、例えば、ＵＳ２００４／００４７８５８号、ＵＳ７,１３２,２５５号およびＷＯ９９／５２５５２号に

記載のようなその組み換え形態である。他の態様において、抗ＣＥＡＣＡＭ抗体は、例えば、ＷＯ２０１０／１２５５７１号、ＷＯ２０１３／０５４３３１号およびＵＳ２０１４／０２７１６１８号に記載のような、抗ＣＥＡＣＡＭ－１および／または抗ＣＥＡＣＡＭ－５抗体分子である。

【０４６８】

ある態様において、ＬＡＧ－３およびＰＤ－１免疫阻害性分子(例えば、抗体分子)を、例えば、癌を処置するために、互いに組み合わせて投与する。ある態様において、患者は、ＰＤ－１阻害剤(例えば、ここに記載するような抗体分子)および／またはＰＤ－Ｌ１阻害剤(例えば、抗体分子)での処置中、進行した(例えば、腫瘍増殖を経験した)患者である。ある態様において、ＰＤ－１抗体分子および／またはＰＤＬ１抗体分子での治療を継続し、ＬＡＧ－３免疫阻害性分子(例えば、抗体)を治療に追加する。他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、サイトカイン、例えば、インターロイキン－２１、インターロイキン－２またはインターロイキン１５と組み合わせて投与する。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子およびここに記載するサイトカインの組み合わせを、癌、例えば、ここに記載するような癌(例えば、固形腫瘍または黒色腫)の処置に使用する。

【０４６９】

抗ＬＡＧ－３抗体分子と組み合わせて使用できる代表的免疫調節剤は、例えば、アフツズマブ(Roche(登録商標)から入手可能)；ペグフィルグラスチム(ニューラスタ(登録商標))；レナリドマイド(CC-5013，レブラミド(登録商標))；サリドマイド(サロミド(登録商標))、アクチミド(CC4047)；およびサイトカイン、例えば、ＩＬ－２１またはＩＲＸ－２(インターロイキン１、インターロイキン２およびインターフェロンγを含むヒトサイトカインの混合物、CAS 951209-71-5、IRX Therapeuticsから入手可能)を含むが、これらに限定されない。

【０４７０】

このような組み合わせの他の例は、黒色腫の処置のためのデカルバジンと組み合わせた抗ＬＡＧ－３抗体である。このような組み合わせの他の例は、黒色腫の処置のためのインターロイキン－２(ＩＬ－２)と組み合わせた抗ＬＡＧ－３抗体分子である。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子をＩＬ－２１と組み合わせることができる。理論に拘束されまでもなく、ＬＡＧ－３遮断および化学療法の組み合わせは細胞死であり、細胞死により促進さえると考えられ、大部分の化学療法化合物の細胞毒性作用の結果であり、これは、抗原提示経路における腫瘍抗原のレベル増加をもたらすことができる。細胞死を介してＬＡＧ－３遮断と相乗性をもたらし得る他の組み合わせ治療は、照射、手術およびホルモン枯渇である。これらのプロトコールの各々は、宿主における腫瘍抗原の源を作製する。血管形成阻害剤もＬＡＧ－３遮断と組み合わせ得る。血管形成の阻害は、腫瘍抗原を宿主抗原提示経路に供給し得る腫瘍細胞死に至る。

【０４７１】

ＬＡＧ－３遮断抗体は、二重特異性抗体と組み合わせても使用できる。二重特異性抗体は、２の別々の抗原を標的とするのに使用できる。例えば抗Ｆｃ受容体／抗腫瘍抗原(例えば、Ｈｅｒ－２／ｎｅｕ)二重特異性抗体が、マクロファージを腫瘍の部位に標的化するために使用されている。このターゲティングは、腫瘍特異的応答をより効果的に活性化し得る。この応答のＴ細胞アームは、ＬＡＧ－３遮断の使用により増強される。あるいは、抗原を、腫瘍抗原および樹状細胞特異的細胞表面マーカーに結合する二重特異性抗体の使用により、ＤＣに直接送達し得る。

【０４７２】

腫瘍は、多種多様な機構により宿主免疫監視を逃れる。これらの機構の多くは、腫瘍により発現され、免疫抑制性であるタンパク質の不活性化により打ち勝ち得る。これらは、とりわけＴＧＦ－ベータ(Kehrl，J. et al. (1986) J. Exp. Med. 163: 1037-1050))、ＩＬ－１０(Howard，M. & O'Garra，A. (1992) Immunology Today 13: 198-200)およびＦａｓリガンド(Hahne，M. et al. (1996) Science 274: 1363-1365)を含む。これらの各々への抗体を、免疫抑制性剤の効果に対抗し、宿主による腫瘍免疫応答を支持するために、抗

ＬＡＧ－３と組み合わせて使用し得る。

【０４７３】

宿主免疫応答性の活性化に使用し得る他の抗体を、抗ＬＡＧ－３と組み合わせて使用できる。これらは、ＤＣ機能および抗原提示を活性化する、樹状細胞の表面上の分子を含む。抗ＣＤ４０抗体は、Ｔ細胞ヘルパー活性を効果的に置き換え(Ridge, J. et al. (1998) Nature 393: 474-478)、ＬＡＧ－３抗体と組み合わせて使用できる(Ito, N. et al. (2000) Immunobiology 201 (5) 527-40)。ＣＴＬＡ－４(例えば、米国特許５,８１１,０９７)、ＯＸ－４０(Weinberg, A. et al. (2000) Immunol 164: 2160-2169)、４－１ＢＢ(Melero, I. et al. (1997) Nature Medicine 3: 682-685 (1997))およびＩＣＯＳ(Hutloff, A. et al. (1999) Nature 397: 262-266)のようなＴ細胞共刺激分子に対する抗体の活性化も、Ｔ細胞活性化レベルの増加を提供し得る。

【０４７４】

抗ＬＡＧ－３抗体分子と組み合わせて使用できるさらなる代表的処置は、下の“組み合わせ治療”なる表題の部分に記載する。

【０４７５】

上記方法の全てにおいて、ＬＡＧ－３遮断を、サイトカイン処置(例えば、インターフェロン、ＧＭ－ＣＳＦ、Ｇ－ＣＳＦ、ＩＬ－２、ＩＬ－２１)または腫瘍抗原の提示増強のために提供される二特異性抗体治療のような免疫療法の他の形態と組み合わせることができる(例えば、Holliger (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448; Poljak (1994) Structure 2:1121-1123参照)。

【０４７６】

抗ＬＡＧ－３抗体分子を投与する方法は当分野で知られ、下に記載する。使用する分子の適当な用量は、対象の年齢および体重ならびに使用する特定の薬物による。抗ＬＡＧ－３抗体分子の投与量および治療レジメンは、当業者により決定され得る。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、約１～３０mg／kg、例えば、約５～２５mg／kg、約１０～２０mg／kg、約１～５mg／kgまたは約３mg／kgまたは約１０mg／kg、約２０mg／kg、約３０mg／kgまたは約４０mg／kgの用量で注射(例えば、皮下または静脈内)により投与する。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、約１～３mg／kgまたは約３～１０mg／kgの用量で投与する。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、約０.５～２mg／kg、２～４mg／kg、２～５mg／kg、５～１５mg／kgまたは５～２０mg／kgの用量で投与する。投薬スケジュールは、例えば、週に１回から２週間、３週間または４週間に１回で変わり得る。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、約１０～２０mg／kgの用量で隔週投与する。

【０４７７】

抗体分子は、非接合形態であっても、第二剤、例えば、細胞毒性剤、放射性同位体またはタンパク質、例えば、タンパク質毒素またはウイルスタンパク質とコンジュゲートしてもよい。この方法は、抗体分子を単特でまたは細胞毒製剤とコンジュゲートして、このような処置を必要とする対象に投与することを含む。抗体分子は、多様な治療剤、例えば、細胞毒性部分、例えば、治療的薬物、放射性同位体、植物、真菌または細菌起源の分子または生物学的タンパク質(例えば、タンパク質毒素)または粒子(例えば、組み換えウイルス粒子、例えば、ウイルス外被タンパク質を経て)またはそれらの混合物を送達するために使用できる。

【０４７８】

さらなる組み合わせ治療

抗ＬＡＧ－３抗体分子を、他の治療剤と組み合わせて使用できる。例えば、組み合わせ治療は、１以上のさらなる治療剤、例えば、１以上の抗癌剤、細胞毒性または細胞増殖抑制剤、ホルモン処置、ワクチンおよび／または他の免疫治療剤と共製剤されたおよび／または共投与される、本発明の組成物を含み得る。他の態様において、抗体分子を、手術、照射、凍結手術および／または熱療法を含む、他の治療的処置法と組み合わせて投与する。このような組み合わせ治療は、投与する治療剤の低用量を有利に利用でき、それゆえに

、多様な単剤療法と関係する可能性のある毒性または合併症を避ける。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体を、ここに開示する治療と組み合わせて、約２０～８００mg、例えば、約２０mg、８０mg、２４０mgまたは８００mgの用量で投与する。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、例えば、９６週間までの各８週間サイクルの間、毎週、２週間毎(例えば、１週目、３週目、５週目、７週目の間)に投与する。

【０４７９】

ある態様において、ここに記載する組成物を、他の抗体分子、例えば、ここに記載する抗体、化学療法剤、細胞毒性剤、外科的手順および／または照射手順の１以上と組み合わせて投与する。組み合わせて投与できる代表的化学療法および／または細胞毒性剤は、微小管阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、代謝拮抗剤、有糸分裂阻害剤、アルキル化剤、挿入剤、シグナル伝達経路を妨害可能な薬剤、アポトーシスを促進する薬剤および照射を含む。組み合わせで投与できる代表的な他の抗体分子は、とりわけ、チェックポイント阻害剤(例えば、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１)；免疫細胞を刺激する抗体(例えば、アゴニストＧＩＴＲまたはＣＤ１３７抗体)；抗癌抗体(例えば、リツキシマブ(リツキサン(登録商標)またはＭａｂＴｈｅｒａ(登録商標))、トラスツズマブ(ハーセプチン(登録商標))、セツキシマブ(アービタックス(登録商標))を含むが、これらに限定されない。

【０４８０】

“組み合わせて”は、治療または治療剤が同時に適用されなければならないおよび／または送達用に一緒に製剤されなければならないことを意図しないが、これらの送達方法はここに記載する範囲内である。抗ＬＡＧ－３抗体分子を、１以上の他のさらなる治療または治療剤と同時に、前にまたは後に投与できる。抗ＬＡＧ－３抗体分子および他の薬剤または治療的プロトコールを任意の順番で適用できる。一般に、各薬剤を、その薬剤について決定された用量および／または日程で投与する。本組み合わせで使用するさらなる治療剤を、単組成物で一緒に投与するまたは別々に異なる組成物で投与することが可能であることもさらに認められる。一般に、組み合わせで使用するさらなる治療剤は、個々に使用するレベルを超えないレベルで使用することが予測される。ある態様において、組み合わせで使用するレベルは、個々に使用するものより低い。２処置の効果は、一部相加的、完全相加的または相加的より大きい。送達は、送達した第一処置の効果が、第二処置を送達するときまだ検出可能なようなものであり得る。

【０４８１】

抗体分子を、手術；放射線療法(例えば、照射場が設計される三次元、原体放射線療法を含む外部ビーム治療)を含むが、これらに限定されない癌処置の既存のモダリティの１以上と組み合わせて投与できる。

【０４８２】

ある態様において、ここに記載する抗ＬＡＧ－３分子を、当分野で知られるＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１および／またはＰＤ－Ｌ２の１以上の阻害剤と組み合わせて投与する。アンタゴニストは抗体、その抗原結合フラグメント、イムノアドヘシン、融合タンパク質またはオリゴペプチドであり得る。

ある態様において、他の抗ＰＤ－１抗体はＭＤＸ－１１０６、Ｍｅｒｃｋ　３４７５またはＣＴ－０１１から選択される。

【０４８３】

ある態様において、ＰＤ－１阻害剤は、ＰＤ－１阻害剤は免疫アドヘシンである(定常領域(例えば、免疫グロブリン配列のＦｃ領域)に融合したＰＤ－Ｌｌ またはＰＤ－Ｌ２の細胞外またはＰＤ－１結合部分を含む、免疫アドヘシン))。

【０４８４】

ある態様において、ＰＤ－Ｌｌ 阻害剤は抗ＰＤ－Ｌｌ 抗体である。ある態様において、抗ＰＤ－Ｌｌ 結合アンタゴニストは、ＹＷ２４３.５５.Ｓ７０、ＭＰＤＬ３２８０Ａ、ＭＥＤＩ－４７３６、ＭＳＢ－００１０７１８ＣまたはＭＤＸ－１１０５から選択される。ＭＤＸ－１１０５は、ＢＭＳ－９３６５５９としても知られ、ＷＯ２００７／００５８７４号に記載の抗ＰＤ－Ｌｌ 抗体である。抗体ＹＷ２４３.５５.Ｓ７０(それぞれ配列番号

２０および２１に示す重鎖および軽鎖可変領域配列)は、ＷＯ２０１０／０７７６３４号に記載する抗ＰＤ－Ｌｌである。

【０４８５】

ある態様において、抗ＰＤ－１抗体はニボルマブである。ニボルマブの別名はＭＤＸ－１１０６、ＭＤＸ－１１０６－０４、ＯＮＯ－４５３８またはＢＭＳ－９３６５５８を含む。ある態様において、抗ＰＤ－１抗体は、ニボルマブ(CAS Registry Number: 946414-94-4)である。ニボルマブ(ＢＭＳ－９３６５５８またはＭＤＸ１１０６とも呼ばれる; Bristol-Myers Squibb)は、ＰＤ－１を特異的に遮断する完全ヒトＩｇＧ４モノクローナル抗体である。ニボルマブ(クローン５Ｃ４)およびＰＤ－１に特異的に結合する他のヒトモノクローナル抗体は、ＵＳ８,００８,４４９号、ＥＰ２１６１３３６号およびＷＯ２００６／１２１１６８号に開示される。

【０４８６】

ピディリズマブおよび他のヒト化抗ＰＤ－１モノクローナル抗体はＷＯ２００９／１０１６１１号に開示されている。

他の態様において、抗ＰＤ－１抗体はペンブロリズマブである。ペンブロリズマブ(商品名Keytruda、以前はランブロリズマブ、ＭＫ－３４７５としても既知)は、例えば、Hamid, O. et al. (2013) New England Journal of Medicine 369 (2): 134-44に開示されている

【０４８７】

他の抗ＰＤ－１抗体は、数あるなかでＡＭＰ　５１４(Amplimmune)、ＬＺＶ１７８およびＬＺＶ１８１、例えば、ＵＳ８,６０９,０８９号、ＵＳ２０１００２８３３０号および／またはＵＳ２０１２０１１４６４９号に開示の抗ＰＤ１抗体を含む。

【０４８８】

ある態様において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体はＭＳＢ００１０７１８Ｃである。ＭＳＢ００１０７１８Ｃ(Ａ０９－２４６－２とも呼ばれる; Merck Serono)は、ＰＤ－Ｌ１に結合するモノクローナル抗体である。ペンブロリズマブおよび他のヒト化抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ＷＯ２０１３／０７９１７４号に開示される。

【０４８９】

ＭＤＰＬ３２８０Ａ(Genentech/Roche)は、ＰＤ－Ｌ１に結合するヒトＦｃ最適化ＩｇＧ１モノクローナル抗体である。ＭＤＰＬ３２８０Ａおよびｐｄ－Ｌ１に対する他のヒトモノクローナル抗体は、米国特許７,９４３,７４３号および米国公開２０１２００３９９０６号に開示される。他の抗ＰＤ－Ｌ１結合剤は、ＹＷ２４３.５５.Ｓ７０(重鎖および軽鎖可変領域は、それぞれ、ＷＯ２０１０／０７７６３４号の配列番号２０および２１に示す)およびＭＤＸ－１１０５(ＢＭＳ－９３６５５９とも呼ばれる、および、例えば、ＷＯ２００７／００５８７４に開示の抗ＰＤ－Ｌ１結合剤)を含む。

【０４９０】

ある態様において、ＰＤ－１阻害剤はＡＭＰ－２２４である。ＡＭＰ－２２４(Ｂ７－ＤＣＩｇ；Amplimmune；例えば、ＷＯ２０１０／０２７８２７およびＷＯ２０１１／０６６３４２号に開示)は、ＰＤ１とＢ７－Ｈ１の相互作用を遮断するＰＤ－Ｌ２　Ｆｃ融合可溶性受容体である。

ある態様において、ＰＤ－１阻害剤はＭＥＤＩ４７３６である。

【０４９１】

癌治療

抗ＬＡＧ－３抗体分子(単独でまたは他の刺激剤と組み合わせて)および癌の標準治療の代表的組み合わせは、少なくとも次のものを含む。

【０４９２】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子、例えば、ここに記載する抗ＬＡＧ－３抗体分子を、アナストロゾール(アリミデクス(登録商標))、ビカルタミド(カソデックス(登録商標))、硫酸ブレオマイシン(ブレノキサン(登録商標))、ブスルファン(マイレラン(登録商標))、ブスルファン注(ブスルフェクス(登録商標))、カペシタビン(ゼローダ(登録商標

))、Ｎ４－ペントキシカルボニル－５－デオキシ－５－フルオロシチジン、カルボプラチン(パラプラチン(登録商標))、カルムスチン(BiCNU(登録商標))、クロラムブシル(リューケラン(登録商標))、シスプラチン(プラチノール(登録商標))、クラドリビン(ロイスタチン(登録商標))、シクロホスファミド(シトキサン(登録商標)またはNeosar(登録商標))、シタラビン、シトシンアラビノシド(Cytosar-U(登録商標))、シタラビンリポソーム注(デポサイト(登録商標))、ダカルバジン(DTIC-Dome(登録商標))、ダクチノマイシン(アクチノマイシンＤ、Cosmegan)、塩酸ダウノルビシン(Cerubidine(登録商標))、クエン酸ダウノルビシンリポソーム注(DaunoXome(登録商標))、デキサメサゾン、ドセタキセル(タキソテール(登録商標))、塩酸ドキソルビシン(アドリアマイシン(登録商標)、ルベックス(登録商標))、エトポシド(ベプシド(登録商標))、リン酸フルダラビン(フルダラ(登録商標))、５－フルオロウラシル(アドルシル(登録商標)、エフデックス(登録商標))、フルタミド(Eulexin(登録商標))、テザシチビン、ゲムシタビン(ジフルオロデオキシシチジン)、ヒドロキシ尿素(ハイドレア(登録商標))、イダルビシン(イダマイシン(登録商標))、イホスファミド(IFEX(登録商標))、イリノテカン(Camptosar(登録商標))、Ｌ－アスパラギナーゼ(エルスパー(登録商標))、ロイコボリンカルシウム、メルファラン(アルケラン(登録商標))、６－メルカプトプリン(ピュリネソール(登録商標))、メトトレキサート(Folex(登録商標))、ミトキサントロン(ノバントロン(登録商標))、マイロターグ、パクリタキセル(タキソール(登録商標))、フェニックス(イットリウム９０／MX-DTPA)、ペントスタチン、ポリフェプロザン２０とカルムスチンインプラント(グリアデル(登録商標))、クエン酸タモキシフェン(ノルバデックス(登録商標))、テニポシド(ブモン(登録商標))、６－チオグアニン、チオテパ、チラパザミン(Tirazone(登録商標))、注射用塩酸トポテカン(Hycamptin(登録商標))、ビンブラスチン(ベルバン(登録商標))、ビンクリスチン(オンコビン(登録商標))、ビノレルビン(ナベルビン(登録商標))、イブルチニブ、イデラリシブおよびブレンツキシマブベドチンを含むが、これらに限定されない標準的な癌治療用化学療法剤と組み合わせて使用する。

【０４９３】

代表的アルキル化剤は、窒素マスタード、エチレンイミン誘導体、アルキルスルホネート、ニトロソウレアおよびトリアゼン)：ウラシルマスタード(アミノウラシルマスタード(登録商標)、Chlorethaminacil(登録商標)、Demethyldopan(登録商標)、Desmethyldopan(登録商標)、Haemanthamine(登録商標)、Nordopan(登録商標)、Uracil nitrogen mustard(登録商標)、Uracillost(登録商標)、Uracilmostaza(登録商標)、Uramustin(登録商標)、ウラムスチン(登録商標))、クロルメチン(Mustargen(登録商標))、シクロホスファミド(Cytoxan(登録商標)、Neosar(登録商標)、Clafen(登録商標)、Endoxan(登録商標)、Procytox(登録商標)、Revimmune™)、イホスファミド(Mitoxana(登録商標))、メルファラン(Alkeran(登録商標))、クロラムブシル(リューケラン(登録商標))、ピポブロマン(Amedel(登録商標)、Vercyte(登録商標))、トリエチレンメラミン(Hemel(登録商標)、Hexalen(登録商標)、Hexastat(登録商標))、トリエチレンチオホスホロアミン、テモゾロミド(Temodar(登録商標))、チオテパ(Thioplex(登録商標))、ブスルファン(Busilvex(登録商標)、マイレラン(登録商標))、カルムスチン(BiCNU(登録商標))、ロムスチン(CeeNU(登録商標))、ストレプトゾシン(ザノサー(登録商標))およびダカルバジン(DTIC-Dome(登録商標))を含むが、これらに限定されない。さらなる代表的アルキル化剤は、オキサリプラチン(Eloxatin(登録商標))；テモゾロミド(Temodar(登録商標)およびTemodal(登録商標))；ダクチノマイシン(別名アクチノマイシン－Ｄ、Cosmegen(登録商標))；メルファラン(別名L-PAM、Ｌ－サルコリシンおよびフェニルアラニンマスタード、アルケラン(登録商標))；アルトレタミン(別名ヘキサメチルメラミン(ＨＭＭ)、Hexalen(登録商標))；カルムスチン(BiCNU(登録商標))；ベンダムスチン(Treanda(登録商標))；ブスルファン(Busulfex(登録商標)およびマイレラン(登録商標))；カルボプラチン(Paraplatin(登録商標))；ロムスチン(別名ＣＣＮＵ、CeeNU(登録商標))；シスプラチン(別名ＣＤＤＰ、Platinol(登録商標)およびPlatinol(登録商標)－ＡＱ)；クロラムブシル(Leukeran(登録商標))；シクロホスファミド(Cytoxan(登録商標)およびNeosar(登録商標))；ダカルバジン(別名ＤＴＩＣ、ＤＩＣ

およびイミダゾールカルボキサミド、DTIC-Dome(登録商標))；アルトレタミン(別名ヘキサメチルメラミン(ＨＭＭ)、Hexalen(登録商標))；イホスファミド(IFEX(登録商標))；Prednumustine；プロカルバジン(Matulane(登録商標))；メクロレタミン(別名窒素マスタード、ムスチンおよび塩酸メクロロエタミン、Mustargen(登録商標))；ストレプトゾシン(Zanosar(登録商標))；チオテパ(別名チオホスホアミド、ＴＥＳＰＡおよびＴＳＰＡ、Thioplex(登録商標))；シクロホスファミド(Endoxan(登録商標)、Cytoxan(登録商標)、Neosar(登録商標)、Procytox(登録商標)、Revimmune(登録商標))；およびベンダムスチンＨＣｌ(Treanda(登録商標))を含むが、これらに限定されない)。

【０４９４】

代表的アントラサイクリンは、例えば、ドキソルビシン(アドリアマイシン(登録商標)およびRubex(登録商標))；ブレオマイシン(lenoxane(登録商標))；ダウノルビシン(塩酸ダウノルビシン、ダウノマイシンおよび塩酸ルビドマイシン、Cerubidine(登録商標))；ダウノルビシンリポソーム製剤(クエン酸ダウノルビシンリポソーム、DaunoXome(登録商標))；ミトキサントロン(ＤＨＡＤ、ノバントロン(登録商標))；エピルビシン(Ellence™)；イダルビシン(イダマイシン(登録商標)、イダマイシン PFS(登録商標))；マイトマイシンＣ(Mutamycin(登録商標))；ゲルダナマイシン；ハービマイシン；ラビドマイシン；およびデスアセチルラビドマイシンを含む。

【０４９５】

抗ＬＡＧ－３抗体分子と組み合わせて、単独でまたは他の免疫調節剤(例えば、抗ＰＤ－１、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせて使用できる代表的ビンカアルカロイドは、酒石酸ビノレルビン(ナベルビン(登録商標))、ビンクリスチン(オンコビン(登録商標))およびビンデシン(Eldisine(登録商標)))；ビンブラスチン(別名硫酸ビンブラスチン、ビンカロイコブラスチンおよびＶＬＢ、Alkaban-AQ(登録商標)およびVelban(登録商標))；およびビノレルビン(ナベルビン(登録商標))を含むが、これらに限定されない。

【０４９６】

抗ＬＡＧ－３抗体分子と組み合わせて、単独でまたは他の免疫調節剤(例えば、抗ＰＤ－１、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせて使用できる代表的プロテオソーム阻害剤は、ボルテゾミブ(ベルケイド(登録商標))；カルフィルゾミブ(PX-171-007、(Ｓ)－４－メチル－Ｎ－((Ｓ)－１－(((Ｓ)－４－メチル－１－((Ｒ)－２－メチルオキシラン－２－イル)－１－オキソペンタン－２－イル)アミノ)－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル)－２－((Ｓ)－２－(２－モルホリノアセトアミド)－４－フェニルブタンアミド)－ペンタンアミド)；マリゾミブ(ＮＰＩ－００５２)；クエン酸イキサゾミブ(ＭＬＮ－９７０８)；デランゾミブ(ＣＥＰ－１８７７０)；およびＯ－メチル－Ｎ－[(２－メチル－５－チアゾリル)カルボニル]－Ｌ－セリル－Ｏ－メチル－Ｎ－[(１Ｓ)－２－[(２Ｒ)－２－メチル－２－オキシラニル]－２－オキソ－１－(フェニルメチル)エチル]－Ｌ－セリンアミド(ＯＮＸ－０９１２)を含むが、これらに限定されない。

【０４９７】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子、例えば、ここに記載する抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独でまたは他の免疫調節剤(例えば、抗ＰＤ－１、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせて、チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、受容体チロシンキナーゼ(ＲＴＫ)阻害剤)と組み合わせて使用する。代表的チロシンキナーゼ阻害剤は、上皮細胞増殖因子(ＥＧＦ)経路阻害剤(例えば、上皮細胞増殖因子受容体(ＥＧＦＲ)阻害剤)、血管内皮細胞増殖因子(ＶＥＧＦ)経路阻害剤(例えば、血管内皮細胞増殖因子受容体(ＶＥＧＦＲ)阻害剤(例えば、ＶＥＧＦＲ－１阻害剤、ＶＥＧＦＲ－２阻害剤、ＶＥＧＦＲ－３阻害剤))、血小板由来増殖因子(ＰＤＧＦ)経路阻害剤(例えば、血小板由来増殖因子受容体(ＰＤＧＦＲ)阻害剤(例えば、ＰＤＧＦＲ－β阻害剤))、ＲＡＦ－１阻害剤、ＫＩＴ阻害剤およびＲＥＴ阻害剤を含むが、これらに限定されない。ある態様において、ヘッジホッグ阻害剤と組み合わせて使用する抗癌剤を、アクシチニブ(ＡＧ０１３７３６)、ボスチニブ(ＳＫＩ－６０６)、セディラニブ(RECENTIN™、ＡＺＤ２１７１)、ダサチニブ(スプ

リセル(登録商標)、ＢＭＳ－３５４８２５)、エルロチニブ(タルセバ(登録商標))、ゲフィチニブ(イレッサ(登録商標))、イマチニブ(グリベック(登録商標)、ＣＧＰ５７１４８Ｂ、ＳＴＩ－５７１)、ラパチニブ(TYKERB(登録商標)、タイバーブ(登録商標))、レスタウルチニブ(ＣＥＰ－７０１)、ネラチニブ(ＨＫＩ－２７２)、ニロチニブ(タシグナ(登録商標))、セマキサニブ(セマキシニブ、ＳＵ５４１６)、スニチニブ(スーテント(登録商標)、ＳＵ１１２４８)、トセラニブ(PALLADIA(登録商標))、バンデタニブ(ZACTIMA(登録商標)、ＺＤ６４７４)、バタラニブ(ＰＴＫ７８７、ＰＴＫ／ＺＫ)、トラスツズマブ(ハーセプチン(登録商標))、ベバシズマブ(アバスチン(登録商標))、リツキシマブ(リツキサン(登録商標))、セツキシマブ(アービタックス(登録商標))、パニツムマブ(ベクティビックス(登録商標))、ラニビズマブ(ルセンティス(登録商標))、ニロチニブ(タシグナ(登録商標))、ソラフェニブ(ネクサバール(登録商標))、アレムツズマブ(キャンパス(登録商標))、ゲムツズマブオゾガマイシン(マイロターグ(登録商標))、ＥＮＭＤ－２０７６、ＰＣＩ－３２７６５、ＡＣ２２０、乳酸ドビチニブ(ＴＫＩ２５８、ＣＨＩＲ－２５８)、ＢＩＢＷ　２９９２(TOVOK™)、ＳＧＸ５２３、ＰＦ－０４２１７９０３、ＰＦ－０２３４１０６６、ＰＦ－２９９８０４、ＢＭＳ－７７７６０７、ＡＢＴ－８６９、ＭＰ４７０、ＢＩＢＦ　１１２０(ＶＡＲＧＡＴＥＦ(登録商標))、ＡＰ２４５３４、ＪＮＪ－２６４８３３２７、ＭＧＣＤ２６５、ＤＣＣ－２０３６、ＢＭＳ－６９０１５４、ＣＥＰ－１１９８１、チボザニブ（ＡＶ－９５１)、ＯＳＩ－９３０、ＭＭ－１２１、ＸＬ－１８４、ＸＬ－６４７、ＸＬ２２８、ＡＥＥ７８８、ＡＧ－４９０、ＡＳＴ－６、ＢＭＳ－５９９６２６、ＣＵＤＣ－１０１、ＰＤ１５３０３５、ペリチニブ(ＥＫＢ－５６９)、バンデタニブ(ＺＡＣＴＩＭＡ)、ＷＺ３１４６、ＷＺ４００２、ＷＺ８０４０、ＡＢＴ－８６９(リニファニブ)、ＡＥＥ７８８、ＡＰ２４５３４(ポナチニブ)、ＡＶ－９５１(チボザニブ)、アクシチニブ、ＢＡＹ　７３－４５０６(レゴラフェニブ)、ブリバニブアラニナート(ＢＭＳ－５８２６６４)、ブリバニブ(ＢＭＳ－５４０２１５)、セディラニブ(ＡＺＤ２１７１)、ＣＨＩＲ－２５８(ドビチニブ)、ＣＰ　６７３４５１、ＣＹＣ１１６、Ｅ７０８０、Ｋｉ８７５１、マシチニブ(ＡＢ１０１０)、ＭＧＣＤ－２６５、二リン酸モテサニブ(ＡＭＧ－７０６)、ＭＰ－４７０、ＯＳＩ－９３０、塩酸パゾパニブ、ＰＤ１７３０７４、トシル酸ソラフェニブ(Ｂａｙ　４３－９００６)、ＳＵ　５４０２、ＴＳＵ－６８(ＳＵ６６６８)、バタラニブ、ＸＬ８８０(ＧＳＫ１３６３０８９、ＥＸＥＬ－２８８０)からなる群から選択する。選択されるチロシンキナーゼ阻害剤は、スニチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブまたはソラフェニブから選択される。

【０４９８】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子、例えば、ここに記載する抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単特で、または他の免疫調節剤(例えば、抗ＰＤ－１、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせて、ベバシズマブ(アバスチン(登録商標))、アクシチニブ(インライタ(登録商標))；ブリバニブアラニナート(ＢＭＳ－５８２６６４、(Ｓ)－((Ｒ)－１－(４－(４－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－インドール－５－イルオキシ)－５－メチルピロロ[２,１－ｆ][１,２,４]トリアジン－６－イルオキシ)プロパン－２－イル)２－アミノプロパノエート)；ソラフェニブ(ネクサバール(登録商標))；パゾパニブ(ヴォトリエント(登録商標))；スニチニブマレート(スーテント(登録商標))；セディラニブ(ＡＺＤ２１７１、CAS 288383-20-1)；バルガテフ(ＢＩＢＦ１１２０、CAS 928326-83-4)；フォレチニブ(ＧＳＫ１３６３０８９)；テラチニブ(ＢＡＹ５７－９３５２、CAS 332012-40-5)；アパチニブ(ＹＮ９６８Ｄ１、CAS 811803-05-1)；イマチニブ(グリベック(登録商標))；ポナチニブ(ＡＰ２４５３４、CAS 943319-70-8)；チボザニブ(ＡＶ９５１、CAS 475108-18-0)；レゴラフェニブ(ＢＡＹ７３－４５０６、CAS 755037-03-7)；二塩酸バタラニブ(ＰＴＫ７８７、CAS 212141-51-0)；ブリバニブ(ＢＭＳ－５４０２１５、CAS 649735-46-6)；バンデタニブ(Caprelsa(登録商標)またはAZD6474)；二リン酸モテサニブ(ＡＭＧ７０６、CAS 857876-30-3、ＰＣＴ公開ＷＯ０２／０６６４７０号に記載のＮ－(２,３－ジヒドロ－３,３－ジメチル－１Ｈ－インドール－６－イル)－２－[(４－ピリジニルメチル)アミノ]－３－ピリジンカルボキサミド)；二乳酸ドビチニブ(ＴＫＩ２５８、CAS 8524

33-84-2)；リニファニブ(ＡＢＴ８６９、CAS 796967-16-3)；カボザンチニブ(ＸＬ１８４、CAS 849217-68-1)；レスタウルチニブ(CAS 111358-88-4)；Ｎ－[５－[[[５－(１,１－ジメチルエチル)－２－オキサゾリル]メチル]チオ]－２－チアゾリル]－４－ピペリジンカルボキサミド(ＢＭＳ３８７０３、CAS 345627-80-7)；(３Ｒ,４Ｒ)－４－アミノ－１－((４－((３－メトキシフェニル)アミノ)ピロロ[２,１－ｆ][１,２,４]トリアジン－５－イル)メチル)ピペリジン－３－オール(ＢＭＳ６９０５１４)；Ｎ－(３,４－ジクロロ－２－フルオロフェニル)－６－メトキシ－７－[[(３ａα,５β,６ａα)－オクタヒドロ－２－メチルシクロペンタ[ｃ]ピロール－５－イル]メトキシ]－４－キナゾリンアミン(ＸＬ６４７、CAS 781613-23-8)；４－メチル－３－[[１－メチル－６－(３－ピリジニル)－１Ｈ－ピラゾロ[３,４－ｄ]ピリミジン－４－イル]アミノ]－Ｎ－[３－(トリフルオロメチル)フェニル]－ベンズアミド(ＢＨＧ７１２、CAS 940310-85-0)；およびアフリベルセプト(Eylea(登録商標))を含むが、これらに限定されない血管内皮細胞増殖因子(ＶＥＧＦ)受容体阻害剤と組み合わせて使用する。

【０４９９】

代表的抗ＶＥＧＦ抗体は、Presta et al. (1997) Cancer Res. 57:4593-4599に従い製造した組み換えヒト化抗ＶＥＧＦモノクローナル抗体である、ハイブリドーマＡＴＣＣ ＨＢ １０７０９により産生されたモノクローナル抗ＶＥＧＦ抗体Ａ４.６.１と同じエピトープに結合するモノクローナル抗体を含むが、これに限定されない。ある態様において、抗ＶＥＧＦ抗体は、rhuMAb VEGFまたはアバスチン(登録商標)としても知られるベバシズマブ(ＢＶ)である。変異ヒトＩｇＧｌフレームワーク領域と、ヒトＶＥＧＦのその受容体への結合を遮断する、マウス抗ｈＶＥＧＦモノクローナル抗体Ａ.４.６.１由来の抗原結合相補性決定領域を含む。ベバシズマブおよび他のヒト化抗ＶＥＧＦ抗体は、米国特許６,８８４,８７９号(２００５年２月２６日発行)に記載される。さらなる抗体は、ＰＣＴ公開ＷＯ２００５／０１２３５９号、ＰＣＴ公開ＷＯ２００５／０４４８５３号(これらの特許出願の内容を引用により明示的に本明細書に包含させる)に記載のような、Ｇ６またはＢ２０シリーズ抗体(例えば、G6-31、B20-4.1)を含む。さらなる抗体については、米国特許７,０６０,２６９号、６,５８２,９５９号、６,７０３,０２０号、６,０５４,２９７号、Ｗ０９８／４５３３２、ＷＯ９６／３００４６、ＷＯ９４／１０２０２、ＥＰ０６６８６８Ｂ１、米国特許出願公開２００６００９３６０号、２００５０１８６２０８号、２００３０２０６８９９号、２００３０１９０３１７号、２００３０２０３４０９号および２００５０１１２１２６号；およびPopkov et al, Journal of Immunological Methods 288: 149-164 (2004)を参照。他の抗体は、残基Ｆ１７、Ｍｌ８、Ｄ１９、Ｙ２１、Ｙ２５、Ｑ８９、１９１、Ｋｌ０１、Ｅｌ０３およびＣ１０４を含む、あるいは残基Ｆ１７、Ｙ２１、Ｑ２２、Ｙ２５、Ｄ６３、１８３およびＱ８９を含む、ヒトＶＥＧＦ上の機能的エピトープに結合するものを含む。

【０５００】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子、例えば、ここに記載する抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独で、または、他の免疫調節剤(例えば、抗ＰＤ－１、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせて、ＰＩ３Ｋ阻害剤と組み合わせて使用する。ある態様において、ＰＩ３Ｋ阻害剤は、ＰＩ３Ｋのデルタおよびガンマアイソフォームの阻害剤である。組み合わせで使用できる代表的ＰＩ３Ｋ阻害剤は、例えば、ＷＯ２０１０／０３６３８０号、ＷＯ２０１０／００６０８６号、ＷＯ０９／１１４８７０号、ＷＯ０５／１１３５５６号に開示される。組み合わせで使用できる代表的ＰＩ３Ｋ阻害剤は、例えば、ＧＳＫ ２１２６４５８、ＧＤＣ－０９８０、ＧＤＣ－０９４１、Ｓａｎｏｆｉ ＸＬ１４７、ＸＬ７５６、ＸＬ１４７、ＰＦ－４６９１５０３２、ＢＫＭ １２０、ＣＡＬ－１０１、ＣＡＬ ２６３、ＳＦ１１２６、ＰＸ－８８６およびデュアルＰＩ３Ｋ阻害剤(例えば、Ｎｏｖａｒｔｉｓ ＢＥＺ２３５)を含む。

【０５０１】

ある態様において、ここに記載する抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独で、または他の免疫調節剤(例えば、抗ＰＤ－１、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせて

、ｍＴＯＲ阻害剤、例えば、ラパマイシン、テムシロリムス(トーリセル(登録商標))、ＡＺＤ８０５５、ＢＥＺ２３５、ＢＧＴ２２６、ＸＬ７６５、ＰＦ－０４６９１５０２、ＧＤＣ０９８０、ＳＦ１１２６、ＯＳＩ－０２７、ＧＳＫ１０５９６１５、ＫＵ－００６３７９４、ＷＹＥ－３５４、Ｐａｌｏｍｉｄ　５２９(P529)、ＰＦ－０４６９１５０２またはＰＫＩ－５８７、リダフォロリムス(以前はデフェロリムスとして既知、(１Ｒ,２Ｒ,４Ｓ)－４－[(２Ｒ)－２－[(１Ｒ,９Ｓ,１２Ｓ,１５Ｒ,１６Ｅ,１８Ｒ,１９Ｒ,２１Ｒ、２３Ｓ,２４Ｅ,２６Ｅ,２８Ｚ,３０Ｓ,３２Ｓ,３５Ｒ)－１,１８－ジヒドロキシ－１９,３０－ジメトキシ－１５,１７,２１,２３、２９,３５－ヘキサメチル－２,３,１０,１４,２０－ペンタオキソ－１１,３６－ジオキサ－４－アザトリシクロ[３０.３.１.０^{4,9}]ヘキサトリアコンタ－１６,２４,２６,２８－テトラエン－１２－イル]プロピル]－２－メトキシシクロヘキシルジメチルホスフィネート、ＡＰ２３５７３およびＭＫ８６６９としても知られ、ＰＣＴ公開ＷＯ０３／０６４３８３号に記載)；エベロリムス(アフィニトール(登録商標)またはＲＡＤ００１)；ラパマイシン(ＡＹ２２９８９、シロリムス(登録商標))；セマピモド(CAS 164301-51-3)；エムシロリムス(emsirolimus)、(５－{２,４－ビス[(３Ｓ)－３－メチルモルホリン－４－イル]ピリド[２,３－ｄ]ピリミジン－７－イル}－２－メトキシフェニル)メタノール(ＡＺＤ８０５５)；２－アミノ－８－[ｔｒａｎｓ－４－(２－ヒドロキシエトキシ)シクロヘキシル]－６－(６－メトキシ－３－ピリジニル)－４－メチル－ピリド[２,３－ｄ]ピリミジン－７(８Ｈ)－オン(ＰＦ０４６９１５０２、CAS 1013101-36-4)；およびＮ^{2}－[１,４－ジオキソ－４－[[４－(４－オキソ－８－フェニル－４Ｈ－１－ベンゾピラン－２－イル)モルホリニウム－４－イル]メトキシ]ブチル]－Ｌ－アルギニルグリシル－Ｌ－α－アスパルチルＬ－セリン－、分子内塩(ＳＦ１１２６、CAS 936487-67-1)およびXL765の１以上から選択される１以上のｍＴＯＲ阻害剤と組み合わせて使用する。

【０５０２】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子、例えば、ここに記載する抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独で、または、他の免疫調節剤(例えば、抗ＰＤ－１、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせて、ＢＲＡＦ阻害剤、例えば、ＧＳＫ２１１８４３６、ＲＧ７２０４、ＰＬＸ４０３２、ＧＤＣ－０８７９、ＰＬＸ４７２０およびトシル酸ソラフェニブ(Ｂａｙ　４３－９００６)と組み合わせて使用する。

【０５０３】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子、例えば、ここに記載する抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独で、または、他の免疫調節剤(例えば、抗ＰＤ－１、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせて、ＭＥＫ阻害剤と組み合わせて使用する。ある態様において、抗ＰＤ－１抗体とＭＥＫ阻害剤の組み合わせを癌(例えば、ここに記載する癌)の処置に使用する。ある態様において、該組み合わせにより処置する癌は黒色腫、結腸直腸癌、非小細胞性肺癌、卵巣癌、乳癌、前立腺癌、膵臓癌、造血器腫瘍または腎細胞癌から選択される。ある態様において、癌はＢＲＡＦ変異(例えば、ＢＲＡＦ　Ｖ６００Ｅ変異)、ＢＲＡＦ野生型、ＫＲＡＳ野生型または活性化ＫＲＡＳ変異を含む。癌は初期段階、中期段階または後期段階であり得る。ＡＲＲＹ－１４２８８６、Ｇ０２４４２１０４(別名ＧＳＫ１１２０２１２)、ＲＤＥＡ４３６、ＲＤＥＡ１１９／ＢＡＹ　８６９７６６、ＡＳ７０３０２６、Ｇ０００３９８０５(別名ＡＺＤ－６２４４またはセルメチニブ)、ＢＩＸ　０２１８８、ＢＩＸ　０２１８９、ＣＩ－１０４０(ＰＤ－１８４３５２)、ＰＤ０３２５９０１、ＰＤ９８０５９、Ｕ０１２６、ＧＤＣ－０９７３(メタノン、[３,４－ジフルオロ－２－[(２－フルオロ－４－ヨードフェニル)アミノ]フェニル][３－ヒドロキシ－３－(２５)－２－ピペリジニル－１－アゼチジニル]－)、Ｇ－３８９６３、Ｇ０２４４３７１４(別名ＡＳ７０３２０６)またはその薬学的に許容される塩または溶媒和物を含むが、これらに限定されないあらゆるＭＥＫ阻害剤を組み合わせで使用できる。ＭＥＫ阻害剤のさらなる例は、内容を引用により本明細書に包含させるＷＯ２０１３／０１９９０６号、ＷＯ０３／０７７９１４号、ＷＯ２００５／１２１１４２号、ＷＯ２００７／０４４１５号、ＷＯ２００８／０２４７２５号およびＷＯ２００９／０８５９８３号に開示さ

れる。

【０５０４】

他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、他の免疫調節剤(例えば、抗ＰＤ－１、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせて、オキサリプラチン、ロイコボリンまたは５－ＦＵ(例えば、ＦＯＬＦＯＸ共処置)の１、２または全てと組み合わせで使用する。これとは別にまたはこれと組み合わせて、組み合わせは、さらにＶＥＧＦ阻害剤(例えば、ここに開示するようなＶＥＧＦ阻害剤)を含む。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体、ＦＯＬＦＯＸ共処置およびＶＥＧＦ阻害剤の組み合わせを、癌(例えば、ここに記載する癌)の処置に使用する。ある態様において、組み合わせで処置する癌は、黒色腫、結腸直腸癌、非小細胞性肺癌、卵巣癌、乳癌、前立腺癌、膵臓癌、造血器腫瘍または腎細胞癌から選択される。癌は、初期段階、中期段階または後期段階であり得る。

【０５０５】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子、例えば、ここに記載する抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独でまたは他の免疫調節剤(例えば、抗ＰＤ－１、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせて、ＪＡＫ２阻害剤、例えば、ＣＥＰ－７０１、ＩＮＣＢ１８４２４、ＣＰ－６９０５５０(タソシチニブ)と組み合わせて使用する。

【０５０６】

ある態様において、医薬ここに記載する組成物を、単独でまたは他の免疫調節剤(例えば、抗ＰＤ－１、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせて、パクリタキセルまたはパクリタキセル剤、例えば、タキソール(登録商標)、タンパク質結合パクリタキセル(例えば、アブラキサン(登録商標))と組み合わせで使用する。代表的パクリタキセル剤は、ナノ粒子アルブミン結合パクリタキセル(アブラキサン、Abraxis Bioscienceにより販売)、ドコサヘキサエン酸結合パクリタキセル(ＤＨＡ－パクリタキセル、タキソプレキシン、Protargaにより販売)、ポリグルタメート結合パクリタキセル(ＰＧ－パクリタキセル、パクリタキセル・ポリグルメックス、ＣＴ－２１０３、ＸＹＯＴＡＸ、Cell Therapeuticにより販売)、腫瘍活性化プロドラッグ(ＴＡＰ)、ＡＮＧ１０５(３分子のパクリタキセルに結合したAngiopep-2、ImmunoGenにより販売)、パクリタキセル－ＥＣ－１(ｅｒｂＢ２認識ペプチドＥＣ－１に結合したパクリタキセル；Li et al., Biopolymers (2007) 87:225-230参照)およびグルコース接合パクリタキセル(例えば、２’－パクリタキセルメチル２－グルコピラノシルスクシネート、Liu et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2007) 17:617-620参照)を含むが、これらに限定されない。

【０５０７】

放射線療法を、外照射療法、内部放射線療法、インプラント照射、定位放射線手術、全身放射線療法、放射線療法および持続性または一過性組織内近接照射療法を含むが、これらに限定されないいくつかのの方法の１またはいくつかの組み合わせにより投与できる。用語“組織内照射療法”は、腫瘍または他の増殖性組織疾患部位にまたはその近くに体内に入れられた空間的に限定された放射性物質により送達される放射線療法をいう。本用語は、放射性同位体(例えば、Ａｔ－２１１、Ｉ－１３１、Ｉ－１２５、Ｙ－９０、Ｒｅ－１８６、Ｒｅ－１８８、Ｓｍ－１５３、Ｂｉ－２１２、Ｐ－３２およびＬｕの放射性同位体)への暴露を含むが、これらに限定されない。本発明の細胞コンディショナーとして使用するための適当な照射源は、固形および液体の両者を含む。非限定的例として、照射源は、Ｉ－１２５、Ｉ－１３１、Ｙｂ－１６９、固形源としてのＩｒ－１９２、固形源としてのＩ－１２５または光子、ベータ粒子、ガンマ照射または他の治療的放射線を発する他の放射性核種のような放射性核種であり得る。放射性物質はまた放射性核種のあらゆる溶液、例えば、Ｉ－１２５またはＩ－１３１の溶液から製造された流体であってよくまたは放射性流体は、Ａｕ－１９８、Ｙ－９０のような固形放射性核種の小粒子を含む適当な流体のスラリーを使用して製造できる。さらに、放射性核種をゲルまたは放射性マイクロスフェアに包埋できる。

【０５０８】

抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独でまたは他の免疫調節剤(例えば、抗ＰＤ－１、抗ＰＤ

－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせて、手術；放射線療法(例えば、照射場が設計される三次元、原体放射線療法を含む外照射療法、局所照射(例えば、予め選択した標的または臓器に向けた照射)または焦点を合わせた照射)を含むが、これらに限定されない、癌の処置のための既存のモダリティの１以上と組み合わせて投与できる。焦点を合わせた照射は、定位放射線手術、分画定位放射線手術および強度変調放射線療法からなる群から選択できる。焦点を合わせた照射は、例えば、ＷＯ２０１２／１７７６２４号に記載のような、粒子ビーム(プロトン)、コバルト－６０(光子)および直線加速器(ｘ線)からなる群から選択される照射源を有し得る。

