

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5815403号
(P5815403)

(45) 発行日 平成27年11月17日 (2015.11.17)

(24) 登録日 平成27年10月2日 (2015.10.2)

(51) Int. Cl.	F I
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	C 1 2 N 15/00 Z N A A
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 D
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 N
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 11/06

請求項の数 15 (全 173 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-521555 (P2011-521555)	(73) 特許権者	504389991
(86) (22) 出願日	平成21年8月3日 (2009.8.3)		ノバルティス アーゲー
(65) 公表番号	特表2011-529700 (P2011-529700A)		スイス国 バーゼル リヒトシュトラッセル
(43) 公表日	平成23年12月15日 (2011.12.15)		35
(86) 国際出願番号	PCT/EP2009/060052	(74) 代理人	100099759
(87) 国際公開番号	W02010/015608		弁理士 青木 篤
(87) 国際公開日	平成22年2月11日 (2010.2.11)	(74) 代理人	100077517
審査請求日	平成23年4月4日 (2011.4.4)		弁理士 石田 敬
(31) 優先権主張番号	61/086,355	(74) 代理人	100087871
(32) 優先日	平成20年8月5日 (2008.8.5)		弁理士 福本 積
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100087413
			弁理士 古賀 哲次
		(74) 代理人	100117019
			弁理士 渡辺 陽一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 補体タンパク質 C5 を標的とする抗体に関する組成物および方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

配列番号 7 または 187 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域；および配列番号 8 または 188 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、単離モノクローナル抗体、またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 2】

配列番号 9 または 189 のアミノ酸配列を含む重鎖；および配列番号 10 または 190 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項 1 に記載の単離モノクローナル抗体または抗原結合フラグメント。

【請求項 3】

前記単離モノクローナル抗体が、ヒト C5 タンパク質に結合する、請求項 1 又は 2 に記載の単離モノクローナル抗体または抗原結合フラグメント。

【請求項 4】

100 pM ヒト C5 で再構成されるヒト C5 枯渇血清を用いるとき、インビトロ溶血検定法によって測定して、20～200 pM の IC₅₀ で副補体経路を阻害する、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の単離モノクローナル抗体または抗原結合フラグメント。

【請求項 5】

請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の単離モノクローナル抗体または抗原結合フラグメントであって、ここで、前記抗体は、ヒト、ヒト化、またはキメラ抗体である、単離モノクローナル抗体または抗原結合フラグメント。

10

20

【請求項 6】

請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の単離モノクローナル抗体または抗原結合フラグメントであって、前記抗体は、I g G アイソタイプである、単離モノクローナル抗体または抗原結合フラグメント。

【請求項 7】

請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の単離モノクローナル抗体または抗原結合フラグメント、および医薬上許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 8】

請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の単離モノクローナル抗体または抗原結合フラグメントをコードするヌクレオチド配列を含む単離核酸。

10

【請求項 9】

重鎖可変領域を含むポリペプチドをコードするヌクレオチド配列が、配列番号 11 の配列を含む、および軽鎖可変領域を含むポリペプチドをコードするヌクレオチド配列が、配列番号 12 の配列を含む、請求項 8 に記載の単離核酸。

【請求項 10】

請求項 8 又は 9 に記載の単離核酸を含むベクター。

【請求項 11】

請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の単離モノクローナル抗体または抗原結合フラグメントの重鎖および軽鎖をコードする組換え DNA セグメントを含む単離宿主細胞であって；ここで、前記 DNA セグメントは、機能し得るようにプロモーターに結合され、そして、前記宿主細胞において発現され得る、単離宿主細胞。

20

【請求項 12】

薬として使用するための、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の単離モノクローナル抗体または抗原結合フラグメントを含む、超急性同種移植片拒絶、加齢性黄斑変性、喘息、関節炎、自己免疫心疾患、多発性硬化症、炎症性腸疾患、虚血－再灌流損傷、バラクワ－サイモン（Barraquer－Simons）症候群、全身性エリテマトーデス、紅斑性狼瘡、乾癬、多発性硬化症、アルツハイマー病、糸球体腎炎、発作性夜間血色素尿症（PNH）、または MPGN II の処置における使用のための医薬組成物。

30

【請求項 14】

請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の単離モノクローナル抗体または抗原結合フラグメントを含む、体外循環と関連した免疫および血液凝固系の機能不全を縮小させる方法における使用のための医薬組成物。

【請求項 15】

請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の単離モノクローナル抗体または抗原結合フラグメントを含む、血液透析および移植における使用のための医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

40

1. 緒論

本発明は、補体タンパク質 C5 を標的とする抗体ならびにその組成物および使用方法に関するものである。

【背景技術】

【0002】

2. 発明の背景

自然免疫系の一部である補体の通常の役割は、宿主防御に存する。補体は、細菌感染を防御し、適応免疫および自然免疫を連動させ、免疫複合体および炎症性損傷産物を処理する。

【0003】

50

防御機能は、補体活性化の過程で生成される生物活性産物により遂行され、感染源をオプソニン化し、炎症を促進するかまたは感受性標的を溶解する (Marzari et al., Eur J Immunol 32:2773-2782 (2002))。補体系は、免疫系においてある一定の役割を演じる約 25～30 の血漿タンパク質により構成される。補体カスケードは、少なくとも 3 つの主要経路により活性化される。古典的経路は、典型的には免疫複合体により活性化され、副経路は、非保護細胞表面により活性化され得、マンノース結合レクチン (MBL) 経路は、細胞表面炭水化物への MBL の結合により開始される (Trendelenburg, Swiss Med Wkly 137:413-417 (2007))。

【0004】

3 経路は全て、最終的に C5 転換酵素による C5 の開裂に至る。この開裂の結果は、強力な炎症性分子、C5a フラグメントおよび膜侵襲複合体 (MAC) を誘導する C5b の放出である。補体生成物は、一旦放出されると、外来および自己標的間の区別をしなくなり、嚴重に統制されていない場合、制限のない補体活性化に随伴する臨床的狀態においてバイスタンダー細胞および組織の広範な損傷を誘発することが多い (Marzari et al., 2002)。

10

【0005】

C5 は、18 残基シグナル配列および成熟 N-末端 β 鎖および C-末端 α 鎖の間に位置する高 Arg リンカー配列 (RPRR) から成る 1676 アミノ酸の単一プロ-C5 ペプチドとして細胞内で発現される。成熟 C5 は、約 190 kDa の分子量を有し、ジスルフィド結合により連結された 2 本のポリペプチド鎖 (α 、115 kDa および β 、75 kDa) により構成される。C5 転換酵素は、アルファ鎖の残基 74 および 75 間で C5 を開裂することにより、74 アミノ酸 C5a ペプチドおよび C5b フラグメントを放出させ、それに続いて C5b フラグメントは膜侵襲複合体 (MAC) に組み込まれる。

20

【0006】

黄斑変性は、網膜の黄斑領域として知られる目の内層の中心が、薄弱化、萎縮、場合によっては出血を呈する主に高齢者で見出される医学的狀態である。この結果、中心視覚が失われ得るため、必然的に細かい事物を見たり、読んだり、顔を認識することができなくなる。脈絡膜の新生血管形成の病因についてはあまり解明されていないが、炎症、虚血および血管新生因子の局所産生などの因子が重要であると考えられる。

30

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

古典的または副成分経路に関連した疾患および障害、特に AMD の処置について現行治療法の選択肢があるにもかかわらず、依然として有効かつ寛容性の優れた治療法をもたらす特異的標的の発見が要望されている。

【課題を解決するための手段】

【0008】

3. 発明の要旨

本発明は、単離補体 C5 結合分子 (例、C5-結合抗体またはその抗原結合フラグメント)、上記分子を含む医薬組成物、上記分子および組成物の製造方法、およびその使用方法を提供する。

40

【0009】

一部の実施態様において、本発明は、C5 タンパク質と特異的に結合する単離抗体または抗原結合フラグメントを提供するが、この抗体は、少なくとも $1 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$ 、 10^8 M^{-1} 、 10^9 M^{-1} 、 10^{10} M^{-1} または 10^{11} M^{-1} の親和定数 (K_A) を有するものとする。

【0010】

一部の実施態様において、本発明は、C5 タンパク質と特異的に結合し、約 20 pM～約 200 pM の IC_{50} 範囲でインビトロ溶血検定法により測定されたとおり、副完全経路を阻害する単離抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

50

【0011】

一部の実施態様において、本発明は、C5タンパク質と特異的に結合し、下表1記載の抗体と交差競合する単離抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。一部の実施態様において、本発明は、下表1記載の抗体と同一のC5タンパク質のエピトープと結合する単離抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

【0012】

一部の実施態様において、本発明抗体は、C5タンパク質と特異的に結合する単離モノクローナル抗体である。一部の実施態様において、本発明抗体は、C5タンパク質と特異的に結合する単離ヒトまたはヒト化モノクローナル抗体である。一部の実施態様において、本発明抗体は、C5タンパク質と特異的に結合する単離キメラ抗体である。一部の実施態様において、本発明抗体は、ヒト重鎖定常領域およびヒト軽鎖定常領域を含む。

10

【0013】

一部の実施態様において、本発明は、C5タンパク質と特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合フラグメントを提供するが、この抗体は単鎖抗体であるものとする。一部の実施態様において、本発明抗体はFabフラグメントである。若干の実施態様において、本発明抗体はscFvである。

【0014】

一部の実施態様において、本発明は、ヒトC5およびカニクイザルC5の両方と特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。若干の実施態様において、本発明抗体はIgGアイソタイプである。

20

【0015】

一部の実施態様において、本発明は、アミノ酸が、各ヒトVHまたはVL生殖系列化配列から抗体フレームワーク中へ置換されたフレームワークを含む単離抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

【0016】

一部の実施態様において、本発明は、C5タンパク質と特異的に結合する単離モノクローナル抗体またはその抗原結合フラグメントを提供するが、それらの抗体は、配列番号1、2、3、4、5、6、17、18、19、20、21、22、33、34、35、36、37、38、49、50、61、62、63、64、65、66、77、78、89、95、101、107、113、119、120、131、132、133、134、135、136、145、146、147、148、149、150、159、160、161、162、163、164、173、174、175、176、177、178、195、196、197、198、199、200、209、226、235、236、237、238、239または240と少なくとも90%、95%、97%、98%または少なくとも99%の配列同一性を有する少なくとも1つの相補性決定(CDR)配列を含むものとする。

30

【0017】

一部の実施態様において、本発明は、C5タンパク質と特異的に結合する単離モノクローナル抗体またはその抗原結合フラグメントを提供するが、それらの抗体は、配列番号1、2、3、17、18、19、33、34、35、49、61、62、63、77、78、95、107、113、119、132、131、133、145、146、147、159、160、161、173、174、175、195、196、197、226、235、236または237と同一である少なくとも1つの重鎖CDR配列を含むものとする。

40

【0018】

一部の実施態様において、本発明は、C5タンパク質と特異的に結合する単離モノクローナル抗体またはその抗原結合フラグメントを提供するが、それらの抗体は、配列番号4、5、6、20、21、22、36、37、38、50、64、65、66、78、89、101、120、134、135、136、148、149、150、162、163、164、176、177、178、198、199、200、209、238、239

50

または240と同一である少なくとも1つの軽鎖CDR配列を含むものとする。

【0019】

一部の実施態様において、本発明は、C5タンパク質と特異的に結合する単離モノクローナル抗体またはその抗原結合フラグメントを提供するが、それらの抗体は、配列番号1、17、33、61、131、145、159、173、195および235から成る群から選択される重鎖CDR1；配列番号2、18、34、49、62、77、95、107、113、119、132、146、160、174、196、226および236から成る群から選択される重鎖CDR2；および配列番号3、19、35、63、133、147、161、175、197および237から成る群から選択される重鎖CDR3を含むものとする。一部の実施態様において、上記抗体またはその抗原結合フラグメントは、さらに配列番号4、20、36、64、134、148、162、176、198および238から成る群から選択される軽鎖CDR1；配列番号5、21、37、65、135、149、163、177、199および239から成る群から選択される軽鎖CDR2；および配列番号6、22、38、50、66、78、89、101、120、136、150、164、178、200、209および240から成る群から選択される軽鎖CDR3を含む。

10

【0020】

一部の実施態様において、本発明は、C5タンパク質と特異的に結合する単離モノクローナル抗体またはその抗原結合フラグメントを提供するが、それらの抗体は、配列番号4、20、36、64、134、148、162、176、198および238から成る群から選択される軽鎖CDR1；配列番号5、21、37、65、135、149、163、177、199および239から成る群から選択される軽鎖CDR2；および配列番号6、22、38、50、66、78、89、101、120、136、150、164、178、200、209および240から成る群から選択される軽鎖CDR3を含むものとする。

20

【0021】

一部の実施態様において、本発明は、C5タンパク質と特異的に結合する単離モノクローナル抗体またはその抗原結合フラグメントを提供するが、それらの抗体は、配列番号7、23、39、51、67、79、96、108、114、121、137、151、165、179、187、201、210、218、227、241、253、257、273、277または281と少なくとも90%、95%、97%、98%または少なくとも99%の配列同一性を有する重鎖可変領域を含むものとする。一部の実施態様において、上記抗体またはその抗原結合フラグメントは、さらに、配列番号8、24、40、52、68、80、90、102、122、138、152、166、180、188、202、211、219、228、242、261、265、269、285および289と少なくとも90%、95%、97%、98%または少なくとも99%の配列同一性を有する軽鎖可変領域を含む。

30

【0022】

一部の実施態様において、本発明は、C5タンパク質と特異的に結合する単離モノクローナル抗体またはその抗原結合フラグメントを提供するが、それらの抗体は、配列番号8、24、40、52、68、80、90、102、122、138、152、166、180、188、202、211、219、228、242、261、265、269、285および289と少なくとも90%、95%、97%、98%または少なくとも99%の配列同一性を有する軽鎖可変領域を含むものとする。

40

【0023】

一部の実施態様において、本発明は、C5タンパク質と特異的に結合する単離モノクローナル抗体またはその抗原結合フラグメントを提供するが、それらの抗体は、配列番号9、25、41、53、69、81、97、109、115、123、139、153、167、181、189、203、212、220、229、243、249、254、258、274、278または282と少なくとも90%、95%、97%、98%または

50

少なくとも９９％の配列同一性を有する重鎖を含むものとする。一部の実施態様において、上記抗体は、さらに、配列番号１０、２６、４２、５４、７０、８２、９１、１０３、１２４、１４０、１５４、１６８、１８２、１９０、２０４、２１３、２２１、２３０、２４４、２５１、２６２、２６６、２７０、２８６または２９０と少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％または少なくとも９９％の配列同一性を有する軽鎖を含む。

【００２４】

一部の実施態様において、本発明は、Ｃ５タンパク質と特異的に結合する単離モノクローナル抗体またはその抗原結合フラグメントを提供するが、それらの抗体は、配列番号１０、２６、４２、５４、７０、８２、９１、１０３、１２４、１４０、１５４、１６８、１８２、１９０、２０４、２１３、２２１、２３０、２４４、２５１、２６２、２６６、
270、286または290と少なくとも90％、95％、97％、98％または少なくとも99％の配列同一性を有する軽鎖を含むものとする。

10

【００２５】

本発明はまた、１個またはそれ以上の本発明Ｃ５結合分子（例、Ｃ５結合抗体またはその抗原結合フラグメント）および医薬上許容される担体を含む医薬組成物を包含する。

【００２６】

一部の実施態様において、本発明は、配列番号７、２３、３９、５１、６７、７９、９６、１０８、１１４、１２１、１３７、１５１、１６５、１７９、１８７、２０１、２１０、２１８、２２７、２４１、２５３、２５７、２７３、２７７または２８１と少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％または少なくとも９９％の配列同一性を有する重鎖可
変領域を含むポリペプチドをコード化するヌクレオチド配列を含む核酸を提供する。

20

【００２７】

一部の実施態様において、本発明は、配列番号８、２４、４０、５２、６８、８０、９０、１０２、１２２、１３８、１５２、１６６、１８０、１８８、２０２、２１１、２１９、２２８、２４２、２６１、２６５、２６９、２８５および２８９と少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％または少なくとも９９％の配列同一性を有する軽鎖可変領域を含むポリペプチドをコード化するヌクレオチド配列を含む核酸を提供する。

【００２８】

本発明はまた、上記核酸を含むベクターおよび宿主細胞を提供する。一実施態様において、本発明は、（１）本発明抗体の重鎖をコード化する組換えＤＮＡセグメントおよび（２）本発明抗体の軽鎖をコード化する第２組換えＤＮＡセグメントを含む単離宿主細胞を提供する。ここで、上記ＤＮＡセグメントは、それぞれ第１および第２プロモーターに機能し得るように結合されており、上記宿主細胞において発現され得るものとする。別の実施態様において、本発明は、本発明抗体の重鎖および軽鎖をそれぞれコード化する組換えＤＮＡセグメントを含む単離宿主細胞を提供するが、ここで上記ＤＮＡセグメントは、プロモーターに機能し得るように結合されており、上記宿主細胞で発現され得るものとする。一部の実施態様において、宿主細胞はヒト以外の哺乳類セルラインである。若干の実施態様において、抗体またはその抗原結合フラグメントは、ヒトモノクローナル抗体またはその抗原結合フラグメントである。

30

【００２９】

さらに本発明は、本発明のＣ５結合分子（例、Ｃ５結合抗体またはその抗原結合フラグメント）を用いた診断的処置方法を提供する。一実施態様において、本発明は、処置を必要とする対象に、本発明の抗体またはその抗原結合フラグメントを含む組成物の有効量を投与することを含む、加齢性黄斑変性の処置方法を提供する。

40

【００３０】

別の実施態様において、本発明は、処置を必要とする対象に、本発明の抗体またはその抗原結合フラグメントを含む組成物の有効量を投与することを含む、疾患の処置方法を提供する。この場合、疾患とは、喘息、関節炎、自己免疫心疾患、多発性硬化症、炎症性腸疾患、虚血－再灌流損傷、バラクワーサイモン(Barraquer-Simons)症候群、血液透析、全身性エリテマトーデス、紅斑性狼瘡、乾癬、多発性硬化症、移植、アルツハイマー病、糸

50

球体腎炎またはM P G N IIである。

【0031】

本発明はまた、処置を必要とする対象に、本発明の抗体またはその抗原結合フラグメントを含む組成物の有効量を投与することを含む、発作性夜間血色素尿症（PNH）の処置方法を提供する。

【0032】

さらに本発明は、処置を必要とする対象に、本発明の抗体またはその抗原結合フラグメントを含む組成物の有効量を投与することを含む、体外循環に随伴する症状の改善方法を提供する。

【0033】

3.1. 定義

特に断らなければ、本明細書で使用している技術および科学用語は全て、当業者が一般的に理解しているのと同じ意味を有する。

【0034】

本明細書で使用している「抗体」の語は、抗体全体およびその抗原結合フラグメント（すなわち、「抗原結合部分」）または単鎖を包含する。天然に存する「抗体」は、ジスルフィド結合により相互に連結された少なくとも2本の重（H）鎖および2本の軽（L）鎖を含む糖タンパク質である。各重鎖は、重鎖可変領域（本明細書ではVHと略す）および重鎖定常領域により構成される。重鎖定常領域は、3つのドメイン、CH1、CH2およびCH3により構成される。各軽鎖は、軽鎖可変領域（本明細書ではVLと略す）および軽鎖定常領域により構成される。軽鎖定常領域は、1つのドメイン、CLにより構成される。VHおよびVL領域は、さらにフレームワーク領域（FR）と呼ばれる保存性の高い領域およびそれと相互散在した相補性決定領域（CDR）と呼ばれる超可変領域とに分けられ得る。各VHおよびVLは、アミノ末端からカルボキシ末端まで次の順序で配置された3つのCDRおよび4つのFRにより構成される：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。重および軽鎖の可変領域は、抗原と相互作用する結合ドメインを含む。抗体の定常領域は、様々な免疫系細胞（例、エフェクター細胞）および古典的補体系の第1成分（C1q）を含む宿主組織または因子へ免疫グロブリンを結合させ得る。

【0035】

本明細書で使用している抗体の「抗原結合部分」なる語は、所与の抗原（例、C5）への特異的結合能を保持している無傷抗体の1または複数フラグメントをいう。抗体の抗原結合機能は、無傷抗体のフラグメントにより遂行され得る。抗体の「抗原結合部分」なる語に包含される結合フラグメントの例としては、Fabフラグメント、すなわちVL、VH、CLおよびCH1ドメインから成る一価フラグメント、F(ab)₂フラグメント、すなわちヒンジ領域でジスルフィド結合により結合された2つのFabフラグメントを含む二価フラグメント、VHおよびCH1ドメインから成るFdフラグメント、抗体の単一アームのVLおよびVHドメインから成るFvフラグメント、VHドメインから成る単一ドメイン抗体（dAb）フラグメント（Ward et al., 1989 Nature 341:544-546）および単離相補性決定領域（CDR）がある。

【0036】

さらに、Fvフラグメントの2つのドメイン、VLおよびVHは、別々の遺伝子によりコードされるが、それらは、組換え方法を用いて、人工ペプチドリンカーにより連結され得、そのリンカーは、VLおよびVH領域が対合して一価分子を形成している単一タンパク質鎖としてそれらを構成させ得る（単鎖Fv（scFv）としても知られている；例、Bird et al., 1988 Science 242:423-426；およびHuston et al., 1988 Proc. Natl. Acad. Sci. 85:5879-5883 参照）。上記単鎖抗体は、抗体の1個またはそれ以上の「抗原結合部分」を含む。これらの抗体フラグメントは、当業者に周知の慣用的技術を用いて得られ、フラグメントは、無傷抗体の場合と同様にして有用性についてスクリーニングされる。

10

20

30

40

50

【0037】

抗原結合部分はまた、単ドメイン抗体、マキシボディ、ミニボディ、細胞内発現抗体、二重特異性抗体、三重特異性抗体、四重特異性抗体、 $v-NAR$ および $bis-scFv$ に組み込まれ得る（例、Hollinger および Hudson, 2005, Nature Biotechnology, 23, 9, 1126-1136 参照）。抗体の抗原結合部分は、ポリペプチドに基づいたスカホールド、例えばフィブロネクチンIII型（Fn3）へ移植され得る（フィブロネクチンポリペプチドモノボディを記載している米国特許第6703199号参照）。

【0038】

抗原結合部分は、一对のタンデムFvセグメント（ $VH-CH1-VH-CH1$ ）を含む単鎖分子に組み込まれ得、相補性軽鎖ポリペプチドと一緒に、一对の抗原結合領域を形成する（Zapata et al., 1995 Protein Eng. 8(10):1057-1062; および米国特許第5641870号）。

10

【0039】

本明細書で使用している「親和力」の語は、単一抗原性部位での抗体および抗原間における相互作用の強度をいう。各抗原性部位内では、抗体「アーム」の可変領域が、弱い非共有結合力を通じて多くの部位で抗原と相互作用する。相互作用が多いとき、親和力は強くなる。

【0040】

本明細書で使用している「結合力」の語は、抗体-抗原複合体の全体的安定性または強度の情報を与える尺度をいう。それは、3つの主要な因子：抗体エピトープ親和力、抗原および抗体の両方の価および相互作用部分の構造的配置により制御される。最終的に、これらの因子は、抗体の特異性、すなわち特定抗体が正確な抗原エピトープにと結合している尤度を特定する。

20

【0041】

「アミノ酸」の語は、天然および合成アミノ酸、並びに天然アミノ酸と類似した形で機能するアミノ酸類似体およびアミノ酸模倣物質をいう。天然アミノ酸は、遺伝コードによりコード化されたもの、および後で修飾が加えられるアミノ酸、例えばヒドロキシプロリン、 γ -カルボキシグルタメートおよびO-ホスホセリンである。アミノ酸類似体は、天然アミノ酸と同じ基本的化学構造、すなわち、水素、カルボキシル基、アミノ基およびR基に結合しているアルファ炭素を有する化合物をいい、例えばホモセリン、ノルロイシン、メチオニンスルホキシド、メチオニンメチルスルホニウムがある。上記類似体は、修飾R基（例、ノルロイシン）または修飾ペプチドバックボーンを有するが、天然アミノ酸と同じ基本的化学構造を保持している。アミノ酸模倣物質は、アミノ酸の一般化学構造とは異なるが、天然アミノ酸と類似した形で機能する構造を有する化学的化合物をいう。

30

【0042】

本明細書で使用している「結合特異性」の語は、唯一の抗原決定基と反応する個々の抗体結合部位の能力をいう。抗体結合部位は、分子のFab部分に位置し、重および軽鎖の超可変領域から構築される。抗体の結合親和力は、単一抗原決定基および単一抗体結合部位間における反応強度である。それは、抗原決定基と抗体結合部位間ではたらく引力と斥力の和である。

40

【0043】

2物質間の特異的結合とは、平衡定数（ K_A ）が少なくとも $1 \times 10^7 M^{-1}$ 、 $10^8 M^{-1}$ 、 $10^9 M^{-1}$ 、 $10^{10} M^{-1}$ または $10^{11} M^{-1}$ である結合を意味する。抗体（例、C5結合抗体）と「特異的（または選択的）に結合する」という表現は、タンパク質および他の生物製剤の異種集団におけるコグネイト抗原（例、ヒトC5またはカニクイザルC5）の存在を決定する結合反応をいう。上記で示した平衡定数（ K_A ）に加えて、本発明のC5結合抗体はまた、典型的には、約 $1 \times 10^{-2} s^{-1}$ 、 $1 \times 10^{-3} s^{-1}$ 、 $1 \times 10^{-4} s^{-1}$ 、 $1 \times 10^{-4} s^{-1}$ またはそれ未満の解離速度定数（ K_d ）を有し、その非特異的抗原（例、C3、C4、BSA）との結合親和力の少なくとも2倍の親和力でC5と結合する。

「抗原を認識する抗体」および「抗原に特異的な抗体」という表現については、本明細書

50

では「抗原と特異的に結合する抗体」なる語とほとんど同じ意味として使用する。

【0044】

「キメラ抗体」なる語は、(a) 抗原結合部位(可変領域)が、異なるかまたは改変されたクラス、エフェクター機能および／または種の定常領域、または新たな特性をキメラ抗体に付与する全く異なる分子、例えば酵素、毒素、ホルモン、成長因子、薬剤などに結合されるように、定常領域またはその一部分が改変、置換または交換されているか、または(b) 可変領域またはその一部分が、異なるかまたは改変された抗原特異性を有する可変領域により改変、置換または交換されている抗体分子である。例えば、マウス抗体は、その定常領域をヒト免疫グロブリンからの定常領域と置き換えることにより修飾され得る。ヒト定常領域による置換故に、キメラ抗体は、元のマウス抗体と比べてヒトでの抗原性が低いながらも抗原認識の際にはその特異性を保持し得る。

10

【0045】

「補体C5タンパク質」または「C5」なる語については、ほとんど同じ意味で使用しており、異なる種におけるC5タンパク質をいう。例えば、ヒトC5は、配列番号296に示した配列を有し、カニクイザルC5は、配列番号297に示した配列を有する(マカカ・ファスシクラリス(*Macaca fascicularis*))(表1参照)。ヒトC5は、Quidelから入手され得る(カタログ番号A403)。カニクイザルC5は、下記実施例の項で説明している要領で製造され得る。

【0046】

「保存的修飾変異型」の語は、アミノ酸および核酸配列の両方に適用される。特定の核酸配列に関する場合、保存的修飾変異型は、同一または本質的に同一のアミノ酸配列をコード化する核酸、または核酸がアミノ酸配列をコード化しない場合には、本質的に同一の配列をいう。遺伝コードの縮重故に、多数の機能的に同一の核酸が所与のタンパク質をコード化する。例えば、コドンGCA、GCC、GCGおよびGCUは全てアミノ酸アラニンをコード化する。すなわち、アラニンがコドンにより特定されているどの位置でも、コドンは、コード化されるポリペプチドを改変することなく、特定された対応するコドンのいずれかに改変され得る。上記核酸変異型は「サイレント変異」であり、一種の保存的修飾変異である。また、ポリペプチドをコード化する本明細書の核酸配列は、いずれも核酸のあらゆる可能なサイレント変異を特定している。当業者であれば、核酸中の各コドン(ただし、通常メチオニンについての唯一のコドンであるAUG、および通常トリプトファンについての唯一のコドンであるTGGは例外とする)に修飾を加えることにより、機能的に同一の分子が得られることを認めるはずである。したがって、ポリペプチドをコード化する核酸の各サイレント変異は、特定された各配列に暗に含まれている。

20

30

【0047】

ポリペプチド配列の場合、「保存的修飾変異型」は、ポリペプチド配列に対する個々の置換、欠失または付加を含み、結果的にアミノ酸は化学的に類似したアミノ酸と置き換えられる。機能的に類似したアミノ酸を提示する同類置換表は、当業界では周知である。上記の保存的修飾変異型は、それに加えて本発明の多形変異型、種間相同体および対立遺伝子を包含する。以下の8群は、互いに同類置換体であるアミノ酸を含む：1) アラニン(A)、グリシン(G)；2) アスパラギン酸(D)、グルタミン酸(E)；3) アスパラギン(N)、グルタミン(Q)；4) アルギニン(R)、リシン(K)；5) イソロイシン(I)、ロイシン(L)、メチオニン(M)、バリン(V)；6) フェニルアラニン(F)、チロシン(Y)、トリプトファン(W)；7) セリン(S)、トレオニン(T)；および8) シス테인(C)、メチオニン(M) (例、Creighton, *Proteins* (1984) 参照)。一部の実施態様において、「同類配列修飾」の語は、アミノ酸配列を含む抗体の結合特性にあまり影響しないかまたはそれらを改変することのないアミノ酸修飾を指すのに使用される。

40

【0048】

「交差ブロック」、「交差ブロックされた」および「交差ブロックする」の語は、本明細書ではほとんど同じ意味で用いられており、標準競合的結合検定法において抗体または

50

他の結合剤が呈する C 5 への他の抗体または結合剤の結合に対する妨害能力を意味する。

【0049】

抗体または他の結合剤が、C 5 への別の抗体または結合分子の結合を妨害し得る能力または範囲、従って、それが本発明に従って交差ブロックすると言えるか否かは、標準競合結合検定法を用いて決定され得る。適切な一検定法には、Biacore 技術を使用するものがあり（例、BIAcore 3000 器具（Biacore、ウプサラ、スウェーデン国）を用いることによる）、表面プラズモン共鳴技術を用いて相互作用の範囲を測定し得る。交差ブロックを測定するための別の検定法は、E L I S A に基づく方法を使用する。

【0050】

「エピトープ」の語は、抗体と特異的に結合することができるタンパク質決定基を意味する。エピトープは、通常、分子の化学的活性表面群、例えばアミノ酸または糖側鎖により構成され、通常、特異的な三次元構造特性および特異的な電荷特性を有する。立体配座的および非立体配座的エピトープは、変性溶媒の存在下では、後者ではなく前者への結合が失われるという点で区別される。

【0051】

本明細書で使用している I g G 抗体についての「高親和性」の語は、標的抗原に関して 10^{-8} M またはそれ未満、 10^{-9} M またはそれ未満、または 10^{-10} M または 10^{-11} M またはそれ未満の K D を有する抗体を指す。しかしながら、「高親和性」結合は、他の抗体アイソタイプについては変化し得る。例えば、I g M アイソタイプについての「高親和性」結合は、 10^{-7} M またはそれ未満、または 10^{-8} M またはそれ未満の K D を有する抗体を指す。

【0052】

本明細書で使用している「ヒト抗体」の語は、フレームワークおよび C D R の両領域がヒト起源の配列に由来する可変領域を有する抗体を含むものとする。さらに、抗体が定常領域を含む場合、定常領域はまた、上記ヒト配列、例えばヒト生殖系列化配列、またはヒト生殖系列化配列の突然変異バージョンから誘導される。本発明のヒト抗体は、ヒト配列によってコード化されないアミノ酸残基を含み得る（例、インビトロでのランダムまたは位置指定突然変異導入またはインビボでの体細胞突然変異により導入された突然変異）。

【0053】

「ヒトモノクローナル抗体」の語は、フレームワークおよび C D R の両領域がヒト配列に由来する可変領域を有する単一結合特異性を示す抗体を指す。一実施態様において、ヒトモノクローナル抗体は、不死化細胞に融合されたヒト重鎖導入遺伝子および軽鎖導入遺伝子を含むゲノムを有するヒト以外のトランスジェニック動物、例えばトランスジェニックマウスから得られた B 細胞を含むハイブリドーマにより産生される。

【0054】

「ヒト化」抗体は、ヒトでの免疫原性は低いながらも非ヒト抗体の反応性を保持している抗体である。これは、例えば、非ヒト C D R 領域を維持し、抗体の残りの部分をそれらのヒト対応物質（すなわち、定常領域および可変領域のフレームワーク部分）と置き換えることにより達成され得る。例えば、Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855, 1984; Morrison および Oi, Adv. Immunol., 44:65-92, 1988; Verhoeven et al., Science, 239:1534-1536, 1988; Padlan, Molec. Immun., 28:489-498, 1991; および Padlan, Molec. Immun., 31:169-217, 1994 参照。ヒト遺伝子工学技術の他の例には、限定されるわけではないが、米国特許第 5 7 6 6 8 8 6 号に開示された X o m a 技術がある。

【0055】

2 またはそれ以上の核酸またはポリペプチドという文脈における「同一の」または「同一性」パーセントの語は、同一である 2 またはそれ以上の配列または部分配列を指す。2 つの配列が、下記の配列比較アルゴリズムの一つを用いて、または手動アラインメントおよび目視検査により測定されるある一定の比較ウィンドウまたは指定領域における最大の一一致を得るために比較および整列させたときに、特定パーセンテージで同一のアミノ酸残

10

20

30

40

50

基またはヌクレオチドを有する場合（すなわち、特定領域にわたって、または特定されていない場合には配列全体にわたって60%の同一性、所望により65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%または99%の同一性）、2つの配列は「実質的に同一」である。所望により、同一性は、少なくとも約50ヌクレオチド（または10アミノ酸）長である領域にわたって、またはさらに好ましくは100～500または1000またはそれ以上のヌクレオチド（または20、50、200またはそれ以上のアミノ酸）長である領域にわたって存在してもよい。

【0056】

配列比較をするため、典型的には、一つの配列が、試験配列と比較されるリファレンス配列としての役割を果たす。配列比較アルゴリズムを用いるとき、試験およびリファレンス配列をコンピューターに入力し、部分配列座標を指定し、必要ならば、配列アルゴリズムプログラムパラメーターを指定する。デフォルトプログラムパラメーターが使用され得るか、または選択的パラメーターが指定され得る。次いで、配列比較アルゴリズムは、プログラムパラメーターに基づいて、リファレンス配列に対する試験配列についての配列同一性パーセントを計算する。

【0057】

本明細書で使用している「比較ウィンドウ」は、20～600、通常約50～約200、さらに一般的には約100～約150から成る群から選択される連続位置数のいずれか1つの区分への照合を含み、その場合、ある配列とリファレンス配列を最適な形で整列させた後、その配列は同じ連続位置数のリファレンス配列と比較され得る。比較用配列アラインメント方法は、当業界では公知である。比較するための最適な配列アラインメントは、例えば、Smith および Waterman (1970) Adv. Appl. Math. 2:482c の局所相同性アルゴリズムにより、Needleman および Wunsch, J. Mol. Biol. 48:443, 1970 の相同性アラインメントアルゴリズムにより、Pearson および Lipman, Proc. Nat'l. Acad. Sci. US A 85:2444, 1988 の類似性検索方法により、これらのアルゴリズムのコンピューター実装 (Wisconsin Genetics Software Package における G A P、B E S T F I T、F A S T A および T F A S T A、Genetics Computer Group、575 サイエンスドライブ、マディソン、ウィスコンシン) により、または手動アラインメントおよび目視検査 (例、Brent et al., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, Inc. (ringbould ed., 2003) 参照) により実施され得る。

【0058】

配列同一性および配列類似性パーセントの測定に適切なアルゴリズムの2例は、B L A S T および B L A S T 2.0 アルゴリズムであり、これらは、それぞれ Altschul et al., Nuc. Acids Res. 25:3389-3402, 1977; および Altschul et al., J. Mol. Biol. 215:403-410, 1990 に記載されている。B L A S T 解析実施用ソフトウェアは、National Center for Biotechnology Information を通して公的に入手可能である。このアルゴリズムでは、まず、データベース配列中で同じ長さのワードと整列させたとき、正と評価される閾値スコア T に適合するか、またはそれを満たす、検索配列中の長さ W の短いワードを同定することにより高スコア配列対 (H S P) を同定する。T は、近傍ワードスコア閾値と称される (Altschul et al., 前出)。これらの最初の近傍ワードヒットは、それらを含むさらに長い H S P を発見するべく検索を開始する際のシードとして機能する。累積アラインメントスコアが増加し得る限り、ワードヒットを各配列に沿って両方向に伸長させる。ヌクレオチド配列については、パラメーター M (マッチ残基対に関するリワードスコア; 常時 > 0) および N (ミスマッチ残基についてのペナルティスコア; 常時 < 0) を用いて累積スコアを計算する。アミノ酸配列については、スコアマトリックスを用いて累積スコアを計算する。各方向におけるワードヒットの伸長は、次のときには停止する: 累積アラインメントスコアが、その最大到達値から X 量低下したとき; 1 またはそれ以上の負のスコア残基アラインメントの蓄積により、累積スコアがゼロまたはそれ未満になったとき; または、いずれかの配列の末端に達したとき。B L A S T アルゴリズムパラメーター W、T および X は、アラインメントの感度および速度を決定する。B L A S T N プログラム (ヌクレ

10

20

30

40

50

オチド配列の場合)は、デフォルトとして、11のワード長(W)、期待値(E)10、M=5、N=-4および両鎖の比較を用いる。アミノ酸配列の場合、BLASTPプログラムは、デフォルトとして、3のワード長、および10の期待値(E)を使用し、BLOSUM62スコアリングマトリックス(Henikoff および Henikoff, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:10915, 1989 参照)アライメント(B)50、期待値(E)10、M=5、N=-4および両鎖の比較を用いる。

【0059】

BLASTアルゴリズムはまた、2配列間における類似性の統計分析を行う(例、Karlin および Altschul, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-5787, 1993、参照)。BLASTアルゴリズムが提供する類似性の一尺度は、最小和確率(P(N))であり、2個のヌクレオチドまたはアミノ酸配列間のマッチが偶然起こる確率の指標を提供する。例えば、試験核酸とリファレンス核酸の比較における最小和確率が、約0.2未満、より好ましくは約0.01未満、最も好ましくは約0.001未満であるとき、その核酸はリファレンス配列と類似していると見なされる。

【0060】

また、2つのアミノ酸配列間の同一性パーセントは、PAM120 重量残余表(weight residue table)、ギャップ長ペナルティ12およびギャップペナルティ4を用いる、ALIGNプログラム(バージョン2.0)に組み込まれた E. Meyers および W. Miller (Comput. Appl. Biosci., 4:11-17, 1988)のアルゴリズムを用いて決定され得る。さらに、2つのアミノ酸配列間における同一性パーセントは、Blossom 62 マトリックスまたは PAM250 マトリックス、およびギャップ重量16、14、12、10、8、6または4および長さ重量1、2、3、4、5または6を用いる、GCGソフトウェアパッケージ(www.gcg.comで利用可能)におけるGAPプログラムに組み込まれた Needleman および Wunsch (J. Mol. Biol. 48:444-453, 1970)アルゴリズムを用いて決定され得る。

【0061】

上記の配列同一性パーセンテージ以外に、2つの核酸配列またはポリペプチドが実質的に同一である場合の別の指標は、第一の核酸によりコード化されたポリペプチドが、下記のように、第二の核酸によりコード化されたポリペプチドに対して産生した抗体と免疫学的に交差反応することである。すなわち、ポリペプチドは、典型的には、例えば2個のペプチドが同類置換によってのみ異なる場合、第二のポリペプチドと実質的に同一である。2つの核酸配列が実質的に同一である場合の別の指標は、2個の分子またはその相補体が、下記のように、ストリンジェント条件下で互いにハイブリダイゼーションすることである。2つの核酸配列が実質的に同一である場合のさらに別の指標は、同じプライマーが配列の増幅に使用され得ることである。

【0062】

「単離抗体」の語は、抗原特異性が異なる他の抗体を実質的に含まない抗体を指す(例、C5と特異的に結合する単離抗体は、C5以外の抗原と特異的に結合する抗体を実質的に含まない)。しかしながら、C5と特異的に結合する単離抗体は、他の抗原との交差反応性を有し得る。さらに、単離抗体は、他の細胞材料および/または化学物質については実質的に不含有であり得る。

【0063】

「アイソタイプ」の語は、重鎖定常領域遺伝子がもたらす抗体クラス(例、IgM、IgE、IgG、例えばIgG1またはIgG4)を指す。アイソタイプはまた、Fc機能を改変するように、例えばエフェクター機能またはFc受容体への結合を向上または低下させるように修飾が加えられた、これらのクラスの一つの修飾バージョンを含む。

【0064】

本明細書で使用している「Kassoc」または「Ka」の語は、特定の抗体-抗原相互作用の会合速度をいうものとし、本明細書で使用している「Kdis」または「Kd」の語は、特定の抗体-抗原相互作用の解離速度をいうものとする。本明細書で使用している「K_D」の語は解離定数をいうものとし、それはKaに対するKdの割合(すなわち、Kd/K_D)

K_a)から得られ、モル濃度(M)として表される。抗体に関するK_D値は、当業界で十分に確立された方法を用いて決定され得る。抗体のK_Dの決定方法は、表面プラズモン共鳴を用いるか、またはバイオセンサーシステム、例えばBiacore(登録商標)システムを用いて行われる。

【0065】

本明細書で使用している「モノクローナル抗体」または「モノクローナル抗体組成物」の語は、単一分子組成物の抗体分子の調製物を指す。モノクローナル抗体組成物は、特定エピトープについての単一結合特異性および親和性を示す。

【0066】

本明細書で使用している「核酸」の語は、本明細書では「ポリヌクレオチド」の語とほとんど同じ意味で用いられ、デオキシリボヌクレオチドまたはリボヌクレオチドおよびその重合体の1本または2本鎖形態をいう。この語は、合成的、天然および非天然的なものであり、リファレンス核酸と類似した結合特性を有し、リファレンスヌクレオチドと類似した形で代謝される公知ヌクレオチド類似体または修飾バックボーン残基または結合を含む核酸を包含する。上記類似体の例には、限定するわけではないが、ホスホロチオエート、ホスホリアミデート、メチルホスホネート、キラルーメチルホスホネート、2-O-メチルリボヌクレオチド、ペプチド-核酸(PNA)がある。

【0067】

特に断らなければ、特定の核酸配列はまた、その保存的修飾変異型(例、縮重コドン置換)および相補的配列並びに明示された配列も暗黙的に包含する。具体的には、下記で詳述するとおり、縮重コドン置換は、1個以上の選択された(または全ての)コドンの第3位が混合塩基および/またはデオキシイノシン残基により置換されている配列を作製することにより達成され得る(Batzer et al., Nucleic Acid Res. 19:5081, 1991; Ohtsuka et al., J. Biol. Chem. 260:2605-2608, 1985; および Rossolini et al., Mol. Cell. Probes 8:91-98, 1994)。

【0068】

「機能し得るように結合された」という表現は、2個またはそれ以上のポリヌクレオチド(例、DNA)セグメント間の機能的関係を指す。典型的には、それは、転写された配列に対する転写調節配列の機能的関係をいう。例えば、プロモーターまたはエンハンサー配列は、それが適切な宿主細胞または他の発現系におけるコーディング配列の転写を刺激または調節する場合、コーディング配列と機能し得るように結合されている。一般的に、転写配列に機能し得るように結合されたプロモーター転写調節配列は、転写配列と物理的に近接している、すなわちそれらはシス作用性である。しかしながら、例えばエンハンサーなどの転写調節配列の中には、それらが転写を促すコーディング配列と物理的に近接するかまたは極めて近位に位置することを必要としないものもある。

【0069】

本明細書で使用している「最適化された」の語は、生産細胞または生物体、一般的には真核生物細胞、例えばピキア(Pichia)の細胞、チャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO)またはヒト細胞で好まれるコドンを用いてアミノ酸配列をコード化するようにヌクレオチド配列が改変されたことを意味する。最適化ヌクレオチド配列には、「親」配列としても知られている出発ヌクレオチド配列により最初にコード化されたアミノ酸配列を完全に、または可能な限り多く保持するように遺伝子操作が加えられる。本発明での最適化配列は、哺乳類細胞で好まれるコドンを有するように遺伝子操作が加えられている。しかしながら、他の真核生物細胞または原核生物細胞におけるこれらの配列の最適化発現もまた想到される。最適化ヌクレオチド配列によりコード化されたアミノ酸配列もまた最適化されていると称される。

【0070】

「ポリペプチド」および「タンパク質」の語は、アミノ酸残基の重合体を指すものとして、本明細書ではほとんど同じ意味で使用している。これらの語は、1個以上のアミノ酸残基が対応する天然アミノ酸の人工的化学模倣体であるアミノ酸重合体、並びに天然アミ

10

20

30

40

50

ノ酸重合体および非天然アミノ酸重合体に適用される。特に断らなければ、特定のポリペプチド配列は、その保存的修飾変異型についても暗黙的に含むものとする。

【0071】

本明細書で使用している「組換えヒト抗体」の語は、組換え手段により調製、発現、作製または単離されたヒト抗体、例えばヒト免疫グロブリン遺伝子に関して導入遺伝子または導入染色体により形質転換された動物（例、マウス）またはそこから調製されたハイブリドーマから単離された抗体、ヒト抗体を発現するように形質転換された宿主細胞から、例えばトランスフェクトーマから単離された抗体、組換えコンビナトリアルヒト抗体ライブラリーから単離された抗体、および他のDNA配列へのヒト免疫グロブリン遺伝子の全部または一部分の配列のスプライシングを含む他の手段により調製、発現、作製または単離された抗体を全て包含する。上記組換えヒト抗体は、フレームワークおよびCDR領域がヒト生殖系列化免疫グロブリン配列に由来する可変領域を有する。しかしながら、ある種の実施態様では、上記組換えヒト抗体に対し、インビトロ突然変異（またはヒトIg配列についてのトランスジェニック動物を使用するときには、インビボ体細胞突然変異）が導入され得るため、組換え抗体のVHおよびVL領域のアミノ酸配列は、ヒト生殖系列化VHおよびVL配列から誘導され、関連したものでありながら、インビボでのヒト抗体生殖系列化レパートリー内に天然には存在し得ない配列である。

10

【0072】

「組換え宿主細胞」（または単に「宿主細胞」）の語は、組換え発現ベクターが導入されている細胞を指す。言うまでもなく、上記の語は、特定の対象細胞とその細胞の子孫の両方を指すものとする。ある種の修飾は、突然変異または環境の影響故に後続世代で起こり得るため、上記子孫は、事実、親細胞と同一でない場合もあり得るが、依然として本明細書で使用している「宿主細胞」の語の範囲内に含まれるものとする。

20

【0073】

「対象」の語は、ヒトおよびヒト以外の動物を包含する。ヒト以外の動物としては、あらゆる脊椎動物、例えば哺乳類および非哺乳類、例えばヒト以外の霊長類、ヒツジ、イヌ、ウシ、ニワトリ、両生類および爬虫類がある。特記していない場合、「患者」または「対象」の語は、本明細書ではほとんど同じ意味で使用している。

【0074】

「処置する」の語は、組成物または抗体の投与による、病気（例、AMD）の症状、合併症または生化学的徴候の開始の阻止または遅延、症状の軽減または疾患、状態または障害のさらなる進展の停止または阻止を含む。処置は、予防的（病気の開始を阻止または遅延させるか、またはその臨床的または潜在的症状の発現を阻止するため）または病気の症状発現後における症状の治療的抑制または軽減であり得る。

30

【0075】

「ベクター」の語は、それが結合されている別のポリヌクレオチドを輸送することができるポリヌクレオチド分子を指すものとする。ベクターの一種は「プラスミド」であり、追加のDNAセグメントがライゲーションされ得る環状2本鎖DNAループをいう。別のタイプのベクターはウイルスベクターであり、追加のDNAセグメントがウイルスゲノムにライゲーションされ得る。ある種のベクターは、それらが導入されている宿主細胞において自律複製することができる（例、細菌性の複製起点を有する細菌ベクターおよびエピソーム性哺乳類ベクター）。他のベクター（例、非エピソーム性哺乳類ベクター）は、宿主細胞への導入時に宿主細胞のゲノムに組み込まれ得、そこで宿主ゲノムと一緒に複製される。さらに、ある種のベクターは、それらが機能し得るように結合されている遺伝子の発現を指令することができる。上記ベクターは、本明細書では「組換え発現ベクター」（または単に「発現ベクター」）と称す。一般に、組換えDNA技術において有用な発現ベクターは、プラスミド形態をとることが多い。本明細書では、プラスミドが最も慣用的な形態のベクターであるため、「プラスミド」および「ベクター」は、ほとんど同じ意味で使用され得る。しかしながら、本発明は、均等内容の機能を果たす上記の他の形態の発現ベクター、例えばウイルスベクター（例、複製欠損レトロウイルス、アデノウイルス