【０５０９】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独でまたは他の免疫調節剤(例えば、抗ＰＤ－１、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせて、キラー細胞細胞免疫グロブリン様受容体に対する抗体(ここでは“抗ＫＩＲ抗体”とも呼ぶ)、汎ＫＩＲ抗体、抗ＮＫＧ２Ｄ抗体および抗ＭＩＣＡ抗体と組み合わせて使用する。ある態様において、ここに記載する抗ＬＡＧ－３抗体分子、抗ＰＤ－１抗体分子および抗ＫＩＲ抗体、汎ＫＩＲ抗体、抗ＭＩＣＡ抗体または抗ＮＫＧ２Ｄ抗体の組み合わせは、癌、例えば、ここに記載するような癌(例えば、固形腫瘍、例えば、進行型固形腫瘍)の処置に使用する。

【０５１０】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独でまたは他の免疫調節剤(例えば、抗ＰＤ－１、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせて、細胞性免疫療法(例えば、プロベンジ(例えば、シプロイセル))と組み合わせておよび所望によりシクロホスファミドと組み合わせて使用する。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子、抗ＰＤ－１抗体分子、プロベンジおよび／またはシクロホスファミドの組み合わせを、癌、例えば、ここに記載するような癌(例えば、前立腺癌、例えば、進行型前立腺癌)の処置に使用する。

【０５１１】

他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独でまたは他の免疫調節剤(例えば、抗ＰＤ－１、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせて、ワクチン、例えば、樹状細胞腎臓癌(ＤＣ－ＲＣＣ)ワクチンと組み合わせて使用する。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子、抗ＰＤ－１抗体分子および／またはＤＣ－ＲＣＣワクチンの組み合わせを、癌、例えば、ここに記載するような癌(例えば、腎臓癌、例えば、転移腎細胞癌(ＲＣＣ))の処置に使用する。

【０５１２】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独でまたは他の免疫調節剤(例えば、抗ＰＤ－１、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせて、化学療法と組み合わせて使用して、肺癌、例えば、非小細胞性肺癌を処置する。ある態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、肺癌の処置のためのプラチナダブレット療法と使用する。

【０５１３】

さらに他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独でまたは他の免疫調節剤(例えば、抗ＰＤ－１、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせて、腎臓癌、例えば、腎細胞癌(ＲＣＣ)または転移ＲＣＣの処置に使用する。抗ＬＡＧ－３抗体分子を、免疫ベース戦略(例えば、インターロイキン－２またはインターフェロン－α)、標的剤(例えば、ＶＥＧＦに対するモノクローナル抗体のようなＶＥＧＦ阻害剤)；スニチニブ、ソラフェニブ、アクシチニブおよびパゾパニブのようなＶＥＧＦチロシンキナーゼ阻害剤；ＲＮＡｉ阻害剤)またはＶＥＧＦシグナル伝達の下流メディエーターの阻害剤、例えば、ラパマイシンの哺乳動物標的(ｍＴＯＲ)の阻害剤、例えば、エベロリムスおよびテムシロリムスの１以上と組み合わせて投与できる。

【０５１４】

膵臓癌の処置のために、ここに記載する抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独でまたは他の免疫調節剤(例えば、抗ＰＤ－１、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせて、組み合わせて使用するための適当な治療的の例は、化学療法剤、例えば、パクリタキ

セルまたはパクリタキセル剤(例えば、タキソール、アルブミン安定化ナノ粒子パクリタキセル製剤(例えば、アブラキサン)またはリポソーム製剤パクリタキセル製剤のようなパクリタキセル製剤)；ゲムシタビン(例えば、ゲムシタビン単独またはＡＸＰ１０７－１１との組み合わせ)；オキサリプラチン、５－フルオロウラシル、カペシタビン、ルビテカン、塩酸エピルビシン、ＮＣ－６００４、シスプラチン、ドセタキセル(例えば、タキソテール)、マイトマイシンＣ、イホスファミド；インターフェロン；チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、ＥＧＦＲ阻害剤(例えば、エルロチニブ、パニツムマブ、セツキシマブ、ニモツズマブ)のような他の化学療法剤；ＨＥＲ２／ｎｅｕ受容体阻害剤(例えば、トラスツズマブ)；デュアルキナーゼ阻害剤(例えば、ボスチニブ、サラカチニブ、ラパチニブ、バンデタニブ)；多キナーゼ阻害剤(例えば、ソラフェニブ、スニチニブ、ＸＬ１８４、パゾパニブ)；ＶＥＧＦ阻害剤(例えば、ベバシズマブ、ＡＶ－９５１、ブリバニブ)；放射性免疫療法(例えば、ＸＲ３０３)；癌ワクチン(例えば、ＧＶＡＸ、サバイビンペプチド)；ＣＯＸ－２阻害剤(例えば、セレコキシブ)；ＩＧＦ－１受容体阻害剤(例えば、ＡＭＧ４７９、ＭＫ－０６４６)；ｍＴＯＲ阻害剤(例えば、エベロリムス、テムシロリムス)；ＩＬ－６阻害剤(例えば、ＣＮＴＯ　３２８)；サイクリン依存性キナーゼ阻害剤(例えば、Ｐ２７６－００、ＵＣＮ－０１)；改変されたエネルギー代謝指向(ＡＥＭＤ)化合物(例えば、ＣＰＩ－６１３)；ＨＤＡＣ阻害剤(例えば、ボリノスタット)；ＴＲＡＩＬ受容体２(ＴＲ－２)アゴニスト(例えば、コナツムマブ)；ＭＥＫ阻害剤(例えば、ＡＳ７０３０２６、セルメチニブ、ＧＳＫ１１２０２１２)；Ｒａｆ／ＭＥＫデュアルキナーゼ阻害剤(例えば、ＲＯ５１２６７６６)；ノッチシグナル伝達阻害剤(例えば、ＭＫ０７５２)；モノクローナル抗体－抗体融合タンパク質(例えば、Ｌ１９ＩＬ２)；クルクミン；ＨＳＰ９０阻害剤(例えば、タネスピマイシン、STA-9090)；ｒＩＬ－２；、デニロイキンジフチトクス；トポイソメラーゼ１阻害剤(例えば、イリノテカン、ＰＥＰ０２)；スタチン(例えば、シンバスタチン)；因子VIIａ阻害剤(例えば、ＰＣＩ－２７４８３)；ＡＫＴ阻害剤(例えば、ＲＸ－０２０１)；低酸素症活性化プロドラッグ(例えば、ＴＨ－３０２)；塩酸メトホルミン、ガンマーセクレターゼ阻害剤(例えば、ＲＯ４９２９０９７)；リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤(例えば、３－ＡＰ)；免疫毒素(例えば、ＨｕＣ２４２－ＤＭ４)；ＰＡＲＰ阻害剤(例えば、ＫＵ－００５９４３６、ベリパリブ)；ＣＴＬＡ－４阻害剤(例えば、ＣＰ－６７５,２０６、イピリムマブ)；ＡｄＶ－ｔｋ治療；プロテアソーム阻害剤(例えば、ボルテゾミブ(ベルケイド)、ＮＰＩ－００５２)；チアゾリジンジオン(例えば、ピオグリタゾン)；ＮＰＣ－１Ｃ；オーロラキナーゼ阻害剤(例えば、Ｒ７６３／ＡＳ７０３５６９)、ＣＴＧＦ阻害剤(例えば、ＦＧ－３０１９)；ｓｉＧ１２Ｄ　ＬＯＤＥＲ；および放射線療法(例えば、トモセラピー、定位放射線、プロトン治療)、手術およびこれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。ある態様において、パクリタキセルまたはパクリタキセル剤とゲムシタビンの組み合わせを、ここに記載する抗ＬＡＧ－３抗体分子と使用できる。

【０５１５】

小細胞肺癌の処置のために、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独でまたは他の免疫調節剤(例えば、抗ＰＤ－１、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせて、組み合わせて使用するのに適する治療剤の例は、化学療法剤、例えば、エトポシド、カルボプラチン、シスプラチン、オキサリプラチン、イリノテカン、トポテカン、ゲムシタビン、リポソーム製剤ＳＮ－３８、ベンダムスチン、テモゾロミド、ベロテカン、ＮＫ０１２、ＦＲ９０１２２８、フラボピリドール)；チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、ＥＧＦＲ阻害剤(例えば、エルロチニブ、ゲフィチニブ、セツキシマブ、パニツムマブ)；多キナーゼ阻害剤(例えば、ソラフェニブ、スニチニブ)；ＶＥＧＦ阻害剤(例えば、ベバシズマブ、バンデタニブ)；癌ワクチン(例えば、ＧＶＡＸ)；Ｂｃｌ－２阻害剤(例えば、オブリメルセンナトリウム、ＡＢＴ－２６３)；プロテアソーム阻害剤(例えば、ボルテゾミブ(ベルケイド)、ＮＰＩ－００５２)、パクリタキセルまたはパクリタキセル剤；ドセタキセル；ＩＧＦ－１受容体阻害剤(例えば、ＡＭＧ　４７９)；ＨＧＦ／ＳＦ阻害剤(例えば、ＡＭＧ　１０２、ＭＫ－０６４６)；クロロキン；オーロラキナーゼ阻害剤(例えば、ＭＬＮ８２

３７)；放射性免疫療法(例えば、ＴＦ２)；ＨＳＰ９０阻害剤(例えば、タネスピマイシン、ＳＴＡ－９０９０)；ｍＴＯＲ阻害剤(例えば、エベロリムス)；Ｅｐ－ＣＡＭ－／ＣＤ３－二重特異性抗体(例えば、ＭＴ１１０)；ＣＫ－２阻害剤(例えば、ＣＸ－４９４５)；ＨＤＡＣ阻害剤(例えば、ベリノスタット)；ＳＭＯアンタゴニスト(例えば、ＢＭＳ　８３３９２３)；ペプチド癌ワクチンおよび放射線療法(例えば、強度変調放射線療法(ＩＭＲＴ)、少分割放射線療法、低酸素誘導放射線療法)、手術およびこれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。

【０５１６】

非小細胞性肺癌の処置のために、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独でまたは他の免疫調節剤(例えば、抗ＰＤ－１、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせて、組み合わせて使用するための適当な治療的の例は、化学療法剤、例えば、ビノレルビン、シスプラチン、ドセタキセル、ペメトレキセドジナトリウム、エトポシド、ゲムシタビン、カルボプラチン、リポソーム製剤ＳＮ－３８、ＴＬＫ２８６、テモゾロミド、トポテカン、ペメトレキセドジナトリウム、アザシチジン、イリノテカン、テガフール－ギメラシル－オテラシルカリウム、サパシタビン)；チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、ＥＧＦＲ阻害剤(例えば、エルロチニブ、ゲフィチニブ、セツキシマブ、パニツムマブ、ネシツムマブ、ＰＦ－００２９９８０４、ニモツズマブ、ＲＯ５０８３９４５)、ＭＥＴ阻害剤(例えば、ＰＦ－０２３４１０６６、ＡＲＱ　１９７)、ＰＩ３Ｋキナーゼ阻害剤(例えば、ＸＬ１４７、ＧＤＣ－０９４１)、Ｒａｆ／ＭＥＫデュアルキナーゼ阻害剤(例えば、ＲＯ５１２６７６６)、ＰＩ３Ｋ／ｍＴＯＲデュアルキナーゼ阻害剤(例えば、ＸＬ７６５)、ＳＲＣ阻害剤(例えば、ダサチニブ)、デュアル阻害剤(例えば、ＢＩＢＷ　２９９２、ＧＳＫ１３６３０８９、ＺＤ６４７４、ＡＺＤ０５３０、ＡＧ－０１３７３６、ラパチニブ、ＭＥＨＤ７９４５Ａ、リニファニブ)、多キナーゼ阻害剤(例えば、ソラフェニブ、スニチニブ、パゾパニブ、ＡＭＧ　７０６、ＸＬ１８４、ＭＧＣＤ２６５、ＢＭＳ－６９０５１４、Ｒ９３５７８８)、ＶＥＧＦ阻害剤(例えば、エンドスター、エンドスタチン、ベバシズマブ、セディラニブ、ＢＩＢＦ　１１２０、アクシチニブ、チボザニブ、ＡＺＤ２１７１)、癌ワクチン(例えば、ＢＬＰ２５リポソームワクチン、ＧＶＡＸ、組み換えＤＮＡおよびＬ５２３Ｓを発現するアデノウイルスタンパク質)、Ｂｃｌ－２阻害剤(例えば、オブリメルセンナトリウム)、プロテアソーム阻害剤(例えば、ボルテゾミブ、カーフィルゾミブ、ＮＰＩ－００５２、ＭＬＮ９７０８)、パクリタキセルまたはパクリタキセル剤、ドセタキセル、ＩＧＦ－１受容体阻害剤(例えば、シクスツムマブ、ＭＫ－０６４６、ＯＳＩ　９０６、ＣＰ－７５１，８７１、ＢＩＩＢ０２２)、ヒドロキシクロロキン、ＨＳＰ９０阻害剤(例えば、タネスピマイシン、ＳＴＡ－９０９０、ＡＵＹ９２２、ＸＬ８８８)、ｍＴＯＲ阻害剤(例えば、エベロリムス、テムシロリムス、リダフォロリムス)、Ｅｐ－ＣＡＭ－／ＣＤ３－二重特異性抗体(例えば、ＭＴ１１０)、ＣＫ－２阻害剤(例えば、CX-4945)、ＨＤＡＣ阻害剤(例えば、ＭＳ　２７５、ＬＢＨ５８９、ボリノスタット、バルプロ酸、ＦＲ９０１２２８)、ＤＨＦＲ阻害剤(例えば、プララトレキサート)、レチノイド(例えば、ベキサロテン、トレチノイン)、抗体－薬物コンジュゲート(例えば、ＳＧＮ－１５)、ビスホスホネート(例えば、ゾレドロン酸)、癌ワクチン(例えば、ベラゲンプマツセル－Ｌ)、低分子量ヘパリン(ＬＭＷＨ)(例えば、チンザパリン、エノキサパリン)、ＧＳＫ１５７２９３２Ａ、メラトニン、タラクトフェリン、ジメスナ、トポイソメラーゼ阻害剤(例えば、アムルビシン、エトポシド、カレニテシン)、ネルフィナビル、シレンギチド、ＥｒｂＢ３阻害剤(例えば、ＭＭ－１２１、Ｕ３－１２８７)、サバイビン阻害剤(例えば、ＹＭ１５５、ＬＹ２１８１３０８）、エリブリンメシレート、ＣＯＸ－２阻害剤(例えば、セレコキシブ)、ペグフィルグラスチム、Ｐｏｌｏ様キナーゼ１阻害剤(例えば、ＢＩ６７２７)、ＴＲＡＩＬ受容体２(ＴＲ－２)アゴニスト(例えば、ＣＳ－１００８)、ＣＮＧＲＣペプチド(配列番号２９３)－ＴＮＦアルファコンジュゲート、ジクロロアセテート(ＤＣＡ)、ＨＧＦ阻害剤(例えば、ＳＣＨ　９００１０５)、ＳＡＲ２４０５５０、ＰＰＡＲ－ガンマアゴニスト(例えば、ＣＳ－７０１７)、ガンマ－セクレターゼ阻害剤(例えば、ＲＯ４９２９０９７)、エピジェネティック治療(例えば、５－アザシチジン)、ニト

ログリセリン、ＭＥＫ阻害剤(例えば、ＡＺＤ６２４４)、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤(例えば、UCN-01)、コレステロール－Ｆｕｓ１、抗チューブリン剤(例えば、E7389)、ファルネシル－ＯＨ－トランスフェラーゼ阻害剤(例えば、ロナファルニブ)、免疫毒素(例えば、ＢＢ－１０９０１、ＳＳ１(ｄｓＦｖ)ＰＥ３８)、フォンダパリヌクス、血管破壊剤(例えば、ＡＶＥ８０６２)、ＰＤ－Ｌ１阻害剤(例えば、ＭＤＸ－１１０５、ＭＤＸ－１１０６)、ベーターグルカン、ＮＧＲ－ｈＴＮＦ、ＥＭＤ　５２１８７３、ＭＥＫ阻害剤(例えば、ＧＳＫ１１２０２１２)、エポチロンアナログ(例えば、イクサベピロン)、キネシン紡錘阻害剤(例えば、４ＳＣ－２０５)、テロメアターゲティング剤(例えば、ＫＭＬ－００１)、Ｐ７０経路阻害剤(例えば、ＬＹ２５８４７０２)、ＡＫＴ阻害剤(例えば、ＭＫ－２２０６)、血管形成阻害剤(例えば、レナリドマイド)、ノッチシグナル伝達阻害剤(例えば、ＯＭＰ－２１Ｍ１８)、放射線療法、手術およびこれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。

【０５１７】

卵巣癌の処置のために、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独でまたは他の免疫調節剤(例えば、抗ＰＤ－１、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせて、組み合わせて使用するのに適する治療剤の例は、化学療法剤(例えば、パクリタキセルまたはパクリタキセル剤；ドセタキセル；カルボプラチン；ゲムシタビン；ドキソルビシン；トポテカン；シスプラチン；イリノテカン、ＴＬＫ２８６、イホスファミド、オラパリブ、オキサリプラチン、メルファラン、ペメトレキセドジナトリウム、ＳＪＧ－１３６、シクロホスファミド、エトポシド、デシタビン)；グレリンアンタゴニスト(例えば、ＡＥＺＳ－１３０)、免疫療法(例えば、ＡＰＣ８０２４、オレゴボマブ、ＯＰＴ－８２１)、チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、ＥＧＦＲ阻害剤(例えば、エルロチニブ)、デュアル阻害剤(例えば、Ｅ７０８０)、多キナーゼ阻害剤(例えば、ＡＺＤ０５３０、ＪＩ－１０１、ソラフェニブ、スニチニブ、パゾパニブ)、ＯＮ　０１９１０.Ｎａ)、ＶＥＧＦ阻害剤(例えば、ベバシズマブ、ＢＩＢＦ　１１２０、セディラニブ、ＡＺＤ２１７１)、ＰＤＧＦＲ阻害剤(例えば、ＩＭＣ－３Ｇ３)、パクリタキセル、トポイソメラーゼ阻害剤(例えば、カレニテシン、イリノテカン)、ＨＤＡＣ阻害剤(例えば、バロプロエート、ボリノスタット)、葉酸受容体阻害剤(例えば、ファーレツズマブ)、アンギオポエチン阻害剤(例えば、ＡＭＧ　３８６)、エポチロンアナログ(例えば、イクサベピロン)、プロテアソーム阻害剤(例えば、カーフィルゾミブ)、ＩＧＦ－１受容体阻害剤(例えば、ＯＳＩ　９０６、ＡＭＧ　４７９)、ＰＡＲＰ阻害剤(例えば、ベリパリブ、ＡＧ０１４６９９、イニパリブ、ＭＫ－４８２７)、オーロラキナーゼ阻害剤(例えば、ＭＬＮ８２３７、ＥＮＭＤ－２０７６)、血管形成阻害剤(例えば、レナリドマイド)、ＤＨＦＲ阻害剤(例えば、プララトレキサート)、放射性免疫治療剤(例えば、Ｈｕ３Ｓ１９３)、スタチン(例えば、ロバスタチン)、トポイソメラーゼ１阻害剤(例えば、ＮＫＴＲ－１０２)、癌ワクチン(例えば、ｐ５３合成長ペプチドワクチン、自己ＯＣ－ＤＣワクチン)、ｍＴＯＲ阻害剤(例えば、テムシロリムス、エベロリムス)、ＢＣＲ／ＡＢＬ阻害剤(例えば、イマチニブ)、ＥＴ－Ａ受容体アンタゴニスト(例えば、ＺＤ４０５４)、ＴＲＡＩＬ受容体２(ＴＲ－２)アゴニスト(例えば、ＣＳ－１００８)、ＨＧＦ／ＳＦ阻害剤(例えば、ＡＭＧ　１０２)、ＥＧＥＮ－００１、Ｐｏｌｏ様キナーゼ１阻害剤(例えば、ＢＩ　６７２７)、ガンマ－セクレターゼ阻害剤(例えば、ＲＯ４９２９０９７)、Ｗｅｅ－１阻害剤(例えば、ＭＫ－１７７５)、抗チューブリン剤(例えば、ビノレルビン、Ｅ７３８９)、免疫毒素(例えば、デニロイキンジフチトクス)、ＳＢ－４８５２３２、血管破壊剤(例えば、ＡＶＥ８０６２)、インテグリン阻害剤(例えば、ＥＭＤ　５２５７９７)、キネシン紡錘阻害剤(例えば、４ＳＣ－２０５)、レブラミド、ＨＥＲ２阻害剤(例えば、ＭＧＡＨ２２)、ＥｒｒＢ３阻害剤(例えば、ＭＭ－１２１)、放射線療法；およびこれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。

【０５１８】

ある代表的態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独でまたは他の免疫調節剤(例えば、抗ＰＤ－１、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせて、骨髄腫の処置のために、単独で、または化学療法剤または他の抗癌剤(例えば、サリドマイドア

ナログ、例えば、レナリドマイド)、ＨＳＣＴ(Cook, R. (2008) J Manag Care Pharm. 14 (7 Suppl):19-25)、抗ＴＩＭ－３抗体(Hallett, WHD et al. (2011) J of American Society for Blood and Marrow Transplantation 17(8):1133-145)、腫瘍抗原パルス樹状細胞、腫瘍細胞および樹状細胞の融合体(例えば、電気融合体)または悪性形質細胞により産生された免疫グロブリンイディオタイプでのワクチン接種(Yi, Q. (2009) Cancer J. 15(6):502-10にレビュー)と組み合わせて使用する。

【０５１９】

さらに他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独でまたは他の免疫調節剤(例えば、抗ＰＤ－１、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせて、腎臓癌、例えば、腎細胞癌(ＲＣＣ)または転移ＲＣＣの処置に使用する。抗ＰＤ－１抗体分子を、免疫ベース戦略(例えば、インターロイキン－２またはインターフェロン－α)、標的剤(例えば、ＶＥＧＦに対するモノクローナル抗体のようなＶＥＧＦ阻害剤、例えば、ベバシズマブ(Rini, B.I. et al. (2010) J. Clin. Oncol. 28(13):2137-2143))；スニチニブ、ソラフェニブ、アクシチニブおよびパゾパニブのようなＶＥＧＦチロシンキナーゼ阻害剤(Pal. S.K. et al. (2014) Clin. Advances in Hematology & Oncology 12(2):90-99にレビュー)；ＲＮＡｉ阻害剤)またはＶＥＧＦシグナル伝達の下流メディエーターの阻害剤、例えば、ラパマイシンの哺乳動物標的(ｍＴＯＲ)の阻害剤、例えば、エベロリムスおよびテムシロリムス(Hudes, G. et al. (2007) N. Engl. J. Med. 356(22):2271-2281, Motzer, R.J. et al. (2008) Lancet 372: 449-456)の１以上と組み合わせて投与できる。

【０５２０】

本発明によって、慢性骨髄性白血病(ＡＭＬ)の処置のために、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独でまたは他の免疫調節剤(例えば、抗ＰＤ－１、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせて、単独でまたは他の免疫調節剤(例えば、抗ＬＡＧ－３、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせて、組み合わせて使用するための適当な治療剤の例は、化学療法剤(例えば、シタラビン、ヒドロキシ尿素、クロファラビン、メルファラン、チオテパ、フルダラビン、ブスルファン、エトポシド、コーディセピン、ペントスタチン、カペシタビン、アザシチジン、シクロホスファミド、クラドリビン、トポテカン)、チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、ＢＣＲ／ＡＢＬ阻害剤(例えば、イマチニブ、ニロチニブ)、ＯＮ　０１９１０.Ｎａ、デュアル阻害剤(例えば、ダサチニブ、ボスチニブ)、多キナーゼ阻害剤(例えば、ＤＣＣ－２０３６、ポナチニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、ＲＧＢ－２８６６３８))、インターフェロンアルファ、ステロイド、アポトーシス剤(例えば、マセタキシン・メペサクシネート)、免疫療法(例えば、同種ＣＤ４$^{+}$記憶Ｔｈ１様Ｔ細胞／微粒子結合抗ＣＤ３／抗ＣＤ２８、自己サイトカイン誘発キラー細胞(ＣＩＫ)、ＡＨＮ－１２)、ＣＤ５２ターゲティング剤(例えば、アレムツズマブ)、ＨＳＰ９０阻害剤(例えば、タネスピマイシン、ＳＴＡ－９０９０、ＡＵＹ９２２、ＸＬ８８８)、ｍＴＯＲ阻害剤(例えば、エベロリムス)、ＳＭＯアンタゴニスト(例えば、ＢＭＳ８３３９２３)、リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤(例えば、３－ＡＰ)、ＪＡＫ－２阻害剤(例えば、ＩＮＣＢ０１８４２４)、ヒドロキシクロロキン、レチノイド(例えば、フェンレチニド)、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤(例えば、ＵＣＮ－０１)、ＨＤＡＣ阻害剤(例えば、ベリノスタット、ボリノスタット、ＪＮＪ－２６４８１５８５)、ＰＡＲＰ阻害剤(例えば、ベリパリブ)、ＭＤＭ２アンタゴニスト(例えば、ＲＯ５０４５３３７)、オーロラＢキナーゼ阻害剤(例えば、ＴＡＫ－９０１)、放射性免疫療法(例えば、アクチニウム－２２５－標識抗ＣＤ３３抗体ＨｕＭ１９５)、ヘッジホッグ阻害剤(例えば、ＰＦ－０４４４９９１３)、ＳＴＡＴ３阻害剤(例えば、ＯＰＢ－３１１２１)、ＫＢ００４、癌ワクチン(例えば、ＡＧ８５８)、骨髄移植、幹細胞移植、放射線療法およびこれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。

【０５２１】

慢性リンパ性白血病(ＣＬＬ)の処置のために、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独でまたは他の免疫調節剤(例えば、抗ＰＤ－１、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせて、組み合わせて使用するのに適する治療剤の例は、化学療法剤(例えば、フルダ

ラビン、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、クロラムブシル、ベンダムスチン、クロラムブシル、ブスルファン、ゲムシタビン、メルファラン、ペントスタチン、ミトキサントロン、５－アザシチジン、ペメトレキセドジナトリウム)、チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、ＥＧＦＲ阻害剤(例えば、エルロチニブ)、ＢＴＫ阻害剤(例えば、ＰＣＩ－３２７６５)、多キナーゼ阻害剤(例えば、ＭＧＣＤ２６５、ＲＧＢ－２８６６３８)、ＣＤ－２０ターゲティング剤(例えば、リツキシマブ、オファツムマブ、ＲＯ５０７２７５９、ＬＦＢ－Ｒ６０３)、ＣＤ５２ターゲティング剤(例えば、アレムツズマブ)、プレドニゾロン、ダルベポエチンアルファ、レナリドマイド、Ｂｃｌ－２阻害剤(例えば、ABT-263)、免疫療法(例えば、同種ＣＤ４$^{+}$記憶Ｔｈ１様Ｔ細胞／微粒子結合抗ＣＤ３／抗ＣＤ２８、自己サイトカイン誘発キラー細胞(ＣＩＫ))、ＨＤＡＣ阻害剤(例えば、ボリノスタット、バルプロ酸、ＬＢＨ５８９、ＪＮＪ－２６４８１５８５、ＡＲ－４２)、ＸＩＡＰ阻害剤(例えば、ＡＥＧ３５１５６)、ＣＤ－７４ターゲティング剤(例えば、ミラツズマブ)、ｍＴＯＲ阻害剤(例えば、エベロリムス)、ＡＴ－１０１、免疫毒素(例えば、ＣＡＴ－８０１５、抗Ｔａｃ(Ｆｖ)－ＰＥ３８(LMB-2))、ＣＤ３７ターゲティング剤(例えば、ＴＲＵ－０１６)、放射性免疫療法(例えば、１３１－トシツモマブ)、ヒドロキシクロロキン、ペリホシン、ＳＲＣ阻害剤(例えば、ダサチニブ)、サリドマイド、ＰＩ３Ｋデルタ阻害剤(例えば、ＣＡＬ－１０１)、レチノイド(例えば、フェンレチニド)、ＭＤＭ２アンタゴニスト(例えば、ＲＯ５０４５３３７)、プレリキサホル、オーロラキナーゼ阻害剤(例えば、ＭＬＮ８２３７、ＴＡＫ－９０１)、プロテアソーム阻害剤(例えば、ボルテゾミブ)、ＣＤ－１９ターゲティング剤(例えば、ＭＥＤＩ－５５１、ＭＯＲ２０８)、ＭＥＫ阻害剤(例えば、ＡＢＴ－３４８)、ＪＡＫ－２阻害剤(例えば、ＩＮＣＢ０１８４２４)、低酸素症活性化プロドラッグ(例えば、ＴＨ－３０２)、パクリタキセルまたはパクリタキセル剤、ＨＳＰ９０阻害剤、ＡＫＴ阻害剤(例えば、ＭＫ２２０６)、ＨＭＧ－ＣｏＡ阻害剤(例えば、シンバスタチン)、ＧＮＫＧ１８６、放射線療法、骨髄移植、幹細胞移植およびこれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。

【０５２２】

急性リンパ性白血病(ＡＬＬ)の処置のために、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独でまたは他の免疫調節剤(例えば、抗ＰＤ－１、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせて、組み合わせて使用するための適当な治療剤の例は、化学療法剤(例えば、プレドニゾロン、デキサメサゾン、ビンクリスチン、アスパラギナーゼ、ダウノルビシン、シクロホスファミド、シタラビン、エトポシド、チオグアニン、メルカプトプリン、クロファラビン、リポソーム製剤アンナマイシン、ブスルファン、エトポシド、カペシタビン、デシタビン、アザシチジン、トポテカン、テモゾロミド)、チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、ＢＣＲ／ＡＢＬ阻害剤(例えば、イマチニブ、ニロチニブ)、ＯＮ　０１９１０.Ｎａ、多キナーゼ阻害剤(例えば、ソラフェニブ))、ＣＤ－２０ターゲティング剤(例えば、リツキシマブ)、ＣＤ５２ターゲティング剤(例えば、アレムツズマブ)、ＨＳＰ９０阻害剤(例えば、ＳＴＡ－９０９０)、ｍＴＯＲ阻害剤(例えば、エベロリムス、ラパマイシン)、ＪＡＫ－２阻害剤(例えば、ＩＮＣＢ０１８４２４)、ＨＥＲ２／ｎｅｕ受容体阻害剤(例えば、トラスツズマブ)、プロテアソーム阻害剤(例えば、ボルテゾミブ)、メトトレキサート、アスパラギナーゼ、ＣＤ－２２ターゲティング剤(例えば、エピラツズマブ、イノツズマブ)、免疫療法(例えば、自己サイトカイン誘発キラー細胞(ＣＩＫ)、ＡＨＮ－１２)、ブリナツモマブ、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤(例えば、ＵＣＮ－０１)、ＣＤ４５ターゲティング剤(例えば、ＢＣ８)、ＭＤＭ２アンタゴニスト(例えば、ＲＯ５０４５３３７)、免疫毒素(例えば、ＣＡＴ－８０１５、ＤＴ２２１９ＡＲＬ)、ＨＤＡＣ阻害剤(例えば、ＪＮＪ－２６４８１５８５)、ＪＶＲＳ－１００、パクリタキセルまたはパクリタキセル剤、ＳＴＡＴ３阻害剤(例えば、ＯＰＢ－３１１２１)、ＰＡＲＰ阻害剤(例えば、ベリパリブ)、ＥＺＮ－２２８５、放射線療法、ステロイド、骨髄移植、幹細胞移植またはこれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。

【０５２３】

急性骨髄球性白血病(ＡＭＬ)の処置のために、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独でまたは

他の免疫調節剤(例えば、抗ＰＤ－１、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせて、組み合わせて使用するための適当な治療剤の例は、化学療法剤(例えば、シタラビン、ダウノルビシン、イダルビシン、クロファラビン、デシタビン、ボサロキシン、アザシチジン、クロファラビン、リバビリン、ＣＰＸ－３５１、トレオスルファン、エラシタラビン、アザシチジン)、チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、ＢＣＲ／ＡＢＬ阻害剤(例えば、イマチニブ、ニロチニブ)、ＯＮ　０１９１０.Ｎａ、多キナーゼ阻害剤(例えば、ミドスタウリン、ＳＵ　１１２４８、クイザルチニブ、ソラフィニブ))、免疫毒素(例えば、ゲムツズマブオゾガマイシン)、ＤＴ３８８ＩＬ３融合タンパク質、ＨＤＡＣ阻害剤(例えば、ボリノスタット、ＬＢＨ５８９)、プレリキサホル、ｍＴＯＲ阻害剤(例えば、エベロリムス)、ＳＲＣ阻害剤(例えば、ダサチニブ)、ＨＳＰ９０阻害剤(例えば、ＳＴＡ－９０９０)、レチノイド(例えば、ベキサロテン、オーロラキナーゼ阻害剤(例えば、ＢＩ　８１１２８３)、ＪＡＫ－２阻害剤(例えば、ＩＮＣＢ０１８４２４)、Ｐｏｌｏ様キナーゼ阻害剤(例えば、ＢＩ　６７２７)、セネルセン、ＣＤ４５ターゲティング剤(例えば、ＢＣ８)、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤(例えば、ＵＣＮ－０１)、ＭＤＭ２アンタゴニスト(例えば、ＲＯ５０４５３３７)、ｍＴＯＲ阻害剤(例えば、エベロリムス)、ＬＹ５７３６３６－ナトリウム、ＺＲｘ－１０１、ＭＬＮ４９２４、レナリドマイド、免疫療法(例えば、ＡＨＮ－１２)、二塩酸ヒスタミン、放射線療法、骨髄移植、幹細胞移植およびこれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。

【０５２４】

多発性骨髄腫(ＭＭ)の処置のために、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独でまたは他の免疫調節剤(例えば、抗ＰＤ－１、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせて、組み合わせて使用するための適当な治療剤の例は、化学療法剤(例えば、メルファラン、アミホスチン、シクロホスファミド、ドキソルビシン、クロファラビン、ベンダムスチン、フルダラビン、アドリアマイシン、ＳｙＢ　Ｌ－０５０１)、サリドマイド、レナリドマイド、デキサメサゾン、プレドニゾン、ポマリドミド、プロテアソーム阻害剤(例えば、ボルテゾミブ、カーフィルゾミブ、ＭＬＮ９７０８)、癌ワクチン(例えば、ＧＶＡＸ)、ＣＤ－４０ターゲティング剤(例えば、ＳＧＮ－４０、ＣＨＩＲ－１２．１２)、ペリホシン、ゾレドロン酸、免疫療法(例えば、ＭＡＧＥ－Ａ３、ＮＹ－ＥＳＯ－１、ＨｕＭａｘ－ＣＤ３８)、ＨＤＡＣ阻害剤(例えば、ボリノスタット、ＬＢＨ５８９、ＡＲ－４２)、アプリジン、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤(例えば、ＰＤ－０３３２９９１、ジナシクリブ)、三酸化ヒ素、ＣＢ３３０４、ＨＳＰ９０阻害剤(例えば、ＫＷ－２４７８)、チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、ＥＧＦＲ阻害剤(例えば、セツキシマブ)、多キナーゼ阻害剤(例えば、ＡＴ９２８３))、ＶＥＧＦ阻害剤(例えば、ベバシズマブ)、プレリキサホル、ＭＥＫ阻害剤(例えば、ＡＺＤ６２４４)、ＩＰＨ２１０１、アトルバスタチン、免疫毒素(例えば、ＢＢ－１０９０１)、ＮＰＩ－００５２、放射性免疫治療的(例えば、イットリウムＹ９０イブリツモマブチウキセタン)、ＳＴＡＴ３阻害剤(例えば、ＯＰＢ－３１１２１)、ＭＬＮ４９２４、オーロラキナーゼ阻害剤(例えば、ＥＮＭＤ－２０７６)、ＩＭＧＮ９０１、ＡＣＥ－０４１、ＣＫ－２阻害剤(例えば、ＣＸ－４９４５)、放射線療法、骨髄移植、幹細胞移植およびこれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。

【０５２５】

前立腺癌の処置のために、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独でまたは他の免疫調節剤(例えば、抗ＰＤ－１、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせて、組み合わせて使用するのに適する治療剤の例は、化学療法剤(例えば、ドセタキセル、カルボプラチン、フルダラビン)、アビラテロン、ホルモン治療(例えば、フルタミド、ビカルタミド、ニルタミド、酢酸シプロテロン、ケトコナゾール、アミノグルテチミド、アバレリクス、デガレリクス、リュープロリド、ゴセレリン、トリプトレリン、ブセレリン)、チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、デュアルキナーゼ阻害剤(例えば、ラパチニブ)、多キナーゼ阻害剤(例えば、ソラフェニブ、スニチニブ))、ＶＥＧＦ阻害剤(例えば、ベバシズマブ)、ＴＡＫ－７００、癌ワクチン(例えば、ＢＰＸ－１０１、ＰＥＰ２２３)、レナリドマイド、ＴＯＫ－００１、ＩＧＦ－１受容体阻害剤(例えば、シクスツムマブ)、ＴＲＣ１０

５、オーロラＡキナーゼ阻害剤(例えば、ＭＬＮ８２３７)、プロテアソーム阻害剤(例えば、ボルテゾミブ)、ＯＧＸ－０１１、放射性免疫療法(例えば、ＨｕＪ５９１－ＧＳ)、ＨＤＡＣ阻害剤(例えば、バルプロ酸、ＳＢ９３９、ＬＢＨ５８９)、ヒドロキシクロロキン、ｍＴＯＲ阻害剤(例えば、エベロリムス)、乳酸ドビチニブ、ジインドリルメタン、エファビレンツ、ＯＧＸ－４２７、ゲニステイン、ＩＭＣ－３Ｇ３、バフェチニブ、ＣＰ－６７５,２０６、放射線療法、手術またはこれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない

【０５２６】

ＨＮＳＣＣの処置のために、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独でまたは他の免疫調節剤(例えば、抗ＰＤ－１、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせて、組み合わせて使用するのに適する治療剤の例は、ここに記載する化合物Ａ８(またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１０／０２９０８２号に記載の化合物)およびセツキシマブ(例えば、あー日タックス、ＢＭＳにより市販)の一方または両方を含むが、これらに限定されない。ある態様において、治療剤(例えば、化合物Ａ８またはＡ８と関係する化合物)は、ＰＩ３Ｋモジュレーター、例えば、ＰＩ３Ｋ阻害剤である。ある態様において、治療剤(例えば、セツキシマブ)は、ＥＧＦＲを調節、例えば阻害する。ある態様において、癌は、対照細胞または基準値と比較して、ＰＩ３ＫまたはＥＧＦＲのレベルまたは活性が上昇しているか、または上昇していると同定される。

【０５２７】

胃癌、例えば、ＭＳＩ高および／またはＥＢＶ＋胃癌の処置のために、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独でまたは他の免疫調節剤(例えば、抗ＰＤ－１、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせて、組み合わせて使用するのに適する治療剤の例は、ここに記載する化合物Ａ８(またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１０／０２９０８２号に記載の化合物)を含むが、これに限定されない。ある態様において、治療剤(例えば、化合物Ａ８またはＡ８と関係する化合物)は、ＰＩ３Ｋモジュレーター、例えば、ＰＩ３Ｋ阻害剤である。ある態様において、癌は、対照細胞または基準値と比較して、ＰＩ３Ｋのレベルまたは活性が上昇しているか、または上昇していると同定される。

【０５２８】

胃癌、例えば、ＭＳＩ高および／またはＲＮＦ４３不活性化胃癌の処置のために、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独でまたは他の免疫調節剤(例えば、抗ＰＤ－１、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせて、組み合わせて使用するのに適する治療剤の例は、ここに記載する化合物Ａ２８(またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１０／１０１８４９号に記載の化合物)を含むが、これに限定されない。ある態様において、治療剤(例えば、化合物Ａ２８またはＡ２８と関係する化合物)は、porcupineのモジュレーター、例えば、阻害剤である。ある態様において、癌は、対照細胞または基準値と比較して、porcupineのレベルまたは活性が上昇しているか、または上昇していると同定される。

【０５２９】

ＧＩ間質腫瘍(ＧＩＳＴ)の処置のために、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独でまたは他の免疫調節剤(例えば、抗ＰＤ－１、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせて、組み合わせて使用するのに適する治療剤の例は、ここに記載する化合物Ａ１６(またはＰＣＴ公開ＷＯ１９９９／００３８５４号に記載の化合物)を含むが、これに限定されない。ある態様において、治療剤(例えば、化合物Ａ１６またはＡ１６と関係する化合物)は、チロシンキナーゼのモジュレーター、例えば、阻害剤である。ある態様において、癌は、対照細胞または基準値と比較して、チロシンキナーゼのレベルまたは活性が上昇しているか、または上昇していると同定される。

【０５３０】

ＮＳＣＬＣ、例えば、扁平上皮または腺癌の処置のために、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独でまたは他の免疫調節剤(例えば、抗ＰＤ－１、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせて、組み合わせて使用するのに適する治療剤の例は、ここに記載する化合物Ａ１７(またはＵＳ特許番号７,７６７,６７５号および８,４２０,６４５号に記

載の化合物)およびここに記載する化合物Ａ２３(またはＰＣＴ公開ＷＯ２００３／０７７９１４に記載の化合物)の一方または両方を含むが、これらに限定されない。ある態様において、化合物(例えば、化合物Ａ１７またはＡ１７と関係する化合物)は、ｃ－ＭＥＴを調節、例えば阻害する。ある態様において、化合物(例えば、化合物Ａ２３またはＡ２３と関係する化合物)は、Ａｌｋを調節、例えば阻害する。ある態様において、癌は、対照細胞または基準値と比較して、ｃ－ＭＥＴまたはＡｌｋの一方または両方のレベルまたは活性が上昇しているか、または上昇していると同定される。ある態様において、癌は、ＥＧＦＲに変異を有するまたは有すると同定される。

【０５３１】

黒色腫(例えば、ＮＲＡＳ黒色腫)の処置のために、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独でまたは他の免疫調節剤(例えば、抗ＰＤ－１、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせて、組み合わせて使用するのに適する治療剤の例は、ここに記載する化合物Ａ２４(または米国特許８,４１５,３５５号および８,６８５,９８０号に記載の化合物)およびここに記載する化合物Ａ３４(またはＰＣＴ公開ＷＯ２００３／０７７９１４に記載の化合物)の一方または両方を含むが、これらに限定されない。ある態様において、化合物(例えば、化合物Ａ２４またはＡ２４と関係する化合物)は、ＪＡＫおよびＣＤＫ４／６の１以上を調節、例えば、阻害する。ある態様において、化合物(例えば、化合物Ａ３４またはＡ３４と関係する化合物)は、ＭＥＫを調節、例えば、阻害する。ある態様において、癌は、対照細胞または基準値と比較して、ＪＡＫ、ＣＤＫ４／６およびＭＥＫの１以上のレベルまたは活性が上昇しているか、または上昇していると同定される。

【０５３２】

黒色腫(例えば、ＮＲＡＳ黒色腫)の処置のために、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独でまたは他の免疫調節剤(例えば、抗ＰＤ－１、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせて、組み合わせて使用するのに適する治療剤の例は、ここに記載する化合物Ａ２９(またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１１／０２５９２７に記載する化合物)およびここに記載する化合物Ａ３４(またはＰＣＴ公開ＷＯ２００３／０７７９１４に記載の化合物)の一方または両方を含むが、これらに限定されない。ある態様において、化合物(例えば、化合物Ａ２９またはＡ２９と関係する化合物)は、ＢＲＡＦを調節、例えば、阻害する。ある態様において、化合物(例えば、化合物Ａ３４またはＡ３４と関係する化合物)は、ＭＥＫを調節、例えば、阻害する。ある態様において、癌は、対照細胞または基準値と比較して、ＢＲＡＦおよびＭＥＫの一方または両方のレベルまたは活性が上昇しているか、または上昇していると同定される。

【０５３３】

扁平上皮ＮＳＣＬＣの処置のために、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独でまたは他の免疫調節剤(例えば、抗ＰＤ－１、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせて、組み合わせて使用するのに適当な治療的の例は、ここに記載する化合物Ａ５(またはＵＳ特許番号８,５５２,００２号に記載の化合物)を含むが、これに限定されない。ある態様において、化合物(例えば、化合物Ａ５またはＡ５と関係する化合物)は、ＦＧＦＲを調節、例えば、阻害する。ある態様において、癌は、対照細胞または基準値と比較して、ＦＧＦＲのレベルまたは活性が上昇しているか、または上昇していると同定される。

【０５３４】

結腸直腸癌の処置のために、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独でまたは他の免疫調節剤(例えば、抗ＰＤ－１、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせて、組み合わせて使用するのに適当な治療的の例は、ここに記載する化合物Ａ２９(またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１１／０２５９２７号の化合物)およびセツキシマブ(例えば、アービタックス、ＢＭＳにより市販)の一方または両方を含むが、これらに限定されない。ある態様において、治療剤(例えば、化合物Ａ２９またはＡ２９と関係する化合物)は、ＢＲＡＦを調節、例えば、阻害する。ある態様において、治療的(例えば、セツキシマブ)は、ＥＧＦＲを調節、例えば、阻害する。ある態様において、癌は、対照細胞または基準値と比較して、ＢＲＡＦまたはＥＧＦＲのレベルまたは活性が上昇しているか、または上昇していると

同定される。

【０５３５】

本開示はまた化合物Ａ８、セツキシマブおよびＬＡＧ－３抗体分子(所望によりＰＤ－１抗体と組み合わせた分子またはＴＩＭ－３抗体分子)で癌を処置する方法も提供する。ある態様において、患者をまず化合物Ａ８およびセツキシマブで処置する。この処置を、一定期間、例えば、予定した期間、例えば、約１ヶ月、２ヶ月、４ヶ月、６ヶ月、８ヶ月、１０ヶ月または１２ヶ月続ける。次に、ＬＡＧ－３抗体分子(所望によりＰＤ－１抗体と組み合わせた分子またはＴＩＭ－３抗体分子)を投与する。ＬＡＧ－３抗体を、所望によりセツキシマブと組み合わせて投与できる。

【０５３６】

ある態様において、患者をまず化合物Ａ８、セツキシマブおよびＬＡＧ－３抗体分子(所望によりＰＤ－１抗体と組み合わせた分子またはＴＩＭ－３抗体分子)の全３種で処置する。この処置を、一定期間、例えば、予定した期間、例えば、約６ヶ月、８ヶ月、１０ヶ月または１２ヶ月続ける。次に、化合物Ａ８および／またはセツキシマブを漸減し、維持相がＬＡＧ－３抗体分子(例えば、単剤療法としてまたはＰＤ－１抗体分子またはＴＩＭ－３抗体分子と組み合わせて)での処置を含むが、化合物Ａ８またはセツキシマブを含まないようにする。

【０５３７】

他の態様において、３化合物(化合物Ａ８、セツキシマブおよびＬＡＧ－３抗体分子、所望によりＰＤ－１抗体と組み合わせた分子またはＴＩＭ－３抗体分子)を、処置開始時から逐次的に与える。例えば、化合物Ａ８およびセツキシマブを、まず、上記のように与えてよい。次に、ＬＡＧ－３抗体分子(所望によりＰＤ－１抗体と組み合わせた分子またはＴＩＭ－３抗体分子)を本レジメンに追加する。次に、化合物Ａ８および／またはセツキシマブを上記のように漸減できる。

【０５３８】

３(またはそれ以上)剤レジメンの代表的用量は次のとおりである。ＬＡＧ－３抗体分子を、例えば、約１～４０mg／kg、例えば、１～３０mg／kg、例えば、約５～２５mg／kg、約１０～２０mg／kg、約１～５mg／kgまたは約３mg／kgの用量で投与できる。ある態様において、化合物Ａ８を、約２００～３００mg、３００～４００mgまたは２００～４００mgの用量で投与する。ある態様において、セツキシマブを、１２０分静脈内点滴として４００mg／m^2初期用量で投与し、続いて、週１回２５０mg／m^2を６０分かけて点滴する。複数の態様において、化合物Ａ８、セツキシマブおよびＬＡＧ－３抗体分子の１以上を、該薬剤が単剤療法として概して投与される用量より低用量で、例えば、を、該薬剤が単剤療法として概して投与される用量より約０～１０％、１０～２０％、２０～３０％、３０～４０％、４０～５０％、５０～６０％、６０～７０％、７０～８０％または８０～９０％低用量で投与する。複数の態様において、化合物Ａ８、セツキシマブおよびＬＡＧ－３抗体分子の１以上を、本段落に記載した用量より低用量で、例えば、を、本段落に記載した用量より約０～１０％、１０～２０％、２０～３０％、３０～４０％、４０～５０％、５０～６０％、６０～７０％、７０～８０％または８０～９０％低用量で投与する。ある態様において、化合物Ａ８を別個に投与するときよりも低い、阻害、例えば、増殖阻害を達成するために必要な化合物Ａ８の濃度を、化合物Ａ８を、セツキシマブおよびＬＡＧ－３抗体分子の一方または両方と組み合わせて投与する。ある態様において、阻害、例えば、セツキシマブを別個に投与するときよりも低い、増殖阻害を達成するために必要なセツキシマブの濃度は、セツキシマブを、化合物Ａ８およびＬＡＧ－３抗体分子の一方または両方と組み合わせて投与する。ある態様において、ＬＡＧ－３抗体分子を別個に投与するときよりも低い、阻害、例えば、増殖阻害を達成するのに必要なＬＡＧ－３抗体分子の濃度は、ＬＡＧ－３抗体分子を、セツキシマブおよび化合物Ａ８の一方または両方と組み合わせて投与する。

【０５３９】

さらにここに開示されるのは、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独でまたは他の免疫調節剤

(例えば、抗ＰＤ－１、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)および標的抗癌剤、例えば、１以上のタンパク質を標的とする薬剤と組み合わせて用いて、癌を処置する方法である。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子(および所望により他の免疫調節剤)を、最初に投与し、標的抗癌剤を次に投与する。抗ＬＡＧ－３抗体分子と標的抗癌剤の投与の間の長さは、例えば、１０分、２０分または３０分、１時間、２時間、４時間、６時間または１２時間または１日、２日、３日、４日、５日、６日または７日またはこの範囲内の任意の間隔であり得る。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、標的抗癌剤を投与する前に、一定期間の間(例えば、１日、２日、３日、４日、５日または６日または１週、２週、４週、８週、１２週、１６週または２０週またはこの範囲内の任意の間隔)、反復投与する。他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子および標的抗癌剤を実質的に同時に投与する。

【０５４０】

感染症

本発明の他の方法を、特定の毒素または病原体に曝されている患者の処置に使用する。したがって、本発明の他の面は、対象における感染性疾患を処置する方法であって、該対象に抗ＬＡＧ－３抗体分子を、該対象が、感染性疾患が処置されるように投与することを含む、方法を提供する。

【０５４１】

感染(例えば、急性および／または慢性)の処置において、抗ＬＡＧ－３抗体分子(単独でまたは抗ＰＤ－１、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子と組み合わせて)の投与を、感染に対する刺激性自然宿主免疫防御に加えて、またはその代わりに、慣用の処置と組み合わせ得る。感染に対する自然宿主免疫防御は、炎症、発熱、抗体介在宿主防御、リンホカイン分泌および細胞毒性Ｔ細胞(特にウイルス感染中)を含むＴリンパ球介在宿主防御、補体介在溶解およびオプソニン作用(促進された食作用)および食作用を含むが、これらに限定されない。抗ＬＡＧ－３抗体分子が機能障害性Ｔ細胞を再活性化する能力は、慢性感染、特に、細胞介在免疫が完全回復に重要であるものの処置に有用である。

【０５４２】

上に記載した腫瘍への適応と同様、抗体介在ＬＡＧ－３遮断を、病原体毒素および自己抗原に対する免疫応答を刺激するために、単独で、または、ワクチンと組み合わせて、アジュバントとして、使用できる。この治療法が特に有用であり得る病原体の例は、現在有効なワクチンがない病原体または慣用のワクチンの有効性が完全に満たない病原体を含む。これらは、肝炎(Ａ、ＢおよびＣ)、インフルエンザ、ＨＩＶ、ヘルペス、ジアルジア属、マラリア、リーシュマニア、スタフィロコッカス・アウレウス、シュードモナス・エルジノーサを含むが、これらに限定されない。ＬＡＧ－３遮断は、感染の経過中に改変した抗体を提示する、ＨＩＶのような因子による確立された感染に対して特に有用である。これらの新規エピトープは抗ヒトＬＡＧ－３投与時に異物として認識され、それゆえに、ＬＡＧ－３を介する負のシグナルにより弱められない強いＴ細胞応答を惹起する。

【０５４３】

ウイルス

ウイルス原因の感染に対して、抗ＬＡＧ－３抗体分子(単独でまたは抗ＰＤ－１、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子と組み合わせて)を、ウイルス感染の処置のための標準治療剤の適用と同時に、その前または後に、適用することにより組み合わせてよい。このような標準治療はウイルスのタイプにより異なるが、ほとんど全ての場合、該ウイルスに特異的な抗体(例えば、ＩｇＡ、ＩｇＧ)を含むヒト血清の投与が有効であり得る。

【０５４４】

方法により処置可能な感染の原因となる病原性ウイルスのいくつかの例は、肝炎(Ａ、ＢまたはＣ)、インフルエンザウイルス(Ａ、ＢまたはＣ)、ＨＩＶ、ヘルペスウイルス(例えば、ＶＺＶ、ＨＳＶ－１、ＨＡＶ－６、ＨＳＶ－II、ＣＭＶ、エプスタイン・バーウイルス)、アデノウイルス、フラビウイルス、エコーウイルス、ライノウイルス、コクサッキーウイルス、コロナウイルス、呼吸器多核体ウイルス、ムンプスウイルス、ロタウイル

ス、麻疹ウイルス、風疹ウイルス、パルボウイルス、ワクシニアウイルス、ＨＴＬＶウイルス、デングウイルス、パピローマウイルス、軟属腫ウイルス、ポリオウイルス、狂犬病ウイルス、ＪＣウイルスおよびアルボウイルス脳炎ウイルスを含む。

【０５４５】

ある態様において、感染はインフルエンザ感染である。インフルエンザ感染は、発熱、咳、筋肉痛および倦怠感を起こし得て、しばしば季節性で流行する。インフルエンザは、脳炎、心筋心膜炎、グッドパスチャー症候群およびライ症候群のような多数の感染後障害とも関係する。インフルエンザ感染はまた、インフルエンザから回復した患者が、細菌性肺炎を発症するリスクが高くなるように、正常な肺抗細菌防御を抑制する。インフルエンザウイルス表面タンパク質は、変異および組換えに起因する顕著な抗原変異を示す。それゆえに、細胞溶解性Ｔリンパ球は、感染後にウイルスを除去するための、宿主の一次媒体である。インフルエンザは、主にＡ、ＣおよびＣの３タイプに分類される。インフルエンザＡは、ヒトおよび多くの他の動物(例えば、ブタ、ウマ、トリおよびアザラシ)の両者に感染することで独特であり、新型インフルエンザの主原因である。また、細胞が２種の異なるインフルエンザＡ株に感染したとき、２種の親ウイルスタイプの分割されたＲＮＡゲノムが複製中に混合されてハイブリッドレプリカントを作成し、新規エピデミック株をもたらす。インフルエンザＢは動物で複製せず、それゆえに遺伝的変異は少なく、インフルエンザＣは一血清型しか有しない。

【０５４６】

最も慣用の治療は、宿主の免疫応答が実際に疾患を排除する間の、感染が原因の症状に対する対症療法である。しかしながら、ある株(例えば、インフルエンザＡ)は、より重篤な病気および死の原因となり得る。インフルエンザＡは、ウイルス複製を阻止する環状アミン阻害剤アマンタジンおよびリマンタジンの投与により、臨床的および予防的両者で処置し得る。しかしながら、これらの薬剤の臨床的有用性は、副作用の比較的高い発生率、狭い抗ウイルススペクトル(インフルエンザＡのみ)およびウイルスが耐性となる可能性により、限定的である主要インフルエンザ表面タンパク質、赤血球凝集素およびノイラミニダーゼに対する血清ＩｇＧ抗体の投与が肺感染を予防でき、一方粘膜ＩｇＡが上部気道および気管の感染の予防に必要である。インフルエンザに対する現在の最も有効な処置は、ホルマリンまたはβ－プロピオラクトンで不活性化したウイルスの投与を用いるワクチン接種である。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、インフルエンザ抗原またはワクチンと組み合わせて投与する。

【０５４７】

他の態様において、感染は、肝炎感染、例えば、Ｂ型またはＣ型肝炎感染である。

【０５４８】

Ｂ型肝炎ウイルス(ＨＢ－Ｖ)は、最も感染性の既知血液媒介病原体である。急性および慢性肝炎および肝臓癌ならびに生涯的慢性感染の主原因である。感染後、ウイルスは肝細胞で複製し、これはその後表面抗原ＨＢｓＡｇの放出もする。血清における過剰なＨＢｓＡｇレベルの検出が、Ｂ型肝炎感染の診断の標準法として使用される。急性感染は完解する場合があり、また慢性持続性感染に移行し得る。慢性ＨＢＶに対する現在の処置はα－インターフェロンであり、これは、肝細胞表面上のクラスＩヒト白血球抗原(ＨＬＡ)の発現を増加させ、それにより、細胞毒性Ｔリンパ球による認識を容易にさせる。さらに、ヌクレオシドアナログガンシクロビル、ファムシクロビルおよびラミブジンも、臨床試験におけるＨＢＶ感染の処置に一定の効果を示している。ＨＢＶのさらなる処置は、ペグ化ａ－インターフェロン、アデフォビル、エンテカビルおよびテルビブジンを含む。受動免疫が抗ＨＢｓＡｇ血清抗体の非経口(parental)投与により寄与され得るが、不活性化または組み換えＨＢｓＡｇのワクチン接種も、感染に対する抵抗性を付与する。抗ＬＡＧ－３抗体分子(単独でまたは抗ＰＤ－１、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子と組み合わせて)は、治療的利益のために、Ｂ型肝炎感染に対する慣用の処置と組み合わせ得る。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、Ｂ型肝炎抗原またはワクチンと組み合わせておよび所望によりアルミニウム含有アジュバントと組み合わせて投与する。

【０５４９】
Ｃ型肝炎ウイルス(ＨＣ－Ｖ)感染は、肝硬変を生じる慢性形態の肝炎に至り得る。Ｂ型肝炎が原因の感染と症状は類似するが、ＨＢ－Ｖとの明確な対比として、感染個体は１０～２０年無症候であり得る。抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単剤療法として(または抗ＰＤ－１、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子と組み合わせて)投与でき、また前記全てをＣ型肝炎感染の標準治療と組み合わせて投与できる。例えば、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、ソバルディ(ソホスブビル)、Ｏｌｙｓｉｏ(シメプレビル)の１以上に加えてリバビリンまたはペグ化インターフェロンと投与できる。インシベック(テラプレビル)またはビクトレリス(ボセプレビル)に加えてリバビリンおよびペグ化インターフェロンを含むレジメンも承認されているが、副作用の増加および処置期間の延長を伴い、それゆえに好ましいレジメンとは考えられない。

【０５５０】
ＨＣ－Ｖ感染の慣用の処置は、α－インターフェロンおよびリバビリンの組み合わせの投与を含む。ＨＣ－Ｖ感染の有望な、可能性のある治療はプロテアーゼ阻害剤テラプレビル(ＶＸ－９６０)である。さらなる処置は、抗ＰＤ－１抗体(例えば、ＭＤＸ－１１０６、Medarex)、バビツキシマブ(Ｂ２－糖タンパク質Ｉ依存的方法でアニオン性リン脂質ホスファチジルセリンに結合する抗体、Peregrine Pharmaceuticals)、抗ＨＰＶウイルス外被タンパク質Ｅ２抗体(例えば、ＡＴＬ　６８６５Ａｂ－Ａｂ６８＋Ａｂ６５、XTL Pharmaceuticals)およびＣｉｖａｃｉｒ(登録商標)(ポリクローナル抗ＨＣＶヒト免疫グロブリン)を含む。抗ＬＡＧ－３抗体分子を、効果向上のために、Ｃ型肝炎感染のためのこれらの処置の１以上と組み合わせ得る。Ｃ型肝炎感染を特異的に処置するために抗ＬＡＧ－３抗体分子と組み合わせて使用し得るプロテアーゼ、ポリメラーゼおよびＮＳ５Ａ阻害剤は、引用により本明細書に包含させるＵＳ２０１３／００４５２０２号に記載のものを含む。

【０５５１】
他の態様において、感染は麻疹ウイルスである。９～１１日のインキュベーション後、麻疹ウイルスに感染した宿主は、発熱、咳、鼻感冒および結膜炎を生じる。１～２日内に、紅斑性、斑状丘疹状皮疹が発症し、これは急速に全身に広がる。感染が細胞免疫を抑制もするため、宿主は、中耳炎、肺炎および感染後脳脊髄炎を含む、細菌スーパー感染を発症する大きなリスクがある。急性感染は、特に栄養不全の若年層における深刻な罹病率および死亡率に関係する。

【０５５２】
プールヒトＩｇＧの受動的投与を含む麻疹の処置は、暴露後１週間までであれば、非免疫対象における感染を予防できる。しかしながら、生または弱毒化ウイルスによる事前のの免疫化が最も有効な処置であり、免疫化群の９５％超で発症を阻止する。このウイルスは一血清型であるため、単回免疫化または感染が、一般にその後の感染に対する生涯保護をもたらす。

【０５５３】
少比率の感染宿主において、麻疹は、中枢神経系の持続性感染に起因する慢性進行性神経障害である、ＳＳＰＥを発症し得る。ＳＳＰＥは、ビリオン集合および出芽を妨害する欠損を有する麻疹ウイルスのクローン変異体により起こされる。患者にとって、ウイルスクリアランスを促進するための抗ＬＡＧ－３抗体分子でのＴ細胞再活性化が望ましい。

【０５５４】
他の態様における感染はＨＩＶである。ＨＩＶは、Ｔリンパ球、単球－マクロファージ、濾胞性樹状細胞およびランゲルハンス細胞を含むＣＤ４$^{+}$細胞を攻撃し、ＣＤ４$^{+}$ヘルパー／インデューサー細胞が枯渇する。その結果、宿主は細胞免疫の重篤な欠損に到る。ＨＩＶへの感染は少なくとも５０％の個体でＡＩＤＳを発症し、性的接触、感染血または血液製剤の投与、感染精液による人工受精、血液付着注射針または注射筒への曝露および出生時の感染母体から幼児への伝達により伝染する。

【０５５５】

ＨＩＶに感染した宿主は無症候であるかまたは単核球症に似た急性疾患－　発熱、頭痛、咽頭炎、倦怠感および発疹を発症し得る。持続性発熱、寝汗、体重減少、原因不明の下痢、湿疹、乾癬、脂漏性皮膚炎、帯状疱疹、口腔カンジダおよび口腔毛状白板症を含む症状が、免疫機能不全が進むに連れて進行し得る。感染がＡＩＤＳに発展した患者において、寄生虫の宿主による日和見感染が常態となる。

【０５５６】

ＨＩＶの処置は、ヌクレオシドアナログ、ジドブジン(ＡＳＴ)の単独またはジダノシンまたはザルシタビン、ジデオキシイノシン、ジデオキシシチジン、ラミブジン、スタブジンと組み合わせた抗ウイルス治療；；デラビルジン、ネビラピン、ロビリドのような逆転写酵素阻害剤およびサキナビル、リトナビル、インジナビルおよびネルフィナビルのようなプロテイナーゼ阻害剤を含む。抗ＬＡＧ－３抗体分子(単独でまたは抗ＰＤ－１、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子と組み合わせて)は、効果向上のために、ＨＩＶ感染の慣用の処置と組み合わせ得る。

【０５５７】

他の態様において、感染はサイトメガロウイルス(ＣＭＶ)である。ＣＭＶ感染は、しばしば、持続性、不顕性および再発性感染である。ＣＭＶは、単球および顆粒球－単球前駆細胞に感染し、不顕性のままである。ＣＭＶの臨床症状は、単核球症様症状(すなわち、発熱、腺肥大、倦怠感)および抗生物質に対するアレルギー性皮膚発疹を発症する傾向を含む。ウイルスは直接接触により伝搬する。ウイルスは尿、唾液、精液および少量ながら他の体液中に排出される。母体から胎児または新生児に、そして輸血および臓器移植によっても伝搬は起こり得る。ＣＭＶ感染は、非特異的マイトジェンおよび特異的ＣＭＶ抗原に対する胚発生応答障害、細胞毒性能低下およびＣＤ４$^{+}$リンパ球のＣＤ８リンパ球の上昇により特徴付けられる細胞免疫の全般的な機能障害をもたらす。

【０５５８】

ＣＭＶ感染の処置は、抗ウイルス剤ガンシクロビル、フォスカーネットおよびシドホビルを含むが、これらの薬物は一般に免疫不全患者にしか処方されない。抗ＬＡＧ－３抗体分子(単独でまたは抗ＰＤ－１、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子と組み合わせて)は、効果向上のために、慣用のサイトメガロウイルス感染の処置と組み合わせ得る。

【０５５９】

他の態様において、感染はエプスタイン・バーウイルス(ＥＢＶ)である。ＥＢＶは、持続性および不顕性感染を確立でき、主にＢ細胞を攻撃する。ＥＢＶの感染は、発熱、咽頭炎を含み、しばしば滲出液、全身性リンパ節腫脹および脾腫を伴う、感染性単核球症の臨床状態をもたらす。肝炎も存在し、これは黄疸に発展し得る。

【０５６０】

ＥＢＶ感染の典型的処置は症状に対症的であるが、ＥＢＶはバーキットリンパ腫および鼻咽頭癌のようなある種の癌の発症と関係する。それゆえに、これらの合併症以前のウイルス感染の排除が大きな利益となる。抗ＬＡＧ－３抗体分子(単独でまたは抗ＰＤ－１、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子と組み合わせて)は、効果向上のために、エプスタイン・バーウイルス感染の慣用の処置と組み合わせ得る。

【０５６１】

他の態様において、感染は単純ヘルペスウイルス(ＨＳＶ)である。ＨＳＶは、感染した宿主との直接接触により伝染する。直接感染は無症候であり得るが、一般に感染性粒子を含む水疱を生じる。疾患は、ウイルスが不顕性に神経ガングリオンに感染し、その後激増するため、病斑が出現、消失する、疾患活動期のサイクルとして顕在化する。病変は顔面、生殖器、眼および／または手であり得る。ある症例では、感染は脳炎も起こし得る。

【０５６２】

ヘルペス感染の処置は、主に、症候的な激増を解消するために指示され、アシクロビル(例えば、ゾビラックス(登録商標))、バラシクロビル、ファムシクロビル、ペンシクロビルのような全身性抗ウイルス薬およびドコサノール(アブレバ(登録商標))、トロマンタジンおよびジラクチンのような局所薬を含む。ヘルペスの不顕性感染の排除は大きな臨床的

利益である。抗ＬＡＧ－３抗体分子(単独でまたは抗ＰＤ－１、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子と組み合わせて)を、効果向上のために、慣用のヘルペスウイルス感染の処置と組み合わせ得る。

【０５６３】

他の態様において、感染は、ヒトＴリンパ増殖性ウイルス(ＨＴＬＶ－１、ＨＴＬＶ－２)である。ＨＴＬＶは、性的接触、授乳または汚染血への接触により伝染する。ウイルスは、Ｔｈ１細胞と呼ばれるＴＨ細胞のサブセットを活性化し、その過増殖およびＴｈ１関連サイトカイン(例えば、ＩＦＮ－γおよびＴＮＦ－α)の過産生をもたらす。これが、次にＴｈ２リンパ球抑制およびＴｈ２サイトカイン(例えば、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－１０およびＩＬ－１３)産生の減少をもたらし、感染した宿主が、侵入生物排除のためにＴｈ２依存性応答(例えば、寄生虫感染、粘膜および液性抗体の産生)を必要とする適当な免疫応答を開始する能力の減少をもたらす。

【０５６４】

ＨＴＬＶ感染は、気管支拡張症、皮膚炎および多微生物敗血症に至るスタフィロコッカス属およびストロンギロイデス属でのスーパー感染による日和見感染に至る。ＨＴＬＶ感染はまた成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫およびＨＡＭ／ＴＳＰとして知られる進行性上部運動神経疾患にも直接至り得る。ＨＴＬＶ不顕性感染の排除は、大きな臨床的利益である。抗ＬＡＧ－３抗体分子(単独でまたは抗ＰＤ－１、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子と組み合わせて)を、効果向上のために、ＨＴＬＶ感染の慣用の処置と組み合わせ得る。

【０５６５】

他の態様において、感染はヒト乳頭腫ウイルス(ＨＰＶ)である。ＨＰＶは、主にケラチン生成細胞を冒し、皮膚および性器で生じる。感染は、直接接触および／または性行為を介して起こると考えられる。皮膚および性器ＨＰＶ感染の両者が疣贅および不顕性感染、そしてある場合には再発性感染を起こし、これは、宿主免疫により制御され、症状を制御し、疣贅の発現を阻止するが、宿主の他者に対する伝搬能は残留する。

【０５６６】

ＨＰＶでの感染はまた、子宮頸癌、肛門癌、外陰癌、陰茎癌および中咽頭癌のようなある種の癌にも至り得る。ＨＰＶ感染の治癒法は現在知られていないが、現在の処置は、感染領域を攻撃するために免疫系を刺激するイミキモドの局所適用である。ＨＰＶ不顕性感染の排除は、大きな臨床的利益である。抗ＬＡＧ－３抗体分子(単独でまたは抗ＰＤ－１、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子と組み合わせて)を、効果向上のために、慣用のＨＰＶ感染の処置と組み合わせ得る。

【０５６７】

細菌感染

本発明の方法により処置可能な感染を起こす病原性細菌のいくつかの例は、梅毒、クラミジア、リケッチア性細菌、マイコバクテリア、ブドウ球菌、連鎖球菌、肺炎球菌、髄膜炎菌および淋菌、クレブシエラ、プロテウス、セラチア、シュードモナス、レジオネラ、ジフテリア、サルモネラ、桿菌、コレラ、破傷風、ボツリヌス症、炭疽、ペスト、レプトスピラ症およびライム病細菌を含む。抗ＬＡＧ－３抗体分子(単独でまたは抗ＰＤ－１、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子と組み合わせて)を、前記感染のための既存の処置法と組み合わせて使用できる。例えば、梅毒の処置は、ペニシリン(例えば、ペニシリンＧ)、テトラサイクリン、ドキシサイクリン、セフトリアキソンおよびアジスロマイシンを含む。

【０５６８】

ボレリア・ブルグドルフェリが原因のライム病は、ダニ咬傷によりヒトに伝染する。疾患は、最初局所の発疹として顕在化し、倦怠感、発熱、頭痛、肩こりおよび関節痛を含むインフルエンザ様症状が続く。その後の顕在化は、遊走性および多関節型関節炎、頭側神経麻痺および神経根症を伴う神経および心臓合併症、心筋炎および不整脈を含み得る。ライム病のいくつかの症例は持続性となり、三期梅毒に類似して不可逆性損傷をもたらす。

ライム病の現在の治療は、主に抗生物質投与を含む。抗生物質耐性株をヒドロキシクロロキンまたはメトトレキサートで処置し得る。神経障害性疼痛を伴う抗生物質難治性患者は、ギャバペンチンで処置できる。ミノサイクリンは、神経学または他の炎症性顕在化を伴う後期／慢性ライム病に役立ち得る。

【０５６９】

レリア・レカレンチス、ボレリア・ヘルムシー、ボレリア・タリカテ、ボレリア・パリケリ、ボレリア・ヒスパニカ、ボレリア・ダットニイおよびボレリア・ペルシカのような他の形態のボレリア感染症ならびにレプトスピラ症(例えば、レプトスピラ・インタロガンス)は、血中力価が、肝内閉塞を起こす濃度に達しない限り、概して、自然に解消する。

【０５７０】

真菌および寄生虫

本発明の方法により処置可能な感染の原因となる病原性真菌のいくつかの例は、カンジダ(アルビカンス、クルゼイ、グラブラタ、トロピカリスなど)、クリプトコッカス・ネオフォルマンス、アスペルギルス(フミガーツス、ニガーなど)、ケカビ目(ムコール属、アブシディア属、リゾプス属)、スポロトリックス・シェンキイ、ブラストミセス・デルマチチジス、パラコクシジオイデス・ブラジリエンシス、コクシジオイデス・イミチスおよびヒストプラズマ・カプスラーツムを含む。

【０５７１】

本発明の方法により処置可能な感染の原因となる病原性寄生虫のいくつかの例は、赤痢アメーバ、大腸バランチジウム、フォーラーネグレリア、アカントアメーバ属、ランブル鞭毛虫、クリプトスポリジウム属、ニューモシスチス・カリニ、プラスモディウム・ビバックス、ネズミババベシア、トリパノソーマ・ブルセイ、トリパノソーマ・クルージ、ドノバンリーシュマニア、トキソプラズマ・ゴンディおよびブラジル鉤虫を含む。

【０５７２】

さらなる組み合わせ治療

抗ＬＡＧ－３抗体分子と１以上の第二治療的の組み合わせをここに提供する。この章に記載する組み合わせの多くが癌の処置に有用であるが、他の適応症も記載する。この章は、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、所望により１以上の免疫調節剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子、抗ＴＩＭ－３抗体分子または抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子)と組み合わせて、表７に記載する薬剤の１以上との組み合わせを記載する。下記組み合わせにおいて、ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、(ｉ)配列番号１、配列番号４または配列番号２８６から選択されるＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列；配列番号２のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列；および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含む重鎖可変領域(ＶＨ)；および(ii)配列番号１０のＶＬＣＤＲアミノ酸配列、配列番号１１のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号１２のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(ＶＬ)を含む。

【０５７３】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子、例えば、ここに記載するような抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独でまたは１以上の他の免疫調節剤と組み合わせて、ＫＣ阻害剤、ソトラスタウリン(化合物Ａ１)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００５／０３９５４９号に開示する化合物と組み合わせて使用して、障害、例えば、ここに記載する障害を処置する。ある態様において、ＰＫＣ阻害剤は、ソトラスタウリン(化合物Ａ１)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００５／０３９５４９号に開示する化合物である。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子をソトラスタウリン(化合物Ａ１)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００５／０３９５４９号に記載の化合物と組み合わせて使用して、癌、黒色腫、非ホジキンリンパ腫、炎症性腸疾患、移植片拒絶、眼障害または乾癬のような障害を処置する。

【０５７４】

ある態様において、ソトラスタウリン(化合物Ａ１)を、約２０～６００mg、例えば、約２００～約６００mg、約５０mg～約４５０mg、約１００mg～４００mg、約１５０mg～３５０mgまたは約２００mg～３００mg、例えば、約５０mg、１００mg、１５０mg、２００mg、

３００mg、４００mg、５００mgまたは６００mgの用量で投与する。投薬スケジュールは、例えば、隔日から連日、１日２回または３回まで変化し得る。

【０５７５】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子、例えば、ここに記載するような抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独でまたは１以上の他の免疫調節剤と組み合わせて、または、１以上の他の免疫調節剤と組み合わせて、ＢＣＲ－ＡＢＬ阻害剤、タシグナ(化合物Ａ２)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００４／００５２８１に開示する化合物と組み合わせて使用して、障害、例えば、ここに記載する障害を処置する。ある態様において、ＢＣＲ－ＡＢＬ阻害剤はタシグナまたはＰＣＴ公開ＷＯ２００４／００５２８１に開示する化合物である。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、タシグナ(化合物Ａ２)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００４／００５２８１に記載の化合物と組み合わせて使用して、リンパ性白血病、パーキンソン病、神経性癌、黒色腫、消化性／消化器癌、結腸直腸癌、骨髄球性白血病、頭頸部癌または肺高血圧のような障害を処置する。

【０５７６】

ある態様において、ＢＣＲ－ＡＢＬ阻害剤またはタシグナを、約３００mg(例えば、１日２回、例えば、新たに診断されたＰｈ＋ＣＭＬ－ＣＰに対して)または約４００mg、例えば、１日２回、例えば、耐性または不耐性Ｐｈ＋ＣＭＬ－ＣＰおよびＣＭＬ－ＡＰに対して)の用量で投与する。ＢＣＲ－ＡＢＬ阻害剤または化合物Ａ２を、約３００～４００mgの用量で投与する。

【０５７７】

他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子、例えば、ここに記載するような抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独で、または１以上の他の免疫調節剤と組み合わせて、５－(２,４－ジヒドロキシ－５－イソプロピルフェニル)－Ｎ－エチル－４－(４－(モルホリノメチル)フェニル)イソキサゾール－３－カルボキサミド(化合物Ａ３)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１０／０６０９３７号またはＷＯ２００４／０７２０５１号に開示する化合物のようなＨＳＰ９０阻害剤と組み合わせて使用して、障害、例えば、ここに記載する障害を処置する。ある態様において、ＨＳＰ９０阻害剤は、５－(２,４－ジヒドロキシ－５－イソプロピルフェニル)－Ｎ－エチル－４－(４－(モルホリノメチル)フェニル)イソキサゾール－３－カルボキサミド(化合物Ａ３)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１０／０６０９３７号またはＷＯ２００４／０７２０５１号に開示する化合物である。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、５－(２,４－ジヒドロキシ－５－イソプロピルフェニル)－Ｎ－エチル－４－(４－(モルホリノメチル)フェニル)イソキサゾール－３－カルボキサミド(化合物Ａ３)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１０／０６０９３７号またはＷＯ２００４／０７２０５１号に記載の化合物と組み合わせて使用して、癌、多発性骨髄腫、非小細胞性肺癌、リンパ腫、胃癌、乳癌、消化性／消化器癌、膵臓癌、結腸直腸癌、固形腫瘍または造血発生障害のような障害を処置する。

【０５７８】

他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子、例えば、ここに記載するような抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独で、または１以上の他の免疫調節剤と組み合わせて、ＰＩ３Ｋおよび／またはｍＴＯＲの阻害剤、ダクトリシブ(化合物Ａ４)または８－(６－メトキシ－ピリジン－３－イル)－３－メチル－１－(４－ピペラジン－１－イル－３－トリフルオロメチル－フェニル)－１,３－ジヒドロ－イミダゾ[４,５－ｃ]キノリン－２－オン(化合物Ａ４１)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００６／１２２８０６号に開示の化合物と組み合わせて使用して、障害、例えば、ここに記載する障害を処置する。ある態様において、ＰＩ３Ｋおよび／またはｍＴＯＲ阻害剤は、ダクトリシブ(化合物Ａ４)、８－(６－メトキシ－ピリジン－３－イル)－３－メチル－１－(４－ピペラジン－１－イル－３－トリフルオロメチル－フェニル)－１,３－ジヒドロ－イミダゾ[４,５－ｃ]キノリン－２－オン(化合物Ａ４１)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００６／１２２８０６号に開示の化合物である。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子をダクトリシブ(化合物Ａ４)、８－(６－メトキシ－ピリジン－３－イル)－３－メチル－１－(４－ピペラジン－１－イル－３－トリフルオロメチル

－フェニル)－１,３－ジヒドロ－イミダゾ[４,５－ｃ]キノリン－２－オン(化合物Ａ４１)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００６／１２２８０６に記載の化合物と組み合わせて使用して、癌、前立腺癌、白血病(例えば、リンパ性白血病)、乳癌、脳腫瘍、膀胱癌、膵臓癌、腎臓癌、固形腫瘍または肝臓癌のような障害を処置する。

【０５７９】

他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子、例えば、ここに記載するような抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独でまたは１以上の他の免疫調節剤と組み合わせて、ＦＧＦＲ阻害剤、３－(２,６－ジクロロ－３,５－ジメトキシフェニル)－１－(６－((４－(４－エチルピペラジン－１－イル)フェニル)アミノ)ピリミジン－４－イル)－１－メチル尿素(化合物Ａ５)またはＵＳ特許８,５５２,００２号に開示の化合物と組み合わせて使用して、障害、例えば、ここに記載する障害を処置する。ある態様において、ＦＧＦＲ阻害剤は３－(２,６－ジクロロ－３,５－ジメトキシフェニル)－１－(６－((４－(４－エチルピペラジン－１－イル)フェニル)アミノ)ピリミジン－４－イル)－１－メチル尿素(化合物Ａ５)またはＵＳ特許８,５５２,００２号に開示の化合物である。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を化合物Ａ５またはＵＳ８,５５２,００２号に記載された化合物と組み合わせて使用して、消化性／消化器癌、造血器癌または固形腫瘍のような障害を処置する。

【０５８０】

ある態様において、ＦＧＦＲ阻害剤または３－(２,６－ジクロロ－３,５－ジメトキシフェニル)－１－(６－((４－(４－エチルピペラジン－１－イル)フェニル)アミノ)ピリミジン－４－イル)－１－メチル尿素(化合物Ａ５)を、約１００～１２５mg(例えば、１日あたり)、例えば、約１００mgまたは約１２５mgの用量で投与する。

【０５８１】

他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子、例えば、ここに記載するような抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独で、または１以上の他の免疫調節剤と組み合わせて、ＰＩ３Ｋ阻害剤、ブパルリシブ(化合物Ａ６)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００７／０８４７８６号に開示の化合物と組み合わせて使用して、障害、例えば、ここに記載する障害を処置する。ある態様において、ＰＩ３Ｋ阻害剤はブパルリシブ(化合物Ａ６)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００７／０８４７８６号に開示の化合物である。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、ブパルリシブ(化合物Ａ６)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００７／０８４７８６号に開示の化合物と組み合わせて使用して、前立腺癌、非小細胞性肺癌、内分泌癌、白血病、卵巣癌、黒色腫、膀胱癌、乳癌、女性生殖器系癌、消化性／消化器癌、結腸直腸癌、多形神経膠芽腫、固形腫瘍、非ホジキンリンパ腫、造血発生障害または頭頸部癌のような障害を処置する。

【０５８２】

ある態様において、ＰＩ３Ｋ阻害剤またはブパルリシブ(化合物Ａ６)を、約１００mg(例えば、１日あたり)の用量で投与する。

【０５８３】

他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子、例えば、ここに記載するような抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独で、または１以上の他の免疫調節剤と組み合わせて、ＦＧＦＲ阻害剤、８－(２,６－ジフルオロ－３,５－ジメトキシフェニル)－Ｎ－(４－((ジメチルアミノ)メチル)－１Ｈ－イミダゾール－２－イル)キノキサリン－５－カルボキサミド(化合物Ａ７)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００９／１４１３８６号に開示の化合物と組み合わせて使用して、障害、例えば、ここに記載する障害を処置する。ある態様において、ＦＧＦＲ阻害剤は、８－(２,６－ジフルオロ－３,５－ジメトキシフェニル)－Ｎ－(４－((ジメチルアミノ)メチル)－１Ｈ－イミダゾール－２－イル)キノキサリン－５－カルボキサミド(化合物Ａ７)であるまたはＰＣＴ公開ＷＯ２００９／１４１３８６号に開示の化合物。ある態様において、ＦＧＦＲ阻害剤は、８－(２,６－ジフルオロ－３,５－ジメトキシフェニル)－Ｎ－(４－((ジメチルアミノ)メチル)－１Ｈ－イミダゾール－２－イル)キノキサリン－５－カルボキサミド(化合物Ａ７)である。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を８－(２,６－ジフルオロ－３,５－ジメトキシフェニル)－Ｎ－(４－((ジメチルアミノ)メチル)－１Ｈ－イミダゾール－２－イル)キノキサリン－５－カルボキサミド(化合物Ａ７)ま

たはＰＣＴ公開ＷＯ２００９／１４１３８６号に開示の化合物と組み合わせて使用して、血管形成により特徴付けられる癌のような障害を処置する。

【０５８４】

ある態様において、ＦＧＦＲ阻害剤または８－(２,６－ジフルオロ－３,５－ジメトキシフェニル)－Ｎ－(４－((ジメチルアミノ)メチル)－１Ｈ－イミダゾール－２－イル)キノキサリン－５－カルボキサミド(化合物Ａ７)を、例えば、約３mg～約５ｇ、より好ましくは約１０mg～約１.５ｇ／人／日の用量で、所望により、例えば、同じサイズである１～３の単一用量に分けて投与する。

【０５８５】

他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子、例えば、ここに記載するような抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独で、または１以上の他の免疫調節剤と組み合わせて、ＰＩ３Ｋ阻害剤、(Ｓ)－Ｎ１－(４－メチル－５－(２－(１,１,１－トリフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル)ピリジン－４－イル)チアゾール－２－イル)ピロリジン－１,２－ジカルボキサミド(化合物Ａ８)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１０／０２９０８２号に開示の化合物と組み合わせて使用して、障害、例えば、ここに記載する障害を処置する。ある態様において、ＰＩ３Ｋ阻害剤は(Ｓ)－Ｎ１－(４－メチル－５－(２－(１,１,１－トリフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル)ピリジン－４－イル)チアゾール－２－イル)ピロリジン－１,２－ジカルボキサミド(化合物Ａ８)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１０／０２９０８２号に開示の化合物である。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、(Ｓ)－Ｎ１－(４－メチル－５－(２－(１,１,１－トリフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル)ピリジン－４－イル)チアゾール－２－イル)ピロリジン－１,２－ジカルボキサミド(化合物Ａ８)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１０／０２９０８２号に開示の化合物と組み合わせて使用して、胃癌、乳癌、膵臓癌、消化性／消化器癌、固形腫瘍および頭頸部癌のような障害を処置する。

【０５８６】

ある態様において、ＰＩ３Ｋ阻害剤または(Ｓ)－Ｎ１－(４－メチル－５－(２－(１,１,１－トリフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル)ピリジン－４－イル)チアゾール－２－イル)ピロリジン－１,２－ジカルボキサミド(化合物Ａ８)を、約１５０～３００mg、２００～３００mg、２００～４００mgまたは３００～４００mg(例えば、１日あたり)、例えば、約２００mg、３００mgまたは４００mgの用量で投与する。

【０５８７】

他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子、例えば、ここに記載するような抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独で、または１以上の他の免疫調節剤と組み合わせて、シトクロムＰ４５０阻害剤(例えば、ＣＹＰ１７阻害剤)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１０／１４９７５５号に開示の化合物と組み合わせて使用して、障害、例えば、ここに記載する障害を処置する。ある態様において、シトクロムＰ４５０阻害剤(例えば、ＣＹＰ１７阻害剤)は、ＰＣＴ公開ＷＯ２０１０／１４９７５５号に開示の化合物である。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、ＰＣＴ公開ＷＯ２０１０／１４９７５５号に開示の化合物と組み合わせて処置して、前立腺癌を処置する。

【０５８８】

他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子、例えば、ここに記載するような抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独で、または１以上の他の免疫調節剤と組み合わせて、ＨＤＭ２阻害剤、(Ｓ)－１－(４－クロロフェニル)－７－イソプロポキシ－６－メトキシ－２－(４－(メチル(((１ｒ,４Ｓ)－４－(４－メチル－３－オキソピペラジン－１－イル)シクロヘキシル)メチル)アミノ)フェニル)－１,２－ジヒドロイソキノリン－３(４Ｈ)－オン(化合物Ａ１０)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１１／０７６７８６に開示の化合物と組み合わせて使用して、障害、例えば、ここに記載する障害を処置する。ある態様において、ＨＤＭ２阻害剤は、(Ｓ)－１－(４－クロロフェニル)－７－イソプロポキシ－６－メトキシ－２－(４－(メチル(((１ｒ,４Ｓ)－４－(４－メチル－３－オキソピペラジン－１－イル)シクロヘキシル)メチル)アミノ)フェニル)－１,２－ジヒドロイソキノリン－３(４Ｈ)－オン(化合

物Ａ１０)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１１／０７６７８６に開示の化合物である。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を(Ｓ)－１－(４－クロロフェニル)－７－イソプロポキシ－６－メトキシ－２－(４－(メチル(((１ｒ,４Ｓ)－４－(４－メチル－３－オキソピペラジン－１－イル)シクロヘキシル)メチル)アミノ)フェニル)－１,２－ジヒドロイソキノリン－３(４Ｈ)－オン(化合物Ａ１０)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１１／０７６７８６号に開示の化合物と組み合わせて使用して、固形腫瘍のような障害を処置する。

【０５８９】

ある態様において、ＨＤＭ２阻害剤または(Ｓ)－１－(４－クロロフェニル)－７－イソプロポキシ－６－メトキシ－２－(４－(メチル(((１ｒ,４Ｓ)－４－(４－メチル－３－オキソピペラジン－１－イル)シクロヘキシル)メチル)アミノ)フェニル)－１,２－ジヒドロイソキノリン－３(４Ｈ)－オン(化合物Ａ１０)を、約４００～７００mgの用量で、例えば、週に２回、または、２週投与、１週休薬で投与する。ある態様において、用量は約４００mg、５００mg、６００mgまたは７００mg；約４００～５００mg、５００～６００mgまたは６００～７００mgであり、例えば、週に３回投与する。

【０５９０】

他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子、例えば、ここに記載するような抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独で、または１以上の他の免疫調節剤と組み合わせて、鉄キレート剤、デフェラシロクス(別名エクジェイド；化合物Ａ１１)または化合物ＰＣＴ公開ＷＯ１９９７／０４９３９５号に開示の化合物と組み合わせて使用して、障害、例えば、ここに記載する障害を処置する。ある態様において、鉄キレート剤はデフェラシロクスまたは化合物ＰＣＴ公開ＷＯ１９９７／０４９３９５号に開示の化合物である。ある態様において、鉄キレート剤はデフェラシロクス(化合物Ａ１１)である。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、デフェラシロクス(化合物Ａ１１)または化合物ＰＣＴ公開ＷＯ１９９７／０４９３９５号に開示の化合物と組み合わせて使用して、鉄過負荷、ヘモクロマトーシスまたは骨髄異形成を処置する。

【０５９１】

他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子、例えば、ここに記載するような抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独で、または１以上の他の免疫調節剤と組み合わせて、アロマターゼ阻害剤、レトロゾール(別名フェマーラ；化合物Ａ１２)またはＵＳ４,９７８,６７２号に開示の化合物と組み合わせて使用して、障害、例えば、ここに記載する障害を処置する。ある態様において、アロマターゼ阻害剤は、レトロゾール(化合物Ａ１２)または米国特許４,９７８,６７２号に開示の化合物である。ある態様において、ＬＡＧ－３抗体分子をレトロゾール(化合物Ａ１２)または米国特許４,９７８,６７２号に開示の化合物と組み合わせて使用して、癌、平滑筋肉腫、子宮内膜癌、乳癌、女性生殖器系癌またはホルモン欠乏のような障害を処置する。

【０５９２】

他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子、例えば、ここに記載するような抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独で、または１以上の他の免疫調節剤と組み合わせて、ＰＩ３Ｋ阻害剤、例えば、汎ＰＩ３Ｋ阻害剤、(４Ｓ,５Ｒ)－３－(２’－アミノ－２－モルホリノ－４’－(トリフルオロメチル)－[４,５’－ビピリミジン]－６－イル)－４－(ヒドロキシメチル)－５－メチルオキサゾリジン－２－オン(化合物Ａ１３)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１３／１２４８２６号に開示の化合物と組み合わせて使用して、障害、例えば、ここに記載する障害を処置する。ある態様において、ＰＩ３Ｋ阻害剤は、(４Ｓ,５Ｒ)－３－(２’－アミノ－２－モルホリノ－４’－(トリフルオロメチル)－[４,５’－ビピリミジン]－６－イル)－４－(ヒドロキシメチル)－５－メチルオキサゾリジン－２－オン(化合物Ａ１３)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１３／１２４８２６号に開示の化合物である。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、(４Ｓ,５Ｒ)－３－(２’－アミノ－２－モルホリノ－４’－(トリフルオロメチル)－[４,５’－ビピリミジン]－６－イル)－４－(ヒドロキシメチル)－５－メチルオキサゾリジン－２－オン(化合物Ａ１３)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１３／１２４８２６号に開示の化合物と組み合わせて使用して、癌または進行型固形腫瘍

のような障害を処置する。

【０５９３】

他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子、例えば、ここに記載するような抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独で、または１以上の他の免疫調節剤と組み合わせて、ｐ５３阻害剤および／またはｐ５３／Ｍｄｍ２相互作用、(Ｓ)－５－(５－クロロ－１－メチル－２－オキソ－１,２－ジヒドロピリジン－３－イル)－６－(４－クロロフェニル)－２－(２,４－ジメトキシピリミジン－５－イル)－１－イソプロピル－５,６－ジヒドロピロロ[３,４－ｄ]イミダゾール－４(１Ｈ)－オン(化合物Ａ１４)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１３／１１１１０５号に開示の化合物と組み合わせて使用して、障害、例えば、ここに記載する障害を処置する。ある態様において、ｐ５３および／またはｐ５３／Ｍｄｍ２相互作用阻害剤は、(Ｓ)－５－(５－クロロ－１－メチル－２－オキソ－１,２－ジヒドロピリジン－３－イル)－６－(４－クロロフェニル)－２－(２,４－ジメトキシピリミジン－５－イル)－１－イソプロピル－５,６－ジヒドロピロロ[３,４－ｄ]イミダゾール－４(１Ｈ)－オン(化合物Ａ１４)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１３／１１１１０５号に開示の化合物である。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、(Ｓ)－５－(５－クロロ－１－メチル－２－オキソ－１,２－ジヒドロピリジン－３－イル)－６－(４－クロロフェニル)－２－(２,４－ジメトキシピリミジン－５－イル)－１－イソプロピル－５,６－ジヒドロピロロ[３,４－ｄ]イミダゾール－４(１Ｈ)－オン(化合物Ａ１４)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１３／１１１１０５号に開示の化合物と組み合わせて使用して、癌または軟組織肉腫のような障害を処置する。

【０５９４】

他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子、例えば、ここに記載するような抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独で、または１以上の他の免疫調節剤と組み合わせて、ＣＳＦ－１Ｒチロシンキナーゼ阻害剤、４－((２－(((１Ｒ,２Ｒ)－２－ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ベンゾ[ｄ]チアゾール－６－イル)オキシ)－Ｎ－メチルピコリンアミド(化合物Ａ１５)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００５／０７３２２４号に開示の化合物と組み合わせて使用して、障害、例えば、ここに記載する障害を処置する。ある態様において、ＣＳＦ－１Ｒチロシンキナーゼ阻害剤は、４－((２－(((１Ｒ,２Ｒ)－２－ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ベンゾ[ｄ]チアゾール－６－イル)オキシ)－Ｎ－メチルピコリンアミド(化合物Ａ１５)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００５／０７３２２４号に開示の化合物である。ある態様において、ＬＡＧ－３抗体分子を、４－((２－(((１Ｒ,２Ｒ)－２－ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ベンゾ[ｄ]チアゾール－６－イル)オキシ)－Ｎ－メチルピコリンアミド(化合物Ａ１５)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００５／０７３２２４号に開示の化合物と組み合わせて使用して、癌のような障害を処置する。

【０５９５】

他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子、例えば、ここに記載するような抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独で、または１以上の他の免疫調節剤と組み合わせて、メシル酸イマチニブ(別名グリベック；化合物Ａ１６)またはＰＣＴ公開ＷＯ１９９９／００３８５４号に開示の化合物のようなアポトーシスインデューサーおよび／または血管形成阻害剤と組み合わせて使用して、障害、例えば、記載した障害を処置する。ある態様において、アポトーシスインデューサーおよび／または血管形成阻害剤は、メシル酸イマチニブ(化合物Ａ１６)またはＰＣＴ公開ＷＯ１９９９／００３８５４号に開示の化合物である。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子をメシル酸イマチニブ(化合物Ａ１６)またはＰＣＴ公開ＷＯ１９９９／００３８５４号に開示の化合物と組み合わせて使用して、癌、多発性骨髄腫、前立腺癌、非小細胞性肺癌、リンパ腫、胃癌、黒色腫、乳癌、膵臓癌、消化性／消化器癌、結腸直腸癌、多形神経膠芽腫、肝臓癌、頭頸部癌、喘息、多発性硬化症、アレルギー、アルツハイマー型認知症、筋萎縮性側索硬化症またはリウマチ性関節炎のような障害を処置する。

【０５９６】

ある態様において、メシル酸イマチニブ(化合物Ａ１６)を、約１００～１０００mg、例

えば、約２００mg～８００mg、約３００mg～７００mgまたは約４００mg～６００mg、例えば、約２００mg、３００mg、４００mg、５００mg、６００mgまたは７００mgの用量で投与する。投薬スケジュールは、例えば、隔日から連日、１日２回または3回まで変化し得る。ある態様において、メシル酸イマチニブを、１日あたり約１００mg～６００mg、例えば、１日あたり約１００mg、２００mg、２６０mg、３００mg、４００mgまたは６００mgの用量で投与する。

【０５９７】

他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子、例えば、ここに記載するような抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独で、または１以上の他の免疫調節剤と組み合わせて、ＪＡＫ阻害剤、２－フルオロ－Ｎ－メチル－４－(７－(キノリン－６－イルメチル)イミダゾ[１,２－ｂ][１,２,４]トリアジン－２－イル)ベンズアミド(化合物Ａ１７)またはその二塩酸塩またはＰＣＴ公開ＷＯ２００７／０７０５１４号に開示の化合物と組み合わせて使用して、障害、例えば、ここに記載する障害を処置する。ある態様において、ＪＡＫ阻害剤は２－フルオロ－Ｎ－メチル－４－(７－(キノリン－６－イルメチル)イミダゾ[１,２－ｂ][１,２,４]トリアジン－２－イル)ベンズアミド(化合物Ａ１７)またはその二塩酸塩またはＰＣＴ公開ＷＯ２００７／０７０５１４号に開示の化合物である。ある態様において、ＬＡＧ－３抗体分子を２－フルオロ－Ｎ－メチル－４－(７－(キノリン－６－イルメチル)イミダゾ[１,２－ｂ][１,２,４]トリアジン－２－イル)ベンズアミド(化合物Ａ１７)またはその二塩酸塩またはＰＣＴ公開ＷＯ２００７／０７０５１４号に開示の化合物と組み合わせて使用して、結腸直腸癌、骨髄球性白血病、造血器癌、自己免疫性疾患、非ホジキンリンパ腫または血小板血症のような障害を処置する。

【０５９８】

ある態様において、ＪＡＫ阻害剤または２－フルオロ－Ｎ－メチル－４－(７－(キノリン－６－イルメチル)イミダゾ[１,２－ｂ][１,２,４]トリアジン－２－イル)ベンズアミド(化合物Ａ１７)またはその二塩酸塩を、約４００～６００mg(例えば、１日あたり)、例えば、約４００mg、５００mgまたは６００mgまたは約４００～５００mgまたは５００～６００mgの用量で投与する。

【０５９９】

他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子、例えば、ここに記載するような抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独で、または１以上の他の免疫調節剤と組み合わせて、ＪＡＫ阻害剤、リン酸ルキソリチニブ(別名ジャカフィ；化合物Ａ１８)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００７／０７０５１４号に開示の化合物と組み合わせて使用して、障害、例えば、ここに記載する障害を処置する。ある態様において、ＪＡＫ阻害剤はリン酸ルキソリチニブ(化合物Ａ１８)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００７／０７０５１４号に開示の化合物である。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子をリン酸ルキソリチニブ(化合物Ａ１８)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００７／０７０５１４号に開示の化合物と組み合わせて使用して、前立腺癌、リンパ性白血病、多発性骨髄腫、リンパ腫、肺癌、白血病、カヘキシー、乳癌、膵臓癌、リウマチ性関節炎、乾癬、結腸直腸癌、骨髄球性白血病、造血器癌、自己免疫性疾患、非ホジキンリンパ腫または血小板血症のような障害を処置する。