40

50

およびアデノ関連ウイルス)なども包含するものとする。

【図面の簡単な説明】

【0076】

4. 図面の簡単な説明

【図1】図1は、選択された抗体とそれらの最も密接に関連したヒト生殖系列化配列の可変領域アラインメントを示す。

【図2】図2は、ヒトC5をヒトC5枯渇血清中へ滴定することにより、C5活性を測定する溶血検定法を示す。

【図3】図3は、ヒトC5枯渇血清中へカニクイザル血清を滴定することによる、副経路溶血検定法についての最適カニクイザルC5濃度の測定を示す。

10

【図4】図4は、20%ヒト血清による古典的経路溶血検定法の例を示す。

【図5】図5は、100 pM精製ヒトC5をヒトC5枯渇血清に添加する副経路溶血検定法の例を示す。

【図6】図6は、0.025%カニクイザル血清をヒトC5枯渇血清に添加する副経路溶血検定法の例を示す。

【図7】図7は、成熟Fabをそれらの各親物質と比較した古典的経路溶血検定法(20%ヒト血清)の例を示す。

【図8】図8は、成熟Fabによる古典的経路溶血検定法(5%カニクイザル血清)の例を示す。

【図9】図9は、20%ヒトC5-枯渇血清に添加した100 pMヒトC5を用いる副経路溶血検定法における親和性成熟Fab特性評価を示す。

20

【図10】図10は、20%ヒト血清を用いる副経路溶血検定法における親和性成熟Fab特性評価を示す。

【図11】図11は、20%ヒトC5-枯渇血清に添加した100 pMカニクイザルC5を用いる副経路溶血検定法における親和性成熟Fab特性評価を示す。

【図12】図12は、20%ヒト血清を用いる古典的経路溶血検定法における生殖系列化IgGの特性評価を示す。

【図13】図13は、5%カニクイザル血清を用いる古典的経路溶血検定法における生殖系列化IgGの特性評価を示す。

【図14】図14は、副経路溶血検定法、100 pMヒトC5における生殖系列化IgGの特性評価を示す。

30

【図15】図15は、20%ヒト血清を用いる副経路溶血検定法およびC5a生成ELISAにおける最終生殖系列化IgGの特性評価を示す。

【図16】図16は、20%ヒト血清溶血検定法からの上清を用いたC5a ELISAにおける親和性成熟Fab特性評価を示す。

【図17】図17は、抗体7091およびその誘導体を試験するヒトC3、C4、C5およびカニクイザルC5での特異性液中ELISAを示す。

【図18】図18は、Fabによる血清安定性検定法(50%血清の存在下におけるヒトC5への結合)を示す。

【図19】図19は、親和性改良Fabのエピトープ結合(binning)を示す。

40

【図20】図20は、マウス-ヒトキメラC5またはヒトC5への抗体結合に関するELISAによる、アルファ鎖対ベータ鎖結合剤の測定を示す。C5は5G1.1により提示され、5G1.1との競合が測定される。

【図21】図21は、5G1.1捕捉でアルファ鎖対ベータ鎖結合剤を試験するELISAを示す。

【図22】図22は、アルファ鎖対ベータ鎖結合剤を試験する溶血検定法の結果を示す。

【図23】図23は、37℃での親Fabのサーモリシンタンパク質加水分解を示す(0、30、60および90分)。

【図24】図24は、55℃での親Fabのサーモリシンタンパク質加水分解を示す(0、30、60および90分)。

50

【図 2 5】図 2 5 は、3 7℃での成熟 F a b のサーモリシン感受性を示す。

【図 2 6】図 2 6 は、5 5℃での成熟 F a b のサーモリシン感受性を示す。

【図 2 7】図 2 7 は、M A C 沈着検定法における副経路の F a b 阻害の例を示す。

【発明を実施するための形態】

【0 0 7 7】

5. 発明の詳細な説明

本発明は、補体 C 5 タンパク質（例、ヒト C 5、カニクイザル C 5）と特異的に結合する抗体、医薬組成物、上記抗体および組成物の製造方法および使用方法を提供する。

【0 0 7 8】

5.1. C 5 抗体

本発明は、C 5（例、ヒト C 5、カニクイザル C 5）と特異的に結合する抗体を提供する。一部の実施態様において、本発明は、ヒトおよびカニクイザルの両 C 5 と特異的に結合する抗体を提供する。本発明抗体には、実施例記載の要領で単離されたヒトモノクローナル抗体が含まれるが、これらに限定されるわけではない（下記 6 項参照）。

【0 0 7 9】

本発明は、C 5 タンパク質（例、ヒトおよび／またはカニクイザル C 5）と特異的に結合する抗体を提供するもので、上記抗体は、配列番号 7、2 3、3 9、5 1、6 7、7 9、9 6、1 0 8、1 1 4、1 2 1、1 3 7、1 5 1、1 6 5、1 7 9、1 8 7、2 0 1、2 1 0、2 1 8、2 2 7、2 4 1、2 5 3、2 5 7、2 7 3、2 7 7 または 2 8 1 のアミノ酸配列を有する V H ドメインを含む。本発明はまた、C 5 タンパク質（例、ヒトおよび／またはカニクイザル C 5）と特異的に結合する抗体を提供するもので、上記抗体は、下記表 1 に列挙した V H C D R のいずれか 1 つのアミノ酸配列を有する V H C D R を含む。特に、本発明は、C 5 タンパク質（例、ヒトおよび／またはカニクイザル C 5）と特異的に結合する抗体を提供するもので、上記抗体は、下記表 1 に列挙した V H C D R のいずれかのアミノ酸配列を有する 1、2、3、4、5 またはそれ以上の V H C D R を含む（または別法としてそれらにより構成される）。

【0 0 8 0】

本発明は、C 5 タンパク質（例、ヒトおよび／またはカニクイザル C 5）と特異的に結合する抗体を提供するもので、上記抗体は、配列番号 8、2 4、4 0、5 2、6 8、8 0、9 0、1 0 2、1 2 2、1 3 8、1 5 2、1 6 6、1 8 0、1 8 8、2 0 2、2 1 1、2 1 9、2 2 8、2 4 2、2 6 1、2 6 5、2 6 9、2 8 5 または 2 8 9 のアミノ酸配列を有する V L ドメインを含む。本発明はまた、C 5 タンパク質（例、ヒトおよび／またはカニクイザル C 5）と特異的に結合する抗体を提供するもので、上記抗体は、下記表 1 に列挙した V L C D R のいずれか 1 つのアミノ酸配列を有する V L C D R を含む。特に、本発明は、C 5 タンパク質（例、ヒトおよび／またはカニクイザル C 5）と特異的に結合する抗体を提供するもので、上記抗体は、下記表 1 に列挙した V L C D R のいずれかのアミノ酸配列を有する 1、2、3 またはそれ以上の V L C D R を含む（または別法としてそれらにより構成される）。

【0 0 8 1】

本発明の他の抗体は、突然変異が誘発されてはいるが、表 1 記載の配列に描かれた C D R 領域と、C D R 領域において少なくとも 6 0、7 0、8 0、9 0 または 9 5 パーセントの同一性を有するアミノ酸を含む。実施態様によっては、表 1 記載の配列に描かれた C D R 領域と比べてとき、1、2、3、4 または 5 個以下のアミノ酸が C D R 領域において突然変異している突然変異体アミノ酸配列を含む場合もある。

【0 0 8 2】

本発明はまた、C 5 タンパク質（例、ヒトおよび／またはカニクイザル C 5）と特異的に結合する抗体の V H、V L、完全長重鎖および完全長軽鎖をコード化する核酸配列を提供する。上記の核酸配列は、哺乳類細胞での発現用に最適化され得る（例えば、表 1 は、抗体 8 1 0 9、8 1 1 0、8 1 1 1、8 1 1 3、8 1 1 4、8 1 1 2、8 1 2 5、8 1 2 6、8 1 2 7、8 1 2 8、8 1 2 9、8 1 3 0、8 1 3 1、8 1 3 2 および 8 0 9 1 の重

10

20

30

40

50

鎖および軽鎖についての最適化核酸配列を示す)。

【0083】

【表1-1】

表1. 本発明のC5抗体およびC5タンパク質の例

抗体 8109	配列表 (配列番号) または 注釈/詳細
CDRH1	1: SYAIS
CDRH2	2: GIGPFFGTANYAQKFQG
CDRH3	3: DTPYFDY
CDRL1	4: SGDSIPNYYVY
CDRL2	5: DDSNRPS
CDRL3	6: QSFSSSLNAEV
VH	7: EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAI SWVRQAPGQGLEWMGGIGPFFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCARDTPYFDYWGQGLTVTVSS
VL	8: SYELTQPLSVSVSLGQTARITCSGDSIPNYYVYWYQQKPGQAPVLIYDDSNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRAGQAGDEADY YCQSFSSSLNAEVFGGGTKLTVL
重鎖	9: EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAI SWVRQAPGQGLEWMGGIGPFFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCARDTPYFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK
軽鎖	10: SYELTQPLSVSVSLGQTARITCSGDSIPNYYVYWYQQKPGQAPVLIYDDSNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRAGQAGDEAD YYCQSFSSSLNAEVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSN NKYAASSYLSLTPEQWQKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

10

20

30

【0084】

【表 1 - 2】

配列番号7を コード化する P N	11:GAGGTGCAATTGGTTTCAGTCTGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAGCCTCCGGAGGCACT TTTTCTTCTTATGCCATTTCTTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGCAGGGTCTCGAGTGGATGGGCGGTATCGGTCCGTTTTTTGGCACT GCGAATTACGCGCAGAAGTTTCAGGGCCGGGTGACCATTACCGCGGATGAAAGCACCGCAGCACCAGCGTATATGGAAGTGAGCAGCCTG CGTAGCGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTGATACTCCTTATTTTGATTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGC TCA
配列番号8を コード化する P N	12:TCCTATGAACTCACACAGCCCCTGAGCGTGAGCGTGGCCCTGGGCCAGACCGCCCGGATCACCTGCTCCGGCGACAGCATCCCC AACTACTACGTGTACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCGTGCTGGTGATCTACGACGACAGCAACCGGCCAGCGGCATC CCCGAGCGGTTACGGGCAGCAACAGCGGCAACACCGCCACCCTGACCATTTCCAGAGCACAGGCAGGCGACGAGGCCGACTACTAC TGCCAGAGCTTCGACAGCAGCCTGAACGCCGAGGTGTTGCGCGGAGGGACCAAGTTAACCGTCCTA
配列番号9を コード化する P N	13:GAGGTGCAATTGGTTTCAGTCTGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAGCCTCCGGAGGCACT TTTTCTTCTTATGCCATTTCTTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGCAGGGTCTCGAGTGGATGGGCGGTATCGGTCCGTTTTTTGGCACT GCGAATTACGCGCAGAAGTTTCAGGGCCGGGTGACCATTACCGCGGATGAAAGCACCGCAGCACCAGCGTATATGGAAGTGAGCAGCCTG CGTAGCGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTGATACTCCTTATTTTGATTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGC TCAGCCTCCACCAAGGGTCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTG GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGCGCGGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTA CAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCT GAAGCAGCGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGC GTGGTGGTGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAG CCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAGTACCGGGTGGTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAACAACCTACAAGACCAGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTC TACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

10

20

30

【0085】

【表 1 - 3】

配列番号10 をコード化 する P N	14:TCCTATGAACTCACACAGCCCTGAGCGTGAGCGTGGCCCTGGGCCAGACCGCCGGATCACCTGCTCCGGCGACAGCATCCCC AACTACTACGTGTACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCGTGCTGGTGATCTACGACGACAGCAACCGGCCAGCGGCATC CCCGAGCGGTTTCAGCGGCAGCAACAGCGGCAACACCGCCACCCTGACCATTTCAGAGCACAGGCAGGCGACGAGGCCGACTACTAC TGCCAGAGCTTCGACAGCAGCCTGAACGCGGAGGTGTTGCGCGGAGGGACCAAGTTAACCGTCCTAGGTACGCCAAGGCTGCCCCC TCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGA GCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCGTCAAGGCGGGAGTGAGACCACCACACCTCCAAACAAAGCAACAACAAG TACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCTGAGCAGTGAAGTCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTACGCGATGAAGGGAGC ACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCTACAGAATGTTCA
配列番号8を コード化す る最適化 P N	15:GAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCCGAGGTGAAGAAGCCCGGTAGCAGCGTCAAGGTGTCCTGCAAGGCCAGCGCGGCACC TTCAGCAGCTACGCCATCAGCTGGGTGCGGCAGGCCCCAGGCCAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGGCATCGGCCATTCTTCGGCACC GCCAACTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCAGGGTCACCATCACGCGGACGAGAGCACCAGCACCGCCTACATGGAGCTGTCCAGCCTG AGAAGCGAGGACACCGCGTGTACTACTGCGCCAGAGACACCCCTACTTCGACTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGC AGCGTAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTCCCGTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCTCCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGTGCCTG GTGAAGGACTACTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGCCGTGCTG CAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGTGACAGTCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAC CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCTGCCAGCCCCC GAAGCTGCAGGCGGCCCTTCCGTGTTCTGTTCCTCCCGCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGGACCCCGAGGTGACCTGC GTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAG CCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGTCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAATAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCAGGGAGCCCCAGGTG TACACCTGCCCCCTTCTCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCAGTGTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTG TACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTACGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCAC TACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTACCCGGCAAG

10

20

30

【 0 0 8 6 】

【表 1－4】

配列番号10 をコード化 する最適化 P N	18:AGCTACGAGCTGACCCAGCCCCTGAGCGTGAGCGTGGCCCTGGGCCAGACCGCCAGGATCACCTGCAGCGGCGACAGCATCCCC AACTACTACGTGTACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCGTGTGGTGATCTACGACGACAGCAACAGGCCAGCGGCATC CCCGAGAGGTTTCAGCGGCAGCAACAGCGGCAACACCGCCACCCTGACCATCAGCAGAGCCCAGGCCGCGACGAGGCCGACTACTAC TGCCAGAGCTTCGACAGCTCACTGAACGCCGAGGTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTGCTGGGCCAGCCTAAGGCTGCCCCC AGCGTGACCCTGTCCCCCAGCAGCGAGGAGCTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGATCAGCGACTTCTACCCAGGC GCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGACAGCAGCCCGTGAAGGCCGCGCTGGAGACCACCCCCAGCAAGCAGAGCAACAACAAG TACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCGAGCAGTGAAGAGCCACAGGTCTACAGCTGCCAGGTGACCCACGAGGGCAGC ACCGTGAAAAAGACCGTGGCCCCAACCGAGTGCAGC
---------------------------------	--

10

【0087】

【表 1－5】

抗体 8110	配列表（配列番号）または注釈／詳細
CDRH1	17: NYIS
CDRH2	18: IIDPDDSYTEYSPSFQG
CDRH3	19: YEYGGFDI
CDRL1	20: SGDIGNSYVH
CDRL2	21: KDNDRPS
CDRL3	22: GTYDIESYV
VH	23:EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPDDSYTEYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSS LKASDTAMYYCARYEYGGFDIWGQGTIVTVSS
VL	24:SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNSYVHWYQQKPGQAPVLIYKDNDRPSGIPERFSGNSNGNTATLTISGTQAEDEAD YYCGTYDIESYVFGGKLTVL
重鎖	25:EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPDDSYTEYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSS LKASDTAMYYCARYEYGGFDIWGQGTIVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMEALH NHYTQKSLSLSPGK
軽鎖	26:SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNSYVHWYQQKPGQAPVLIYKDNDRPSGIPERFSGNSNGNTATLTISGTQAEDEAD YYCGTYDIESYVFGGKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNK YAASSYLSLTPEQWKSRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

20

30

40

【0088】

【表 1 - 6】

配列番号 23 をコード化 する P N	27:GAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGA AAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTCC TTTACTAATTATATTTCTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATTGATCCTGATGATTCTTATACT GAGTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTCACCATTAGCGCGGATAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAA GCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTATGAGTATGGTGGTTTTGATATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGC TCA
配列番号 24 をコード化 する P N	28:AGTTACGAACTGACCCAGCCGCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGGTATCTCGTGTAGCGCGATAATATTGGT AATTCTTATGTTCAATTGGTACCAGCAGAAAACCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGATTTATAAGGATAATGATCGTCCCTCAGGCATC CCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTAT TGCGGTACTTATGATATTGAGTCTTATGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTCCTA
配列番号 25 をコード化 する P N	29:GAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGA AAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTCC TTTACTAATTATATTTCTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATTGATCCTGATGATTCTTATACT GAGTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTCACCATTAGCGCGGATAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAA GCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTATGAGTATGGTGGTTTTGATATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGC TCAGCCTCCACCAAGGGTCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTG GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCCTA CAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAATCTTGAGACAAAACCTACACATGCCACCGTGCCAGCACCT GAAGCAGCGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGC GTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAG CCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAGGTACCGGGTGGTCAGCGTCTCACCCTGCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAACAACCTACAAGACCAGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTC TACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

10

20

30

【表 1 - 7】

配列番号 26 をコード化 する P N	30:AGTTACGAACTGACCCAGCCGCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTGACACCGCGGTATCTCGTGTAGCGGCGATAATATTGGT AATTCTTATGTTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATAAGGATAATGATCGTCCCTCAGGCATC CCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTAT TGCGGTACTTATGATATTGAGTCTTATGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTCCTAGGTGAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTG ACTCTGTTCCCGCCCTCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTG ACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGCGGGAGTGGAGACCACCACCCCTCCAAACAAGCAACAACAAGTACGCG GCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTACGCATGAAGGGAGCACCGTG GAGAAGACAGTGGCCCTACAGAATGTTCA
配列番号 25 をコード化 する最適化 P N	31:GAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGTGAGAGCCTGAAGATCAGCTGCAAGGGCAGCGGTACAGC TTCACCAACTACATCAGCTGGGTGCGGCAGATGCCCGCAAGGGCCTGGAGTGGATGGGCATCATCGACCCCGACGACAGCTACACC GAGTACAGCCCCAGCTTCCAGGGCCAGGTGACCATCAGCGCCGACAAGAGCATCAGCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAG GCCAGCGACACCGCCATGTACTACTGCGCCAGATACGAGTACGGCGGCTTCGACATCTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTCAGC TCAGCTAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCTCCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGTGCCTG GTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCGGTGCTG CAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGTGACAGTCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAC CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCTGCCAGCCCCC GAAGCTGCAGGCGGCCCTTCCGTGTTCTGTTCCTGTTCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGGACCCCGAGGTGACCTGC GTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAG CCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACAGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGTCACCCAGGACTGGCTGAACGGCAAGAATAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCAGGGAGCCCCAGGTG TACACCTGCCCCCTTCTCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCAGTGTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTG TACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTACGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCAC TACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCAACCGCAAG

10

20

30

【 0 0 9 0 】

【表 1－8】

配列番号26 をコード化 する最適化 P N	32:AGCTACGAGCTGACCCAGCCCCCAGCGTGAGCGTGGCCCCAGGCCAGGCCAGGATCAGCTGCAGCGGCGACAACATCGGC AACAGCTACGTGCACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCGTGTGGTGATCTACAAGGACAACGACAGGCCAGCGGCATC CCCGAGAGGTTACGCGGCAGCAACTCCGGCAACACCGCCACCCTGACCATCAGCGGCACCCAGGCCGAGGACGAGGCCGACTACTAC TGCGGCACCTACGACATCGAGTCATACGTGTTCCGGGAGGGACCAAGCTGACCGTGCTGGGCCAGCCTAAGGCTGCCCCAGCGTG ACCCTGTTCCCCCAGCAGCGAGGAGCTGCAGGCCAACAAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGATCAGCGACTTCTACCCAGGCGCCGTG ACCGTGGCCTGGAAGGCCGACAGCAGCCCCGTGAAGCCGGCGTGGAGACCACCCCCAGCAAGCAGAGCAACAACAAGTACGCC GCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCCGAGCAGTGAAGAGCCACAGGTCTACAGCTGCCAGGTGACCCACGAGGGCAGCACCCTG GAAAAGACCGTGGCCCCAACCGAGTGCAGC
---------------------------------	--

10

【0091】

【表 1－9】

抗体 8111	配列表（配列番号）または注釈／詳細
CDRH1	33: TSGGGVS
CDRH2	34: NIDDADIKDYSPSLKS
CDRH3	35: GPYGFDS
CDRL1	36: TGTSSDIGTYNYVS
CDRL2	37: DDSNRPS
CDRL3	38: QSYDSQSIV
VH	39: EVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGGGVSWIRQPPGKALEWLANIDDADIKDYSPSLKSRLTISKDTSKNQVLTMTNMDPVDATATYYCARGPYGFDSWGQGLTVTVSS
VL	40: ESALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDIGTYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDDSNRPSGVSNRFGSGKSGNTASLTISGLQAED EADYYCQSYDSQSIVFGGGTKLTVL
重鎖	41: EVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGGGVSWIRQPPGKALEWLANIDDADIKDYSPSLKSRLTISKDTSKNQVLTMTNMDPVDATATYYCARGPYGFDSWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKHTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
軽鎖	42: ESALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDIGTYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDDSNRPSGVSNRFGSGKSGNTASLTISGLQAED EADYYCQSYDSQSIVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

20

30

40

【0092】

【表 1 - 1 0】

配列番号39 をコード化 するPN	43:GAGGTGACATTGAAAGAAAGCGGCCCGGCCCTGGTGAAACCGACCCAAACCTGACCCTGACCTGTACCTTTCCGGATTTAGC CTGTCTACTTCTGGTGGTGGTGTCTTGGATTGCGCAGCCGCCTGGGAAAGCCCTCGAGTGGCTGGCTAATATTGATGATGCTGAT ATTAAGGATTATTCTCCTTCTCTTAAGTCTCGTCTGACCATTAGCAAAGATACTTCGAAAAATCAGGTGGTGTGACTATGACCAAC ATGGACCCGGTGGATACGGCCACCTATTATTGCGCGCGTGGTCCTTATGGTTTTGATTCTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTT AGCTCA
配列番号40 をコード化 するPN	44:GAAAGCGCACTGACCCAGCCAGCTTCAGTGAGCGGCTCACCAGGTCAGAGCATTACCATCTCGTGTACGGTACTAGCAGCGAT ATTGGTACTTATAATTATGTGTCTTGGTACCAGCAGCATCCCGGGAAGGCGCCGAAACTTATGATTTATGATGATTCTAATCGTCCC TCAGGCGTGAGCAACCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCAACACCGCGAGCCTGACCATTAGCGGCCTGCAAGCGGAAGACGAAGCG GATTATTATTGCCAGTCTTATGATTCTCAGTCTATTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTCCTA
配列番号41 をコード化 するPN	45:GAGGTGACATTGAAAGAAAGCGGCCCGGCCCTGGTGAAACCGACCCAAACCTGACCCTGACCTGTACCTTTCCGGATTTAGC CTGTCTACTTCTGGTGGTGGTGTCTTGGATTGCGCAGCCGCCTGGGAAAGCCCTCGAGTGGCTGGCTAATATTGATGATGCTGAT ATTAAGGATTATTCTCCTTCTCTTAAGTCTCGTCTGACCATTAGCAAAGATACTTCGAAAAATCAGGTGGTGTGACTATGACCAAC ATGGACCCGGTGGATACGGCCACCTATTATTGCGCGCGTGGTCCTTATGGTTTTGATTCTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTT AGCTCAGCCTCCACCAAGGGTCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGC CTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCAGGTGACGGTGTCTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTG CTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAATCTTGTGACAAAACCTACACATGCCACCGTGCCAGCA CCTGAAGCAGCGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTGACA TGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAG GTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACCGTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGAC ATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAATAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTC CTCTACAGCAAGCTCACCGTGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAA

10

20

30

【表 1 - 1 1】

配列番号42 をコード化 する P N	46:GAAAGCGCACTGACCCAGCCAGCTTCAGTGAGCGGCTCACCAGGTCAGAGCATTACCATCTCGTGTACGGGTACTAGCAGCGAT ATTGGTACTTATAATTATGTGTCTTGGTACCAGCAGCATCCCGGAAGGCGCCGAACTTATGATTTATGATGATTCTAATCGTCCC TCAGGCGTGAGCAACCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCAACACCGCGAGCCTGACCATTAGCGGCCTGCAAGCGGAAGACGAAGCG GATTATTATTGCCAGTCTTATGATTCTCAGTCTATTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCC CCCTCGGTCACTCTGTTCGCGCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCG GGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACACCCCTCCAAACAAAGCAACAAC AAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGAAGTCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTACGCATGAAGGG AGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCTACAGAATGTTCA
配列番号41 をコード化 する最適化 P N	47:GAGGTGACCCTGAAGGAGAGCGGCCAGCCCTGGTGAAGCCCACCCAGACCCTGACCCTGACTTGCACCTTCAGCGGTTACGC CTGAGCACCAGCGGAGGGGGCGTGAGCTGGATCAGGCAGCCCCAGGTAAGGCCCTGGAGTGGCTGGCCAAATATCGACGACGCCGAT ATCAAGGACTACAGCCCCAGCCTGAAGAGCAGGCTGACCATCAGCAAGGACACCAGCAAGAACCAGGTGGTGTGACCATGACCAAT ATGGACCCCGTGGACACCGCCACCTACTACTGCGCCAGAGGCCCTACGGCTTCGACAGCTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTC AGCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTGTCGCCCCAGCAGCAAGAGCACCTCCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGC CTGGTGAAGGACTACTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGCCCGTG CTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGTGACAGTCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCAGCC CCCGAAGCTGCAGGCGGCCCTTCCGTGTTCTGTTCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGGACCCCGAGGTGACC TGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACC AAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACAGGTTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACACGAGTGGCTGAACGGCAAAGAA TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCAGGGAGCCCCAG GTGTACACCTGCCCCCTTCTCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGAC ATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCAGTGCTGGACAGCAGCGCAGCTTCTTC CTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTACAGTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAAC CACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTACCCGGCAAG

10

20

30

【0094】

【表 1 - 1 2】

配列番号42 をコード化 する最適化 P N	48:GAGAGCGCCCTGACCCAGCCCGCCAGCGTGAGCGGCAGCCAGGCCAGTCTATCACAATCAGCTGCACCGGCACCTCCAGCGAT ATCGGCACCTACAACCTACGTGAGCTGGTATCAGCAGCACCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGATGATCTACGACGACAGCAACAGGCC AGCGGCGTGAGCAACAGGTTACGCGGCAGCAAGAGCGGCAACACCGCCAGCCTGACAATCAGCGGCCTGCAGGCCGAGGACGAGGCC GACTACTACTGCCAGAGCTACGACAGCCAGTCAATCGTGTTGCGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTGCTGGGCCAGCCTAAGGCTGCC CCCAGCGTGACCTGTTCCCCCAGCAGCGAGGAGCTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGATCAGCGACTTCTACCCA GGCGCGGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGACAGCAGCCCGTGAAGGCCGCGGTGGAGACCACCACCCAGCAAGCAGAGCAACAAC AAGTACGCCCGCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCGAGCAGTGGAAGAGCCACAGGTCTACAGCTGCCAGGTGACCCACGAGGGC AGCACCGTGGAAGAGACCGTGGCCCAACCGAGTGCAGC
---------------------------------	--

10

【0 0 9 5】

【表 1 - 1 3】

抗体 8113	配列表（配列番号）または 注釈／詳細
CDRH1	配列番号17
CDRH2	49: IIDPDDSYTRYSPSFQG
CDRH3	配列番号19
CDRL1	配列番号20
CDRL2	配列番号21
CDRL3	50:ATWGSSEDQV
VH	51:EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPDDSYTRYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSS LKASDTAMYYCARYEYGGFDIWGQGTIVTVSS
VL	52:SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNSYVHWYQQKPGQAPVLIYKDNDRPSGIPERFSGNSNGNTATLTISGTQAEDEAD YYCATWGSSEDQVFGGKLTIVL
重鎖	53:EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPDDSYTRYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSS LKASDTAMYYCARYEYGGFDIWGQGTIVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVKRVEPKSCDKHTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMEALH NHYTQKSLSLSPGK
軽鎖	54:SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNSYVHWYQQKPGQAPVLIYKDNDRPSGIPERFSGNSNGNTATLTISGTQAEDEAD YYCATWGSSEDQVFGGKLTIVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNK YAASSYLSLTPEQWKSRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

20

30

40

【0 0 9 6】

【表 1 - 1 4】

配列番号 51 をコード化 する P N	55:GAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGA AAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTCC TTTACTAATTATATTTCTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATCGATCCGGATGATAGCTATACC CGTTATTCTCCGAGCTTTACGGGACAGGTGACCATTAGCGCGGATAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAA GCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTATGAGTATGGTGGTTTTGATATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGC TCA
配列番号 52 をコード化 する P N	56:AGTTACGAACTGACCCAGCCGCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGGTATCTCGTGTAGCGCGATAATATTGGT AATTCTTATGTTCAATTGGTACCAGCAGAAAACCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGATTTATAAGGATAATGATCGTCCCTCAGGCATC CCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTAT TGCGCTACTTGGGGTTCTGAGGATCAGGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTCCTA
配列番号 53 をコード化 する P N	57:GAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGA AAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTCC TTTACTAATTATATTTCTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATCGATCCGGATGATAGCTATACC CGTTATTCTCCGAGCTTTACGGGACAGGTGACCATTAGCGCGGATAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAA GCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTATGAGTATGGTGGTTTTGATATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGC TCAGCCTCCACCAAGGGTCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTG GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCCTA CAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAACTCTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCT GAAGCAGCGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCG GTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAG CCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCTCACCCTGCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAACAACCTACAAGACCAGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTC TACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

10

20

30

【 0 0 9 7 】

【表 1 - 1 5】

配列番号 54 をコード化 する P N	58:AGTTACGAACTGACCCAGCCGCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTGACACCGCGGTATCTCGTGTAGCGGCGATAATATTGGT AATTCTTATGTTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATAAGGATAATGATCGTCCCTCAGGCATC CCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTAT TGCCTACTTGGGGTTCTGAGGATCAGGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTCCTAGGTGAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTG ACTCTGTTCCCGCCCTCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTG ACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGCGGGAGTGGAGACCACACCCCTCCAAACAAGCAACAACAAGTACGCG GCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCTGAGCAGTGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTACGCATGAAGGGAGCACCCTG GAGAAGACAGTGGCCCTACAGAATGTTCA
配列番号 53 をコード化 する最適化 P N	59:GAGGTGACAGTGGTGCAGAGCGGAGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGTGAGAGCCTGAAGATCAGCTGCAAGGGCAGCGGTACAGC TTCACCAACTACATCAGCTGGGTGCGGAGATGCCCGCAAGGGCTGGAGTGGATGGGCATCATCGACCCGACGACAGCTACACC AGGTACAGCCCCAGCTTCCAGGGCCAGGTGACCATCAGCGCCGACAAGAGCATCAGCACCCTACCTGCAGTGGAGCAGCTGAAG GCCAGCGACACCGCCATGTACTACTGCGCCAGATACGAGTACGGCGGCTTCGACATCTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTCAGC TCAGCTAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCTCCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGTGCTG GTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCGTGCTG CAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGTGACAGTCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAC CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCTGCCAGCCCCC GAAGCTGCAGGCGGCCCTTCCGTGTTCTGTTCCTGTTCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGGACCCCGAGGTGACCTGC GTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAG CCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACAGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGTCACCCAGGACTGGCTGAACGGCAAGAATAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCATCGAAAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCAGGGAGCCCCAGGTG TACACCCTGCCCCCTTCTCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCAGTGTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCTGT TACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTACGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCAC TACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCAACCGCAAG

10

20

30

【 0 0 9 8 】

【表 1 - 1 6】

配列番号 54 をコード化 する最適化 P N	80:AGCTACGAGCTGACCCAGCCCCAGCGTGAGCGTGGCCCCAGGCCAGACCGCCAGGATCAGCTGCAGCGGCGACAATATCGGC AACAGCTACGTGCACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCGCTGCTGGTGATCTACAAGGACAACGACAGGCCAGCGGCATC CCCGAGAGGTTTCAGCGGCAGCAACTCCGGCAACACCGCCACCTGACAATCAGCGGCACCCAGGCCGAGGACGAGGCCGACTACTAC TCGGCCACCTGGGGCTCAGAGGACCAGGTGTTCCGGCGGAGGACCAAGCTGACCGTGCTGGGCCAGCCTAAGGCTGCCCCAGCGTG ACCCTGTTCCCCCCCAGCAGCGAGGAGCTGCAGGCCAACAAAGGCCACCTGGTGTGCCTGATCAGCGACTTCTACCCAGGCGCCGTG ACCGTGGCCTGGAAGGCCGACAGCAGCCCCGTGAAGCCGGCGTGGAGACCACCACCCAGCAAGCAGAGCAACAACAAGTACGCC GCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCCGAGCAGTGAAGAGCCACAGGTCCTACAGCTGCCAGGTGACCCACGAGGGCAGCACCGTG GAAAAGACCGTGGCCCCAACCGAGTGCAGC
----------------------------------	--

10

【 0 0 9 9】

【表 1 - 1 7】

抗体 8114	配列表（配列番号:）または 注釈／詳細
CDRH1	61: SYIIG
CDRH2	62: IIDPTDSQTAYSPSFQG
CDRH3	63: YMMRGFDH
CDRL1	64: SGDSLGDYYAY
CDRL2	65: KDNNRPS
CDRL3	66: QTWDTGESGV
VH	67: EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYIIGWVRQMPGKGLEWMGIIDPTDSQTAYSPSFQGGQVTISADKSI STAYLQWS SLKASDTAMYYCARYMMRGFDHWGQGT LVTVSS
VL	68: SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSLGDYYAYWYQQKPGQAPVLIYKDNNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEAD YYCQTWDTGESGVFGGGTKLTVL
重鎖	69: EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYIIGWVRQMPGKGLEWMGIIDPTDSQTAYSPSFQGGQVTISADKSI STAYLQWS SLKASDTAMYYCARYMMRGFDHWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVFEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
軽鎖	70: SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSLGDYYAYWYQQKPGQAPVLIYKDNNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEA DYICQTWDTGESGVFGGGTKLTVLGPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQS NNKYAASSYLSLTPEQWKSRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

20

30

40

【 0 1 0 0】

【表 1 - 1 8】

配列番号 67 をコード化 する P N	71:GAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGA AAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTCC TTTACTTCTTATTATATTGGTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATTGATCCTACTGATTCTCAG ACTGCTTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTGACCATTAGCGCGGATAAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTG AAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTATATGATGCGTGGTTTTGATCATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTT AGCTCA
配列番号 68 をコード化 する P N	72:AGTTACGAACTGACCCAGCCGCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGGTATCTCGTGTAGCGGCGATTCTCTTGGT GATTATTATGCTTATTGGTACCAGCAGAAAACCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGATTTATAAGGATAATAATCGTCCCTCAGGCATC CCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTAT TGCCAGACTTGGGATACTGGTGAGTCTGGTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTCCTA
配列番号 69 をコード化 する P N	73:GAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGA AAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTCC TTTACTTCTTATTATATTGGTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATTGATCCTACTGATTCTCAG ACTGCTTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTGACCATTAGCGCGGATAAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTG AAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTATATGATGCGTGGTTTTGATCATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTT AGCTCAGCCTCCACCAAGGGTCCATCGGTCTTCCCTTGGCACCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGC CTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGTGTG CTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAATCTTGTGACAAAACCTACACATGCCACCGTGCCAGCA CCTGAAGCAGCGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCA TGCGTGGTGGTGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCTCACCGTCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAG GTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACCGTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGAC ATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCGGAGAACAATAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTC CTCTACAGCAAGCTCACCGTGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAA

10

20

30

【 0 1 0 1】

【表 1 - 1 9】

配列番号 70 をコード化 する P N	74:AGTTACGAACTGACCCAGCCGCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTGACACCGCGGTATCTCGTGTAGCGGCGATTCTCTTGGT GATTATTATGCTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATAAGGATAATAATCGTCCCTCAGGCATC CCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTAT TGCCAGACTTGGGATACTGGTGAGTCTGGTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTCCTAGGTGAGCCCAAGGCTGCCCCCTCG GTCACTCTGTTCGCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCGGGAGCC GTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCTCCAAACAAGCAACAACAAGTAC GCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCTGAGCAGTGAAGTCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTGACGCATGAAGGGAGCACC GTGGAGAAGACAGTGGCCCTACAGAATGTTCA
配列番号 89 をコード化 する最適化 P N	75:GAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGTGAGAGCCTGAAGATCAGCTGCAAGGGCAGCGGTACAGC TTCACCAGCTACTACATCGGCTGGGTGCGGCAGATGCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGATGGGCATCATCGACCCACCCAGACCCAG ACCGCCTACAGCCCAGCTTCCAGGGCCAGGTGACCATCAGCGCCGACAAGAGCATCAGCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTG AAGGCCAGCGACACCGCCATGTACTACTGCGCCCGGTACATGATGAGGGGCTTCGACCACTGGGGTCAGGGCACCTGGTGACCGTC AGCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTGTCGCCCCAGCAGCAAGAGCACCTCCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGC CTGGTGAAGGACTACTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGCCCGTG CTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGTGACAGTCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCCCTGCCAGCC CCCGAAGCTGCAGGCGGCCCTTCCGTGTTCTGTTCCCCCCAAGCCCAAGGACACCTGATGATCAGCAGGACCCCGAGGTGACC TGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACC AAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAA TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCAGGGAGCCCCAG GTGTACACCTGCCCCCTTCTCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGAC ATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCAGTGCTGGACAGCAGCGGACGCTTCTTC CTGTACAGCAAGCTGACCGTGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTACAGTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAAC CACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTACCCGGCAAG

10

20

30

【 0 1 0 2 】

【表 1 - 2 0】

配列番号 70 をコード化 する最適化 P N	76:AGCTACGAGCTGACCCAGCCCCAGCGTGAGCGTGGCCCCAGGCCAGACCGCCAGGATCAGCTGCAGCGGCGACAGCCTGGGC GACTACTACGCCTACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCGCTGCTGGTGATCTACAAGGACAACAACAGGCCAGCGGCATC CCCGAGAGGTTTCAGCGGCAGCAACAGCGGCAACACCGCCACCCTGACAATCAGCGGCACCCAGGCCGAGGACGAGGCCGACTACTAC TGCCAGACCTGGGACACCGGCGAGTCAGGCGTGTTGCGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTGCTGGGTGAGCCTAAGGCTGCCCCAGC GTGACCTGTTCACCCAGCAGCGAGGAGCTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTGGTGTGCTGATCAGCGACTTCTACCCAGGCGCC GTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGACAGCAGCCCCGTGAAGGCCGCGTGGAGACCACCCAGCAAGCAGAGCAACAACAAGTAC GCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCGAGCAGTGGAAGAGCCACAGGTCTACAGCTGCCAGGTGACCCACGAGGGCAGCACC GTGAAAAGACCGTGGCCCCAACCGAGTGCAGC
----------------------------------	---

10

【 0 1 0 3】

【表 1 - 2 1】

抗体 8112	配列表 (配列番号)または 注釈/詳細
CDRH1	配列番号:61
CDRH2	77: IIDPSDSHTTYSFSFQG
CDRH3	配列番号63
CDRL1	配列番号64
CDRL2	配列番号65
CDRL3	78:QTWDILPHGLV
VH	79:EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYIIGWVRQMPGKGLEWMGIIDPSDSHTTYSFSFQGQVTISADKSISTAYLQWS SLKASDTAMYYCARYMMRGFDHWGQGTLTVTSS
VL	80:SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSLGDYYAYWYQQKPGQAPVLIYKDNRRPSGIPERFSGNSNGNTATLTISGTQAEDEAD YYC QTWDILPHGLVFGGGTKLTVL
重鎖	81:EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYIIGWVRQMPGKGLEWMGIIDPSDSHTTYSFSFQGQVTISADKSISTAYLQWS SLKASDTAMYYCARYMMRGFDHWGQGTLTVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVSMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
軽鎖	82:SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSLGDYYAYWYQQKPGQAPVLIYKDNRRPSGIPERFSGNSNGNTATLTISGTQAEDEAD YYCQTWDILPHGLVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKAADSSPVKAGVETTTPSKQSN NKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

20

30

40

【表 1 - 2 2】

配列番号79 をコード化 する P N	83:GAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGA AAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTCC TTTACTTCTTATTATATTGGTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATCGATCCGTCTGATAGCCAT ACCACTTATTCTCCGAGCTTTACGGGCCAGGTGACCATTAGCGCGGATAAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTG AAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTATATGATGCGTGGTTTTGATCATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTT AGCTCA
配列番号80 をコード化 する P N	84:AGTTACGAACTGACCCAGCCGCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGGTATCTCGTGTAGCGGCGATTCTCTTGGT GATTATTATGCTTATTGGTACCAGCAGAAAACCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGATTTATAAGGATAATAATCGTCCCTCAGGCATC CCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTAT TGCCAGACTTGGGATATTCTTCTCATGGTCTTGTTGGTGGCGGCGCACGAAGTTAACCGTCCTA
配列番号81 をコード化 する P N	85:GAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGA AAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTCC TTTACTTCTTATTATATTGGTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATCGATCCGTCTGATAGCCAT ACCACTTATTCTCCGAGCTTTACGGGCCAGGTGACCATTAGCGCGGATAAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTG AAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTATATGATGCGTGGTTTTGATCATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTT AGCTCAGCCTCCACCAAGGGTCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGC CTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGCTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGTGTG CTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAATCTTGTGACAAAACCTACACATGCCACCGTGCCAGCA CCTGAAGCAGCGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCA TGCGTGGTGGTGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAG GTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACCGTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGAC ATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCGGAGAACAATAAGACCACGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTC CTCTACAGCAAGCTCACCGTGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAA

10

20

30

【0 1 0 4】

【表 1 - 2 3】

配列番号 82 をコード化 する P N	86:AGTTACGAACTGACCCAGCCGCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTGACACCGCGGTATCTCGTGTAGCGGCGATTCTCTTGTT GATTATTATGCTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATAAGGATAATAATCGTCCCTCAGGCATC CCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTAT TGCCAGACTTGGGATATTCTTCTCATGGTCTTGTGTTGGCGGGGCACGAAGTTAACCCTCCTAGGTGAGCCCAAGGCTGCCCCC TCGGTCACTCTGTTCGCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGA GCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACACCCCTCAAACAAGCAACAACAAG TACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCTGAGCAGTGAAGTCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTACGCGATGAAGGGAGC ACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCTACAGAATGTTCA
配列番号 81 をコード化 する最適化 P N	87:GAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGTGAGAGCCTGAAGATCAGCTGCAAGGGCAGCGGTACAGC TTCACCAGCTACTACATCGGCTGGGTGCGGCAGATGCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGATGGGCATTATCGATCCGTCTGATAGCCAT ACCACTTATTCTCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATCAGCGCCGACAAGAGCATCAGCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTG AAGGCCAGCGACACCGCCATGTACTACTGCGCCCGGTACATGATGAGGGGCTTCGACCACTGGGGTCAGGGCACCCCTGGTGACCGTC AGCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTGTCGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCTCCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGC CTGGTGAAGGACTACTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGCCCGTG CTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGTGACAGTCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCAGCC CCCGAAGCTGCAGGCGGCCCTTCCGTGTTCTGTTCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGGACCCCGAGGTGACC TGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACC AAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGACCAAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAA TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCAGGGAGCCCCAG GTGTACACCCTGCCCCCTTCTCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGAC ATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTC CTGTACAGCAAGCTGACCGTGGAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTACAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAAC CACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTACCCGGAAG

10

20

30

【 0 1 0 5 】

【表 1 - 2 4】

配列番号82 をコード化 する最適化 P N	88:AGCTACGAGCTGACCCAGCCCCCAGCGTGAGCGTGGCCCCAGGCCAGACCGCCAGGATCAGCTGCAGCGGCGACAGCCTGGGC GACTACTACGCCTACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCGCTGCTGGTGATCTACAAGGACAACAACAGGCCCAGCGGCATC CCCGAGAGGTTTCAGCGGCAGCAACAGCGGCAACACCGCCACCCTGACAATCAGCGGCACCCAGGCCGAGGACGAGGCCGACTACTAC TGCCAGACTTGGGATATTCTTCTCATGGTCTTGTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTGCTGGGTGAGCCTAAGGCTGCCCCC AGCGTGACCCTGTCCCCCAGCAGCGAGGAGCTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGATCAGCGACTTCTACCCAGGC GCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGACAGCAGCCCGTGAAGGCCGGCGTGGAGACCACCACCCAGCAAGCAGAGCAACAACAAG TACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCGAGCAGTGGAAGGCCACAGGTCTCTACAGCTGCCAGGTGACCCACGAGGGCAGC ACCGTGAAAAAGACCGTGGCCCCAACCGAGTGCAGC
---------------------------------	---

10

【0 1 0 6】

【表 1 - 2 5】

抗体 8125	配列表（配列番号:）または 注釈／詳細
CDRH1	配列番号81
CDRH2	配列番号77
CDRH3	配列番号83
CDRL1	配列番号84
CDRL2	配列番号85
CDRL3	89:QAWTDSPTGLV
VH	配列番号79
VL	90:SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSLGDDYYAYWYQQKPGQAPVLIYKDNRRPSGIPERFSGNSGNTATLTISGTQAEDEAD YYCQAWTDSPTGLVFSGGKLTVL
重鎖	配列番号81
軽鎖	91:SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSLGDDYYAYWYQQKPGQAPVLIYKDNRRPSGIPERFSGNSGNTATLTISGTQAEDEAD YYCQAWTDSPTGLVFSGGKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSN NKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

20

30

【0 1 0 7】

【表 1 - 2 6】

配列番号79 をコード化 する P N	配列番号83	
配列番号90 をコード化 する P N	92:AGTTACGAACTGACCCAGCCGCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGAGCGGCGATTCTCTTGGT GATTATTATGCTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATAAGGATAATAATCGTCCCTCAGGCATC CCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTAT TGCCAGGCTTGGACTGATTCTCCTACTGGTCTTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTCCTA	10
配列番号81 をコード化 する P N	配列番号85	
配列番号91 をコード化 する P N	93:AGTTACGAACTGACCCAGCCGCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGAGCGGCGATTCTCTTGGT GATTATTATGCTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATAAGGATAATAATCGTCCCTCAGGCATC CCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTAT TGCCAGGCTTGGACTGATTCTCCTACTGGTCTTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCC TCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGA GCCGTGACAGTGCCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAGCAACAACAAG TACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGAGCCTGAGCAGTGAAGTCCACAGAAGCTACAGTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGC ACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCTACAGAATGTTCA	20
配列番号81 をコード化 する最適化 P N	配列番号87	30

【0108】

【表 1 - 2 7】

配列番号91 をコード化 する最適化 P N	94:AGCTACGAGCTGACCCAGCCCCAGCGTGAGCGTGGCCCCAGGCCAGACCGCCAGGATCAGCTGCAGCGGCGACAGCCTGGGC GACTACTACGCCTACTGGTATCAGCAGAAAGCCCGGCCAGGCCCCCGTGTGTTGATCTACAAGGACAACAACAGGCCAGCGGCATC CCCGAGAGGTTACGCGGCAGCAACAGCGGCAACACCGCCACCCTGACAATCAGCGGCACCCAGGCCGAGGACGAGGCCGACTACTAC TGCCAGGCTTGGACTGATTCTCCTACTGGTCTTGTGTTTGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTGTGGGTGACGCTAAGGCTGCCCCC AGCGTGACCCTGTTCCCCCAGCAGCGAGGAGCTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGATCAGCGACTTCTACCCAGGC GCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGACAGCAGCCCCGTGAAGGCCGGCGTGGAGACCACCACCCCGCAAGCAGAGCAACAACAAG TACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCGAGCAGTGAAGGCCACAGGTCTACAGTGCCAGGTGACCCACGAGGGCAGC ACCGTGGAAAAGACCGTGGCCCCAACCGAGTGACGC	40
---------------------------------	--	----