【０６００】

ある態様において、ＪＡＫ阻害剤またはリン酸ルキソリチニブ(化合物Ａ１８)を、例えば１日２回、約１５～２５mgの用量で投与する。ある態様において、用量は、約１５mg、２０mgまたは２５mgまたは約１５～２０mgまたは２０～２５mgである。

【０６０１】

他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子、例えば、ここに記載するような抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独で、または１以上の他の免疫調節剤と組み合わせて、デアセチラーゼ(ＤＡＣ)阻害剤、パノビノスタット(化合物Ａ１９)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／０７２４９３に開示の化合物と組み合わせて使用して、障害、例えば、ここに記載する障害を処置する。ある態様において、ＤＡＣ阻害剤は、パノビノスタット(化合物Ａ１９)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／０７２４９３に開示の化合物である。ある態様において、抗Ｌ

ＡＧ－３抗体分子をパノビノスタット(化合物Ａ１９)、ＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／０７２４９３に開示の化合物と組み合わせて使用して、小細胞肺癌、呼吸器／胸部癌、前立腺癌、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、骨癌、非小細胞性肺癌、内分泌癌、リンパ腫、神経性癌、白血病、ＨＩＶ／ＡＩＤＳ、免疫障害、移植片拒絶、胃癌、黒色腫、乳癌、膵臓癌、結腸直腸癌、多形神経膠芽腫、骨髄球性白血病、造血器癌、腎臓癌、非ホジキンリンパ腫、頭頸部癌、造血発生障害または肝臓癌のような障害を処置する。

【０６０２】

ある態様において、ＤＡＣ阻害剤またはパノビノスタット(化合物Ａ１９)を、約２０mg(例えば、１日あたり)の用量で投与する。

【０６０３】

他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子、例えば、ここに記載するような抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独で、または１以上の他の免疫調節剤と組み合わせて、シトクロムＰ４５０(例えば、１１Ｂ２)、アルドステロンまたは血管形成の１以上の阻害剤、オシロドロスタット(化合物Ａ２０)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００７／０２４９４５号に開示の化合物と組み合わせて使用して、障害、例えば、ここに記載する障害を処置する。ある態様において、シトクロムＰ４５０(例えば、１１Ｂ２)、アルドステロンまたは血管形成の１以上の阻害剤は、オシロドロスタット(化合物Ａ２０)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００７／０２４９４５号に開示の化合物である。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子をオシロドロスタット(化合物Ａ２０)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００７／０２４９４５号に開示の化合物と組み合わせて使用して、クッシング症候群、高血圧または心不全治療のような障害を処置する。

【０６０４】

他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子、例えば、ここに記載するような抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独で、または１以上の他の免疫調節剤と組み合わせて、ＩＡＰ阻害剤、(Ｓ)－Ｎ－((Ｓ)－１－シクロヘキシル－２－((Ｓ)－２－(４－(４－フルオロベンゾイル)チアゾール－２－イル)ピロリジン－１－イル)－２－オキソエチル)－２－(メチルアミノ)プロパンアミド(化合物Ａ２１)またはＵＳ８,５５２,００３号に開示の化合物と組み合わせて使用して、障害、例えば、ここに記載する障害を処置する。ある態様において、ＩＡＰ阻害剤は、(Ｓ)－Ｎ－((Ｓ)－１－シクロヘキシル－２－((Ｓ)－２－(４－(４－フルオロベンゾイル)チアゾール－２－イル)ピロリジン－１－イル)－２－オキソエチル)－２－(メチルアミノ)プロパンアミド(化合物Ａ２１)またはＵＳ特許８,５５２,００３号に開示の化合物である。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を(Ｓ)－Ｎ－((Ｓ)－１－シクロヘキシル－２－((Ｓ)－２－(４－(４－フルオロベンゾイル)チアゾール－２－イル)ピロリジン－１－イル)－２－オキソエチル)－２－(メチルアミノ)プロパンアミド(化合物Ａ２１)またはＵＳ特許８,５５２,００３号に開示の化合物と組み合わせて使用して、多発性骨髄腫、乳癌、卵巣癌、膵臓癌または造血発生障害のような障害を処置する。

【０６０５】

ある態様において、ＩＡＰ阻害剤または(Ｓ)－Ｎ－((Ｓ)－１－シクロヘキシル－２－((Ｓ)－２－(４－(４－フルオロベンゾイル)チアゾール－２－イル)ピロリジン－１－イル)－２－オキソエチル)－２－(メチルアミノ)プロパンアミド(化合物Ａ２１)またはＵＳ８,５５２,００３号に開示の化合物を、例えば、週に１回、約１８００mgの用量で投与する。

【０６０６】

他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子、例えば、ここに記載するような抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独で、または１以上の他の免疫調節剤と組み合わせて、スムーズンド(ＳＭＯ)阻害剤、リン酸ソニデギブ(化合物Ａ２２)、(Ｒ)－２－(５－(４－(６－ベンジル－４,５－ジメチルピリダジン－３－イル)－２－メチルピペラジン－１－イル)ピラジン－２－イル)プロパン－２－オール(化合物Ａ２５)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００７／１３１２０１号またはＷＯ２０１０／００７１２０号に開示の化合物と組み合わせて使用して、障害、例えば、ここに記載する障害を処置する。ある態様において、ＳＭＯ阻害剤は、

リン酸ソニデギブ(化合物Ａ２２)、(Ｒ)－２－(５－(４－(６－ベンジル－４,５－ジメチルピリダジン－３－イル)－２－メチルピペラジン－１－イル)ピラジン－２－イル)プロパン－２－オール(化合物Ａ２５)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００７／１３１２０１号またはＷＯ２０１０／００７１２０号に開示の化合物である。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、リン酸ソニデギブ(化合物Ａ２２)、(Ｒ)－２－(５－(４－(６－ベンジル－４,５－ジメチルピリダジン－３－イル)－２－メチルピペラジン－１－イル)ピラジン－２－イル)プロパン－２－オール(化合物Ａ２５)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００７／１３１２０１号またはＷＯ２０１０／００７１２０号に開示の化合物と組み合わせて使用して、癌、髄芽腫、小細胞肺癌、前立腺癌、基底細胞癌、膵臓癌または炎症のような障害を処置する。

【０６０７】

ある態様において、リン酸ソニデギブ(化合物Ａ２２)を、約２０～５００mg、例えば、約４０mg～４００mg、約５０mg～３００mgまたは約１００mg～２００mg、例えば、約５０mg、１００mg、１５０mg、２００mg、２５０mgまたは３００mgの用量で投与する。投薬スケジュールは、例えば、隔日から連日、１日２回または３回まで変化し得る。

【０６０８】

他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子、例えば、ここに記載するような抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独で、または１以上の他の免疫調節剤と組み合わせて、Ａｌｋ阻害剤、セリチニブ(別名ZYKADIA；化合物Ａ２３)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００７／１３１２０１に開示の化合物と組み合わせて使用して、障害、例えば、ここに記載する障害を処置する。ある態様において、Ａｌｋ阻害剤は、セリチニブ(化合物Ａ２３)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００７／１３１２０１に開示の化合物である。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子をセリチニブ(化合物Ａ２３)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００７／１３１２０１に開示の化合物と組み合わせて使用して、非小細胞性肺癌または固形腫瘍のような障害を処置する。

【０６０９】

ある態様において、Ａｌｋ阻害剤またはセリチニブ(化合物Ａ２３)を、約７５０mgの用量で、例えば、１日１回投与する。

【０６１０】

他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子、例えば、ここに記載するような抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独で、または１以上の他の免疫調節剤と組み合わせて、ＪＡＫおよび／またはＣＤＫ４／６阻害剤、７－シクロペンチル－Ｎ,Ｎ－ジメチル－２－((５－(ピペラジン－１－イル)ピリジン－２－イル)アミノ)－７Ｈ－ピロロ[２,３－ｄ]ピリミジン－６－カルボキサミド(化合物Ａ２４)またはＵＳ特許８,４１５,３５５号またはＵＳ特許８,６８５,９８０号に開示の化合物と組み合わせて使用して、障害、例えば、ここに記載する障害を処置する。ある態様において、ＪＡＫおよび／またはＣＤＫ４／６阻害剤は、７－シクロペンチル－Ｎ,Ｎ－ジメチル－２－((５－(ピペラジン－１－イル)ピリジン－２－イル)アミノ)－７Ｈ－ピロロ[２,３－ｄ]ピリミジン－６－カルボキサミド(化合物Ａ２４)またはＵＳ特許８,４１５,３５５号またはＵＳ特許８,６８５,９８０号に開示の化合物である。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を７－シクロペンチル－Ｎ,Ｎ－ジメチル－２－((５－(ピペラジン－１－イル)ピリジン－２－イル)アミノ)－７Ｈ－ピロロ[２,３－ｄ]ピリミジン－６－カルボキサミド(化合物Ａ２４)またはＵＳ８,４１５,３５５号またはＵＳ８,６８５,９８０号に開示の化合物と組み合わせて使用して、リンパ腫、神経性癌、黒色腫、乳癌または固形腫瘍のような障害を処置する。

【０６１１】

ある態様において、ＪＡＫおよび／またはＣＤＫ４／６阻害剤または７－シクロペンチル－Ｎ,Ｎ－ジメチル－２－((５－(ピペラジン－１－イル)ピリジン－２－イル)アミノ)－７Ｈ－ピロロ[２,３－ｄ]ピリミジン－６－カルボキサミド(化合物Ａ２４)を、例えば、１日あたり、約２００～６００mgの用量で投与する。ある態様において、本化合物を、約２００mg、３００mg、４００mg、５００mgまたは６００mgまたは約２００～３００mg、３００～４００mg、４００～５００mgまたは５００～６００mgの用量で投与する。

【０６１２】
他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子、例えば、ここに記載するような抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独で、または１以上の他の免疫調節剤と組み合わせて、プロラクチン受容体(ＰＲＬＲ)阻害剤、ＵＳ特許７,８６７,４９３号に開示のヒトモノクローナル抗体分子(化合物Ａ２６)と組み合わせて使用して、障害、例えば、ここに記載する障害を処置する。ある態様において、ＰＲＬＲ阻害剤は、ＵＳ７,８６７,４９３号に開示のヒトモノクローナル抗体(化合物Ａ２６)である。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、ＵＳ特許７,８６７,４９３号に記載のヒトモノクローナル抗体分子(化合物Ａ２６)と組み合わせて使用して、癌、前立腺癌または乳癌のような障害を処置する。
【０６１３】
他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子、例えば、ここに記載するような抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独で、または１以上の他の免疫調節剤と組み合わせて、ＰＩＭキナーゼ阻害剤、Ｎ－(４－((１Ｒ,３Ｓ,５Ｓ)－３－アミノ－５－メチルシクロヘキシル)ピリジン－３－イル)－６－(２,６－ジフルオロフェニル)－５－フルオロピコリンアミド(化合物Ａ２７)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１０／０２６１２４号に開示の化合物と組み合わせて使用して、障害、例えば、ここに記載する障害を処置する。ある態様において、ＰＩＭキナーゼ阻害剤は、Ｎ－(４－((１Ｒ,３Ｓ,５Ｓ)－３－アミノ－５－メチルシクロヘキシル)ピリジン－３－イル)－６－(２,６－ジフルオロフェニル)－５－フルオロピコリンアミド(化合物Ａ２７)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１０／０２６１２４号に開示の化合物である。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子をＮ－(４－((１Ｒ,３Ｓ,５Ｓ)－３－アミノ－５－メチルシクロヘキシル)ピリジン－３－イル)－６－(２,６－ジフルオロフェニル)－５－フルオロピコリンアミド(化合物Ａ２７)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１０／０２６１２４号に開示の化合物と組み合わせて使用して、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、骨髄球性白血病または非ホジキンリンパ腫のような障害を処置する。
【０６１４】
他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子、例えば、ここに記載するような抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独で、または１以上の他の免疫調節剤と組み合わせて、Ｗｎｔシグナル伝達阻害剤、２－(２’,３－ジメチル－[２,４’－ビピリジン]－５－イル)－Ｎ－(５－(ピラジン－２－イル)ピリジン－２－イル)アセトアミド(化合物Ａ２８)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１０／１０１８４９に開示の化合物と組み合わせて使用して、障害、例えば、ここに記載する障害を処置する。ある態様において、Ｗｎｔシグナル伝達阻害剤は、２－(２’,３－ジメチル－[２,４’－ビピリジン]－５－イル)－Ｎ－(５－(ピラジン－２－イル)ピリジン－２－イル)アセトアミド(化合物Ａ２８)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１０／１０１８４９に開示の化合物である。ある態様において、Ｗｎｔシグナル伝達阻害剤は、２－(２’,３－ジメチル－[２,４’－ビピリジン]－５－イル)－Ｎ－(５－(ピラジン－２－イル)ピリジン－２－イル)アセトアミド(化合物Ａ２８)である。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を２－(２’,３－ジメチル－[２,４’－ビピリジン]－５－イル)－Ｎ－(５－(ピラジン－２－イル)ピリジン－２－イル)アセトアミド(化合物Ａ２８)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１０／１０１８４９に開示の化合物と組み合わせて使用して、固形腫瘍(例えば、頭頸部癌、扁平上皮細胞癌、乳癌、膵臓癌または結腸癌)のような障害を処置する。
【０６１５】
ある態様において、２－(２’,３－ジメチル－[２,４’－ビピリジン]－５－イル)－Ｎ－(５－(ピラジン－２－イル)ピリジン－２－イル)アセトアミド(化合物Ａ２８)を、約１～５０mg、例えば、約２mg～４５mg、約３mg～４０mg、約５mg～３５mg、５mg～１０mgまたは約１０mg～３０mg、例えば、約２mg、５mg、１０mg、２０mg、３０mgまたは４０mgの用量で投与する。投薬スケジュールは、例えば、隔日から連日、１日２回または３回まで変化し得る。
【０６１６】
他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子、例えば、ここに記載するような抗ＬＡＧ－

３抗体分子を、単独で、または１以上の他の免疫調節剤と組み合わせて、ＢＲＡＦ阻害剤、エンコラフェニブ(化合物Ａ２９)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１１／０２５９２７号に開示の化合物と組み合わせて使用して、障害、例えば、ここに記載する障害を処置する。ある態様において、ＢＲＡＦ阻害剤は、エンコラフェニブ(化合物Ａ２９)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１１／０２５９２７号に開示の化合物である。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、エンコラフェニブ(化合物Ａ２９)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１１／０２５９２７号に開示の化合物と組み合わせて使用して、非小細胞性肺癌、黒色腫または結腸直腸癌のような障害を処置する。

【０６１７】

ある態様において、ＢＲＡＦ阻害剤またはエンコラフェニブ(化合物Ａ２９)を、例えば、１日あたり、約２００～３００mg、２００～４００mgまたは３００～４００mgの用量で、投与する。ある態様において、本化合物を、約２００mg、約３００mgまたは約４００mgの用量で投与する。

【０６１８】

他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子、例えば、ここに記載するような抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独で、または１以上の他の免疫調節剤と組み合わせて、ＣＤＫ４／６阻害剤、７－シクロペンチル－Ｎ,Ｎ－ジメチル－２－((５－((１Ｒ,６Ｓ)－９－メチル－４－オキソ－３,９－ジアザビシクロ[４.２.１]ノナン－３－イル)ピリジン－２－イル)アミノ)－７Ｈ－ピロロ[２,３－ｄ]ピリミジン－６－カルボキサミド(化合物Ａ３０)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１１／１０１４０９号に開示の化合物と組み合わせて使用して、障害、例えば、ここに記載する障害を処置する。ある態様において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、７－シクロペンチル－Ｎ,Ｎ－ジメチル－２－((５－((１Ｒ,６Ｓ)－９－メチル－４－オキソ－３,９－ジアザビシクロ[４.２.１]ノナン－３－イル)ピリジン－２－イル)アミノ)－７Ｈ－ピロロ[２,３－ｄ]ピリミジン－６－カルボキサミド(化合物Ａ３０)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１１／１０１４０９号に開示の化合物である。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、Ｎ,Ｎ－ジメチル－２－((５－((１Ｒ,６Ｓ)－９－メチル－４－オキソ－３,９－ジアザビシクロ[４.２.１]ノナン－３－イル)ピリジン－２－イル)アミノ)－７Ｈ－ピロロ[２,３－ｄ]ピリミジン－６－カルボキサミド(化合物Ａ３０)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１１／１０１４０９号に開示の化合物と組み合わせて使用して、癌、マントル細胞リンパ腫、脂肪肉腫、非小細胞性肺癌、黒色腫、扁平上皮細胞食道癌または乳癌のような障害を処置する。

【０６１９】

他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子、例えば、ここに記載するような抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独で、または１以上の他の免疫調節剤と組み合わせて、ＨＥＲ３阻害剤、化合物Ａ３１またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１２／０２２８１４に開示の化合物と組み合わせて使用して、障害、例えば、ここに記載する障害を処置する。ある態様において、ＨＥＲ３阻害剤は、化合物Ａ３１またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１２／０２２８１４号に開示の化合物である。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、化合物Ａ３１またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１２／０２２８１４号に開示の化合物と組み合わせて使用して、胃癌、食道癌、頭頸部癌、扁平上皮細胞癌、胃癌、乳癌(例えば、転移乳癌)または消化性／消化器癌のような障害を処置する。

【０６２０】

ある態様において、化合物Ａ３１は、ヒトモノクローナル抗体分子である。

ある態様において、ＨＥＲ３阻害剤または化合物Ａ３１を、例えば、週に１回(ＱＷ)、約３mg／kg、１０mg／kg、２０mg／kgまたは４０mg／kgの用量で投与する。ある態様において、本化合物を、約３～１０mg／kg、１０～２０mg／kgまたは２０～４０mg／kgの用量で投与する。

【０６２１】

他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子、例えば、ここに記載するような抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独で、または１以上の他の免疫調節剤と組み合わせて、ＦＧＦＲ２およ

び／またはＦＧＦＲ４阻害剤、化合物Ａ３２または公開ＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／１６０１６０号に開示の化合物(例えば、ＦＧＦＲ２および／またはＦＧＦＲ４に対する抗体分子薬物コンジュゲート、例えば、ｍＡｂ　１２４２５)と組み合わせて使用して、障害、例えば、ここに記載する障害を処置する。ある態様において、ＦＧＦＲ２および／またはＦＧＦＲ４阻害剤は、化合物Ａ３２または公開ＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／１６０１６０号に開示の化合物である。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、化合物Ａ３２または表７に記載の化合物と組み合わせて使用して、癌、胃癌、乳癌、横紋筋肉腫、肝臓癌、副腎癌、肺癌、食道癌、結腸癌または子宮内膜癌のような障害を処置する。

【０６２２】

ある態様において、化合物Ａ３２は、ＦＧＦＲ２および／またはＦＧＦＲ４に対する抗体分子薬物コンジュゲート、例えば、ｍＡｂ　１２４２５である。

【０６２３】

他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子、例えば、ここに記載するような抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独で、または１以上の他の免疫調節剤と組み合わせて、Ｍ－ＣＳＦ阻害剤、化合物Ａ３３またはＰＣＴ公開ＷＯ２００４／０４５５３２号に開示の化合物(例えば、Ｍ－ＣＳＦに対する抗体分子またはＦａｂフラグメント)と組み合わせて使用して、障害、例えば、ここに記載する障害を処置する。ある態様において、Ｍ－ＣＳＦ阻害剤は、化合物Ａ３３またはＰＣＴ公開ＷＯ２００４／０４５５３２号に開示の化合物である。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、化合物Ａ３３またはＰＣＴ公開ＷＯ２００４／０４５５３２号に記載の化合物と組み合わせて使用して、癌、前立腺癌、乳癌または色素性絨毛結節性滑膜炎(ＰＶＮＳ)のような障害を処置する。

【０６２４】

複数の態様において、化合物Ａ３３は、Ｍ－ＣＳＦに対するモノクローナル抗体分子またはそのフラグメント(例えば、Ｆａｂフラグメント)である。複数の態様において、Ｍ－ＣＳＦ阻害剤または化合物Ａ３３を、約１０ｍｇ／ｋｇの平均用量で投与する。

【０６２５】

他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子、例えば、ここに記載するような抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独で、または１以上の他の免疫調節剤と組み合わせて、ＭＥＫ阻害剤、ビニメチニブ(化合物Ａ３４)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００３／０７７９１４号に開示の化合物と組み合わせて使用して、障害、例えば、ここに記載する障害を処置する。ある態様において、ＭＥＫ阻害剤は、ビニメチニブ(化合物Ａ３４)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００３／０７７９１４号に開示の化合物である。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、ビニメチニブ(化合物Ａ３４)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００３／０７７９１４号に開示の化合物と組み合わせて使用して、非小細胞性肺癌、多システム遺伝子障害、黒色腫、卵巣癌、消化性／消化器癌、リウマチ性関節炎または結腸直腸癌のような障害を処置する。

【０６２６】

ある態様において、ＭＥＫ阻害剤またはビニメチニブ(化合物Ａ３４)を、例えば、１日２回、約４５ｍｇの用量で投与する。

【０６２７】

他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子、例えば、ここに記載するような抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独で、または１以上の他の免疫調節剤と組み合わせて、ｃ－ＫＩＴ、ヒスタミン遊離、Ｆｌｔ３(例えば、ＦＬＫ２／ＳＴＫ１)またはＰＫＣの１以上の阻害剤、ミドスタウリン(化合物Ａ３５)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００３／０３７３４７に開示の化合物と組み合わせて使用して、障害、例えば、ここに記載する障害を処置する。ある態様において、阻害剤は、ミドスタウリン(化合物Ａ３５)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００３／０３７３４７に開示の化合物である。ある態様において、ｃ－ＫＩＴ、ヒスタミン遊離、Ｆｌｔ３(例えば、ＦＬＫ２／ＳＴＫ１)またはＰＫＣの１以上の阻害剤は、ミドスタウリンである。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子をミドスタウリン(化合物Ａ３５)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００３／０３７３４７に開示の化合物と組み合わせて使用して、癌、結腸直腸癌、骨髄球性白血病、骨髄異形成症候群、加齢性黄斑変性症、糖尿病性合併症ま

たは皮膚科学的障害のような障害を処置する。

【０６２８】

他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子、例えば、ここに記載するような抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独で、または１以上の他の免疫調節剤と組み合わせて、ＴＯＲ阻害剤(例えば、ｍＴＯＲ阻害剤)、エベロリムス(別名アフィニトール；化合物Ａ３６)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／０８５３１８に開示の化合物と組み合わせて使用して、障害、例えば、ここに記載する障害を処置する。ある態様において、ＴＯＲ阻害剤は、エベロリムス(化合物Ａ３６)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／０８５３１８に開示の化合物である。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、エベロリムス(化合物Ａ３６)と組み合わせて使用して、間質性肺疾患、小細胞肺癌、呼吸器／胸部癌、前立腺癌、多発性骨髄腫、肉腫、加齢黄斑変性症、骨癌、結節性硬化症、非小細胞性肺癌、内分泌癌、リンパ腫、神経性障害、星状細胞腫、子宮頸癌、神経性癌、白血病、免疫障害、移植片拒絶、胃癌、黒色腫、てんかん、乳癌または膀胱癌のような障害を処置する。

【０６２９】

ある態様において、ＴＯＲ阻害剤またはエベロリムス(化合物Ａ３６)を、約２．５～２０mg／日の用量で投与する。ある態様において、本化合物を、約２．５mg／日、５mg／日、１０mg／日または２０mg／日、例えば、約２．５～５mg／日、５～１０mg／日または１０～２０mg／日の用量で投与する。

【０６３０】

他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子、例えば、ここに記載するような抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独で、または１以上の他の免疫調節剤と組み合わせて、ＶＥＧＦＲ－２、ＰＤＧＦＲベータ、ＫＩＴまたはＲａｆキナーゼＣの１以上の阻害剤、１－メチル－５－((２－(５－(トリフルオロメチル)－１Ｈ－イミダゾール－２－イル)ピリジン－４－イル)オキシ)－Ｎ－(４－(トリフルオロメチル)フェニル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－アミン(化合物Ａ３７)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００７／０３０３７７に開示の化合物と組み合わせて使用して、障害、例えば、ここに記載する障害を処置する。ある態様において、ＶＥＧＦＲ－２、ＰＤＧＦＲベータ、ＫＩＴまたはＲａｆキナーゼＣの１以上の阻害剤は、１－メチル－５－((２－(５－(トリフルオロメチル)－１Ｈ－イミダゾール－２－イル)ピリジン－４－イル)オキシ)－Ｎ－(４－(トリフルオロメチル)フェニル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－アミン(化合物Ａ３７)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００７／０３０３７７に開示の化合物である。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、１－メチル－５－((２－(５－(トリフルオロメチル)－１Ｈ－イミダゾール－２－イル)ピリジン－４－イル)オキシ)－Ｎ－(４－(トリフルオロメチル)フェニル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－アミン(化合物Ａ３７)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００７／０３０３７７に開示の化合物と組み合わせて使用して、癌、黒色腫または固形腫瘍のような障害を処置する。

【０６３１】

他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子、例えば、ここに記載するような抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独で、または１以上の他の免疫調節剤と組み合わせて、ソマトスタチンアゴニストおよび／または成長ホルモン遊離阻害剤、二アスパラギン酸パシレオチド(別名シグニフォー；化合物Ａ３８)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００２／０１０１９２号またはＵＳ特許番号７,４７３,７６１号に開示の化合物と組み合わせて使用して、障害、例えば、ここに記載する障害を処置する。ある態様において、ソマトスタチンアゴニストおよび／または成長ホルモン遊離阻害剤は、二アスパラギン酸パシレオチド(化合物Ａ３８)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００２／０１０１９２号またはＵＳ特許番号７,４７３,７６１号に開示の化合物である。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、二アスパラギン酸パシレオチド(化合物Ａ３８)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００２／０１０１９２号またはＵＳ特許番号７,４７３,７６１号に開示の化合物と組み合わせて使用して、前立腺癌、内分泌癌、神経性癌、皮膚癌(例えば、黒色腫)、膵臓癌、肝臓癌、クッシング症候群、消化器障害、先端巨大症、肝臓および胆管障害または肝硬変のような障害を処置する。

【０６３２】
他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子、例えば、ここに記載するような抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独で、または１以上の他の免疫調節剤と組み合わせて、シグナル伝達モジュレーターおよび／または血管形成阻害剤、ドビチニブ(化合物Ａ３９)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００９／１１５５６２号に開示の化合物と組み合わせて使用して、障害、例えば、ここに記載する障害を処置する。ある態様において、シグナル伝達モジュレーターおよび／または血管形成阻害剤は、ドビチニブ(化合物Ａ３９)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００９／１１５５６２号に開示の化合物である。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、ドビチニブ(化合物Ａ３９)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００９／１１５５６２号に開示の化合物と組み合わせて使用して、癌、呼吸器／胸部癌、多発性骨髄腫、前立腺癌、非小細胞性肺癌、内分泌癌または神経学的遺伝子障害のような障害を処置する。
【０６３３】
他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子、例えば、ここに記載するような抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独で、または１以上の他の免疫調節剤と組み合わせて、ＥＧＦＲ阻害剤、(Ｒ,Ｅ)－Ｎ－(７－クロロ－１－(１－(４－(ジメチルアミノ)ブト－２－エノイル)アゼパン－３－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)－２－メチルイソニコチンアミド(化合物Ａ４０)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１３／１８４７５７号に開示の化合物と組み合わせて使用して、障害、例えば、ここに記載する障害を処置する。ある態様において、ＥＧＦＲ阻害剤は、(Ｒ,Ｅ)－Ｎ－(７－クロロ－１－(１－(４－(ジメチルアミノ)ブト－２－エノイル)アゼパン－３－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)－２－メチルイソニコチンアミド(化合物Ａ４０)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１３／１８４７５７号に開示の化合物である。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、(Ｒ,Ｅ)－Ｎ－(７－クロロ－１－(１－(４－(ジメチルアミノ)ブト－２－エノイル)アゼパン－３－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)－２－メチルイソニコチンアミド(化合物Ａ４０)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１３／１８４７５７号に開示の化合物と組み合わせて使用して、癌、例えば、固形腫瘍のような障害を処置する。
【０６３４】
ある態様において、ＥＧＦＲ阻害剤または(Ｒ,Ｅ)－Ｎ－(７－クロロ－１－(１－(４－(ジメチルアミノ)ブト－２－エノイル)アゼパン－３－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)－２－メチルイソニコチンアミド(化合物Ａ４０)を、例えば、１日あたり、１５０～２５０mgの用量で投与する。ある態様において、本化合物を、約１５０mg、２００mgまたは２５０mgまたは約１５０～２００mgまたは２００～２５０mgの用量で投与する。
【０６３５】
他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子、例えば、ここに記載するような抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独で、または１以上の他の免疫調節剤と組み合わせて、ＡＬＫ阻害剤、N^6－(２－イソプロポキシ－５－メチル－４－(１－メチルピペリジン－４－イル)フェニル)－N^4－(２－(イソプロピルスルホニル)フェニル)－１Ｈ－ピラゾロ[３,４－ｄ]ピリミジン－４,６－ジアミン(化合物Ａ４２)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００８／０７３６８７号に開示の化合物と組み合わせて使用して、障害、例えば、ここに記載する障害を処置する。ある態様において、ＡＬＫ阻害剤は、N^6－(２－イソプロポキシ－５－メチル－４－(１－メチルピペリジン－４－イル)フェニル)－N^4－(２－(イソプロピルスルホニル)フェニル)－１Ｈ－ピラゾロ[３,４－ｄ]ピリミジン－４,６－ジアミン(化合物Ａ４２)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００８／０７３６８７号に開示の化合物である。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、N^6－(２－イソプロポキシ－５－メチル－４－(１－メチルピペリジン－４－イル)フェニル)－N^4－(２－(イソプロピルスルホニル)フェニル)－１Ｈ－ピラゾロ[３,４－ｄ]ピリミジン－４,６－ジアミン(化合物Ａ４２)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００８／０７３６８７号に開示の化合物と組み合わせて使用して、癌、未分化大細胞リンパ腫(ＡＬＣＬ)、非小細胞肺癌(ＮＳＣＬＣ)または神経芽腫のような障害を処置する。

【０６３６】
他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子、例えば、ここに記載するような抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独で、または１以上の他の免疫調節剤と組み合わせて、ＩＧＦ－１Ｒ阻害剤、３－(４－(４－((５－クロロ－４－((５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル)アミノ)ピリミジン－２－イル)アミノ)－５－フルオロ－２－メチルフェニル)ピペリジン－１－イル)チエタン１,１－ジオキシド(化合物Ａ４３)、５－クロロ－Ｎ^{2}－(２－フルオロ－５－メチル－４－(１－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)ピペリジン－４－イル)フェニル)－Ｎ^{4}－(５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル)ピリミジン－２,４－ジアミン(化合物Ａ４４)または５－クロロ－Ｎ２－(４－(１－エチルピペリジン－４－イル)－２－フルオロ－５－メチルフェニル)－Ｎ^{4}－(５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル)ピリミジン－２,４－ジアミン(化合物Ａ４５)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１０／００２６５５号に開示の化合物と組み合わせて使用して、障害、例えば、記載の障害を処置する。ある態様において、ＩＧＦ－１Ｒ阻害剤は、３－(４－(４－((５－クロロ－４－((５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル)アミノ)ピリミジン－２－イル)アミノ)－５－フルオロ－２－メチルフェニル)ピペリジン－１－イル)チエタン１,１－ジオキシド(化合物Ａ４３)、５－クロロ－Ｎ^{2}－(２－フルオロ－５－メチル－４－(１－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)ピペリジン－４－イル)フェニル)－Ｎ^{4}－(５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル)ピリミジン－２,４－ジアミン(化合物Ａ４４)、５－クロロ－Ｎ２－(４－(１－エチルピペリジン－４－イル)－２－フルオロ－５－メチルフェニル)－Ｎ^{4}－(５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル)ピリミジン－２,４－ジアミン(化合物Ａ４５)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１０／００２６５５号に開示の化合物である。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、３－(４－(４－((５－クロロ－４－((５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル)アミノ)ピリミジン－２－イル)アミノ)－５－フルオロ－２－メチルフェニル)ピペリジン－１－イル)チエタン１,１－ジオキシド(化合物Ａ４３)、５－クロロ－Ｎ^{2}－(２－フルオロ－５－メチル－４－(１－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)ピペリジン－４－イル)フェニル)－Ｎ^{4}－(５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル)ピリミジン－２,４－ジアミン(化合物Ａ４４)、５－クロロ－Ｎ２－(４－(１－エチルピペリジン－４－イル)－２－フルオロ－５－メチルフェニル)－Ｎ^{4}－(５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル)ピリミジン－２,４－ジアミン(化合物Ａ４５)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１０／００２６５５号に開示の化合物と組み合わせて使用して、癌または肉腫のような障害を処置する。

【０６３７】
他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子、例えば、ここに記載するような抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独で、または１以上の他の免疫調節剤と組み合わせて、Ｐ－糖タンパク質１阻害剤、バルスポダール(別名ＡＭＤＲＡＹ；化合物Ａ４６)またはＥＰ２９６１２２号に開示の化合物と組み合わせて使用して、障害、例えば、ここに記載する障害を処置する。ある態様において、Ｐ－糖タンパク質１阻害剤は、バルスポダール(化合物Ａ４６)またはＥＰ２９６１２２号に開示の化合物である。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、バルスポダール(化合物Ａ４６)またはＥＰ２９６１２２号に開示の化合物と組み合わせて使用して、癌または薬剤耐性腫瘍のような障害を処置する。

【０６３８】
他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子、例えば、ここに記載するような抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独で、または１以上の他の免疫調節剤と組み合わせて、ＶＥＧＦＲ阻害剤の１以上、バタラニブスクシネート(化合物Ａ４７)またはＥＰ２９６１２２号に開示の化合物と組み合わせて使用して、障害、例えば、ここに記載する障害を処置する。ある態様において、ＶＥＧＦＲ阻害剤は、バタラニブスクシネート(化合物Ａ４７)またはＥＰ２９６１２２号に開示の化合物である。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、バタラニブスクシネート(化合物Ａ４７)またはＥＰ２９６１２２号に開示の化合物と組み合わせて使用して、癌を処置する。

【０６３９】

他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子、例えば、ここに記載するような抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独で、または１以上の他の免疫調節剤と組み合わせて、ＩＤＨ阻害剤またはＷＯ２０１４／１４１１０４号に開示の化合物障害と組み合わせて使用して、障害、例えば、ここに記載する障害を処置する。ある態様において、ＩＤＨ阻害剤は、ＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／１４１１０４号に開示の化合物である。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、ＷＯ２０１４／１４１１０４号に開示の化合物と組み合わせて使用して、癌のような障害を処置する。

【０６４０】

他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子、例えば、ここに記載するような抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独で、または１以上の他の免疫調節剤と組み合わせて、ＢＣＬ－ＡＢＬ阻害剤またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１３／１７１６３９号、ＷＯ２０１３／１７１６４０号、ＷＯ２０１３／１７１６４１号またはＷＯ２０１３／１７１６４２号に開示の化合物と組み合わせて使用して、障害、例えば、ここに記載する障害を処置する。ある態様において、ＢＣＬ－ＡＢＬ阻害剤は、ＰＣＴ公開ＷＯ２０１３／１７１６３９号、ＷＯ２０１３／１７１６４０号、ＷＯ２０１３／１７１６４１号またはＷＯ２０１３／１７１６４２号に開示の化合物である。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、ＰＣＴ公開ＷＯ２０１３／１７１６３９号、ＷＯ２０１３／１７１６４０号、ＷＯ２０１３／１７１６４１号またはＷＯ２０１３／１７１６４２号に開示の化合物と組み合わせて使用して、癌のような障害を処置する。

【０６４１】

他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子、例えば、ここに記載するような抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独で、または１以上の他の免疫調節剤と組み合わせて、ｃ－ＲＡＦ阻害剤またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／１５１６１６号に開示の化合物と組み合わせて使用して、障害、例えば、ここに記載する障害を処置する。ある態様において、ｃ－ＲＡＦ阻害剤は、化合物Ａ５０またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／１５１６１６号に開示の化合物である。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、ＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／１５１６１６号に開示の化合物と組み合わせて使用して、癌のような障害を使用する。

【０６４２】

他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子、例えば、ここに記載するような抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独で、または１以上の他の免疫調節剤と組み合わせて、ＥＲＫ１／２　ＡＴＰ競合的阻害剤または国際特許ＰＣＴ／ＵＳ２０１４／０６２９１３号に開示の化合物と組み合わせて使用して障害、例えば、ここに記載する障害を処置する。ある態様において、ＥＲＫ１／２　ＡＴＰ競合的阻害剤は、国際特許ＰＣＴ／ＵＳ２０１４／０６２９１３号に開示の化合物である。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、化合物Ａ５１または国際特許ＰＣＴ／ＵＳ２０１４／０６２９１３号に開示の化合物と組み合わせて使用して、癌のような障害を処置する。

【０６４３】

他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子、例えば、ここに記載するような抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独でまたは１以上の他の免疫調節剤と組み合わせて、チロシンキナーゼ阻害剤(化合物Ａ５２)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００５／０７３２２４号に開示の化合物と組み合わせて使用して障害、例えば、ここに記載する障害を処置する。ある態様において、チロシンキナーゼ阻害剤は４－((２－(((１Ｒ,２Ｒ)－２－ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ベンゾ[ｄ]チアゾール－６－イル)オキシ)－Ｎ－メチルピコリナミド(化合物Ａ５２)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００５／０７３２２４号に開示の化合物である。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、４－((２－(((１Ｒ,２Ｒ)－２－ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ベンゾ[ｄ]チアゾール－６－イル)オキシ)－Ｎ－メチルピコリナミド(化合物Ａ５２)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００５／０７３２２４号に開示の化合物と組み合わせて使用して、癌のような障害を処置する。

【０６４４】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、化合物Ａ８、化合物Ａ１７、化合物Ａ２

３、化合物Ａ２４、化合物Ａ２７、化合物Ａ２９および化合物Ａ３３から選択される１以上の薬剤と組み合わせて投与する。

【０６４５】

ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、を、免疫細胞アッセイ、例えば、ｈｕＭＬＲアッセイ、Ｔ細胞増殖アッセイおよびＢ細胞増殖アッセイの１以上において既知活性を有する抗癌剤と組み合わせて投与する。代表的アッセイを下に記載する。アッセイに基づき、IC_{50}を各試験薬剤について計算できる。複数の態様において、抗癌剤は、例えば、０～１μM、１～４μMまたは４μMを超える、例えば、４～１０μMまたは～２０μMのIC_{50}を有する。ある態様において、第二治療剤は化合物Ａ９、化合物Ａ１６、化合物Ａ１７、化合物Ａ２１、化合物Ａ２２、化合物Ａ２５、化合物Ａ２８、化合物Ａ４８および化合物４９の１以上から選択される。

【０６４６】

ある態様において、化合物Ａ２８(または化合物Ａ２８に関係する化合物)を、約５～１０mgまたは１０～３０mgの用量で投与する。ある態様において、化合物Ａ２２(または化合物Ａ２２と関係する化合物)を、約２００mgの用量で投与する。ある態様において、化合物Ａ１７(または化合物Ａ１７と関係する化合物)を、約４００～６００mgの用量で投与する。ある態様において、化合物Ａ１６(または化合物Ａ１６と関係する化合物)を、約４００～６００mg　経口１日１回の用量で投与する。ある態様において、化合物Ａ２９(または化合物Ａ２９と関係する化合物)を、約２００～４００mgまたは３００～４００mgの用量で投与する。ある態様において、化合物Ａ２４(または化合物Ａ２４と関係する化合物)を、約２００～６００mgの用量で投与する。ある態様において、化合物Ａ２３(セリチニブ)(またはセリチニブと関係する化合物)を、約７５０mg１日１回の用量で投与する。ある態様において、化合物Ａ８(または化合物Ａ８と関係する化合物)を、約２００～４００mgまたは３００～４００mgの用量で投与する。ある態様において、化合物Ａ５(または化合物Ａ５と関係する化合物)を、約１００～１２５mgの用量で投与する。ある態様において、化合物Ａ６(または化合物Ａ６と関係する化合物)を、約１００mgの用量で投与する。ある態様において、化合物Ａ１(または化合物Ａ１と関係する化合物)を、約２００～３００mgまたは２００～６００mgの用量で投与する。ある態様において、化合物Ａ４０(または化合物Ａ４０と関係する化合物)を、約１５０～２５０mgの用量で投与する。複数の態様において、化合物Ａ１０(または化合物Ａ１０と関係する化合物)を、約４００～７００mgの用量で、例えば、週に２回、または、２週投与、１週休薬で投与する用量で投与する。複数の態様において、ＢＣＲ～ＡＢＬ阻害剤を、約２０mg　ｂｉｄ～８０mg　ｂｉｄの用量で投与する。

【０６４７】

代表的ｈｕＭＬＲアッセイおよびＢまたはＴ細胞増殖アッセイを、下に提供する。

【０６４８】

ヒト混合リンパ球反応

混合リンパ球反応(ＭＬＲ)は、ある個体からのリンパ球(レスポンダー)の、他の個体からのリンパ球(刺激因子)に対する増殖性応答を測定する、機能的アッセイである。同種ＭＬＲを実施するために、３ドナーからの末梢血単核細胞(ＰＢＭＣ)を、未知ＨＬＡタイプのバフィーコートから単離した(Kantonspital Blutspendezentrum from Bern and Aarau, Switzerland)。細胞を、１０％胎児ウシ血清(ＦＣＳ)、１００Ｕペニシリン／１００μgストレプトマイシン、５０μＭ　２－メルカプトエタノール添加RPMI 1640 GlutaMAX™を含む、０.２mLの培養培地で2×10^5で調製した。個々の２方向反応を、２の異なるドナーからのＰＢＭＣを１：１比で混合することにより設定し、共培養を、８点濃度範囲の試験化合物の存在下または非存在下、平底９６ウェル組織培養プレートで６日、３７℃、５％CO_2でトリプリケートで実施した。細胞を、培養の最後の１６時間^{3}Ｈ－ＴｄＲ(１μCi／０.２mL)でパルスし、取り込まれた放射活性を、細胞増殖の指標として使用した。最大ｈｕＭＬＲ応答の５０％を阻害する濃度(IC_{50})を、各化合物について計算した。シクロスポリンを、ｈｕＭＬＲ阻害の陽性対照として使用した。

【０６４９】
ヒトＢ細胞増殖アッセイ
ＰＢＭＣを、ヒト血液からFicoll-Paque密度勾配により新たに単離し、陰性Ｂ細胞単離に付した。Ｂ細胞を、平底９６ウェル培養プレートのウェルあたり９．１０４の濃度で、培養培地(ＲＰＭＩ　１６４０、ＨＥＰＥＳ、１０％ＦＣＳ、５０μg／mLゲンタマイシン、５０μＭ　２－メルカプトエタノール、１×ＩＴＳ(インスリン、トランスフェリンおよび亜セレン酸ナトリウム)、１×非必須アミノ酸)に再懸濁した。Ｂ細胞刺激を、試験化合物の７点濃度範囲の存在下または非存在下、ヒト抗ＩｇＭ抗体分子(３０μg／mL)とＩＬ－４(７５ng／mL)またはＣＤ４０リガンド(３μg／mL)とＩＬ－４(７５ng／mL)により実施した。３７℃、１０％CO_2で７２時間の培養後、細胞を、培養の最後の６時間、^{3}Ｈ－ＴｄＲ(１μCi／ウェル)でパルスした。Ｂ細胞を回収し、チミジン取り込みをシンチレーションカウンターを使用して測定した。各２回の処理で、平均を計算し、これらのデータを、XLfit 4にプロットして、各IC_{50}値を決定した。
【０６５０】
ヒトＴ細胞増殖アッセイ
ＰＢＭＣを、ヒト血液からFicoll-Paque密度勾配により新たに単離し、陰性Ｔ細胞単離に付した。Ｔ細胞を、平底９６ウェル培養プレートのウェルあたり８．１０４の濃度で、培養培地(ＲＰＭＩ　１６４０、ＨＥＰＥＳ、１０％ＦＣＳ、５０μg／mLゲンタマイシン、５０μＭ　２－メルカプトエタノール、１×ＩＴＳ(インスリン、トランスフェリンおよび亜セレン酸ナトリウム)、１×非必須アミノ酸)に調製した。Ｔ細胞刺激を、試験化合物の７点濃度範囲の存在下または非存在下、ヒト抗ＣＤ３抗体分子(１０μg／mL)またはヒト抗ＣＤ３抗体分子(５μg／mL)と抗ＣＤ２８抗体分子(１μg／mL)により実施した。３７℃、１０％CO_2で７２時間の培養後、細胞を、培養の最後の６時間、^{3}Ｈ－ＴｄＲ(１μCi／ウェル)でパルスした。細胞増殖をチミジン取り込みにより測定し、各試験化合物のIC_{50}決定を可能とした。
【０６５１】
免疫応答の減少
抗ＬＡＧ－３抗体を、免疫応答、例えば、自己免疫性応答の調節、例えば、惹起および増強に使用できる。例えば、多様な自己タンパク質と組み合わせた抗ＬＡＧ－３遮断を、疾患処置のためにこれらの自己タンパク質に対する免疫応答を効率的に産生するワクチン接種プロトコールを考案するために使用できる。実際、多くの抗腫瘍応答が、抗自己反応性を含む(van Elsas et al. (2001) J. Exp. Med. 194:481-489; Overwijk, et al. (1999) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 96: 2982-2987; Rosenberg & White (1996) J. Immunother Emphasis Tumor Immunol 19 (1): 81-4)。さらに、アルツハイマー病は、脳内のアミロイド沈着におけるＡβペプチドの不適切な蓄積が関係し、アミロイドに対する抗体応答は、これらのアミロイド沈着を浄化できる(Schenk et al., (1999) Nature 400: 173-177)。
【０６５２】
アレルギーおよび喘息の処置のためのＩｇＥおよびリウマチ性関節炎のためのＴＮＦｃのような、他の自己タンパク質も、標的として使用できる。多様なホルモンに対する抗体応答を、抗ＬＡＧ－３抗体の使用により誘発できる。生殖ホルモンに対する中和抗体応答は、避妊に使用できる。特定の腫瘍の増殖に必要なホルモンおよび他の可溶性因子に対する中和抗体応答も、候補ワクチン接種標的として考慮し得る。
【０６５３】
抗ＬＡＧ－３抗体の使用について上記したのと類似する方法を、アルツハイマー病におけるＡβを含むアミロイド沈着のような他の自己抗原、ＴＮＦａおよびＩｇＥのようなサイトカインの不適切な蓄積を有する患者の処置のための治療的自己免疫性応答の誘発に使用できる。
【０６５４】
他の態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、骨髄移植、フルダラビンのような化学療

法剤を使用するＴ細胞切除治療、外部ビーム放射線療法(ＸＲＴ)、シクロホスファミドおよび／またはＯＫＴ３またはＣＡＭＰＡＴＨのような抗体の１以上と組み合わせて(例えば、前に、同時にまたは後に)対象に投与する。ある態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、ＣＤ２０、例えば、リツキサンと反応する薬剤のようなＢ細胞切除治療後に投与する。例えば、ある態様において、対象を、高用量化学療法と続く末梢血幹細胞移植の標準的処置に付し得る。ある態様において、移植後、対象は抗ＬＡＧ－３抗体分子を受ける。さらなる態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を手術の前または後に投与する。

【０６５５】

診断的使用

一つの面において、本発明は、ＬＡＧ－３タンパク質の存在をインビトロ(例えば、癌性組織からの、組織生検のような、例えば、生物学的サンプル中)またはインビボ(例えば、対象におけるインビボ造影)で検出するための診断法を提供する。本方法は次のものを含む。(ｉ)サンプルとここに記載する抗体分子を接触させるかまたは対象に抗体分子を投与し；(所望により)(ii)対象サンプル、例えば、対照サンプル(例えば、血漿、組織、生検のような対照生物学的サンプル)または対照対象))を接触させ；そして(iii)抗体分子とサンプルまたは対象もしくは対照サンプルもしくは対象の間の複合体形成を検出し、ここで、対照サンプルまたは対象と比較して、サンプルまたは対象における複合体の形成の変化、例えば、統計学的に有意な変化は、サンプルにおけるＬＡＧ－３の存在の指標である。抗体分子は、結合または非結合抗体の検出を容易にするために、検出可能物質で直接的または間接的に標識できる。適当な検出可能物質は、上記のようなおよび下により詳細に記載する多様な酵素、補欠分子族、蛍光物質、発光物質および放射性物質を含む。

【０６５６】

用語“サンプル”は、ポリペプチド検出用に使用するサンプルをいうとき、細胞、細胞ライセート、細胞、体液または組織サンプルのタンパク質または膜抽出物をいうが、これらに限定されない。

【０６５７】

抗体分子とＬＡＧ－３の複合体形成は、ＬＡＧ－３抗原に結合した結合分子または結合していない結合分子の測定または可視化により検出できる。慣用の検出アッセイ、例えば、酵素結合免疫吸着検定法(ＥＬＩＳＡ)、放射性免疫アッセイ(ＲＩＡ)または組織免疫組織化学を使用できる。抗体分子を標識する代わりに、ＬＡＧ－３の存在を、検出可能物質で標識した標準および非標識抗体分子を使用する競合免疫アッセイによりサンプルにおいてアッセイできる。このアッセイにおいて、生物学的サンプル、標識標準および抗体分子を合わせ、非標識結合分子に結合した標識標準の量を決定する。サンプルにおけるＬＡＧ－３の量は、抗体分子に結合した標識標準の量に逆比例する。

【０６５８】

核酸

本発明はまたここに記載するような抗ＬＡＧ－３抗体分子の重鎖および軽鎖可変領域およびＣＤＲをコードするヌクレオチド配列を含む核酸に関する。例えば、本発明は、それぞれ、ここに開示する抗体分子の１以上から選択された抗ＬＡＧ－３抗体分子の重鎖および軽鎖可変領域をコードする第一および第二抗体に関する。核酸は、ここでの表に示すヌクレオチド配列またはそれと実質的に同一の配列(例えば、それと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一の配列またはここでの表に示す配列と、３、６、１５、３０または４５ヌクレオチドを超えて異ならないものを含み得る。

【０６５９】

ある態様において、核酸は、ここでの表に示すアミノ酸配列またはそれと実質的に相同である配列(例えば、それと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一のおよび／または１以上の置換、例えば、保存的置換を有する配列)を有する重鎖可変領域からの少なくとも１、２または３ＣＤＲをコードするヌクレオチド配列を含み得る。他の態様において、核酸は、ここでの表に示すアミノ酸配列またはそれと実質的に相同である配列(例えば、それと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ

以上同一のおよび／または１以上の置換、例えば、保存的置換を有する配列)を有する軽鎖可変領域からの少なくとも１、２または３ＣＤＲをコードするヌクレオチド配列を含み得る。さらに他の態様において、核酸は、ここでの表に示すアミノ酸配列またはそれと実質的に相同である配列(例えば、それと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一のおよび／または１以上の置換、例えば、保存的置換を有する配列)を有する重鎖および軽鎖可変領域からの少なくとも１、２、３、４、５または６ＣＤＲをコードするヌクレオチド配列を含み得る。

【０６６０】

ある態様において、核酸は、ここでの表に示すヌクレオチド配列、それと実質的に相同である配列(例えば、それと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一である配列および／またはここに記載するストリンジェンシー条件下でハイブリダイズできる)を有する、重鎖可変領域からの少なくとも１、２または３ＣＤＲをコードするヌクレオチド配列を含み得る。他の態様において、核酸は、ここでの表に示すヌクレオチド配列またはそれと実質的に相同である配列(例えば、それと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一である配列および／またはここに記載するストリンジェンシー条件下でハイブリダイズできる)を有する軽鎖可変領域からの、少なくとも１、２または３ＣＤＲをコードするヌクレオチド配列を含み得る。さらに他の態様において、核酸は、ここでの表に示すヌクレオチド配列またはそれと実質的に相同である配列(例えば、それと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一である配列および／またはここに記載するストリンジェンシー条件下でハイブリダイズできる)を有する重鎖および軽鎖可変領域からの、少なくとも１、２、３、４、５または６ＣＤＲをコードするヌクレオチド配列を含み得る。

【０６６１】

他の面において、本出願は、ここに記載する核酸を含む宿主細胞およびベクターに関する。核酸は、下に詳細に記載するように、単一ベクターまたは同じ宿主細胞もしくは異なる宿主細胞に存在する異なるベクターに存在し得る。

【０６６２】

ベクター

さらにここで提供されるのは、ここに記載する抗体分子をコードするヌクレオチド配列を含むベクターである。ある態様において、ベクターは、ここに記載する抗体分子をコードするヌクレオチドを含む。ある態様において、ベクターは、ここに記載するヌクレオチド配列を含む。ベクターは、ウイルス、プラスミド、コスミド、ラムダファージまたは酵母人工染色体(ＹＡＣ)を含むが、これらに限定されない。

【０６６３】

多くのベクター系を用い得る。例えば、あるベクター群は、例えば、ウシ乳頭腫ウイルス、ポリオーマウイルス、アデノウイルス、ワクシニアウイルス、バキュロウイルス、レトロウイルス(ラウス肉腫ウイルス、ＭＭＴＶまたはＭＯＭＬＶ)またはＳＶ４０ウイルスのような動物ウイルス由来のＤＮＡ要素を利用する。他の群のベクターは、セムリキ森林ウイルス、東部ウマ脳炎ウイルスおよびフラビウイルスのようなＲＮＡウイルス由来のＲＮＡ要素を利用する。

【０６６４】

さらに、ＤＮＡを染色体に安定に取り込んでいる細胞は、トランスフェクトされた宿主細胞の選択を可能にする１以上のマーカーの導入により選択し得る。マーカーは、例えば、栄養要求性宿主に対する原栄養性、殺生物剤耐性(例えば、抗生物質)または銅のような重金属に対する耐性などを提供し得る。選択可能マーカー遺伝子は、発現すべきＤＮＡ配列に直接連結するかまたは共形質転換により同じ細胞に導入し得る。さらなる要素もｍＲＮＡの最適合成のために必要であり得る。これらの要素は、スプライスシグナル、ならびに転写プロモーター、エンハンサーおよび終結シグナルを含み得る。

【０６６５】

構築物を含む発現ベクターまたはＤＮＡ配列が発現用に調製されたら、発現ベクターを

、適切な宿主細胞にトランスフェクトまたは導入し得る。例えば、プロトプラスト融合、リン酸カルシウム沈殿、エレクトロポレーション、レトロウイルス形質導入、ウイルストランスフェクション、遺伝子銃、脂質ベースのトランスフェクションまたは他の慣用法のような多様な方法をこれを達成するために用い得る。プロトプラスト融合の場合、細胞を倍地中で増殖させ、適切な活性についてスクリーニングする。

【０６６６】

得られたトランスフェクト細胞の培養のためのならびに産生された抗体を回収するための方法および条件は当業者に既知であり、本記載に基づき、用いる特定の発現ベクターおよび哺乳動物宿主細胞により変更または最適化され得る。

【０６６７】

細胞

本発明はまたここに記載する抗体分子をコードする核酸を含む宿主細胞も提供する。

ある態様において、宿主細胞は、抗体分子をコードする核酸を含むように遺伝子操作される。

【０６６８】

ある態様において、宿主細胞は、発現カセットの使用により遺伝子操作される。用語“発現カセット”は、このような配列と適合性の宿主における遺伝子発現に影響を与えることができるヌクレオチド配列をいう。このようなカセットは、プロモーター、イントロンを伴うまたは伴わないオープンリーディングフレームおよび終結シグナルを含む。例えば、誘導性プロモーターのような、発現の実施に必要なまたは役立つさらなる因子も使用し得る。

【０６６９】

本発明はまたここに記載するベクターを含む宿主細胞を提供する。

細胞は、真核細胞、細菌細胞、昆虫細胞またはヒト細胞を含むが、これらに限定されない。適当な真核細胞は、Ｖｅｒｏ細胞、ＨｅＬａ細胞、ＣＯＳ細胞、ＣＨＯ細胞、ＨＥＫ２９３細胞、ＢＨＫ細胞、ＭＤＣＫII細胞およびＰｅｒ　Ｃ６細胞株(例えば、CrucellからのＰＥＲ　Ｃ６細胞)を含むが、これらに限定されない。適当な昆虫細胞は、Ｓｆ９細胞を含むが、これに限定されない。

【０６７０】

【表１】

表１．マウス、キメラおよびヒト化抗体分子のアミノ酸およびヌクレオチド配列。抗体分子は、マウスｍＡｂ　ＢＡＰ０５０、キメラｍＡｂ　ＢＡＰ０５０－ｃｈｉ、ヒト化ｍＡｂ　ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１～ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０、ヒト化ｍＡｂ　ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１－Ｓｅｒ～ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８－Ｓｅｒ～ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０－Ｓｅｒおよびヒト化ｍＡｂ　ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｆ～ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｊを含む。重鎖および軽鎖ＣＤＲのアミノ酸およびヌクレオチド配列、重鎖および軽鎖可変領域および重鎖および軽鎖を示す。

BAP050 HC		
配列番号１ (Kabat)	HCDR1	NYGMN
配列番号２ (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
配列番号３ (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号４ (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
配列番号５ (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
配列番号３ (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号６	VH	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGFTLTNYGMN WVRQTPGKGLKWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFAF SLETSASTASLQINNLKNADTATYFCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTAVTVSS
配列番号７	DNA VH	CAGATCCAGTTGGTGCAGTCTGGACCTGAGCTGAA GAAGCCTGGAGAGACAGTCAAGATCTCCTGCAAGG CTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGAGGCAGACTCCAGGAAAGGGTTTAAAGTG GATGGGCTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGACGGTTTGCCTTC TCTTTGGAGACCTCTGCCAGCACTGCCTCTTTGCA GATCAACAACCTCAAAAATGCGGACACGGCTACAT ATTTCTGTGCAAGAAACCCCCCTTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGTCA AGGAACCGCAGTCACCGTCTCCTCA
BAP050 LC		
配列番号１０ (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
配列番号１１ (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
配列番号１２ (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
配列番号１３ (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
配列番号１４ (Chothia)	LCDR2	YTS
配列番号１５ (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
配列番号１６	VL	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCSSSQDISNYLNW YQQKPDGTVKVLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD YSLTISNLELEDIATYYCQQYYNLPWTFGGGTKLE IK
配列番号１７	DNA VL	GATATCCAGATGACACAGACTACATCCTCCCTGTC TGCCTCTCTGGGAGACAGAGTCACCATCAGTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TATCAGCAGAAACCAGATGGAACTGTTAAAGTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGAGTCC CATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAT TATTCTCTCACCATCAGCAACCTGGAACTCGAAGA

【表２】

		TATTGCCACATACTATTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGTGGAGGCACCAAGTTGGAA ATCAAA
BAP050-chi HC		
配列番号１ (Kabat)	HCDR1	NYGMN
配列番号２ (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
配列番号３ (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号４ (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
配列番号５ (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
配列番号３ (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号20	VH	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGFTLTNYGMN WVRQTPGKGLKWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFAF SLETSASTASLQINNLKNADTATYFCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
配列番号21	DNA VH	CAGATCCAGTTGGTGCAGTCTGGACCTGAGCTGAA GAAGCCTGGAGAGACAGTCAAGATCTCCTGCAAGG CTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGAGGCAGACTCCAGGAAAGGGTTTAAAGTG GATGGGCTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGACGGTTTGCCTTC TCTTTGGAGACCTCTGCCAGCACTGCCTCTTTGCA GATCAACAACCTCAAAAATGCGGACACGGCTACAT ATTTCTGTGCAAGAAACCCCCCTTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
配列番号22	HC	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGFTLTNYGMN WVRQTPGKGLKWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFAF SLETSASTASLQINNLKNADTATYFCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号23	DNA HC	CAGATCCAGTTGGTGCAGTCTGGACCTGAGCTGAA GAAGCCTGGAGAGACAGTCAAGATCTCCTGCAAGG CTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGAGGCAGACTCCAGGAAAGGGTTTAAAGTG GATGGGCTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGACGGTTTGCCTTC TCTTTGGAGACCTCTGCCAGCACTGCCTCTTTGCA GATCAACAACCTCAAAAATGCGGACACGGCTACAT ATTTCTGTGCAAGAAACCCCCCTTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACT

【０６７１】

【表３】

		CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-chi LC		
配列番号 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
配列番号 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
配列番号 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
配列番号 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
配列番号 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
配列番号 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
配列番号 24	VL	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCSSSQDISNYLNW YQQKPDGTVKVLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD YSLTISNLELEDIATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IK
配列番号 25	DNA VL	GATATCCAGATGACACAGACTACATCCTCCCTGTC TGCCTCTCTGGGAGACAGAGTCACCATCAGTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TATCAGCAGAAACCAGATGGAACTGTTAAAGTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGAGTCC CATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAT TATTCTCTCACCATCAGCAACCTGGAACTCGAAGA TATTGCCACATACTATTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
配列番号 26	LC	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCSSSQDISNYLNW YQQKPDGTVKVLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD YSLTISNLELEDIATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC
配列番号 27	DNA LC	GATATCCAGATGACACAGACTACATCCTCCCTGTC TGCCTCTCTGGGAGACAGAGTCACCATCAGTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG

【表４】

		TATCAGCAGAAACCAGATGGAACTGTTAAAGTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGAGTCC CATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAT TATTCTCTCACCATCAGCAACCTGGAACTCGAAGA TATTGCCACATACTATTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum01 HC		
配列番号１ (Kabat)	HCDR1	NYGMN
配列番号２ (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
配列番号３ (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号４ (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
配列番号５ (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
配列番号３ (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号28	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
配列番号29	DNA VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
配列番号30	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号31	DNA HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC

【０６７２】

【表５】

		TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum01 LC		
配列番号 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
配列番号 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
配列番号 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
配列番号 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
配列番号 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
配列番号 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
配列番号 32	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IK
配列番号 33	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGA

【表６】

		TGCTGCAACATATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
配列番号 34	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC
配列番号 35	DNA LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGA TGCTGCAACATATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum02 HC		
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号 28	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
配列番号 29	DNA VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
配列番号 30	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG

【０６７３】

【表７】

		TNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号 31	DNA HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum02 LC		
配列番号 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
配列番号 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
配列番号 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
配列番号 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
配列番号 14 (Chothia)	LCDR2	YTS

【表８】

配列番号15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
配列番号36	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYGTD FTLTINNIESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGTKVE IK
配列番号37	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGATCC CACCTCGATTCAGTGGCAGCGGGTATGGAACAGAT TTTACCCTCACAATTAATAACATAGAATCTGAGGA TGCTGCATATTACTTCTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
配列番号38	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYGTD FTLTINNIESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC
配列番号39	DNA LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGATCC CACCTCGATTCAGTGGCAGCGGGTATGGAACAGAT TTTACCCTCACAATTAATAACATAGAATCTGAGGA TGCTGCATATTACTTCTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum03 HC		
配列番号1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
配列番号2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
配列番号3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
配列番号5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
配列番号3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号28	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
配列番号29	DNA VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG

【０６７４】

【表９】

		TTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
配列番号 30	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号 31	DNA HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCT

【表１０】

		TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum03 LC		
配列番号10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
配列番号11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
配列番号12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
配列番号13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
配列番号14 (Chothia)	LCDR2	YTS
配列番号15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
配列番号40	VL	EIVLTQSPATLPVTLGQPASISCSSSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IK
配列番号41	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGCC CGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGA TGCTGCAACATATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
配列番号42	LC	EIVLTQSPATLPVTLGQPASISCSSSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC
配列番号43	DNA LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGCC CGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGA TGCTGCAACATATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum04 HC		
配列番号1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN

【０６７５】

【表１１】

配列番号２ (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
配列番号３ (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号４ (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
配列番号５ (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
配列番号３ (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号28	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
配列番号29	DNA VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
配列番号30	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号31	DNA HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCAT

【表１２】

		GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum04 LC		
配列番号 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
配列番号 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
配列番号 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
配列番号 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
配列番号 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
配列番号 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
配列番号 44	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNW YLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGIPDRFSGSGSGTD FTLTISRLEPEDFAVYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IK
配列番号 45	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGATCC CAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAC TTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGA TTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
配列番号 46	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNW YLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGIPDRFSGSGSGTD FTLTISRLEPEDFAVYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC
配列番号 47	DNA LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGATCC CAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAC TTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGA TTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA

【０６７６】

【表１３】

		ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum05 HC		
配列番号１ (Kabat)	HCDR1	NYGMN
配列番号２ (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
配列番号３ (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号４ (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
配列番号５ (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
配列番号３ (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号28	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
配列番号29	DNA VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
配列番号30	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号31	DNA HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT

【表１４】

		ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum05 LC		
配列番号 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
配列番号 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
配列番号 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
配列番号 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
配列番号 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
配列番号 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
配列番号 48	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSSSQDISNYLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IK
配列番号 49	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTC TTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGA TGCTGCAACATATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
配列番号 50	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSSSQDISNYLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE

【０６７７】

【表１５】

		IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC
配列番号 51	DNA LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTC TTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGA TGCTGCAACATATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum06 HC		
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号 28	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
配列番号 29	DNA VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
配列番号 30	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH

【表１６】

		QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号 31	DNA HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum06 LC		
配列番号 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
配列番号 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
配列番号 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
配列番号 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
配列番号 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
配列番号 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
配列番号 52	VL	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCSSSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTE FTLTISSLQPDDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IK

【０６７８】

【表１７】

配列番号 53	DNA VL	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCC CGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAA TTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGA TTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
配列番号 54	LC	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCSSSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTE FTLTISSLQPDDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC
配列番号 55	DNA LC	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCC CGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAA TTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGA TTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum07 HC		
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号 28	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
配列番号 29	DNA VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA

【表１８】

		GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
配列番号 30	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号 31	DNA HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA

【０６７９】

【表１９】

BAP050-hum07 LC		
配列番号10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
配列番号11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
配列番号12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
配列番号13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
配列番号14 (Chothia)	LCDR2	YTS
配列番号15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
配列番号56	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNW YLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTE FTLTISSLQPDDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IK
配列番号57	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACTATCACTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAA TTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGA TTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
配列番号58	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNW YLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTE FTLTISSLQPDDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC
配列番号59	DNA LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACTATCACTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAA TTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGA TTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum08 HC		
配列番号1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
配列番号2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
配列番号3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY

【表２０】

配列番号５ (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
配列番号３ (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号28	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
配列番号29	DNA VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
配列番号30	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号31	DNA HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA

【０６８０】

【表２１】

		CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum08 LC		
配列番号 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
配列番号 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
配列番号 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
配列番号 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
配列番号 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
配列番号 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
配列番号 60	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IK
配列番号 61	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTC TGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGA TTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
配列番号 62	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC
配列番号 63	DNA LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTC TGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGA TTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAA

【表２２】

		CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum09 HC		
配列番号１ (Kabat)	HCDR1	NYGMN
配列番号２ (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
配列番号３ (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号４ (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
配列番号５ (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
配列番号３ (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号 64	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMN WVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
配列番号 65	DNA VH	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGG CTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTG GATAGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
配列番号 66	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMN WVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号 67	DNA HC	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGG CTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTG GATAGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG

【０６８１】

【表２３】

		CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum09 LC		
配列番号 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
配列番号 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
配列番号 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
配列番号 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
配列番号 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
配列番号 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
配列番号 36	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYGTD FTLTINNIESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGTKVE IK
配列番号 37	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGATCC CACCTCGATTCAGTGGCAGCGGGTATGGAACAGAT TTTACCCTCACAATTAATAACATAGAATCTGAGGA TGCTGCATATTACTTCTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
配列番号 38	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYGTD FTLTINNIESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC

【表２４】

配列番号 39	DNA LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGATCC CACCTCGATTCAGTGGCAGCGGGTATGGAACAGAT TTTACCCTCACAATTAATAACATAGAATCTGAGGA TGCTGCATATTACTTCTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum10 HC		
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号 64	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMN WVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
配列番号 65	DNA VH	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGG CTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTG GATAGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
配列番号 66	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMN WVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

【０６８２】

【表２５】

配列番号 67	DNA HC	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGG CTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTG GATAGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum10 LC		
配列番号 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
配列番号 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
配列番号 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
配列番号 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
配列番号 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
配列番号 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
配列番号 40	VL	EIVLTQSPATLPVTLGQPASISCSSSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IK
配列番号 41	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGCC CGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT

【表２６】

		CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGA TGCTGCAACATATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
配列番号 42	LC	EIVLTQSPATLPVTLGQPASISCSSSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC
配列番号 43	DNA LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGCC CGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGA TGCTGCAACATATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum11 HC		
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号 64	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMN WVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
配列番号 65	DNA VH	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGG CTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTG GATAGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC

【０６８３】

【表２７】

配列番号 66	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMN WVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号 67	DNA HC	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGG CTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTG GATAGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum11 LC		
配列番号 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
配列番号 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL

【表２８】

配列番号12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
配列番号13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
配列番号14 (Chothia)	LCDR2	YTS
配列番号15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
配列番号56	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNW YLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTE FTLTISSLQPDDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IK
配列番号57	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACTATCACTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAA TTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGA TTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
配列番号58	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNW YLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTE FTLTISSLQPDDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC
配列番号59	DNA LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACTATCACTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAA TTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGA TTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum12 HC		
配列番号1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
配列番号2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
配列番号3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
配列番号5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
配列番号3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号64	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMN

【０６８４】

【表２９】

		WVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
配列番号 65	DNA VH	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGG CTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTG GATAGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
配列番号 66	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMN WVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号 67	DNA HC	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGG CTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTG GATAGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG

【表３０】

		CCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum12 LC		
配列番号 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
配列番号 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
配列番号 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
配列番号 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
配列番号 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
配列番号 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
配列番号 60	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IK
配列番号 61	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTC TGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGA TTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
配列番号 62	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC
配列番号 63	DNA LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTC TGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGA TTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC

【０６８５】

【表３１】

		AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum13 HC		
配列番号１ (Kabat)	HCDR1	NYGMN
配列番号２ (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
配列番号３ (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号４ (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
配列番号５ (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
配列番号３ (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号68	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
配列番号69	DNA VH	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCCGGAGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGG CTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
配列番号70	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号71	DNA HC	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCCGGAGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGG CTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA

【表３２】

		GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum13 LC		
配列番号 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
配列番号 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
配列番号 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
配列番号 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
配列番号 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
配列番号 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
配列番号 36	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYGTD FTLTINNIESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGTKVE IK
配列番号 37	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGATCC CACCTCGATTCAGTGGCAGCGGGTATGGAACAGAT TTTACCCTCACAATTAATAACATAGAATCTGAGGA TGCTGCATATTACTTCTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
配列番号 38	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYGTD FTLTINNIESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC
配列番号 39	DNA LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCT

【０６８６】

【表３３】

		GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGATCC CACCTCGATTCAGTGGCAGCGGGTATGGAACAGAT TTTACCCTCACAATTAATAACATAGAATCTGAGGA TGCTGCATATTACTTCTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum14 HC		
配列番号１ (Kabat)	HCDR1	NYGMN
配列番号２ (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
配列番号３ (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号４ (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
配列番号５ (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
配列番号３ (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号72	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WIRQSPSRGLEWLGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
配列番号73	DNA VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTG GCTGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
配列番号74	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WIRQSPSRGLEWLGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号75	DNA HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTG

【表３４】

		GCTGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum14 LC		
配列番号10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
配列番号11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
配列番号12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
配列番号13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
配列番号14 (Chothia)	LCDR2	YTS
配列番号15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
配列番号40	VL	EIVLTQSPATLPVTLGQPASISCSSSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IK
配列番号41	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGCC CGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGA TGCTGCAACATATTACTGTCAGCAGTATTATAACC

【０６８７】

【表３５】

		TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
配列番号 42	LC	EIVLTQSPATLPVTLGQPASISCSSSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC
配列番号 43	DNA LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGCC CGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGA TGCTGCAACATATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum15 HC		
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号 72	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WIRQSPSRGLEWLGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
配列番号 73	DNA VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTG GCTGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
配列番号 74	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WIRQSPSRGLEWLGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS

【表３６】

		RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号 75	DNA HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTG GCTGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum15 LC		
配列番号 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
配列番号 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
配列番号 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
配列番号 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
配列番号 14 (Chothia)	LCDR2	YTS

【０６８８】

【表３７】

配列番号 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
配列番号 60	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IK
配列番号 61	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTC TGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGA TTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
配列番号 62	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC
配列番号 63	DNA LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTC TGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGA TTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum16 HC		
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号 76	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGFTLTNYGMN WVRQATGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRVTI SADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
配列番号 77	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAA AAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGG

【表３８】

		GTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGAGTCACCATC TCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACCTGCA GTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
配列番号 78	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGFTLTNYGMN WVRQATGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRVTI SADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号 79	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAA AAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGG GTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGAGTCACCATC TCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACCTGCA GTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCT

【０６８９】

【表３９】

		TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum16 LC		
配列番号10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
配列番号11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
配列番号12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
配列番号13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
配列番号14 (Chothia)	LCDR2	YTS
配列番号15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
配列番号60	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IK
配列番号61	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTC TGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGA TTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
配列番号62	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC
配列番号63	DNA LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTC TGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGA TTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum17 HC		
配列番号1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN

【表４０】

配列番号２ (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
配列番号３ (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号４ (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
配列番号５ (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
配列番号３ (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号80	VH	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISTLKAEDTATYFCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
配列番号81	DNA VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAATCTGGGTCTGAGTTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGG CTTCTGGATTCACCCTGACTAACTATGGCATGAAT TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGATGGATCAACACCGACACTGGGGAGCCAA CGTATGCCGATGACTTCAAGGGACGGTTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCAGCACGCTAAAGGCTGAGGACACTGCTACAT ATTTCTGTGCAAGAAACCCCCCTTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
配列番号82	HC	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISTLKAEDTATYFCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号83	DNA HC	CAGGTGCAGCTGGTGCAATCTGGGTCTGAGTTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGG CTTCTGGATTCACCCTGACTAACTATGGCATGAAT TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGATGGATCAACACCGACACTGGGGAGCCAA CGTATGCCGATGACTTCAAGGGACGGTTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCAGCACGCTAAAGGCTGAGGACACTGCTACAT ATTTCTGTGCAAGAAACCCCCCTTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCAT

【０６９０】

【表４１】

		GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum17 LC		
配列番号 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
配列番号 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
配列番号 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
配列番号 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
配列番号 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
配列番号 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
配列番号 84	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLQPEDIATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IK
配列番号 85	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCT CCTCTAGTCAGGACATTAGCAACTATTTAAATTGG TATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCT GATCTACTATACATCCACTTTGCACCTGGGGGTCC CATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGAT TTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGA TATTGCAACATATTACTGTCAACAGTATTATAATC TCCCTTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
配列番号 86	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLQPEDIATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC
配列番号 87	DNA LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCT CCTCTAGTCAGGACATTAGCAACTATTTAAATTGG TATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCT GATCTACTATACATCCACTTTGCACCTGGGGGTCC CATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGAT TTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGA TATTGCAACATATTACTGTCAACAGTATTATAATC TCCCTTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA

【表４２】

		ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum18 HC		
配列番号１ (Kabat)	HCDR1	NYGMN
配列番号２ (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
配列番号３ (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号４ (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
配列番号５ (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
配列番号３ (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号28	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
配列番号29	DNA VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
配列番号30	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号31	DNA HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT

【０６９１】

【表４３】

		ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum18 LC		
配列番号 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
配列番号 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
配列番号 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
配列番号 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
配列番号 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
配列番号 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
配列番号 88	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IK
配列番号 89	DNA VL	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGA TTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
配列番号 90	LC	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE

【表４４】

		IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC
配列番号 91	DNA LC	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGA TTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum19 HC		
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号 28	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
配列番号 29	DNA VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
配列番号 30	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH

【０６９２】

【表４５】

		QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号 31	DNA HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum19 LC		
配列番号 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
配列番号 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
配列番号 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
配列番号 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
配列番号 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
配列番号 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
配列番号 92	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IK

【表４６】

配列番号 93	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTC TGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGA TGCTGCAACATATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
配列番号 94	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC
配列番号 95	DNA LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTC TGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGA TGCTGCAACATATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum20 HC		
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号 64	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMN WVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
配列番号 65	DNA VH	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGG CTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTG GATAGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA

【０６９３】

【表４７】

		GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
配列番号 66	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMN WVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号 67	DNA HC	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGG CTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTG GATAGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA

10 20 30 40

【表４８】

BAP050-hum20 LC		
配列番号 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
配列番号 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
配列番号 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
配列番号 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
配列番号 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
配列番号 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
配列番号 96	VL	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCSSSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGIPDRFSGSGSGTD FTLTISRLEPEDFAVYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IK
配列番号 97	DNA VL	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCC CGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGATCC CAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAC TTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGA TTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
配列番号 98	LC	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCSSSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGIPDRFSGSGSGTD FTLTISRLEPEDFAVYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC
配列番号 99	DNA LC	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCC CGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGATCC CAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAC TTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGA TTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum01-Ser HC		
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY

【０６９４】

【表４９】

配列番号５ (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
配列番号３ (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号100	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
配列番号101	DNA VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
配列番号102	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号103	DNA HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA

【表５０】

		CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum01-Ser LC		
配列番号 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
配列番号 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
配列番号 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
配列番号 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
配列番号 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
配列番号 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
配列番号 32	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IK
配列番号 33	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGA TGCTGCAACATATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
配列番号 34	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC
配列番号 35	DNA LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGA TGCTGCAACATATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAA

【０６９５】

【表５１】

		CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum02-Ser HC		
配列番号１ (Kabat)	HCDR1	NYGMN
配列番号２ (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
配列番号３ (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号４ (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
配列番号５ (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
配列番号３ (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号100	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
配列番号101	DNA VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
配列番号102	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号103	DNA HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG

【表５２】

		CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum02-Ser LC		
配列番号 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
配列番号 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
配列番号 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
配列番号 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
配列番号 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
配列番号 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
配列番号 36	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYGTD FTLTINNIESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGTKVE IK
配列番号 37	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGATCC CACCTCGATTCAGTGGCAGCGGGTATGGAACAGAT TTTACCCTCACAATTAATAACATAGAATCTGAGGA TGCTGCATATTACTTCTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
配列番号 38	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYGTD FTLTINNIESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC

【０６９６】

【表５３】

配列番号 39	DNA LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGATCC CACCTCGATTCAGTGGCAGCGGGTATGGAACAGAT TTTACCCTCACAATTAATAACATAGAATCTGAGGA TGCTGCATATTACTTCTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum03-Ser HC		
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号 100	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
配列番号 101	DNA VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
配列番号 102	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

【表５４】

配列番号103	DNA HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum03-Ser LC		
配列番号10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
配列番号11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
配列番号12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
配列番号13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
配列番号14 (Chothia)	LCDR2	YTS
配列番号15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
配列番号40	VL	EIVLTQSPATLPVTLGQPASISCSSSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IK
配列番号41	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGCC CGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT

【０６９７】

【表５５】

		CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGA TGCTGCAACATATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
配列番号 42	LC	EIVLTQSPATLPVTLGQPASISCSSSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC
配列番号 43	DNA LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGCC CGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGA TGCTGCAACATATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum04-Ser HC		
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号 100	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
配列番号 101	DNA VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC

【表５６】

配列番号102	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号103	DNA HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum04-Ser LC		
配列番号10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
配列番号11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL

【０６９８】

【表５７】

配列番号12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
配列番号13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
配列番号14 (Chothia)	LCDR2	YTS
配列番号15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
配列番号44	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNW YLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGIPDRFSGSGSGTD FTLTISRLEPEDFAVYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IK
配列番号45	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGATCC CAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAC TTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGA TTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
配列番号46	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNW YLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGIPDRFSGSGSGTD FTLTISRLEPEDFAVYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC
配列番号47	DNA LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGATCC CAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAC TTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGA TTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum05-Ser HC		
配列番号1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
配列番号2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
配列番号3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
配列番号5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
配列番号3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号100	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN

【表５８】

		WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
配列番号 101	DNA VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
配列番号 102	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号 103	DNA HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG

【０６９９】

【表５９】

		CCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum05-Ser LC		
配列番号 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
配列番号 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
配列番号 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
配列番号 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
配列番号 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
配列番号 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
配列番号 48	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSSSQDISNYLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IK
配列番号 49	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTC TTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGA TGCTGCAACATATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
配列番号 50	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSSSQDISNYLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC
配列番号 51	DNA LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTC TTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGA TGCTGCAACATATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC

【表６０】

		AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum06-Ser HC		
配列番号１ (Kabat)	HCDR1	NYGMN
配列番号２ (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
配列番号３ (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号４ (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
配列番号５ (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
配列番号３ (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号100	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
配列番号101	DNA VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
配列番号102	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号103	DNA HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA

【０７００】

【表６１】

		GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum06-Ser LC		
配列番号 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
配列番号 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
配列番号 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
配列番号 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
配列番号 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
配列番号 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
配列番号 52	VL	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCSSSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTE FTLTISSLQPDDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IK
配列番号 53	DNA VL	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCC CGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAA TTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGA TTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
配列番号 54	LC	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCSSSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTE FTLTISSLQPDDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC
配列番号 55	DNA LC	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCC CGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT

【表６２】

		CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAA TTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGA TTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum07-Ser HC		
配列番号１ (Kabat)	HCDR1	NYGMN
配列番号２ (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
配列番号３ (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号４ (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
配列番号５ (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
配列番号３ (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号100	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
配列番号101	DNA VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
配列番号102	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号103	DNA HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG

【０７０１】

【表６３】

		GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum07-Ser LC		
配列番号10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
配列番号11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
配列番号12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
配列番号13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
配列番号14 (Chothia)	LCDR2	YTS
配列番号15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
配列番号56	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNW YLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTE FTLTISSLQPDDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IK
配列番号57	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACTATCACTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAA TTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGA TTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTATTATAACC

【表６４】

		TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
配列番号 58	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNW YLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTE FTLTISSLQPDDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC
配列番号 59	DNA LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACTATCACTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAA TTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGA TTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum08-Ser HC		
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号 100	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
配列番号 101	DNA VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
配列番号 102	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS

【０７０２】

【表６５】

		RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号103	DNA HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum08-Ser LC		
配列番号10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
配列番号11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
配列番号12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
配列番号13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
配列番号14 (Chothia)	LCDR2	YTS

【表６６】

配列番号15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
配列番号60	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IK
配列番号61	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTC TGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGA TTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
配列番号62	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC
配列番号63	DNA LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTC TGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGA TTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum09-Ser HC		
配列番号1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
配列番号2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
配列番号3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
配列番号5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
配列番号3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号104	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMN WVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
配列番号105	DNA VH	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGG

【０７０３】

【表６７】

		CTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTG GATAGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
配列番号106	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMN WVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号107	DNA HC	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGG CTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTG GATAGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCT

【表６８】

		TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum09-Ser LC		
配列番号10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
配列番号11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
配列番号12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
配列番号13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
配列番号14 (Chothia)	LCDR2	YTS
配列番号15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
配列番号36	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYGTD FTLTINNIESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGTKVE IK
配列番号37	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGATCC CACCTCGATTCAGTGGCAGCGGGTATGGAACAGAT TTTACCCTCACAATTAATAACATAGAATCTGAGGA TGCTGCATATTACTTCTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
配列番号38	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYGTD FTLTINNIESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC
配列番号39	DNA LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGATCC CACCTCGATTCAGTGGCAGCGGGTATGGAACAGAT TTTACCCTCACAATTAATAACATAGAATCTGAGGA TGCTGCATATTACTTCTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum10-Ser HC		
配列番号1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN

【０７０４】

【表６９】

配列番号２ (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
配列番号３ (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号４ (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
配列番号５ (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
配列番号３ (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号104	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMN WVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
配列番号105	DNA VH	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGG CTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTG GATAGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
配列番号106	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMN WVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号107	DNA HC	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGG CTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTG GATAGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCAT

【表７０】

		GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum10-Ser LC		
配列番号 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
配列番号 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
配列番号 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
配列番号 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
配列番号 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
配列番号 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
配列番号 40	VL	EIVLTQSPATLPVTLGQPASISCSSSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IK
配列番号 41	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGCC CGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGA TGCTGCAACATATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
配列番号 42	LC	EIVLTQSPATLPVTLGQPASISCSSSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC
配列番号 43	DNA LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGCC CGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGA TGCTGCAACATATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA

【０７０５】

【表７１】

		ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum11-Ser HC		
配列番号(Kabat)	HCDR1	NYGMN
配列番号(Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
配列番号(Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号(Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
配列番号(Chothia)	HCDR2	NTDTGE
配列番号(Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号104	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMN WVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
配列番号105	DNA VH	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGG CTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTG GATAGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
配列番号106	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMN WVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号107	DNA HC	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGG CTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTG GATAGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT

【表７２】

		ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum11-Ser LC		
配列番号 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
配列番号 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
配列番号 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
配列番号 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
配列番号 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
配列番号 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
配列番号 56	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNW YLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTE FTLTISSLQPDDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IK
配列番号 57	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACTATCACTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAA TTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGA TTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
配列番号 58	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNW YLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTE FTLTISSLQPDDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE

【０７０６】

【表７３】

		IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC
配列番号59	DNA LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACTATCACTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAA TTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGA TTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum12-Ser HC		
配列番号1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
配列番号2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
配列番号3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
配列番号5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
配列番号3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号104	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMN WVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
配列番号105	DNA VH	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGG CTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTG GATAGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
配列番号106	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMN WVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH

【表７４】

		QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号107	DNA HC	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGG CTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTG GATAGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum12-Ser LC		
配列番号10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
配列番号11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
配列番号12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
配列番号13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
配列番号14 (Chothia)	LCDR2	YTS
配列番号15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
配列番号60	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IK

【０７０７】

【表７５】

配列番号 61	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTC TGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGA TTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
配列番号 62	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC
配列番号 63	DNA LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTC TGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGA TTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum13-Ser HC		
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号 108	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
配列番号 109	DNA VH	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCCGGAGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGG CTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA

【表７６】

		GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
配列番号 110	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号 111	DNA HC	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCCGGAGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGG CTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA

【０７０８】

【表７７】

BAP050-hum13-Ser LC		
配列番号10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
配列番号11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
配列番号12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
配列番号13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
配列番号14 (Chothia)	LCDR2	YTS
配列番号15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
配列番号36	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYGTD FTLTINNIESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGTKVE IK
配列番号37	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGATCC CACCTCGATTCAGTGGCAGCGGGTATGGAACAGAT TTTACCCTCACAATTAATAACATAGAATCTGAGGA TGCTGCATATTACTTCTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
配列番号38	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYGTD FTLTINNIESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC
配列番号39	DNA LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCT GATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGATCC CACCTCGATTCAGTGGCAGCGGGTATGGAACAGAT TTTACCCTCACAATTAATAACATAGAATCTGAGGA TGCTGCATATTACTTCTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum14-Ser HC		
配列番号1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
配列番号2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
配列番号3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY

【表７８】

配列番号５ (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
配列番号３ (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号８	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WIRQSPSRGLEWLGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
配列番号９	DNA VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTG GCTGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
配列番号１８	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WIRQSPSRGLEWLGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号１９	DNA HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTG GCTGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA

【０７０９】

【表７９】

		CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum14-Ser LC		
配列番号 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
配列番号 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
配列番号 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
配列番号 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
配列番号 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
配列番号 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
配列番号 40	VL	EIVLTQSPATLPVTLGQPASISCSSSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IK
配列番号 41	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGCC CGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGA TGCTGCAACATATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
配列番号 42	LC	EIVLTQSPATLPVTLGQPASISCSSSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC
配列番号 43	DNA LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGCC CGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGA TGCTGCAACATATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAA

【表８０】

		CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum15-Ser HC		
配列番号１ (Kabat)	HCDR1	NYGMN
配列番号２ (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
配列番号３ (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号４ (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
配列番号５ (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
配列番号３ (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号８	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WIRQSPSRGLEWLGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
配列番号９	DNA VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTG GCTGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
配列番号１８	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WIRQSPSRGLEWLGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号１９	DNA HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTG GCTGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG

【０７１０】

【表８１】

		CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum15-Ser LC		
配列番号 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
配列番号 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
配列番号 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
配列番号 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
配列番号 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
配列番号 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
配列番号 60	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IK
配列番号 61	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTC TGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGA TTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
配列番号 62	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC

【表８２】

配列番号 63	DNA LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTC TGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGA TTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum18-Ser HC		
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号 100	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
配列番号 101	DNA VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
配列番号 102	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

【０７１１】

【表８３】

配列番号103	DNA HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum18-Ser LC		
配列番号10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
配列番号11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
配列番号12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
配列番号13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
配列番号14 (Chothia)	LCDR2	YTS
配列番号15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
配列番号88	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IK
配列番号89	DNA VL	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT

【表８４】

		CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGA TTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
配列番号 90	LC	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC
配列番号 91	DNA LC	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGA TTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum19-Ser HC		
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号 100	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
配列番号 101	DNA VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC

【０７１２】

【表８５】

配列番号102	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号103	DNA HC	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG TTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum19-Ser LC		
配列番号10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
配列番号11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL

【表８６】

配列番号12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
配列番号13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
配列番号14 (Chothia)	LCDR2	YTS
配列番号15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
配列番号92	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IK
配列番号93	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTC TGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGA TGCTGCAACATATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
配列番号94	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC
配列番号95	DNA LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTC TGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGGTCC CCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGAT TTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGA TGCTGCAACATATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-hum20-Ser HC		
配列番号1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
配列番号2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
配列番号3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
配列番号5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
配列番号3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号104	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMN

【０７１３】

【表８７】

		WVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
配列番号105	DNA VH	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGG CTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTG GATAGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
配列番号106	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMN WVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号107	DNA HC	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGG CTTCTGGATTTACCCTCACAAACTATGGAATGAAC TGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTG GATAGGTTGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAA CATATGCTGATGACTTCAAGGGAAGATTTGTCTTC TCCTTGGACACCTCTGTCAGCACGGCATATCTGCA GATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGGACACTGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAAACCCTCCCTATTACTACGGT ACTAATAACGCGGAGGCTATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCGT GCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG

【表８８】

		CCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP050-hum20-Ser LC		
配列番号10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
配列番号11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
配列番号12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
配列番号13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
配列番号14 (Chothia)	LCDR2	YTS
配列番号15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
配列番号96	VL	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCSSSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGIPDRFSGSGSGTD FTLTISRLEPEDFAVYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IK
配列番号97	DNA VL	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCC CGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGATCC CAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAC TTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGA TTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
配列番号98	LC	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCSSSQDISNYLNW YQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGIPDRFSGSGSGTD FTLTISRLEPEDFAVYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC
配列番号99	DNA LC	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCC CGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCA GTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAACTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTACACATCAACCTTACACTTAGGGATCC CAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAC TTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGA TTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATTATAACC TTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAT CTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTC AGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC

【０７１４】

【表８９】

		AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAP050-Clone-F HC		
配列番号１ (Kabat)	HCDR1	NYGMN
配列番号２ (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
配列番号３ (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号４ (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
配列番号５ (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
配列番号３ (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号100	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
配列番号112	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAA GAAACCCGGCGCTACCGTGAAGATCTCCTGCAAGG TGTCCGGCTTCACCCTGACCAACTACGGCATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAGGGCCTGGAATG GATGGGCTGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTA CCTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGATTCGTGTTC TCCCTGGACACCTCCGTGTCCACCGCCTACCTGCA GATCTCCAGCCTGAAGGCCGAGGATACCGCCGTGT ACTACTGCGCCCGGAACCCCCCTTACTACTACGGC ACCAACAACGCCGAGGCCATGGACTATTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCT
配列番号113	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
配列番号114	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAA GAAACCCGGCGCTACCGTGAAGATCTCCTGCAAGG TGTCCGGCTTCACCCTGACCAACTACGGCATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAGGGCCTGGAATG GATGGGCTGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTA CCTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGATTCGTGTTC TCCCTGGACACCTCCGTGTCCACCGCCTACCTGCA GATCTCCAGCCTGAAGGCCGAGGATACCGCCGTGT ACTACTGCGCCCGGAACCCCCCTTACTACTACGGC ACCAACAACGCCGAGGCCATGGACTATTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCTGCTTCTACCA AGGGGCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCTGCTCC AGAAGCACCAGCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCG TGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCT GTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCA

【表９０】

		GCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTG GACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG GGTGGAGAGCAAGTACGGCCCACCCTGCCCCCCCT GCCCAGCCCCCGAGTTCCTGGGCGGACCCAGCGTG TTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGAT GATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGG TGGACGTGTCCCAGGAGGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGC CAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTTTAACAGCA CCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGTAA GGTCTCCAACAAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAAA AGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAG CCCCAGGTCTACACCCTGCCACCCAGCCAAGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGG TGAAGGGCTTCTACCCAAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAA GACCACCCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCT TCTTCCTGTACAGCAGGCTGACCGTGGACAAGTCC AGATGGCAGGAGGGCAACGTCTTTAGCTGCTCCGT GATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGA AGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGGC
BAP050-Clone-F LC		
配列番号 10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
配列番号 11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
配列番号 12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
配列番号 13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
配列番号 14 (Chothia)	LCDR2	YTS
配列番号 15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
配列番号 32	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IK
配列番号 115	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTC TGCTTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTT CCTCCAGCCAGGACATCTCCAACTACCTGAACTGG TATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCT GATCTACTACACCTCCACCCTGCACCTGGGCGTGC CCTCCAGATTTTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGAC TTTACCTTCACCATCAGCTCCCTGGAAGCCGAGGA CGCCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACTACAACC TGCCCTGGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAA ATCAAG
配列番号 34	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC
配列番号 117	DNA LC	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTC TGCTTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTT CCTCCAGCCAGGACATCTCCAACTACCTGAACTGG TATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCT

【０７１５】

【表９１】

		GATCTACTACACCTCCACCCTGCACCTGGGCGTGC CCTCCAGATTTTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGAC TTTACCTTCACCATCAGCTCCCTGGAAGCCGAGGA CGCCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACTACAACC TGCCCTGGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAA ATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCAT CTTCCCCCCAAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCA CCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACTTCTAC CCCAGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAA CGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCA CCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTG AGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGA GAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACC AGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC AGGGGCGAGTGC
BAP050-Clone-G HC		
配列番号１ (Kabat)	HCDR1	NYGMN
配列番号２ (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
配列番号３ (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号４ (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
配列番号５ (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
配列番号３ (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号100	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
配列番号112	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAA GAAACCCGGCGCTACCGTGAAGATCTCCTGCAAGG TGTCCGGCTTCACCCTGACCAACTACGGCATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAGGGCCTGGAATG GATGGGCTGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTA CCTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGATTCGTGTTC TCCCTGGACACCTCCGTGTCCACCGCCTACCTGCA GATCTCCAGCCTGAAGGCCGAGGATACCGCCGTGT ACTACTGCGCCCGGAACCCCCCTTACTACTACGGC ACCAACAACGCCGAGGCCATGGACTATTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCT
配列番号113	HC	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
配列番号114	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAA GAAACCCGGCGCTACCGTGAAGATCTCCTGCAAGG TGTCCGGCTTCACCCTGACCAACTACGGCATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAGGGCCTGGAATG

【表９２】

		GATGGGCTGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTA CCTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGATTCGTGTTC TCCCTGGACACCTCCGTGTCCACCGCCTACCTGCA GATCTCCAGCCTGAAGGCCGAGGATACCGCCGTGT ACTACTGCGCCCGGAACCCCCCTTACTACTACGGC ACCAACAACGCCGAGGCCATGGACTATTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCTGCTTCTACCA AGGGGCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCTGCTCC AGAAGCACCAGCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCG TGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCT GTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCA GCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTG GACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG GGTGGAGAGCAAGTACGGCCCACCCTGCCCCCCCT GCCCAGCCCCCGAGTTCCTGGGCGGACCCAGCGTG TTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGAT GATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGG TGGACGTGTCCCAGGAGGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGC CAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTTTAACAGCA CCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGTAA GGTCTCCAACAAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAAA AGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAG CCCCAGGTCTACACCCTGCCACCCAGCCAAGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGG TGAAGGGCTTCTACCCAAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAA GACCACCCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCT TCTTCCTGTACAGCAGGCTGACCGTGGACAAGTCC AGATGGCAGGAGGGCAACGTCTTTAGCTGCTCCGT GATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGA AGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGGC
BAP050-Clone-G LC		
配列番号10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
配列番号11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
配列番号12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
配列番号13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
配列番号14 (Chothia)	LCDR2	YTS
配列番号15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
配列番号36	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYGTD FTLTINNIESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGTKVE IK
配列番号118	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTC TGCTTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTT CCTCCAGCCAGGACATCTCCAACTACCTGAACTGG TATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCT GATCTACTACACCTCCACCCTGCACCTGGGCATCC CCCCTAGATTCTCCGGCTCTGGCTACGGCACCGAC TTCACCCTGACCATCAACAACATCGAGTCCGAGGA CGCCGCCTACTACTTCTGCCAGCAGTACTACAACC

【０７１６】

【表９３】

		TGCCCTGGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAA ATCAAG
配列番号 38	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYGTD FTLTINNIESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC
配列番号 120	DNA LC	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTC TGCTTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTT CCTCCAGCCAGGACATCTCCAACTACCTGAACTGG TATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCT GATCTACTACACCTCCACCCTGCACCTGGGCATCC CCCCTAGATTCTCCGGCTCTGGCTACGGCACCGAC TTCACCCTGACCATCAACAACATCGAGTCCGAGGA CGCCGCCTACTACTTCTGCCAGCAGTACTACAACC TGCCCTGGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAA ATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCAT CTTCCCCCCAAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCA CCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACTTCTAC CCCAGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAA CGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCA CCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTG AGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGA GAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACC AGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC AGGGGCGAGTGCTGATGAATTC
BAP050-Clone-H HC		
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号 104	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMN WVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
配列番号 121	DNA VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAA GAAACCTGGCGCCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAAGG CCTCTGGCTTCACCCTGACCAACTACGGCATGAAC TGGGTGCGACAGGCCAGGGGCCAGCGGCTGGAATG GATCGGCTGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTA CCTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGATTCGTGTTC TCCCTGGACACCTCCGTGTCCACCGCCTACCTGCA GATCTCCAGCCTGAAGGCCGAGGATACCGCCGTGT ACTACTGCGCCCGGAACCCCCCTTACTACTACGGC ACCAACAACGCCGAGGCCATGGACTATTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCT
配列番号 122	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMN WVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS

【表９４】

		RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
配列番号123	DNA HC	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAA GAAACCTGGCGCCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAAGG CCTCTGGCTTCACCCTGACCAACTACGGCATGAAC TGGGTGCGACAGGCCAGGGGCCAGCGGCTGGAATG GATCGGCTGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTA CCTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGATTCGTGTTC TCCCTGGACACCTCCGTGTCCACCGCCTACCTGCA GATCTCCAGCCTGAAGGCCGAGGATACCGCCGTGT ACTACTGCGCCCGGAACCCCCCTTACTACTACGGC ACCAACAACGCCGAGGCCATGGACTATTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCTGCTTCTACCA AGGGGCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCTGCTCC AGAAGCACCAGCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCG TGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCT GTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCA GCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTG GACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG GGTGGAGAGCAAGTACGGCCCACCCTGCCCCCCCT GCCCAGCCCCCGAGTTCCTGGGCGGACCCAGCGTG TTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGAT GATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGG TGGACGTGTCCCAGGAGGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGC CAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTTTAACAGCA CCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGTAA GGTCTCCAACAAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAAA AGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAG CCCCAGGTCTACACCCTGCCACCCAGCCAAGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGG TGAAGGGCTTCTACCCAAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAA GACCACCCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCT TCTTCCTGTACAGCAGGCTGACCGTGGACAAGTCC AGATGGCAGGAGGGCAACGTCTTTAGCTGCTCCGT GATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGA AGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGGC
BAP050-Clone-H LC		
配列番号10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
配列番号11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
配列番号12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
配列番号13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
配列番号14 (Chothia)	LCDR2	YTS

【０７１７】

【表９５】

配列番号15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
配列番号36	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYGTD FTLTINNIESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGTKVE IK
配列番号118	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTC TGCTTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTT CCTCCAGCCAGGACATCTCCAACTACCTGAACTGG TATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCT GATCTACTACACCTCCACCCTGCACCTGGGCATCC CCCCTAGATTCTCCGGCTCTGGCTACGGCACCGAC TTCACCCTGACCATCAACAACATCGAGTCCGAGGA CGCCGCCTACTACTTCTGCCAGCAGTACTACAACC TGCCCTGGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAA ATCAAG
配列番号38	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYGTD FTLTINNIESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC
配列番号120	DNA LC	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTC TGCTTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTT CCTCCAGCCAGGACATCTCCAACTACCTGAACTGG TATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCT GATCTACTACACCTCCACCCTGCACCTGGGCATCC CCCCTAGATTCTCCGGCTCTGGCTACGGCACCGAC TTCACCCTGACCATCAACAACATCGAGTCCGAGGA CGCCGCCTACTACTTCTGCCAGCAGTACTACAACC TGCCCTGGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAA ATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCAT CTTCCCCCCAAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCA CCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACTTCTAC CCCAGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAA CGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCA CCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTG AGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGA GAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACC AGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC AGGGGCGAGTGC
BAP050-Clone-I HC		
配列番号1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
配列番号2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
配列番号3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
配列番号5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
配列番号3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号104	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMN WVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
配列番号124	DNA VH	CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCGGGAGCCGAAGTGAA GAAGCCTGGAGCCTCGGTGAAGGTGTCGTGCAAGG

【表９６】

		CATCCGGATTCACCCTCACCAATTACGGGATGAAC TGGGTCAGACAGGCCCGGGGTCAACGGCTGGAGTG GATCGGATGGATTAACACCGACACCGGGGAGCCTA CCTACGCGGACGATTTCAAGGGACGGTTCGTGTTC TCCCTCGACACCTCCGTGTCCACCGCCTACCTCCA AATCTCCTCACTGAAAGCGGAGGACACCGCCGTGT ACTATTGCGCGAGGAACCCGCCCTACTACTACGGA ACCAACAACGCCGAAGCCATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACTGTGACTGTGTCCAGC
配列番号125	DNA VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAA GAAACCTGGCGCCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAAGG CCTCTGGCTTCACCCTGACCAACTACGGCATGAAC TGGGTGCGACAGGCCAGGGGCCAGCGGCTGGAATG GATCGGCTGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTA CCTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGATTCGTGTTC TCCCTGGACACCTCCGTGTCCACCGCCTACCTGCA GATCTCCAGCCTGAAGGCCGAGGATACCGCCGTGT ACTACTGCGCCCGGAACCCCCCTTACTACTACGGC ACCAACAACGCCGAGGCCATGGACTATTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCT
配列番号122	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMN WVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
配列番号126	DNA HC	CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCGGGAGCCGAAGTGAA GAAGCCTGGAGCCTCGGTGAAGGTGTCGTGCAAGG CATCCGGATTCACCCTCACCAATTACGGGATGAAC TGGGTCAGACAGGCCCGGGGTCAACGGCTGGAGTG GATCGGATGGATTAACACCGACACCGGGGAGCCTA CCTACGCGGACGATTTCAAGGGACGGTTCGTGTTC TCCCTCGACACCTCCGTGTCCACCGCCTACCTCCA AATCTCCTCACTGAAAGCGGAGGACACCGCCGTGT ACTATTGCGCGAGGAACCCGCCCTACTACTACGGA ACCAACAACGCCGAAGCCATGGACTACTGGGGCCA GGGCACCACTGTGACTGTGTCCAGCGCGTCCACTA AGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGC CGGAGCACTAGCGAATCCACCGCTGCCCTCGGCTG CCTGGTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGTGACCG TGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTG CACACCTTCCCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCT GTACTCGCTGTCGTCGGTGGTCACGGTGCCTTCAT CTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACTTGCAACGTG GACCACAAGCCTTCCAACACTAAGGTGGACAAGCG CGTCGAATCGAAGTACGGCCCACCGTGCCCGCCTT GTCCCGCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTC TTTCTGTTCCCACCGAAGCCCAAGGACACTTTGAT GATTTCCCGCACCCCTGAAGTGACATGCGTGGTCG TGGACGTGTCACAGGAAGATCCGGAGGTGCAGTTC

【０７１８】

【表９７】

		AATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCACAACGC CAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAACTCCA CTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCTGCAT CAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAA AGTGTCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAAA AGACCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAA CCCCAAGTGTATACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGA AATGACTAAGAACCAAGTCTCATTGACTTGCCTTG TGAAGGGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAA TGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAAAACAACTACAA GACCACCCCTCCGGTGCTGGACTCAGACGGATCCT TCTTCCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGATAAGAGC AGATGGCAGGAGGGAAATGTGTTCAGCTGTTCTGT GATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTACACTCAGA AGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA
配列番号127	DNA HC	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAA GAAACCTGGCGCCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAAGG CCTCTGGCTTCACCCTGACCAACTACGGCATGAAC TGGGTGCGACAGGCCAGGGGCCAGCGGCTGGAATG GATCGGCTGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTA CCTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGATTCGTGTTC TCCCTGGACACCTCCGTGTCCACCGCCTACCTGCA GATCTCCAGCCTGAAGGCCGAGGATACCGCCGTGT ACTACTGCGCCCGGAACCCCCCTTACTACTACGGC ACCAACAACGCCGAGGCCATGGACTATTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCTGCTTCTACCA AGGGGCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCTGCTCC AGAAGCACCAGCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCG TGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCT GTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCA GCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTG GACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG GGTGGAGAGCAAGTACGGCCCACCCTGCCCCCCCT GCCCAGCCCCCGAGTTCCTGGGCGGACCCAGCGTG TTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGAT GATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGG TGGACGTGTCCCAGGAGGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGC CAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTTTAACAGCA CCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGTAA GGTCTCCAACAAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAAA AGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAG CCCCAGGTCTACACCCTGCCACCCAGCCAAGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGG TGAAGGGCTTCTACCCAAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAA GACCACCCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCT TCTTCCTGTACAGCAGGCTGACCGTGGACAAGTCC AGATGGCAGGAGGGCAACGTCTTTAGCTGCTCCGT GATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGA AGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGGC
BAP050-Clone-I LC		
配列番号10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN

【表９８】

配列番号11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
配列番号12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
配列番号13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
配列番号14 (Chothia)	LCDR2	YTS
配列番号15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
配列番号56	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNW YLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTE FTLTISSLQPDDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IK
配列番号128	DNA VL	GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAG CGCTAGTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTA GCTCTAGTCAGGATATCTCTAACTACCTGAACTGG TATCTGCAGAAGCCCGGTCAATCACCTCAGCTGCT GATCTACTACACTAGCACCCTGCACCTGGGCGTGC CCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGAG TTCACCCTGACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGACGA CTTCGCTACCTACTACTGTCAGCAGTACTATAACC TGCCCTGGACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAG ATTAAG
配列番号129	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTC TGCTTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTT CCTCCAGCCAGGACATCTCCAACTACCTGAACTGG TATCTGCAGAAGCCCGGCCAGTCCCCTCAGCTGCT GATCTACTACACCTCCACCCTGCACCTGGGCGTGC CCTCCAGATTTTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGAG TTTACCCTGACCATCAGCTCCCTGCAGCCCGACGA CTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACTACAACC TGCCCTGGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAA ATCAAG
配列番号58	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNW YLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTE FTLTISSLQPDDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC
配列番号130	DNA LC	GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAG CGCTAGTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTA GCTCTAGTCAGGATATCTCTAACTACCTGAACTGG TATCTGCAGAAGCCCGGTCAATCACCTCAGCTGCT GATCTACTACACTAGCACCCTGCACCTGGGCGTGC CCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGAG TTCACCCTGACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGACGA CTTCGCTACCTACTACTGTCAGCAGTACTATAACC TGCCCTGGACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAG ATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCAT CTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCA CCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTAC CCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAA CGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCA CCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTG AGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGA GAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACC AGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC AGGGGCGAGTGC

【０７１９】

【表９９】

配列番号131	DNA LC	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTC TGCTTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTT CCTCCAGCCAGGACATCTCCAACTACCTGAACTGG TATCTGCAGAAGCCCGGCCAGTCCCCTCAGCTGCT GATCTACTACACCTCCACCCTGCACCTGGGCGTGC CCTCCAGATTTTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGAG TTTACCCTGACCATCAGCTCCCTGCAGCCCGACGA CTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACTACAACC TGCCCTGGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAA ATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCAT CTTCCCCCCAAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCA CCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACTTCTAC CCCAGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAA CGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCA CCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTG AGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGA GAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACC AGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC AGGGGCGAGTGC
BAP050-Clone-J HC		
配列番号1 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
配列番号2 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
配列番号3 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号4 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
配列番号5 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
配列番号3 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号108	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
配列番号132	DNA VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAA GAAACCCGGCGCTAGTGTGAAAGTCAGCTGTAAAG CTAGTGGCTTCACCCTGACTAACTACGGGATGAAC TGGGTCCGCCAGGCCCCAGGTCAAGGCCTCGAGTG GATGGGCTGGATTAACACCGACACCGGCGAGCCTA CCTACGCCGACGACTTTAAGGGCAGATTCGTGTTT AGCCTGGACACTAGTGTGTCTACCGCCTACCTGCA GATCTCTAGCCTGAAGGCCGAGGACACCGCCGTCT ACTACTGCGCTAGAAACCCCCCCTACTACTACGGC ACTAACAACGCCGAGGCTATGGACTACTGGGGTCA AGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGC
配列番号133	DNA VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAA GAAACCTGGCGCCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAAGG CCTCTGGCTTCACCCTGACCAACTACGGCATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAGGGCCTGGAATG GATGGGCTGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTA CCTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGATTCGTGTTC TCCCTGGACACCTCCGTGTCCACCGCCTACCTGCA GATCTCCAGCCTGAAGGCCGAGGATACCGCCGTGT ACTACTGCGCCCGGAACCCCCCTTACTACTACGGC ACCAACAACGCCGAGGCCATGGACTATTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCT
配列番号134	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMN WVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVF

【表１００】

		SLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYG TNNAEAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
配列番号135	DNA HC	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAA GAAACCCGGCGCTAGTGTGAAAGTCAGCTGTAAAG CTAGTGGCTTCACCCTGACTAACTACGGGATGAAC TGGGTCCGCCAGGCCCCAGGTCAAGGCCTCGAGTG GATGGGCTGGATTAACACCGACACCGGCGAGCCTA CCTACGCCGACGACTTTAAGGGCAGATTCGTGTTT AGCCTGGACACTAGTGTGTCTACCGCCTACCTGCA GATCTCTAGCCTGAAGGCCGAGGACACCGCCGTCT ACTACTGCGCTAGAAACCCCCCCTACTACTACGGC ACTAACAACGCCGAGGCTATGGACTACTGGGGTCA AGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGCGCTAGCACTA AGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGC CGGAGCACTAGCGAATCCACCGCTGCCCTCGGCTG CCTGGTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGTGACCG TGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTG CACACCTTCCCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCT GTACTCGCTGTCGTCGGTGGTCACGGTGCCTTCAT CTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACTTGCAACGTG GACCACAAGCCTTCCAACACTAAGGTGGACAAGCG CGTCGAATCGAAGTACGGCCCACCGTGCCCGCCTT GTCCCGCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTC TTTCTGTTCCCACCGAAGCCCAAGGACACTTTGAT GATTTCCCGCACCCCTGAAGTGACATGCGTGGTCG TGGACGTGTCACAGGAAGATCCGGAGGTGCAGTTC AATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCACAACGC CAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAACTCCA CTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCTGCAT CAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAA AGTGTCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAAA AGACCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAA CCCCAAGTGTATACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGA AATGACTAAGAACCAAGTCTCATTGACTTGCCTTG TGAAGGGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAA TGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAAAACAACTACAA GACCACCCCTCCGGTGCTGGACTCAGACGGATCCT TCTTCCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGATAAGAGC AGATGGCAGGAGGGAAATGTGTTCAGCTGTTCTGT GATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTACACTCAGA AGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA
配列番号136	DNA HC	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAA GAAACCTGGCGCCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAAGG CCTCTGGCTTCACCCTGACCAACTACGGCATGAAC TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAGGGCCTGGAATG GATGGGCTGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTA CCTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGATTCGTGTTC TCCCTGGACACCTCCGTGTCCACCGCCTACCTGCA

【０７２０】

【表１０１】

		GATCTCCAGCCTGAAGGCCGAGGATACCGCCGTGT ACTACTGCGCCCGGAACCCCCCTTACTACTACGGC ACCAACAACGCCGAGGCCATGGACTATTGGGGCCA GGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCTGCTTCTACCA AGGGGCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCTGCTCC AGAAGCACCAGCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCG TGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCT GTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCA GCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTG GACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG GGTGGAGAGCAAGTACGGCCCACCCTGCCCCCCCT GCCCAGCCCCCGAGTTCCTGGGCGGACCCAGCGTG TTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGAT GATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGG TGGACGTGTCCCAGGAGGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGC CAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTTTAACAGCA CCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGTAA GGTCTCCAACAAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAAA AGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAG CCCCAGGTCTACACCCTGCCACCCAGCCAAGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGG TGAAGGGCTTCTACCCAAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAA GACCACCCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCT TCTTCCTGTACAGCAGGCTGACCGTGGACAAGTCC AGATGGCAGGAGGGCAACGTCTTTAGCTGCTCCGT GATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGA AGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGGC
BAP050-Clone-J LC		
配列番号10 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
配列番号11 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
配列番号12 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
配列番号13 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
配列番号14 (Chothia)	LCDR2	YTS
配列番号15 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
配列番号36	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYGTD FTLTINNIESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGTKVE IK
配列番号137	DNA VL	GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAG CGCTAGTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTA GCTCTAGTCAGGATATCTCTAACTACCTGAACTGG TATCAGCAGAAGCCCGGTAAAGCCCCTAAGCTGCT GATCTACTACACTAGCACCCTGCACCTGGGAATCC CCCCTAGGTTTAGCGGTAGCGGCTACGGCACCGAC TTCACCCTGACTATTAACAATATCGAGTCAGAGGA CGCCGCCTACTACTTCTGTCAGCAGTACTATAACC TGCCCTGGACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAG ATTAAG
配列番号118	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTC

【表１０２】

		TGCTTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTT CCTCCAGCCAGGACATCTCCAACTACCTGAACTGG TATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCT GATCTACTACACCTCCACCCTGCACCTGGGCATCC CCCCTAGATTCTCCGGCTCTGGCTACGGCACCGAC TTCACCCTGACCATCAACAACATCGAGTCCGAGGA CGCCGCCTACTACTTCTGCCAGCAGTACTACAACC TGCCCTGGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAA ATCAAG
配列番号 38	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNW YQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYGTD FTLTINNIESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC
配列番号 138	DNA LC	GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAG CGCTAGTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTA GCTCTAGTCAGGATATCTCTAACTACCTGAACTGG TATCAGCAGAAGCCCGGTAAAGCCCCTAAGCTGCT GATCTACTACACTAGCACCCTGCACCTGGGAATCC CCCCTAGGTTTAGCGGTAGCGGCTACGGCACCGAC TTCACCCTGACTATTAACAATATCGAGTCAGAGGA CGCCGCCTACTACTTCTGTCAGCAGTACTATAACC TGCCCTGGACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAG ATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCAT CTTCCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCA CCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTAC CCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAA CGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCA CCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTG AGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGA GAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACC AGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC AGGGGCGAGTGC
配列番号 139	DNA LC	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTC TGCTTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTT CCTCCAGCCAGGACATCTCCAACTACCTGAACTGG TATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCT GATCTACTACACCTCCACCCTGCACCTGGGCATCC CCCCTAGATTCTCCGGCTCTGGCTACGGCACCGAC TTCACCCTGACCATCAACAACATCGAGTCCGAGGA CGCCGCCTACTACTTCTGCCAGCAGTACTACAACC TGCCCTGGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAA ATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCAT CTTCCCCCCCAAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCA CCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACTTCTAC CCCAGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAA CGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCA CCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTG AGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGA GAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACC AGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC AGGGGCGAGTGC
BAP050 HC		

【０７２１】

【表１０３】

配列番号140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
配列番号141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
配列番号142 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCTTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
配列番号143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
配列番号144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
配列番号142 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCTTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050 LC		
配列番号145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
配列番号146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
配列番号147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
配列番号148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
配列番号149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
配列番号150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-chi HC		
配列番号140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
配列番号141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
配列番号142 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCTTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
配列番号143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
配列番号144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
配列番号142 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCTTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-chi LC		
配列番号145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
配列番号146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
配列番号147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
配列番号148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
配列番号149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
配列番号150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum01 HC		
配列番号140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
配列番号141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
配列番号151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
配列番号143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
配列番号144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
配列番号151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum01 LC		
配列番号145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
配列番号146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA

【表１０４】

配列番号147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
配列番号148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
配列番号149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
配列番号150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum02 HC		
配列番号140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
配列番号141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
配列番号151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
配列番号143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
配列番号144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
配列番号151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum02 LC		
配列番号145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
配列番号146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
配列番号147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
配列番号148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
配列番号149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
配列番号150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum03 HC		
配列番号140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
配列番号141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
配列番号151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
配列番号143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
配列番号144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
配列番号151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum03 LC		
配列番号145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
配列番号146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
配列番号147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
配列番号148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
配列番号149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
配列番号150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum04 HC		
配列番号140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
配列番号141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
配列番号151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
配列番号143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT

【０７２２】

【表１０５】

配列番号144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
配列番号151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum04 LC		
配列番号145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
配列番号146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
配列番号147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
配列番号148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
配列番号149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
配列番号150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum05 HC		
配列番号140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
配列番号141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
配列番号151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
配列番号143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
配列番号144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
配列番号151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum05 LC		
配列番号145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
配列番号146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
配列番号147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
配列番号148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
配列番号149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
配列番号150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum06 HC		
配列番号140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
配列番号141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
配列番号151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
配列番号143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
配列番号144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
配列番号151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum06 LC		
配列番号145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
配列番号146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
配列番号147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
配列番号148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
配列番号149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
配列番号150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum07 HC		

【表１０６】

配列番号140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
配列番号141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
配列番号151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
配列番号143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
配列番号144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
配列番号151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum07 LC		
配列番号145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
配列番号146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
配列番号147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
配列番号148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
配列番号149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
配列番号150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum08 HC		
配列番号140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
配列番号141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
配列番号151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
配列番号143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
配列番号144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
配列番号151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum08 LC		
配列番号145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
配列番号146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
配列番号147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
配列番号148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
配列番号149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
配列番号150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum09 HC		
配列番号140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
配列番号141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
配列番号151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
配列番号143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
配列番号144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
配列番号151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum09 LC		
配列番号145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
配列番号146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA

【０７２３】

【表１０７】

配列番号147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
配列番号148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
配列番号149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
配列番号150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum10 HC		
配列番号140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
配列番号141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
配列番号151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
配列番号143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
配列番号144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
配列番号151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum10 LC		
配列番号145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
配列番号146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
配列番号147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
配列番号148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
配列番号149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
配列番号150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum11 HC		
配列番号140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
配列番号141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
配列番号151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
配列番号143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
配列番号144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
配列番号151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum11 LC		
配列番号145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
配列番号146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
配列番号147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
配列番号148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
配列番号149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
配列番号150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum12 HC		
配列番号140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
配列番号141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
配列番号151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
配列番号143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT

【表１０８】

配列番号144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
配列番号151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum12 LC		
配列番号145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
配列番号146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
配列番号147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
配列番号148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
配列番号149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
配列番号150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum13 HC		
配列番号140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
配列番号141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
配列番号151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
配列番号143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
配列番号144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
配列番号151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum13 LC		
配列番号145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
配列番号146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
配列番号147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
配列番号148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
配列番号149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
配列番号150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum14 HC		
配列番号140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
配列番号141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
配列番号151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
配列番号143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
配列番号144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
配列番号151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum14 LC		
配列番号145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
配列番号146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
配列番号147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
配列番号148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
配列番号149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
配列番号150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum15 HC		

【０７２４】

【表１０９】

配列番号140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
配列番号141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
配列番号151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
配列番号143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
配列番号144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
配列番号151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum15 LC		
配列番号145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
配列番号146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
配列番号147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
配列番号148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
配列番号149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
配列番号150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum16 HC		
配列番号140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
配列番号141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
配列番号151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
配列番号143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
配列番号144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
配列番号151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum16 LC		
配列番号145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
配列番号146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
配列番号147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
配列番号148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
配列番号149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
配列番号150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum17 HC		
配列番号152 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGCATGAAT
配列番号153 (Kabat)	HCDR2	TGGATCAACACCGACACTGGGGAGCCAACGTATGC CGATGACTTCAAGGGA
配列番号142 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCTTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
配列番号154 (Chothia)	HCDR1	GGATTCACCCTGACTAACTAT
配列番号155 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGGGAG
配列番号142 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCTTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum17 LC		
配列番号156 (Kabat)	LCDR1	TCCTCTAGTCAGGACATTAGCAACTATTTAAAT
配列番号157 (Kabat)	LCDR2	TATACATCCACTTTGCACCTG

【表１１０】

配列番号158 (Kabat)	LCDR3	CAACAGTATTATAATCTCCCTTGGACG
配列番号159 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATTAGCAACTAT
配列番号160 (Chothia)	LCDR2	TATACATCC
配列番号161 (Chothia)	LCDR3	TATTATAATCTCCCTTGG
BAP050-hum18 HC		
配列番号140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
配列番号141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
配列番号151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
配列番号143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
配列番号144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
配列番号151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum18 LC		
配列番号145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
配列番号146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
配列番号147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
配列番号148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
配列番号149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
配列番号150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum19 HC		
配列番号140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
配列番号141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
配列番号151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
配列番号143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
配列番号144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
配列番号151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum19 LC		
配列番号145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
配列番号146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
配列番号147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
配列番号148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
配列番号149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
配列番号150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum20 HC		
配列番号140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
配列番号141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
配列番号151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
配列番号143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT

【０７２５】

【表１１１】

配列番号144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
配列番号151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum20 LC		
配列番号145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
配列番号146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
配列番号147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
配列番号148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
配列番号149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
配列番号150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum01-Ser HC		
配列番号140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
配列番号141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
配列番号151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
配列番号143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
配列番号144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
配列番号151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum01-Ser LC		
配列番号145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
配列番号146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
配列番号147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
配列番号148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
配列番号149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
配列番号150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum02-Ser HC		
配列番号140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
配列番号141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
配列番号151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
配列番号143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
配列番号144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
配列番号151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum02-Ser LC		
配列番号145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
配列番号146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
配列番号147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
配列番号148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
配列番号149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
配列番号150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum03-Ser HC		

【表１１２】

配列番号140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
配列番号141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
配列番号151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
配列番号143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
配列番号144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
配列番号151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum03-Ser LC		
配列番号145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
配列番号146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
配列番号147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
配列番号148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
配列番号149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
配列番号150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum04-Ser HC		
配列番号140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
配列番号141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
配列番号151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
配列番号143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
配列番号144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
配列番号151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum04-Ser LC		
配列番号145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
配列番号146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
配列番号147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
配列番号148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
配列番号149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
配列番号150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum05-Ser HC		
配列番号140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
配列番号141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
配列番号151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
配列番号143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
配列番号144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
配列番号151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum05-Ser LC		
配列番号145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
配列番号146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA

【０７２６】

【表１１３】

配列番号147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
配列番号148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
配列番号149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
配列番号150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum06-Ser HC		
配列番号140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
配列番号141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
配列番号151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
配列番号143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
配列番号144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
配列番号151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum06-Ser LC		
配列番号145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
配列番号146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
配列番号147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
配列番号148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
配列番号149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
配列番号150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum07-Ser HC		
配列番号140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
配列番号141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
配列番号151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
配列番号143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
配列番号144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
配列番号151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum07-Ser LC		
配列番号145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
配列番号146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
配列番号147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
配列番号148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
配列番号149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
配列番号150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum08-Ser HC		
配列番号140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
配列番号141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
配列番号151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
配列番号143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT

【表１１４】

配列番号144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
配列番号151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum08-Ser LC		
配列番号145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
配列番号146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
配列番号147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
配列番号148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
配列番号149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
配列番号150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum09-Ser HC		
配列番号140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
配列番号141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
配列番号151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
配列番号143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
配列番号144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
配列番号151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum09-Ser LC		
配列番号145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
配列番号146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
配列番号147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
配列番号148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
配列番号149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
配列番号150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum10-Ser HC		
配列番号140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
配列番号141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
配列番号151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
配列番号143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
配列番号144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
配列番号151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum10-Ser LC		
配列番号145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
配列番号146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
配列番号147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
配列番号148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
配列番号149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
配列番号150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum11-Ser HC		

【０７２７】

【表１１５】

配列番号140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
配列番号141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
配列番号151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
配列番号143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
配列番号144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
配列番号151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum11-Ser LC		
配列番号145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
配列番号146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
配列番号147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
配列番号148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
配列番号149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
配列番号150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum12-Ser HC		
配列番号140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
配列番号141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
配列番号151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
配列番号143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
配列番号144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
配列番号151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum12-Ser LC		
配列番号145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
配列番号146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
配列番号147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
配列番号148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
配列番号149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
配列番号150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum13-Ser HC		
配列番号140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
配列番号141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
配列番号151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
配列番号143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
配列番号144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
配列番号151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum13-Ser LC		
配列番号145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
配列番号146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA

【表１１６】

配列番号147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
配列番号148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
配列番号149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
配列番号150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum14-Ser HC		
配列番号140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
配列番号141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
配列番号151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
配列番号143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
配列番号144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
配列番号151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum14-Ser LC		
配列番号145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
配列番号146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
配列番号147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
配列番号148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
配列番号149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
配列番号150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum15-Ser HC		
配列番号140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
配列番号141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
配列番号151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
配列番号143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
配列番号144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
配列番号151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum15-Ser LC		
配列番号145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
配列番号146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
配列番号147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
配列番号148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
配列番号149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
配列番号150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum18-Ser HC		
配列番号140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
配列番号141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
配列番号151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
配列番号143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT

【０７２８】

【表１１７】

配列番号144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
配列番号151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum18-Ser LC		
配列番号145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
配列番号146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
配列番号147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
配列番号148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
配列番号149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
配列番号150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum19-Ser HC		
配列番号140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
配列番号141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
配列番号151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
配列番号143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
配列番号144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
配列番号151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum19-Ser LC		
配列番号145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
配列番号146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
配列番号147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
配列番号148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
配列番号149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
配列番号150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-hum20-Ser HC		
配列番号140 (Kabat)	HCDR1	AACTATGGAATGAAC
配列番号141 (Kabat)	HCDR2	TGGATAAACACCGACACTGGAGAGCCAACATATGC TGATGACTTCAAGGGA
配列番号151 (Kabat)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
配列番号143 (Chothia)	HCDR1	GGATTTACCCTCACAAACTAT
配列番号144 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACTGGAGAG
配列番号151 (Chothia)	HCDR3	AACCCTCCCTATTACTACGGTACTAATAACGCGGA GGCTATGGACTAC
BAP050-hum20-Ser LC		
配列番号145 (Kabat)	LCDR1	AGTTCAAGTCAGGACATCAGCAATTATTTAAAC
配列番号146 (Kabat)	LCDR2	TACACATCAACCTTACACTTA
配列番号147 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATTATAACCTTCCGTGGACG
配列番号148 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGACATCAGCAATTAT
配列番号149 (Chothia)	LCDR2	TACACATCA
配列番号150 (Chothia)	LCDR3	TATTATAACCTTCCGTGG
BAP050-Clone-F HC		

【表１１８】

配列番号162 (Kabat)	HCDR1	AACTACGGCATGAAC
配列番号163 (Kabat)	HCDR2	TGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTACGC CGACGACTTCAAGGGC
配列番号164 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGA GGCCATGGACTAT
配列番号165 (Chothia)	HCDR1	GGCTTCACCCTGACCAACTAC
配列番号166 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACCGGCGAG
配列番号164 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGA GGCCATGGACTAT
BAP050-Clone-F LC		
配列番号167 (Kabat)	LCDR1	TCCTCCAGCCAGGACATCTCCAACTACCTGAAC
配列番号168 (Kabat)	LCDR2	TACACCTCCACCCTGCACCTG
配列番号169 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGACC
配列番号170 (Chothia)	LCDR1	AGCCAGGACATCTCCAACTAC
配列番号171 (Chothia)	LCDR2	TACACCTCC
配列番号172 (Chothia)	LCDR3	TACTACAACCTGCCCTGG
BAP050-Clone-G HC		
配列番号162 (Kabat)	HCDR1	AACTACGGCATGAAC
配列番号163 (Kabat)	HCDR2	TGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTACGC CGACGACTTCAAGGGC
配列番号164 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGA GGCCATGGACTAT
配列番号165 (Chothia)	HCDR1	GGCTTCACCCTGACCAACTAC
配列番号166 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACCGGCGAG
配列番号164 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGA GGCCATGGACTAT
BAP050-Clone-G LC		
配列番号167 (Kabat)	LCDR1	TCCTCCAGCCAGGACATCTCCAACTACCTGAAC
配列番号168 (Kabat)	LCDR2	TACACCTCCACCCTGCACCTG
配列番号169 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGACC
配列番号170 (Chothia)	LCDR1	AGCCAGGACATCTCCAACTAC
配列番号171 (Chothia)	LCDR2	TACACCTCC
配列番号172 (Chothia)	LCDR3	TACTACAACCTGCCCTGG
BAP050-Clone-H HC		
配列番号162 (Kabat)	HCDR1	AACTACGGCATGAAC
配列番号163 (Kabat)	HCDR2	TGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTACGC CGACGACTTCAAGGGC
配列番号164 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGA GGCCATGGACTAT
配列番号165 (Chothia)	HCDR1	GGCTTCACCCTGACCAACTAC
配列番号166 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACCGGCGAG
配列番号164 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGA GGCCATGGACTAT
BAP050-Clone-H LC		
配列番号167 (Kabat)	LCDR1	TCCTCCAGCCAGGACATCTCCAACTACCTGAAC
配列番号168 (Kabat)	LCDR2	TACACCTCCACCCTGCACCTG

【０７２９】

【表１１９】

配列番号169 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGACC
配列番号170 (Chothia)	LCDR1	AGCCAGGACATCTCCAACTAC
配列番号171 (Chothia)	LCDR2	TACACCTCC
配列番号172 (Chothia)	LCDR3	TACTACAACCTGCCCTGG
BAP050-Clone-I HC		
配列番号173 (Kabat)	HCDR1	AATTACGGGATGAAC
配列番号162 (Kabat)	HCDR1	AACTACGGCATGAAC
配列番号174 (Kabat)	HCDR2	TGGATTAACACCGACACCGGGGAGCCTACCTACGC GGACGATTTCAAGGGA
配列番号163 (Kabat)	HCDR2	TGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTACGC CGACGACTTCAAGGGC
配列番号175 (Kabat)	HCDR3	AACCCGCCCTACTACTACGGAACCAACAACGCCGA AGCCATGGACTAC
配列番号164 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGA GGCCATGGACTAT
配列番号176 (Chothia)	HCDR1	GGATTCACCCTCACCAATTAC
配列番号165 (Chothia)	HCDR1	GGCTTCACCCTGACCAACTAC
配列番号177 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACCGGGGAG
配列番号166 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACCGGCGAG
配列番号175 (Chothia)	HCDR3	AACCCGCCCTACTACTACGGAACCAACAACGCCGA AGCCATGGACTAC
配列番号164 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGA GGCCATGGACTAT
BAP050-Clone-I LC		
配列番号178 (Kabat)	LCDR1	AGCTCTAGTCAGGATATCTCTAACTACCTGAAC
配列番号167 (Kabat)	LCDR1	TCCTCCAGCCAGGACATCTCCAACTACCTGAAC
配列番号179 (Kabat)	LCDR2	TACACTAGCACCCTGCACCTG
配列番号168 (Kabat)	LCDR2	TACACCTCCACCCTGCACCTG
配列番号180 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTATAACCTGCCCTGGACC
配列番号169 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGACC
配列番号181 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGATATCTCTAACTAC
配列番号170 (Chothia)	LCDR1	AGCCAGGACATCTCCAACTAC
配列番号182 (Chothia)	LCDR2	TACACTAGC
配列番号171 (Chothia)	LCDR2	TACACCTCC
配列番号183 (Chothia)	LCDR3	TACTATAACCTGCCCTGG
配列番号172 (Chothia)	LCDR3	TACTACAACCTGCCCTGG
BAP050-Clone-J HC		
配列番号184 (Kabat)	HCDR1	AACTACGGGATGAAC
配列番号162 (Kabat)	HCDR1	AACTACGGCATGAAC
配列番号185 (Kabat)	HCDR2	TGGATTAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTACGC CGACGACTTTAAGGGC
配列番号163 (Kabat)	HCDR2	TGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTACGC CGACGACTTCAAGGGC
配列番号186 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCCTACTACTACGGCACTAACAACGCCGA GGCTATGGACTAC
配列番号164 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGA

【表１２０】

		GGCCATGGACTAT
配列番号287 (Chothia)	HCDR1	GGCTTCACCCTGACTAACTAC
配列番号165 (Chothia)	HCDR1	GGCTTCACCCTGACCAACTAC
配列番号177 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACCGGGGAG
配列番号166 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACCGGCGAG
配列番号186 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCCTACTACTACGGCACTAACAACGCCGA GGCTATGGACTAC
配列番号164 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGA GGCCATGGACTAT
BAP050-Clone-J LC		
配列番号178 (Kabat)	LCDR1	AGCTCTAGTCAGGATATCTCTAACTACCTGAAC
配列番号167 (Kabat)	LCDR1	TCCTCCAGCCAGGACATCTCCAACTACCTGAAC
配列番号179 (Kabat)	LCDR2	TACACTAGCACCCTGCACCTG
配列番号168 (Kabat)	LCDR2	TACACCTCCACCCTGCACCTG
配列番号180 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTATAACCTGCCCTGGACC
配列番号169 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGACC
配列番号181 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGATATCTCTAACTAC
配列番号170 (Chothia)	LCDR1	AGCCAGGACATCTCCAACTAC
配列番号182 (Chothia)	LCDR2	TACACTAGC
配列番号171 (Chothia)	LCDR2	TACACCTCC
配列番号183 (Chothia)	LCDR3	TACTATAACCTGCCCTGG
配列番号172 (Chothia)	LCDR3	TACTACAACCTGCCCTGG

【０７３０】

【表１２１】

表2.ヒト化ｍＡｂ　ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１～ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１－Ｓｅｒ～ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８－Ｓｅｒ～ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０－ＳｅｒおよびＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｆ～ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｊの重鎖および軽鎖フレームワーク領域のアミノ酸およびヌクレオチド配列

	アミノ酸配列	ヌクレオチド配列
VHFW1 (タイプ a)	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVS (配列番号 187)	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAA GAAACCCGGCGCTACCGTGAAGATCTCCTGCAAGG TGTCC (配列番号 188) GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGG TTTCT (配列番号 189)
VHFW1 (タイプ b)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS (配列番号 190)	CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCGGGAGCCGAAGTGAA GAAGCCTGGAGCCTCGGTGAAGGTGTCGTGCAAGG CATCC (配列番号 191) CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAA GAAACCTGGCGCCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAAGG CCTCT (配列番号 192) CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCCGGAGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGG CTTCT (配列番号 193)
VHFW1 (タイプ c)	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGS (配列番号 194)	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAA AAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGG GTTCT (配列番号 195)
VHFW1 (タイプ d)	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKAS (配列番号 196)	CAGGTGCAGCTGGTGCAATCTGGGTCTGAGTTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGG CTTCT (配列番号 197)
VHFW2 (タイプ a)	WVRQAPGQGLEWMG (配列番号 198)	TGGGTCCGCCAGGCCCCAGGTCAAGGCCTCGAGTG GATGGGC (配列番号 199) TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAGGGCCTGGAATG GATGGGC (配列番号 200) TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGT (配列番号 201)
VHFW2 (タイプ b)	WVRQARGQRLEWIG (配列番号 202)	TGGGTCAGACAGGCCCGGGGTCAACGGCTGGAGTG GATCGGA (配列番号 203) TGGGTGCGACAGGCCAGGGGCCAGCGGCTGGAATG GATCGGC (配列番号 204) TGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTG GATAGGT (配列番号 205)

【表１２２】

VHFW2 (タイプ c)	WIRQSPSRGLEWLG (配列番号 206)	TGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTG GCTGGGT (配列番号 207)
VHFW2 (タイプ d)	WVRQATGQGLEWMG (配列番号 208)	TGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGT (配列番号 209)
VHFW3 (タイプ a)	RFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDT AVYYCAR (配列番号 210)	AGATTTGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCAC GGCATATCTGCAGATCTGCAGCCTAAAGGCTGAGG ACACTGCCGTGTATTACTGTGCAAGA (配列番号 211)
VHFW3 (タイプ a-Ser)	RFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDT AVYYCAR (配列番号 212)	CGGTTCGTGTTCTCCCTCGACACCTCCGTGTCCAC CGCCTACCTCCAAATCTCCTCACTGAAAGCGGAGG ACACCGCCGTGTACTATTGCGCGAGG 配列番号 213) AGATTCGTGTTTAGCCTGGACACTAGTGTGTCTAC CGCCTACCTGCAGATCTCTAGCCTGAAGGCCGAGG ACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGA 配列番号 214) AGATTCGTGTTCTCCCTGGACACCTCCGTGTCCAC CGCCTACCTGCAGATCTCCAGCCTGAAGGCCGAGG ATACCGCCGTGTACTACTGCGCCCGG (配列番号 215) AGATTTGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCAC GGCATATCTGCAGATCAGCAGCCTAAAGGCTGAGG ACACTGCCGTGTATTACTGTGCAAGA (配列番号 216)
VHFW3 (タイプ b)	RVTISADKSISTAYLQWSSLKASDT AMYYCAR (配列番号 217)	AGAGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCAC CGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGG ACACCGCCATGTATTACTGTGCAAGA (配列番号 218)
VHFW3 (タイプ c)	RFVFSLDTSVSTAYLQISTLKAEDT ATYFCAR (配列番号 219)	CGGTTTGTCTTCTCCTTGGACACCTCTGTCAGCAC GGCATATCTGCAGATCAGCACGCTAAAGGCTGAGG ACACTGCTACATATTTCTGTGCAAGA (配列番号 220)
VHFW4	WGQGTTVTVSS (配列番号 221)	TGGGGCCAGGGCACCACTGTGACTGTGTCCAGC (配列番号 222) TGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGC (配列番号 223) TGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCT (配列番号 224) TGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC (配列番号 225)

【０７３１】

【表１２３】

VLFW1 (タイプ a)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (配列番号 226)	GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAG CGCTAGTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGT (配列番号 227) GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTC TGCTTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGT (配列番号 228) GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGC (配列番号 229)
VLFW1 (タイプ b)	EIVLTQSPATLPVTLGQPASISC (配列番号 230)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGCC CGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGC (配列番号 231)
VLFW1 (タイプ c)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC (配列番号 232)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTC TTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGC (配列番号 233)
VLFW1 (タイプ d)	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISC (配列番号 234)	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCC CGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGC (配列番号 235)
VLFW1 (タイプ e)	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC (配列番号 236)	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTC TGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGC (配列番号 237)
VLFW1 (タイプ f)	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC (配列番号 238)	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGC (配列番号 239)
VLFW2 (タイプ a)	WYQQKPGKAPKLLIY (配列番号 240)	TGGTATCAGCAGAAGCCCGGTAAAGCCCCTAAGCT GCTGATCTAC (配列番号 241) TGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCT GCTGATCTAC (配列番号 242) TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCT CCTGATCTAT (配列番号 243)
VLFW2 (タイプ b)	WYQQKPGQAPRLLIY (配列番号 244)	TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCT CCTCATCTAT (配列番号 245)
VLFW2 (タイプ c)	WYLQKPGQSPQLLIY (配列番号 246)	TGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCT CCTGATCTAT (配列番号 247)
VLFW2 (タイプ d)	WYLQKPGQSPQLLIY (配列番号 248)	TGGTATCTGCAGAAGCCCGGTCAATCACCTCAGCT GCTGATCTAC (配列番号 249) TGGTATCTGCAGAAGCCCGGCCAGTCCCCTCAGCT GCTGATCTAC (配列番号 250) TGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCT CCTGATCTAT (配列番号 251)

【表１２４】

VLFW3 (タイプ a)	GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAE DAATYYC (配列番号 252)	GGCGTGCCCTCCAGATTTTCCGGCTCTGGCTCTGG CACCGACTTTACCTTCACCATCAGCTCCCTGGAAG CCGAGGACGCCGCCACCTACTACTGC (配列番号 253) GGGGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAG CTGAAGATGCTGCAACATATTACTGT (配列番号 254)
VLFW3 (タイプ b)	GIPPRFSGSGYGTDFTLTINNIESE DAAYYFC (配列番号 255)	GGAATCCCCCCTAGGTTTAGCGGTAGCGGCTACGG CACCGACTTCACCCTGACTATTAACAATATCGAGT CAGAGGACGCCGCCTACTACTTCTGT (配列番号 256) GGCATCCCCCCTAGATTCTCCGGCTCTGGCTACGG CACCGACTTCACCCTGACCATCAACAACATCGAGT CCGAGGACGCCGCCTACTACTTCTGC (配列番号 257) GGGATCCCACCTCGATTCAGTGGCAGCGGGTATGG AACAGATTTTACCCTCACAATTAATAACATAGAAT CTGAGGATGCTGCATATTACTTCTGT (配列番号 258)
VLFW3 (タイプ c)	GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPE DFAVYYC (配列番号 259)	GGGATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGG GACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGC CTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGT (配列番号 260)
VLFW3 (タイプ d)	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPD DFATYYC (配列番号 261)	GGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGG CACCGAGTTCACCCTGACTATCTCTAGCCTGCAGC CCGACGACTTCGCTACCTACTACTGT (配列番号 262) GGCGTGCCCTCCAGATTTTCCGGCTCTGGCTCTGG CACCGAGTTTACCCTGACCATCAGCTCCCTGCAGC CCGACGACTTCGCCACCTACTACTGC (配列番号 263) GGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGG GACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGC CTGATGATTTTGCAACTTATTACTGT (配列番号 264)
VLFW3 (タイプ e)	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYC (配列番号 265)	GGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGC CTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGT (配列番号 266)
VLFW3 (タイプ f)	GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPE DIATYYC (配列番号 267)	GGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGG GACAGATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGC CTGAAGATATTGCAACATATTACTGT (配列番号 268)

【表１２５】

VLFW3 (タイプ g)	GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPE DFAVYYC (配列番号 269)	GGGATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGG GACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGC CTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGT (配列番号 270)
VLFW4	FGQGTKVEIK (配列番号 271)	TTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG (配 列番号 272) TTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAG (配 列番号 273) TTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA (配 列番号 274)

【０７３２】

【表１２６】
表３．ヒトＩｇＧ重鎖およびヒトカッパ軽鎖の定常領域アミノ酸配列

HC	**IgG4 (S228P)変異体定常領域アミノ酸配列 (EU 番号付け)** ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLGK (配列番号 275)
LC	**ヒトカッパ定常領域アミノ酸配列** RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLLN NFYPREAKVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS TLTLSKADYE KHKVYACEVT HQGLSSPVTK SFNRGEC (配列番号 276)
HC	**C 末端リシン(K)を欠く IgG4 (S228P)変異体定常領域アミノ酸配列(EU 番号付け)** ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLG (配列番号 277)
HC	**IgG1 野生型** ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (配列番号 278)
HC	**IgG1 (N297A)変異体定常領域アミノ酸配列 (EU 番号付け)** ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYA STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (配列番号 279)
HC	**IgG1 (D265A, P329A)変異体定常領域アミノ酸配列 (EU 番号付け)** ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVAVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LAAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (配列番号 280)
HC	**IgG1 (L234A, L235A)変異体定常領域アミノ酸配列 (EU 番号付け)** ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPEAAGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (配列番号 281)

【０７３３】

【表１２７】

表４． ヒト化ｍＡｂ　ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｆ～ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｊの重鎖および軽鎖リーダー配列のアミノ酸配列

BAP050-Clone-F	HC	MEWSWVFLFFLSVTTGVHS (配列番号 282)
BAP050-Clone-F	LC	MSVPTQVLGLLLLWLTDARC (配列番号 283)
BAP050-Clone-G	HC	MEWSWVFLFFLSVTTGVHS (配列番号 282)
BAP050-Clone-G	LC	MSVPTQVLGLLLLWLTDARC (配列番号 283)
BAP050-Clone-H	HC	MEWSWVFLFFLSVTTGVHS (配列番号 282)
BAP050-Clone-H	LC	MSVPTQVLGLLLLWLTDARC (配列番号 283)
BAP050-Clone-I	HC	MAWVWTLPFLMAAAQSVQA (配列番号 284) MEWSWVFLFFLSVTTGVHS (配列番号 282)
BAP050-Clone-I	LC	MSVLTQVLALLLLWLTGTRC (配列番号 285) MSVPTQVLGLLLLWLTDARC (配列番号 283)
BAP050-Clone-J	HC	MAWVWTLPFLMAAAQSVQA (配列番号 284) MEWSWVFLFFLSVTTGVHS (配列番号 282)
BAP050-Clone-J	LC	MSVLTQVLALLLLWLTGTRC (配列番号 285) MSVPTQVLGLLLLWLTDARC (配列番号 283)

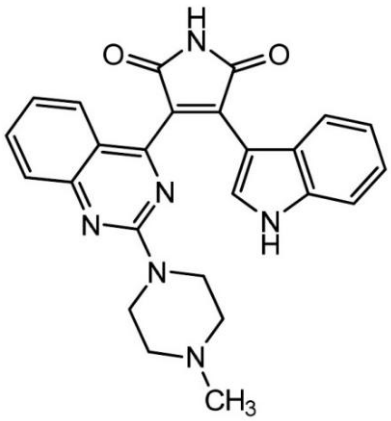
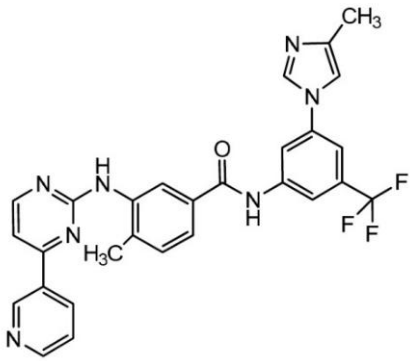
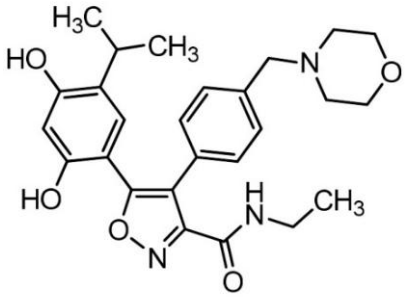
【０７３４】

表５．実施例参照。

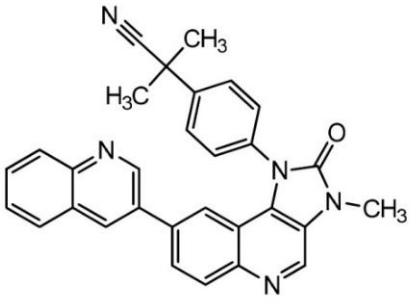
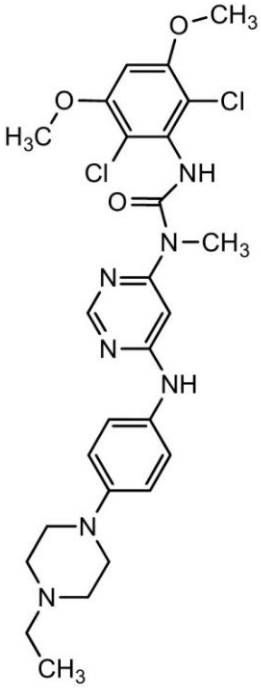
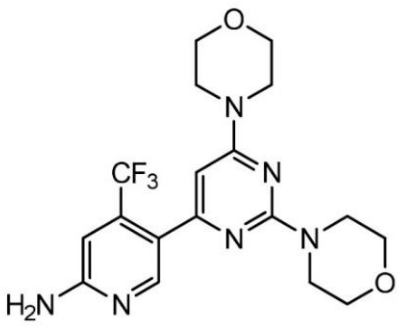
表６．実施例参照。