【0109】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 8】

抗体 8126	配列表 (配列番号)または 注釈／詳細
CDRH1	配列番号 61
CDRH2	配列番号 62
CDRH3	配列番号 63
CDRL1	配列番号 64
CDRL2	配列番号 65
CDRL3	配列番号 89
VH	配列番号 67
VL	配列番号 90
重鎖	配列番号 69
軽鎖	配列番号 91
配列番号 79 をコード化する P N	配列番号 71
配列番号 90 をコード化する P N	配列番号 92
配列番号 81 をコード化する P N	配列番号 73
配列番号 91 をコード化する P N	配列番号 93
配列番号 81 をコード化する最適化 P N	配列番号 75
配列番号 91 をコード化する最適化 P N	配列番号 94

10

20

【 0 1 1 0 】

30

【表 1 - 2 9】

抗体 8127	配列表（配列番号）または 注釈／詳細
CDRH1	配列番号81
CDRH2	95: IIDPTDSYTVYSPSFQG
CDRH3	配列番号83
CDRL1	配列番号84
CDRL2	配列番号85
CDRL3	配列番号89
VH	96: EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYIIGWVRQMPGKGLEWMGIIDPTDSYTVYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWS SLKASDTAMYYCARYMMRGFDHWGQGTILVTSS
VL	配列番号90
重鎖	97: EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYIIGWVRQMPGKGLEWMGIIDPTDSYTVYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWS SLKASDTAMYYCARYMMRGFDHWGQGTILVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMEAL HNHYTQKSLSLSPGK
軽鎖	配列番号91

10

20

【 0 1 1 1 】

【表 1 - 3 0】

配列番号96 をコード化 する P N	98:GAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAAATTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTCC TTTACTTCTTATTATATTGGTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATTGATCCTACTGATTCTTAT ACTGTTTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTGACCATTAGCGCGGATAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTG AAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTATATGATGCGTGGTTTTGATCATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTT AGCTCAGC
配列番号90 をコード化 する P N	配列番号92
配列番号97 をコード化 する P N	99:GAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAAATTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTCC TTTACTTCTTATTATATTGGTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATTGATCCTACTGATTCTTAT ACTGTTTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTGACCATTAGCGCGGATAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTG AAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTATATGATGCGTGGTTTTGATCATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTT AGCTCAGCGCCTCCACCAAGGTCCATCGGTCTTCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCT GCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGCTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTG TCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACG TGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAG CACCTGAAGCAGCGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCA CATGCGTGGTGGTGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAGTACCGGGTGGTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGG AGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACAC AGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCG ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAACTACAAGACCAGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCT TCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACA ACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
配列番号91 をコード化 する P N	配列番号93

10

20

30

40

【 0 1 1 2 】

【表 1 - 3 1】

配列番号 97 をコード化 する最適化 P N	100:GAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGTGAGAGCCTGAAGATCAGCTGCAAGGGCAGCGGCTACAG CTTCACCAGCTACTACATCGGCTGGGTGCGGCAGATGCCCCGCAAGGGCCTGGAGTGGATGGGCATTATTGATCCTACTGATTCTTA TACTGTTTTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTGACCATCAGCGCCGACAAGAGCATCAGCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCT GAAGGCCAGCGACACCGCCATGTACTACTGCGCCCGGTACATGATGAGGGGCTTCGACCACTGGGGTCAGGGCACCCCTGGTGACCGT CAGCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCTCCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCCGCCGT GCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGTGACAGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGT GAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCAGC CCCCGAAGCTGCAGGCGGCCCTTCCGTGTTCTGTTCCCCCCAAGCCAAGGACACCCCTGATGATCAGCAGGACCCCCAGGTGAC CTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGAC CAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGA ATACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCACGGGAGCCCCA GGTGTAACCCCTGCCCCCTTCTCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGA CATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGCCAGCCCGAGAACAATAAGACCACCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTT CCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTACGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAA CCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTACCCGGAAG
配列番号 91 をコード化 する最適化 P N	配列番号 94

10

20

30

【0 1 1 3】

【表 1 - 3 2】

抗体 8128	配列表（配列番号）または 注釈／詳細
CDRH1	配列番号17
CDRH2	配列番号49
CDRH3	配列番号19
CDRL1	配列番号20
CDRL2	配列番号21
CDRL3	101:STWDIEPTYV
VH	配列番号51
VL	102:SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNSYVHWYQQKPGQAPVLIYKDNDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEA DYVCSTWDIEPTYVFGGGTKLTVL
重鎖	配列番号53
軽鎖	103:SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNSYVHWYQQKPGQAPVLIYKDNDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEA DYVCSTWDIEPTYVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSN NKYAASSYLSTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
配列番号51 をコード化 する P N	配列番号55
配列番号102 をコード化 する P N	104:AGTTACGAAGTACCCAGCCGCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGGTATCTCGTGTAGCGGCGATAATATTGG TAATTCTTATGTTTCATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATAAGGATAATGATCGTCCCTCAGGCAT CCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGCAACACCGGACCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTA TTGCTCTACTTGGGATATTGAGCCTACTTATGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTCCTA
配列番号53 をコード化 する P N	配列番号57

10

20

30

【0 1 1 4】

【表 1 - 3 3】

配列番号103 をコード化 する P N	105:AGTTACGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCGGCGATAATATTGG TAATTCTTATGTTTCATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATAAGGATAATGATCGTCCCTCAGGCAT CCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTA TTGCTCTACTTGGGATATTGAGCCTACTTATGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCCTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTC GGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGC CGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACCCCTCCAACAAGCAACAACAAGTA CGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGAAGTCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCAC CGTGGAGAAGACAGTGGCCCTACAGAATGTTCA
配列番号53 をコード化 する最適化 P N	配列番号59
配列番号103 をコード化 する最適化 P N	108:AGCTACGAGCTGACCCAGCCCCCAGCGTGAGCGTGGCCCCAGGCCAGACCGCCAGGATCAGCTGCAGCGGCGACAATATCGG CAACAGCTACGTGCACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCGTGCTGGTGATCTACAAGGACAACGACAGGCCCAGCGGCAT CCCCGAGAGGTTTCAGCGGCAGCAACTCCGGCAACACCGCCACCTGACAATCAGCGGCACCCAGGCCGAGGACGAGGCCGACTACTA CTGCTCTACTTGGGATATTGAGCCTACTTATGTGTTTGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTGCTGGGCCAGCCTAAGGCTGCCCCCAG CGTGACCCTGTTCCCCCAGCAGCGAGGAGCTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGATCAGCGACTTCTACCCAGGCGC CGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGACAGCAGCCCCGTGAAGCGGCGTGGAGACCACCACCCCAAGCAGAGCAACAACAAGTA CGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCGAGCAGTGAAGAGCCACAGGTCCTACAGCTGCCAGGTGACCCACGAGGGCAGCAC CGTGGAAAAGACCGTGGCCCCAACCGAGTGCAGC

10

20

30

【0 1 1 5】

【表 1 - 3 4】

抗体 8129	配列表（配列番号）または 注釈／詳細
CDRH1	配列番号17
CDRH2	107: IIDPQDSYTEYSPSFQG
CDRH3	配列番号19
CDRL1	配列番号20
CDRL2	配列番号21
CDRL3	配列番号22
VH	108: EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPQDSYTEYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWS SLKASDTAMYYCARYEYGGFDIWGGGTLVTVSS
VL	配列番号24
重鎖	108: EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPQDSYTEYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWS SLKASDTAMYYCARYEYGGFDIWGGGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMEAL HNHYTQKSLSLSPGK
軽鎖	配列番号26

10

20

【0 1 1 6】

【表 1 - 3 5】

配列番号108 をコード化 する P N	110:GAGGTGCAATTGGTTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTC CTTTACTAATTATATTTCTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATTGATCCTCAGGATTCTTATAC TGAGTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTCACCATTAGCGCGGATAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAA AGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTATGAGTATGGTGGTTTTGATATTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAG CTCA
配列番号24 をコード化 する P N	配列番号28
配列番号109 をコード化 する P N	111:GAGGTGCAATTGGTTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTC CTTTACTAATTATATTTCTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATTGATCCTCAGGATTCTTATAC TGAGTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTCACCATTAGCGCGGATAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAA AGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTATGAGTATGGTGGTTTTGATATTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAG CTCAGCCTCCACCAAGGGTCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCT GGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTCT ACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAA TCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAATCTTGTGACAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACC TGAAGCAGCGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATG CGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA GCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCTCACCCTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTA CAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGT GTACACCCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACAT CGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGACAACACTACAAGACCAGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCT CTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCA CTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
配列番号28 をコード化 する P N	配列番号30

10

20

30

40

【 0 1 1 7 】

【表 1 - 3 6】

配列番号109 をコード化 する最適化 P N	112:GAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGTGAGAGCCTGAAGATCAGCTGCAAGGGCAGCGGCTACAG CTTCACCAACTACATCAGCTGGGTGCGGCAGATGCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGATGGGCATCATCGACCCCAGGACAGCTACAC CGAGTACAGCCCCAGCTTCCAGGGCCAGGTGACCATCAGCGCCGACAAGAGCATCAGCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAA GGCCAGCGACACCGCCATGTACTACTGCGCCAGATACGAGTACGGCGGCTTCGACATCTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTCAG CTCAGCTAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTCCCTGGCCCCAGCAGCAAGAGCACCTCCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCT GGTGAAGGACTACTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGCGTGTCT GCAGAGCAGCGGCTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGTGACAGTGGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAA CCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCTGCCAGCCCC CGAAGCTGCAGGCGGCCCTTCCGTGTTCTGTTCCTCCCTCCCAAGCCCAAGGACACCTGATGATCAGCAGGACCCCGAGGTGACCTG CGTGGTGGTGGAGTGAAGCCAGGAGCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGAGCGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAA GCCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAATA CAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCATCGAAAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCACGGGAGCCCCAGGT GTACACCTGCCCCCTTCTCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACAT CGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCCAGTGTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCT GTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTAGCTGCAGCGTGTGCACGAGGCCCTGCACAACCA CTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTACCCGGCAAG
配列番号28 をコード化 する最適化 P N	配列番号32

10

20

30

【0 1 1 8】

【表 1－37】

抗体 8130	配列表（配列番号）または 注釈／詳細
CDRH1	配列番号17
CDRH2	配列番号107
CDRH3	配列番号19
CDRL1	配列番号20
CDRL2	配列番号21
CDRL3	配列番号101
VH	配列番号108
VL	配列番号102
重鎖	配列番号109
軽鎖	配列番号103

10

【0119】

20

【表 1 - 3 8】

配列番号108 をコード化 する P N	配列番号110	10
配列番号102 をコード化 する P N	配列番号104	
配列番号109 をコード化 する P N	配列番号111	
配列番号103 をコード化 する P N	配列番号105	
配列番号109 をコード化 する最適化 P N	配列番号112	20
配列番号103 をコード化 する最適化 P N	配列番号108	30

【 0 1 2 0 】

【表 1 - 3 9】

抗体 8131	配列表（配列番号）または注釈／詳細
CDRH1	配列番号17
CDRH2	113: IIDPEDSHT EYSPSFQG
CDRH3	配列番号19
CDRL1	配列番号20
CDRL2	配列番号21
CDRL3	配列番号22
VH	114: EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPEDSHT EYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWS SLKASDTAMYYCARYEYGGFDIWGGGTLVTSS
VL	配列番号24
重鎖	115: EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPEDSHT EYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWS SLKASDTAMYYCARYEYGGFDIWGGGTLVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMEAL HNHYTQKSLSLSPGK
軽鎖	配列番号26

10

20

【 0 1 2 1 】

【表 1 - 4 0】

配列番号114 をコード化 する P N	116:GAGGTGCAATTGGTTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTC CTTTACTAATTATATTTCTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATTGATCCTGAGGATTCTCATAC TGAGTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTGACCATTAGCGCGGATAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAA AGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTATGAGTATGGTGGTTTTGATATTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAG CTCA
配列番号24 をコード化 する P N	配列番号28
配列番号115 をコード化 する P N	117:GAGGTGCAATTGGTTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTC CTTTACTAATTATATTTCTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATTGATCCTGAGGATTCTCATAC TGAGTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTGACCATTAGCGCGGATAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAA AGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTATGAGTATGGTGGTTTTGATATTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAG CTCAGCCTCCACCAAGGGTCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCT GGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTCT ACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAA TCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCAAATCTTGTGACAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACC TGAAGCAGCGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATG CGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA GCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCTCACCCTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTA CAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGT GTACACCCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACAT CGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGACAACACTACAAGACCAGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCT CTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCA CTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
配列番号28 をコード化 する P N	配列番号30

10

20

30

40

【 0 1 2 2】

【表 1 - 4 1】

配列番号115 をコード化 する最適化 P N	118:GAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGTGAGAGCCTGAAGATCAGCTGCAAGGGCAGCGGCTACAG CTTCACCAACTACATCAGCTGGGTGCGGCAGATGCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGATGGGCATCATCGACCCGAGGACAGCCATAC CGAGTACAGCCCCAGCTTCCAGGGCCAGGTGACCATCAGCGCCGACAAGAGCATCAGCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAA GGCCAGCGACACCGCCATGTACTACTGCGCCAGATACGAGTACGGCGGCTTCGACATCTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTCAG CTCAGCTAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCTCCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCT GGTGAAGGACTACTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGCGTGACACCTTCCCGCGGTGCT GCAGAGCAGCGGCTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGTGACAGTGGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAA CCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCTGCCAGCCCC CGAAGCTGCAGGCGGCCCTTCCGTGTTCTGTTCCTCCCTCCCAAGCCCAAGGACACCTGATGATCAGCAGGACCCCGAGGTGACCTG CGTGGTGGTGGAGTGAAGCCAGGAGCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGAGCGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAA GCCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAATA CAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCACGGGAGCCCCAGGT GTACACCCTGCCCTTCTCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACAT CGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCCAGTGTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCT GTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCA CTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTACCCGGCAAG
配列番号28 をコード化 する最適化 P N	配列番号32

10

20

30

【 0 1 2 3 】

【表 1 - 4 2】

抗体 8132	配列表（配列番号）または 注釈／詳細
CDRH1	配列番号17
CDRH2	配列番号113
CDRH3	配列番号19
CDRL1	配列番号20
CDRL2	配列番号21
CDRL3	配列番号101
VH	配列番号114
VL	配列番号102
重鎖	配列番号115
軽鎖	配列番号103
配列番号114をコード化する P N	配列番号116
配列番号102をコード化する P N	配列番号104
配列番号115をコード化する P N	配列番号117
配列番号103をコード化する P N	配列番号105
配列番号115をコード化する最適化 P N	配列番号118
配列番号103をコード化する最適化 P N	配列番号106

10

20

30

【 0 1 2 4】

【表 1 - 4 3】

抗体 8091	配列表（配列番号）または 注釈／詳細
CDRH1	配列番号1
CDRH2	119: NIGPFFGIANYAQKFQG
CDRH3	配列番号3
CDRL1	配列番号4
CDRL2	配列番号5
CDRL3	120:QTYDDGSTAEV
VH	121:QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGNIGPFFGIANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARDTPYFDYWGQGLTVTVSS
VL	122:DIELTPPSVSVAPGQTARISCSGDSIPNYYVYVYQQKPGQAPVLIYDDSNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEA DYVCQTYDDGSTAEVFGGGTKLTVL
重鎖	123:QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGNIGPFFGIANYAQK FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDTPYFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPC SRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSNFGTQTY TCNVDHKPSNTKVDKTKVERKCCVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTI SKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
軽鎖	124:DIELTPPSVSVAPGQTARISCSGDSIPNYYVYVYQQKPGQAPVLIYDDSNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEA DYVCQTYDDGSTAEVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQS NNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

10

20

30

【0 1 2 5】

【表 1 - 4 4】

配列番号121 をコード化 するPN	125:CAGGTGCAATTGGTTCACTCTGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAGCCTCCGGAGGCAC TTTTCTTCTTATGCCATTTCTTGGGTGCGCCAAGCCCTGGGCAGGGTCTCGAGTGGATGGGCAATATCGGTCCGTTTTTTGGCAT TGCGAATTACGCGCAGAAGTTTCAGGGCCGGGTGACCATTACCGCGGATGAAAGCACCAGCACCAGCGTATATGGAAGTACGAGCAGCCT GCGTAGCGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTGATACTCCTTATTTTGATTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAG CTCA
配列番号122 をコード化 するPN	126:GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCTATCTCGTGAGCGCGATTCTATTCC TAATTATTATGTTTATTGGTACCAGCAGAAAACCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATGATGATTCTAATCGTCCCTCAGGCAT CCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTA TTGCCAGACTTATGATGATGGTTCTACTGCTGAGGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTT
配列番号123 をコード化 するPN	127:CAGGTGCAATTGGTTCACTCTGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAGCCTCCGGAGGCAC TTTTCTTCTTATGCCATTTCTTGGGTGCGCCAAGCCCTGGGCAGGGTCTCGAGTGGATGGGCAATATCGGTCCGTTTTTTGGCAT TGCGAATTACGCGCAGAAGTTTCAGGGCCGGGTGACCATTACCGCGGATGAAAGCACCAGCACCAGCGTATATGGAAGTACGAGCAGCCT GCGTAGCGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTGATACTCCTTATTTTGATTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAG CTCAGCTTCCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTTGGCCCCCTGCAGCAGAAGCACCAGCGAGAGACAGCCGCCCTGGGTGCGCT GGTGAAGGACTACTTCCCGAGCCCGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGCGCGTGCT GCAGAGCAGCGGCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTGGA CCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGACCGTGGAGCGGAAGTGCTGCGTGGAGTGCCCCCTGCGCTGCCCTCCTGTGGC CGGACCTCCGTGTTCTGTTCCTTCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGACCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGA CGTGAGCCACGAGGACCCGAGGTGCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCCGGGAGGA ACAGTTCAACAGCACCTTCCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGGTGACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGAATAACAAGTGCAAGGT GTCCAACAAGGGCCTGCCTGCCCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGACAAAGGGCCAGCCAGGGAACCCAGGTGTACACCTGCC CCCCAGCCGGGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTG GGAGAGCAACGGCCAGCCGAGAACAATAAGACACCCCCCATGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCT GACAGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCACTGCGAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAA GAGCCTGAGCCTGTCCCCGGCAAA

10

20

30

【0 1 2 6】

【表 1 - 4 5】

配列番号124 をコード化 する P N	128:GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCTATCTCGTGAGCGGCGATTCTATTCC TAATTATTATGTTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATGATGATTCTAATCGTCCCTCAGGCAT CCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTA TTGCCAGACTTATGATGATGGTTCTACTGCTGAGGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTTGGTCAGCCCAAGGCTGCCCC CTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGG AGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCTCCAAACAAGCAACAACA GTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCTGAGCAGTGAAGTCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTACGCATGAAGGGAG CACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCTACAGAATGTTCA
配列番号123 をコード化 する最適化 P N	128:CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCCGGCGCCGAGGTGAAGAAGCCCGGCTCCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCGGCAC CTTCTCCTCCTACGCCATCTCCTGGGTGCGGCAGGCCCCCGGCCAGGGCCTGGAGTGGATGGGCAACATCGGCCCTTCTTCGGCAT CGCCAACTACGCCCAGAAGTTCAGGGCCGGGTGACCATCACC GCCAGCAGTCCACCTCCACCGCCTACATGGAGCTGTCCTCCCT GCGGTCCGAGGACACCGCGTGTACTACTGCGCCCGGACACCCCTACTTCGACTACTGGGGCCAGGGCACCTGGTGACCGTGTG CTCCGCCTCCACCAAGGGCCCTCCGTGTTCCCGCTGGCCCTGCTCCCGGTCCACCTCCGAGTCCACCGCCGCCCTGGGTGTCCT GGTGAAGGACTACTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAAGTCCGGCGCCCTGACCTCCGGCGTGACACCTTCCCGCCGTGCT GCAGTCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCTCCGTGGTGACCGTGCCTCCTCCAATTCCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTGGA CCACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGACCGTGGAGCGGAAGTGCTGCGTGGAGTGCCCCCTGCCCCGCCCCCGGTGGC CGGCCCTCCGTGTTCTGTTCCTGTTCCCGCCCAAGCCCAAGGACACCTGATGATCTCCGGACCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGA CGTGTCCACGAGGACCCCGAGGTGCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCCGGGAGGA GCAGTTCAACTCCACCTTCCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGGTGCACAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGT GTCCAACAAGGGCCTGCCCCCCCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGACCAAGGGCCAGCCCCGGGAGCCCCAGGTGTACACCTGCC CCCCCTCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCTCCGACATCGCCGTGGAGTG GGAGTCCAACGGCCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTGTACTCCAAGCT GACCGTGGACAAGTCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCAGAA GTCCCTGTCCCTGTCCCCGGCAAG

10

20

30

【 0 1 2 7 】

【表 1 - 4 6】

配列番号124 をコード化 する最適化 P N	130:GACATCGAGCTGACCCAGCCCCCTCCGTGTCCGTGGCCCCGGCCAGACCGCCGGATCTCCTGCTCCGGCGACTCCATCCC CAACTACTACGTGTACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCGTGTGGTGATCTACGACGACTCCAACCGGCCCTCCGGCAT CCCCGAGCGGTTCTCCGGCTCCAACCTCCGGCAACACCGCCACCCTGACCATCTCCGGCAGCCAGGCCGAGGACGAGGCCGACTACTA CTGCCAGACCTACGACGACGGCTCCACCGCCGAGGTGTTCCGGCGGGCACCAGCTGACCGTGTGGGCCAGCCTAAGGCTGCCCC CAGCGTGACCCTGTTCCCCCCCAGCAGCGAGGAGTGCAGGCCAACAGGCCACCCTGGTGTGCTGATCAGCGACTTCTACCCAGG CGCCGTGACCCTGGCCTGGAAGGCCGACAGCAGCCCCGTGAAGGCCGGCGTGGAGACCACCCAGCAAGCAGAGCAACAACAA GTACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCCGAGCAGTGAAGAGCCACAGGTCCTACAGCTGCCAGGTGACCCACGAGGGCAG CACCGTGGAAAAAGACCGTGGCCCCAACCGAGTGCAGC
----------------------------------	--

10

【0 1 2 8】

【表 1 - 4 7】

抗体 8525	配列表（配列番号）または 注釈／詳細
CDRH1	131: SYWIS
CDRH2	132: IIDPDDSKTNYSPSFQG
CDRH3	133: RSYYPMDY
CDRL1	134: TGTSSDVVGYNFVS
CDRL2	135: YVDNRPS
CDRL3	136: QSFDFGIDMV
VH	137: QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWISWVRQMPGKGLEWMGIIDPDDSKTNYSPSFQGVVTISADKSISTAYLQW SSLKASDTAMYYCARRSYYPMDYWGQGLTVTVSS
VL	138: DIALTPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVVGYNFVSWYQQHPGKAPKLMIIYYVDNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQA EDEADYYCQSFDFGIDMVFGGGTKLTVL
重鎖	139: QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWISWVRQMPGKGLEWMGIIDPDDSKTNYSPSFQGVVTISADKSISTAYLQW SSLKASDTAMYYCARRSYYPMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVEPKSX (X は、C、EFまたはCEFであり得る)
軽鎖	140: DIALTPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVVGYNFVSWYQQHPGKAPKLMIIYYVDNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQA EDEADYYCQSFDFGIDMVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTP SKQSNKYYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEX (X は CS またはAであり得る)

20

30

【0 1 2 9】

40

【表 1 - 4 8】

配列番号137 をコード化 する P N	141:CAGGTGCAATTGGTTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTC CTTTACTTCTTATTGGATTTCTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATCGATCCGGATGATAGCAA GACCAATTATTCTCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGCGGATAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCT GAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTCGTTCTTATTATCCTATGGATTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGT TAGCTCA
配列番号138 をコード化 する P N	142:GATATCGCACTGACCCAGCCAGCTTCAGTGAGCGGCTCACCAGGTCAGAGCATTACCATCTCGTGTACGGGTACTAGCAGCGA TGTTGTTGGTGTTTATAATTTTGTGCTTGGTACCAGCAGCATCCCGGGAAGGCGCGGAACTTATGATTTATTATGTTGATAATCG TCCCTCAGGCGTGAGCAACCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCAACACCGCGAGCCTGACCATTAGCGGCCTGCAAGCGGAAGACGA AGCGGATTATTATTGCCAGTCTTTTGATGGTTTTGGTATTGATATGGTGTGTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTT
配列番号139 をコード化 する P N	143:CAGGTGCAATTGGTTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTC CTTTACTTCTTATTGGATTTCTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATCGATCCGGATGATAGCAA GACCAATTATTCTCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGCGGATAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCT GAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTCGTTCTTATTATCCTATGGATTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGT TAGCTCAGCGTCGACCAAAGGTCCAAGCGTGTTCCTGCTGGCTCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGCGCACGGCTGCCCTGGGCTG CCTGGTTAAAGATTATTTCCCGGAACCAAGTCAACCGTGAGCTGGAACAGCGGGGCGCTGACCAGCGCGTGCATACCTTTCCGGCGGT GCTGCAAAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTTGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCTTAGGCACTCAGACCTATATTTGCAACGT GAACCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGATAAAAAAGTGGAACCGGAAAAGCX (X は、TGC、GAATTCまたはTGCGAATTC であり得る)
配列番号140 をコード化 する P N	144:GATATCGCACTGACCCAGCCAGCTTCAGTGAGCGGCTCACCAGGTCAGAGCATTACCATCTCGTGTACGGGTACTAGCAGCGA TGTTGTTGGTGTTTATAATTTTGTGCTTGGTACCAGCAGCATCCCGGGAAGGCGCGGAACTTATGATTTATTATGTTGATAATCG TCCCTCAGGCGTGAGCAACCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCAACACCGCGAGCCTGACCATTAGCGGCCTGCAAGCGGAAGACGA AGCGGATTATTATTGCCAGTCTTTTGATGGTTTTGGTATTGATATGGTGTGTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTTGGCCAGCC GAAAGCCGCACCGAGTGTGACGCTGTTTCCGCCGAGCAGCAAGAATTGCAGGCGAACAAGCGACCCCTGGTGTGCCTGATTAGCGA CTTTTATCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCGTCAAGGCGGGAGTGAGACCACACCCCTCCAAACA AAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTAC GCATGAGGGGAGCACCGTGGA AAAAACCGTTGCGCCGACTGAGX (X は、TGCAGCまたはGCCであり得る)

10

20

30

【表 1 - 4 9】

抗体 6756	配列表（配列番号）または注釈／詳細
CDRH1	145: SYWIA
CDRH2	146: IIYPGDSDTNYSFSFQG
CDRH3	147: SKYGSFDY
CDRL1	148: TGTSSDVGGYNYVS
CDRL2	149: NVNSRPS
CDRL3	150: QSYDDGQDNEV
VH	151: QQQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIAWVRQMPGKGLEWMGIYPGDSDTNYSFSFQGQVTISADKSISTAYLQW SSLKASDTAMYYCARSKYGSFDYWGQGLTVTVSS
VL	152: DIALTPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYNNVNSRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAE DEADYYCQSYDDGQDNEVFGGGTKLTVL
重鎖	153: QQQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIAWVRQMPGKGLEWMGIYPGDSDTNYSFSFQGQVTISADKSISTAYLQW SSLKASDTAMYYCARSKYGSFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSX (X は、C、EFまたはCEFであり得る)
軽鎖	154: DIALTPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYNNVNSRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAE DEADYYCQSYDDGQDNEVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPS KQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEX (Xは、CSまたはAであり得る)

10

20

【 0 1 3 1 】

【表 1 - 5 0】

配列番号151 をコード化 する P N	155: CAGGTGCAATTGGTTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTC CTTTACTTCTTATTGGATTGCTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATCTATCCGGGTGATAGCGA TACCAATTATTCTCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGCGGATAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCT GAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCTTCTAAGTATGGTTCTTTGATTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGT TAGCTCA
配列番号152 をコード化 する P N	156: GATATCGCACTGACCCAGCCAGCTTCAGTGAGCGGCTCACCAGGTCAGAGCATTACCATCTCGTGTACGGGTACTAGCAGCGA TGTTGGTGGTTATAATTATGTGTCTTGGTACCAGCAGCATCCCGGGAAGGCGCCGAAACTTATGATTATAATGTTAATTCTCGTCC CTCAGGCGTGAGCAACCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCAACACCGCGAGCCTGACCATTAGCGGCCTGCAAGCGGAAGACGAAGC GGATTATTATTGCCAGTCTTATGATGATGGTCAGGATAATGAGGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTT
配列番号153 をコード化 する P N	157: CAGGTGCAATTGGTTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTC CTTTACTTCTTATTGGATTGCTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATCTATCCGGGTGATAGCGA TACCAATTATTCTCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGCGGATAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCT GAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCTTCTAAGTATGGTTCTTTGATTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGT TAGCTCAGCGTCGACCAAAGGTCCAAGCGTGTTCCTGCTGGCTCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGCGCACGGCTGCCCTGGGCTG CCTGGTTAAAGATTATTTCCCGGAACCAAGTCACCGTGAGCTGGAACAGCGGGGCGCTGACCAGCGGCGTGATACCTTTCCGGCGGT GCTGCAAAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTTGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCTTAGGCACTCAGACCTATATTTGCAACGT GAACCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGATAAAAAAGTGGAACCGAAAAGCX (Xは、TGC、GAATTCまたはTGCGAATTC であり得る)
配列番号154 をコード化 する P N	158: GATATCGCACTGACCCAGCCAGCTTCAGTGAGCGGCTCACCAGGTCAGAGCATTACCATCTCGTGTACGGGTACTAGCAGCGA TGTTGGTGGTTATAATTATGTGTCTTGGTACCAGCAGCATCCCGGGAAGGCGCCGAAACTTATGATTATAATGTTAATTCTCGTCC CTCAGGCGTGAGCAACCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCAACACCGCGAGCCTGACCATTAGCGGCCTGCAAGCGGAAGACGAAGC GGATTATTATTGCCAGTCTTATGATGATGGTCAGGATAATGAGGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTTGGCCAGCCGAA AGCCGCACCGAGTGTGACGCTGTTTCCGCCGAGCAGCGAAGAATTGCAGGCGAACAAGCGACCCCTGGTGTGCCTGATTAGCGACTT TTATCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGAGAGCACCACACCTCCAAACAAAG CAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTACGCA TGAGGGGAGCACCGTGGAACCAACCGTTGCGCCGACTGAGX (X は、TGCAGCまたはGCCであり得る)

10

20

30

【表 1 - 5 1】

抗体 6757	配列表（配列番号）または注釈／詳細
CDRH1	159: SYAMH
CDRH2	160: AISSSGSSTYYADSVKG
CDRH3	161: ES#FLDL
CDRL1	162: RASQSI\$N#LA
CDRL2	163: LASSLQS
CDRL3	164: QQYYDFS\$DT
VH	165: QVQLVESGGGLVQPGGSLRLS\$CAASGFTFTSYAMHWVRQAPGKGLEWVSAISSSGSSTYYADSVKGRFTISRDN\$KNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCARES#FLDL#GQGTLVTVSS
VL	166: DIQMTQSPSSLSASV\$GDRVITICRASQSI\$N#LAWYQQKPGKAPKLLIYLASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS\$SLQPEDF AVYYCQQYYDFS\$DTFGQGTKVEIK
重鎖	167: QVQLVESGGGLVQPGGSLRLS\$CAASGFTFTSYAMHWVRQAPGKGLEWVSAISSSGSSTYYADSVKGRFTISRDN\$KNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCARES#FLDL#GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT\$V\$WNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSX (Xは、C、EFまたはCEFであり得る)
軽鎖	168: DIQMTQSPSSLSASV\$GDRVITICRASQSI\$N#LAWYQQKPGKAPKLLIYLASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS\$SLQPEDF AVYYCQQYYDFS\$DTFGQGTKVEIKRTVAAPS\$VFIFPPSDEQLKSGTASV\$VCLLN\$FYPREAKVQ#KVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYLSSTLTLSKADY\$EKHKVYACEVTHQGLSSPVT\$K\$FNRGEX (Xは、C または Aであり得る)

10

20

【0 1 3 3】

【表 1 - 5 2】

配列番号165 をコード化 する P N	169: CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGCGCCTGGTGCAACCGGGCGGCAGCCTGCGTCTGAGCTGCGCGGCCTCCGGATTTAC CTTTACTTCTTATGCTATGCATTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGGTGAGCGCTATCTCTTCTTCTGGTAGCTC TACCTATTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTACAGTGATAATTGAAAAACACCCGTGTATCTGCAAATGAACAGCCT GCGTGCGGAAGATACGGCCGTGATTATTGCGCGCGTGAGTCTTGTTTTCTTGATCTTTGGGGCCAAGGCACCCCTGGTGACGGTTAG CTCA
配列番号166 をコード化 する P N	170: GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGTCTAGCCTGAGCGCGAGCGTGGGTGATCGTGTGACCATTACCTGCAGAGCGAGCCAGTC TATTTCTAATTGGCTGGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGTAAAGCACCGAAACTATTAATTTATCTTGCTTCTTCTTTGCAAAGCGG GGTCCCGTCCCGTTTTAGCGGCTCTGGATCCGGCACTGATTTACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAACCTGAAGACTTTGCGGTTTA TTATTGCCAGCAGTATTATGATTTTTCTGATACCTTTGGCCAGGGTACGAAAGTTGAAATTTAA
配列番号167 をコード化 する P N	171: CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGCGCCTGGTGCAACCGGGCGGCAGCCTGCGTCTGAGCTGCGCGGCCTCCGGATTTAC CTTTACTTCTTATGCTATGCATTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGGTGAGCGCTATCTCTTCTTCTGGTAGCTC TACCTATTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTACAGTGATAATTGAAAAACACCCGTGTATCTGCAAATGAACAGCCT GCGTGCGGAAGATACGGCCGTGATTATTGCGCGCGTGAGTCTTGTTTTCTTGATCTTTGGGGCCAAGGCACCCCTGGTGACGGTTAG CTCAGCGTCGACCAAAGGTCCAAGCGTGTTCCTGCTGGCTCCGAGCAGCAAAAGCACCGCGGCGCAGCGCTGCCCTGGGCTGCCT GGTTAAAGATTATTTCCCGGAACCAAGTCACCGTGAGCTGGAACAGCGGGGCGCTGACCAGCGGCGTGCATACCTTTCCGGCGGTGCT GCAAAGCAGCGGCTGTATAGCCTGAGCAGCGTTGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCTTAGGCACTCAGACCTATATTTGCAACGTGAA CCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGATAAAAAAGTGAACCGAAAAGCX (Xは、TGC、GAATTCまたはTGCGAATTCであ り得る)
配列番号168 をコード化 する P N	172: GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGTCTAGCCTGAGCGCGAGCGTGGGTGATCGTGTGACCATTACCTGCAGAGCGAGCCAGTC TATTTCTAATTGGCTGGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGTAAAGCACCGAAACTATTAATTTATCTTGCTTCTTCTTTGCAAAGCGG GGTCCCGTCCCGTTTTAGCGGCTCTGGATCCGGCACTGATTTACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAACCTGAAGACTTTGCGGTTTA TTATTGCCAGCAGTATTATGATTTTTCTGATACCTTTGGCCAGGGTACGAAAGTTGAAATTAACGTACGGTGGCTGCTCCGAGCGT GTTTATTTTTCCGCCGAGCGATGAACAACTGAAAAGCGGCACGGCGAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTTTATCCGCGTGAAGC GAAAGTTCAGTGGAAGTAGACAACGCGCTGCAAAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTGACCGAACAGGATAGCAAAGATAGCACCTA TTCTCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAAGCGGATTATGAAAAACATAAAGTGTATGCGTGCGAAGTGACCCATCAAGGTCTGAG CAGCCCGGTGACTAAATCTTTAATCGTGGCGAGX (Xは、TGC または GCCであり得る)

10

20

30

【0 1 3 4】

40

【表 1 - 5 3】

抗体 6763	配列表（配列番号）または 注釈／詳細
CDRH1	173: NYGMH
CDRH2	174: VSYAGSFTNYADSVKG
CDRH3	175: SWLFGYPDIFDY
CDRL1	176: TGTSSDVGGYNYVS
CDRL2	177: DVNNRPS
CDRL3	178: SSYDKFQTV
VH	179: QQQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVS VSYAGSFTNYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARSWLFGYPDIFDYWGQGLVTVSS
VL	180: DIALTPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVS WYQQHPGKAPKLMIDVNNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAE DEADYYCSSYDKFQTVFGGGTKLTVL
重鎖	181: QQQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVS VSYAGSFTNYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARSWLFGYPDIFDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSX (X は、C、EFまたはCEFであり得る)
軽鎖	182: DIALTPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVS WYQQHPGKAPKLMIDVNNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAE DEADYYCSSYDKFQTVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQ SNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEX (X は、CSまたはAであり得る)

10

20

【0 1 3 5】

【表 1 - 5 4】

配列番号179 をコード化 する P N	183:CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGCGCCTGGTGCAACCGGGCGGCAGCCTGCGTCTGAGCTGCGCGGCCTCCGGATTTAC CTTTTCTAATTATGGTATGCATTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGGTGAGCGTTTCTTATGCTGGTAGCTTTAC CAATTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTACAGTGATAATTCGAAAAACCCCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCG TGCGGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTTCTTGGCTTTTGGTTATCCTGATATTTTGATTATTGGGGCCAAGGCACCCT GGTGACGGTTAGCTCA
配列番号180 をコード化 する P N	184:GATATCGCACTGACCCAGCCAGCTTCAGTGAGCGGCTCACCAGGTCAGAGCATTACCATCTCGTGACGGGTACTAGCAGCGA TGTTGGTGGTTATAATTATGTGCTTGGTACCAGCAGCATCCCGGGAAGGCGCCGAACTTATGATTTATGATGTTAATAATCGTCC CTCAGGCGTGAGCAACCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCAACACCGCGAGCCTGACCATTAGCGGCCTGCAAGCGGAAGACGAAGC GGATTATTATTGCTCTTCTTATGATAAGTTTCAGACTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTT
配列番号181 をコード化 する P N	185:CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGCGCCTGGTGCAACCGGGCGGCAGCCTGCGTCTGAGCTGCGCGGCCTCCGGATTTAC CTTTTCTAATTATGGTATGCATTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGGTGAGCGTTTCTTATGCTGGTAGCTTTAC CAATTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTACAGTGATAATTCGAAAAACCCCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCG TGCGGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTTCTTGGCTTTTGGTTATCCTGATATTTTGATTATTGGGGCCAAGGCACCCT GGTGACGGTTAGCTCAGCGTCGACCAAGGTCCAAGCGTGTTCCGCTGGCTCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGCGGCACGGCTGC CCTGGGCTGCCTGGTTAAAGATTATTTCCCGGAACCAGTCACCGTGAGCTGGAACAGCGGGGCGCTGACCAGCGGCGTGACATACCTT TCCGGCGGTGCTGCAAAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTTGTGACCGTGCCGAGCAGAGCTTAGGCACTCAGACCTATAT TTGCAACGTGAACCATAAACCGAGCAACACCAAGTGGATAAAAAAGTGAACCGAAAAGCX (X は、TGC、GAATTCまたはT GCGAATTCであり得る)
配列番号182 をコード化 する P N	186:GATATCGCACTGACCCAGCCAGCTTCAGTGAGCGGCTCACCAGGTCAGAGCATTACCATCTCGTGACGGGTACTAGCAGCGA TGTTGGTGGTTATAATTATGTGCTTGGTACCAGCAGCATCCCGGGAAGGCGCCGAACTTATGATTTATGATGTTAATAATCGTCC CTCAGGCGTGAGCAACCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCAACACCGCGAGCCTGACCATTAGCGGCCTGCAAGCGGAAGACGAAGC GGATTATTATTGCTCTTCTTATGATAAGTTTCAGACTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTTGGCCAGCCGAAAGCCGC ACCGAGTGTGACGCTGTTTCCGCCGAGCAGCGAAGAATTGACGGCGAACAAGCGACCCCTGGTGTGCCTGATTAGCGACTTTTATCC GGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACACCCCTCCAACAAAGCAACAA CAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCTGAGCAGTGAAGTCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTACGCATGAGGG GAGCACCGTGAAAAAACCGTTGCGCCGACTGAGX (X は、TGCAGCまたはGCCであり得る)

10

20

30

【表 1－55】

抗体 7086	配列表（配列番号）または注釈／詳細
CDRH1	配列番号1
CDRH2	配列番号2
CDRH3	配列番号3
CDRL1	配列番号4
CDRL2	配列番号5
CDRL3	配列番号6
VH	187:QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIGPFFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSED TAVYYCARDTPYFDYWGGGTLVTSS
VL	188:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSIPNYYVYVYQQKPGQAPVLIYDDSNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEA DYVCQSFDSLNAEVFGGGTKLTVL
重鎖	189:QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIGPFFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSED TAVYYCARDTPYFDYWGGGTLVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWSNGALTSVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSX (Xは、C、EFまたはCEFであり得る)
軽鎖	190:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSIPNYYVYVYQQKPGQAPVLIYDDSNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEA DYVCQSFDSLNAEVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQS NNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEX (Xは、CSまたはAであり得る)

10

20

【0137】

【表 1 - 5 6】

配列番号187 をコード化 する P N	191:CAGGTGCAATTGGTTTCAGTCTGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAGCCTCCGGAGGCAC TTTTCTTCTTATGCCATTTCTTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGCAGGGTCTCGAGTGGATGGGCGGTATCGGTCCGTTTTTGGCAC TGCGAATTACGCGCAGAAGTTTCAGGGCCGGGTGACCATTACCGCGGATGAAAGCACCAGCACCAGCGTATATGGAAGTACGAGCAGCCT GCGTAGCGAAGATACGGCCGTGATTATTGCGCGCGTGATACTCCTTATTTTGATTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAG CTCA
配列番号188 をコード化 する P N	192:GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGGTATCTCGTGTAGCGCGATTCTATTCC TAATTATTATGTTTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATGATGATTCTAATCGTCCCTCAGGCAT CCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGAACACCGCGACCCCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTA TTGCCAGTCTTTTGATTCTTCTCTTAATGCTGAGGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTT
配列番号189 をコード化 する P N	193:CAGGTGCAATTGGTTTCAGTCTGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAGCCTCCGGAGGCAC TTTTCTTCTTATGCCATTTCTTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGCAGGGTCTCGAGTGGATGGGCGGTATCGGTCCGTTTTTGGCAC TGCGAATTACGCGCAGAAGTTTCAGGGCCGGGTGACCATTACCGCGGATGAAAGCACCAGCACCAGCGTATATGGAAGTACGAGCAGCCT GCGTAGCGAAGATACGGCCGTGATTATTGCGCGCGTGATACTCCTTATTTTGATTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAG CTCAGCGTCGACCAAAGGTCCAAGCGTGTTCCTGCTGGCTCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGCGGCACGGCTGCCCTGGGTGCCT GGTTAAAGATTATTTCCCGGAACCAAGTCACCGTGAGCTGGAACAGCGGGGCGCTGACCAGCGGCGTGCATACCTTTCCGGCGGTGCT GCAAAGCAGCGGCTGTATAGCCTGAGCAGCGTTGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCTTAGGCACTCAGACCTATATTTGCAACGTGAA CCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGAATAAAAAAGTGAACCGAAAAGCX (X は、TGC、GAATTCまたはTGCGAATTCであ り得る)
配列番号190 をコード化 する P N	194:GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGGTATCTCGTGTAGCGGCGATTCTATTCC TAATTATTATGTTTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATGATGATTCTAATCGTCCCTCAGGCAT CCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGAACACCGCGACCCCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTA TTGCCAGTCTTTTGATTCTTCTCTTAATGCTGAGGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTTGGCCAGCCGAAAGCCGCACC GAGTGTGACGCTGTTTCCGCGAGCAGCGAAGAATTGCAGGCGAACAAGCGACCCCTGGTGTGCCTGATTAGCGACTTTTATCCGGG AGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACACCCCTCCAAACAAAGCAACAACAA GTACGCGGCCAGCAGCTATCTGACCTGACGCTGAGCAGTGAAGTCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTACGCATGAGGGGAG CACCGTGGAACCAACCGTTGCGCCGACTGAGX (X は、TGCAGCまたはGCCであり得る)

10

20

30

【表 1 - 5 7】

抗体 7087	配列表（配列番号）または 注釈／詳細
CDRH1	195: SYVIS
CDRH2	196: GIIPIFGTANYAQKFQG
CDRH3	197: GEIWHVHQPYKSGVYGAAY
CDRL1	198: RASQGISNWLN
CDRL2	199: GTSSLQS
CDRL3	200: QQLDSPAT
VH	201: QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTFSSYYISWVRQAPGQGLEWMGGIIPFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDVAVYYCARGEIWHVHQPYKSGVYGAAYWGQGTLLTVSS
VL	202: DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQGISNWLNHWYQQKPGKAPKLLIYGTSLSQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDF ATYYCQQLDSPATFGQGTKVEIK
重鎖	203: QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTFSSYYISWVRQAPGQGLEWMGGIIPFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDVAVYYCARGEIWHVHQPYKSGVYGAAYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSX (X は、C、EFまたはCEFであ り得る)
軽鎖	204: DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQGISNWLNHWYQQKPGKAPKLLIYGTSLSQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDF ATYYCQQLDSPATFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYLSSTLTLSKADYEKKHYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEX (X は、CまたはAであり得る)

10

20

【0 1 3 9】

【表 1 - 5 8】

配列番号 201 をコード化 する P N	205: CAGGTGCAATTGGTTTCAGTCTGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAGCCTCCGGAGGCAC TTTTTCTTCTTATTATATTTCTTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGCAGGGTCTCGAGTGGATGGGCGGTATCATTCCGATTTTGGCAC TGCGAATTACGCGCAGAAGTTTCAGGGCCGGGTGACCATTACCGCGGATGAAAGCACCAGCACC CGGTATATGGAAGTGAAGCAGCCT GCGTAGCGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTGGTGAGATTGGCATGTTTCATCAGCCTTATAAGTCTGGTGTTTATGGTGC TGCTTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
配列番号 202 をコード化 する P N	206: GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGTCTAGCCTGAGCGCGAGCGTGGGTGATCGTGTGACCATTACCTGCAGAGCGAGCCAGGG TATTTCTAATTGGCTGAATTGGTACCAGCAGAAACCAGGTAAAGCACCAGAACTATTAATTTATGGTACTTCTTCTTTGCAAAGCGG GGTCCCGTCCCGTTTTAGCGGCTCTGGATCCGGCACTGATTTTACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAACCTGAAGACTTTGCGACTTA TTATTGCCAGCAGCTTGATTCTTTTCTGCTACCTTTGGCCAGGGTACGAAAGTTGAAATTTAAA
配列番号 203 をコード化 する P N	207: CAGGTGCAATTGGTTTCAGTCTGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAGCCTCCGGAGGCAC TTTTTCTTCTTATTATATTTCTTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGCAGGGTCTCGAGTGGATGGGCGGTATCATTCCGATTTTGGCAC TGCGAATTACGCGCAGAAGTTTCAGGGCCGGGTGACCATTACCGCGGATGAAAGCACCAGCACC CGGTATATGGAAGTGAAGCAGCCT GCGTAGCGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTGGTGAGATTGGCATGTTTCATCAGCCTTATAAGTCTGGTGTTTATGGTGC TGCTTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCGTCGACCAAAGGTCCAAGCGTGTTCGCTGGCTCCGAGCAGCAA AAGCACCAGCGGGCGCACGGCTGCCCTGGGCTGCCTGGTTAAAGATTATTTCCCGGAACCAAGTCAACCGTGAGCTGGAACAGCGGGGC GCTGACCAGCGGGCTGCATACCTTTCCGGCGGTGCTGCAAAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTTGTGACCGTGCCGAGCAG CAGCTTAGGCACTCAGACCTATATTTGCAACGTGAACCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGATAAAAAAGTGAACCGAAAAGCX (X は、TGC、GAATTCまたはTGCGAATTCであり得る)
配列番号 204 をコード化 する P N	208: GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGTCTAGCCTGAGCGCGAGCGTGGGTGATCGTGTGACCATTACCTGCAGAGCGAGCCAGGG TATTTCTAATTGGCTGAATTGGTACCAGCAGAAACCAGGTAAAGCACCAGAACTATTAATTTATGGTACTTCTTCTTTGCAAAGCGG GGTCCCGTCCCGTTTTAGCGGCTCTGGATCCGGCACTGATTTTACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAACCTGAAGACTTTGCGACTTA TTATTGCCAGCAGCTTGATTCTTTTCTGCTACCTTTGGCCAGGGTACGAAAGTTGAAATTAACGTACGGTGGCTGCTCCGAGCGT GTTTATTTTCCGCCGAGCGATGAACAACGAAAAGCGGCACGGCGAGCGTGGTGCTGCTGAACAACCTTTATCCGCGTGAAGC GAAAGTTTCAGTGGAAGTAGACAACGCGCTGCAAAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTGACCGAACAGGATAGCAAAGATAGCACCTA TTCTCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAAGCGGATTATGAAAAACATAAAGTGTATGCGTGCGAAGTGACCCATCAAGGTCTGAG CAGCCCGGTGACTAAATCTTTTAATCGTGGCGAGX (X は、TGCまたはGCCであり得る)

10

20

30

【表 1 - 5 9】

抗体 7091	配列表（配列番号）または 注釈／詳細
CDRH1	配列番号81
CDRH2	配列番号77
CDRH3	配列番号83
CDRL1	配列番号64
CDRL2	配列番号65
CDRL3	209:QSWTDSPTLV
VH	210:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYIIGWVRQMPGKGLEWMGIIDPSDSHTTYSFSFQGGVTISADKSISTAYLQW SSLKASDTAMYYCARYMMRGFDHWGQGTLLTVSS
VL	211:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSLGDYYAYWYQKPGQAPVLVIYKDNNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDAE DYVCQSWTDSPTLVFGGGKLTVL
重鎖	212:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYIIGWVRQMPGKGLEWMGIIDPSDSHTTYSFSFQGGVTISADKSISTAYLQW SSLKASDTAMYYCARYMMRGFDHWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSX (X は、C、EFまたはCEFであり得る)
軽鎖	213:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSLGDYYAYWYQKPGQAPVLVIYKDNNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDAE DYVCQSWTDSPTLVFGGGKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQS NNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEX (X は、CSまたはAであり得る)

10

20

【0 1 4 1】

【表 1 - 6 0】

配列番号 210 をコード化 する P N	214: CAGGTGCAATTGGTTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGAAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTC CTTTACTTCTTATTATATTGGTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATCGATCCGTCTGATAGCCA TACCACTTATTCTCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGCGGATAAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCT GAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTATATGATGCGTGGTTTTGATCATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGT TAGCTCA
配列番号 211 をコード化 する P N	215: GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGGTATCTCGTGTAGCGCGATTCTCTTGG TGATTATTATGCTTATTGGTACCAGCAGAAAACCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATAAGGATAATAATCGTCCCTCAGGCAT CCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTA TTGCCAGTCTTGACTGATTCTCCTAATACTCTTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTT
配列番号 212 をコード化 する P N	216: CAGGTGCAATTGGTTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGAAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTC CTTTACTTCTTATTATATTGGTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATCGATCCGTCTGATAGCCA TACCACTTATTCTCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGCGGATAAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCT GAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTATATGATGCGTGGTTTTGATCATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGT TAGCTCAGCGTCGACCAAAGGTCCAAGCGTGTTCCTGCTGCTCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGCGGCACGGCTGCCTGGGCTG CCTGGTTAAAGATTATTTCCCGGAACCAAGTCAACCGTGAGCTGGAACAGCGGGGCGCTGACCAGCGCGTGCATACCTTTCCGGCGGT GCTGCAAAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTTGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCTTAGGCACTCAGACCTATATTTGCAACGT GAACCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGATAAAAAAGTGGAACCGAAAAGCX (X は、TGC、GAATTCまたはTGCGAATTC であり得る)
配列番号 213 をコード化 する P N	217: GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGGTATCTCGTGTAGCGGCGATTCTCTTGG TGATTATTATGCTTATTGGTACCAGCAGAAAACCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATAAGGATAATAATCGTCCCTCAGGCAT CCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTA TTGCCAGTCTTGACTGATTCTCCTAATACTCTTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTTGGCCAGCCGAAAGCGCACCC GAGTGTGACGCTGTTTCCGCCGAGCAGCGAAGAATTGCAGGCGAACAAGCGACCCTGGTGTGCCTGATTAGCGACTTTTATCCGGG AGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCAACCTCCAAACAAAGCAACAACA GTACGCGGCCAGCAGCTATCTGACCTGACGCTGAGCAGTGAAGTCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTACGCATGAGGGGAG CACCGTGAAAAAACCGTTGCGCCGACTGAGX (X は、TGCAGCまたはGCCであり得る)

【表 1 - 6 1】

抗体 7092	配列表（配列番号）または 注釈／詳細
CDRH1	配列番号17
CDRH2	配列番号49
CDRH3	配列番号19
CDRL1	配列番号20
CDRL2	配列番号21
CDRL3	配列番号22
VH	218:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPDDSYTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWS SLKASDTAMYYCARYEYGGFDIWGQGTILVTSS
VL	219:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNSYVHWYQQKPGQAPVLIYKDNDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDAE DYTCGTIDIESYVFGGGTKLTVL
重鎖	220:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPDDSYTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWS SLKASDTAMYYCARYEYGGFDIWGQGTILVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSX (X は、C、EFまたはCEFであり得る)
軽鎖	221:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNSYVHWYQQKPGQAPVLIYKDNDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDAE DYTCGTIDIESYVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSN KYAASSYLSLTPEQWKSRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEX (X は、CSまたはAであり得る)

10

20

【0 1 4 3】

【表 1 - 6 2】

配列番号 218 をコード化 する P N	222: CAGGTGCAATTGGTTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTC CTTTACTAATTATATTTCTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATCGATCCGGATGATAGCTATAC CCGTTATTCTCCGAGCTTTCAGGGACAGGTGACCATTAGCGCGGATAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAA AGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCTTATGAGTATGGTGGTTTTGATATTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAG CTCA
配列番号 219 をコード化 する P N	223: GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGGTATCTCGTGTAGCGCGGATAATATTGG TAATTCTTATGTTTCATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATAAGGATAATGATCGTCCCTCAGGCAT CCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGAACACCGCGACCCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTA TTGCGGTACTTATGATATTGAGTCTTATGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTT
配列番号 220 をコード化 する P N	224: CAGGTGCAATTGGTTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTC CTTTACTAATTATATTTCTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATCGATCCGGATGATAGCTATAC CCGTTATTCTCCGAGCTTTCAGGGACAGGTGACCATTAGCGCGGATAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAA AGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCTTATGAGTATGGTGGTTTTGATATTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAG CTCAGCGTCGACCAAAGGTCCAAGCGTGTTCCTGCTGGCTCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGCGGCAGGCTGCCCTGGGTGCCT GGTTAAAGATTATTTCCCGGAACCAAGTCACCGTGAGCTGGAACAGCGGGGCGCTGACCAGCGGCGTGCATACCTTTCCGGCGGTGCT GCAAAGCAGCGGCTGTATAGCCTGAGCAGCGTTGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCTTAGGCACTCAGACCTATATTTGCAACGTGAA CCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGAATAAAAGTGGAACCGAAAAGCX (Xは、TGC、GAATTCまたはTGCGAATTCであ り得る)
配列番号 221 をコード化 する P N	225: GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGGTATCTCGTGTAGCGGCGATAATATTGG TAATTCTTATGTTTCATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATAAGGATAATGATCGTCCCTCAGGCAT CCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGAACACCGCGACCCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTA TTGCGGTACTTATGATATTGAGTCTTATGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTTGCCAGCCGAAAGCCGACCGAGTGT GACGCTGTTTCCGCCGAGCAGCGAAGAATTGACGGCGAACAAGCGACCCTGGTGTGCTGATTAGCGACTTTTATCCGGGAGCCGT GACAGTGCGCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCGTCAAGGCGGAGTGAGACCACACCCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGC GGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTACGCATGAGGGGAGCACCGT GGAAAAACCGTTGCGCCGACTGAGX (X は、TGCAGCまたはGCCであり得る)

10

20

30

【表 1 - 6 3】

抗体 7093	配列表 (配列番号)または 注釈／詳細
CDRH1	配列番号33
CDRH2	226: HIFSDDDKYYSTSLKT
CDRH3	配列番号35
CDRL1	配列番号36
CDRL2	配列番号37
CDRL3	配列番号38
VH	227: QVQLKESGPALVKPTQTLTLCTFSGFSLSTSGGGVSWIRQPPGKALEWLAHIFSDDDKYYSTSLKTRLTISKDTSKNQVVLTMNMDPVDTATYYCARGPYGFDSWGQGTLLTVSS
VL	228: DIALTPASVSGSPGQSITISCTGTSSDIGTYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDDSNRPSGVSNRFGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCQSYDSQSIYFGGGTKLTVL
重鎖	229: QVQLKESGPALVKPTQTLTLCTFSGFSLSTSGGGVSWIRQPPGKALEWLAHIFSDDDKYYSTSLKTRLTISKDTSKNQVVLTMNMDPVDTATYYCARGPYGFDSWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSX (X は、C、EFまたはCEFであり得る)
軽鎖	230: DIALTPASVSGSPGQSITISCTGTSSDIGTYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDDSNRPSGVSNRFGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCQSYDSQSIYFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEX (X は、CSまたはAであり得る)

10

20

【0 1 4 5】

【表 1 - 6 4】

配列番号 227 をコード化 する P N	231: CAGGTGCAATTGAAAGAAAGCGGCCCGGCCCTGGTGAAACCGACCCAAACCCTGACCTGACCTGTACCTTTTCCGGATTTAG CCTGTCTACTTCTGGTGGTGGTGTGTCTTGGATTGCGCAGCCGCCTGGGAAAGCCCTCGAGTGGCTGGCTCATATCTTTTCTGATGA TGATAAGTATTATAGCACCAGCCTGAAACCGCTCTGACCATTAGCAAAGATACTTCGAAAAATCAGGTGGTGTGCTGACTATGACCAA CATGGACCCGGTGGATACGGCCACCTATTATTGCGCGCGTGGTCCTTATGGTTTTGATTCTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGT TAGCTCA
配列番号 228 をコード化 する P N	232: GATATCGCACTGACCCAGCCAGCTTCAGTGAGCGGCTCACCAGGTCAGAGCATTACCATCTCGTGTACGGGTACTAGCAGCGA TATTGGTACTTATAATTATGTGTCTTGGTACCAGCAGCATCCCGGGAAGGCGCCGAAACTTATGATTTATGATGATTCTAATCGTCC CTCAGGCGTGAGCAACCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCAACACCGCGAGCCTGACCATTAGCGGCCTGCAAGCGGAAGACGAAGC GGATTATTATTGCCAGTCTTATGATTCTCAGTCTATTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTT
配列番号 229 をコード化 する P N	233: CAGGTGCAATTGAAAGAAAGCGGCCCGGCCCTGGTGAAACCGACCCAAACCCTGACCTGACCTGTACCTTTTCCGGATTTAG CCTGTCTACTTCTGGTGGTGGTGTGTCTTGGATTGCGCAGCCGCCTGGGAAAGCCCTCGAGTGGCTGGCTCATATCTTTTCTGATGA TGATAAGTATTATAGCACCAGCCTGAAACCGCTCTGACCATTAGCAAAGATACTTCGAAAAATCAGGTGGTGTGCTGACTATGACCAA CATGGACCCGGTGGATACGGCCACCTATTATTGCGCGCGTGGTCCTTATGGTTTTGATTCTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGT TAGCTCAGCGTCGACCAAAGGTCCAAGCGTGTTCCTGCTGGCTCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGCGCACGGCTGCCCTGGGCTG CCTGGTTAAAGATTATTTCCCGGAACCAAGTCAACCGTGAGCTGGAACAGCGGGGCGCTGACCAGCGGCGTGATACCTTTCCGGCGGT GCTGCAAAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTTGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCTTAGGCACTCAGACCTATATTTGCAACGT GAACCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGATAAAAAAGTGGAACCGAAAAGCX (X は、TGC、GAATTCまたはTGCGAATTC であり得る)
配列番号 230 をコード化 する P N	234: GATATCGCACTGACCCAGCCAGCTTCAGTGAGCGGCTCACCAGGTCAGAGCATTACCATCTCGTGTACGGGTACTAGCAGCGA TATTGGTACTTATAATTATGTGTCTTGGTACCAGCAGCATCCCGGGAAGGCGCCGAAACTTATGATTTATGATGATTCTAATCGTCC CTCAGGCGTGAGCAACCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCAACACCGCGAGCCTGACCATTAGCGGCCTGCAAGCGGAAGACGAAGC GGATTATTATTGCCAGTCTTATGATTCTCAGTCTATTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTTGGCCAGCCGAAAGCCGC ACCGAGTGTGACGCTGTTTCCGCCGAGCAGCGAAGAATTGACGGCGAACAAGCGACCCCTGGTGTGCCTGATTAGCGACTTTTATCC GGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACACCCCTCCAAACAAAGCAACAA CAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCTGAGCAGTGAAGTCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTACGCATGAGGG GAGCACCGTGGAACCAACCGTTGCGCCGACTGAGX (Xは、TGCAGC または GCCであり得る)

10

20

30

【表 1 - 6 5】

抗体 7094	配列表 (配列番号)または注釈／詳細
CDRH1	235: TSGMSVG
CDRH2	236: LIDWDEDKSYSTSLKT
CDRH3	237: YNWNPPGFDN
CDRL1	238: SGSSSNIGSNYVS
CDRL2	239: RNDKRPS
CDRL3	240: QSADSSSMV
VH	241: QVQLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMSVGWIRQPPGKALEWLA LIDWDEDKSYSTSLKTRLTISKDTSKNQVVL TMTNMDPVDATYYCARYNWNPPGFDNWGQGT LTVSS
VL	242: DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSNIGSNYVS WYQQLPGTAPKLLIYRNDKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQSED EADYYCQSADSSSMVFGGGTKLTVL
重鎖	243: QVQLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMSVGWIRQPPGKALEWLA LIDWDEDKSYSTSLKTRLTISKDTSKNQVVL TMTNMDPVDATYYCARYNWNPPGFDNWGQGT LTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSX (X は、C、EFまたはCEFであり得る)
軽鎖	244: DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSNIGSNYVS WYQQLPGTAPKLLIYRNDKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQSED EADYYCQSADSSSMVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAW KADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEX (Xは、CS またはAであり得る)

10

20

【0 1 4 7】

【表 1 - 6 6】

配列番号 241 をコード化 する P N	245: CAGGTGCAATTGAAAGAAAGCGGCCCGGCCCTGGTGAAACCGACCCAAACCCTGACCTGACCTGTACCTTTTCCGGATTTAG CCTGTCTACTTCTGGTATGTCTGTGGTTGGATTGCCAGCCGCCTGGGAAAGCCCTCGAGTGGCTGGCTCTTATCGATTGGGATGA GGATAAGTCTTATAGCACCAGCCTGAAAACGCGTCTGACCATTAGCAAAGATACTTCGAAAAATCAGGTGGTGTGCTACTATGACCAA CATGGACCCGGTGGATACGGCCACCTATTATTGCGCGCGTTATAATTGGTATAATCCTCCTGGTTTTGATAATTGGGGCCAAGGCAC CCTGGTGACGGTTAGCTCA
配列番号 242 をコード化 する P N	246: GATATCGTGCTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGTGGCGCACCAGGTCAGCGTGTGACCATCTCGTGAGCGGCAGCAGCAGCAA CATTGGTTCTAATTATGTGTCTTGGTACCAGCAGTTGCCCGGGACGGCGCCGAAACTTCTGATTTATCGTAATGATAAGCGTCCCTC AGGCGTGCCGGATCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCACCAGCGCAGCCTTGCGATTACGGGCCTGCAAAGCGAAGACGAAGCGGA TTATTATTGCCAGTCTGCTGATTCTTCTTCTATGGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTT
配列番号 243 をコード化 する P N	247: CAGGTGCAATTGAAAGAAAGCGGCCCGGCCCTGGTGAAACCGACCCAAACCCTGACCTGACCTGTACCTTTTCCGGATTTAG CCTGTCTACTTCTGGTATGTCTGTGGTTGGATTGCCAGCCGCCTGGGAAAGCCCTCGAGTGGCTGGCTCTTATCGATTGGGATGA GGATAAGTCTTATAGCACCAGCCTGAAAACGCGTCTGACCATTAGCAAAGATACTTCGAAAAATCAGGTGGTGTGCTACTATGACCAA CATGGACCCGGTGGATACGGCCACCTATTATTGCGCGCGTTATAATTGGTATAATCCTCCTGGTTTTGATAATTGGGGCCAAGGCAC CCTGGTGACGGTTAGCTCAGCGTCGACCAAAGGTCCAAGCGTGTTTCCGCTGGCTCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGCGGCACGGC TGCCCTGGGCTGCCTGGTTAAAGATTATTTCCCGGAACCAGTCACCGTGAGCTGGAACAGCGGGGCGCTGACCAGCGCGTGCATAC CTTTCCGGCGGTGCTGCAAAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTTGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCTTAGGCACTCAGACCTA TATTTGCAACGTGAACCAATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGATAAAAAAGTGAACCGAAAAAGCX (X は、TGC、GAATTC ま たはTGCGAATTCであり得る)
配列番号 244 をコード化 する P N	248: GATATCGTGCTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGTGGCGCACCAGGTCAGCGTGTGACCATCTCGTGAGCGGCAGCAGCAGCAA CATTGGTTCTAATTATGTGTCTTGGTACCAGCAGTTGCCCGGGACGGCGCCGAAACTTCTGATTTATCGTAATGATAAGCGTCCCTC AGGCGTGCCGGATCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCACCAGCGCAGCCTTGCGATTACGGGCCTGCAAAGCGAAGACGAAGCGGA TTATTATTGCCAGTCTGCTGATTCTTCTTCTATGGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTTGGCCAGCCGAAAGCGCACCC GAGTGTGACGCTGTTTCCGCCGAGCAGCGAAGAATTGCAGGCGAACAAGCGACCCTGGTGTGCCTGATTAGCGACTTTTATCCGGG AGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACACCCCTCCAAACAAAGCAACAACAA GTACGCGGCCAGCAGCTATCTGACCTGACGCTGAGCAGTGAAGTCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTACGCATGAGGGGAG CACCGTGAAAAAACCGTTGCGCCGACTGAGX (X は、TGCAGCまたはGCCであり得る)

10

20

30

【表 1－67】

抗体 7821	配列表（配列番号）または注釈／詳細
CDRH1	配列番号1
CDRH2	配列番号119
CDRH3	配列番号3
CDRL1	配列番号4
CDRL2	配列番号5
CDRL3	配列番号6
VH	配列番号121
VL	配列番号88
重鎖	249:QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGNIGPFFGIANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTA VYYCARDTPYFDYWGGGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSX (X は、C、EFまたはCEFであり得る)
軽鎖	配列番号190

10

20

【0149】

【表 1－68】

配列番号121 をコード化 する P N	配列番号125
配列番号188 をコード化 する P N	配列番号192
配列番号249 をコード化 する P N	250: CAGGTGCAATTGGTTTCAGTCTGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAGCCTCCGGAGGCAC TTTTTCTTCTTATGCCATTTCTTGGGTGCGCCAAGCCCTGGGCAGGGTCTCGAGTGGATGGGCAATATCGGTCCGTTTTTTGGCAT TGCGAATTACGCGCAGAAGTTTCAGGGCCGGGTGACCATTACCGCGGATGAAAGCACCAGCACCAGCGTATATGGAAGTACGAGCAGCCT GCGTAGCGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTGATACTCCTTATTTTGATTATTGGGGCCAAGGCACCCCTGGTGACGGTTAG CTCAGCGTACGACCAAAGGTCCAAGCGTGTTCGCTGGCTCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGCGGCACGGCTGCCCTGGGCTGCCT GGTTAAAGATTATTTCCCGGAACCAAGTCACCGTGAGCTGGAACAGCGGGGCGCTGACCAGCGGCGTGCATACCTTTCCGGCGGTGCT GCAAAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTTGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCTTAGGCACTCAGACCTATATTTGCAACGTGAA CCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGATAAAAAAGTGAACCGAAAAGCX (X は、TGC、GAATTCまたはTGCGAATTCであ り得る)
配列番号190 をコード化 する P N	配列番号194

10

20

【0150】

【表 1－69】

抗体 7865	配列表 (配列番号) または注釈/詳細
CDRH1	配列番号1
CDRH2	配列番号2
CDRH3	配列番号3
CDRL1	配列番号4
CDRL2	配列番号5
CDRL3	配列番号120
VH	配列番号187
VL	配列番号122
重鎖	配列番号189
軽鎖	251: DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSIPNYYVYQKPGQAPVLIYDDSNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEA DYTCQTYDDGSTAEVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQS NNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEX (Xは、CS またはAであり得る)

30

40

【0151】

50

【表 1 - 7 0】

配列番号187 をコード化 する P N	配列番号191
配列番号122 をコード化 する P N	配列番号126
配列番号189 をコード化 する P N	配列番号193
配列番号251 をコード化 する P N	252:GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCGGCGATTCTATTCC TAATTATTATGTTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATGATGATTCTAATCGTCCCTCAGGCAT CCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTA TTGCCAGACTTATGATGATGGTTCTACTGCTGAGGTGTTTGGCGGGGACGAAAGTTAACCGTTCTTGGCCAGCCGAAAGCCGCACC GAGTGTGACGCTGTTTCCGCCGAGCAGCGAAGAATTGCAGGCGAACAAGCGACCCCTGGTGTGCCTGATTAGCGACTTTTATCCGGG AGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCCTCCAACAAAGCAACAACAA GTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCTGAGCAGTGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAGGGGAG CACCCTGGAAAAAACCGTTGCGCCGACTGAGX (X は、TGCAGCまたはGCCであり得る)

10

20

【表 1 - 7 1】

抗体 7829	配列表 (配列番号) または 注釈 / 詳細
CDRH1	配列番号81
CDRH2	配列番号82
CDRH3	配列番号83
CDRL1	配列番号84
CDRL2	配列番号85
CDRL3	配列番号209
VH	253:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYIIGWVRQMPGKGLEWMGIIDPTDSQTAYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQW SSLKASDTAMYYCARYMMRGFDHWGQGLTVTVSS
VL	配列番号211
重鎖	254:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYIIGWVRQMPGKGLEWMGIIDPTDSQTAYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQW SSLKASDTAMYYCARYMMRGFDHWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSX (X は、C、EFまたはCEFであり得る)
軽鎖	配列番号213

30

40

50

【 0 1 5 2 】

【 表 1 - 7 2 】

配列番号253 をコード化 する P N	255:CAGGTGCAATTGGTTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTC CTTTACTTCTTATTATATTGGTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATTGATCCTACTGATTCTCA GACTGCTTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTGACCATTAGCGCGGATAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCT GAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTATATGATGCGTGGTTTTGATCATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGT TAGCTCA
配列番号211 をコード化 する P N	配列番号215
配列番号254 をコード化 する P N	256:CAGGTGCAATTGGTTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTC CTTTACTTCTTATTATATTGGTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATTGATCCTACTGATTCTCA GACTGCTTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTGACCATTAGCGCGGATAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCT GAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTATATGATGCGTGGTTTTGATCATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGT TAGCTCAGCGTCGACCAAAGGTCCAAGCGTGTTCGCTGGCTCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGGCGCACGGCTGCCCTGGGCTG CCTGGTTAAAGATTATTTCCCGGAACCAAGTCAAGCGTGTTCGCTGGCTCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGGCGCACGGCTGCCCTGGGCTG GCTGCAAAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTTGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCTTAGGCACTCAGACCTATATTTGCAACGT GAACCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGATAAAAAAGTGGAACCGAAAAAGCX (X は、TGC、GAATTCまたはTGCGAATTC であり得る)
配列番号213 をコード化 する P N	配列番号217

10

20

30

【 0 1 5 3 】

【表 1 - 7 3】

抗体 7830	配列表（配列番号）または 注釈／詳細
CDRH1	配列番号81
CDRH2	配列番号95
CDRH3	配列番号83
CDRL1	配列番号84
CDRL2	配列番号85
CDRL3	配列番号209
VH	257:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYIIGWVRQMPGKGLEWMGIIDPTDSYTVYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQW SSLKASDTAMYYCARYMMRGFDHWGQGTLLVTVSS
VL	配列番号211
重鎖	258:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYIIGWVRQMPGKGLEWMGIIDPTDSYTVYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQW SSLKASDTAMYYCARYMMRGFDHWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSX (X は、C、EFまたはCEFであり得る)
軽鎖	配列番号213

10

20

【0 1 5 4】

【表 1 - 7 4】

配列番号 257 をコード化 する P N	258: CAGGTGCAATTGGTTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTC CTTTACTTCTTATTATATTGGTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATTGATCCTACTGATTCTTA TACTGTTTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTGACCATTAGCGCGGATAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCT GAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTATATGATGCGTGGTTTTGATCATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGT TAGCTCA
配列番号 211 をコード化 する P N	配列番号 215
配列番号 258 をコード化 する P N	280: CAGGTGCAATTGGTTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTC CTTTACTTCTTATTATATTGGTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATTGATCCTACTGATTCTTA TACTGTTTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTGACCATTAGCGCGGATAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCT GAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTATATGATGCGTGGTTTTGATCATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGT TAGCTCAGCGTCGACCAAAGGTCCAAGCGTGTTCGCTGGCTCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGGCACGGCTGCCCTGGGCTG CCTGGTTAAAGATTATTTCCGGAACCAAGTCACCGTGAGCTGGAACAGCGGGGCGCTGACCAGCGGCGTGATACCTTTCCGGCGGT GCTGCAAAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTTGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCTTAGGCACTCAGACCTATATTTGCAACGT GAACCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGATAAAAAAGTGGAACCGAAAAGCX (Xは、TGC、GAATTCまたはTGCGAATTC であり得る)
配列番号 213 をコード化 する P N	配列番号 217

10

20

30

【 0 1 5 5 】

【表 1－75】

抗体 7871	配列表（配列番号）または 注釈／詳細
CDRH1	配列番号81
CDRH2	配列番号77
CDRH3	配列番号83
CDRL1	配列番号84
CDRL2	配列番号85
CDRL3	配列番号86
VH	配列番号210
VL	281:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSLGDYYAYWYQQKPGQAPVLIYKDNNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEA DYVCQTWDTGESGVFGGGTKLTVL
重鎖	配列番号212
軽鎖	282:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSLGDYYAYWYQQKPGQAPVLIYKDNNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEA DYVCQTWDTGESGVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSN NKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSQVTHEGSTVEKTVAPTEx (X は、CS または Aであり得る)

10

20

【0156】

【表 1 - 7 6】

配列番号 210 をコード化 する P N	配列番号 214
配列番号 281 をコード化 する P N	283:GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTG TAGCGGCGATTCTCTTGG TGATTATTATGCTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATAAGGATAATAATCGTCCCTCAGGCAT CCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTA TTGCCAGACTTGGGATACTGGTGAGTCTGGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTT
配列番号 212 をコード化 する P N	配列番号 218
配列番号 282 をコード化 する P N	284:GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTG TAGCGGCGATTCTCTTGG TGATTATTATGCTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATAAGGATAATAATCGTCCCTCAGGCAT CCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTA TTGCCAGACTTGGGATACTGGTGAGTCTGGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTTGGCCAGCCGAAAGCCGCACCGAG TGTGACGCTGTTCCGCCGAGCAGCGAAGAATTGCAGGCGAACAAGCGACCCTGGTGTCCTGATTAGCGACTTTTATCCGGGAGC CGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAGCAACAACAAGTA CGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGAAGTCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAGGGGAGCAC CGTGGA AAAAACCGTTGCGCCGACTGAGX (X は、TGCAGC または GCCであり得る)

10

20

【 0 1 5 7】

30

【表 1 - 7 7】

抗体 7872	配列表 (配列番号) または 注釈/詳細
CDRH1	配列番号 81
CDRH2	配列番号 77
CDRH3	配列番号 83
CDRL1	配列番号 64
CDRL2	配列番号 85
CDRL3	配列番号 78
VH	配列番号 210
VL	265:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSLGDYYAYWYQQKPGQAPVLVIYKDNNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQTDILPHGLVF GGGTKLTVL
重鎖	配列番号 212
軽鎖	268:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSLGDYYAYWYQQKPGQAPVLVIYKDNNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQTDILPHGLVF GGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSRSYSQVTHEGS TVEKTVAPTEX (Xは、CS または Aであり得る)

10

20

【 0 1 5 8 】

【表 1 - 7 8】

配列番号 210 をコード化 する P N	配列番号 214
配列番号 285 をコード化 する P N	287:GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCGGCGATTCTCTTGG TGATTATTATGCTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATAAGGATAATAATCGTCCCTCAGGCAT CCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTA TTGCCAGACTTGGGATATTCTTCCTCATGGTCTTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTT
配列番号 212 をコード化 する P N	配列番号 218
配列番号 288 をコード化 する P N	288:GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCGGCGATTCTCTTGG TGATTATTATGCTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATAAGGATAATAATCGTCCCTCAGGCAT CCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTA TTGCCAGACTTGGGATATTCTTCCTCATGGTCTTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTTGGCCAGCCGAAAGCCGCACC GAGTGTGACGCTGTTTCCGCCGAGCAGCGAAGAATTGCAGGCGAACAAGCGACCCTGGTGTGCCTGATTAGCGACTTTTATCCGGG AGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAA GTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAGGGGAG CACCGTGGAAAAAACCGTTGCGCCGACTGAGX (X は、TGCAGC または GCCであり得る)

10

20

【 0 1 5 9】

30

【表 1－79】

抗体 7873	配列表（配列番号）または 注釈／詳細
CDRH1	配列番号81
CDRH2	配列番号77
CDRH3	配列番号83
CDRL1	配列番号64
CDRL2	配列番号65
CDRL3	配列番号89
VH	配列番号210
VL	289:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSLGDYYAYWYQQKPGQAPVLIYKDNNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAED EADYYCQAWTDSPTGLVFGGGTKLTVL
重鎖	配列番号212
軽鎖	270:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSLGDYYAYWYQQKPGQAPVLIYKDNNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAED EADYYCQAWTDSPTGLVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQS NNKYAASSYLSLTPEQWKSHRYSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEX (X は、CS または Aであり得る)

10

20

【0160】

【表 1－80】

配列番号210 をコード化 する P N	配列番号214
配列番号269 をコード化 する P N	271:GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCGGCGATTCTCTTGG TGATTATTATGCTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATAAGGATAATAATCGTCCCTCAGGCAT CCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTA TTGCCAGGCTTGGA CTGATTCTCTACTGGTCTTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTT
配列番号212 をコード化 する P N	配列番号218
配列番号270 をコード化 する P N	272:GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCGGCGATTCTCTTGG TGATTATTATGCTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATAAGGATAATAATCGTCCCTCAGGCAT CCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTA TTGCCAGGCTTGGA CTGATTCTCTACTGGTCTTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTTGGCCAGCCGAAAGCCGCACC GAGTGTGACGCTGTTTCCGCCGAGCAGCGAAGAATTGCAGGCGAACAAGCGACCCTGGTGTGCCTGATTAGCGACTTTTATCCGGG AGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAA GTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAGGGGAG CACCGTGGA AAAAACCGTTGCGCCGACTGAGX (X は、TGCAGC または GCCであり得る)

10

20

【0161】

30

【表 1 - 8 1】

抗体 7832	配列表（配列番号）または 注釈／詳細
CDRH1	配列番号17
CDRH2	配列番号18
CDRH3	配列番号19
CDRL1	配列番号20
CDRL2	配列番号21
CDRL3	配列番号22
VH	273:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPDDSYTEYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWS SLKASDTAMYYCARYEYGGFDIWGGGTLVTVSS
VL	配列番号219
重鎖	274:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPDDSYTEYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWS SLKASDTAMYYCARYEYGGFDIWGGGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSX (X は、C、EF または CEF であり得る)
軽鎖	配列番号221

10

20

【0 1 6 2】

【表 1－8 2】

配列番号 273 をコード化 する P N	275:CAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTC CTTTACTAATTATATTTCTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATTGATCCTGATGATTCTTATAC TGAGTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTCACCATTAGCGCGGATAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAA AGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTATGAGTATGGTGGTTTTGATATTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAG CTCA
配列番号 219 をコード化 する P N	配列番号:223
配列番号 274 をコード化 する P N	278:CAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTC CTTTACTAATTATATTTCTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATTGATCCTGATGATTCTTATAC TGAGTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTCACCATTAGCGCGGATAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAA AGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTATGAGTATGGTGGTTTTGATATTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAG CTCAGCGTCGACCAAAGGTCCAAGCGTGTTCGCTGGCTCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGCGGCACGGCTGCCCTGGGTGCCT GGTTAAAGATTATTTCCCGGAACCAAGTCACCGTGAGCTGGAACAGCGGGCGCTGACCAGCGCGTGCATACCTTTCCGGCGGTGCT GCAAAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTTGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCTTAGGCACTCAGACCTATATTTGCAACGTGAA CCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGATAAAAAAGTGAACCGAAAAAGCX (X は、TGC、GAATTC または TGCGAATTC であり得る)

10

20

【0 1 6 3】

【表 1－83】

抗体 7909	配列表（配列番号）または 注釈／詳細
CDRH1	配列番号17
CDRH2	配列番号107
CDRH3	配列番号19
CDRL1	配列番号20
CDRL2	配列番号21
CDRL3	配列番号22
VH	277:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPQDSYTEYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWS SLKASDTAMYYCARYEYGGFDIWGGGTLVTVSS
VL	配列番号219
重鎖	278:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPQDSYTEYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWS SLKASDTAMYYCARYEYGGFDIWGGGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSX（X は、C、EFまたはCEFであり得る）
軽鎖	配列番号221

10

20

【0164】

【表 1 - 8 4】

配列番号 277 をコード化 する P N	279: CAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTC CTTTACTAATTATATTTCTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATTGATCCTCAGGATTCTTATAC TGAGTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTCACCATTAGCGCGGATAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAA AGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTATGAGTATGGTGGTTTTGATATTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAG CTCA
配列番号 219 をコード化 する P N	配列番号 223
配列番号 278 をコード化 する P N	280: CAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTC CTTTACTAATTATATTTCTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATTGATCCTCAGGATTCTTATAC TGAGTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTCACCATTAGCGCGGATAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAA AGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTATGAGTATGGTGGTTTTGATATTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAG CTCAGCGTCGACCAAAGGTCCAAGCGTGTTCGCTGGCTCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGCGGCACGGCTGCCCTGGGCTGCCT GGTTAAAGATTATTTCCCGGAACCAAGTCACCGTGAGCTGGAACAGCGGGCGCTGACCAGCGCGTGCATACCTTTCCGGCGGTGCT GCAAAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTTGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCTTAGGCACTCAGACCTATATTTGCAACGTGAA CCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGATAAAAAAGTGAACCGAAAAAGCX (X は、TGC、GAATTCまたはTGCGAATTCであ り得る)

10

20

【0 1 6 5】

【表 1－85】

抗体 7910	配列表（配列番号）または 注釈／詳細
CDRH1	配列番号17
CDRH2	配列番号113
CDRH3	配列番号19
CDRL1	配列番号20
CDRL2	配列番号21
CDRL3	配列番号22
VH	281:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPEDSHTEYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWS SLKASDTAMYYCARYEYGGFDIWGGGTLVTVSS
VL	配列番号219
重鎖	282:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPEDSHTEYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWS SLKASDTAMYYCARYEYGGFDIWGGGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSX（X は、C、EF または CEF であり得る）
軽鎖	配列番号221

10

20

【0166】

【表 1－86】

配列番号 281 をコード化 する P N	283:CAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTC CTTTACTAATTATATTTCTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATTGATCCTGAGGATTCTCATAC TGAGTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTGACCATTAGCGCGGATAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAA AGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTATGAGTATGGTGGTTTTGATATTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAG CTCA
配列番号 219 をコード化 する P N	配列番号 223
配列番号 282 をコード化 する P N	284:CAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTC CTTTACTAATTATATTTCTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATTGATCCTGAGGATTCTCATAC TGAGTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTGACCATTAGCGCGGATAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAA AGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTATGAGTATGGTGGTTTTGATATTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAG CTCAGCGTCGACCAAAGGTCCAAGCGTGTTCGCTGGCTCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGCGGCACGGCTGCCCTGGGTGCCT GGTTAAAGATTATTTCCCGGAACCAAGTCACCGTGAGCTGGAACAGCGGGCGCTGACCAGCGGCGTGCATACCTTTCCGGCGGTGCT GCAAAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTTGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCTTAGGCACTCAGACCTATATTTGCAACGTGAA CCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGATAAAAAAGTGAACCGAAAAAGCX (X は、TGC、GAATTC または TGCGAATTC であり得る)

10

20

【0167】

【表 1－87】

抗体 7876	配列表（配列番号）または 注釈／詳細
CDRH1	配列番号17
CDRH2	配列番号49
CDRH3	配列番号19
CDRL1	配列番号20
CDRL2	配列番号21
CDRL3	配列番号50
VH	配列番号218
VL	285:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNSYVHWYQQKPGQAPVLVIYKDNDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAED EADYYCATWGSSEQVFGGGTKLTVL
重鎖	配列番号220
軽鎖	286:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNSYVHWYQQKPGQAPVLVIYKDNDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAED EADYYCATWGSSEQVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNN KYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEX（X は、CS または Aであり得る）
配列番号218 をコード化 するPN	配列番号222

10

20

【0168】

【表 1－88】

配列番号285 をコード化 するPN	287:GATATCGAACTGACCCAGCCGCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCGGCGATAATATTGG TAATTCTTATGTTTCATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATAAGGATAATGATCGTCCCTCAGGCAT CCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTA TTGCGCTACTTGGGGTTCTGAGGATCAGGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTT
配列番号220 をコード化 するPN	配列番号224
配列番号288 をコード化 するPN	288:GATATCGAACTGACCCAGCCGCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCGGCGATAATATTGG TAATTCTTATGTTTCATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATAAGGATAATGATCGTCCCTCAGGCAT CCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTA TTGCGCTACTTGGGGTTCTGAGGATCAGGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTTGGCCAGCCGAAAGCCGCACCGAGTGT GACGCTGTTTCCGCCGAGCAGCGAAGAATTGCAGGCGAACAAGCGACCTGGTGTGCCTGATTAGCGACTTTTATCCGGGAGCCGT GACAGTGCGCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGAGTGGAGACCACACCCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGC GGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAAGTCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTACGCATGAGGGGAGCACCGT GGAAAAAACCGTTGCGCCGACTGAGX (X は、TGCAGC または GCCであり得る)

10

20

【0169】

【表 1－89】

抗体 7878	配列表 (配列番号) または 注釈／詳細
CDRH1	配列番号17
CDRH2	配列番号49
CDRH3	配列番号19
CDRL1	配列番号20
CDRL2	配列番号21
CDRL3	配列番号101
VH	配列番号218
VL	289:DIELTPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNSYVHWYQQKPGQAPVLIYKDNDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAED DYCSTWDIEPTYVFGGGTKLTVL
重鎖	配列番号220
軽鎖	290:DIELTPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNSYVHWYQQKPGQAPVLIYKDNDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAED DYCSTWDIEPTYVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSN NKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEX (X は、CS または Aであり得る)

30

40

【0170】

【表 1 - 9 0】

配列番号 218 をコード化 する P N	配列番号 222
配列番号 289 をコード化 する P N	291 : GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCGGCGATAATATTGG TAATTCTTATGTTTCATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATAAGGATAATGATCGTCCCTCAGGCAT CCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTA TTGCTCTACTTGGGATATTGAGCCTACTTATGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTT
配列番号 220 をコード化 する P N	配列番号 224
配列番号 290 をコード化 する P N	292 : GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCGGCGATAATATTGG TAATTCTTATGTTTCATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATAAGGATAATGATCGTCCCTCAGGCAT CCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTA TTGCTCTACTTGGGATATTGAGCCTACTTATGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTTGGCCAGCCGAAAGCCGCACCGAG TGTGACGCTGTTTCCGCCGAGCAGCGAAGAATTGCAGGCGAACAAGCGACCCTGGTGTGCCTGATTAGCGACTTTTATCCGGGAGC CGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAGCAACAACAAGTA CGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGAAGTCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAGGGGAGCAC CGTGAAAAAACCGTTGCGCCGACTGAGX (X は、TGCAGC または GCCであり得る)

10

20

【 0 1 7 1】

30

【表 1 - 9 1】

ヒト (ホモサ	296:MGLLGILCFLIFLGKTWQQEQTYVISAPKIFRVGASENIVIQVGYTEAFDATISIKSYPDKKFSYSSGHVHLSSENKFQNSA
ピエンス (H	ILTIQPKQLPGGQNPVSYVYLEVVSXKHFSSKSRMPITYDNGFLFIHTDKPVYTPDQSVKVRVYSLNDDLKPAKRETVLTFIDPEGSE
omo sapiens	VDMVEEIDHIGIISFPDFKIPSNPRYGMWTIKAKYKEDFSTGTAYFEVKEYVLPHFVSISIEPEYNFIGYKNFKNFEITIKARYFYN
)) C5	KVVTEADVYITFGIREDLKDDQKEMMQTAMQNTMLINGIAQVTFDSETAVKELSYSLEDLNNKYLYIAVTVIESTGGFSEAEIPG
	IKYVLSPYKLNLVATPLFLKPGIPYPIKVQVKDSLQVLGGVPVTLNAQTIDVNQETSDDLPSKSVTRVDDGVASFVNLNPSGVTVL
	EFNVKTDAPDLPEENQAREGYRAIAYSSLSQSYLYIDWTDNHKALLVGEHLNIIIVTPKSPYIDKITHYNYLILSKGKIIHFGTREKF
	SDASYQSINIPVTQNMVPSRLLVYYIVTGEQTAELVSDSVWLNIEEKGQNLQVHLSPADADAYS PGQTVSLNMATGMDSWVALAAV
	DSAVYGVQRGAKKPLERVQFLEKSDLGCGAGGGLNNANVFHLAGLTFLTANADDSQENDEPCKEILRPRTLQKKIEEIAAKYKH
	SVVKKCCYDGACVNNDETCEQRAARISLGPRCIKAFTECCVVASQLRANISHKDMQLGRLHMKTLLPVSKPEIRSYFPESWLWEVHL
	VPRRQLQFALPDSLTTWEIQGVGISNTGICVADTVKAKVFKDVLEMNIPYSVVRGEQIQLKGTVYNYRTSGMQFCVKMSAVEGIC
	TSESPVIDHQGTSSKCVRQKVEGSSSHLVFTVLPLEIGHLNINFSLETWFGKEILVKTLRVVPEGVKRESYSGVTLDPRGIYGTI
	SRRKEFPYRIPLDLVPKTEIKRILSVKGLLVGEILSAVLSQEGINILTHLPKGSAAEELMSVVPVFYVFHYLETGNHWNIFHSDPLI
	EKQKLKKLKEGMLSIMSYRNADYSYSVWKGGSASTWLTAFALRVLGQVKNKYVEQNQNSICNSLLWLVENYQLDNGSFKENSQYQPI
	KLQGTLPVEARENSLYLTAFTVIGIRKAFDICPLVKIDTALIKADNFLENTLPAQSTFTLAISAYALSLGDKTHPQFRSIVSALKR
	EALVKGNPPIYRFWKDNLQHKDSSVPNTGTARMVETTAYALLTSLNLKDINYVNPVIKWLSEEQRVGGGFYSTQDTINAIEGLTEYS
	LLVKQLRLSMDIDVSYKHKGALHNYKMTDKNFLGRPVEVLLNDDLIVSTGFGSGLATVHVTTVVHKTSTSEEVCSFYLKIDTQDIEA
	SHYRGYGNSDYKRIVACASYKPSREESSSGSSHAVMDISLPTGISANEEDLKALVEGVDQLFTDYQIKDGHVILQLNSIPSSDFLCV
	RFRIFELFEVGFSPATFTVYEHYHRPDKQCTMFYSTSNIKIQKVCEGAACKCVEADCGMQEELDLTISAETRKQTACKPEIAYAYK
	VSITSITVENVFVKYKATLLDIYKTGEAAEKDSEITFIKKVTCTNAELVKGRQYLIMGKEALQIKYNFSFRYIYPLDSLTIWIEYWP
	RDTTCSSCQAFLANLDEFAEDIFLNGC

10

20

30

【 0 1 7 2】

【表 1－92】

カニクイザ ル（マカカ・ ファシク ラリス（Maca ca fascicul aris）） C5	297:MGLLGILCFLIFLGKTWQQEQTYVISAPKIFRVGASENIVIQVGYTEAFDATISIKSYDPKKFSYSSGHVHLSSENKFQNSA VLTIQPKQLPGGQNVSVVYLEVVSXKHFSSKKIPITYDNGFLFIHTDKPVYTPDQSVKVRVYSLNDDLPAKRETVLTFIDPEGSE IDMVEEIDHIGIISFPDFKIPSNPRYGMWTIQAKYKEDFSTGTAFEFVKEYVLPHFVSVEPESNFIGYKNFNFEITIKARYFYN KVVTEADVYITFGIREDLKDDQKEMMQTAMQNTMLINGIAQVTFDSETAVKELSYSLEDLNNKYLYIAVTVIESTGGFSEAEIPG IKYVLSPLYKLNLVATPLFLKPGIPYSIKVQKDALDQLVGGVPVTLNAQTIDVNQETSLEPRKSVTRVDDGVASFVNLP SGVTVL EFNVKTDAPDLPDENQAREGYRAIAYSSLSQSYLYIDWTDNHKALLVGEYLNIIIVTPKSPYIDKITHYNYLILSKGIIHFGTREKL SDASYQSINIPVTQNMVPSRLLVYIYIVTGEQTAELVSDSVWLNIEEKGQNLQVHLSPADTYSFGQTVSLNMVTGMDSWVALTAV DSAVYGVQRRRAKKPLERVVFQFLEKSDLGCGAGGGLNNANVFHLAGLTFLTNANADDSQENDEPCKEIRPRRMLQEKIEEIAAKYKH LVVKKCCYDGVRIHDETCQRAARISVGPRCVKAFTECCVVASQLRANNSHKDLQLGRHMKTLTPVSKPEIRSYFPESWLWEVHL VPRRQLQFALPDSVTTWEIQGVGISNSGICVADTIKAKVFKDVFLEMNIPYSVVRGEQVQLKGTVYNYRTSGMQFCVKMSAVEGIC TSESPVIDHQGTSSKCVQRKVEGSSNHLVTFVLPLEIGLQNFNFSLETSFGKEILVKSLRVVPEGVKRESYSGITLDPRIYGTI SRRKEFPYRIPLDLVPKTEIKRILSVKGLLVGEILSAVLSREGINILTHLPKGSAAELMSVVPVFYVFHYLETGNHWNIFHSDPLI EKENLEKKLKEGMVSIMSYRNADYSYSVWKGGSASTWLTAFALRVLGQVHKYVEQNQNSICNSLLWLVENYQLDNGSFKENSQYQPI KLQGTLPVEARENSLYLTAFTVIGIRKAFDICPLVKINTALIKADTFLENTLPAQSTFTLAISAYALSLGDKTHPQRSIVSALKR EALVKGNPPIYRFWKDSLQHKDSSVPNTGTARMVETTAYALLTSLNLKDINYVNPIIKWLSEEQRVGGGFYSTQDTINAIEGLTEYS LLVKQLRLNMDIDVAYKHKGPLHNYKMTDNFLGRPVEVLLNDDL VSVSTGFGSGLATVHVTTVVHKTSTSEEVCSFYLKIDTQDIEA SHYRGYNSDYKRIVACASYKPSKESSSGSSHAVMDISLPTGINANEEDLKALVEGVDQLFTDYQIKDGHVILQLNSIPSSDFLCV RFRIFELFEVGFSLPATFTVYEHPRDKQCTMFYSTSNIKIQKVC EGATCKCIEADCGMQKELDLTISAETRKTACNPEIAYAYK VIITSITTENVFVKYKATLLDIYKTGEAVA EKDSEITFIKKVTCTNAELVKGRQYLIMGKEALQIKYNFTFRYIYPLDSL TWIEWP RDTTCSSCQAFLANLDEFAEDIFLNGC
---	--

10

20

30

【0173】

本発明の他の抗体は、アミノ酸またはアミノ酸をコード化する核酸に突然変異が導入されてはいるが、表1記載の配列との少なくとも60、70、80、90または95パーセントの同一性を有するものを含む。実施態様によっては、実質的に同じ治療活性を保持しながらも、表1記載の配列に描かれた可変領域と比べたとき、1、2、3、4または5個以下のアミノ酸が可変領域において突然変異している突然変異体アミノ酸配列を含む場合もある。