【０７３５】

【表１２８】
表７．抗ＬＡＧ－３抗体分子と、例えば、単剤またはここに記載する他の免疫調節剤と組み合わせて、組み合わせて投与できる選択した治療剤。本表に挙げる各刊行物を、その中の全ての構造式を含み、その全体を引用により本明細書に包含させる。

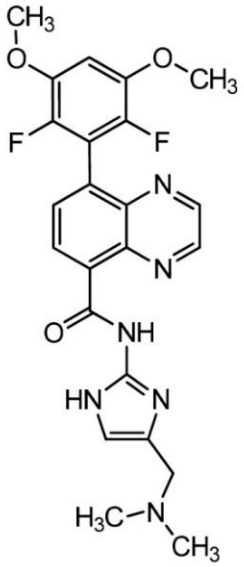
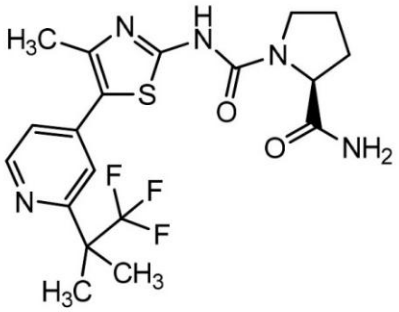
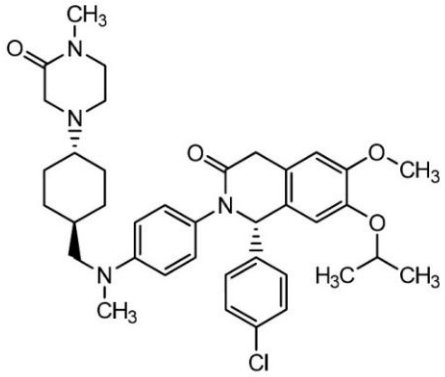
化合物名	一般名 商品名	化合物構造	特許/特許出願 刊行物
A1	ソトラスタウリン		EP 1682103 US 2007/142401 WO 2005/039549
A2	ニロチニブＨＣｌ一水和物 タシグナ(登録商標)	 HCl • H_2O	WO 2004/005281 US 7,169,791
A3			WO 2010/060937 WO 2004/072051 EP 1611112 US 8,450,310

【表１２９】

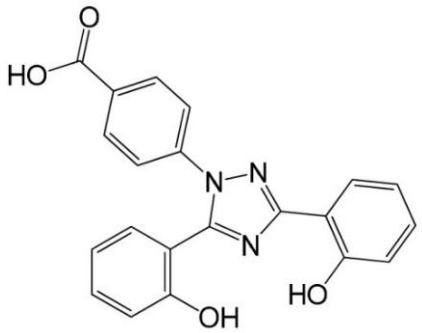
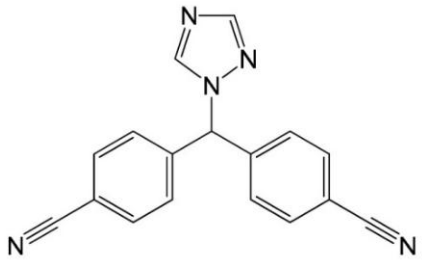
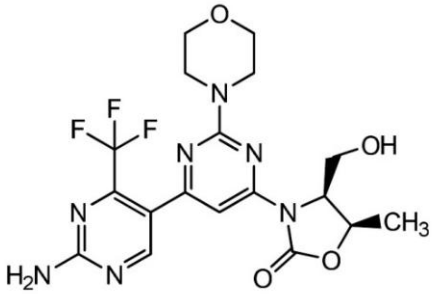
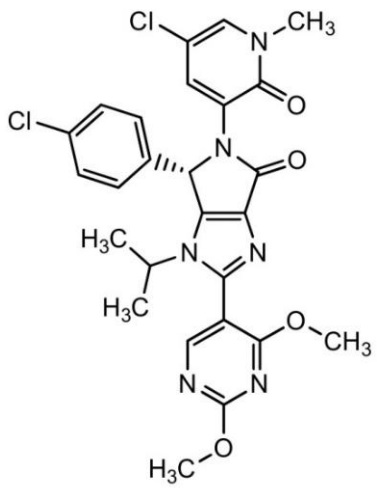
A4	ダクトリシブ		WO 2006/122806
A5			US 8,552,002
A6	ブパルリシブ		WO 2007/084786

【０７３６】

【表１３０】

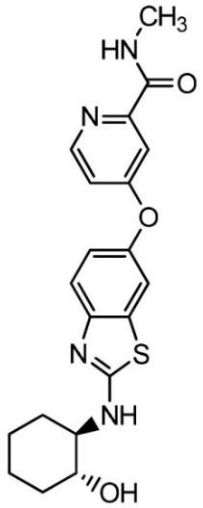
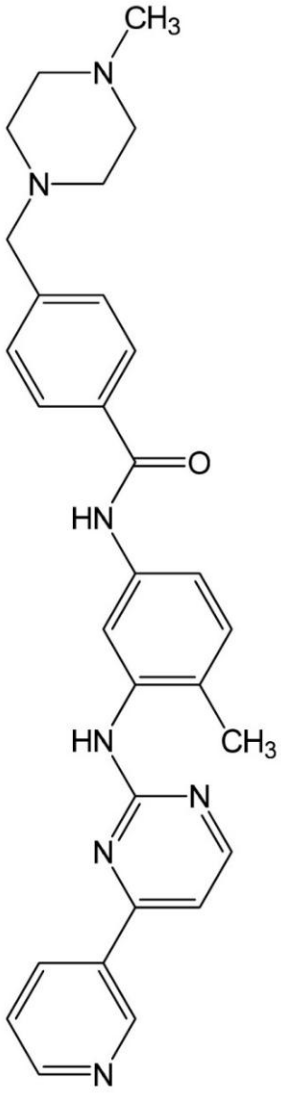
A7			WO 2009/141386 US 2010/0105667
A8			WO 2010/029082
A9		CYP17 阻害剤	WO 2010/149755 US 8,263,635 B2 EP 2445903 B1
A10			WO 2011/076786

【表１３１】

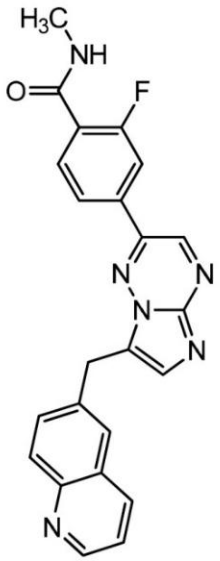
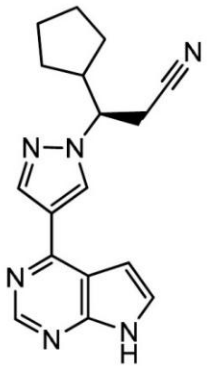
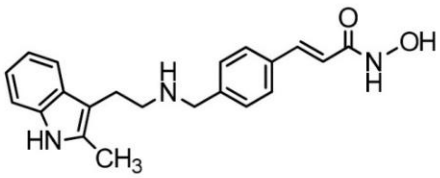
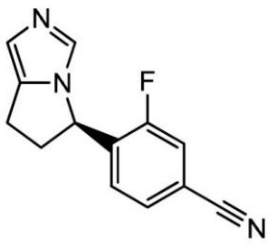
A11	デフェラシロクス エクジェイド(登録商標)		WO 1997/049395
A12	レトロゾール フェマーラ(登録商標)		US 4,978,672
A13			WO 2013/124826 US 2013/0225574
A14			WO 2013/111105

【０７３７】

【表１３２】

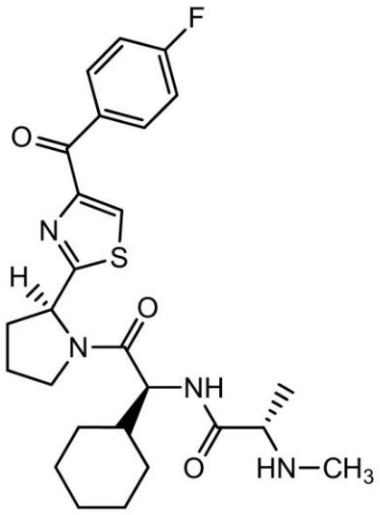
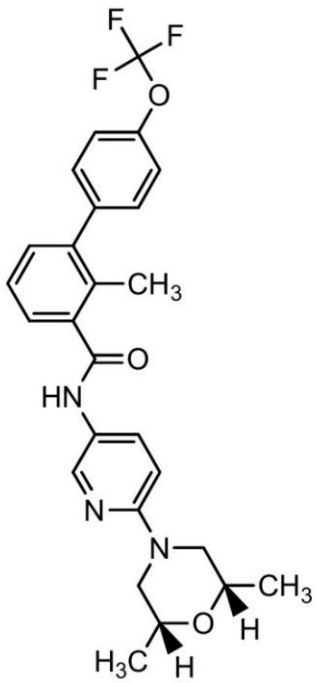
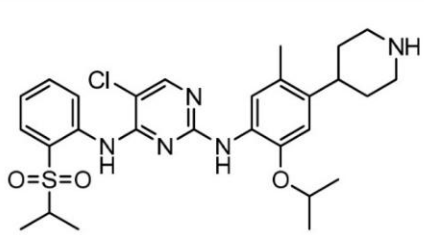
A15			WO 2005/073224
A16	メシル酸イマチニブ グリベック(登録商標)	 メシル酸塩	WO 1999/003854

【表１３３】

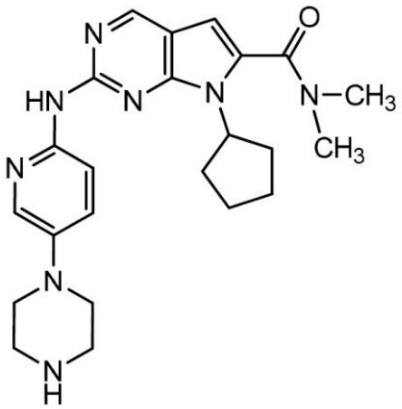
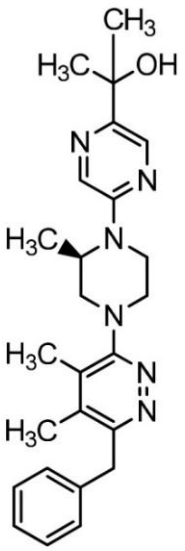
A17		 二塩酸塩	EP 2099447 US 7,767,675 US 8,420,645
A18	リン酸ルキソリチニブ ジャカフィ(登録商標)	 H_3PO_4	WO 2007/070514 EP 2474545 US 7,598,257 WO 2014/018632
A19	パノビノスタット		WO 2014/072493 WO 2002/022577 EP 1870399
A20	オシロドロスタット		WO 2007/024945

【０７３８】

【表１３４】

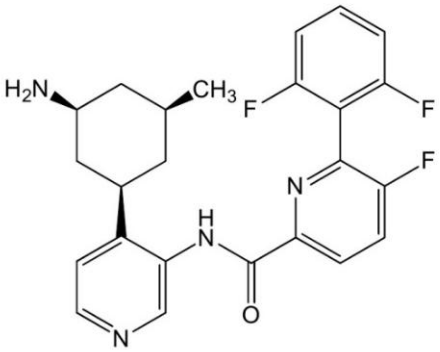
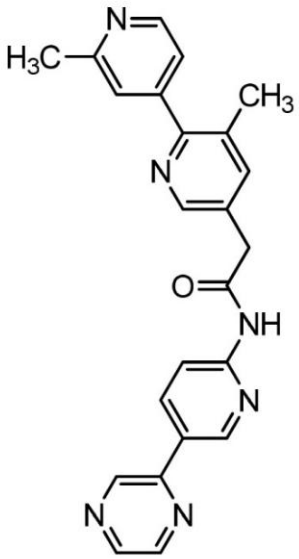
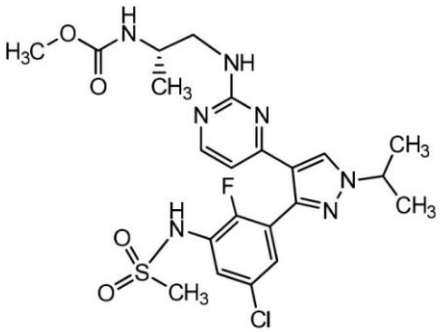
A21			WO 2008/016893 EP 2051990 US 8,546,336
A22	リン酸ソニデギブ		WO 2007/131201 EP 2021328 US 8,178,563
A23	セリチニブ ZYKADIA™		WO 2008/073687 US 8,039,479

【表１３５】

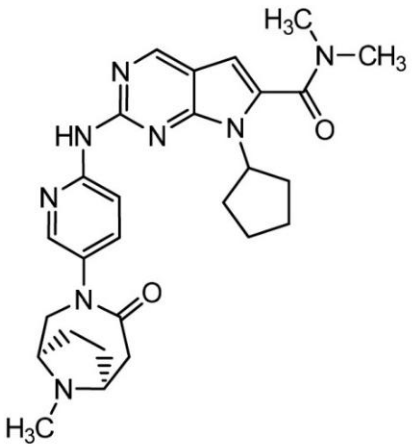
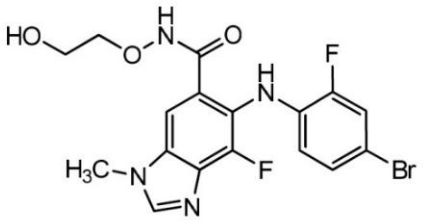
A24			US 8,415,355 US 8,685,980
A25			WO 2010/007120
A26		PRLR に対するヒトモノクローナル抗体	US 7,867,493

【０７３９】

【表１３６】

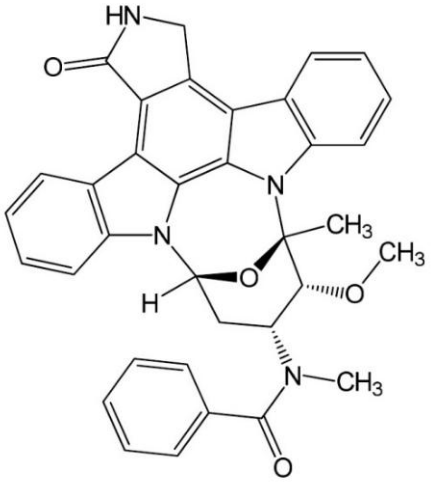
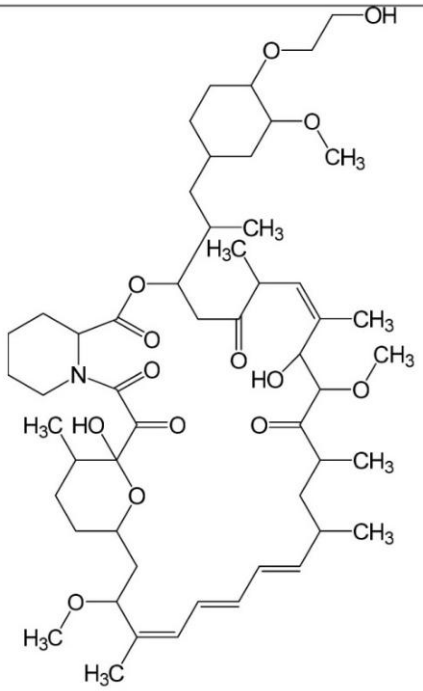
A27			WO 2010/026124 EP 2344474 US 2010/0056576 WO2008/106692
A28			WO 2010/101849
A29	エンコラフェニブ		WO 2011/025927

【表１３７】

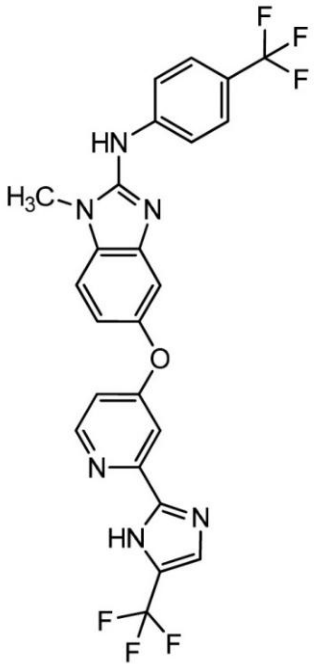
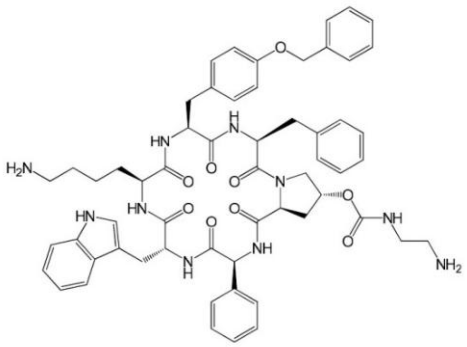
A30			WO 2011/101409
A31		HER3 に対するヒトモノクローナル抗体	WO 2012/022814 EP 2606070 US 8,735,551
A32		抗体薬物複合体(ADC)	WO 2014/160160 Ab: 12425 (表 1, パラグラフ[00191]参照) リンカー: SMCC (パラグラフ[00117]参照 ペイロード: DM1 (パラグラフ[00111]参照 請求項 29 もまた参照
A33		M-CSF に対するモノクローナル抗体または Fab	WO 2004/045532
A34	ビニメチニブ		WO 2003/077914

【０７４０】

【表１３８】

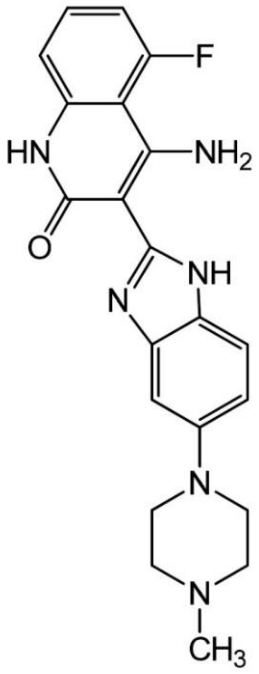
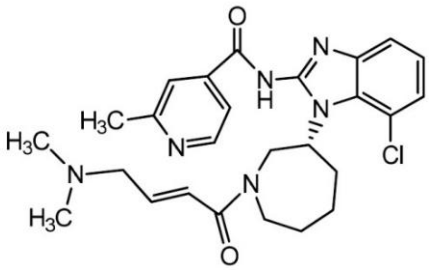
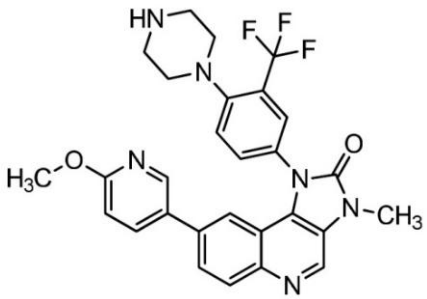
A35	ミドスタウリン		WO 2003/037347 EP 1441737 US 2012/252785
A36	エベロリムスアフィニトール(登録商標)		WO 2014/085318

【表１３９】

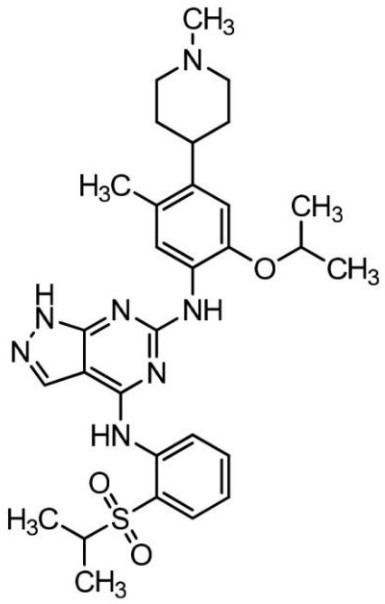
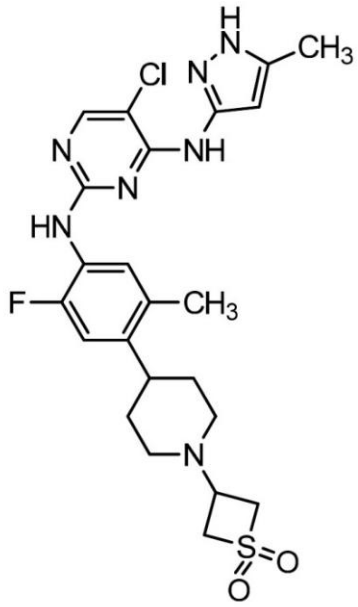
A37			WO 2007/030377 US 7,482,367
A38	二アスパラギン酸パシレオチド シグニフォー (登録商標)		WO2002/010192 US 7,473,761

【０７４１】

【表１４０】

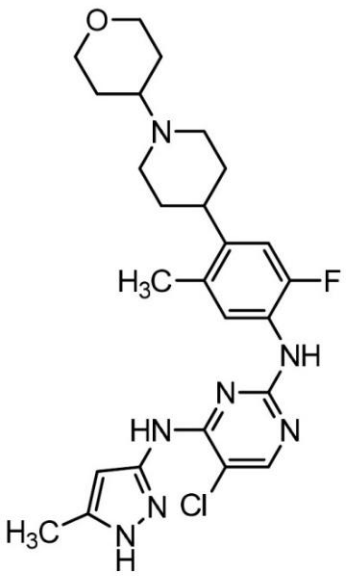
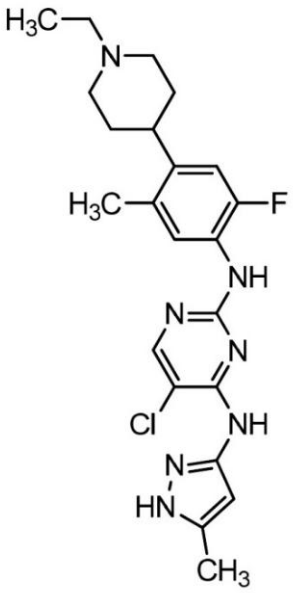
A39	ドビチニブ		WO 2009/115562 US 8,563,556
A40			WO 2013/184757
A41			WO 2006/122806

【表１４１】

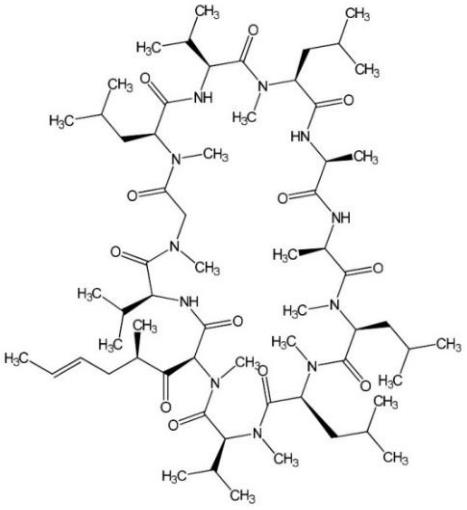
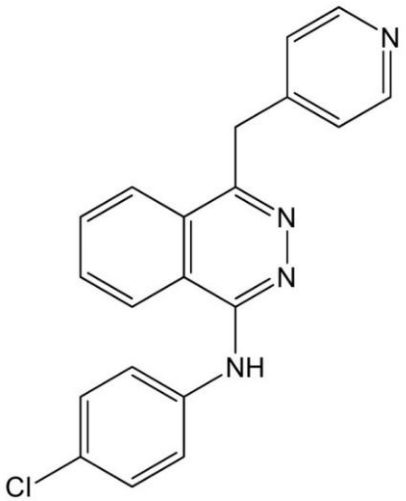
A42			WO 2008/073687 US 8,372,858
A43			WO 2010/002655 US 8,519,129
A44			WO 2010/002655 US 8,519,129

【０７４２】

【表１４２】

			
A45			WO 2010/002655

【表１４３】

A46	バルスポダール AMDRAY™		EP 296122
A47	コハク酸バタラニブ	 コハク酸	WO 98/35958
A48		IDH 阻害剤	WO2014/141104
A49		BCR-ABL 阻害剤	WO2013/171639 WO2013/171640 WO2013/171641 WO2013/171642
A50		cRAF 阻害剤	WO2014/151616
A51		ERK1/2 ATP 競合的阻害剤	PCT/US2014/062913

【実施例】

【０７４３】

下記実施例は、本発明の理解を助けるために示すが、その範囲を決して限定する意図はなく、そう解釈してはならない。

【０７４４】

実施例１：抗ＬＡＧ－３抗体、ＢＡＰ０５０のヒト化

マウス抗ＬＡＧ－３モノクローナル抗体、ＢＡＰ０５０をヒト化した。独特な可変領域配列を有する２０のヒト化ＢＡＰ０５０クローンの配列および試験サンプルを得た。これらのクローンを、その生物学的機能(例えば、抗原結合およびリガンド遮断)、構造特性およびＣＨＯ細胞における一過性発現についてさらに分析した。

【０７４５】

実施例１．１：ヒト化テクノロジーおよび工程

ＢＡＰ０５０のヒト化を、ヒト生殖系列可変領域フレームワーク(ＦＷ)のコンビナトリアルライブラリーを使用して実施した。本テクノロジーは、ヒト生殖系列ＦＷ１、ＦＷ２およびＦＷ３配列を無作為に合わせることにより構築したヒト可変領域(ＶＲ)のライブラリーにフレーム内にマウスＣＤＲを導入することを必要とする。１つのＦＷ４配列のみを使用し、これは重鎖(ＨＣ)(ＫａｂａｔヒトＨＣサブグループＩ、No. 21)についてＷＧＱＧＴＴＶＴＶＳＳ(配列番号２２１)および軽鎖(ＬＣ)(ＫａｂａｔヒトκサブグループＩ、No. 5)についてＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫ(配列番号２７１)である。ＶＲ配列のライブラリーをヒト定常領域(ＣＲ)配列、ＨＣのヒトＩｇＧ４(Ｓ２２８Ｐ)およびＬＣのヒトκ　ＣＲと融合し、ＩｇＧ全体の得られたライブラリーをスクリーニングのためにＣＨＯ細胞に発現させる。スクリーニングを、全細胞ＥＬＩＳＡ形式またはＦＡＣＳで抗原発現細胞に対する結合アビディティーを測定する、組織培養上清により実施する。

ヒト化工程を、ヒト化クローンのスクリーニングのためのコンパレータとして役立ち得る、適切なキメラｍＡｂ(マウスＶＲ、ＩｇＧ４(Ｓ２２８Ｐ)、ヒトκ)の構築および発現から開始する、段階的方法で実施した。ヒトＩｇＧ４(Ｓ２２８Ｐ)重鎖およびヒトカッパ軽鎖の定常領域アミノ酸配列は表６に示す。

ＬＣおよびＨＣのＶＲのヒト化を２の独立工程で実施した。ヒト化ＬＣ(ｈｕＬＣ)のライブラリーをキメラＨＣ(マウスＶＲ、ＩｇＧ４(Ｓ２２８Ｐ))と対形成し、得られた“半ヒト化”ｍＡｂを、ＥＬＩＳＡにより結合活性についてスクリーニングした。適当な結合活性(≧キメラｍＡｂの結合)を有するクローンのｈｕＬＣを選択した。同様に、ヒト化ＨＣ(ｈｕＨＣ)のライブラリーをキメラＬＣ(マウスＶＲ、ヒトκ)と対形成し、ＥＬＩＳＡにより結合活性についてスクリーニングした。適切な結合活性(≧キメラｍＡｂの結合)を有するクローンのｈｕＨＣを選択した。

選択したｈｕＬＣおよびｈｕＨＣの可変領域を、独特の配列を有するｈｕＬＣおよびｈｕＨＣを同定するために配列決定した(初期選択工程からのいくつかのクローンは同じＬＣまたはＨＣを共有し得る)。独特なｈｕＬＣおよびｈｕＨＣを無作為に合わせて、ｈｕｍＡｂの小ライブラリーを形成し、これをＣＨＯ細胞で発現させ、ＥＬＩＳＡおよびＦＡＣＳ形式で抗原発現細胞についてスクリーニングした。キメラコンパレータｍＡｂの結合と同等以上の結合活性を有するクローンは、ヒト化工程の最終産物である。

【０７４６】

実施例１.２：マウスｍＡｂ　ＢＡＰ０５０の配列

マウス抗ＬＡＧ－３　ｍＡｂのＬＣおよびＨＣ可変領域配列を決定した。２の別々の分析から得た配列は同一であり、図１に示す。

生殖系列分析を実施し、その結果の一部を図２にアミノ酸配列アライメントとして示す。軽鎖について、Ｖ遺伝子はｍＩＧｋＶ１０－９４＊０１Ｆ(２７９／２８８ｎｔｓ)と９６.８８％同一であり、Ｊ遺伝子はｍＩＧｋＪ１＊０１Ｆ(３６／３７ｎｔｓ)と９７.３０％同一であった。重鎖について、Ｖ遺伝子はｍＩＧＨＶ９－３－１＊０１Ｆ(２７９／２８８ｎｔｓ)と９６.８８％同一であり、Ｊ遺伝子はｍＩＧＨＪ４＊０１Ｆと８６.７９％同一であり、Ｄ遺伝子はｍＩＧＨＤ１－１＊０１Ｆである。

【０７４７】

実施例１.３：ヒト化抗体クローン

図３に示すように、ヒト化の工程は、キメラ抗体と同等な結合親和性を有する２０クローンを生じた。結合データに加えて、各クローンについて、ＶＲ配列を、ｍＡｂのサンプルと共に提供した。サンプルはＣＨＯ細胞の一過性トランスフェクションにより製造されており、濃縮組織培養上清であった。溶液中のｍＡｂ濃度は、ＩｇＧ４特異的ＥＬＩＳＡにより決定した。

図４に示すように、２０の独特のクローンは、独特の６ＨＣと独特の１２ＬＣの組み合わせである。ヒト化ＢＡＰ０５０クローンの重鎖および軽鎖可変ドメインのアミノ酸およびヌクレオチド配列を表１に示す。ヒト化ＢＡＰ０５０クローンの重鎖および軽鎖ＣＤＲのアミノ酸およびヌクレオチド配列を表１に示す。

ＨＣ　ＦＷ３領域について得られた多様性は限定的であり、１８クローンが同じＦＷＨ

３を有し、これはヒト生殖系列ＩＧＨＶ７－４由来であり、ヒト化クローンの８４位に露出したＣｙｓ残基を有した。密接に関係するＶＨＦＷ３配列は、概してこの位置にＳｅｒまたはＡｌａ残基を有する。それゆえに、Ｃｙｓ８４を、選択したヒト化クローンにおいてＳｅｒで置き換えた。

図４は、サンプル中のｍＡｂが種々であり、３．２μｇ／mL～３５．８μｇ／mLの範囲であることを示す。これらの数値は、数回の一過性発現実験の代表であった。

【０７４８】

実施例１．４：ヒト化クローンの分析

実施例１．４．１：ヒト化クローンの結合活性および結合特異性の分析

結合活性および特異性を、一定濃度のＦＩＴＣ標識マウスｍＡｂ、連続希釈の試験ｍＡｂおよびＬＡＧ－３発現ＣＨＯ細胞を使用する競合結合アッセイにおいて測定した。試験ｍＡｂ対標識ｍＡｂの濃度比が異なるｍＡｂ混合物とのインキュベーションは、４℃で３０分であった。結合した標識マウスｍＡｂを、ＦＡＣＳ装置を使用して定量した。実験を２回実施した。結果を図５Ａ～５Ｂに示す。

実験の精度の範囲内で、全ヒト化クローンは、標識マウスｍＡｂの結合との競合について同等の活性を示す。活性はまた親マウスｍＡｂおよびキメラｍＡｂの活性と同等である。ＭＡｂを、互いにランク付けした。例えば、実験において、あるクローンの曲線がキメラｍＡｂ曲線の右側にあれば弱い競合因子であり得、あるクローンの曲線がキメラｍＡｂ曲線の左側にあれば、良好な競合因子であり得る。このようなランキングシステムを図６に使用した。

【０７４９】

実施例１．４．２：ヒト化クローンの配列分析

構造特性に基づき、２０のヒト化ｍＡｂを６群に沸け、それらをＡ～Ｆにランク付けした。結果を図６に示す。

【０７５０】

実施例１．４．３：ヒト化クローンの選択およびＣ８４Ｓ変異を有する新規バージョンの産生

図６は、ヒト化クローンの選択に際して考慮したデータを要約する。発現データ(２番目のカラム)、可変領域の組成の多様性(３番目のカラム)、結合試験における相対的ランキング(４番目および５番目のカラム)および構造分析(６番目のカラム)を考慮した。個々のクローンを選択させるある特徴を灰色で示す。

あるクローンは、ＶＨＦＷ３の８４位をＣｙｓからＳｅｒに変異させた(上記実施例１．３参照)。新規バージョンをクローン番号１Ｓ、２Ｓ、５Ｓ、９Ｓ、１１Ｓ、１２Ｓおよび１３Ｓ、そしてまとめてｈｕＢＡＰ０５０(Ｓｅｒ)クローンと呼ぶ。

【０７５１】

実施例１．４．４：ｈｕＢＡＰ０５０(Ｓｅｒ)クローンの結合活性および結合特異性の分析

ＶＨＦＷ３にＣ８４Ｓ変異を有する選択したクローンの新規バージョンを、実施例１．４．１の下に記載したのに類する競合結合アッセイに付した。実験は、Ｃｙｓ８４残基を有する元のヒト化クローン、Ｓｅｒ８４残基を有する新規ヒト化クローン、キメラｍＡｂおよび親マウスｍＡｂを含んだ。結果を図７に示す。

全ての試験した異形は、標識マウスｍＡｂのＬＡＧ－３発現ＣＨＯ細胞への結合の遮断においてマウス親ｍＡｂと同等であった。その結果、Ｓｅｒ８４残基を有する新規ヒト化クローンの行動は、Ｃｙｓ８４残基を有する元のヒト化クローンと異ならなかった。

【０７５２】

実施例１．４．５：Ｄａｕｄｉ細胞上のＭＨＣクラスIIに対するＬＡＧ－３－Ｉｇの結合の遮断

ＬＡＧ－３はＭＨＣクラスIIに結合し、それゆえに、選択したｈｕＢＡＰ０５０(Ｓｅｒ)クローンを、可溶性ＬＡＧ－３－ＩｇのＭＨＣクラスIIを発現するＤａｕｄｉ細胞(バーキットリンパ腫細胞株)への結合を遮断するそれらの能力について試験した。ｍＡｂの遮断能を、一定濃度のＬＡＧ－３－ｈｕＩｇＧ１　Ｆｃ融合タンパク質(２μｇ／mL)、試

験するｍＡｂの連続希釈およびＤａｕｄｉ細胞を使用する競合結合アッセイにおいて評価した。インキュベーションは４℃で３０分であった。結合したリガンド融合タンパク質を、ＩｇＧ４　ｍＡｂを認識しないヤギ抗ヒトＩｇＧのＰＥ接合Ｆ(ａｂ’)$_2$フラグメント(Southern Biotech 2043-09)およびフローサイトメトリーで検出した。結果を図８に示す。

実験の制度の範囲内で、７のｈｕＢＡＰ０５０(Ｓｅｒ)クローン、キメラｍＡｂおよびマウス親ｍＡｂが、ＬＡＧ－３－Ｉｇの同等な遮断活性を示した。

【０７５３】

実施例１．４．６：Ｔ細胞エピトープ分析

ヒト化ｍＡｂを、Epibase^{TM}を使用してＴ細胞エピトープについて分析した。アルゴリズムは、ＨＬＡクラスIIへの結合に対して、各可能なペプチド(１のアミノ酸により進むタンパク質に沿った各１０量体)を分析する。これは各ペプチドについて結合の自由エネルギー(ΔG_{bind})を概算し、推定ＫＤ($\Delta G_{bind} = RT \ lnK_D$)を計算する。次いで、ペプチドを、強い結合、中程度の結合および非結合についてＳ、ＭまたはＮと標識する。この分類に使用する閾値は、アロタイプ毎に異なる。

データをリスクスコアに対して標準化した。全体的“リスクスコア”は、各ペプチドの親和性により重み付けしたが、生殖系列配列における全ての可能性のあるエピトープを除外した、全ての試験したアレルに対する、全ての可能性のあるエピトープの合計である(それゆえ、値が小さいほど“良好”である)。

下記のように、異なる組成のｍＡｂの大きなセット由来の、ｍＡｂの大まかに３カテゴリーがある。

約５００のリスクスコア：ヒト、“ヒト化”マウスおよびファージライブラリーから産生された完全ヒトｍＡｂ(“５００未満の値は、完全ヒト抗体として考えても間違いなく良好である”)。スコアが低くなるように特異的に操作されたヒト化ｍＡｂ(ＣＤＲでさえ)は、概して５００～７００リスクカテゴリーにある。

リスクスコア約９００：ＦＷ領域を変化させたまたは変化させていない完全マウスＣＤＲを有する典型的ＣＤＲ移植抗体；承認されるＣＤＲ移植ｍＡｂは、基本的に全てこのカテゴリー内である。

リスクスコア約１５００：キメラｍＡｂ。

【０７５４】

選択したヒト化ＢＡＰ０５０　ｍＡｂの結果は次のとおりである。

【表１４４】

クローン番号	リスクスコア
０１	９９９
０２	１００６
０５	９６７
０９	９９８
１１	１０４２
１２	１０４２
１３	９５０

７の選択したヒト化クローンのリスクスコアは、典型的ＣＤＲ移植ｍＡｂカテゴリーにある。例えば、ヒトｍＡｂ、アダリムマブ(ヒュミラ(登録商標))は６５４のスコアを有し、これは、ヒトｍＡｂとしては比較的高いが(ガウス曲線の上限)、典型的ＣＤＲ移植ｍＡｂと比較して低い。

スコアは、マウスＣＤＲ、特にＹ残基に由来する。これらは、癌処置用抗体について許容されるスコアである。スコアの変更は、マウスＣＤＲの操作、特にＹ残基除去を意味するであろう。

【０７５５】
要約および結論
マウス抗ＬＡＧ－３モノクローナル抗体、ＢＡＰ０５０をヒト化した。テクノロジーは、マウスＣＤＲのヒト生殖系列可変領域フレームワークの秩序立ったライブラリーへのインフレームのクローニング、ＣＨＯ細胞における、クローン化可変領域のライブラリーの完全ＩｇＧ４(Ｓ２２８Ｐ)ヒト化ｍＡｂとしての発現、そして親ｍＡｂと同等以上の親和性で標的と結合するクローンの選択を必要とする。それゆえに、マウスＣＤＲは、親マウスｍＡｂの高次構造、それゆえに、結合親和性および特異性を保持する最良のヒト生殖系列フレームワーク配列を選択することが要求された。ＬＡＧ－３トランスフェクトＣＨＯ細胞での結合試験も通過した、独特な可変領域配列を有する２０のヒト化バージョンの配列および試験サンプルを得た。１８クローンは、同じＨＣ　ＦＷ３生殖系列配列を含み、これは、８４位に稀なＣｙｓを有する。選択した７クローンにおいて、ＣｙｓをＳｅｒで置き換えて、新規ｍＡｂ標識ｈｕＢＡＰ０５０(Ｓｅｒ)クローンを作製した。これらのクローンを、さらにその生物学的機能(例えば、抗原結合およびリガンド遮断)、構造的特性およびＣＨＯ細胞における一過性発現について試験した。
【０７５６】
実施例２：ヒト化抗ＬＡＧ－３抗体、ＢＡＰ０５０の発現
実施例１に記載した５のヒト化クローンを、チャイニーズハムスター卵巣(ＣＨＯ)細胞における発現の評価のために選択した。
単一遺伝子ベクター(ＳＧＶ)を、Lonza's GS Xceedベクター(重鎖についてＩｇＧ４ｐｒｏΔｋおよび軽鎖についてカッパ)を使用して構築した。ＳＧＶを増幅し、２.８Ｌ体積で発現のためにＣＨＯＫ１ＳＶ　ＧＳ－ＫＯ細胞に一過性に共トランスフェクトした。
発現培養物をトランスフェクション６日後に回収し、遠心分離および無菌濾過により浄化した。浄化した細胞培養上清を、一工程プロテインＡクロマトグラフィーを使用して精製した。ＳＥ－ＨＰＬＣ、ＳＤＳ－ＰＡＧＥ、ＩＥＦおよびＬＡＬの形態の製品品質分析を、対照サンプルとして抗体を含む、１mg／ml濃度で精製物質を使用して行った。
【０７５７】
実施例２.１：ベクター構築
軽鎖および重鎖可変ドメインコード化領域の配列を、GeneArt AGにより合成した。軽鎖可変ドメインコード化領域をｐＸＣ－カッパに、重鎖可変ドメインコード化領域を、ｐＸＣ－ＩｇＧ４ｐｒｏ　ΔＫベクターに、それぞれ、Ｎ末端制限部位Ｈｉｎｄ　IIIおよびＣ末端制限部位ＢｓｉＷＩ(軽鎖)およびＡｐａＩ(重鎖)を使用してサブローン化した。陽性クローンを、ＰＣＲ増幅(プライマー１０５３：ＧＣＴＧＡＣＡＧＡＣＴＡＡＣＡＧＡＣＴＧＴＴＣＣ(配列番号２８８)およびプライマー１０７２：ＣＡＡＡＴＧＴＧＧＴＡＴＧＧＣＴＧＡ(配列番号２８９))によりスクリーニングし、制限消化(ＥｃｏＲＩ－ＨＦおよびＨｉｎｄIII－ＨＦの二重消化を使用)および目的の遺伝子のヌクレオチド配列決定により確認した。
【０７５８】
実施例２.２：ＤＮＡ増幅
単一細菌コロニーを、５０μg／ml　アンピシリン含有１５ml　ルリア・ベルターニ(ＬＢ)培地(LB Broth, Sigma-Aldrich, L7275)に採取して入れ、３７℃で一夜、２２０rpmで振盪させながらインキュベートした。得られたスターター培養物を、５０μg／ml　アンピシリン含有１Ｌルリア・ベルターニ(ＬＢ)培地への接種に使用し、３７℃で一夜、２２０rpmで振盪させながらインキュベートした。ベクターＤＮＡを、QIAGEN Plasmid Plus Gigaprep system(QIAGEN, 12991)を使用して単離した。全例において、ＤＮＡ濃度をNanodrop 1000分光光度計(Thermo-Scientific)を使用して測定し、ＥＢ緩衝液(１０mM　Ｔｒｉｓ－Ｃｌ、ｐＨ８.５)で１mg／mlに調節した。単一遺伝子ベクターのためのＤＮＡ品質を、吸光度比Ａ２６０／Ａ２８０の測定により評価した。これは、１.８８～１.９０であることが判明した。
【０７５９】

実施例２．３：ＣＨＯＫ１ＳＶ　ＧＳ－ＫＯ細胞の培養

ＣＨＯＫ１ＳＶ　ＧＳ－ＫＯ細胞を、６ｍＭ　グルタミン(Invitrogen, 25030-123)を添加したＣＤ－ＣＨＯ培地(Invitrogen, 10743-029)で培養した。細胞を、３６．５℃、５％CO_2、８５％湿度、１４０rpmの振盪しているインキュベーターでインキュベートした。細胞を３～４日毎に定期的に継代培養し、２×１０^{5}細胞／mlを播種し、トランスフェクションに利用可能な十分な細胞を得るために増幅させた。細胞を２０継代までに廃棄した。

【０７６０】

実施例２．４：ＣＨＯＫ１ＳＶ　ＧＳ－ＫＯ細胞の一過性トランスフェクション

一過性トランスフェクションを、最小で２週間培養されていたＣＨＯＫ１ＳＶ　ＧＳ－ＫＯ細胞を使用して実施した。細胞をトランスフェクション２４時間前に継代培養し、トランスフェクション時点での細胞生存能は＞９９％であった。

全てのトランスフェクションを、エレクトロポレーションのためのプレートベースのシステムであるGene Pulse MXCell(Bio-Rad)を使用するエレクトロポレーションで実施した。各トランスフェクションについて、生存可能細胞を、予め温めた培地に２．８６×１０^{7}細胞／mlで移した。８０μｇ　ＤＮＡ(１：１比の重鎖ＧＶおよび軽鎖ＧＶ)および７００μl細胞懸濁液を、各キュベット／ウェルに等分した。細胞を３００Ｖ、１３００μＦで電気穿孔した。トランスフェクト細胞を、エレンマイヤーフラスコ中の予め温めた培地に移し、キュベット／ウェルを予め温めた培地で２回濯ぎ、これもまたフラスコに移した。トランスフェクト細胞培養を、３６．５℃、５％CO_2、８５％湿度、１４０rpmの振盪しているインキュベーターで６日間インキュベートした。細胞生存能および生存可能細胞濃度を、Cedex HiRes自動化細胞カウンター(Roche)を使用して回収時に測定した。

【０７６１】

実施例２．５：プロテインＡ親和性クロマトグラフィー

細胞培養上清を回収し、２０００rpmで１０分遠心し、０．２２μｍ　ＰＥＳ膜フィルターで濾過することにより浄化した。浄化した上清を、ＡＫＴＡピュリファー(１０ml／分)上で予充填５ml　HiTrap MabSelect SuREカラム(GE Healthcare, 11-0034-94)を使用して精製した。カラムを５０ｍＭ　リン酸ナトリウム、１２５ｍＭ　塩化ナトリウム、ｐＨ７．０(平衡化緩衝液)の５カラム体積(ＣＶ)で平衡化した。サンプル充填後、カラムを２ＣＶの平衡化緩衝液、続く３ＣＶの５０ｍＭ　リン酸ナトリウム、１Ｍ　塩化ナトリウムｐＨ７．０で洗浄し、２ＣＶの平衡化緩衝液での洗浄を繰り返した。次いで生成物を１０ｍＭ　ギ酸ナトリウム、ｐＨ３．５で５ＣＶで溶出させた。タンパク質含有溶出フラクションを直ぐにｐＨ７．２にｐＨ調節し、０．２μｍフィルターで濾過した。

単一タンパク質含有ピークが、溶出相の間に観察された。このピークは、ＳＥ－ＨＰＬＣおよびＳＤＳ－ＰＡＧＥで分析したとき、ｍＡｂを含むことが観察された。回収したタンパク質収量を表５に示す。クローンは、２１．９～２９．４mg／Ｌの範囲で一過性に発現された。

【表１４５】

表５．収量、力値、単量体含量および内毒素レベルの要約

生成物	収量＊(mg)	力価＊(mg／Ｌ)	単量体含量(%)	内毒素レベル(ＥＵ／mg)
クローンＦ	７９.１	２８.２５	９５.６３	０.２２
クローンＧ	６１.３	２１.８８	９５.３１	０.１５
クローンＨ	７６.０	２７.１３	９７.０７	０.２０
クローンＩ	８２.３	２９.３８	９７.８２	０.０５
クローンＪ	６４.０	２４.６３‡	９６.９７	０.２７
＊プロテインＡ精製後；‡２.６Ｌ発現培養から				

【０７６２】

実施例２.６：ＳＥ－ＨＰＬＣ分析

プロテインＡ精製抗体のサンプルを、Zorbax GF-250　４μｍ　９.４mm　ＩＤ×２５０mmカラム(Agilent)を使用するAgilent 1200シリーズＨＰＬＣ系のＳＥ－ＨＰＬＣによりデュプリケートで分析した。１mg／ml濃度のサンプルの一定量を、注入前に０.２μmフィルターで濾過した。８０μl量をそれぞれ注入し、１ml／分で１５分流した。可溶性凝集体レベルを、Chemstation(Agilent)ソフトウェアを使用して分析した。

全体的に検出されたピーク面積のパーセンテージを示す保持時間を伴うクロマトグラフィープロファイルを、試験抗体および対照ＩｇＧ４抗体から得た。生成物は、単一タンパク質ピークを、ヒトＩｇＧ４抗体対照(約８.６４分)と同等であり、単量体抗体に一致する約８.５９～８.６１分に示す。可溶性凝集体からなる少量(最大約３～４%)の高分子量不純物が、約７.９０分の保持時間で検出された。

【０７６３】

実施例２.７：ＳＤＳ－ＰＡＧＥ分析

還元サンプルを、NuPage 4x LDSサンプル緩衝液(Invitrogen, NP0007)およびNuPage 10xサンプル還元剤(Invitrogen, NP0009)と混合し、７０℃、１０分インキュベートすることにより分析用に調製した。非還元サンプルについて、還元剤および加熱インキュベーションを省いた。サンプルを、１.５mm　NuPage　４～１２%Bis-Tris Novexプレキャストゲル(Invitrogen, NP0335PK2)で、NuPageMES SDSランニング緩衝液を用いて、変性条件下電気泳動した。１０μl量のSeeBlue Plus 2着色済分子量標準(Invitrogen, LC5925)および１mg／mlの対照ＩｇＧ４抗体をゲルに入れた。１mg／mlの各サンプルの１μlをゲルに充填した。電気泳動したら、ゲルをInstantBlue(TripleRed, ISB01L)で、３０分、室温で染色した。染色ゲルの画像を、BioSpectrum Imaging System(UVP)で分析した。

本分析は抗体生成物の存在および良好な純度レベルを確認した。非還元条件下、対照ＩｇＧ４抗体と同等な、９８kDaに近い優勢なタンパク質バンドが観察された。対照ＩｇＧ４抗体および試験クローンの１は、非還元条件下、約７０kDaの重＋軽鎖半抗体に対応する、さらなる微かなバンドを示す。これは、対照抗体で期待される。２のバンドが還元条件下で観察され、重鎖(４９kDaマーカーの位置に近い)および軽鎖(２８kDaマーカーの位置に近い)に対応し、対照ＩｇＧ４抗体で見られたバンドと同等であった。

【０７６４】

実施例２.８：等電点電気泳動(ＩＥＦ)分析

プロテインＡ精製抗体の非還元サンプルを下記のように電気泳動した。

５μgのプロテインＡ精製サンプルを、１.０mm　Novex　ｐＨ３～１０勾配ゲル(Invitr

ogen, EC66552BOX)で、製造業者が推奨するランニング条件を使用して、電気泳動した。１０μl量のＩＥＦ　ｐＨ３～１０マーカー(Invitrogen, 39212-01)をゲルに入れた。電気泳動したら、ゲルを１０％ＴＣＡ溶液で３０分固定し、InstantBlue(TripleRed, ISB01L)で一夜、室温で染色した。染色ゲルの画像を、BioSpectrum Imaging System(UVP)で分析した。