【0174】

これらの抗体はそれぞれC5と結合し得るため、VH、VL、完全長軽鎖および完全長重鎖配列（アミノ酸配列およびアミノ酸配列をコード化するヌクレオチド配列）を、「混合およびマッチさせる」ことにより、本発明の他のC5結合性抗体を作製することができる。上記の「混合およびマッチ」によるC5結合性抗体は、当業界で公知の結合検定法（例、ELISA類、および実施例の項記載の他の検定法）を用いて試験され得る。これらの鎖を混合およびマッチさせるとき、特定VH/VL対合からのVH配列を、構造的に類似したVH配列と置換するべきである。同様に、特定完全長重鎖/完全長軽鎖対合からの完全長重鎖配列を、構造的に類似した完全長重鎖配列と置き換えるべきである。同様に、特定VH/VL対合からのVL配列を、構造的に類似したVL配列と置き換えるべきである。同様に、特定完全長重鎖/完全長軽鎖対合からの完全長軽鎖配列を、構造的に類似した完全長軽鎖配列と置き換えるべきである。従って、一態様において、本発明は、配列番

40

50

号7、23、39、51、67、79、96、108、114、121、137、151、165、179、187、201、210、218、227、241、253、257、273、277および281から成る群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号8、24、40、52、68、80、90、102、122、138、152、166、180、188、202、211、219、228、242、261、265、269、285および289から成る群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を有する単離モノクローナル抗体またはその抗原結合領域を提供し、この抗体はC5（例、ヒトおよび／またはカニクイザルC5）と特異的に結合するものとする。

【0175】

別の態様において、本発明は、(i) 配列番号9、25、41、53、69、81、97、109、115、123、139、153、167、181、189、203、212、220、229、243、249、254、258、274、278および282から成る群から選択された哺乳類細胞での発現用に最適化されたアミノ酸配列を含む完全長重鎖、および配列番号10、26、42、54、70、82、91、103、124、140、154、168、182、190、204、213、221、230、244、251、262、266、270、286および290から成る群から選択された哺乳類細胞での発現用に最適化されたアミノ酸配列を含む完全長軽鎖を有する単離モノクローナル抗体、または(ii) その抗原結合部分を含む機能性タンパク質を提供する。

【0176】

別の態様において、本発明は、表1記載の重鎖および軽鎖CDR1、CDR2およびCDR3またはその組み合わせを含むC5結合性抗体を提供する。抗体のVH CDR1のアミノ酸配列を、配列番号1、17、33、61、131、145、159、173、195および235に示す。抗体のVH CDR2のアミノ酸配列を、配列番号2、18、34、49、62、77、95、107、113、119、132、146、160、174、196、226および236に示す。抗体のVH CDR3のアミノ酸配列を、配列番号3、19、35、63、133、147、161、175、197および237に示す。抗体のVL CDR1のアミノ酸配列を、配列番号4、20、36、64、134、148、162、176、198および238に示す。抗体のVL CDR2のアミノ酸配列を、配列番号5、21、37、65、135、149、163、177、199および239に示す。抗体のVL CDR3のアミノ酸配列を、配列番号6、22、38、50、66、78、89、101、120、136、150、164、178、200、209および240に示す。Kabat システムを用いて、CDR領域を図に示す(Kabat, E. A., et al., 1991 Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第5版、米国保健福祉省、NIH Publication No. 91-3242)。

【0177】

これらの抗体がそれぞれC5と結合し得、抗原結合特異性が主にCDR1、2および3領域によりもたらされるとすれば、VH CDR1、2および3配列およびVL CDR1、2および3配列は「混合およびマッチ」され得る（すなわち、本発明の他のC5結合性分子を作製するためには、各抗体はVH CDR1、2および3およびVL CDR1、2および3を含まなければならないが、異なる抗体からのCDRを混合およびマッチさせることはできる）。上記の「混合およびマッチされた」C5結合性抗体は、当業界で公知の結合検定法および実施例記載の方法（例、ELISA類）を用いて試験され得る。VH CDR配列を混合およびマッチさせるとき、特定VH配列からのCDR1、CDR2および／またはCDR3配列を、構造的に類似したCDR配列（複数も可）と置き換えるべきである。同様に、VL CDR配列を混合およびマッチさせるとき、特定VL配列からのCDR1、CDR2および／またはCDR3配列を、構造的に類似したCDR配列（複数も可）と置き換えるべきである。1つまたはそれ以上のVHおよび／またはVL CDR領域配列を、本発明のモノクローナル抗体について本明細書で示したCDR配列からの構造的に類似した配列と置換することにより、新規VHおよびVL配列が作製され得ることは、当業者には容易に理解できるはずである。

【0178】

したがって、本発明は、配列番号1、17、33、61、131、145、159、173、195および235から成る群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域CDR1；配列番号2、18、34、49、62、77、95、107、113、119、132、146、160、174、196、226および236から成る群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域CDR2；配列番号3、19、35、63、133、147、161、175、197および237から成る群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域CDR3；配列番号4、20、36、64、134、148、162、176、198および238から成る群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域CDR1；配列番号5、21、37、65、135、149、163、177、199および239から成る群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域CDR2；および配列番号6、22、38、50、66、78、89、101、120、136、150、164、178、200、209および240から成る群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域CDR3を含み、C5と特異的に結合する抗体である、単離モノクローナル抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

10

【0179】

一実施態様において、C5と特異的に結合する抗体は、配列番号1の重鎖可変領域CDR1；配列番号2の重鎖可変領域CDR2；配列番号3の重鎖可変領域CDR3；配列番号4の軽鎖可変領域CDR1；配列番号5の軽鎖可変領域CDR2；および配列番号6の軽鎖可変領域CDR3を含む。別の実施態様において、C5と特異的に結合する抗体は、配列番号17の重鎖可変領域CDR1；配列番号18の重鎖可変領域CDR2；配列番号19の重鎖可変領域CDR3；配列番号20の軽鎖可変領域CDR1；配列番号21の軽鎖可変領域CDR2および配列番号22の軽鎖可変領域CDR3を含む。

20

【0180】

別の実施態様において、C5と特異的に結合する抗体は、配列番号33の重鎖可変領域CDR1；配列番号34の重鎖可変領域CDR2；配列番号35の重鎖可変領域CDR3；配列番号36の軽鎖可変領域CDR1；配列番号37の軽鎖可変領域CDR2；および配列番号38の軽鎖可変領域CDR3を含む。別の実施態様において、C5と特異的に結合する抗体は、配列番号17の重鎖可変領域CDR1；配列番号49の重鎖可変領域CDR2；配列番号19の重鎖可変領域CDR3；配列番号20の軽鎖可変領域CDR1；配列番号21の軽鎖可変領域CDR2および配列番号50の軽鎖可変領域CDR3を含む。

30

【0181】

別の実施態様において、C5と特異的に結合する抗体は、配列番号61の重鎖可変領域CDR1；配列番号62の重鎖可変領域CDR2；配列番号63の重鎖可変領域CDR3；配列番号64の軽鎖可変領域CDR1；配列番号65の軽鎖可変領域CDR2；および配列番号66の軽鎖可変領域CDR3を含む。別の実施態様において、C5と特異的に結合する抗体は、配列番号61の重鎖可変領域CDR1；配列番号77の重鎖可変領域CDR2；配列番号63の重鎖可変領域CDR3；配列番号64の軽鎖可変領域CDR1；配列番号65の軽鎖可変領域CDR2および配列番号78の軽鎖可変領域CDR3を含む。

40

【0182】

別の実施態様において、C5と特異的に結合する抗体は、配列番号61の重鎖可変領域CDR1；配列番号77の重鎖可変領域CDR2；配列番号63の重鎖可変領域CDR3；配列番号64の軽鎖可変領域CDR1；配列番号65の軽鎖可変領域CDR2；および配列番号89の軽鎖可変領域CDR3を含む。別の実施態様において、C5と特異的に結合する抗体は、配列番号61の重鎖可変領域CDR1；配列番号62の重鎖可変領域CDR2；配列番号63の重鎖可変領域CDR3；配列番号64の軽鎖可変領域CDR1；配列番号65の軽鎖可変領域CDR2および配列番号89の軽鎖可変領域CDR3を含む。

【0183】

別の実施態様において、C5と特異的に結合する抗体は、配列番号61の重鎖可変領域CDR1；配列番号95の重鎖可変領域CDR2；配列番号63の重鎖可変領域CDR3

50

；配列番号 64 の軽鎖可変領域 CDR1；配列番号 65 の軽鎖可変領域 CDR2 および配列番号 89 の軽鎖可変領域 CDR3 を含む。別の実施態様において、C5 と特異的に結合する抗体は、配列番号 17 の重鎖可変領域 CDR1；配列番号 49 の重鎖可変領域 CDR2；配列番号 19 の重鎖可変領域 CDR3；配列番号 20 の軽鎖可変領域 CDR1；配列番号 21 の軽鎖可変領域 CDR2 および配列番号 101 の軽鎖可変領域 CDR3 を含む。

【0184】

別の実施態様において、C5 と特異的に結合する抗体は、配列番号 17 の重鎖可変領域 CDR1；配列番号 107 の重鎖可変領域 CDR2；配列番号 19 の重鎖可変領域 CDR3；配列番号 20 の軽鎖可変領域 CDR1；配列番号 21 の軽鎖可変領域 CDR2；および配列番号 22 の軽鎖可変領域 CDR3 を含む。別の実施態様において、C5 と特異的に結合する抗体は、配列番号 17 の重鎖可変領域 CDR1；配列番号 107 の重鎖可変領域 CDR2；配列番号 19 の重鎖可変領域 CDR3；配列番号 20 の軽鎖可変領域 CDR1；配列番号 21 の軽鎖可変領域 CDR2 および配列番号 101 の軽鎖可変領域 CDR3 を含む。

10

【0185】

別の実施態様において、C5 と特異的に結合する抗体は、配列番号 17 の重鎖可変領域 CDR1；配列番号 113 の重鎖可変領域 CDR2；配列番号 19 の重鎖可変領域 CDR3；配列番号 20 の軽鎖可変領域 CDR1；配列番号 21 の軽鎖可変領域 CDR2；および配列番号 22 の軽鎖可変領域 CDR3 を含む。別の実施態様において、C5 と特異的に結合する抗体は、配列番号 17 の重鎖可変領域 CDR1；配列番号 113 の重鎖可変領域 CDR2；配列番号 19 の重鎖可変領域 CDR3；配列番号 20 の軽鎖可変領域 CDR1；配列番号 21 の軽鎖可変領域 CDR2 および配列番号 101 の軽鎖可変領域 CDR3 を含む。

20

【0186】

別の実施態様において、C5 と特異的に結合する抗体は、配列番号 1 の重鎖可変領域 CDR1；配列番号 119 の重鎖可変領域 CDR2；配列番号 3 の重鎖可変領域 CDR3；配列番号 4 の軽鎖可変領域 CDR1；配列番号 5 の軽鎖可変領域 CDR2；および配列番号 120 の軽鎖可変領域 CDR3 を含む。別の実施態様において、C5 と特異的に結合する抗体は、配列番号 131 の重鎖可変領域 CDR1；配列番号 132 の重鎖可変領域 CDR2；配列番号 133 の重鎖可変領域 CDR3；配列番号 134 の軽鎖可変領域 CDR1；配列番号 135 の軽鎖可変領域 CDR2 および配列番号 136 の軽鎖可変領域 CDR3 を含む。

30

【0187】

別の実施態様において、C5 と特異的に結合する抗体は、配列番号 145 の重鎖可変領域 CDR1；配列番号 146 の重鎖可変領域 CDR2；配列番号 147 の重鎖可変領域 CDR3；配列番号 148 の軽鎖可変領域 CDR1；配列番号 149 の軽鎖可変領域 CDR2；および配列番号 150 の軽鎖可変領域 CDR3 を含む。別の実施態様において、C5 と特異的に結合する抗体は、配列番号 159 の重鎖可変領域 CDR1；配列番号 160 の重鎖可変領域 CDR2；配列番号 161 の重鎖可変領域 CDR3；配列番号 162 の軽鎖可変領域 CDR1；配列番号 163 の軽鎖可変領域 CDR2 および配列番号 164 の軽鎖可変領域 CDR3 を含む。

40

【0188】

別の実施態様において、C5 と特異的に結合する抗体は、配列番号 173 の重鎖可変領域 CDR1；配列番号 174 の重鎖可変領域 CDR2；配列番号 175 の重鎖可変領域 CDR3；配列番号 176 の軽鎖可変領域 CDR1；配列番号 177 の軽鎖可変領域 CDR2；および配列番号 178 の軽鎖可変領域 CDR3 を含む。別の実施態様において、C5 と特異的に結合する抗体は、配列番号 195 の重鎖可変領域 CDR1；配列番号 196 の重鎖可変領域 CDR2；配列番号 197 の重鎖可変領域 CDR3；配列番号 198 の軽鎖可変領域 CDR1；配列番号 199 の軽鎖可変領域 CDR2 および配列番号 200 の軽鎖可変領域 CDR3 を含む。

50

【0189】

別の実施態様において、C5と特異的に結合する抗体は、配列番号61の重鎖可変領域CDR1；配列番号77の重鎖可変領域CDR2；配列番号63の重鎖可変領域CDR3；配列番号64の軽鎖可変領域CDR1；配列番号65の軽鎖可変領域CDR2；および配列番号209の軽鎖可変領域CDR3を含む。別の実施態様において、C5と特異的に結合する抗体は、配列番号17の重鎖可変領域CDR1；配列番号49の重鎖可変領域CDR2；配列番号19の重鎖可変領域CDR3；配列番号20の軽鎖可変領域CDR1；配列番号21の軽鎖可変領域CDR2および配列番号22の軽鎖可変領域CDR3を含む。

【0190】

10

別の実施態様において、C5と特異的に結合する抗体は、配列番号33の重鎖可変領域CDR1；配列番号226の重鎖可変領域CDR2；配列番号35の重鎖可変領域CDR3；配列番号36の軽鎖可変領域CDR1；配列番号37の軽鎖可変領域CDR2；および配列番号38の軽鎖可変領域CDR3を含む。別の実施態様において、C5と特異的に結合する抗体は、配列番号235の重鎖可変領域CDR1；配列番号236の重鎖可変領域CDR2；配列番号237の重鎖可変領域CDR3；配列番号238の軽鎖可変領域CDR1；配列番号239の軽鎖可変領域CDR2および配列番号240の軽鎖可変領域CDR3を含む。

【0191】

20

別の実施態様において、C5と特異的に結合する抗体は、配列番号1の重鎖可変領域CDR1；配列番号119の重鎖可変領域CDR2；配列番号3の重鎖可変領域CDR3；配列番号4の軽鎖可変領域CDR1；配列番号5の軽鎖可変領域CDR2；および配列番号6の軽鎖可変領域CDR3を含む。別の実施態様において、C5と特異的に結合する抗体は、配列番号1の重鎖可変領域CDR1；配列番号2の重鎖可変領域CDR2；配列番号3の重鎖可変領域CDR3；配列番号4の軽鎖可変領域CDR1；配列番号5の軽鎖可変領域CDR2および配列番号120の軽鎖可変領域CDR3を含む。

【0192】

30

別の実施態様において、C5と特異的に結合する抗体は、配列番号61の重鎖可変領域CDR1；配列番号62の重鎖可変領域CDR2；配列番号63の重鎖可変領域CDR3；配列番号64の軽鎖可変領域CDR1；配列番号65の軽鎖可変領域CDR2；および配列番号209の軽鎖可変領域CDR3を含む。別の実施態様において、C5と特異的に結合する抗体は、配列番号61の重鎖可変領域CDR1；配列番号95の重鎖可変領域CDR2；配列番号63の重鎖可変領域CDR3；配列番号64の軽鎖可変領域CDR1；配列番号65の軽鎖可変領域CDR2および配列番号209の軽鎖可変領域CDR3を含む。

【0193】

40

別の実施態様において、C5と特異的に結合する抗体は、配列番号61の重鎖可変領域CDR1；配列番号77の重鎖可変領域CDR2；配列番号63の重鎖可変領域CDR3；配列番号64の軽鎖可変領域CDR1；配列番号65の軽鎖可変領域CDR2；および配列番号66の軽鎖可変領域CDR3を含む。別の実施態様において、C5と特異的に結合する抗体は、配列番号61の重鎖可変領域CDR1；配列番号77の重鎖可変領域CDR2；配列番号63の重鎖可変領域CDR3；配列番号64の軽鎖可変領域CDR1；配列番号65の軽鎖可変領域CDR2および配列番号78の軽鎖可変領域CDR3を含む。

【0194】

別の実施態様において、C5と特異的に結合する抗体は、配列番号61の重鎖可変領域CDR1；配列番号77の重鎖可変領域CDR2；配列番号63の重鎖可変領域CDR3；配列番号64の軽鎖可変領域CDR1；配列番号65の軽鎖可変領域CDR2；および配列番号89の軽鎖可変領域CDR3を含む。別の実施態様において、C5と特異的に結合する抗体は、配列番号17の重鎖可変領域CDR1；配列番号107の重鎖可変領域CDR2；配列番号19の重鎖可変領域CDR3；配列番号20の軽鎖可変領域CDR1；

50

配列番号 21 の軽鎖可変領域 CDR2 および配列番号 22 の軽鎖可変領域 CDR3 を含む。

【0195】

ある種の実施態様において、C5 と特異的に結合する抗体は、表 1 に記載されている抗体である。

【0196】

本明細書で使用しているヒト抗体は、抗体の可変領域または完全長鎖がヒト生殖細胞系免疫グロブリン遺伝子を用いる系から得られる場合、特定生殖細胞系配列「の産物」であるかまたは「そこから誘導された」重または軽鎖可変領域または完全長重または軽鎖を含む。上記の系では、ヒト免疫グロブリン遺伝子をもつトランスジェニックマウスを興味の対象である抗原で免疫化するか、またはファージ上に提示されたヒト免疫グロブリン遺伝子ライブラリーを興味の対象である抗原でスクリーニングする。ヒト生殖細胞系免疫グロブリン配列「の産物」であるかまたは「そこから誘導された」ヒト抗体は、ヒト抗体のアミノ酸配列をヒト生殖細胞系免疫グロブリンのアミノ酸配列と比較し、ヒト抗体の配列と配列が最も近似した（すなわち、最大の同一性%である）ヒト生殖細胞系免疫グロブリン配列を選択することによりそれ自体同定され得る。特定のヒト生殖細胞系免疫グロブリン配列「の産物」であるかまたは「そこから誘導された」ヒト抗体は、例えば自然発生的体細胞突然変異または内在的な位置指定突然変異導入故に、生殖細胞系配列と比べた場合にアミノ酸の差異を含み得る。しかしながら、VH または VL フレームワーク領域において、選択されたヒト抗体は、典型的にはヒト生殖細胞系免疫グロブリン遺伝子によりコード化されたアミノ酸配列とのアミノ酸配列同一性が少なくとも 90% であり、他の種の生殖細胞系免疫グロブリンアミノ酸配列（例、ネズミ生殖細胞系配列）と比較したときにヒトに由来するものであるとしてヒト抗体を同定するアミノ酸残基を含む。ある種の場合、ヒト抗体は、生殖細胞系免疫グロブリン遺伝子によりコード化されたアミノ酸配列とのアミノ酸配列同一性が少なくとも 60%、70%、80%、90% または少なくとも 95%、さらには少なくとも 96%、97%、98% または 99% であり得る。典型的には、組換えヒト抗体は、VH または VL フレームワーク領域においてヒト生殖細胞系免疫グロブリン遺伝子によりコード化されたアミノ酸配列に対して 10 個以下のアミノ酸差異を示す。ある種の場合、ヒト抗体は、生殖細胞系免疫グロブリン遺伝子によりコード化されるアミノ酸配列に対して 5 以下または 4、3、2 または 1 以下のアミノ酸差異を示し得る。

【0197】

相同性抗体

別の実施態様において、本発明は、表 1 に記載の配列と相同性であるアミノ酸配列を含む抗体またはその抗原結合フラグメントを提供し、上記抗体は、C5 タンパク質（例、ヒトおよび／またはカニクイザル C5）と結合し、表 1 に記載の抗体の所望の機能的特性を保持しているものとする。

【0198】

例えば、本発明は、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む単離モノクローナル抗体（またはその機能性抗原結合フラグメント）を提供する。ここで、重鎖可変領域は、配列番号 7、23、39、51、67、79、96、108、114、121、137、151、165、179、187、201、210、218、227、241、253、257、273、277 または 281 から成る群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 80%、少なくとも 90% または少なくとも 95% 同一であるアミノ酸配列を含み、軽鎖可変領域は、配列番号 8、24、40、52、68、80、90、102、122、138、152、166、180、188、202、211、219、228、242、261、265、269、285 または 289 から成る群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 80%、少なくとも 90% または少なくとも 95% 同一であるアミノ酸配列を含み、抗体は、C5（例、ヒトおよび／またはカニクイザル C5）と特異的に結合し、抗体は溶血検定法において赤血球細胞溶解を阻害し得る。一具体例において、上記抗体は、100 pM のヒト C5 により再構成されるヒト C5 枯渇血清を用いたとき、20～200 pM の溶

血検定法における IC_{50} 値を有する。

【0199】

他の実施態様において、VHおよび／またはVLアミノ酸配列は、表1に示した配列と50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%または99%同一であり得る。他の実施態様において、VHおよび／またはVLアミノ酸配列は、1、2、3、4または5以下のアミノ酸位置でのアミノ酸置換を除いて同一であり得る。表1記載の配列のVHおよびVL領域との高い（すなわち、80%またはそれより大）同一性を有するVHおよびVL領域を有する抗体は、配列番号7、23、39、51、67、79、96、108、114、121、137、151、165、179、187、201、210、218、227、241、253、257、273、277または281、および8、24、40、52、68、80、90、102、122、138、152、166、180、188、202、211、219、228、242、261、265、269、285または289をそれぞれコード化する核酸分子に対する突然変異誘発（例、位置指定またはPCR介在性突然変異導入）により得られ、次いで本明細書記載の機能性検定法を用いることにより、保持された機能についてコード化された改変抗体は試験に付され得る。

10

【0200】

他の実施態様において、完全長重鎖および／または完全長軽鎖アミノ酸配列は、表1に示した配列と50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%または99%同一であり得る。配列番号9、25、41、53、69、81、97、109、115、123、139、153、167、181、189、203、212、220、229、243、249、254、258、274、278および282のいずれかの完全長重鎖および配列番号10、26、42、54、70、82、91、103、124、140、154、168、182、190、204、213、221、230、244、251、262、266、270、286および290のいずれかの完全長軽鎖とそれぞれ高い（すなわち、80%またはそれより大）同一性を有する完全長重鎖および完全長軽鎖を有する抗体は、上記ポリペプチドをそれぞれコード化する核酸分子に対する突然変異誘発（例、位置指定またはPCR介在性突然変異導入）により得られ、次いで本明細書記載の機能性検定法を用いることにより、保持された機能についてコード化された改変抗体は試験に付され得る。

20

30

【0201】

他の実施態様において、完全長重鎖および／または完全長軽鎖ヌクレオチド配列は、上記配列と60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%または99%同一であり得る。

【0202】

他の実施態様において、重鎖および／または軽鎖ヌクレオチド配列の可変領域は、上記配列と60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%または99%同一であり得る。

【0203】

本明細書で使用している2配列間の同一性パーセントは、2配列の最適アラインメントのために導入される必要がある、ギャップの数および各ギャップの長さを考慮したうえでの配列により共有された同一位置の数の関数（すなわち、同一性%は、同一位置数／位置総数×100に等しい）である。配列比較および2配列間における同一性パーセントの測定は、下記の非限定的実施例に記載している数学的アルゴリズムを用いて遂行され得る。

40

【0204】

さらに、または別法として、本発明のタンパク質配列は、さらに例えば関連配列を同定するため公開データベースに対する検索を遂行する際の「クエリ配列」として使用され得る。例えば、上記検索は、Altschul, et al., 1990 J.Mol. Biol. 215:403-10 のBLASTプログラム（バージョン2.0）を用いて実施され得る。

【0205】

50

保存的修飾を伴う抗体

ある種の実施態様において、本発明抗体は、C D R 1、C D R 2およびC D R 3配列を含む重鎖可変領域およびC D R 1、C D R 2およびC D R 3配列を含む軽鎖可変領域を有するもので、これらのC D R配列の1つ以上は、本明細書記載の抗体に基づいた特定アミノ酸配列またはその保存的修飾体を有し、抗体は本発明のC 5結合性抗体の所望の機能的特性を保持している。したがって、本発明は、C D R 1、C D R 2およびC D R 3配列を含む重鎖可変領域およびC D R 1、C D R 2およびC D R 3配列を含む軽鎖可変領域から成る単離モノクローナル抗体またはその機能性抗原結合フラグメントを提供する。ここで、重鎖可変領域C D R 1アミノ酸配列は、配列番号1、17、33、61、131、145、159、173、195および235から成る群から選択され、またその保存的修飾体も含まれるものとし、重鎖可変領域C D R 2アミノ酸配列は、配列番号2、18、34、49、62、77、95、107、113、119、132、146、160、174、196、226および236から成る群から選択され、またその保存的修飾体も含まれるものとし、重鎖可変領域C D R 3アミノ酸配列は、配列番号3、19、35、63、133、147、161、175、197および237から成る群から選択され、またその保存的修飾体も含まれるものとし、軽鎖可変領域C D R 1アミノ酸配列は、配列番号4、20、36、64、134、148、162、176、198および238から成る群から選択され、またその保存的修飾体も含まれるものとし、軽鎖可変領域C D R 2アミノ酸配列は、配列番号5、21、37、65、135、149、163、177、199および239から成る群から選択され、またその保存的修飾体も含まれるものとし、軽鎖可変領域C D R 3アミノ酸配列は、配列番号6、22、38、50、66、78、89、101、120、136、150、164、178、200、209および240から成る群から選択され、またその保存的修飾体も含まれるものとし、抗体またはその抗原結合フラグメントは、C 5と特異的に結合し、本明細書記載の溶血検定法で赤血球溶解を阻害する。

【0206】

他の実施態様において、哺乳類細胞での発現用に最適化された本発明抗体は、完全長重鎖配列および完全長軽鎖配列を有するもので、これらの配列の1つ以上は、本明細書記載の抗体に基づいた特定のアミノ酸配列またはその保存的修飾体を有し、抗体は、本発明のC 5結合性抗体の所望の機能的特性を保持しているものとする。したがって、本発明は、完全長重鎖および完全長軽鎖から成る哺乳類細胞での発現用に最適化された単離モノクローナル抗体を提供する。ここで、完全長重鎖は、配列番号9、25、41、53、69、81、97、109、115、123、139、153、167、181、189、203、212、220、229、243、249、254、258、274、278および282から成る群から選択されたアミノ酸配列またはその保存的修飾体を有し、完全長軽鎖は、配列番号10、26、42、54、70、82、91、103、124、140、154、168、182、190、204、213、221、230、244、251、262、266、270、286および290から成る群から選択されたアミノ酸配列またはその保存的修飾体を有し、抗体はC 5（例、ヒトおよび／またはカニクイザルC 5）と特異的に結合し、抗体は、本明細書記載の溶血検定法で赤血球溶解を阻害する。一実施態様において、上記抗体は、100 pMのヒトC 5により再構成されるヒトC 5枯渇血清を用いたとき、20～200 pMの溶血検定法におけるI C₅₀値を有する。

【0207】

同じエピトープに結合する抗体

本発明は、表1記載のC 5結合性抗体の場合と同じエピトープと結合する抗体を提供する。したがって、C 5結合性検定法において本発明の他の抗体と交差競合する（例、統計的に有意な形で他抗体の結合を競合的に阻害する）能力に基づいて、さらなる抗体が同定され得る。C 5タンパク質（例、ヒトおよび／またはカニクイザルC 5）への本発明抗体の結合に対する試験抗体の阻害能力は、試験抗体が、C 5への結合についてその抗体と競合し得ることを立証する。非限定的な理論によると、かかる抗体は、それが競合する抗体

とC5タンパク質上の同じかまたは関連した（例、構造的に類似しているか空間的に近位の）エピトープに結合する。ある種の実施態様では、本発明抗体と同じC5上のエピトープに結合する抗体は、ヒトモノクローナル抗体である。上記のヒトモノクローナル抗体は、本明細書記載の要領で調製および単離され得る。

【0208】

遺伝子操作および修飾された抗体

さらに本発明抗体は、出発材料として本明細書で示したVHおよび／またはVL配列の1つ以上を有する抗体を用いて修飾抗体に遺伝子操作を加えることにより製造され得、その修飾抗体は出発抗体から改変された特性を有し得る。一方または両方の可変領域（すなわち、VHおよび／またはVL）内、例えば1つ以上のCDR領域内および／または1つ以上のフレームワーク領域内において1個以上の残基を修飾することにより、抗体は遺伝子操作され得る。さらに、または別法として、例えば抗体のエフェクター機能（複数も可）を改変するように定常領域（複数も可）内における残基を修飾することにより、抗体は遺伝子操作され得る。

【0209】

遂行され得る可変領域遺伝子操作のタイプは、CDR移植である。抗体は、主として6つの重および軽鎖相補性決定領域（CDR）に位置するアミノ酸残基を通して標的抗原と相互作用する。この理由のため、CDR内におけるアミノ酸配列は、CDRの外側配列よりも個々の抗体間での方が多様性に富んでいる。CDR配列はほとんどの抗体抗原相互作用に参与するため、異なる特性を有する異なる抗体からフレームワーク配列へ移植された特異的天然抗体からのCDR配列を含む発現ベクターを構築することにより、特異的な天然抗体の特性を模倣する組換え抗体を発現させることは可能である（例、Riechmann, L. et al., 1998 Nature 332:323-327; Jones, P. et al., 1986 Nature 321:522-525; Queen, C. et al., 1989 Proc. Natl. Acad., U.S.A. 86:10029-10033; 米国特許第5,225,539号、Winter および米国特許第5,530,101; 5,585,089; 5,693,762 および 6,180,370号、Queen et al.参照）。

【0210】

したがって、本発明の別の実施態様は、配列番号1、17、33、61、131、145、159、173、195および235から成る群から選択されるアミノ酸配列を有するCDR1配列、配列番号2、18、34、49、62、77、95、107、113、119、132、146、160、174、196、226および236から成る群から選択されるアミノ酸配列を有するCDR2配列、配列番号3、19、35、63、133、147、161、175、197および237から成る群から選択されるアミノ酸配列を有するCDR3配列をそれぞれ含む重鎖可変領域、および配列番号4、20、36、64、134、148、162、176、198および238から成る群から選択されるアミノ酸配列を有するCDR1配列、配列番号5、21、37、65、135、149、163、177、199および239から成る群から選択されるアミノ酸配列を有するCDR2配列、および配列番号6、22、38、50、66、78、89、101、120、136、150、164、178、200、209および240から成る群から選択されるアミノ酸配列を有するCDR3配列をそれぞれ含む軽鎖可変領域を含む、単離モノクローナル抗体またはその抗原結合フラグメントに関するものである。すなわち、上記抗体は、モノクローナル抗体のVHおよびVL CDR配列を含むが、これらの抗体とは異なるフレームワーク配列を含み得る。

【0211】

上記フレームワーク配列は、生殖細胞系抗体遺伝子配列を含む公開DNAデータベースまたは公開リファレンスから入手され得る。例えば、ヒト重および軽鎖可変領域遺伝子に関する生殖細胞系DNA配列は、「V Base」ヒト生殖細胞系配列データベース（インターネットwww.mrc-cpe.cam.ac.uk/vbaseで利用可能）、並びに Kabat, E. A., et al., 1991 Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第5版、米国保健福祉省、NIH Publication No. 91-3242; Tomlinson, I. M., et al., 1992 J. mol. Biol. 227:776-

798; および Cox, J. P. L. et al., 1994 Eur. J Immunol. 24:827-836 から入手され得、これらの内容については、出典明示で援用する。

【0212】

本発明抗体で使用されるフレームワーク配列の一例は、選択された本発明抗体により使用されるフレームワーク配列、例えば本発明モノクローナル抗体により使用される共通配列および／またはフレームワーク配列と構造的に類似したものである。VH CDR 1、2および3配列、およびVL CDR 1、2および3配列は、フレームワーク配列が誘導される生殖細胞系免疫グロブリン遺伝子で見出される配列と同一の配列を有するフレームワーク領域へ移植され得るか、またはCDR配列は、生殖細胞系配列との比較において1つ以上の突然変異を含むフレームワーク領域へ移植され得る。例えば、場合によっては、抗体の抗原結合能を維持するか高めるために、フレームワーク領域内での残基に突然変異を誘発することが有益であると判明している（例、米国特許第5,530,101; 5,585,089; 5,693,762 および 6,180,370号、Queen et al.参照）。

10

【0213】

可変領域修飾の別のタイプは、VHおよび／またはVL CDR 1、CDR 2および／またはCDR 3領域内においてアミノ酸残基に突然変異を誘導することにより、興味の対象である抗体の1つ以上の結合特性（例、親和性）を改善することであり、これは「親和性成熟」として知られている。位置指定突然変異導入またはPCR介在性突然変異誘発を遂行することにより、突然変異（複数も可）を導入することができ、また、抗体結合または興味の対象である他の機能的特性に対する効果を、本明細書に記載し、実施例で説明しているインビトロまたはインビボ検定法で評価することができる。保存的修飾（上記で検討）が導入され得る。突然変異は、アミノ酸置換、付加または欠失であり得る。さらに、典型的には、CDR領域内における1、2、3、4または5個以下の残基が改変される。

20

【0214】

したがって、別の実施態様において、本発明は、配列番号1、17、33、61、131、145、159、173、195および235を有する群から選択されるアミノ酸配列または配列番号1、17、33、61、131、145、159、173、195および235との比較において1、2、3、4または5個のアミノ酸置換、欠失または付加を有するアミノ酸配列から成るVH CDR 1領域、配列番号2、18、34、49、62、77、95、107、113、119、132、146、160、174、196、226および236から成る群から選択されるアミノ酸配列または配列番号2、18、34、49、62、77、95、107、113、119、132、146、160、174、196、226および236との比較において1、2、3、4または5個のアミノ酸置換、欠失または付加を有するアミノ酸配列を有するVH CDR 2領域、配列番号3、19、35、63、133、147、161、175、197および237から成る群から選択されるアミノ酸配列または配列番号3、19、35、63、133、147、161、175、197および237との比較において1、2、3、4または5個のアミノ酸置換、欠失または付加を有するアミノ酸配列を有するVH CDR 3領域を有する重鎖可変領域、配列番号4、20、36、64、134、148、162、176、198および238から成る群から選択されるアミノ酸配列または配列番号4、20、36、64、134、148、162、176、198および238との比較において1、2、3、4または5個のアミノ酸置換、欠失または付加を有するアミノ酸配列を有するVL CDR 1領域、配列番号5、21、37、65、135、149、163、177、199および239から成る群から選択されるアミノ酸配列または配列番号5、21、37、65、135、149、163、177、199および239との比較において1、2、3、4または5個のアミノ酸置換、欠失または付加を有するアミノ酸配列を有するVL CDR 2領域、および配列番号6、22、38、50、66、78、89、101、120、136、150、164、178、200、209および240から成る群から選択されるアミノ酸配列または配列番号6、22、38、50、66、78、89、101、120、136、150、164、178、200、209および240との比較において1、2

30

40

50

、3、4または5個のアミノ酸置換、欠失または付加を有するアミノ酸配列を有するV L C D R 3 領域（を有する軽鎖可変領域）により構成される、単離C 5 結合性モノクローナル抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

【0215】

代替的フレームワークまたはスカホールドへの抗原結合ドメインの移植

生成するポリペプチドが、C 5 と特異的に結合する少なくとも1つの結合領域を含むものである限り、広く多様な抗体／免疫グロブリンフレームワークまたはスカホールドが使用され得る。上記フレームワークまたはスカホールドは、5つの主要イデオタイプのヒト免疫グロブリンまたはそのフラグメントを含み、好ましくはヒト化局面を有する他の動物種の免疫グロブリンを含む。ラクダ科で同定されたものなどの単重鎖抗体は、この点に
10 関し特に興味深いものである。新たなフレームワーク、スカホールドおよびフラグメントが、当業者により発見および開発され続けている。

【0216】

一態様において、本発明は、本発明C D Rが移植され得る非免疫グロブリンスカホールドを用いた非免疫グロブリン性抗体の生成に関するものである。標的C 5 タンパク質（例、ヒトおよび／またはカニクイザルC 5）に特異的な結合領域を含むものである限り、既知または将来的に有望な非免疫グロブリンフレームワークおよびスカホールドが使用され得る。公知非免疫グロブリンフレームワークまたはスカホールドには、限定されるわけではないが、フィブロネクチン（Compound Therapeutics, Inc.、ワルサム、マサチューセッツ）、アンキリン（Molecular Partners AG、チューリッヒ、スイス国）、ドメイン抗
20 体（Domantis, Ltd.、ケンブリッジ、マサチューセッツ、および Ablynx nv、ツヴィナールデ、ベルギー国）、リポカリン（Pieris Proteolab AG、フライジング、ドイツ国）、小モジュール免疫医薬（Trubion Pharmaceuticals Inc.、シアトル、ワシントン）、マキシボディ（Avidia, Inc.、マウンテンビュー、カリフォルニア）、プロテインA（Affibody AG、スウェーデン国）およびアフィリン（ガンマークリスタリンまたはユビキチン）（Scil Proteins GmbH、ハーレ、ドイツ国）がある。

【0217】

フィブロネクチンスカホールドは、フィブロネクチンIII型ドメイン（例、フィブロネクチンIII型の第10モジュール（10Fn3ドメイン））に基づいている。フィブロネクチンIII型ドメインには、2つのベータシート間に分布する7または8本のベータ鎖が
30 あり、それら自体互いに間詰めしてタンパク質のコアを形成し、さらにベータ鎖を互いに繋ぎ、溶媒に曝されるループ（C D Rと類似）が含まれる。ベータシートサンドイッチの各縁に少なくとも3つの上記ループがあり、その縁は、ベータ鎖方向と垂直をなすタンパク質の境界となっている（米国特許第6818418号参照）。全体的折りたたみは、ラクダおよびリヤマ Ig Gにおける抗原認識単位全体を含む重鎖の可変領域である、最小の機能性抗体フラグメントの折りたたみと密接に関連しているが、これらのフィブロネクチンに基づくスカホールドは免疫グロブリンではない。この構造故に、非免疫グロブリン抗体は、抗体の場合と性質および親和性が類似した抗原結合特性を模倣する。これらのスカホールドは、インビボでの抗体の親和性成熟過程と類似したインビトロでのループランダム化およびシャッフリング戦略で使用され得る。これらのフィブロネクチンに基づく分子
40 は、標準クローニング技術を用いて分子のループ領域が本発明C D Rと置き換えられ得るスカホールドとして使用され得る。

【0218】

アンキリン技術は、異なる標的への結合に使用され得る可変領域を担うためのスカホールドとしてのアンキリン誘導反復モジュールをもつタンパク質の使用に基づいている。アンキリン反復モジュールは、2個の逆平行 α -ヘリックスおよび1個の β -ターンから成る33個のアミノ酸ポリペプチドである。可変領域の結合は、主としてリボソームディスプレイを用いることにより最適化され得る。

【0219】

アビマー(avimer)は、LRP-1などの天然A-ドメイン含有タンパク質から誘導され
50

る。これらのドメインは、本来タンパク質－タンパク質相互作用に使用され、ヒトでは、250を超えるタンパク質が構造的にAドメインに基づいている。アビマーは、アミノ酸リンカーにより結合された若干の異なる「Aドメイン」単量体（2～10）により構成される。例えば、米国特許出願公開第20040175756；20050053973；20050048512；および20060008844号記載の方法を用いて、標的抗原に結合し得るアビマーが作製され得る。

【0220】

アフィボディ(Affibody)親和性リガンドは、プロテインAのIgG結合性ドメインの一つのスカホールドに基づいた3ヘリックスバンドルにより構成される単純な小タンパク質である。プロテインAは、スタフィロコッカス・アウレウス(Staphylococcus aureus)菌由来の表面タンパク質である。このスカホールドドメインは、58個のアミノ酸により構成され、そのうち13個は、多数のリガンド変異型をもつアフィボディライブラリーを作製するためにランダム化されている(米国特許第5831012号参照)。アフィボディ分子は抗体を模倣するが、それらは、150kDaである抗体の分子量と比べて、6kDaの分子量を有する。サイズが小さいにもかかわらずアフィボディ分子の結合部位は抗体のそれと類似している。

10

【0221】

アンチカリン(Anticalin)類は、Pieris ProteoLab AG社により開発された製品である。それらは、通常化学的に感受性が高いか、または不溶性の化合物の生理学的輸送または貯蔵に参与する強固な小タンパク質の広範な一群である、リポカリン類から誘導される。幾つかの天然リポカリン類は、ヒト組織または体液で生じる。タンパク質構造は、堅固なフレームワークの上部に超可変ループをもつ、免疫グロブリンを連想させるものである。しかしながら、抗体またはそれらの組換えフラグメントとは対照的に、リポカリンは、160～180個のアミノ酸残基を有する単一ポリペプチド鎖により構成され、免疫グロブリンドメインより僅かに大きい。結合ポケットを構成する4ループのセットは、著しい構造的可塑性を示し、様々な側鎖を許容する。したがって、結合部位は、高い親和性および特異性で形状の異なる所定の標的分子を認識できるように独自開発工程で再形成され得る。リポカリンファミリーの一タンパク質、ピエリス・ブラシカエ(Pieris Brassicae)のビリン結合性タンパク質(BBP)は、4ループのセットに突然変異を誘発することによりアンチカリンの開発に使用されてきた。アンチカリンについて記載している親出願の一例は、PCT公開第WO199916873号である。

20

30

【0222】

アフィリン分子は、タンパク質および小分子に対する特異的親和性について設計された小さな非免疫グロブリンタンパク質である。新たなアフィリン分子は、2つのライブラリーから非常に迅速に選択され得、それぞれ異なるヒト由来のスカホールドタンパク質に基づいたものである。アフィリン分子は、免疫グロブリンタンパク質との構造相同性を全く示さない。現時点では、2つのアフィリンスカホールドを使用しており、その一方はガンマクリスタリン、すなわちヒト構造的眼水晶体タンパク質であり、他方は「ユビキチン」スーパーファミリータンパク質である。ヒトスカホールドは両方とも非常に小さく、高温安定性を示し、pH変化および変性剤に対する耐性を示す。この高温安定性は、主としてタンパク質の拡張されたベータシート構造に起因する。ガンマクリスタリン由来タンパク質の例は国際公開第200104144号に記載されており、「ユビキチン様」タンパク質の例は国際公開第2004106368号に記載されている。

40

【0223】

タンパク質エピトープ模倣分子(PEM)は、タンパク質－タンパク質相互作用に参与する主要2次構造である、タンパク質のベーターヘアピン2次構造を模倣する中程度のサイズの環状ペプチド様分子(分子量1～2kDa)である。

【0224】

一部の実施態様では、Fc領域を変えることにより、FabをサイレントIgG1形に変換する。例えば、表1における抗体6525-7910は、重鎖についてのアミノ酸配列における「X」を、次の配列：

50

CDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVHLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号 2 9 3)

により置換し、軽鎖についてのアミノ酸配列における「X」を、軽鎖がラムダである場合 C S または軽鎖が kappa である場合 C で置換することにより、サイレント I g G 1 形に変換され得る。本明細書で使用している「サイレント I g G 1」は、Fc 伝達エフェクター機能が低下するようにアミノ酸配列が改変された I g G 1 Fc 配列である (例えば A D C C および / または C D C)。かかる抗体は、典型的には Fc 受容体および / または C 1 q への結合性の低下を呈する。

10

【0225】

若干の他の実施態様において、Fab は、I g G 2 形に変換される。例えば、表 1 における抗体 6 5 2 5 - 7 9 1 0 は、定常配列

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSX (配列番号 2 9 4)

を、I g G 2 の重鎖についての定常配列：

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQT YTCNVDHKPSNTKVDKTKVERKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFQFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGSSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号 2 9 5)

20

で置換し、軽鎖についてのアミノ酸配列における「X」を軽鎖がラムダである場合 C S、または軽鎖が kappa である場合 C で置換することにより、I g G 2 形に変換され得る。

【0226】

ヒトまたはヒト化抗体

本発明は、C 5 タンパク質 (例、ヒトおよび / または カニクイザル C 5) と特異的に結合する完全ヒト抗体を提供する。キメラまたはヒト化抗体と比べて、本発明のヒト C 5 結合性抗体は、さらにヒト対象への投与時に低い抗原性を呈する。

【0227】

ヒト C 5 結合性抗体は、当業界で公知の方法を用いて作製され得る。例えば、非ヒト抗体を遺伝子組換えヒト抗体に変換するのに使用されるヒューマニアリング技術がある。米国特許出願第 2 0 0 5 0 0 0 8 6 2 5 号は、非ヒト抗体の場合との比較において同じかまたは優れた結合特性を維持しながら、抗体の非ヒト抗体可変領域をヒト可変領域に置き換えるインビボ方法を記載している。この方法は、完全ヒト抗体による非ヒトリファレンス抗体の可変領域のエピトープ誘導置換に依存するものである。生成したヒト抗体は、一般的にリファレンス非ヒト抗体とは構造的に関連していないが、リファレンス抗体と同じ抗原上の同じエピトープに結合する。簡単に述べると、連続エピトープ誘導相補性置換方法は、抗原への試験抗体の結合に応答するリポーター系の存在下、限定量の抗原への結合をめぐる「競合相手」とリファレンス抗体の多様なハイブリッド (「試験抗体」) のライブラリーの間に細胞での競合を設定することにより可能となる。競合相手は、リファレンス抗体またはその誘導体、例えば 1 本鎖 Fv フラグメントであり得る。競合相手はまた、リファレンス抗体と同じエピトープに結合する抗原の天然または人工リガンドであり得る。競合相手の必要条件は、それがリファレンス抗体と同じエピトープに結合すること、およびそれが抗原結合をめぐるリファレンス抗体と競合することのみである。試験抗体は、非ヒトリファレンス抗体からの共通した 1 個の抗原結合 V 領域、およびヒト抗体のレパートリーライブラリーなどの多様な供給源から無作為に選択された他の V 領域を有する。リファレンス抗体由来の共通 V 領域は、選択をリファレンス抗体への最高の抗原結合忠実度に偏向させるように、抗原上の同じエピトープに同じ配向で試験抗体を配置させる指針としての役割を果たす。

30

40

【0228】

50

試験抗体と抗原間における所望の相互作用の検出に、多くのタイプのリポーター系が使用され得る。例えば、相補的リポーターフラグメントは抗原および試験抗体にそれぞれ結合され得、その結果、試験抗体が抗原に結合したときにフラグメント相補性によってのみリポーター活性化が起こる。試験抗体—および抗原—リポーターフラグメント融合体が、競合相手と共に発現されるとき、リポーター活性化は、抗原に対する試験抗体の親和性に比例する、試験抗体が呈する競合相手との競合能力に左右される。使用され得る他のリポーター系には、米国特許出願第10/208730号（公開番号第20030198971号）に開示された自己阻害型リポーター再活性化システム（PAIR）、または米国特許出願第10/076845号（公開番号第20030157579号）に開示された競合的活性化システムがある。

10

【0229】

連続エピトープ誘導相補性置換システムにより、競合相手、抗原およびリポーター構成成分と一緒に単一試験抗体を発現する細胞を同定するべく選択を行う。これらの細胞において、各試験抗体は、限定量の抗原への結合をめぐって競合相手と1対1で競争する。リポーター活性は、試験抗体に結合した抗原の量に比例しており、また抗原に対する試験抗体の親和性および試験抗体の安定性に比例している。試験抗体は、まず、試験抗体としての発現時にリファレンス抗体の活性に対するそれらの相対活性に基づいて選択される。第1回目の選択の結果は、それぞれ、リファレンス抗体からの同一非ヒトV領域およびライブラリーからのヒトV領域により構成され、またそれぞれリファレンス抗体と同じ抗原上のエピトープに結合する一連の「ハイブリッド」抗体である。第1回目を選択された複数のハイブリッド抗体の中には、リファレンス抗体の親和性と同等またはそれより高い抗原に対する親和性を有するものがある。

20

【0230】

第2のV領域置換段階では、第1段階で選択されたヒトV領域を、同種のヒトV領域の多様なライブラリーで残りの非ヒトリファレンス抗体V領域に関するヒト置換体を選択するための指針として使用する。第1回目を選択されたハイブリッド抗体はまた、第2回目の選択用の競合相手として使用され得る。第2回目の選択の結果は、リファレンス抗体とは構造的に異なるが、同一抗原への結合をめぐってリファレンス抗体と競合する一連の完全ヒト抗体である。選択されたヒト抗体の中には、リファレンス抗体と同じ抗原上の同じエピトープに結合するものもある。これらの選択されたヒト抗体の中では、1つ以上がリファレンス抗体の場合と同等またはそれより高い親和性でもって同じエピトープに結合する。

30

【0231】

リファレンス抗体として上記のマウスまたはキメラC5結合性抗体の1つを用いることにより、この方法は、同じ結合特異性および同じかまたは優れた結合親和性でヒトC5と結合するヒト抗体を作製するのに容易に使用され得る。さらに、上記ヒトC5結合性抗体はまた、通例ヒト抗体を生産している会社、例えば KaloBios, Inc.（マウンテンビュー、カリフォルニア）から市販されている。

【0232】

ラクダ科抗体

リャマ種（ラマ・パコス（*Lama paccos*）、ラマ・グラマ（*Lama glama*）およびラマ・ビクーニャ（*Lama vicugna*））などの南米大陸の構成員を含む一般的なラクダおよびヒトコブラクダ（カメルス・バクトリアヌス（*Camelus bactrianus*）およびカレルス・ドロマデリウス（*Caletus dromaderius*））ファミリーの構成員から得られる抗体タンパク質は、サイズ、構造複雑度およびヒト対象に対する抗原性に関して特性確認されてきた。天然に見出されるこの哺乳類ファミリーからのある種のIgG抗体は、軽鎖を欠くため、他の動物からの抗体についての2本の重鎖および2本の軽鎖を有する典型的な4鎖4次構造とは構造的に区別される。PCT/E93/02214号（1994年3月3日公開の国際公開第94/04678号）参照。

40

【0233】

50

VHHとして同定された小さな単一可変ドメインであるラクダ科抗体の一領域は、遺伝子工学技術により得られ、標的に対する高い親和性を有する小タンパク質を生じることにより、「ラクダ科ナノボディ」として知られる低分子量抗体誘導タンパク質をもたらす。1998年6月2日付、米国特許第5759808号参照、また、Stijlemans, B. et al., 2004 J Biol Chem 279: 1256-1261; Dumoulin, M. et al., 2003 Nature 424: 783-788; Pleschberger, M. et al. 2003 Bioconjugate Chem 14: 440-448; Cortez-Retamozo, V. et al. 2002 Int J Cancer 89: 456-62; および Lauwereys, M. et al. 1998 EMBO J 17: 3512-3520 も参照。ラクダ科抗体および抗体フラグメントの遺伝子工学により作製されたライブラリーは、例えば、ベルギー国ゲントの Ablynx から市販されている。ヒト以外に由来する他の抗体の場合と同様、ラクダ科抗体のアミノ酸配列を遺伝子組換え技術で改変することにより、ヒト配列とより密接に近似した配列が得られる、すなわち、ナノボディが「ヒト化」され得る。したがって、ヒトに対するラクダ科抗体の天然の低抗原性をさらに低下させることができる。

10

【0234】

ラクダ科ナノボディの分子量は、ヒトIgG分子の約10分の1であり、タンパク質の物理的直径は、僅か数ナノメートルである。サイズが小さいことによる一つの結果は、大きな抗体タンパク質にとっては機能上目に見えないほど小さい抗原部位でもラクダ科ナノボディであれば結合できることであり、従って、ラクダ科ナノボディは、古典的な免疫学的技術を用いた場合普通なら潜在的なものである抗原を検出する試薬として、また可能な治療剤として有用である。すなわち、サイズが小さいことによる別の結果は、ラクダ科ナノボディが、標的タンパク質の溝または狭いクレフトにおける特異的部位への結合の結果として阻害し得るため、古典的抗体の場合よりも古典的低分子量薬剤の機能とさらに密接に類似する受容力で役割を果たし得ることである。

20

【0235】

さらに、低分子量で小型サイズであることから、ラクダ科ナノボディは、非常に熱安定性が高く、極端なpHおよびタンパク質加水分解的消化に対して安定しており、抗原性は乏しいものとなっている。別の結果は、ラクダ科ナノボディが循環系から組織へ容易に移動し、血液脳関門でさえ通過するため、神経組織を侵す疾患を処置し得ることである。ナノボディは、さらに薬剤輸送を促進し、血液脳関門を通過させ得る。2004年8月19日付米国特許出願第20040161738号参照。これらの特徴とヒトに対する低抗原性とを考えると、多大な治療可能性が示唆される。さらに、これらの分子は、原核生物細胞、例えばエシェリキア・コリ (E.coli) で完全に発現され得、バクテリオファージとの融合タンパク質として発現され、機能的である。

30

【0236】

したがって、本発明の一つの特徴は、C5に対する高い親和性を有するラクダ科抗体またはナノボディである。本明細書におけるある種の実施態様では、ラクダ科抗体またはナノボディは、ラクダ科動物で天然に産生される、すなわち、他の抗体に関する本明細書記載の技術を用いることにより、C5またはそのペプチドフラグメントでの免疫化後にラクダ科動物により産生される。別法として、C5結合性ラクダ科ナノボディは、遺伝子工学により作製される、すなわち、本明細書の実施例記載の要領で標的としてC5を用いるパンニング手順を用いることにより、例えば適切に突然変異が誘導されたラクダ科ナノボディタンパク質をディスプレイするファージライブラリーからの選択により生産される。さらに、遺伝子工学により作製されたナノボディは、受容対象において45分から2週間の半減期を有するように遺伝子操作されることによりカスタマイズされ得る。一実施態様において、ラクダ科抗体またはナノボディは、例えばPCT/E P 93/02214記載の要領で、本発明ヒト抗体の重または軽鎖のCDR配列をナノボディまたは単一ドメイン抗体フレームワーク配列へ移植することにより得られる。

40

【0237】

二重特異性分子および多価抗体

別の態様において、本発明は、本発明のC5結合性抗体またはそのフラグメントを含む

50

二重特異性または多重特異性分子を特徴とする。本発明の抗体またはその抗原結合領域を、別の機能性分子、例えば別のペプチドまたはタンパク質（例、受容体に対する別の抗体またはリガンド）に誘導体化または結合させることにより、少なくとも2個の異なる結合部位または標的分子に結合する二重特異性分子を生成し得る。事実、本発明抗体を複数の他の機能性分子に誘導体化または結合させることにより、2個より多い異なる結合部位および／または標的分子に結合する多重特異性分子を生成することが可能である。上記多重特異性分子もまた、本明細書で使用している「二重特異性分子」の語に包含されるものとする。本発明の二重特異性分子を作製するため、本発明抗体は、1個以上の他の結合分子、例えば別の抗体、抗体フラグメント、ペプチドまたは結合模倣物質に（例えば化学的カップリング、遺伝子融合、非共有結合的会合またはその他の方法により）結合され得、その結果二重特異性分子が生成される。

10

【0238】

したがって、本発明は、C5に関する少なくとも1つの第1結合特異性および第2標的エピトープに関する第2結合特異性を含む二重特異性分子を含む。例えば、第2標的エピトープは、第1標的エピトープとは異なるC5の別のエピトープである。

【0239】

さらに、二重特異性分子が多重特異性である本発明の場合、分子は、第1および第2標的エピトープに加えて、さらに第3の結合特異性を含み得る。

【0240】

一実施態様において、本発明の二重特異性分子は、結合特異性として少なくとも1個の抗体またはその抗体フラグメント、例えばFab、Fab'、F(ab')₂または1本鎖Fvを含む。抗体はまた、Ladner et al. 米国特許第4946778号に記載されたように軽鎖または重鎖二量体、またはその最小フラグメント、例えばFvまたは1本鎖構築物であり得る。

20

【0241】

二重特異性抗体(diabody)は、同一鎖上の2ドメイン間で対合させるには短すぎるリンカーで結合したVHおよびVLドメインを、単一ポリペプチド鎖で発現させた2価の二重特異性分子である。VHおよびVLドメインは、別の鎖の相補性ドメインと対合することにより、2個の抗原結合部位を作製する（例、Holliger et al., 1993 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448; Poljak et al., 1994 Structure 2:1121-1123 参照）。二重特異性抗体は、同一細胞内にVHA-VLBおよびVHB-VLA（VH-VL立体配置）またはVLA-VHBおよびVLB-VHA（VL-VH立体配置）構造をもつ2本のポリペプチド鎖を発現させることにより製造され得る。それらの大部分は、細菌において可溶性形態で発現され得る。1本鎖二重特異性抗体(scDb)は、2本の二重特異性抗体形成ポリペプチド鎖を約15個のアミノ酸残基のリンカーで連結することにより製造される（Holliger および Winter, 1997 Cancer Immunol. Immunother., 45(3-4):128-30; Wu et al., 1996 Immunotechnology, 2(1):21-36 参照）。scDbは、可溶性活性単量体形態で細菌において発現され得る（Holliger および Winter, 1997 Cancer Immunol. Immunother., 45(34): 128-30; Wu et al., 1996 Immunotechnology, 2(1):21-36; Pluckthun および Pack, 1997 Immunotechnology, 3(2): 83-105; Ridgway et al., 1996 Protein Eng., 9(7):617-21 参照）。二重特異性抗体をFcと融合させることにより、「二重-二重特異性抗体(di-diabody)」が生成され得る（Lu et al., 2004 J. Biol. Chem., 279(4):2856-65 参照）。

30

40

【0242】

本発明の二重特異性分子で使用され得る他の抗体は、ネズミ、キメラおよびヒト化モノクローナル抗体である。

【0243】

本発明の二重特異性分子は、当業界で公知の方法を用いて、構成成分結合特異性を結合することにより調製され得る。例えば、二重特異性分子の各結合特異性は、別々に製造され、次いで互いに結合され得る。結合特異性がタンパク質またはペプチドであるとき、様

50

々なカップリング剤または架橋剤が共有結合に使用され得る。架橋剤の例としては、プロテインA、カルボジイミド、N-スクシンイミジル-S-アセチル-チオアセテート (SATA)、5,5'-ジチオビス(2-ニトロ安息香酸) (DTNB)、o-フェニレン次マレイミド (oPDM)、N-スクシンイミジル-3-(2-ピリジルジチオ)プロピオネート (SPDP)、およびスルホスクシンイミジル-4-(N-マレイミドメチル)シクロヘキサン-1-カルボキシレート (スルホ-SMCC) がある (例、Karpovsky et al., 1984 J. Exp. Med. 160:1686; Liu, MA et al., 1985 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:8648 参照)。他の方法には、Paulus, 1985 Behring Ins. Mitt. No. 78,118-132; Brennan et al., 1985 Science 229:81-83 および Glennie et al., 1987 J. Immunol. 139: 2367-2375 記載のものがある。結合剤は、SATAおよびスルホ-SMCCであり、両方ともPierce Chemical Co. (ロックフォード、イリノイ) から入手できる。

10

【0244】

結合特異性が抗体であるとき、それらは、2本の重鎖のC-末端ヒンジ領域のスルフヒドリル結合により結合され得る。一特定実施態様では、ヒンジ領域は、複合体形成前に、奇数個、例えば1個のスルフヒドリル残基を含むように修飾される。

【0245】

別法として、両結合特異性は、同じベクターでコード化され、同じ宿主細胞で発現および構築され得る。二重特異性分子が、mAb×mAb、mAb×Fab、Fab×Fab' 2またはリガンド×Fab融合タンパク質であるとき、この方法は特に有用である。本発明の二重特異性分子は、1個の1本鎖抗体および結合決定基を含む1本鎖分子、または2個の結合決定基を含む1本鎖二重特異性分子であり得る。二重特異性分子は、少なくとも2個の1本鎖分子を含み得る。二重特異性分子の製造方法は、例えば米国特許第5,260,203号; 米国特許第5,455,030号; 米国特許第4,881,175号; 米国特許第5,132,405号; 米国特許第5,091,513号; 米国特許第5,476,786号; 米国特許第5,013,653号; 米国特許第5,258,498号; および米国特許第5,482,858号に記載されている。

20

【0246】

二重特異性分子のそれらの特異的標的への結合は、例えば、酵素結合イムノソルベント検定法 (ELISA)、ラジオイムノアッセイ (RIA)、FACS分析、バイオアッセイ (例、成長阻害) またはウエスタンブロット検定法により確認され得る。これらの検定法はそれぞれ、一般的に興味の対象である複合体に特異的な標識試薬 (例、抗体) を用いることにより特に興味の対象であるタンパク質-抗体複合体の存在を検出する。

30

【0247】

別の態様において、本発明は、C5に結合する本発明抗体の少なくとも2個の同一または異なる抗原結合部分を含む多価化合物を提供する。抗原結合部分は、タンパク質融合または共有結合または非共有結合を介して結合され得る。別法として、二重特異性分子についての結合方法が報告されている。四価化合物は、例えば本発明抗体の定常領域、例えばFcまたはヒンジ領域と結合する抗体と本発明抗体との抗体間架橋により生成され得る。

【0248】

トリマー化ドメインは、例えば Borean の欧州特許第1012280B1号で報告されている。ペンタマー化モジュールは、例えばPCT/E P 97/05897号に記載されている。

40

【0249】

半減期が延長された抗体

本発明は、インビボでの半減期が延長されたC5タンパク質と特異的に結合する抗体を提供する。

【0250】

多くの因子がタンパク質のインビボ半減期に影響を及ぼし得る。例えば、腎臓ろ過、肝臓での代謝、タンパク質加水分解酵素 (プロテアーゼ類) による分解、および免疫原性応答 (例、抗体によるタンパク質中和およびマクロファージおよび樹状細胞による取込み) など。本発明抗体の半減期の延長には、様々な戦略が使用され得る。例えば、ポリエチレ

50

ングリコール (PEG)、reCODE PEG、抗体スカホールド、ポリシアル酸 (PSA)、ヒドロキシエチル澱粉 (HES)、アルブミン結合リガンドおよび炭水化物シールドへの化学的結合、例えばアルブミン、IgG、FcRnなどの血清タンパク質に結合するタンパク質との遺伝子融合および導入、血清タンパク質と結合する他の結合部分、例えばナノボディ、Fab、DARPin、アビマー、アフィボディおよびアンチカリンへのカップリング (遺伝子的または化学的)、rPEG、アルブミン、アルブミンのドメイン、アルブミン結合タンパク質およびFcとの遺伝子融合、またはナノキャリア (nancarrrier)、遅延放出型製剤または医療装置への組み込みによる方法がある。

【0251】

抗体のインビボ血清循環を長くするため、高分子量PEGなどの不活性ポリマー分子が、多機能性リンカーを用いて、または用いずに、抗体のN-またはC-末端へのPEGの部位特異的コンジュゲーションを通して、またはリシン残基に存在するイプシロン-アミノ基を介して抗体またはそのフラグメントに結合され得る。抗体をペグ化するため、抗体またはそのフラグメントを、典型的には1個以上のPEG基が抗体または抗体フラグメントに結合される条件下、ポリエチレングリコール (PEG)、例えばPEGの反応性エステルまたはアルデヒド誘導体と反応させる。ペグ化は、反応性PEG分子 (または類似した反応性水溶性ポリマー) とのアシル化反応またはアルキル化反応により実施され得る。本明細書で使用している「ポリエチレングリコール」の語は、例えばモノ (C1-C10) アルコキシ-またはアリーロキシ-ポリエチレングリコールまたはポリエチレングリコール-マレイミドなど、他のタンパク質の誘導体化に使用されているあらゆる形態のPEGを包含するものとする。ある種の実施態様では、ペグ化される抗体は、アグリコシル化抗体である。生物活性の喪失を最小限に抑える線状または分枝状ポリマー誘導体化が使用される。コンジュゲーションの度合いを、SDS-PAGEおよび質量分析法で緊密にモニターすることにより、抗体へのPEG分子の適切なコンジュゲーションが確実なものとなり得る。未反応PEGは、サイズ排除またはイオン交換クロマトグラフィーにより抗体-PEGコンジュゲートから分離され得る。PEG誘導体化抗体は、当業者によく知られた方法を用いて、例えば本明細書記載のイムノアッセイにより結合活性およびインビボ効力について試験され得る。タンパク質のペグ化方法は、当業界では公知であり、本発明の抗体に適用され得る。例えば、Nishimura et al.、欧州特許第0154316号およびIshikawa et al.、欧州特許第0401384号参照。

【0252】

他の修飾ペグ化技術としては、tRNAシンテターゼおよびtRNAを含む再構成システムにより化学的に特定された側鎖を生合成タンパク質に組み込む、再構成式化学的オルトゴナル指向型工学技術 (reCODE PEG) がある。この技術により、エシェリキア・コリ (E.coli)、酵母および哺乳類細胞において30を超える新たなアミノ酸を生合成タンパク質に組み込むことが可能となった。tRNAは、アンバーコドンが位置する場所に非天然アミノ酸を組み込み、アンバーを停止コドンから化学的に特定されたアミノ酸の組み込みを表示するものに変換する。

【0253】

組換えペグ化技術 (rPEG) はまた、血清半減期延長に使用され得る。この技術では、300~600アミノ酸の構造不定タンパク質尾部を既存の医薬タンパク質に遺伝子融合させる。かかる構造不定タンパク質鎖の見かけ上の分子量は、その実際の分子量の約15倍であるため、タンパク質の血清半減期を大きく増加させる。化学的コンジュゲーションおよび再精製を必要とする伝統的PEG化とは対照的に、製造工程は非常に簡略化されており、製品は均一である。

【0254】

ポリシアル化はまた別の技術であり、天然重合体ポリシアル酸 (PSA) を使用することにより、治療用ペプチドおよびタンパク質の活性寿命を延長し、安定性を改善する。PSAは、シアル酸の重合体 (糖) である。タンパク質および治療用ペプチド薬剤送達に使用した場合、ポリシアル酸は、コンジュゲーションに対する保護的な微小環境を提供する

。この結果、循環系における治療タンパク質の活性寿命は増加し、それを免疫系が認識するのが阻止される。P S A重合体は、人体で天然に見出される。何百万年にもわたって進化したある種の細菌は、それらの壁を被覆するのにこの物質を採用していた。従って、これらの天然ポリシアル化細菌は、分子擬態により身体防御系を未然に防ぐことができた。天然の究極的ステルス技術であるP S Aは、上記細菌から予め定められた物理特性を伴って容易に大量生産され得る。細菌性P S Aは、人体におけるP S Aと化学的に同一であるため、タンパク質にカップリングされたときでも、完全に非免疫原性である。

【0255】

別の技術では、抗体に結合させたヒドロキシエチル澱粉（「H E S」）誘導体を使用する。H E Sは、ろう質トウモロコシ澱粉から誘導された修飾天然重合体であり、体内酵素により代謝され得る。H E S溶液は、通常、不足した血液量の代用として、また血液の流動特性を改善するのに投与される。抗体をH E S化すると、分子の安定性の増加および腎臓クリアランスの低下により循環半減期が延長され得、生物活性が増加し得る。例えばH E Sの分子量などの種々のパラメーターを変えることにより、広い範囲のH E S抗体コンジュゲートがカスタマイズされ得る。

10

【0256】

また、インビボでの半減期が増加した抗体は、1個以上のアミノ酸修飾（すなわち、置換、挿入または欠失）をI g G定常ドメインまたはそのF c R n結合フラグメント（好ましくはF cまたはヒンジF cドメインフラグメント）へ導入する形で作製され得る。例えば、国際公開第W O 9 8 / 2 3 2 8 9号、国際公開第W O 9 7 / 3 4 6 3 1号および米国特許第6 2 7 7 3 7 5号参照。

20

【0257】

さらに、抗体をアルブミンにコンジュゲーションすることにより、インビボでより安定しているか、または長いインビボ半減期を有する抗体または抗体フラグメントを作製し得る。これらの技術は当業界では公知であり、例えば国際公開第W O 9 3 / 1 5 1 9 9、W O 9 3 / 1 5 2 0 0およびW O 0 1 / 7 7 1 3 7号および欧州特許第E P 4 1 3 6 2 2号参照。

【0258】

半減期を延長する戦略は、ナノボディ、フィブロネクチンに基づく結合剤およびインビボ半減期の増加が望まれる他の抗体またはタンパク質において特に有用である。

30

【0259】

抗体コンジュゲート

本発明は、異種タンパク質またはポリペプチド（またはそのフラグメント、好ましくは少なくとも10、少なくとも20、少なくとも30、少なくとも40、少なくとも50、少なくとも60、少なくとも70、少なくとも80、少なくとも90または少なくとも100個のアミノ酸のポリペプチド）と遺伝子組換え的融合または化学的にコンジュゲーション（共有結合および非共有結合の両方を含む）されることにより融合タンパク質を形成する、C 5タンパク質と特異的に結合する抗体またはそのフラグメントを提供する。特に、本発明は、本明細書記載の抗体の抗原結合フラグメント（例、F a bフラグメント、F dフラグメント、F vフラグメント、F（a b）2フラグメント、V Hドメイン、V H C D R、V LドメインまたはV L C D R）および異種タンパク質、ポリペプチドまたはペプチドを含む融合タンパク質を提供する。抗体または抗体フラグメントへのタンパク質、ポリペプチドまたはペプチドの融合またはコンジュゲーション方法は、当業界では公知である。例えば、米国特許第5,336,603, 5,622,929, 5,359,046, 5,349,053, 5,447,851, および 5,112,946号、欧州特許第EP 307,434 および EP 367,166号、国際公開第W O 96/04388 および W O 91/06570号、Ashkenazi et al., 1991, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88: 10535-10539; Zheng et al., 1995, J. Immunol. 154:5590-5600; および Vil et al., 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:11337- 11341参照。

40

【0260】

さらなる融合タンパク質は、遺伝子シャッフリング、モチーフシャッフリング、エキソ

50

ンシャッフリングおよび／またはコドンシャッフリング（ひとまとめにして「DNAシャッフリング」と称される）技術を通して作製され得る。DNAシャッフリングを用いることにより、本発明抗体またはそのフラグメントの活性が改変され得る（例、親和性が高く、解離速度が低い抗体またはそのフラグメント）。概括的には、米国特許第5,605,793, 5,811,238, 5,830,721, 5,834,252 および 5,837,458号、Patten et al., 1997, Curr. Opin Biotechnol. 8:724-33; Harayama, 1998, Trends Biotechnol. 16(2):76-82; Hansson, et al., 1999, J. Mol. Biol. 287:265-76; および Lorenzo および Blasco, 1998, Biotechniques 24(2):308- 313 参照（これらの特許および刊行物のそれぞれについては、出典明示により援用する）。抗体またはそのフラグメント、またはコード化された抗体またはそのフラグメントは、組換え操作前にエラープローンPCRによるランダム突然変異導入、ランダムヌクレオチド挿入または他の方法にかけられることにより改変され得る。C5タンパク質と特異的に結合する抗体またはそのフラグメントをコード化するポリヌクレオチドは、1個以上の異種分子の1個以上の構成成分、モチーフ、区分、部分、ドメイン、フラグメントなどにより組換えられ得る。

【0261】

さらに、抗体またはそのフラグメントを、一ペプチドなどのマーカー配列に融合することにより、精製が簡易化され得る。好ましい実施態様では、マーカーアミノ酸配列は、ヘキサヒスチジンペプチド、中でも、例えばpQEベクター（QIAGEN, Inc., 9259イートン・アベニュー、チャッツワース、カリフォルニア、91311）で与えられた標識であり、多くは市販されている。例えば、Gentz et al., 1989, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:821-824 で報告されているように、ヘキサヒスチジンは、融合タンパク質の好都合な精製を可能にする。精製に有用な他のペプチド標識には、限定されるわけではないが、インフルエンザ血球凝集素タンパク質から誘導されたエプトープに対応する血球凝集素（「HA」）標識（Wilson et al., 1984, Cell 37:767）、および「フラッグ」標識がある。

【0262】

他の実施態様では、本発明の抗体またはそのフラグメントを、診断または検出可能な薬剤にコンジュゲーションする。上記抗体は、例えば特定治療の効力を測定するなど、臨床検査手順の一部として疾患または障害の開始、発達、進行および／または重症度を監視または予知するのに有用であり得る。上記診断および検出は、限定されるわけではないが、様々な酵素、例えば、限定されるわけではないが、ホースラディッシュペルオキシダーゼ、アルカリ性ホスファターゼ、ペーターガラクトシダーゼまたはアセチルコリンエステラーゼ、補欠分子族、例えば、限定されるわけではないが、ストレプトアビジン／ビオチンおよびアビジン／ビオチン、蛍光性物質、例えば、限定されるわけではないが、ウンベリフェロン、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアネート、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、ダンシルクロリドまたはフィコエリトリン、発光性物質、例えば、限定されるわけではないが、ルミノール、生物発光性物質、例えば、限定されるわけではないが、ルシフェラーゼ、ルシフェリンおよびエクオリン、放射性物質、例えば、限定されるわけではないが、ヨウ素（¹³¹I、¹²⁵I、¹²³Iおよび¹²¹I）、炭素（¹⁴C）、硫黄（³⁵S）、トリチウム（³H）、インジウム（¹¹⁵In、¹¹³In、¹¹²Inおよび¹¹¹In）、テクネチウム（⁹⁹Tc）、タリウム（²⁰¹Tl）、ガリウム（⁶⁸Ga、⁶⁷Ga）、パラジウム（¹⁰³Pd）、モリブデン（⁹⁹Mo）、キセノン（¹³³Xe）、フッ素（¹⁸F）、¹⁵³Sm、¹⁷⁷Lu、¹⁵⁹Gd、¹⁴⁹Pm、¹⁴⁰La、¹⁷⁵Yb、¹⁶⁶Ho、⁹⁰Y、⁴⁷Sc、¹⁸⁶Re、¹⁸⁸Re、¹⁴²Pr、¹⁰⁵Rh、⁹⁷Ru、⁶⁸Ge、⁵⁷Co、⁶⁵Zn、⁸⁵Sr、³²P、¹⁵³Gd、¹⁶⁹Yb、⁵¹Cr、⁵⁴Mn、⁷⁵Se、¹¹³Snおよび¹¹⁷Tl、および様々な陽電子放射断層撮影法を用いる陽電子放射性金属および非放射性常磁性金属イオンを含む検出可能な物質に抗体をカップリングすることにより達成され得る。

【0263】

さらに本発明は、治療部分にコンジュゲーションさせた抗体またはそのフラグメントの使用を包含する。抗体またはそのフラグメントは、治療部分、例えば細胞毒素、例えば静細胞剤または細胞致死剤、治療剤または放射性金属イオン、例えばアルファエミッターにコンジュゲーションされ得る。細胞毒素または細胞傷害剤は、細胞に有害な薬剤を全て包含する。

【0264】

さらに、抗体またはそのフラグメントは、所与の生物応答を修飾する治療部分または薬剤部分にコンジュゲーションされ得る。治療部分または薬剤部分は、古典的な化学療法剤に限定されるものとみなすべきではない。例えば、薬剤部分は、所望の生物活性を有するタンパク質、ペプチドまたはポリペプチドであり得る。上記タンパク質は、例えば、毒素、例えばアブリン、リシンA、シュードモナス外毒素、コレラ毒素またはジフテリア毒素、タンパク質、例えば腫瘍壊死因子、 α -インターフェロン、 β -インターフェロン、神経成長因子、血小板由来増殖因子、組織プラスミノゲン活性化因子、アポトーシス剤、抗血管新生剤、または生物応答修飾剤、例えばリンホカインを含み得る。

【0265】

さらに、抗体は、治療部分、例えば放射性金属イオン、例えばアルファエミッター、例えば ^{213}Bi など、または限定されるわけではないが、 ^{131}In 、 ^{131}Lu 、 ^{131}Y 、 ^{131}Ho 、 ^{131}Sm を含む放射性イオンのポリペプチドへのコンジュゲーションに有用な大環状キレート剤にコンジュゲーションされ得る。ある種の実施態様において、大環状キレート剤は、リンカー分子を介して抗体に結合され得る1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-N,N',N'',N'''-四酢酸(DOTA)である。上記リンカー分子は当業界では公知であり、Denardo et al., 1998, Clin Cancer Res. 4(10):2483-90; Peterson et al., 1999, Bioconjug. Chem. 10(4):553-7; および Zimmerman et al., 1999, Nucl. Med. Biol. 26(8):943-50 で報告されており、これらについては出典明示により援用する。

【0266】

抗体への治療部分のコンジュゲーション技術は公知である、例えば、Arnon et al., "Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy", in Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy, Reisfeld et al. (編), pp. 243-56 (Alan R. Liss, Inc. 1985); Hellstrom et al., "Antibodies For Drug Delivery", in Controlled Drug Delivery (第2版), Robinson et al. (編), pp. 623-53 (Marcel Dekker, Inc. 1987); Thorpe, "Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review", in Monoclonal Antibodies 84: Biological And Clinical Applications, Pincheira et al. (編), pp. 475-506 (1985); "Analysis, Results, And Future Prospective Of The Therapeutic Use Of Radiolabeled Antibody In Cancer Therapy", in Monoclonal Antibodies For Cancer Detection And Therapy, Baldwin et al. (eds.), pp. 303-16 (Academic Press 1985), および Thorpe et al., 1982, Immunol. Rev. 62:119-58 を参照。

【0267】

また、抗体は、イムノアッセイまたは標的抗原の精製に特に有用な固体支持体に結合され得る。上記固体支持体には、限定されるわけではないが、ガラス、セルロース、ポリアクリルアミド、ナイロン、ポリスチレン、ポリビニルクロリドまたはポリプロピレンがある。

【0268】

5. 2. 本発明抗体の製造方法

5. 2. 1. 抗体をコード化する核酸

本発明は、上記C5結合性抗体鎖のセグメントまたはドメインを含むポリペプチドをコード化する実質的に精製された核酸分子を提供する。本発明核酸の中には、配列番号7、23、39、51、67、79、96、108、114、121、137、151、165、179、187、201、210、218、227、241、253、257、27

3、277または281に示された重鎖可変領域をコード化するヌクレオチド配列、および／または配列番号8、24、40、52、68、80、90、102、122、138、152、166、180、188、202、211、219、228、242、261、265、269、285または289に示された軽鎖可変領域をコード化するヌクレオチド配列を含むものがある。一実施態様において、核酸分子は、表1に示されたものである。本発明の他の核酸分子の中には、表1に示されたもののヌクレオチド配列と実質的に同一（例、少なくとも65、80%、95%または99%）であるヌクレオチド配列を含むものもある。適切な発現ベクターから発現されると、これらのポリヌクレオチドによりコード化されたポリペプチドは、C5抗原結合能力を呈することができる。

【0269】

また、本発明は、上記で示したC5結合性抗体の重または軽鎖からの少なくとも1つのCDR領域および通常は3つのCDR領域全部をコード化するポリヌクレオチドを提供する。他のポリヌクレオチドの中には、上記で示したC5結合性抗体の重鎖および／または軽鎖の可変領域配列の全部または実質的に全部をコード化するものもある。コードの縮重故に、様々な核酸配列が、免疫グロブリンアミノ酸配列をそれぞれコード化する。

【0270】

本発明の核酸分子は、抗体の可変領域および定常領域の両方をコード化し得る。本発明の核酸配列の中には、配列番号7、23、39、51、67、79、96、108、114、121、137、151、165、179、187、201、210、218、227、241、253、257、273、277または281に示された成熟重鎖可変領域配列と実質的に同一（例、少なくとも80%、90%または99%）である成熟重鎖可変領域をコード化するヌクレオチド配列を含むものもある。他の核酸配列の中には、配列番号8、24、40、52、68、80、90、102、122、138、152、166、180、188、202、211、219、228、242、261、265、269、285または289に示された成熟軽鎖可変領域配列と実質的に同一（例、少なくとも80%、90%または99%）である成熟軽鎖可変領域配列をコード化するヌクレオチドを含むものもある。

【0271】

ポリヌクレオチド配列は、新規固相DNA合成またはC5結合性抗体またはその結合性フラグメントをコード化する既存配列（例、下記実施例記載の配列）のPCR突然変異導入により製造され得る。核酸の直接的化学合成は、当業界で公知の方法、例えば Narang et al., 1979, Meth. Enzymol. 68:90 のホスホトリエステル方法、Brown et al., Meth. Enzymol. 68:109, 1979 のホスホジエステル方法、Beaucage et al., Tetra. Lett., 22:1859, 1981 のジエチルホスホルアミダイト方法および米国特許第4458066号の固体支持体方法により達成され得る。PCRによるポリヌクレオチド配列への突然変異導入は、例えば、PCR Technology: Principles and Applications for DNA Amplification, H. A. Erlich (編), Freeman Press, ニューヨーク、ニューヨーク、1992; PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications, Innis et al. (編), Academic Press, サンディエゴ、カリフォルニア、1990; Mattila et al., Nucleic Acids Res. 19:967, 1991; および Eckert et al., PCR Methods and Applications 1:17, 1991 に記載の要領で実施され得る。

【0272】

また本発明は、上記C5結合性抗体を製造するための発現ベクターおよび宿主細胞を提供する。C5結合性抗体鎖または結合性フラグメントをコード化するポリヌクレオチドを発現させるのに、様々な発現ベクターが使用され得る。ウイルス性および非ウイルス性発現ベクターは両方とも、哺乳類宿主細胞における抗体の製造に使用され得る。非ウイルス性ベクターおよび系には、プラスミド、エピソードベクター、典型的にはタンパク質またはRNA発現用の発現カセットを伴うもの、およびヒト人工染色体がある（例、Harrington et al., Nat Genet 15:345, 1997 参照）。例えば、哺乳類（例、ヒト）細胞におけるC5結合性ポリヌクレオチドおよびポリペプチドの発現に有用な非ウイルス性ベクタ

ーには、pThioHis A、BおよびC、pCDNA3.1/His、pEBVHis A、BおよびC、(Invitrogen, サンディエゴ、カリフォルニア)、MPSVベクター、および他のタンパク質発現用の当業界で公知の多数の他のベクターがある。有用なウイルス性ベクターには、レトロウイルス、アデノウイルス、アデノ関連ウイルス、ヘルペスウイルスに基づくベクター、SV40、乳頭腫ウイルス、HBPEプスタインバールウイルスに基づくベクター、ワクシニアウイルスベクターおよびセムリキ森林熱ウイルス(SFV)ベクターがある。Brent et al., 前出; Smith, Annu. Rev. Microbiol. 49:807, 1995; および Rosenfeld et al., Cell 68:143, 1992 参照。

【0273】

発現ベクターの選択は、ベクターを発現させる予定の宿主細胞に左右される。典型的には、発現ベクターは、C5結合性抗体鎖またはフラグメントをコード化するポリヌクレオチドに機能し得るように結合されたプロモーターおよび他の調節配列(例、エンハンサー)を含む。一部の実施態様では、誘導性プロモーターを用いることにより、誘導条件下以外での挿入配列の発現を阻止する。誘導性プロモーターには、例えばアラビノース、lacZ、メタロチオネインプロモーターまたは熱ショックプロモーターがある。形質転換された生物体の培養物は、発現産物が宿主細胞による耐容性の高いものであるコーディング配列について集団を偏向させることなく非誘導的条件下で拡大され得る。プロモーターに加えて、他の調節エレメントも、C5結合性抗体鎖またはフラグメントの有効な発現に要求または所望され得る。これらのエレメントには、典型的にはATG開始コドンおよび隣接リボソーム結合部位または他の配列がある。さらに、使用する細胞系に適切なエンハンサーを含ませることにより、発現効率を高めることができる(例、Scharf et al., Results Probl. Cell Differ. 20:125, 1994; および Bittner et al., Meth. Enzymol., 153:516, 1987 参照)。例えば、SV40エンハンサーまたはCMVエンハンサーを用いることにより、哺乳類宿主細胞での発現を増加させることができる。

【0274】

発現ベクターはまた、分泌シグナル配列位置を提供することにより、挿入されたC5結合性抗体配列によりコード化されるポリペプチドとの融合タンパク質を形成させ得る。さらに多くの場合、ベクターに封入する前に、挿入されたC5結合性抗体配列をシグナル配列に結合する。また、C5結合性抗体軽および重鎖可変ドメインをコード化する配列を收容するのに使用されるベクターが、定常領域またはその一部をコード化することもある。上記ベクターにより、定常領域との融合タンパク質として可変領域が発現され得るため、無傷の抗体またはそのフラグメントの産生が誘導される。典型的には、上記定常領域はヒトである。

【0275】

C5結合性抗体鎖を内部に含み、発現させる宿主細胞は、原核生物性または真核生物性であり得る。エシェリキア・コリ(E.coli)は、本発明のポリヌクレオチドのクローニングおよび発現に有用な一原核生物宿主である。使用に適した他の微生物宿主には、バシラス(桿菌)、例えばバシラス・サチラス(Bacillus subtilis)、および他の腸内細菌科、例えばサルモネラ(Salmonella)、セラチア(Serratia)および様々なシュードモナス(Pseudomonas)種がある。これらの原核生物宿主では、典型的には宿主細胞と適合し得る発現制御配列(例、複製起点)を含む発現ベクターを作製することができる。さらに、かなり多数の様々な公知プロモーター、例えばラクトースプロモーター系、トリプトファン(trp)プロモーター系、ベクターラクタマーゼプロモーター系、またはファージラムダからのプロモーター系が存在する。典型的には、プロモーターは、所望によりオペレーター配列と共に発現を制御し、転写および翻訳を開始および完了させるため、リボソーム結合部位配列などを有する。また、酵母などの他の微生物も、本発明のC5結合性ポリペプチドの発現に使用され得る。バキュロウイルスベクターと組み合わせた昆虫細胞もまた使用され得る。

【0276】

若干の好ましい実施態様では、哺乳類宿主細胞を用いて本発明のC5結合性ポリペプチ

10

20

30

40

50

ドを発現および生産させる。例えば、それらは、内因性免疫グロブリン遺伝子を発現するハイブリドーマセルライン（例、実施例に記載された1D6.C9骨髄腫ハイブリドーマクローン）または外因性発現ベクターを内部に含む哺乳類セルライン（例、下記で例示したSP2/O骨髄腫細胞）であり得る。これらは、正常な致死または正常または異常な不死動物またはヒト細胞を含む。例えば、無傷の免疫グロブリンを分泌し得る若干の適切な宿主細胞系が、CHOセルライン、様々なCosセルライン、HeLa細胞、骨髄腫セルライン、形質転換B細胞およびハイブリドーマを含め、開発されている。哺乳類組織細胞培養物の使用によるポリペプチドの発現は、例えば Winnacker, FROM GENES TO CLONES, VCH Publishers, ニューヨーク、ニューヨーク、1987 で全般的に検討されている。哺乳類宿主細胞用の発現ベクターは、発現制御配列、例えば複製起点、プロモーターおよびエンハンサー（Queen, et al., Immunol. Rev. 89:49-68, 1986）、および必要なプロセッシング情報部位、例えばリボソーム結合部位、RNAスプライス部位、ポリアデニル化部位および転写ターミネーター配列を含み得る。これらの発現ベクターは、通常哺乳類遺伝子または哺乳類ウイルス由来のプロモーターを含む。適切なプロモーターは、構成的、細胞型特異的、段階特異的および／またはモジュレーション可能または調節可能なものであり得る。有用なプロモーターには、限定されるわけではないが、メタロチオネインプロモーター、構成的アデノウイルス主要後期プロモーター、デキサメタゾン誘導性MMTVプロモーター、SV40プロモーター、MRPp oIIIプロモーター、構成的MPSPVプロモーター、テトラサイクリン誘導性CMVプロモーター（例えばヒト極初期CMVプロモーター）、構成的CMVプロモーター、および当業界で公知のプロモーター・エンハンサーの組み合わせがある。

10

20

【0277】

興味の対象であるポリヌクレオチド配列を含む発現ベクターの導入方法は、細胞性宿主のタイプにより異なる。例えば、塩化カルシウムトランスフェクションは、原核生物細胞に通常使用され、リン酸カルシウム処理または電気穿孔は、他の細胞性宿主に使用され得る。（全般的には、Sambrook, et al., 前出参照）。他の方法には、例えば電気穿孔、リン酸カルシウム処理、リポソーム介在形質転換、注射および顕微注入、弾丸導入法、ウィロソーム、イムノリポソーム、ポリカチオン：核酸コンジュゲート、ネイキッドDNA、人工ビリオン、ヘルペスウイルス構造タンパク質VP22との融合（Elliot および O'Hare, Cell 88:223, 1997）、DNAの薬剤促進による取込み、およびエクスピボ形質導入がある。長期間高収率で組換えタンパク質を製造するためには、多くの場合安定した発現が所望される。例えば、C5結合性抗体鎖または結合フラグメントを安定して発現するセルラインは、ウイルス性複製起点または内因性発現エレメントおよび選択可能なマーカー遺伝子を含む本発明の発現ベクターを用いて製造され得る。ベクター導入後、細胞を1～2日間強化培地で成長させ得、その後それらを選択培地に切り替える。選択可能マーカーの目的は、選択に対する抵抗性の付与であり、その存在により、選択培地で導入された配列を有効に発現する細胞を成長させ得る。抵抗性のある安定したトランスフェクション細胞は、細胞型に適切な組織培養技術を用いて増殖され得る。

30

【0278】

5. 2. 2. 本発明のモノクローナル抗体の生成

40

モノクローナル抗体（mAb）は、慣用的モノクローナル抗体方法、例えば Kohler および Milstein, 1975 Nature 256: 495 の標準体細胞ハイブリダイゼーション技術を含む様々な技術により製造され得る。モノクローナル抗体の多くの生産技術、例えばBリンパ球のウイルスまたは発癌遺伝子による形質転換が使用され得る。

【0279】

ハイブリドーマを調製するための動物系はネズミ系である。マウスにおけるハイブリドーマ生産は、十分に確立された手順である。融合用免疫化脾臓細胞の単離に関する免疫化プロトコルおよび技術は、当業界では公知である。融合パートナー（例、ネズミ骨髄腫細胞）および融合手順も公知である。

【0280】

50

本発明のキメラまたはヒト化抗体は、上記要領で調製されたネズミモノクローナル抗体の配列に基づいて調製され得る。重および軽鎖免疫グロブリンをコード化するDNAは、興味の対象であるネズミハイブリドーマから入手され、標準分子生物学技術を用いて非ネズミ（例、ヒト）免疫グロブリン配列を含むように遺伝子操作にかけられ得る。例えば、キメラ抗体を作製するため、ネズミ可変領域は、当業界で公知の方法を用いてヒト定常領域に結合され得る（例、Cabilly et al.による、米国特許第4816567号参照）。ヒト化抗体を作製するため、ネズミCDR領域は、当業界で公知の方法を用いてヒトフレームワークへ挿入され得る。例えば、Winter、米国特許第5225539号、および Queen et al.、米国特許第5530101；5585089；5693762および6180370号参照。

10

【0281】

ある種の実施態様において、本発明抗体は、ヒトモノクローナル抗体である。C5に指向した上記ヒトモノクローナル抗体は、マウス免疫系ではなくヒト免疫系の部分を担持する遺伝子または染色体導入による形質転換マウスを用いて作製され得る。これらの遺伝子または染色体導入による形質転換マウスは、本明細書においてそれぞれHuMAbマウスおよびKMマウスと称するマウスを含み、本明細書ではひとまとめにして「ヒトIgマウス」と称する。

【0282】

HuMAbマウス（登録商標）（Medarex, Inc.）は、内因性μおよびκ鎖遺伝子座を不活化する標的化突然変異と一緒に、非転位ヒト重（μおよびγ）およびκ軽鎖免疫グロブリン配列をコード化するヒト免疫グロブリン遺伝子小遺伝子座を含む（例、Lonberg, et al., 1994 Nature 368(6474): 856-859 参照）。したがって、マウスは、マウスIgMまたはκの発現低下を呈し、免疫化に応答して、導入されたヒト重および軽鎖導入遺伝子に対し、クラス転換および体細胞突然変異が誘発され、高親和性ヒトIgGκモノクローナルが生成され得る（Lonberg, N. et al., 1994 前出；Lonberg, N., 1994 Handbook of Experimental Pharmacology 113:49-101 で検討；Lonberg, N. および Huszar, D., 1995 Intern. Rev. Immunol. 13: 65-93, および Harding, F. および Lonberg, N., 1995 Ann. N. Y. Acad. Sci. 764:536-546）。HuMAbマウスの製造および使用、および上記マウスがもつゲノム修飾については、さらに Taylor, L. et al., 1992 Nucleic Acids Research 20:6287-6295; Chen, J. et al., 1993 International Immunology 5: 647-656; Tuailon et al., 1993 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:3720-3724; Choi et al., 1993 Nature Genetics 4:117-123; Chen, J. et al., 1993 EMBO J. 12: 821-830; Tuailon et al., 1994 J. Immunol. 152:2912-2920; Taylor, L. et al., 1994 International Immunology 579-591; および Fishwild, D. et al., 1996 Nature Biotechnology 14: 845-851 に記載されており、これら全ての内容については出典明示で援用する。さらに、全て Lonberg および Kay による、米国特許第5,545,806; 5,569,825; 5,625,126; 5,633,425; 5,789,650; 5,877,397; 5,661,016; 5,814,318; 5,874,299; および 5,770,429号、Surani et al.による、米国特許第5,545,807号、全て Lonberg および Kay による、PCT公開第WO 92103918, WO 93/12227, WO 94/25585, WO 97113852, WO 98/24884 および WO 99/45962号、および Korman et al.による、PCT公開第WO 01/14424号参照。

20

30

40

【0283】

別の実施態様において、導入遺伝子および導入染色体上にヒト免疫グロブリン配列をもつマウス、例えばヒト重鎖導入遺伝子およびヒト軽鎖導入染色体をもつマウスを用いることにより、本発明のヒト抗体を産生させることができる。本明細書において「KMマウス」と称する上記マウスは、Ishida et al.による、PCT公開第WO 02/43478号に詳述されている。

【0284】

さらにまた、ヒト免疫グロブリン遺伝子を発現する代替的トランスジェニック動物系が当業界では利用可能であり、本発明C5結合性抗体の産生に使用され得る。例えば、Xenomouse（Abgenix, Inc.）と称される代替的トランスジェニック系が使用され得る。上記マ

50

ウスは、例えば Kucherlapati et al.による、米国特許第5,939,598; 6,075,181; 6,114,598; 6,150,584 および 6,162,963号に記載されている。

【0285】

さらに、ヒト免疫グロブリン遺伝子を発現する代替的導入染色体形質転換動物系が当業界では利用可能であり、本発明C5結合性抗体の産生に使用され得る。例えば、「TCマウス」と称される、ヒト重鎖導入染色体およびヒト軽鎖導入染色体の両方をもつマウスが使用され得る。上記マウスは、Tomizuka et al., 2000 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97: 722-727 に記載されている。さらに、ヒト重および軽鎖導入染色体をもつウシが当業界では報告されており (Kuroiwa et al., 2002 Nature Biotechnology 20:889-894)、本発明C5結合性抗体の産生に使用され得る。

10

【0286】

本発明のヒトモノクローナル抗体はまた、ヒト免疫グロブリン遺伝子ライブラリーをスクリーニングするためのファージディスプレイ方法を用いて製造され得る。ヒト抗体を単離するための上記ファージディスプレイ方法は、当業界では確立されているか、または下記実施例に記載されている。例えば、Ladner et al.による、米国特許第5,223,409; 5,403,484; および 5,571,698号、Dower et al.による、米国特許第5,427,908 および 5,580,717号、McCafferty et al.による、米国特許第5,969,108 および 6,172,197号、および Grifffiths et al.による、米国特許第5,885,793; 6,521,404; 6,544,731; 6,555,313; 6,582,915 および 6,593,081号参照。

【0287】

20

本発明のヒトモノクローナル抗体はまた、ヒト抗体応答が免疫化時に誘発され得るようにヒト免疫細胞が再構成されたSCIDマウスを用いて製造され得る。上記マウスは、例えば、Wilson et al.による、米国特許第5,476,996 および 5,698,767号に記載されている。

【0288】

5. 2. 3. フレームワークまたはFc遺伝子操作

遺伝子工学による本発明抗体には、例えば抗体の特性を改善するためにVHおよび／またはVL内のフレームワーク残基に修飾が加えられたものが含まれる。典型的には、上記フレームワーク修飾は、抗体の免疫原性を減らすために加えられる。例えば、一つの方法は、1個以上のフレームワーク残基を対応する生殖系細胞配列へ「復帰突然変異させる」ことである。さらに具体的には、体細胞突然変異が導入された抗体は、抗体が由来する生殖系細胞配列とは異なるフレームワーク残基を含み得る。上記残基は、抗体フレームワーク配列を、抗体が由来する生殖系細胞配列と比較することにより同定され得る。フレームワーク領域配列をそれらの生殖系細胞立体配置に戻すため、例えば位置指定突然変異導入により、体細胞突然変異を生殖系細胞配列に「復帰突然変異導入」させ得る。上記「復帰突然変異」抗体もまた本発明に包含される。

30

【0289】

別のタイプのフレームワーク修飾では、フレームワーク領域内または1つ以上のCDR領域内における1個以上の残基に突然変異を誘発してT細胞エピトープを除去することにより、抗体の潜在的免疫原性を低下させる。この方法は、「脱免疫化」とも称され、Carr et al.による米国特許公開第20030153043号でさらに詳述されている。