表６に示すように、試験したクローンは、ｐＨ６．０～７．４５の電荷アイソフォームを示した。検出した電荷アイソフォームは、これらの抗体について理論的に計算したｐＩと同等であり、それは６．３５～６．８２と予測された。クローンＦおよびＧは、両者とも６．３５の予測ｐＩを有し、同等な電荷アイソフォームを示し、これはまた両者で同じである理論的に計算したｐＩ(６．３５)とも一致する。対照ＩｇＧ４抗体は予想通りに行動した。

【０７６５】

【表１４６】

表6．Ｎｏｖｅｘ　ＩＥＦ分析により検出された荷電アイソフォーム

生成物	優勢な荷電アイソフォームのｐＩ＊	酸性荷電アイソフォーム＊	塩基性荷電アイソフォーム＊
クローンF	6.2	2ｘ；6.0～6.1	6.3
クローンG	6.2	2ｘ；6.0～6.1	6.3
クローンH	7.4	2ｘ；6.9～7.3	7.45
クローンI	7.0	2ｘ；6.7～6.9	7.3
クローンJ	6.5	2ｘ；6.0～6.4	6.8
＊ｐＩ測定値は、ＩＥＦ　３－１０マーカーに対して相関させた染色位置から概算する。			

【０７６６】

実施例２．９：　内毒素分析

精製タンパク質の内毒素レベルを、最終濃度(最大３．４４mg／ml)で、ＬＡＬアッセイ(Charles River)に基づくカートリッジベースの方法であるEndosafe-PTS装置で測定した。

表８に示すように、内毒素含量は、０．０５～０．２７ＥＵ／mgの範囲であることが判明した。

【０７６７】

結論

選択したヒト化抗ＬＡＧ－３　ｍＡｂのためのＧＳ単一遺伝子発現ベクターを構築し、ＣＨＯＫ１ＳＶ　ＧＳ－ＫＯ細胞の一過性トランスフェクションに使用した。２．６～２．８リットルの発現培養を、標準条件下６日間インキュベートし、得られた細胞培養上清を、プロテインＡクロマトグラフィーを使用して精製した。精製後力価を表８に示し、２１．８８～２９．３８mg／Ｌの範囲であることが判明した。回収した収量は、６１．３～８２．３mgの範囲であった。

ＳＤＳ－ＰＡＧＥおよびＳＥ－ＨＰＬＣ分析は、ｍＡｂの二量体抗体と優勢に一致する、生成物に存在する少量(最大４．６９％)の可溶性凝集体の存在を示した。ｍＡｂはまた、三量体抗体と一致する保持時間の高分子量不純物も示した。

等電点電気泳動は、全ｍＡｂについて多数の荷電アイソフォームを検出した。ｍＡｂは、これらの分子について理論的に計算したｐＩに基づいたとき、一般に塩基性のアイソフォームを示し、一定レベルの翻訳後修飾を示した。ｍＡｂは、その理論的に計算したｐＩ値と同等であることが判明した。

全サンプルの内毒素レベルをサンプルの提供前に測定し、０．６３ＥＵ／mg以下であることが判明した。

【０７６８】

実施例３：マウスおよびヒト化抗ＬＡＧ－３抗体の特徴づけ

実施例３．１：マウス抗ＬＡＧ－３抗体の特徴づけ

マウス抗ＬＡＧ－３抗体ＢＡＰ０５０のＬＡＧ－３への結合親和性を試験した。ＦＡＣＳ分析により示されるように、マウス抗ＬＡＧ－３抗体は、ヒトＬＡＧ－３トランスフェクトＣＨＯ細胞に、０．２nMのK_D、ヒトＴ細胞に０．２６nMのK_DおよびヒトＬＡＧ－３トランスフェクト３００．１９細胞に１３．６nMのK_Dで結合した。

マウス抗ＬＡＧ－３抗体ＢＡＰ０５０の遮断活性を競合結合アッセイにより試験した。マウス抗ＬＡＧ－３抗体は、２．３nMのIC_{50}で、Ｒａｊｉ細胞上のＭＨＣクラスII分子へのＬＡＧ－３－Ｉｇ結合を遮断した。

インターフェロンガンマ(ＩＦＮ－γ)発現に対するマウス抗ＬＡＧ－３抗体ＢＡＰ０５０の影響を試験した。マウス抗ＬＡＧ－３抗体は、ＩＦＮ－γ発現を、抗ＣＤ３(０．１μｇ／mL)で刺激された細胞において３．０±２．１倍増加、ブドウ球菌エンテロトキシンＢ(ＳＥＢ)(３pg／mL)で刺激した細胞において１．６±０．４倍増加およびＣＭＶペプチドで刺激した細胞において１．４±０．３倍増加させた。

ＬＡＧ－３におけるマウス抗ＬＡＧ－３抗体ＢＡＰ０５０と結合し得る領域を試験した。ＥＬＩＳＡにより示されるように、マウス抗ＬＡＧ－３抗体は、全４細胞外Ｉｇ様ドメイン(Ｄ１～Ｄ４)を含むＬＡＧ－３　Ｉｇ融合タンパク質(ｓＬＡＧ－３　Ｄ１－Ｄ４Ｉｇ)ならびにドメイン１(Ｄ１)～ドメイン２(Ｄ２)のみ含むＬＡＧ－３　Ｉｇ融合タンパク質(ｓＬＡＧ－３　Ｄ１－Ｄ２Ｉｇ)と結合する。さらなる分析は、抗ＬＡＧ－３抗体が、完全長ＬＡＧ－３、Ｄ２欠失を有するＬＡＧ－３(ＣＨＯ－ＬＡＧ－３ΔＤ２)およびＤ１エキストラループの一部欠失を有するＬＡＧ－３(ＣＨＯ－ＬＡＧ－３ΔＰ４８Ａ６０)を発現するＣＨＯ細胞と結合することを示す。それゆえに、抗ＬＡＧ－３抗体は、ＬＡＧ－３のＤ１と結合する。

マウス抗ＬＡＧ－３抗体ＢＡＰ０５０はまたマウスＩｇＧ１対照および無抗体対照と比較して、ＣＤ３刺激ＰＢＭＣにおけるＩＦＮ－γ分泌を増加させることをも判明した。増加倍率は、４ドナーで１．４～２．９倍の範囲であった。

【０７６９】

実施例３．２：ヒト化抗ＬＡＧ－３抗体の特徴づけ

結合親和性および特異性

代表的ヒト化抗ＬＡＧ－３抗体のヒトＬＡＧ－３タンパク質への結合を、Ｂｉａｃｏｒｅ法を使用して測定した。結果は、$Ka = 6.41 \times 10^{5} M^{-1} s^{-1}$；$Kd = 7.00 \times 10^{-5} s^{-1}$；$K_D = 0.109 \pm 0.008$nMであった。抗ＬＡＧ－３抗体は、Ｂｉａｃｏｒｅ法により測定して、カニクイザルＬＡＧ－３にも結合する。

ヒトＬＡＧ－３発現ＣＨＯ細胞およびカニクイザルＬＡＧ－３発現ＨＥＫ　２０９細胞上の同じヒト化抗ＬＡＧ－３抗体への結合をＦＡＣＳ分析を使用して測定した。結果は、抗ＬＡＧ－３抗体(ヒトＩｇＧ４)が、ヒトＩｇＧ４アイソタイプ対照と比較して、高親和性でヒトＬＡＧ－３に結合することを示す。抗ＬＡＧ－３抗体は、ヒトＬＡＧ－３発現細胞に１．９２nMのK_Dで結合し、カニクイザルＬＡＧ－３発現細胞に２．３nMのK_Dで結合する。

抗ＬＡＧ－３抗体のアカゲザルＬＡＧ－３発現３００．１９細胞への結合も測定した。結果は、抗ＬＡＧ－３抗体がアカゲザルＬＡＧ－３に８．０３nMのK_Dで結合することを示す。

さらなる結合分析は、代表的ヒト化抗ＬＡＧ－３抗体がマウスＬＡＧ－３と交差反応性ではないまたは親細胞株と交差反応性であることを示す。

【０７７０】

ＬＡＧ－３とそのリガンドの相互作用の遮断

代表的ヒト化抗ＬＡＧ－３抗体が、ＬＡＧ－３およびその既知リガンドの両者、ＭＨＣクラスII分子の間の相互作用を遮断する能力を試験した。結果は、ヒトＩｇＧ４アイソタイプ対照と比較して、抗ＬＡＧ－３抗体が、ＬＡＧ－３とＤａｕｄｉ細胞上のＭＨＣクラスII分子の相互作用を、５．５nMのIC_{50}で遮断したことを示す。

【０７７１】

Ｔ細胞受容体結合非存在下のインビトロでのサイトカイン遊離のＬＡＧ－３刺激

抗ＬＡＧ－３抗体は、Ｔ細胞受容体による特異的刺激なしでは、検出可能なサイトカイン応答を刺激することは予測されない。抗ＬＡＧ－３抗体を、組織培養プレート上に固定化し、空気乾燥により高度に架橋させ、Stebbings R., et al.(J Immunol. 2007 179(5): 3325-3331)由来の方法を使用してサイトカイン産生を刺激する能力について試験した。ＩＬ－２またはＩＦＮ－γ産生は、全血のブドウ球菌エンテロトキシンＢ(ＳＥＢ)刺激非存在下で、抗ＬＡＧ－３抗体または対照ＩｇＧで誘発されなかった。

【０７７２】

実施例４：ＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８／ＩＦＮ－γ状態に基づく患者選択

数タイプの癌の各々に関して、複数患者からのサンプルをＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８／ＩＦＮ－γ状態について試験した。各サンプルを、ＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８／ＩＦＮ－γについて三種陰性、これらのマーカーについて１もしくは２の陽性またはこれらのマーカーの三種陽性として分類した。図１１は、本実験において、患者の集団内で、肺癌(扁平上皮)、肺癌(腺癌)、頭頸部癌、子宮頸癌(扁平上皮)、胃癌、甲状腺癌、黒色腫および鼻咽頭癌のタイプはしばしばＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８／ＩＦＮ－γについて三種陽性であることを示す。これらの癌のタイプを有する患者は、ここに記載する組み合わせ治療、例えば、抗ＬＡＧ－３抗体において、抗ＰＤ－１抗体での治療の良好な候補である。処置成功の可能性は、どの患者がＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８／ＩＦＮ－γに対して三種陽性であるかを決定し、該三種陽性患者を、抗ＰＤ－１または抗ＰＤ－Ｌ１抗体とここに記載する組み合わせ治療剤、例えば、抗ＬＡＧ－３抗体で処置することによりさらに押し上げ得る。

図１２は、患者の集団内で、ＥＲ＋乳癌および膵臓癌のタイプの癌がＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８／ＩＦＮ－γについて三種陽性であることが稀であることを示す。特に、ＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８／ＩＦＮ－γについて一般に陽性ではない癌においても、処置成功の可能性を、患者が、ＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８／ＩＦＮ－γに対して三種陽性であるかを決定し、該三種陽性患者を抗ＰＤ－１または抗ＰＤ－Ｌ１抗体とここに記載する組み合わせ治療剤、例えば、抗ＬＡＧ－３抗体で処置することにより高めることができる。

図１３は、ＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８／ＩＦＮ－γに対して三種陽性である乳癌患者の割合を示す。乳癌一般を考慮すると、三種陽性の割合はやや低い。しかしながら、ＩＭ－ＴＮ乳癌にのみ焦点を絞ったとき、はるかに高い割合の患者がＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８／ＩＦＮ－γについて三種陽性であることを見ることができる。ＩＭ－ＴＮ乳癌は、慣用の治療での処置が特に困難である。ＩＭ－ＴＮ乳癌がＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８／ＩＦＮ－γについてしばしば三種陽性であるとの発見は、抗ＰＤ－１または抗ＰＤ－Ｌ１抗体とここに記載する組み合わせ治療剤、例えば、抗ＬＡＧ－３抗体でのこの癌の治療に新たな道を開く。

図１４は、ＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８／ＩＦＮ－γに対して三種陽性である結腸癌患者の割合を示す。結腸癌一般を考慮すると、三種陽性の割合はやや低い。しかしながら、ＭＳＩ高(高マイクロサテライト不安定性)乳癌にのみ焦点を絞ったとき、はるかに高い割合の患者がＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８／ＩＦＮ－γについて三種陽性であることを見ることができる。ＭＳＩレベルは、例えば、市販のＰＣＲベースの方法を使用してアッセイできる。

【０７７３】

胃癌サンプルを、ＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８／ＩＦＮ－γのレベルについて試験した(データは示していない)。ＭＳＩ高またはＥＢＶ＋胃癌において、約４９％がＰＤ－Ｌ１に陽性であり、ＰＤ－Ｌ１－陽性細胞の高い割合が、ＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８／ＩＦＮ－γに対して三種陽性であることが判明した。ＰＤ－Ｌ１－陽性細胞およびＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８／ＩＦＮ－γ陽性細胞の一定割合が、ＰＩＫ３ＣＡも陽性であることも判明した。この知見は、これらの癌が、例えば、抗ＬＡＧ－３抗体と組み合わせた、所望によりＰＩＫ３治療剤と組み合わせたＰＤ－１または抗ＰＤ－Ｌ１抗体で処置し得ることを示唆する。

【０７７４】

ＭＳＩ高ＣＲＣサンプルを、マーカーの組み合わせについて試験した(データは示していない)。ＭＳＩ高ＣＲＣサンプルにおいて、ＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８／ＩＦＮ－γサンプルの大部分がまたＬＡＧ－３、ＰＤ－１(ＰＤＣＤ１とも呼ばれる)、ＲＮＦ４３およびＢＲ

ＡＦについても陽性であることが判明した。この知見は、これらの癌が、ＬＡＧ－３抗体で、所望によりＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤＣＤ１、ＲＮＦ４３およびＢＲＡＦの１以上を標的とする治療剤と組み合わせて、処置し得ることを示唆する。

【０７７５】

扁平上皮細胞肺癌を、マーカーの組み合わせについて試験した(データは示していない)。扁平上皮細胞肺癌サンプルにおいて、ＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８／ＩＦＮ－γサンプルの大部分がまたＬＡＧ－３も陽性であることが判明した。この知見は、これらの癌が、ＬＡＧ－３抗体で、所望によりＰＤ－１を標的とする治療剤またはＰＤ－Ｌ１、例えば、抗ＰＤ－１抗体または抗ＰＤ－Ｌ１抗体と組み合わせて、処置し得ることを示唆する。

【０７７６】

乳頭甲状腺癌を、ＢＲＡＦ　Ｖ６００Ｅ変異を含むマーカーの組み合わせについて試験した(データは示していない)。ＰＤ－Ｌ１に陽性である甲状腺癌サンプルの大部分がＢＲＡＦ　Ｖ６００Ｅも陽性であることが判明した。この知見は、これらの癌が、抗ＰＤ－１抗体または抗ＰＤ－Ｌ１抗体で、例えば、抗ＬＡＧ－３抗体と組み合わせて、所望によりＢＲＡＦを標的とする治療剤と組み合わせて、処置し得ることを示唆する。

【０７７７】

実施例５：ＰＤ－Ｌ１状態に基づく患者選択

免疫調節剤(例えば、ＬＡＧ－３単独でまたはＰＤ１／ＰＤ－Ｌ１と組み合わせて)ベースの治療についての癌適応症の広い試験を可能とするために、肺および肝臓腫瘍の両者を含むヒト癌におけるタンパク質およびｍＲＮＡレベルの両者を含む、ＰＤ－Ｌ１発現を評価した。

ＰＤ－Ｌ１タンパク質発現を、免疫組織化学(ＩＨＣ)により、一連のホルマリン固定パラフィン包埋非小細胞肺(ＮＳＣＬＣ)腺癌(ＡＣＡ)、ＮＳＣＬＣ扁平上皮細胞癌(ＳＣＣ)および肝細胞癌(ＨＣＣ)腫瘍において評価した。ＰＤ－Ｌ１発現を、染色強度および陽性腫瘍細胞の割合に基づく、手動組織スコア(Ｈスコア)方法により、半定量的に採点した。我々のＩＨＣ分析において、ＰＤ－Ｌ１陽性(ＰＤ－Ｌ１＋)を、Ｈスコア≧２０として定義した。並行して、ＰＤ－Ｌ１　ｍＲＮＡ発現データを、これらの同じ適応症(５０３　ＮＳＣＬＣ　ＡＣＡ、４８９　ＮＳＣＬＣ　ＳＣＣおよび１９１　ＨＣＣ)についてThe Cancer Genome Atlas(TCGA)から試験した。

【０７７８】

RNAseq分析で、ＲＳＥＭ標準化後、データをログ２(ＲＰＫＭ＋０．１)として、ＴＣＧＡ腫瘍適応症にまたがるOmicSoft RNASeqパイプラインを利用して計算した。ＰＤ－Ｌ１発現は、ＨＣＣと比較して、ＮＳＣＬＣ　ＡＣＡおよびＳＣＣで上昇している。ＴＣＧＡにおける全適応症にまたがる発現レベルの分布の重層および比較により、我々はＰＤ－Ｌ１の過発現プロファイルをランク付けし、ＴＣＧＡ　ＨＣＣコホートがはるかに減少したＰＤ－Ｌ１　ｍＲＮＡレベルを有し、中央レベル－０．８であり、対照的にＡＣＡは１．３およびＳＣＣは１．５であり、これは中央レベル発現の２倍を超える変化に達することを発見した。RNAseqで、我々の分析は、ＮＳＣＬＣ腺癌の５０％、ＮＳＣＬＣ扁平上皮細胞癌の５４％およびＨＣＣの６％を、ＰＤ－Ｌ１について高発現として規定した。

腫瘍細胞ＰＤ－Ｌ１タンパク質発現を、４５の肺腺癌(ＡＣＡ)サンプル、４７の肺扁平上皮細胞癌(ＳＣＣ)サンプルおよび３６の肝細胞癌(ＨＣＣ)サンプルで測定した。１６／４５(３５．６％)肺ＡＣＡ、２１／４７(４４．７％)肺ＳＣＣがＰＤ－Ｌ１陽性であった。対照的に、ＰＤ－Ｌ１陽性は、ＨＣＣサンプルの２／３６(５．６％)にしか見られなかった。

【０７７９】

まとめると、大きなおよび独立したヒトＮＳＣＬＣおよびＨＣＣサンプルセットにおけるＩＨＣおよびＲＮＡｓｅｑ分析で、ＰＤ－Ｌ１発現は、ＨＣＣよりもＮＳＣＬＣで富化されていることが判明した。ＮＳＣＬＣ内で、腺癌および扁平上皮細胞癌で同等な結果である。重要なことに、３適応症の多数のサンプル(ＩＨＣについて１２８およびＲＮＡｓｅｑについて１１８３)の中で、タンパク質ベースの分析とｍＲＮＡベースの分析の極め

て良好な相関が観察される。この知見は、それゆえに、免疫調節剤(例えば、ＬＡＧ－３と組み合わせた、例えば、ＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１)ベースの免疫治療に対する応答を富化し得る適応症および患者セグメントについて、ＴＣＧＡにおいて掘り当てた大規模ｍＲＮＡベースデータを確立する。

【０７８０】

引用による取り込み

ここに記載する全ての刊行物、特許および受託番号は、個々の文献または特許が具体的にかつ個々に引用により包含すると示されているかのように、引用によりその全体を本明細書に包含させる。

【０７８１】

均等物

対象の発明の特異的態様が議論されているが、上記明細書は説明的であり、制限的ではない。本発明の多くの変更が、本明細書および添付する特許請求の範囲の通読により当業者には明らかとなる。本発明の完全な範囲は、特許請求の範囲とそれに付随するその均等物の全範囲および本明細書とそれに付随するこのような変異を考慮して、決定すべきである。

【図１】

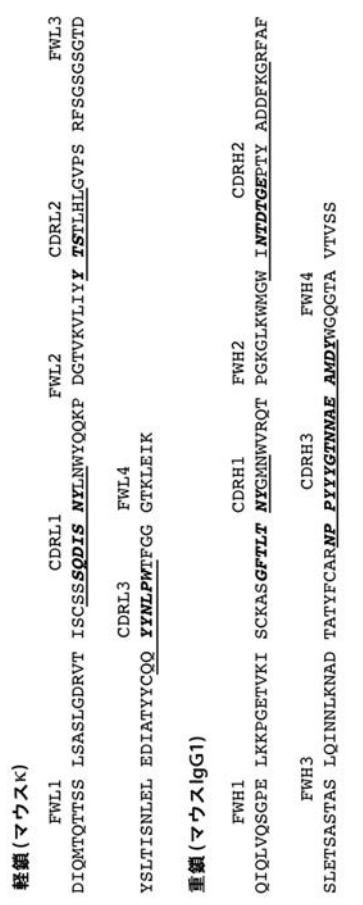


FIGURE 1

【図２】

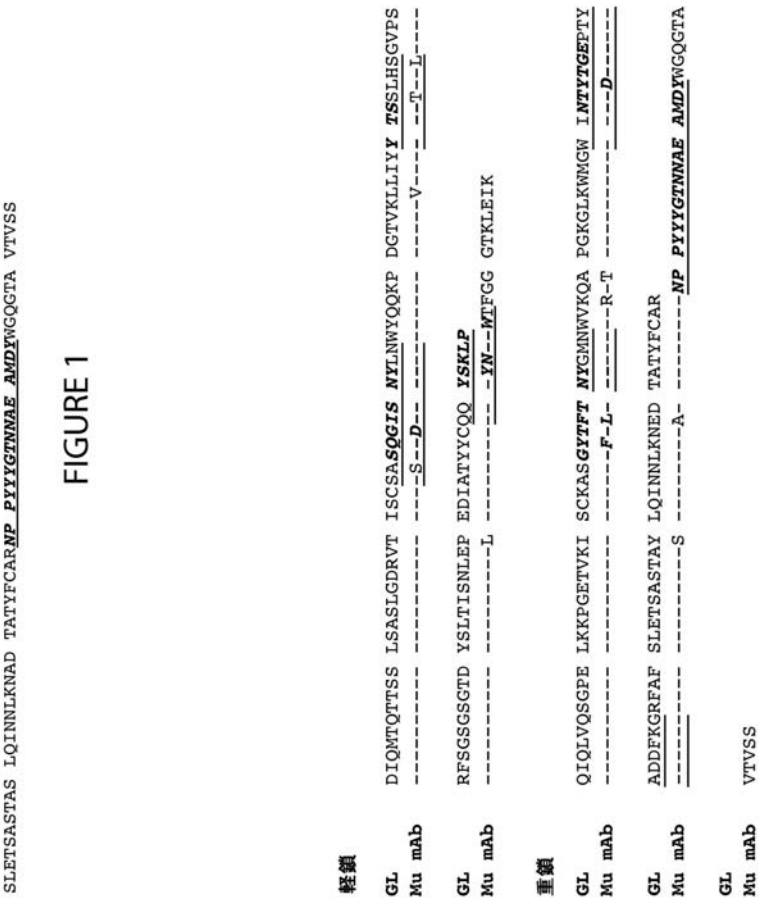


FIGURE 2

【図３】

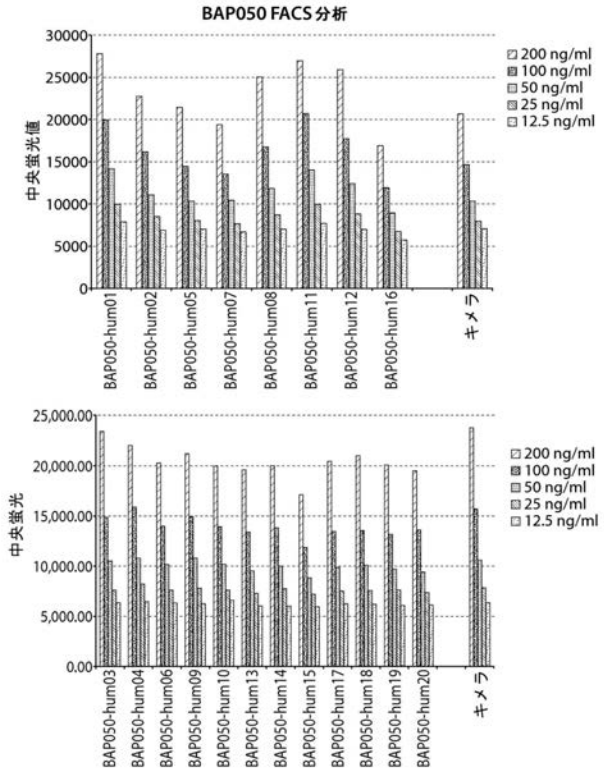


FIGURE 3

【図４】

クローン番号	μg/mL	配列					
		HC			LC		
		FW1	FW2	FW3	FW1	FW2	FW3
キメラ	31.7	6の独特なHC			12の独特なLC		
1	35.4	a	a	a	a	a	a
2	25.2	a	a	a	a	a	b
3	3.2	a	a	a	b	b	a
4	26	a	a	a	a	c	c
5	16.9	a	a	a	c	a	a
6	9.1	a	a	a	d	b	d
7	35.8	a	a	a	a	d	d
8	24.7	a	a	a	e	b	e
9	19.9	b	b	a	a	a	b
10	7.7	b	b	a	b	b	a
11	34.9	b	b	a	a	d	d
12	17.9	b	b	a	e	b	e
13	24.9	b	a	a	a	a	b
14	7.5	a	c	a	b	b	a
15	21.9	a	c	a	e	b	e
16	17.7	c	d	b	e	b	e
17	21.2	d	a	c	a	a	f
18	8.1	a	a	a	f	b	e
19	7.5	a	a	a	e	b	a
20	3.2	b	b	a	d	b	g

FIGURE 4

【図５】

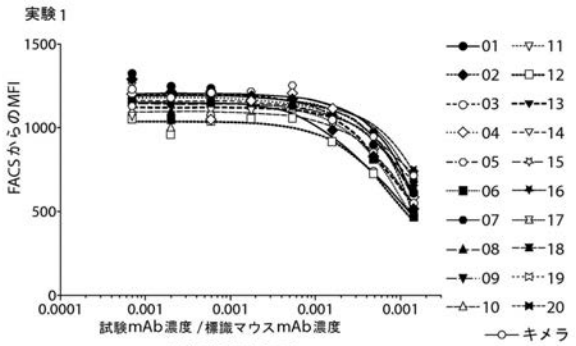


FIGURE 5A

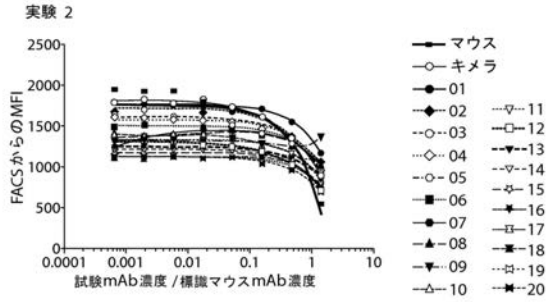


FIGURE 5B

【図６】

クローン番号	濃度 μg/mL	配列						ランキング		構造
		HC			LC			結合データ	競合データ	
		FW1	FW2	FW3	FW1	FW2	FW3			
		6の独特な HC			12の独特な LC				*	
1	35.4	a	a	a	a	a	a	1	2	D
2	25.2	a	a	a	a	a	b	5	1	B
3	3.2	a	a	a	b	b	a	7	1	E
4	26	a	a	a	a	c	c	8	2	E
5	16.9	a	a	a	c	a	a	6		E
6	9.1	a	a	a	d	b	d	9	1	E
7	35.8	a	a	a	a	d	d	8		C
8	24.7	a	a	a	e	b	e	4		E
9	19.9	b	b	a	a	a	b	8	2	B
10	7.7	b	b	a	b	b	a	9	2	E
11	34.9	b	b	a	a	d	d	2	2	C
12	17.9	b	b	a	e	b	e	3	2	E
13	24.9	b	a	a	a	a	b	9	3	A
14	7.5	a	c	a	b	b	a	9		F
15	21.9	a	c	a	e	b	e	20	20	F
16	17.7	c	d	b	e	b	e	20	20	D
17	21.2	d	a	c	a	a	f	9		E
18	8.1	a	a	a	f	b	e	8		C
19	7.5	a	a	a	e	b	a	9		D
20	3.2	b	b	a	d	b	g	9	3	C

*空欄は３より悪いことを意味する。

FIGURE 6

【図７】

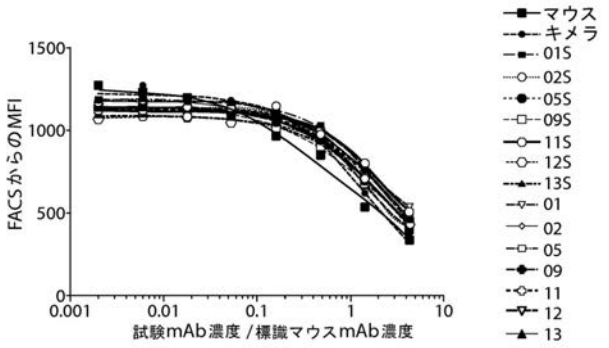


FIGURE 7

【図８】

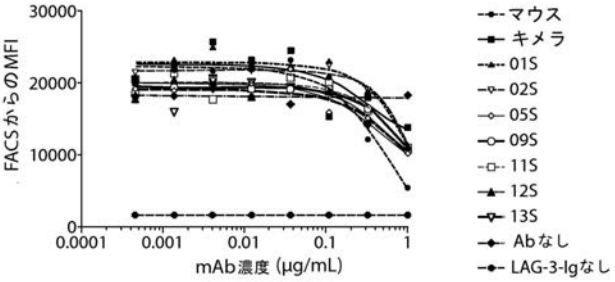


FIGURE 8

【図９Ａ】

```
                    10        20        30        40        50        60
                    ....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|
BAP050-chi-HC       QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGFTLTNYGMNWVRQTPGKGLKWMGWINTDTGEPTY
BAP050-hum01-HC     EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTY
BAP050-hum02-HC     EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTY
BAP050-hum03-HC     EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTY
BAP050-hum04-HC     EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTY
BAP050-hum05-HC     EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTY
BAP050-hum06-HC     EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTY
BAP050-hum07-HC     EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTY
BAP050-hum08-HC     EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTY
BAP050-hum18-HC     EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTY
BAP050-hum19-HC     EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTY
BAP050-hum09-HC     QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMNWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTY
BAP050-hum10-HC     QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMNWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTY
BAP050-hum11-HC     QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMNWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTY
BAP050-hum12-HC     QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMNWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTY
BAP050-hum20-HC     QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMNWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTY
BAP050-hum13-HC     QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTY
BAP050-hum14-HC     EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMNWIRQSPSRGLEWLGWINTDTGEPTY
BAP050-hum15-HC     EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFTLTNYGMNWIRQSPSRGLEWLGWINTDTGEPTY
BAP050-hum16-HC     EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGFTLTNYGMNWVRQATGQGLEWMGWINTDTGEPTY
BAP050-hum17-HC     QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTY

                    70        80        90        100       110       120
                    ....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|
BAP050-chi-HC       ADDFKGRFAFSLETSASTASLQINNLKNADTATYFCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
BAP050-hum01-HC     ADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
BAP050-hum02-HC     ADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
BAP050-hum03-HC     ADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
BAP050-hum04-HC     ADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
BAP050-hum05-HC     ADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
BAP050-hum06-HC     ADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
BAP050-hum07-HC     ADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
BAP050-hum08-HC     ADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
BAP050-hum18-HC     ADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
BAP050-hum19-HC     ADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
BAP050-hum09-HC     ADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
BAP050-hum10-HC     ADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
BAP050-hum11-HC     ADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
BAP050-hum12-HC     ADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
BAP050-hum20-HC     ADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
BAP050-hum13-HC     ADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
BAP050-hum14-HC     ADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
BAP050-hum15-HC     ADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
BAP050-hum16-HC     ADDFKGRVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
BAP050-hum17-HC     ADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISTLKAEDTATYFCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
```

FIGURE 9A

【図９Ｂ】

```
                    10        20        30        40        50        60
                    ....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|
BAP050-chi-HC       QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGFTLTNYGMNWVRQTPGKGLKWMGWINTDTGEPTY
BAP050-hum01-HC     EV......A.V....A.......V..............A..Q..E..............
BAP050-hum02-HC     EV......A.V....A.......V..............A..Q..E..............
BAP050-hum03-HC     EV......A.V....A.......V..............A..Q..E..............
BAP050-hum04-HC     EV......A.V....A.......V..............A..Q..E..............
BAP050-hum05-HC     EV......A.V....A.......V..............A..Q..E..............
BAP050-hum06-HC     EV......A.V....A.......V..............A..Q..E..............
BAP050-hum07-HC     EV......A.V....A.......V..............A..Q..E..............
BAP050-hum08-HC     EV......A.V....A.......V..............A..Q..E..............
BAP050-hum18-HC     EV......A.V....A.......V..............A..Q..E..............
BAP050-hum19-HC     EV......A.V....A.......V..............A..Q..E..............
BAP050-hum09-HC     .V......A.V....AS..V..................AR.QR.E.I............
BAP050-hum10-HC     .V......A.V....AS..V..................AR.QR.E.I............
BAP050-hum11-HC     .V......A.V....AS..V..................AR.QR.E.I............
BAP050-hum12-HC     .V......A.V....AS..V..................AR.QR.E.I............
BAP050-hum20-HC     .V......A.V....AS..V..................AR.QR.E.I............
BAP050-hum13-HC     .V......A.V....AS..V..................A..Q..E..............
BAP050-hum14-HC     EV......A.V....A.......V.............I..S.SR..E.L............
BAP050-hum15-HC     EV......A.V....A.......V.............I..S.SR..E.L............
BAP050-hum16-HC     EV......A.V.....SLR....G..............AT.Q..E..............
BAP050-hum17-HC     .V......S......AS..V..................A..Q..E..............

                    70        80        90        100       110       120
                    ....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|
BAP050-chi-HC       ADDFKGRFAFSLETSASTASLQINNLKNADTATYFCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
BAP050-hum01-HC     ........V...D..V...Y...CS..AE...V.Y...........................
BAP050-hum02-HC     ........V...D..V...Y...CS..AE...V.Y...........................
BAP050-hum03-HC     ........V...D..V...Y...CS..AE...V.Y...........................
BAP050-hum04-HC     ........V...D..V...Y...CS..AE...V.Y...........................
BAP050-hum05-HC     ........V...D..V...Y...CS..AE...V.Y...........................
BAP050-hum06-HC     ........V...D..V...Y...CS..AE...V.Y...........................
BAP050-hum07-HC     ........V...D..V...Y...CS..AE...V.Y...........................
BAP050-hum08-HC     ........V...D..V...Y...CS..AE...V.Y...........................
BAP050-hum18-HC     ........V...D..V...Y...CS..AE...V.Y...........................
BAP050-hum19-HC     ........V...D..V...Y...CS..AE...V.Y...........................
BAP050-hum09-HC     ........V...D..V...Y...CS..AE...V.Y...........................
BAP050-hum10-HC     ........V...D..V...Y...CS..AE...V.Y...........................
BAP050-hum11-HC     ........V...D..V...Y...CS..AE...V.Y...........................
BAP050-hum12-HC     ........V...D..V...Y...CS..AE...V.Y...........................
BAP050-hum20-HC     ........V...D..V...Y...CS..AE...V.Y...........................
BAP050-hum13-HC     ........V...D..V...Y...CS..AE...V.Y...........................
BAP050-hum14-HC     ........V...D..V...Y...CS..AE...V.Y...........................
BAP050-hum15-HC     ........V...D..V...Y...CS..AE...V.Y...........................
BAP050-hum16-HC     .......VTI.ADK.I...Y..WSS..AS...M.Y...........................
BAP050-hum17-HC     ........V...D..V...Y...ST..AE.................................
```

FIGURE 9B

【図１０Ａ】

```
                    10        20        30        40        50        60
                    ....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|
BAP050-chi-LC       DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCSSSQDISNYLNWYQQKPDGTVKVLIYYTSTLHLGVPS
BAP050-hum01-LC     DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGVPS
BAP050-hum02-LC     DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPP
BAP050-hum13-LC     DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPP
BAP050-hum09-LC     DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPP
BAP050-hum03-LC     EIVLTQSPATLPVSLGQTASISCSSSQDISNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPS
BAP050-hum10-LC     EIVLTQSPATLPVSLGQTASISCSSSQDISNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPS
BAP050-hum14-LC     EIVLTQSPATLPVSLGQTASISCSSSQDISNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPS
BAP050-hum04-LC     DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGIPD
BAP050-hum05-LC     EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSSSQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGVPS
BAP050-hum06-LC     DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCSSSQDISNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPS
BAP050-hum07-LC     DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGVPS
BAP050-hum11-LC     DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGVPS
BAP050-hum08-LC     EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDISNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPS
BAP050-hum12-LC     EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDISNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPS
BAP050-hum15-LC     EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDISNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPS
BAP050-hum16-LC     EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDISNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPS
BAP050-hum17-LC     DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGVPS
BAP050-hum18-LC     AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPS
BAP050-hum19-LC     EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSSSQDISNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGVPS
BAP050-hum20-LC     DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCSSSQDISNYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSTLHLGIPD

                    70        80        90        100
                    ....|....|....|....|....|....|....|....|....|..
BAP050-chi-LC       RFSGSGSGTDYSLTISNLELEDIATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-hum01-LC     RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-hum02-LC     RFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-hum13-LC     RFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-hum09-LC     RFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-hum03-LC     RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-hum10-LC     RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-hum14-LC     RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-hum04-LC     RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-hum05-LC     RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-hum06-LC     RFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-hum07-LC     RFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-hum11-LC     RFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-hum08-LC     RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-hum12-LC     RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-hum15-LC     RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-hum16-LC     RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-hum17-LC     RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-hum18-LC     RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-hum19-LC     RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-hum20-LC     RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
```

FIGURE 10A

【図１０Ｂ】

```
                    10        20        30        40        50        60
                    ....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|
BAP050-chi-LC   DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCSSSQDISNYLNWYQQKPDGTVKVLIYYTSTLHLGVPS
BAP050-hum01-LC ......SP......V......T..................GKAP.L..............
BAP050-hum02-LC ......SP......V......T..................GKAP.L...........I.P
BAP050-hum13-LC ......SP......V......T..................GKAP.L...........I.P
BAP050-hum09-LC ......SP......V......T..................GKAP.L...........I.P
BAP050-hum03-LC E.VL..SPAT.PV...QTAS.....................GQAPRL..............
BAP050-hum10-LC E.VL..SPAT.PV...QTAS.....................GQAPRL..............
BAP050-hum14-LC E.VL..SPAT.PV...QTAS.....................GQAPRL..............
BAP050-hum04-LC ......SP......V......T..............L...GQSPQL...........I.D
BAP050-hum05-LC E.VL..SPAT..L.P.E.A.L.....................GKAP.L..............
BAP050-hum06-LC ..V....PL..PVTP.EPAS.....................GQAPRL..............
BAP050-hum07-LC ......SP......V......T..............L...GQSPQL..............
BAP050-hum11-LC ......SP......V......T..............L...GQSPQL..............
BAP050-hum08-LC E.VL..SPDFQ.VTPKEK...T....................GQAPRL..............
BAP050-hum12-LC E.VL..SPDFQ.VTPKEK...T....................GQAPRL..............
BAP050-hum15-LC E.VL..SPDFQ.VTPKEK...T....................GQAPRL..............
BAP050-hum16-LC E.VL..SPDFQ.VTPKEK...T....................GQAPRL..............
BAP050-hum17-LC ......SP......V......T..................GKAP.L..............
BAP050-hum18-LC A..L..SP......V......T..................GQAPRL..............
BAP050-hum19-LC E.VL..SPDFQ.VTPKEK...T....................GQAPRL..............
BAP050-hum20-LC ..V....PL..PVTP.EPAS.....................GQAPRL...........I.D

                    70        80        90        100
                    ....|....|....|....|....|....|....|....|....|..
BAP050-chi-LC   RFSGSGSGTDYSLTISNLELEDIATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
BAP050-hum01-LC ..........FTF...S..A..A.....................
BAP050-hum02-LC ......Y...FT...N.I.S..A.Y.F.................
BAP050-hum13-LC ......Y...FT...N.I.S..A.Y.F.................
BAP050-hum09-LC ......Y...FT...N.I.S..A.Y.F.................
BAP050-hum03-LC ..........FTF...S..A..A.....................
BAP050-hum10-LC ..........FTF...S..A..A.....................
BAP050-hum14-LC ..........FTF...S..A..A.....................
BAP050-hum04-LC ..........FT....R..P..F.V...................
BAP050-hum05-LC ..........FTF...S..A..A.....................
BAP050-hum06-LC .........EFT....S.QPD.F.....................
BAP050-hum07-LC .........EFT....S.QPD.F.....................
BAP050-hum11-LC .........EFT....S.QPD.F.....................
BAP050-hum08-LC ..........FT....S.QP..F.....................
BAP050-hum12-LC ..........FT....S.QP..F.....................
BAP050-hum15-LC ..........FT....S.QP..F.....................
BAP050-hum16-LC ..........FT....S.QP..F.....................
BAP050-hum17-LC ..........FTF...S.QP........................
BAP050-hum18-LC ..........FT....S.QP..F.....................
BAP050-hum19-LC ..........FTF...S..A..A.....................
BAP050-hum20-LC ..........FT....R..P..F.V...................
```

FIGURE 10B

【図１１】

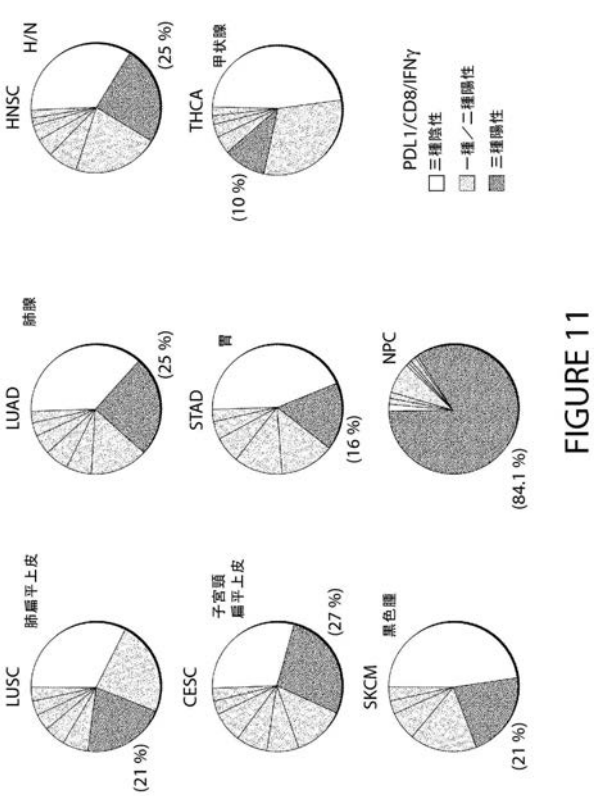


FIGURE 11

【図１２】

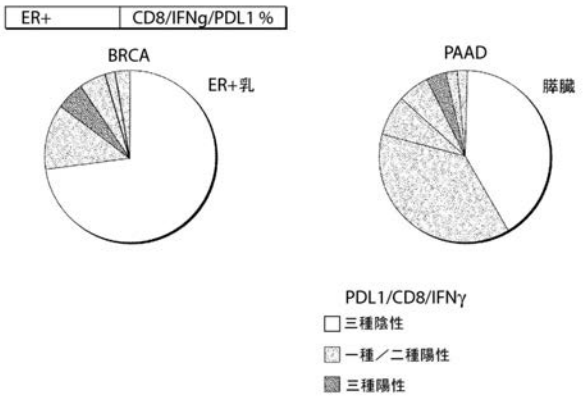


FIGURE 12

【図１３】

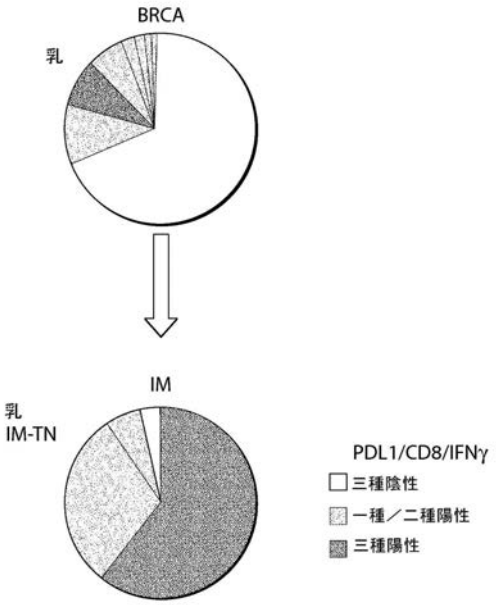


FIGURE 13

【図１４】

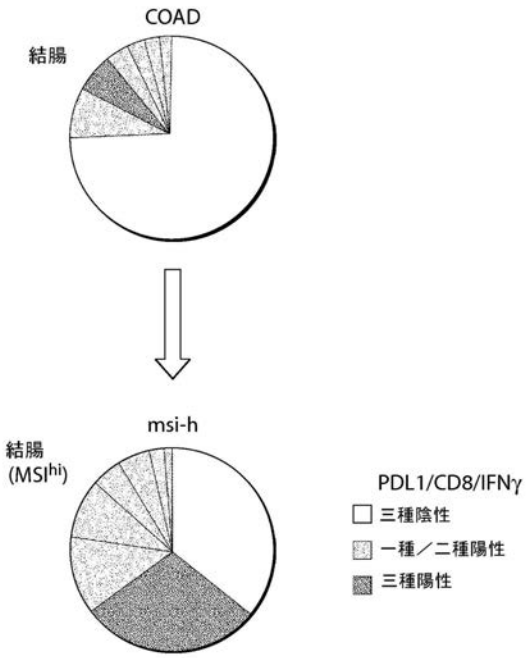


FIGURE 14

【配列表】
2020005645000001.app
【手続補正書】
【提出日】令和1年9月19日(2019.9.19)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
本願明細書または図面に記載された発明。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI			テーマコード（参考）
C12N	*1/19*	*(2006.01)*	C12N	1/19		
C12N	*1/21*	*(2006.01)*	C12N	1/21		
C12N	*5/10*	*(2006.01)*	C12N	5/10		
C07K	*16/28*	*(2006.01)*	C07K	16/28		
A61K	*39/395*	*(2006.01)*	A61K	39/395	D	
A61K	*45/00*	*(2006.01)*	A61K	39/395	N	
A61P	*35/00*	*(2006.01)*	A61K	45/00		
A61P	*1/04*	*(2006.01)*	A61P	35/00		
A61P	*1/16*	*(2006.01)*	A61P	1/04		
A61P	*1/18*	*(2006.01)*	A61P	1/16		
A61P	*7/00*	*(2006.01)*	A61P	1/18		
A61P	*11/00*	*(2006.01)*	A61P	7/00		
A61P	*13/12*	*(2006.01)*	A61P	11/00		
A61P	*13/08*	*(2006.01)*	A61P	13/12		
A61P	*15/00*	*(2006.01)*	A61P	13/08		
A61P	*17/00*	*(2006.01)*	A61P	15/00		
A61P	*35/02*	*(2006.01)*	A61P	17/00		
A61P	*35/04*	*(2006.01)*	A61P	35/02		
A61P	*43/00*	*(2006.01)*	A61P	35/04		
A61P	*31/00*	*(2006.01)*	A61P	43/00	121	
G01N	*33/53*	*(2006.01)*	A61P	31/00		
			G01N	33/53	N	

(31)優先権主張番号 62/059,690
(32)優先日 平成26年10月3日(2014.10.3)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(72)発明者 フレデリック・トリーベル
フランス、エフ－７８０００ヴェルサイユ、リュ・サン・ルイ１０番
(72)発明者 クリステル・ブリニョーヌ
フランス、エフ－９２２９０シャトネーマラブリ、リュ・レオン・マルティーヌ４デ番、バティマン・ディ、アパルトマン０２
(72)発明者 ウォルター・エイ・ブラットラー
アメリカ合衆国０２４４６－２７６８マサチューセッツ州ブルックライン、メイソン・テラス１９７番
(72)発明者 ジェニファー・マリー・マタラザ
アメリカ合衆国０２１３９マサチューセッツ州ケンブリッジ、マサチューセッツ・アベニュー２５０番
(72)発明者 キャサリン・アン・サバトスーペイトン
アメリカ合衆国０２１３９マサチューセッツ州ケンブリッジ、マサチューセッツ・アベニュー２５０番
(72)発明者 ファイ・ウェン・チャン
アメリカ合衆国９２０６９カリフォルニア州サン・マルコス、シャドウ・ヒルズ・ドライブ１３１８番
(72)発明者 ガーハード・ヨハン・フレイ
アメリカ合衆国９２１２９カリフォルニア州サンディエゴ、ビア・サイマ・ベラ１３７６８番

Fターム(参考) 4B065 AA01X AA57X AA72X AA87X AA90Y AB01 AC14 BA02 CA25 CA44
CA46
4C084 AA19 MA02 NA05 ZA511 ZA591 ZA661 ZA681 ZA751 ZA811 ZA891
ZB261 ZB262 ZB271 ZC751
4C085 AA13 AA14 AA16 BB01 BB36 BB41 BB43 BB50 CC02 CC23
DD62 EE01 EE03
4H045 AA11 AA20 AA30 BA10 BA40 CA40 DA75 EA20 EA50 FA74
GA26 GA31 GA32