40

【0290】

フレームワークまたはCDR領域内で行われる修飾に加えて、またはそれらに代わるものとして、本発明抗体には、Fc領域内に修飾を含むように、典型的には抗体の1つ以上の機能的特性、例えば血清半減期、補体固定、Fc受容体結合性、および／または抗原依存的（細胞性）細胞傷害性を改変するように遺伝子操作が加えられ得る。さらに、本発明抗体は、化学的に修飾されるか（例、1個以上の化学的部分が抗体に結合され得る）、またはそのグリコシル化を改変するように、同じく抗体の1つ以上の機能的特性を改変するように修飾され得る。これらの実施態様についてはそれぞれ下記で詳述している。Fc領域における残基の番号付は、KabatのEUインデックスの番号付である。

50

【0291】

一実施態様において、CH1のヒンジ領域には、ヒンジ領域におけるシステイン残基の数が改変されるように、例えば増加または減少するように修飾が加えられる。この方法は、さらに Bodmer et al.による、米国特許第5,677,425号に記載されている。CH1のヒンジ領域におけるシステイン残基の数は、例えば軽および重鎖が会合し易くなるように、または抗体の安定性を増加または減少させるように改変される。

【0292】

別の実施態様では、抗体のFcヒンジ領域に突然変異を導入することにより、抗体の生物学的半減期を減少させる。さらに具体的には、抗体の有するスタフィロコッカス (*Staphylococcus*) プロテインA (SpA) 結合性が天然FcヒンジドメインSpA結合性よりも低くなるように、1個以上のアミノ酸突然変異をFcヒンジフラグメントのCH2-CH3ドメイン中間領域に導入する。この方法は、さらにWard et al.による、米国特許第6,165,745号に詳述されている。

10

【0293】

別の実施態様では、抗体に対し、その生物学的半減期を増加させるように修飾を加える。様々な方法が可能である。Ward による米国特許第6,277,375号に記載されているように、例えば、以下の突然変異の1つ以上が導入され得る：T252L、T254S、T256F。別法として、生物学的半減期を増加させるため、Presta et al.による米国特許第5,869,046 および 6,121,022号に記載されているように、抗体は、IgGのFc領域のCH2ドメインの2個のループから取られたサルベージ受容体結合エピートープを含むようにCH1またはCL領域内で改変され得る。

20

【0294】

さらに他の実施態様では、抗体のエフェクター機能を改変するため、少なくとも1個のアミノ酸残基を異なるアミノ酸残基で置換することにより、Fc領域を改変する。例えば、抗体がエフェクターリガンドについて改変された親和性を有するが、親抗体の抗原結合能については保持しているように、1個以上のアミノ酸が異なるアミノ酸残基により置換され得る。親和性が改変されるエフェクターリガンドは、例えばFc受容体または補体のC1成分であり得る。この方法は、Winter et al.による、両米国特許第5,624,821 および 5,648,260号でさらに詳述されている。

【0295】

30

別の実施態様では、抗体の呈するC1q結合性が改変され、および／または補体依存性細胞傷害性(CDC)が縮小または破壊されるように、アミノ酸残基から選択された1個以上のアミノ酸が異なるアミノ酸残基により置換され得る。この方法は、Idusogie et al.による、米国特許第6,194,551号でさらに詳述されている。

【0296】

別の実施態様では、1個以上のアミノ酸残基を改変することにより、抗体の補体固定能力を改変する。この方法は、さらに Bodmer et al.によるPCT公開第WO94/29351号で報告されている。

【0297】

さらに別の実施態様では、Fc領域を修飾することにより、抗体依存性細胞傷害活性(ADCC)についての抗体の伝達能を高め、および／または1個以上のアミノ酸を修飾することによりFcγ受容体に対する抗体の親和性を増加させる。この方法は、さらに Presta によるPCT公開第WO00/42072号に記載されている。さらに、FcγRI、FcγRII、FcγRIIIおよびFcRnに関するヒトIgG1での結合部位がマッピングされ、結合性が改善された変異型が報告されている(Shields, R.L. et al., 2001 J. Biol. Chem. 276:6591-6604参照)。

40

【0298】

さらに別の実施態様では、抗体のグリコシル化に修飾を加える。例えば、アグリコシル化抗体が作製され得る(すなわち、抗体はグリコシル化を欠く)。グリコシル化を改変することにより、例えば「抗原」に対する抗体の親和性を高めることができる。上記炭水化

50

物修飾は、例えば、抗体配列内における1個以上のグリコシル化部位を改変することにより達成され得る。例えば、1個以上のアミノ酸が置換され得、その結果、1個以上の可変領域フレームワークグリコシル化部位が排除されることにより、その部位でのグリコシル化が排除される。上記アグリコシル化は、抗原に対する抗体の親和性を高め得る。上記方法は、Co et al.による、米国特許第5,714,350 および 6,350,861号に詳述されている。

【0299】

さらに、または別法として、改変されたタイプのグリコシル化を有する抗体、例えばフコシル残基の量が減少した低フコシル化抗体またはバイセクティングGlcNac構造を増加させた抗体が作製され得る。上記の改変されたグリコシル化パターンは、抗体のADCC能力を高めることが立証されている。上記炭水化物修飾は、例えば、グリコシル化機構が改変された宿主細胞で抗体を発現させることにより達成され得る。グリコシル化機構が改変された細胞について、当業界では既に報告されており、本発明の組換え抗体を発現させることにより、グリコシル化が改変された抗体を産生させる宿主細胞として使用され得る。例えば、Hang et al.による欧州特許第EP 1,176,195号は、フコシルトランスフェラーゼをコード化する、機能的に破壊されたFUT8遺伝子をもつセルラインについて記載しており、かかるセルラインで発現された抗体は、低フコシル化を呈する。Presta によるPCT公開第WO 03/035835号は、宿主細胞で発現される抗体の低フコシル化をもたらす、Asn(297)結合炭水化物にフコースを結合させる能力が低下した変異型CHOセルライン、Lec13細胞について記載している（また、Shields, R.L. et al., 2002 J. Biol. Chem. 277:26733-26740 も参照）。Umana et al.によるPCT公開第WO 99/54342号は、糖タンパク質修飾性グリコシルトランスフェラーゼ（例、ベータ(1,4)-NアセチルグルコサミニルトランスフェラーゼIII(GnTIII))を発現するように遺伝子操作が加えられたセルラインについて報告しており、かかる遺伝子操作が加えられたセルラインで発現される抗体は、抗体のADCC活性の増加をもたらすバイセクティングGlcNac構造の増加を呈する（また、Umana et al., 1999 Nat. Biotech. 17:176-180 参照）。

【0300】

5. 2. 4. 遺伝子工学により改変された抗体の作製方法

上記で検討したところによると、本明細書で示したVHおよびVL配列または完全長重および軽鎖配列を有するC5結合性抗体を用いて、完全長重鎖および／または軽鎖配列、VHおよび／またはVL配列またはそこに結合した定常領域（複数も可）を修飾することにより新たなC5結合性抗体を作製することができる。すなわち、本発明の別の態様では、本発明C5結合性抗体の構造的特徴を利用することにより、本発明抗体の少なくとも1つの機能的特性、例えばヒトC5への結合性およびC5の1つ以上の機能的特性の阻害性（例、溶血検定法で赤血球溶解を抑制する）を保持する構造的に関連したC5結合性抗体を作製する。

【0301】

例えば、上記で検討しているように、本発明抗体の1個以上のCDR領域またはその突然変異体を、既知フレームワーク領域および／または他のCDRと遺伝子組換え的に組み合わせることにより、本発明のさらなる遺伝子組換えC5結合性抗体を作製することが可能である。他のタイプの修飾には、前項に記載したものが含まれる。遺伝子操作方法の出発材料は、本明細書で提供したVHおよび／またはVL配列の1個以上、またはその1個以上のCDR領域である。遺伝子組換え抗体を作製するために、本明細書で提供したVHおよび／またはVL配列の1個以上、またはその1個以上のCDR領域を有する抗体を実際に調製する（すなわち、タンパク質として発現させる）必要は無い。むしろ、配列（複数も可）に含まれる情報を出発材料として使用することにより、元の配列（複数も可）から誘導された「第2世代」配列（複数も可）を作製し、次いで「第2世代」配列（複数も可）を調製し、タンパク質として発現させる。

【0302】

したがって、別の実施態様において、本発明は、配列番号1、17、33、61、13

10

20

30

40

50

1、145、159、173、195および235から成る群から選択されるCDR1配列、配列番号2、18、34、49、62、77、95、107、113、119、132、146、160、174、196、226および236から成る群から選択されるCDR2配列、および／または配列番号3、19、35、63、133、147、161、175、197および237から成る群から選択されるCDR3配列を有する重鎖可変領域抗体配列、および配列番号4、20、36、64、134、148、162、176、198および238から成る群から選択されるCDR1配列、配列番号5、21、37、65、135、149、163、177、199および239から成る群から選択されるCDR2配列、および／または配列番号6、22、38、50、66、78、89、101、120、136、150、164、178、200、209および240から成る群から選択されるCDR3配列を有する軽鎖可変領域抗体配列から成るC5結合性抗体を調製し、重鎖可変領域抗体配列および／または軽鎖可変領域抗体配列内における少なくとも1個のアミノ酸残基を改変することにより少なくとも1つの改変された抗体配列を作製し、改変された抗体配列をタンパク質として発現させる方法を提供する。

10

【0303】

したがって、別の実施態様において、本発明は、配列番号9、25、41、53、69、81、97、109、115、123、139、153、167、181、189、203、212、220、229、243、249、254、258、274、278および282から成る群から選択される配列を有する完全長重鎖抗体配列、および配列番号10、26、42、54、70、82、91、103、124、140、154、168、182、190、204、213、221、230、244、251、262、266、270、286および290から成る群から選択される配列を含む完全長軽鎖抗体配列により構成される、哺乳類細胞での発現用に最適化されたC5結合性抗体を調製し、完全長重鎖抗体配列および／または完全長軽鎖抗体配列内における少なくとも1個のアミノ酸残基を改変することにより少なくとも1つの改変された抗体配列を作製し、改変された抗体配列をタンパク質として発現させる方法を提供する。

20

【0304】

改変された抗体配列はまた、固定したCDR3配列またはUS2005025552号記載の最小必須結合決定基およびCDR1およびCDR2での多様性を有する抗体ライブラリーをスクリーニングすることにより調製され得る。スクリーニングは、抗体ライブラリーから抗体をスクリーニングするのに適切なスクリーニング技術、例えばファージディスプレイ技術にしたがって実施され得る。

30

【0305】

標準分子生物学的技術を用いることにより、改変された抗体分子を調製および発現させることができる。改変された抗体配列（複数も可）によりコード化された抗体は、本明細書記載のC5結合性抗体の機能的特性の1つ、一部または全部を保持しているものであり、その機能的特性としては、限定されるわけではないが、ヒトおよび／またはカンクイザルC5への特異的結合性が挙げられ、抗体は溶血検定法において赤血球溶解を抑制する。

【0306】

改変された抗体の機能的特性は、当業界で利用可能および／または本明細書記載の標準検定法、例えば実施例で示した方法（例、ELISA）を用いて評価され得る。

40

【0307】

本発明抗体の遺伝子操作方法のある種の実施態様では、C5結合性抗体コーディング配列の全部または一部に沿って突然変異を無作為的または選択的に導入し得、生成した修飾C5結合性抗体を、結合活性および／または本明細書記載の他の機能的特性についてスクリーニングにかけ得る。突然変異誘発方法は、当業界では既に報告されている。例えば、ShortによるPCT公開第WO02/092780号は、飽和突然変異導入、合成ライゲーションによる組立またはその組み合わせを用いる抗体突然変異の作製およびスクリーニング方法について記載している。別法として、Lazar et al. によるPCT公開第WO03/074679号は、抗体の物理化学特性を最適化するためのコンピュータースクリー

50

ニング方法の使用方法について記載している。

【0308】

5. 3. 本発明抗体の特性確認

本発明抗体は、様々な機能性検定法により特性確認され得る。例えば、それらは、溶血検定法における赤血球溶解の抑制能力、C5タンパク質（例、ヒトおよび／またはカンキイザルC5）への親和性、エピトープ結合性（binning）、タンパク質加水分解に対する抵抗性および補体カスケードを遮断する能力、例えばMAC形成を阻害する能力により特性確認され得る。

【0309】

様々な方法を用いることにより、補体経路分子の存在および補体系の活性化を測定することができる（例、米国特許第6,087,120号；および Newell et al., J Lab Clin Med, 100:437-44, 1982 参照）。例えば、補体活性は、(i) 赤血球の補体介在溶解現象（溶血）の抑制の測定、(ii) C3またはC5の開裂を阻害する能力の測定、および (iii) 副経路介在溶血現象の阻害によりモニターされ得る。

10

【0310】

2つの最も常用的な技術は、溶血検定法（例、Baatrup et al., Ann Rheum Dis, 51:892-7, 1992 参照）および免疫学的検定法（例、Auda et al., Rheumatol Int, 10:185-9, 1990 参照）である。溶血技術では、古典的経路にせよ、副経路にせよ、配列全体の機能的受容力を測定する。免疫学的技術では、特異的補体成分またはスプリット生成物のタンパク質濃度を測定する。本発明方法における補体活性化の検出および補体成分の活性の測定に使用され得る他の検定法には、例えばT細胞増殖検定法（Chain et al., J Immunol Methods, 99:221-8, 1987）および遅延型高感受性（DTH）検定法（Forstrom et al., 1983, Nature 303:627-629; Halliday et al., 1982, in Assessment of Immune Status by the Leukocyte Adherence Inhibition Test, Academic, ニューヨーク, pp. 1-26; Koppi et al., 1982, Cell. Immunol. 66:394-406、および米国特許第5,843,449号）がある。

20

【0311】

溶血技術では、補体成分の全てが存在し、かつ機能性でなくてはならない。従って、溶血技術では、補体系の機能的完全性および欠損の両方がスクリーニングされ得る（例、Dijk et al., J Immunol Methods 36: 29-39, 1980; Minh et al., Clin Lab Haematol. 5: 23-34 1983; および Tanaka et al., J Immunol 86: 161-170, 1986 参照）。古典的経路の機能的受容力を測定するため、溶血素（ヒツジ赤血球に対するウサギIgG）でコートしたヒツジ赤血球またはウサギ抗ニワトリ抗体によるニワトリ感作赤血球を、標的細胞（感作細胞）として使用する。これらのAg-Ab複合体は、古典的経路を活性化することにより、構成要素が機能的であり、適切な濃度で存在するときに標的細胞の溶解をもたらす。副経路の機能的受容力を測定するため、ウサギ赤血球を標的細胞として使用する（例、米国特許第6,087,120号参照）。

30

【0312】

抗体のMAC（膜侵襲複合体）形成阻害能力を試験するため、MAC沈着検定法が実施され得る。簡単に述べると、ザイモサンが副経路の活性化に使用され得、IgMは古典的経路を活性化するのに使用され得る。Fabをヒト血清とプレインキュベーションし、ザイモサンまたはIgMでコートしたプレートに添加する。MAC沈着の阻害パーセンテージが、ベースライン（EDTA処理ヒト血清）および陽性対照（ヒト血清）に対して各試料について計算され得る。

40

【0313】

抗体のC5への結合能は、直接興味の対象である抗体を標識することにより検出され得るか、または抗体は非標識であり、結合は当業界で公知の様々なサンドイッチ検定方式を用いて間接的に検出される。

【0314】

一部の実施態様において、本発明のC5結合性抗体は、C5ポリペプチドへのリファレ

50

ンスC 5 結合性抗体の結合を遮断するかまたはそれと競合する。これらは、上記の完全ヒトC 5 結合性抗体であり得る。それらはまた、リファレンス抗体と同じエピトープに結合する他のマウス、キメラまたはヒト化C 5 結合性抗体であり得る。リファレンス抗体結合を遮断またはそれと競合する能力は、試験下のC 5 結合性抗体が、リファレンス抗体により特定されるエピトープと同じかまたは類似したエピトープ、またはリファレンスC 5 結合性抗体が結合するエピトープと十分に近位にあるエピトープに結合することを示す。上記抗体は、特にリファレンス抗体について確認された有利な特性を共有していると思われる。リファレンス抗体を遮断またはそれと競合する能力は、例えば競合結合検定法により測定され得る。競合結合検定法では、共通抗原、例えばC 5 ポリペプチドへのリファレンス抗体の特異的結合を阻害する能力について試験下の抗体を検査する。過剰の試験抗体が実質的にリファレンス抗体の結合を阻害する場合、試験抗体は、抗原への特異的結合をめぐってリファレンス抗体と競合している。実質的阻害とは、試験抗体がリファレンス抗体の特異的結合を通常少なくとも10%、25%、50%、75%または90%低下させることを意味する。

【0315】

C 5 タンパク質への結合をめぐるC 5 結合性抗体とリファレンスC 5 結合性抗体の競合を評価するのに使用され得る若干の公知競合結合検定法がある。これらの例としては、固相直接または間接放射線免疫検定法(RIA)、固相直接または間接酵素免疫検定法(EIA)、サンドイッチ競合検定法(Stahli et al., Methods in Enzymology 9:242-253, 1983 参照)、固相直接ビオチン-アビジンEIA(Kirkland et al., J. Immunol. 137: 3614-3619, 1986 参照)、固相直接標識検定法、固相直接標識サンドイッチ検定法(Harlow および Lane、前出参照)、I-125 標識を用いる固相直接標識RIA(Morel et al., Molec. Immunol. 25:7-15, 1988 参照)、固相直接ビオチン-アビジンEIA(Cheng et al., Virology 176:546-552, 1990 参照)、および直接標識RIA(Moldenhauer et al., Scand. J. Immunol. 32:77-82, 1990)がある。典型的には、かかる検定法では、これら非標識試験C 5 結合性抗体および標識リファレンス抗体のいずれかをもつ固体表面または細胞に結合した精製抗原を使用する。競合的阻害は、試験抗体の存在下で固体表面または細胞に結合した標識の量を測定することにより測定される。通常、試験抗体は過剰に存在する。競合検定法により同定される抗体(競合抗体)には、リファレンス抗体と同じエピトープに結合する抗体および立体障害が生じるほどリファレンス抗体が結合するエピトープと十分近位にある隣接エピトープに結合する抗体が含まれる。

【0316】

選択されたC 5 結合性モノクローナル抗体が特有のエピトープに結合するか否かを測定するため、各抗体は、市販の試薬(例、Pierce による試薬、ロックフォード、イリノイ)を用いてビオチニル化され得る。非標識モノクローナル抗体およびビオチニル化モノクローナル抗体を用いる競合試験は、C 5 ポリペプチドコートELISAプレートをを用いて実施され得る。ビオチニル化MAb結合は、ストレプトアビジン(strep-avidin)-アルカリ性ホスファターゼプローブで検出され得る。精製C 5 結合性抗体のアイソタイプを決定するため、アイソタイプELISAが実施され得る。例えば、マイクロタイタープレートのウェルを、4℃で一晩1μg/mlの抗ヒトIgGでコートし得る。1%BSAで遮断後、プレートを、周囲温度で1~2時間、1μg/mlまたはそれ未満のモノクローナルC 5 結合性抗体または精製アイソタイプ対照と反応させる。次いで、ウェルをヒトIgG1またはヒトIgM-特異的アルカリ性ホスファターゼ-コンジュゲートプローブと反応させ得る。次いで、プレートを展開し、精製抗体のアイソタイプが決定され得るように分析する。

【0317】

C 5 ポリペプチドを発現する生細胞へのモノクローナルC 5 結合性抗体の結合を立証するために、フローサイトメトリーが使用され得る。簡単に述べると、C 5 を発現するセルライン(標準成長条件下で成長)を、0.1%BSAおよび10%ウシ胎児血清を含むPBS中の様々な濃度のC 5 結合性抗体と混合し、37℃で1時間インキュベーションし得

10

20

30

40

50

る。洗浄後、1次抗体染色と同じ条件下で、細胞をフルオレセイン標識抗ヒトIgG抗体と反応させる。光および側方散乱特性を用いて単細胞でゲートを設けるFACSscan装置により試料を分析し得る。蛍光顕微鏡を用いる別の検定法を、フローサイトメトリー検定法に加えて、またはその代わりに使用してもよい。細胞を、上記要領で正確に染色し、蛍光顕微鏡で検査することが可能である。この方法により、個々の細胞の視覚化は可能となるが、抗原の密度によっては感度が低下することもあり得る。

【0318】

さらに本発明のC5結合性抗体は、ウェスタン・ブロッティングによりC5ポリペプチドまたは抗原性フラグメントとの反応性について試験され得る。簡単に述べると、精製C5ポリペプチドまたは融合タンパク質、またはC5を発現する細胞からの細胞抽出物を調製し、ドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミド電気泳動にかけ得る。電気泳動後、分離した抗原をニトロセルロース膜に移し、10%ウシ胎児血清で遮断し、供試モノクローナル抗体で探査する。ヒトIgG結合は、抗ヒトIgGアルカリ性ホスファターゼを用いて検出され、BCIP/NBT基質錠（Sigma Chem. Co.、セントルイス、ミズーリ）で展開され得る。

10

【0319】

また、機能性検定法の例については、下記実施例の項でも記載している。

5. 4. 予防的および治療的使用

本発明は、処置を必要とする対象に本発明抗体の有効量を投与することによる、補体活性の増大に伴伴する疾患または障害の処置方法を提供する。一実施態様において、本発明は、処置を必要とする対象に本発明の有効量を投与することによる、加齢黄斑変性（AMD）の処置方法を提供する。

20

【0320】

本発明抗体は、特に、萎縮型AMDから滲出型AMDへの進行の阻止、地図状萎縮の進行の遅延および／または阻止、および萎縮型AMDの進行による視力低下の改善に使用され得る。また、これは、滲出型AMD患者を処置するための抗VEGF療法と併用され得る。

【0321】

一部の実施態様において、本発明は、処置を必要とする対象に本発明抗体の有効量を投与することによる補体関連疾患または障害の処置方法を提供する。公知補体関連疾患または障害の例としては、神経障害、多発性硬化症、卒中、ギラン・バレー症候群、外傷性脳損傷、パーキンソン病、不適切または望ましくない補体活性化の障害、血液透析合併症、超急性同種移植片拒絶、異種移植片拒絶、インターロイキン-2療法中のIL-2誘発毒性、炎症性障害、自己免疫疾患の炎症、クローン病、成人呼吸窮迫症候群、火傷または凍傷を含む熱損傷、虚血後再灌流状態、心筋梗塞、バルーン血管形成術、心肺バイパスまたは腎臓バイパスにおけるポストポンプ症候群、血液透析、腎虚血、無脈再構築後の腸間膜動脈再灌流、感染性疾患または敗血症、免疫複合体障害および自己免疫疾患、慢性関節リウマチ、全身エリテマトーデス（SLE）、SLE腎炎、増殖性腎炎、溶血性貧血、および重症筋無力症がある。さらに、他の公知補体関連疾患は、肺疾患および障害、例えば呼吸困難、喀血、ARDS、喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、肺浮腫、肺塞栓症および梗塞、肺炎、線維形成性塵肺、不活性粉塵および鉱物（例、珪素、炭粉、ベリリウムおよび石棉）、肺線維症、有機塵肺、化学的損傷（刺激性ガスおよび化学物質、例えば塩素、ホスゲン、二酸化硫黄、硫化水素、二酸化窒素、アンモニアおよび塩酸に起因）、喫煙損傷、熱損傷（例、火傷、凍傷）、喘息、アレルギー、気管支収縮、過敏性肺炎、寄生虫病、グッドパスチャー症候群、肺血管炎および免疫複合体関連炎症である。

30

40

【0322】

一実施態様において、本発明は、処置を必要とする対象に本発明抗体の有効量を投与することによる補体関連疾患または障害の処置方法を提供する。上記疾患または障害は、喘息、関節炎（例、慢性関節リウマチ）、自己免疫心疾患、多発性硬化症、炎症性腸疾患、虚血-再灌流損傷、バラクローサイモン症候群、血液透析、全身性エリテマトーデス、紅

50

斑性狼瘡、乾癬、多発性硬化症、移植、中枢神経系の疾患、例えばアルツハイマー病および他の神経変性状態、aHUS、糸球体腎炎、類天疱瘡またはMPGNIIである。

【0323】

一実施態様において、本発明は、処置を必要とする対象に本発明抗体を含む組成物の有効量を投与することによる糸球体腎炎の処置方法を提供する。糸球体腎炎の症状としては、限定されるわけではないが、タンパク尿、糸球体ろ過率（GFR）の低下、高血圧および浮腫をもたらす水分貯留に至る、高窒素血症（尿毒症、過剰な血液尿素窒素--BUN）および塩類貯留を含む血清電解質変化、血尿および赤血球円柱を含む異常な尿沈渣、低アルブミン血症、高脂血症および脂肪尿がある。一実施態様において、本発明は、処置を必要とする対象に本発明抗体を含む組成物の有効量を投与することによる発作性夜間血色素尿症（PNH）の処置方法を提供する。

10

【0324】

一実施態様において、本発明は、処置を必要とする対象に本発明抗体を含む組成物の有効量を投与することによる、体外循環と関連した免疫および血液凝固系の機能不全を縮小させる方法を提供する。本発明抗体は、患者の血液を、患者の血管から、導管を通して、患者の血管に戻して循環させるあらゆる手順で使用され得、かかる導管は、補体活性化、血小板活性化、白血球活性化または血小板-白血球接着の少なくとも1つを誘発し得る物質を含む管腔表面を有している。上記手順には、限定されるわけではないが、ECCの全形態、および患者の血液回路中への人工または外来臓器、組織または脈管の導入を伴う手順が含まれる。

20

【0325】

本発明の治療剤で処置される対象はまた、黄斑変性に関連した状態の公知処置方法、例えば米国特許第6,218,368号記載の抗生物質処置により他の治療剤も投与され得る。他の処置では、シクロスポリンなどの免疫抑制剤が、免疫応答を抑制し得る薬剤である。これらの薬剤には、細胞傷害剤、コルチコステロイド類、非ステロイド系抗炎症剤（NSAID）、特異的Tリンパ球免疫抑制剤、および抗体またはそのフラグメントがある（Physicians' Desk Reference, 第53版、Medical Economics Company Inc., モントベイル、ニュージャージー(1999) 参照）。免疫抑制処置は、典型的には間隔をおいて1週間、1か月、3か月、6か月または1年の期間続行される。患者によっては、終生処置を続ける場合もある。

30

【0326】

本発明の治療剤を別の薬剤と一緒に投与するとき、2薬剤は、いずれかの順序で逐次的に、または同時に投与され得る。局面によっては、第2の薬剤（例、ベルテポルフィン）での治療も受けている対象に本発明抗体を投与する場合もある。他の局面において、外科的処置と連係して結合性分子を投与する場合もある。

【0327】

C5結合性抗体との組み合わせ処置に適切な作用物質には、補体構成要素の活性をモジュレーションできる当業界で公知の作用物質がある（例、米国特許第5808109号参照）。他の作用物質も、補体介在活性を減少させることが報告されている。上記作用物質には、アミノ酸（Takada, Y. et al. Immunology 1978, 34, 509）、ホスホン酸エステル類（Becker, L. Biochem. Biophys. Acta 1967, 147, 289）、ポリアニオン性物質（Conrow, R. B. et al. J. Med. Chem. 1980, 23, 242）、スルホニルフルオリド類（Hansch, C.; Yoshimoto, M. J. Med. Chem. 1974, 17, 1160、およびそこに引用されている参考文献）、ポリスクレオチド類（DeClercq, P. F. et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1975, 67, 255）、ピマル酸（Glovsky, M. M. et al. J. Immunol. 1969, 102, 1）、ポリルフィン類（Lapidus, M. および Tomasco, J. Immunopharmacol. 1981, 3, 137）、幾つかの抗炎症剤（Burge, J. J. et al. J. Immunol. 1978, 120, 1625）、フェノール類（Muller-Eberhard, H. J. 1978, in Molecular Basis of Biological Degradative Processes, Berlin, R. D. et al. 編、Academic Press, ニューヨーク、p. 65）およびベンゾアミジン類（Vogt, W. et al Immunology 1979, 36, 138）がある。これらの作用物質の中

40

50

には、プロテアーゼおよびエステラーゼの全般的阻害により機能するものもある。その他は、補体経路における特定中間段階にとって特異的ではないが、補体活性化の複数段階を阻害する。後者の化合物の例としては、C 1、C 4 および C 5 使用を遮断するベンゾアミジン類がある（例、Vogt et al. Immunol. 1979, 36, 138参照）。

【0328】

補体構成要素の活性を阻害し得る当業界で公知のさらなる作用物質には、スタキボトリス（Stachybotrys）からの菌類代謝産物、K-76 がある（Corey et al., J. Amer. Chem. Soc. 104: 5551, 1982）。K-76 および K-76 COOH は両方とも、主として C 5 段階で補体を阻害し（Hong et al., J. Immunol. 122: 2418, 1979; Miyazaki et al., Microbiol. Immunol. 24: 1091, 1980）、正常ヒト補体からの走化性因子の生成を阻止することが示された（Bumpers et al., Lab. Clin. Med. 102: 421, 1983）。高濃度の K-76 または K-76 COOH では、C 2、C 3、C 6、C 7 および C 9 とそれらの個々の上記中間体との反応の阻害が示される。K-76 または K-76 COOH はまた、補体の C 3 b 不活性化因子系を阻害することが報告されている（Hong et al., J. Immunol. 127: 104-108, 1981）。本発明方法の実践に適切な他の作用物質には、グリセオフルビン（Weinberg, in Principles of Medicinal Chemistry, 第2版、Foye, W. O. 編、Lea & Febiger, フィラデルフィア、ペンシルベニア、p. 813, 1981）、イソパンナリン（Djura et al., Aust. J. Chem. 36: 1057, 1983）およびシホノジクチオン・コラリーファグム（Siphonodictyon coralli-phagum）の代謝産物（Sullivan et al., Tetrahedron 37: 979, 1981）がある。

【0329】

併用療法は付加的なものであり得るか、または相乗効果をもたらし得る（例、2作用物質の併用に関して予測されたよりも補体経路活性が縮小する）。一部の実施態様において、本発明は、本発明の C 5 結合性抗体と抗血管新生剤、例えば抗 VEGF 剤による上記 AMD または別の補体関連疾患を予防および／または処置するための併用療法を提供する。

【0330】

5. 5. 診断的利用法

一態様において、本発明は、生物試料（例、血液、血清、細胞、組織）の状態で、または病気または障害を患っているか、または AMD に関連した障害を発症する危険のある個体から C 5 タンパク質および／または核酸の発現並びに C 5 タンパク質機能を測定するための診断的検定法を包含する。

【0331】

診断的検定法、例えば競合検定法は、共通の結合パートナー上の限られた数の結合部位をめぐって被検体試料と競う際の標識類似体（「トレーサー」）の競合能力に信頼を置くものである。一般的には、競合の前または後に結合パートナーを不溶化し、次いで結合パートナーに結合したトレーサーおよび被検体を、未結合のトレーサーおよび被検体から分離する。この分離は、傾瀉（結合パートナーが不溶化前の場合）により、または遠心分離（競合的反応後に結合パートナーが沈殿した場合）により達成される。被検体試料の量は、マーカー物質の量により測定される結合したトレーサーの量に反比例している。既知量の被検体による用量応答曲線を作成し、試験結果と比較することにより、試料中に存在する被検体の量を定量的に測定する。これらの検定法は、酵素を検出可能マーカーとして使用する場合 E L I S A システムと呼ばれる。この形態の検定法では、抗体と C 5 結合性抗体間の競合的結合の結果、血清試料中の抗体、さらに特定すれば血清試料中の中和抗体の尺度である、結合 C 5 タンパク質、好ましくは本発明の C 5 エピトープが生じる。

【0332】

上記検定法の顕著な利点は、測定が直接中和抗体（すなわち、C 5 タンパク質、具体的にはエピトープの結合を妨害する抗体）により構成されることである。特に E L I S A 試験形態である上記検定法は、臨床環境および常用的血液スクリーニングにおいて多大な適用性を有する。

【0333】

免疫学的技術は、検出すべき様々な補体構成要素（例、C 3、C 4、C 5）の異なるエピトープ、例えば補体構成要素のスプリット生成物に対するポリクローナルまたはモノクローナル抗体を用いる（例、Hugli et al., Immunoassays Clinical Laboratory Techniques 443-460, 1980; Gorski et al., J Immunol Meth 47: 61-73, 1981; Linder et al., J Immunol Meth 47: 49-59, 1981; および Burger et al., J Immunol 141: 553-558, 1988 参照）。次いで、既知濃度の標識スプリット生成物との競合におけるスプリット生成物と抗体の結合が測定され得る。様々な検定法、例えば放射線免疫検定法、E L I S A および放射拡散検定法が補体スプリット生成物の検出に利用可能である。

【0334】

免疫学的技術では、黄斑変性に罹患または非罹患の被検対象および対照対象からの血液中におけるスプリット生成物形成が測定され得るため、補体活性化が高感度で検出される。したがって、本発明方法の中には、被検対象からの血漿中における補体構成要素の可溶性スプリット生成物の定量化による異常な補体活性化の測定により、視覚障害に随伴した障害の診断結果が得られる場合もある。測定は、例えば、Chenoweth et al., N Engl J Med 304: 497-502, 1981; および Bhakdi et al., Biochim Biophys Acta 737: 343-372, 1983 に記載の要領で実施され得る。好ましくは、インビボで形成された補体活性化のみを測定する。これは、補体系の阻害剤を含む媒質中に対象から生物試料（例、血清）を集め、それに続いて試料中の補体活性化を測定（例、スプリット生成物の定量化）することにより達成され得る。

【0335】

眼科疾患または障害に随伴した障害をもつ患者の臨床的診断またはモニタリングにおいては、正常対象からの対応する生物試料でのレベルとの比較における補体タンパク質の検出が、黄斑変性に関連した障害をもつ患者の指標である。

【0336】

インビボ診断またはイメージングは、U S 2 0 0 6 / 0 0 6 7 9 3 5 に記載されている。簡単に述べると、これらの方法では、一般的に非侵襲的方法により検出され得るマーカーまたは標識に機能し得るように結合させたC 5 結合分子の診断有効量を患者に投与または導入する。抗体-マーカーコンジュゲートを十分な時間おいて局在させ、眼内の補体タンパク質と結合させる。次いで、患者を検出装置に適用することにより、検出可能なマーカーを識別、すなわち患者の目におけるC 5 結合分子の位置を画像化する。C 5 結合性抗体またはその抗原結合フラグメントの存在は、抗体-マーカーが眼の構成要素に結合するか否かを測定することにより検出される。AMD 疾患に罹患していない正常個体との比較における選択された補体タンパク質またはタンパク質の組み合わせの高レベルの検出が、黄斑変性に随伴した障害の疾病素因および／または兆候の指標となる。本発明のこれらの態様は、眼科イメージング方法および併用の抗原性診断および処置方法での使用にも好ましい。

【0337】

本発明はまた、診断的検定法、予知的検定法、薬理ゲノム学および臨床試験モニタリングを予知（予測）目的に使用することにより、個体を予防的に処置する予測医学分野に関するものである。

【0338】

本発明はまた、個体が補体経路活性の調節障害に随伴する障害を発症する危険に瀕しているか否かを測定するための予知的（または予測的）検定法を提供する。例えば、C 5 遺伝子における突然変異は、生物試料で検定され得る。上記検定法を予知または予測目的に使用することにより、C 5 タンパク質、核酸発現または活性を特徴とするか、またはそれに関連した障害の始まる前に個体を予防的に処置することができる。

【0339】

本発明の別の態様は、個体においてC 5 核酸発現またはC 5 タンパク質活性を測定することにより、その個体に適切な治療または予防剤を選択する方法を提供する（本明細書では「薬理ゲノム学」と称す）。薬理ゲノム学により、個体の遺伝子型（例、特定作用物質

に対する個体の応答能を測定するために検査される個体の遺伝子型)に基づいて個体の治療または予防処置用の作用物質(例、薬剤)を選択することができる。

【0340】

本発明のさらに別の態様は、臨床試験におけるC5タンパク質の発現または活性に対する作用物質(例、薬剤)の影響のモニタリングに関するものである。

【0341】

5. 6. 医薬組成物

本発明は、医薬上許容される担体と一緒に製剤化されたC5結合性抗体(無傷または結合性フラグメント)を含む医薬組成物を提供する。さらに、上記組成物は、補体関連疾患(例、AMD)の処置または予防に適した1つ以上の他の治療剤を含み得る。医薬用担体は、組成物を向上または安定化させるか、または組成物の製造を容易にする。医薬上許容される担体には、生理学的に適合性のある溶媒、分散媒質、コーティング剤、抗菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤などがある。

【0342】

本発明の医薬組成物は、当業界で公知の様々な方法により投与され得る。投与経路および/または方式は、所望の結果により異なる。静脈内、筋肉内、腹腔内または皮下投与または標的部位の近位への投与が好ましい。一実施態様では、本発明抗体が眼の硝子体内へ投与され得るようにそれらを製剤化する。医薬上許容される担体は、当然、静脈内、筋肉内、皮下、非経口、脊髄または表皮投与(例、注射または注入による)に適切なものである。投与経路によっては、活性化合物、すなわち、抗体、二重特異性および多重特異性分子を、化合物を不活化し得る酸または他の自然条件の作用から化合物を保護する材料でコーティングする場合もあり得る。

【0343】

上記組成物は、無菌および流動状態とすべきである。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用、分散液の場合に必要な粒子サイズの維持および界面活性剤の使用により維持され得る。多くの場合、組成物中に、等張剤、例えば糖類、ポリアルコール類、例えばマンニトールまたはソルビトール、および塩化ナトリウムを含ませるのが好ましい。注射可能組成物の長期吸収は、吸収を遅らせる作用物質、例えばモノステアリン酸アルミニウムまたはゼラチンを組成物に含ませることにより達成され得る。

【0344】

本発明医薬組成物は、当業界で公知であり、常用的に実践されている方法に従って製造され得る。例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Mack Publishing Co., 第20版、2000; および Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J.R. Robinson 編、Marcel Dekker, Inc., ニューヨーク、1978 参照。医薬組成物は、好ましくはGMP条件下で製造される。典型的には、治療実効用量または有効用量のC5結合性抗体を、本発明医薬組成物中で使用する。当業者に公知の慣用的方法により、C5結合性抗体を医薬上許容される投薬形態に製剤化する。投薬レジメンを調節することにより、最適な所望の応答(例、治療応答)を提供させる。例えば、単一ボラスを投与する場合もあれば、時間をかけて数回の分割用量を投与する場合もあり得るか、または用量は治療状況の緊急性による指示に応じて減量または増量され得る。投与し易く、また用量を均一にするために用量単位形態で非経口組成物を処方することが特に有利である。本明細書で使用する用量単位形態は、処置される対象にとって単位投薬量として適切な物理的に分離された単位をいう。各単位は、必要とされる医薬用担体と共に所望の治療効果をもたらすように計算された活性化合物の予め定められた量を含む。

【0345】

本発明医薬組成物における有効成分の実際の用量レベルを変えることにより、患者に有毒な作用をもたらすことなく、特定の患者、組成物および投与方式にとって望ましい治療応答を達成するのに効果的である有効成分の量を達成することができる。選択される用量レベルは、使用される本発明の特定組成物またはそのエステル、塩またはアミドの活性、投与経路、投与時間、使用されている特定化合物の排泄速度、使用特定組成物と併用され

る処置、他薬剤、化合物および／または材料の持続性、処置されている患者の年齢、性別、体重、状態、全般的健康および病歴などの因子を含む様々な薬物動態因子に左右される。

【0346】

医師または獣医は、医薬組成物中で使用する本発明抗体の用量を、所望の治療効果の達成に必要とされるレベルより低レベルから出発し、所望の効果が達成されるまで徐々に投薬量を増加させ得る。一般に、本明細書記載のアレルギー性炎症障害の処置に関する本発明組成物の有効用量は、投与手段、標的部位、患者の生理学的状態、患者がヒトであるか動物であるかという点、投与されている他の医薬および処置が予防的であるか治療的であるかという点を含む多くの異なる因子により変動する。安全性および効力を最適化するためには、処置用量を滴定する必要がある。抗体による全身投与の場合、投薬量は、対象体重の約0.0001～100mg/kg、さらに通常は0.01～15mg/kgの範囲である。具体例としての処置レジメンは、2週間に1回または1か月に1回または3～6か月に1回の全身投与を必要とする。抗体を用いた硝子体内投与の場合、投薬量は、約0.0001～約10mgの範囲である。具体例としての処置レジメンは、2週間に1回または1か月に1回または3～6か月に1回の全身投与を必要とする。

【0347】

抗体は、通常多数回投与される。投薬間隔は、週ごと、月ごとまたは年ごとであり得る。また、間隔は、患者におけるC5結合性抗体の血液レベルの測定結果による指示に応じて不定期の場合もあり得る。全身投与方法の場合、1～1000μg/mlおよび方法によっては25～500μg/mlの血漿抗体濃度を達成するように投薬量を調節することもある。別法として、抗体は、持続放出型製剤として投与され得、その場合投与頻度は少なく済む。投薬量および頻度は、患者における抗体の半減期により変動する。一般に、ヒト化抗体は、キメラ抗体および非ヒト抗体の場合よりも長い半減期を示す。投薬量および投与頻度は、処置が予防的であるのか、治療的であるのかにより異なり得る。予防的適用では、比較的低用量を長期間にわたって比較的低頻度の間隔で投与する。患者によっては、終生治療を受け続ける場合もある。治療適用では、病気の進行を縮小するかまたは終結させるまで、好ましくは患者が病気の症状の部分的または完全な改善を示すまで、比較的低い間隔で比較的高用量が要求されることもある。その後、患者には、予防的レジメンが実施され得る。

【実施例】

【0348】

6. 実施例

以下の実施例では、本発明をさらに説明するが、ただし、その範囲を限定するものではない。本発明の他の変形は、当業者には容易に想到できるはずであり、後記請求の範囲に包含されるものとする。

【実施例1】

【0349】

実施例1：カニクイザルC5およびヒトC5の作製

1. カニクイザルC5の作製

MOR07086 hu IgG1を用いるアフィニティークロマトグラフィーにより、カニクイザルC5をカニクイザル血清から効果的に精製した。SDS-PAGE、ウエスタンブロット、質量分析法および溶血検定法により、カニクイザルC5を定性分析した。精製カニクイザルC5の品質は、SDS-PAGEおよびウエスタンブロットにより高いことが示された。C3汚染物質の欠如は、SDSおよびウエスタンブロットにより確認された。さらに、カニクイザルC5配列の同一性を質量分光計分析により測定し、精製カニクイザルC5の活性を溶血検定法で試験した。溶血検定法では、新しい調製物が、ヒトC5と等しい能力を示した（例、試料6、親和性成熟パニングで使用、精製ヒトC5と類似した活性をもつ20%ヒトC5枯渇血清の再構成された補体活性）。

【0350】

2. ヒトおよびカニクイザルビオチニル化および非ビオチニル化C5タンパク質の品質管理

精製ヒトC5の生物活性を、副経路溶血活性により特性検定および確認した。C5を様々な濃度でC5枯渴ヒト血清中へスパイクすることにより、EC50を得た。0.02～0.1 nMの範囲におけるEC50値は許容できるとみなされた。

【0351】

使用前、あらゆる精製ヒトC5タンパク質ロットの対生物活性を溶血検定法で試験した。カニクイザル血清からの精製後のカニクイザルC5についても同じ品質管理を行った。ヒトおよびカニクイザルC5のビオチニル化後、上記材料の対生物活性も溶血検定法で試験することにより、ビオチニル化により誘発された活性の喪失があるか否かを分析した。

10

【実施例2】

【0352】

実施例2：HuCAL GOLD（登録商標）ライブラリーからのC5特異的抗体の作製

抗体変異型タンパク質の供給源として、市販のファージディスプレイライブラリー、HuCAL GOLD（登録商標）ライブラリーを使用することによる、高い結合親和性をもつクローンの選択によりC5抗体を作製した。

【0353】

HuCAL GOLD（登録商標）ライブラリーは、6個のCDRが全て適切な突然変異により多様化され、Fabをファージ表面へ結合させるのに CysDisplay™ 技術を使用している Fabライブラリー（Knappik et al., 2000）である（国際公開第WO 01/05950号、Loehning et al., 2001）。

20

【0354】

1. ライブラリーからのC5特異抗体のパニングによる選択

C5に対する抗体を選択するため、2種の異なるパニング戦略を適用した。6つの異なるプールを、3回の（a）抗原（ヒトおよびカニクイザルC5）で直接 Maxisorp 96 ウェルマイクロタイタープレート（Nunc、ビースバーデン、ドイツ国）をコートする固相パニング、または（b）ファージ-抗原複合体を各パニングプールについてストレプトアビジン磁気ビーズ（Dynabeads M-280; Dynal）により捕捉させるビオチニル化ヒトおよびカニクイザルC5での液中パニングに個々に適用した。

34 μg/ml のクロラムフェニコールおよび1%グルコースを含む2×YT培地（2×YT-CG）中で、HuCAL GOLD（登録商標）ライブラリーを増幅した。0.5のOD_{600nm}でVC_{SM13}ヘルパーファージにより感染させた後（振とうせずに37℃で30分、250 rpmで振とうしながら37℃で30分）、細胞をスピンドウンし（4120 g、5分、4℃）、2×YT/34 μg/ml クロラムフェニコール/50 μg/ml カナマイシン/0.25 mMのIPTGに再懸濁し、22℃で一晩成長させた。ファージを上清からPEG沈殿させ、PBS/20%グリセリンに再懸濁し、-80℃で貯蔵した。2回のパニング間でのファージ増幅を次の要領で実施した：対数増殖中期エシェリキア・コリ（E.coli）TG1細胞を、溶離ファージにより感染させ、1%のグルコースおよび34 μg/ml のクロラムフェニコールを補ったLB-寒天（LB-CGプレート）へ平板培養した。一晩30℃でインキュベーション後、TG1コロニーを寒天プレートからはがし取り、0.5のOD_{600nm}に達するまで2×YT-CGへ接種するのに使用した。上記要領で、VC_{SM13}ヘルパーファージを添加して感染させた。

30

40

【0355】

全パニング戦略から誘導された354のクローンを一まとめにして、配列決定すると、所望のプロフィール：ヒトおよびカニクイザルC5への結合性およびカウンター標的C3およびC4への非結合性をもつ64の特有クローンが得られた。

【0356】

固相パニングから誘導された45のクローンおよび液中パニングから誘導された19のクローンを、タンパク質発現および精製用を選択した。固相パニングからの4つのFab（MOR06525、MOR06756、MOR06757およびMOR06763）お

50

よび液中パニングからの6つのFab (MOR07086、MOR07087、MOR07091、MOR07092、MOR07093およびMOR07094)は、親和性成熟過程にはいった。

【0357】

直接コートタンパク質におけるC5に対する固相パニング

初回パニングの変形は、ヒトC5 (1回目および3回目の選択) およびカニクイザルC5 (2回目の選択) を交替させる固相パニングであった。

【0358】

Maxisorp プレート (F96 Nunc-Immunoplate) の3つのウェルを、4℃でovernight、200 μlの50 nMのそれぞれのC5によりコートした。コートしたウェルを、400 μlのPBSで2回洗浄し、マイクロタイタープレート振とう器において2時間RTで350 μlの5%MPBSにより遮断した。各パニングについては、約 $10^{1.3}$ のHuCAL GOLD (登録商標) ファージ抗体を、室温で2時間、等量のPBST/5%粉乳により遮断した。コートしたウェルを、遮断手順後400 μlのPBSで2回洗浄した。遮断前のHuCAL GOLD (登録商標) ファージ抗体200 μlを、各コートウェルに添加し、振とう器においてRTで2時間インキュベーションした。5回350 μlのPBS/0.05%Tweenを加えることにより、洗浄を実施し、次いでさらに5回PBSで洗浄した。パニング条件によっては、さらにストリンジェントな洗浄手順を適用した。

【0359】

10分間1ウェル当たり10 mMトリス/HCl (pH8) 中20 mMのDTT200 μlにより、プレートからファージを溶離した。DTTファージ溶離液を、15 mlのエシェリキア・コリ (E.coli) TG1に加え、2YT培地中37℃で0.6~0.8のOD600まで成長させ、37℃で45分間、ファージ感染のために振とうすることなく50 mlプラスチック管中でインキュベーションした。5分間4120×gで遠心分離後、細菌ペレットをそれぞれ600 μlの2×YT培地に再懸濁し、3×YT-CG寒天プレートで平板培養し、37℃で一晩インキュベーションした。上記要領で、コロニーをプレートからはがし取り、ファージをレスキューし、増幅した。

【0360】

2回目および3回目の固相パニングを初回のプロトコルにしたがって実施した。パニング条件によっては、2回目の選択において、初回生産物をカニクイザルC5に関する選択に使用することにより、カニクイザル交差反応性抗体について強化する場合もあった。

【0361】

パニング条件によっては、洗浄ストリンジェンシーを高め、3回目の選択内で抗原濃度を減らすことにより、高親和性抗体を作製する場合もあった。

【0362】

HuCAL GOLD (登録商標) ファージミドライブラリーを用いることにより、ヒトC5に対する特異的Fab抗体フラグメントを選択した。初回戦略は、直接コートヒトC5タンパク質に対する固相パニングであった (上記パニング手順)。

【0363】

3回目のパニング後、強化ファージプールを、pMORPH (登録商標) 23ライブラリーベクター (ファージ表面での有効な抗体ディスプレイを可能にする) から、可溶性Fabのペリプラズム発現を媒介するpMORPH (登録商標) ×9-Fab_MH 発現ベクターへサブクローニングした。単クローンを採取し、可溶性Fabをこれらの単クローンから発現させた。

【0364】

全部で6624のクローンを、Maxisorp マイクロタイタープレートに固定されたヒトC5への、溶菌液から直接得たFabの結合により実施される1次スクリーニングで分析した。ヒトC5に対する1次スクリーニングから、1660のヒットを得、シグナルはバックグラウンドの5倍を超えていた。さらに、384のヒットを2次スクリーニングで分析することにより、ヒトC5での結合を確認し、カウンター標的ヒトC3およびC4への結合についてスクリーニングした。

10

20

30

40

50

【0365】

多くの主要なヒットが、ヒトC5で確認され得、ヒトC3およびC4との交差反応性は示さなかったが、6個のFabのみカニクイザルC5との弱い交差反応性を示した。

【0366】

第1の結果として、ヒトおよびカニクイザルC5で交互に行いながら新たな固相パニングを実施した。平行して、精製カニクイザルC5バッチの品質管理により、カニクイザルC5バッチ内における高量のカニクイザルC3が明らかにされた。この結果を考慮して、カニクイザル交差反応性抗体についての新たなスクリーニング方法を適用した。C5結合性ポリクローナル抗体（実施例3、3項を参照）を用いて、カニクイザルC5を、カニクイザル血清から捕捉させた。この方法を用いて、初回1次ヒットをカニクイザルC5に対して再びスクリーニングし、56のクローンをカニクイザルC5への結合について確認した。

10

【0367】

交替型固相パニングについては、最も有効な12のヒト固相パニングの初回産物を、カニクイザルC5に対する選択に使用した（タンパク質バッチはカニクイザル3で汚染されていた；パニング中は判明せず）。ヒトC5への結合に関する2次スクリーニングにおいて376のクローンを確認し、カニクイザル血清から捕捉されたカニクイザルC5への結合について361のクローンを確認した。

【0368】

ビオチニル化C5タンパク質に対する液中パニング

20

第2パニングの変形は、生物活性（溶血検定法で）ビオチニル化ヒトC5およびビオチニル化カニクイザルC5に対する液中パニングであった。

【0369】

このパニングについては、ストレプトアビジン磁気ビーズ（Dynabeads M-280; Dynal）200 μ lを、PBSで1回洗浄し、RTで2時間、Chemiblockerにより遮断した。PBS希釈ファージ300 μ lを、回転装置においてRTで1～2時間同じく Chemiblockerにより遮断した。遮断されたファージを、30分間50 μ lの遮断ストレプトアビジン磁気ビーズに対して2回前吸着させた。ファージ上清を新たな遮断2ml反応管に移し、ヒトビオチニル化C5を添加し、回転装置においてRTで1時間インキュベーションした。遮断されたストレプトアビジン磁気ビーズ100 μ lを各パニングプールに添加し、回転装置において10分間インキュベーションした。ビーズを約2.5分間粒子分離器（Dynal MPC-E）で集め、溶液を注意深く除去した。

30

【0370】

次いで、回転装置を用いて7×PBS/0.05%Tweenによりビーズを洗浄した後、PBSでさらに3回洗浄した。10mMトリス/HCl（pH8）中の20mMのDTT200 μ lを各管に加え、10分間インキュベーションすることにより、Dynabeads からファージを溶離させた。磁気粒子分離器によりDynabeadsを除去し、0.6～0.8のOD600nmに成長させたエシェリキア・コリ（E.coli）TG-1培養物15mlへ上清を加えた。次いで、ビーズを200 μ lのPBSで1回洗浄し、追加除去されたファージと一緒にPBSを15mlのエシェリキア・コリ（E.coli）TG-1培養物へ加えた。ファージ感染のため、培養物を37℃で45分間、振とうせずに50mlのプラスチック管中でインキュベーションした。4120×gで5分間遠心分離した後、細菌ペレットをそれぞれ600 μ lの2×YT培地に再懸濁し、3×YT-CG寒天プレートで平板培養し、37℃で一晩インキュベーションした。上記と同様に、コロニーをプレートからはがし取り、ファージをレスキューし、増幅させた。初回選択と同一方法で、2回目および3回目の選択を実施した。

40

【0371】

さらなるパニング戦略は、ヒトC5および交互のヒトおよびカニクイザルC5を用いる液中パニングであった（タンパク質バッチは、カニクイザルC3で汚染されていた、パニング中には判明せず）。従って、タンパク質をビオチニル化し、ビオチニル化手順後に保

50

持されていた生物機能性を溶血バイオアッセイで確認した。

【0372】

ファージ-抗原複合体を、抗原のビオチン部分によりストレプトアビジン磁気ビーズ上で捕捉させた。洗浄後、特異的結合ファージのみが溶離された（上記パニング手順）。

【0373】

初回スクリーニングを直接コートタンパク質（実施例3、1項参照）で実施し、ヒトC5については80クローンのみが確認され得た。パニング中、抗原は溶解状態で保たれているという事実故に、新たなスクリーニング方法が開発された。液中ELISAでは、Fabを、NeutrAvidin プレートにおいてビオチニル化抗原とインキュベーションした。この液中スクリーニング手順を用いると、著しく高量のヒトおよびカニクイザルC5特異的クローンが選択され得た。これらの結果は、液中パニングから誘導された多くのFabが、溶解状態でのみ、または（例、ポリクローナルC5結合性抗体により）捕捉されたときにC5を認識するというを確認するものであった。

【0374】

2. 選択されたFabフラグメントのサブクローニングおよび発現

可溶性Fabの迅速な発現を促すため、選択されたHuCAL GOLD（登録商標）ファージのFabエンコーディング挿入体を、XbaIおよびEcoRIによりエシェリキア・コリ（E.coli）発現ベクターpMORPH（登録商標）×9_MHへサブクローニングした。Fabフラグメントは、C-末端Myc標識および第2C-末端標識として6×His標識をもつ（Chen et al., Gene 139:73-75 (1994)）。エシェリキア・コリ（E.coli）TG1F-細胞への発現プラスミドの形質転換後、クロラムフェニコール耐性単クローンを採取し、60μlの2×YT-CG培地で予め満たしておいた滅菌384ウェルマイクロタイタープレートのウェル中へ入れ、30℃でovernight成長させた。各エシェリキア・コリ（E.coli）TG1overnight培養物5μlを、1ウェル当たり34μg/mlのクロラムフェニコールを補った40μlの2×YT培地で予め満たしておいた新しい滅菌96ウェルマイクロタイタープレートへ移した。マイクロタイタープレートを、培養物が~0.5のOD600nmで僅かに濁るまで（~2~4時間）、マイクロプレート振とう器において400rpmで振とうしながら30℃でインキュベーションした。これらの発現プレートに、1ウェル当たり34μg/mlのクロラムフェニコールおよび3mMのIPTG（イソプロピル-β-D-チオガラクトピラノシド）を補った10μlの2×YT培地を添加した（最終濃度0.5mMのIPTG）。マイクロタイタープレートを、気体透過性テープで密閉し、400rpmで振とうしながら30℃でovernightインキュベーションした。発現プレートの各ウェルに、2.5mg/mlのリゾチーム、4mMのEDTAおよび10U/μlのベンゾナーゼを含む15μlのBEL緩衝液を加え、マイクロタイタープレート振とう器（400rpm）において22℃で1時間インキュベーションし、次いで-80℃で少なくとも2時間所望による冷凍工程にかけた。BEL抽出物を、親和性成熟後ELISAまたはFabSETスクリーニングによる結合分析に使用した。

【0375】

TG1細胞におけるpMORPH（登録商標）×9_Fab_MHによりコード化されたFabフラグメントの発現は、34μg/mlのクロラムフェニコールを補った750mlの2×YT培地を用いて振とうフラスコ培養物において実施された。OD600nmが0.5に達するまで培養物を30℃で振とうした。30℃で20時間0.75mMのIPTGの添加により発現を誘導した。リゾチームを用いて細胞を破壊し、FabフラグメントをNi-NTAクロマトグラフィー（Qiagen、ヒルデン、ドイツ国）により単離した。PD10カラムを用いて、1×ダルベッコPBS（pH7.2）への緩衝液交換を実施した。試料を滅菌濾過した（0.2μm, Millipore）。試料の純度を、変性還元状態ではSDS-PAGE（15% Criterion Gels, BioRad）により、および天然状態ではサイズ排除クロマトグラフィー（HP-SEC）により測定した。タンパク質濃度をUV-分光測光法により測定した（Krebs et al., J. Immunol. Methods 254:67-84 (2001)）。

【0376】

F a b レベルでは、全体的発現率および S E C（サイズ排除クロマトグラフィー）におけるモノマーフラクションのパーセンテージは、同定された抗体フラグメントの大部分にとって許容限度～良好な範囲であった。64の親F a bが発現され、61のF a bが精製され得た。60の親和性成熟F a bをmg規模で精製した。F a bのほとんどは良好な発現体であり、凝集傾向はなかった。

【実施例3】

【0377】

実施例3：HuCAL GOLD（登録商標）ライブラリーからのC5特異抗体の同定

以下、4種の異なる酵素結合イムノソルベント検定法（E L I S A）方法は、特異およびカウンター抗原に対するC5結合性抗体（細菌性B E L溶菌液または精製F a bとして）のスクリーニングを説明するものである。

10

【0378】

1. 直接コートタンパク質に対するスクリーニング

Maxisorp（Nunc、ロチェスター、ニューヨーク、米国）384ウェルプレートを、4℃でo/n、1ウェル当たりP B S（p H 7.4）中2.5 μ g / m lの抗原（ヒトC5およびカウンタータンパク質ヒトC3およびC4）20 μ lでコートした。平行して、1ウェル当たり、P B S（p H 7.4）中で希釈した、F dフラグメント特異的な5 μ g / m lのヒツジ抗ヒトI g G（The Binding Site、バーミンガム、英国）20 μ lでプレートをコートし、F a b発現レベルについてチェックした。

20

【0379】

5%粉乳を含むP B S / 0.05% Tween 20（P B S T）により、プレートをR Tで1～2時間遮断した。P B S Tでウェルを洗浄した後、P B S中で希釈したB E L抽出物、精製 HuCAL GOLD（登録商標）F a bまたは対照F a bを加え、R Tで1時間インキュベーションした。F a b結合を検出するため、ペルオキシダーゼにカップリングした抗H I S 6抗体を適用した（Roche）。

【0380】

P O D-コンジュゲートを検出するため、蛍光性基質 QuantaBlu（Pierce）を、製造業者の使用説明書に従って使用した。全インキュベーション段階の間、マイクロタイタープレートウェルのウェルをP B S Tで3回および5回2次抗体との最終インキュベーション後に洗浄した。Tecan GENios Pro プレート読取装置で蛍光を測定した。

30

【0381】

2. ビオチニル化タンパク質での液中スクリーニング

下記E L I S A方法を、ビオチニル化補体タンパク質の使用による液中パニング後HuCAL GOLD（登録商標）F a bのスクリーニングに使用した。

【0382】

NeutrAvidin プレートを、4℃でo/n、P B S中で希釈した1×Chemiblocker（Chem icon）により遮断した。これらのプレートを用いて、ヒトC5およびカウンター標的C3およびC4への結合についてスクリーニングした。平行して、Maxisorp 384ウェルプレート（Nunc、ロチェスター、ニューヨーク、米国）を、1ウェル当たり、P B S（p H 7.4）中で希釈した、F dフラグメント特異的な5 μ g / m lのヒツジ抗ヒトI g G（The Binding Site、バーミンガム、英国）20 μ lでコートした。これらのプレートを用いて、F a b発現レベルおよび非特異的ビオチン結合についてチェックした。翌日、コートした Maxisorp プレートを、P B S Tで2回洗浄し、R Tで1～2時間T B S中3%のB S Aにより遮断した。F a bまたは精製 HuCAL GOLD（登録商標）F a bを含むペリプラズムB E L抽出物を加えることにより、NeutrAvidin および Maxisorp の両プレートを遮断した。

40

【0383】

それに続いて、1ウェル当たり20 μ lのビオチニル化ヒトC5（特異的結合を検出するため）および平行してビオチニル化ヒトC3およびC4（望ましくない結合を検出するため）を、NeutrAvidin プレートのウェルに加えた。ビオチニル化抗原をR Tで1～2時

50

間、HuCAL GOLD（登録商標）F a bとインキュベーションした。次いで、ビオチニル化非関連抗原トランスフェリンを Maxisorp プレートに加えて、ビオチン結合 F a bについてチェックした（この場合、HuCAL GOLD（登録商標）F a bフラグメントを予め抗 F d 抗体により捕捉させておいた）。

【0384】

2 次抗体を検出に適用した後、アルカリ性ホスファターゼ（A P）コンジュゲートストレプトアビジン-A P AffiniPure F（a b'）2 フラグメント（ヤギ抗ヒト）を、Maxisorp 発現プレートに加えた。抗 H I S 6 ペルオキシダーゼコンジュゲートマウス抗体（Roche）を、NeutrAvidin プレートに加え、ストレプトアビジン-アルカリ性ホスファターゼ、Z Y M E D を、ビオチニル化トランスフェリンと共に Maxisorp プレートに加えた。

10

【0385】

A P-コンジュゲートの検出用として蛍光性基質 AttoPhos（Roche Diagnostics、マンハイム、ドイツ国）および P O D-コンジュゲートの検出用として蛍光性基質 QuantaBlu（Pierce）を製造業者の使用説明書に従って使用した。Tecan GENios Pro プレート読取装置で蛍光を測定した。

【0386】

この方法を用いることにより、溶解状態のヒト C 5 を認識する抗ヒト C 5 F a b についてのスクリーニングおよび標的抗原のビオチン部分に結合する抗体の排除が可能となった。

【0387】

20

3. カニクイザル C 5 への交差反応性の測定

ポリクローナル C 5 結合性抗体（US Biological カタログ番号 C7850-24）を用いて、カニクイザル血清からカニクイザル C 5 を捕捉した。

【0388】

384 ウェルの Maxisorp プレートを、P B S 中 $5 \mu\text{g}/\text{ml}$ のポリクローナル C 5 結合抗体 $20 \mu\text{l}$ / ウェルによりコートし、 4°C で o/n インキュベーションした。翌日、プレートを P B S T で 3 回洗浄し、R T で 2 時間、 $100 \mu\text{l}$ / ウェルの希釈剤（ $4\% \text{ BSA} / 0.1\% \text{ Tween20} / 0.1\% \text{ Triton-X } 100 / \text{P B S}$ ）で遮断した。カニクイザル血清を、希釈液（ $4\% \text{ BSA} / 0.1\% \text{ Tween20} / 0.1\% \text{ Triton-X } 100 / \text{P B S}$ ）で $1:20$ に希釈し（～カニクイザル C 5 のおよその濃度 $4 \mu\text{g}/\text{ml}$ ）、 $20 \mu\text{l}$ / ウェルを、 $2 \times$ P B S T で洗浄した Maxisorp プレートに加えた。R T で 1 時間インキュベーション後、プレートを $3 \times$ P B S T で洗浄し、F a b フラグメントまたは精製 F a b を含む B E L 溶菌液を加え、R T で 1 時間インキュベーションした。プレートを再び洗浄し、検出抗体抗 H I S 6-P O D（Roche #1965085）を加えた。P O D 基質、可溶性の B M ブルー（Roche Applied Science）を加え、 1 M の H_2SO_4 で反応を停止させた。BMG Reader 装置を用いて、吸光度を 450 nm で読み取った。

30

【実施例 4】

【0389】

実施例 4：親和性成熟

1. 選択された C 5 結合性 F a b の親和性成熟ライブラリーの構築

40

選択された抗体フラグメントの親和性および生物活性を高めるため、L-C D R 3 および H-C D R 2 領域を、トリヌクレオチド指定突然変異誘発を用いるカセット突然変異導入により平行して最適化し（例、Virnekas et al., Nucleic Acids Res. 22:5600-5607（1994）参照）、フレームワーク領域の方は定常に保った。親和性成熟のためのクローニング前、全親 F a b フラグメントを、X b a I / E c o R I により対応する発現ベクター（pMORPH（登録商標）x9_MH）から CysDisplayTM ベクター pMORPH（登録商標）25 へ移入した。pMORPH（登録商標）25 を、H-C D R 2 最適化のためのライブラリークローニングを妨害する 1 個の B s s H I I 部位の除去により、HuCAL GOLD（登録商標）ディスプレイベクター pMORPH（登録商標）23 から作製した。親 F a b の L-C D R 3 を最適化するため、L-C D R 3、フレームワーク 4 および結合剤の軽鎖（ 405 bp ）の定常領域を

50

、B p i I / S p h I により除去し、フレームワーク 4 および定常ドメインと一緒に多様化 L-C D R 3 のレパートリーにより置き換えた。

【0390】

10 個の親 C 5 結合性 F a b を、異なる選択基準に従って 7 プールに分け、同じフレームワークをもつ F a b のみ寄せ集めた：(1) M O R 0 7 0 8 6；(2) M O R 0 6 5 2 5 + 6 7 5 6 (同じフレームワーク)；(3) M O R 0 6 7 5 7；(4) M O R 0 6 7 6 3；(5) M O R 0 7 0 8 7；(6) M O R 0 7 0 9 1 + 7 0 9 2 (同じフレームワーク)；(7) M O R 0 7 0 9 3 + 7 0 9 4 (同じフレームワーク)。

【0391】

約 1.5 μ g の単一 F a b ベクターフラグメントおよび F a b プールを、多様化 L-C D R 3 をもつ 3～5 倍モル過剰の挿入フラグメントとライゲーションした。第 2 のライブラリーでは、H-C D R 2 (X h o I / B s s H I I) を多様化し、連結しているフレームワーク領域については定常に保った。クロニング効率をモニターするため、親 H-C D R 2 をダミーにより置き換えた後、多様化 H-C D R 2 カセットをそこにクローン化した。

【0392】

異なるライブラリーのライゲーション混合物を、エシェリキア・コリ (E.coli) T O P 1 0 F' 細胞 (Invitrogen) へ電気穿孔することにより、 $2 \times 10^7 \sim 2 \times 10^8$ の独立コロニーを得た。ライブラリーを増幅した。品質管理のため、1 ライブラリー当たり幾つかの単クローンを、無作為に採取し、プライマー C F R 8 4 (V L) および O C A L _ S e q _ H p (V H) を用いて配列決定した。

上記と同様、7 個の突然変異サブプールを作製し、後続の選択工程中は別々に保った。

【0393】

標準クロニング手順およびエレクトロコンピテントなエシェリキア・コリ (E.coli) T O P 1 0 F' 細胞 (Invitrogen) への多様化クローンの形質転換により、14 の異なる親和性成熟ライブラリー (各リードまたはプールについて 1 つの L C D R 3 および 1 つの H C D R 3 ライブラリー) を作製した。ライブラリーサイズは良好であり、 $2 \times 10^7 \sim 5 \times 10^8$ の範囲であった。無作為に採取したクローンの配列決定は、100% の多様性を示した。親結合剤ではなく、全ての各親インプット結合剤の誘導体が見出された。最後に、14 の全ライブラリーのファージを別々に調製した。

表 2. 成熟ライブラリーの概観

【0394】

【表 2】

MORO	成熟	VHVL タイプ	ライブラリーサイズ
6757	HCDR2	VH3	3.70×10^7
6763	HCDR2	VH3	4.95×10^7
7086	HCDR2	VH1A	1.58×10^8
7087	HCDR2	VH1A	7.85×10^7
6525 + 6756	HCDR2	VH5	5.22×10^7
7091 + 7092	HCDR2	VH5	3.51×10^7
7093 + 7094	HCDR2	VH2	2.01×10^7
6757	LCDR3	V カッパ 1	1.89×10^7
6763	LCDR3	V ラムダ 2	7.35×10^7
7086	LCDR3	V ラムダ 3	7.54×10^7
7087	LCDR3	V カッパ 1	5.46×10^7
6525 + 6756	LCDR3	V ラムダ 2	8.50×10^7
7091 + 7092	LCDR3	V ラムダ 3	4.93×10^8
7093 + 7094	LCDR3	V ラムダ 2	1.33×10^8

【0395】

2. 親和性成熟用抗体－ファージの調製

HuCAL（登録商標）成熟ライブラリーを、 $34\mu\text{g}/\text{ml}$ クロラムフェニコールおよび1%グルコース含有の $2\times\text{YT}$ 培地（ $2\times\text{YT}-\text{CG}$ ）中で増幅した。0.5のOD600nmでのVC SM13ヘルパーファージによる感染後（振とうせずに 37°C で30分、 250rpm で振とうしながら 37°C で30分）、細胞をスピンドウン（ $4120\times\text{g}$ 、5分、 4°C ）し、 $2\times\text{YT}/34\mu\text{g}/\text{ml}$ クロラムフェニコール/ $50\mu\text{g}/\text{ml}$ カナマイシン/ 0.25mM のIPTGに再懸濁し、 22°C でo/n成長させた。ファージを2回上清からPEG沈殿させ、PBSに再懸濁し、下記の成熟パニングに使用した。

【0396】

3. ビオチニル化C5タンパク質に対する標準液中成熟パニング

上記要領で、作製された親和性成熟ライブラリーからレスキューされた約 10^{12} 個のファージを、非常にストリンジントな条件下で実施されるパニングにかけることにより、親和性改良C5特異的Fabを選択した。

【0397】

ビオチニル化ヒトC5または交互のビオチニル化ヒトおよびカニクイザルC5タンパク質を用いて、それぞれのファージプールを用いる液中パニングを実施した。パニングストリンジエンシーを高め、改善された解離速度（off-rate）について選択するため、抗原濃度を減らし、延長された洗浄期間を適用した（洗浄条件を表3に列挙する）。

【0398】

【表3】

表3. 液中成熟パニングの選択回内における洗浄条件

選択回	洗浄条件（改変：ストリンジント）
1回目	4x PBS/ 0.05% Tween、回転装置上で5分 3x PBS/ 0.05% Tween、回転装置上で15分→抗原およびファージが捕捉された磁気ビーズを新しい遮断チューブへ移す 4x PBS 迅速 3x PBS、回転装置上で5分→抗原およびファージが捕捉された磁気ビーズを新しい遮断チューブへ移す
2回目	3x PBS/ 0.05% Tween、迅速 7x PBS/ 0.05% Tween、回転装置上で15分→抗原およびファージが捕捉された磁気ビーズを新しい遮断チューブへ移す 3x PBS 迅速 7x PBS、回転装置上で15分→抗原およびファージが捕捉された磁気ビーズを新しい遮断チューブへ移す
3回目	5x PBS/ 0.05% Tween、迅速 8x PBS/ 0.05% Tween、回転装置上で15分 1x PBS/ 0.05% Tween、回転装置上o/n 3x PBS/ 0.05% Tween、迅速 6x PBS/ 0.05% Tween、回転装置上で15分→抗原およびファージが捕捉された磁気ビーズを新しい遮断チューブへ移す 5x PBS、迅速 8x PBS、回転装置上で15分→抗原およびファージが捕捉された磁気ビーズを新しい遮断チューブへ移す

【0399】

予め遮断されたファージ（RTで1時間インキュベーションした $2\times\text{Chemiblocker}$ との1:2混合物）を、RTで1～2時間、低濃度のビオチニル化ヒトC5タンパク質とインキュベーションした。パニング戦略は、上記標準液中パニングと同様である。ファージ抗原複合体を、RTで30分間、予め遮断したストレプトアビジン磁気ビーズにC5のビ

オチン部分を介して捕捉させた。次いで、ビーズを通常のパニングと比べて高いストリンジェンシーで洗浄した。ファージの溶離および増幅を上記と同様にして実施した。

【0400】

1回目と同一の方法ではあるが、高いストリンジェンシー洗浄条件および低い抗原濃度で2回目および3回目の選択を実施した。各抗体リードまたはプールについて、幾つかの異なるパニングを実施した。各パニング戦略については、異なるストリンジェンシー条件を適用した。パニング戦略を表4に要約する。

【0401】

【表 4】

表 4. ビオチニル化ヒト C 5 およびビオチニル化カニクイザル C 5 に対する液中成熟パニング 1 7 8 3 および 1 7 8 4 の概観

パニング #	ライブラリー	パニング方式	抗原 1 回目	抗原 2 回目	抗原 3 回目	抗原濃度	洗浄
1783.1	MOR06525 + 6756 HC DR2	液中 ストレプト アビジ ンビーズ	ヒト C5	ヒト C5	ヒト C5	50nM ヒト / 5nM ヒト / 0.25nM ヒ ト	改変(さ らに高 いスト リンジ エンシ ー)
1783.2	MOR07086 HCDR2						
1783.3	MOR06763 HCDR2						
1783.4	MOR07087 HCDR2						
1783.5	MOR06525 + 6756 LCD R3						
1783.6	MOR07086 LCDR3						
1783.7	MOR06763 LCDR3						
1783.8	MOR07087 LCDR3						
1783.9	MOR06525 + 6756 HC DR2	液中 ストレプト アビジ ンビーズ	ヒト C5	カニクイ ザル C5	ヒト C5	25nM ヒト / 5nM カニク イザル / 0.2 5nM ヒト	改変(さ らに高 いスト リンジ エンシ ー)
1783.10	MOR07086 HCDR2						
1783.11	MOR06763 HCDR2						
1783.12	MOR06525 + 6756 LCD R3						
1783.13	MOR07086 LCDR3						
1783.14	MOR06763 LCDR3						
1784.1	MOR06757 HCDR2	液中 ストレプト アビジ ンビーズ	ヒト C5	ヒト C5	ヒト C5	50nM ヒト / 5nM ヒト / 0.25nM ヒ ト	改変(さ らに高 いスト リンジ エンシ ー)
1784.2	MOR07091 + 7092 HC DR2						
1784.3	MOR07093 + 7094 HC DR2						
1784.4	MOR06757 LCDR3						
1784.5	MOR07091 + 7092 LCD R3						
1784.6	MOR07093 + 7094 LCD R3						
1784.7	MOR06757 HCDR2	液中 ストレプト アビジ ンビーズ	ヒト C5	カニクイ ザル C5	ヒト C5	25nM ヒト / 5nM カニク イザル / 0.25 nM ヒト	改変(さ らに高 いスト リンジ エンシ ー)
1784.8	MOR07091 + 7092 HC DR2						
1784.9	MOR07093 + 7094 HC DR2						
1784.10	MOR07087 HCDR2						
1784.11	MOR06757 LCDR3						
1784.12	MOR07091 + 7092 LCD R3						
1784.13	MOR07093 + 7094 LCD R3						
1784.14	MOR07087 LCDR3						

10

20

30

40

【0402】

成熟パニング後、濃化ファージミドプールを、pMORPH（登録商標）× 9 __MH 発現ベク

50

ターヘサブクロニングした。

【0403】

4. 最適化VL (L-CDR3) と最適化VH (H-CDR2) の交差組み合わせ

親和性および効力をさらに改善するため、同じ親クローンに由来する、成熟抗体から独立して最適化された重および軽鎖を組み合わせた (例、Rauchenberger et al., J. Biol. Chem. 278:38194-38205 (2003); Chen et al., J. Mol. Biol. 293:865-881 (1999); および Schier et al., J. Mol. Biol. 263:551-567 (1996) 参照)。交差クロニングと呼ばれるこの手順を、同じ親クローンに由来する結合剤に適用した。

【0404】

5. 親和性スクリーニングおよび成熟パニングの結果

10

全パニングから誘導された合計2640のクローンを、ヒトC5に対する改善された親和性について細菌溶菌液としてスクリーニングした。予備的親和性を、液中平衡滴定 (SET) により評価した。評価された親和性に基づいて、各親FabまたはFabプールから誘導されたクローンを配列決定した。表5は、各パニング条件に関する配列決定されたクローンの数および得られた特有配列の数を示す。

表5. 配列分析用に選択された親和性改良クローンの概観

20

30

40

【0405】

【表 5】

親／成熟	抗原	配列決定されたクローン	特有配列	特有配列の親
MOR06525 + 6756 HCDR2	hu/hu/hu	10	9	6525
MOR07086 HCDR2	hu/hu/hu	10	4	7086
MOR06763 HCDR2	hu/hu/hu	22	10	6763(8x), 7086(2x)
MOR07087 HCDR2	hu/hu/hu	10	4	7087
MOR06757 HCDR2	hu/hu/hu	10	0	
MOR07091 + 7092 HCDR2	hu/hu/hu	24	7	7092
MOR07093 + 7094 HCDR2	hu/hu/hu	10	10	7093
MOR06525 + 6756 LCDR3	hu/hu/hu	20	5	6756
MOR07086 LCDR3	hu/hu/hu	10	5	7086
MOR06763 LCDR3	hu/hu/hu	10	8	7086
MOR07087 LCDR3	hu/hu/hu	6	1	7086
MOR06757 LCDR3	hu/hu/hu	16	0	
MOR07091 + 7092 LCDR3	hu/hu/hu	6	6	7091(1x), 7092(5x)
MOR07093 + 7094 LCDR3	hu/hu/hu	10	9	7094
MOR06525 + 6756 HCDR2	hu/cyno/hu	10	8	6525
MOR07086 HCDR2	hu/cyno/hu	10	6	7086
MOR06763 HCDR2	hu/cyno/hu	22	5	6763
MOR06757 HCDR2	hu/cyno/hu	15	2	6757
MOR07091 + 7092 HCDR2	hu/cyno/hu	15	6	7091(3x), 7092(3x)
MOR07093 + 7094 HCDR2	hu/cyno/hu	10	10	7093
MOR07087 HCDR2	hu/cyno/hu	10	6	7087(5x), 7086(1x)
MOR06525 + 6756 LCDR3	hu/cyno/hu	12	0	
MOR07086 LCDR3	hu/cyno/hu	10	1	7086
MOR06763 LCDR3	hu/cyno/hu	10	0	
MOR06757 LCDR3	hu/cyno/hu	9	1	7094
MOR07091 + 7092 LCDR3	hu/cyno/hu	11	9	7091(6x), 7092(3x)
MOR07093 + 7094 LCDR3	hu/cyno/hu	10	7	7094
MOR07087 LCDR3	hu/cyno/hu	10	0	
合計		338	139	

hu: ヒト
cyno: カニクイザル

【0406】

6. タンパク質製造用の親和性最適化 Fab の配列分析および選択

10 個の全親 Fab の誘導体を回収することにより、非常に良好な多様性を維持した。188 の HCDR2 改良クローンについての重鎖 (VH) および 150 の改良 LCDR3 クローンについての軽鎖 (VL) 可変領域のヌクレオチド配列を決定した。87 の特有 HCDR2 および 52 の特有 LCDR3 配列を、成熟 CDR 内における詳細な配列多様性解析用に選択した。CDR に可能なグリコシル化部位を含む Fab については、さらなる特性検定から除外した。

【0407】

VH および VL 配列解析および親和性データは、10 個の全親 Fab から親和性の改善された後継クローンが得られることを示していた。親 Fab MOR06525、MOR06757、MOR06763、MOR07087 および MOR07094 からは、HCDR2 改良クローンのみが得られ、親 Fab MOR06756 および MOR07093 からは、LCDR3 改良クローンのみが得られた。MOR07086、MOR07091 および MOR07092 は、VH および VL の両方についての成熟クローンを有していた。この後者は、VH および VL 成熟鎖の交差クローニングを可能にする。全データから、成熟 CDR において最良の親和性および最高の多様性をもつ 60 のクローンが、Fab 発現用に選択された。選択された VH および VL アミノ酸並びにヌクレオチド配列は、表 1 に列挙されている。

【実施例 5】

【0408】

実施例 5: IgG 変換

1. ヒト IgG2 形式への変換

完全長免疫グロブリン (Ig) を発現させるため、重 (VH) および軽鎖 (VL) の可変ドメインフラグメントを、pMORPH (登録商標) x9_MH Fab 発現ベクターからヒト

10

20

30

40

50

I g G 2 用の pMORPH (登録商標) 2_h_I g ベクターシリーズへサブクロニングした。pMORPH (登録商標) 2_h_I g G 2 への V H ドメインフラグメントのサブクロニングには、制限酵素 M f e I および B l p I を使用した。pMORPH (登録商標) 2_h_I g κ への V L ドメインフラグメントのサブクロニングには、E c o R V および B s i W I 部位を使用し、pMORPH (登録商標) 2_h_I g λ 2 へのサブクロニングには、E c o R V および H p a I 部位を用いた。

【0409】

10 個の全親 F a b (M O R 0 6 5 2 5、6 7 5 6、6 7 5 7、6 7 6 3、7 0 8 6、7 0 8 7、M O R 0 7 0 9 1、7 0 9 2、7 0 9 3 および 7 0 9 4) が、ヒト I g G 2 に変換しされ。また I g G も発現された。

10

【0410】

2. ヒト I g G 1 A A 形式への変換

完全長免疫グロブリンを発現させるため、F a b 重 (V H) および軽鎖 (V L) の可変ドメインフラグメントを、F a b 発現ベクターから I g G 1 発現ベクターへサブクロニングした。制限酵素 M f e I および B l p I を用いることにより、pMORPH (登録商標) 2_h_I g G 1 A A へ V H ドメインフラグメントをサブクロニングし、その際 2 3 4 および 2 3 5 位のロイシンをアラニンに突然変異させることにより、F c R γ 結合を排除し、エフェクター機能を弱めた。制限酵素 E c o R V および H p a I を用いて、V L ドメインフラグメントを pMORPH (登録商標) 2_h_I g λ 2 へサブクロニングした。

20

【0411】

所望のプロフィールをもつ以下の成熟 F a b をヒト I g G 1 A A 形式へサブクロニングした: M O R 0 7 8 3 2、7 8 3 4、7 8 7 2、7 8 7 6、7 8 2 9、7 8 7 1、7 8 6 5、7 8 7 3、7 8 3 0、7 8 7 8、7 9 1 0。軽および重鎖構築物の組み合わせで細胞をトランスフェクションすることにより、I g G レベルでの交差クロニングを達成した。例えば、M O R 0 8 1 1 4 は、M O R 0 7 8 2 9 からの生殖系列化重鎖および M O R 0 7 8 7 1 からの生殖系列化軽鎖の生成物であった。表 6 は、最も関連性のある交差クロン化生殖系列化 I g G を要約している。

30

40

【0412】

【表6】

MOR0 Nr.	VH/VL 生殖系列化	VH/VL		成熟 CDRs		形式
		VH	VL	成熟 VH	成熟 VL	
8114	イエス	7829	7871	7091/HCDR2	7091/LCDR3	hulg1AA
8125	イエス	7091	7873	-	7091/LCDR3	hulg1AA
8126	イエス	7829	7873	7091/HCDR2	7091/LCDR3	hulg1AA
8127	イエス	7830	7873	7091/HCDR2	7091/LCDR3	hulg1AA
8128	イエス	7092	7878	-	7092/LCDR3	hulg1AA
8129	イエス	7909	7092	7092/HCDR2	-	hulg1AA
8130	イエス	7909	7878	7092/HCDR2	7092/LCDR3	hulg1AA
8131	イエス	7910	7092	7092/HCDR2	-	hulg1AA
8132	イエス	7910	7878	7092/HCDR2	7092/LCDR3	hulg1AA

【0413】

3. ヒト Ig Gの一時的発現および精製

真核生物 HKB11 および HEK293 細胞を、当モル比の Ig G 重および軽鎖発現ベクター DNA によりトランスフェクションした。トランスフェクションの3または7日後に細胞培養上清を採取し、標準プロテイン A アフィニティークロマトグラフィー (rProteinA FF または MabSelect SURE, GE Healthcare) にかけた。特に指定されなかったため、1×ダルベッコの PBS (pH 7.2, Invitrogen) への緩衝液交換を実施し、試料を滅菌濾過 (0.2 μm) した。SDS-PAGE 中変性還元のおよび非還元的条件下、または Agilent BioAnalyzer の使用により、天然状態では HPLC により Ig G の純度を分析した。

【実施例6】

【0414】

実施例6：生殖系列化

QuickChange (登録商標) 位置指定突然変異導入キット (Stratagene) を用いる位置指定突然変異導入法により、Ig G 構築物を生殖系列化した。MOR08111 Vλ2 の N-末端 DI を ES に変えることにより、ヒト生殖系列配列とマッチさせ、末端 Q (N-末端 Q はピログルタミンを形成し得る) を回避した。MOR08110 Vλ3、MOR08113 Vλ3 および MOR08114 Vλ3 の N-末端 DI を、ヒト λ 遺伝子で最もよく見出される配列、SY に生殖系列化した。MOR08111 VH2 の N-末端 QVQ を、EVT に生殖系列化することにより、λ2 遺伝子とマッチさせ、末端 Q を回避した。MOR08109 VH5、MOR08110 VH5、MOR08113 VH5 および MOR08114 VH5 における N-末端 Q についても E に突然変異させた。

【0415】

MOR08109 Vλ3 に関するフレームワーク配列を合成することにより、ヒト λ3 i 遺伝子とマッチさせ、NheI および HpaI 制限部位を用いて発現ベクターへクローニングした。抗体可変ドメインとそれらの最も関連性の密な各ヒト生殖系列配列との配列アラインメントを図1に示す。

【実施例7】

【0416】

実施例7：親和性測定

1. 表面プラズモン共鳴 (Biacore) を用いる抗ヒト C5 抗体の Kon/Koff および KD 測定

Biacore チップへの Fab の固定化に使用される抗 Fab 抗体が、ヒト C5 に関する各 Fab の結合親和性に異なる形で影響することにより、Fab 間の比較を困難にしていることが測定された。Biacore 分析を Ig G 抗体に対して実施した。

【0417】

標準 EDC-NHS アミンカップリング化学を用いて、CM4 チップを、10 mM の酢

10

20

30

40

50

酸緩衝液（pH 4.5）中 $50 \mu\text{g}/\text{ml}$ のヤギ抗ヒトFc抗体（500～2000 RU）でコートした。各抗ヒトC5 IgGを、20 RU前後のリガンド密度に至るまでの接触時間一定の流速 $10 \mu\text{l}/\text{分}$ でHBS-E P緩衝液中のチップに捕捉させた。抗ヒトC5 IgGを捕捉後、 $0.156 \text{ nM} \sim 2.5 \text{ nM}$ の範囲で異なる濃度のヒトまたはカニクイザルC5を注射した。各サイクルを、リン酸での2回の再生段階により完了させた。全流動条件を $1 \times \text{HBS-E P}$ 緩衝液中 25°C で実施した。生じるシグナルを、リファレンスフローセルおよび被検体の無い結合段階から屈折率値を控除する、ダブルリファレンスにより調節した。データを 10 Hz で集め、Biacore T100 Evaluation ソフトウェアバージョン1.1（GE）を用いて解析した。このプログラムは、各相互作用に関する速度および親和定数測定用のグローバルフィッティング解析方法を使用する。

10

【0418】

抗体の特異性を測定した。好ましくは、ヒトおよびカニクイザルC5への結合に関する K_{on} および K_{off} 値は次のとおりである： $K_{\text{on}} > 1 \times 10^5$ 、 $K_{\text{off}} < 1 \times 10^{-4}$ 。これらの測定を、生殖系列化IgGについてBiacoreで実施し、得られたデータを表7に列挙する。

表7. Biacoreで測定された生殖系列化IgGの K_{D} 、 K_{on} および K_{off} 値

【0419】

【表7】

抗C5最終IgG	C5試料	k_a [1/Ms]	k_d [1/s]	K_D [pM]
MOR08109	huC5	2.13E+06	2.56E-05	12
	cynoC5	1.23E+06	4.49E-05	37
MOR08110	huC5	4.15E+06	4.69E-05	12
	cynoC5	1.81E+06	9.24E-05	60
MOR08111	huC5	1.00E+06	3.07E-05	31
	cynoC5	8.91E+05	1.28E-04	144
MOR08113	huC5	2.51E+06	6.77E-05	28
	cynoC5	1.53E+06	1.27E-04	83
MOR08114	huC5	2.09E+06	3.12E-05	15
	cynoC5	1.06E+06	3.13E-05	31
5G1.1	huC5	1.29E+06	7.22E-05	56

20

30

【0420】

2. 精製FabまたはFab細菌溶菌液（Meso Scale Discovery (MSD)）に関する液中平衡滴定（SET）を用いたピコモル親和性の測定

40

液中平衡滴定（SET）により K_{D} を測定するため、Fabタンパク質のモノマーフラクション（少なくとも90%のモノマー含有率、分析用SECにより分析、Superdex75, Amersham Pharmacia）を使用した。液中での親和性測定を、基本的には文献に記載された要領で実施した（Friguet et al., J. Immunol Methods 77:305-319 (1985)）。SET方法の感度および精度を改良するため、古典的ELISAからECLに基づく技術に移行した（Haenel et al., Anal Biochem 339:182-184 (2005)）。

【0421】

$1 \text{ mg}/\text{ml}$ のヤギ抗ヒト（Fab）₂フラグメント特異抗体（Dianova）を、製造業者の使用説明書に従ってECL Sulfo-TAGTM NHS-Ester（Meso Scale Discovery、ガイザー

50

ズバーグ、メリーランド、米国)で標識した。ポリプロピレンマイクロタイタープレートにおいて検定緩衝液として0.5%BSAおよび0.02%Tween 20 含有PBS (pH 7.4)を用いて実験を実施した。非標識抗原を 2^n 系列で、 K_D より少なくとも10倍高濃度から出発して希釈した。抗原不含有ウェルを用いることにより、 B_{max} 値を決定した。抗原もFabも含まないウェルを用いることにより、バックグラウンドを測定した。例えば10 pMのFab (60 μ l 最終量中の最終濃度)を加えた後、混合物をRTで一晩インキュベーションした。適用されたFab濃度は、予測 K_D と近似またはそれ未満であった。

【0422】

ストレプトアビジンMSDプレートを、0.2 μ g/mlのビオチニル化ヒトC5 (30 μ l/ウェル)でコートし、PBS中5%のBSAで遮断した。それに続いて、平衡させた試料をそれらのプレートに移し入れ(1ウェル当たり30 μ l)、20分間インキュベーションした。洗浄後、30 μ l/ウェルのECL Sulfo-タグ標識検出抗体(ヤギ抗ヒト(Fab)2)を、1:1500の最終希釈率で、MSDプレートに加え、エッペンドルフ振とう器(700 rpm)で30分間インキュベーションした。

10

【0423】

洗浄し、30 μ l/ウェルのMSD Read Buffer Tを界面活性剤と共に添加した後、Sector Imager 6000 (Meso Scale Discovery、ガイザーズバーグ、メリーランド、米国)を用いることにより、電気化学発光シグナルが検出された。

【0424】

20

カスタマイズされたフィッティングモデルを適用するXLfit (IDBS)ソフトウェアでデータを評価した。データ評価、すなわちFab分子の K_D 測定を行うため、以下のフィットモデルを使用した(モデル: Abraham et al¹⁶, et al., 2005¹⁵、準拠して改変): $y = B_{max} - (B_{max} / (2 * c_{Fab}) * (x + c_{Fab} + K_D - \sqrt{(x + c_{Fab} + K_D)^2 - 4 * x * c_{Fab}}))$; c_{Fab} : 適用されたFab濃度; x : 適用された総可溶性抗原濃度(結合部位); $\sqrt{\quad}$: 平方根。上記検定条件を用いることにより、親和性最適化C5結合性Fabについての(モノマー)親和性を液中で測定した。

【0425】

親Fab

C5結合性抗体をさらに特性確認するために、ヒトC5に対する親Fabの親和性を測定した。特性確認の焦点は溶血検定法における効力であったため、最も関連性の高いFabについてのみ親和性測定を行った。1価親和性の信頼できる測定を達成するため、Fabバッチのみを測定に使用したところ、定性的サイズ排除クロマトグラフィーにおいて $\geq 90\%$ のモノマーフラクションを示した。

30

【0426】

親和性成熟過程にはいった10個の親Fabの親和性を表8に要約する。親和性は、72 pM $\sim$ 3.7 nMの範囲であった。

表8. SETで測定された10個の親Fabの親和性

【0427】

【表 8】

	SET
MORO 番号	KD [pM]
6525	72
6756	1521
6757	1186
6763	820
7086	108
7087	3793
7091	324
7092	229
7093	576
7094	1364
3207 (陰性対照)	結合無し

(n = 1)

10

【0428】

成熟 Fab

ヒト C5 に対する精製 Fab の 1 価親和性を SET で測定した。親和性は、低 pM 範囲であり、最良の親和性は、MORO 7086、7091、7092 および 7093 の誘導体について得られた。それに続いて、カニクイザル C5 に対するこれらの誘導体の親和性を測定した結果は、中～低 pM 範囲での親和性を示していた。

20

【0429】

親和性成熟過程は非常に有効であったため、親和性が著しく改良された結合剤のレパートリーをもたらした。表 9 は、最も改良された結合剤のヒトおよびカニクイザル C5 への親和性を要約している。ある種の Fab は、 ≤ 30 pM のヒト C5 に対する K_D および ≤ 150 pM のカニクイザル C5 に対する K_D を有する。

表 9. 最も親和性が改良された Fab についてのヒトおよびカニクイザル C5 に対する親和性の概観

30

【0430】

【表 9】

MOR	成熟	SET hu C5 (n=1-2)	SET cyno C5 (n=1)	MOR	成熟	SET hu C5 (n=1-2)	SET cyno C5 (n=1)
		KD [pM]	KD [pM]			KD [pM]	KD [pM]
6525		273 / 29		7871	LCOR3	3	4
7813	HCDR2	437		7872	LCOR3	2	3
7814	HCDR2	137		7873	LCOR3	13 / 13	6
7816	HCDR2	116		7874	LCOR3	35	8
6757		3650 / 1245		7092		96	481
7818	HCDR2	491	70	7831	HCDR2	10	36
7907	HCDR2	179		7832	HCDR2	4	13
6763		673 / 962		7909	HCDR2	7	18
7820	HCDR2	62		7910	HCDR2	27	31
7086		12 / 65	10	7876	LCOR3	78	60
7821	HCDR2	7	39	7877	LCOR3	29	144
7822	HCDR2	5	14	7878	LCOR3	33	70
7823	HCDR2	5	15	7879	LCOR3	25	122
7824	HCDR2	55 / 130		7093		431 / 992	3146
7864	LCOR3	22	974	7833	HCDR2	47	107
7865	LCOR3	10	88	7834	HCDR2	4	15
7866	LCOR3	10	191	7835	HCDR2	29	28
7867	LCOR3	19	154	7836	HCDR2	11	
7868	LCOR3		384	7890	HCDR2	46	
7869	LCOR3	2	83	7094			
7870	LCOR3	12	500	7880	LCOR3	13	13
7087		120		7881	LCOR3	88	
7827	HCDR2	361		7882	LCOR3	70	
7828	HCDR2	2477 / 1730		7883	LCOR3	49	
7091		135 / 138	704	7884	LCOR3	83	
7829	HCDR2	429	116	7885	LCOR3	35	
7830	HCDR2	399	75	基準 : KD hu C5 <30pM; cv C5 <150pM			
7908	HCDR2	75*	39*	* 散乱 (信頼できる測定結果無し)			

hu: ヒト
cyno: カニクイザル

【0431】

3. 液中平衡滴定 (SET) を用いた IgG 分子の K_D 測定

ヒトおよびカニクイザル C5 に対する生殖系列 IgG (ヒト IgG1AA 形式) の親和性を、下記要領により SET で測定した。独立した測定間における類似したデータセットは、リファレンス IgG5G1.1 よりもヒト C5 に対するリード IgG の高い親和性を示していた (米国特許第 6,355,245 号参照)。最終 IgG は、1 ~ 14 pM の範囲のヒト C5 に対する親和性および 3 ~ 29 pM の範囲のカニクイザル C5 に対する親和性を有していた。

表 10. SET における最終リード IgG (ヒト IgG1AA 形式) に関する K_D 値測定

【0432】

【表 10】

		1 回目の測定		2 回目の測定	
		ヒト C5	カニクイザル C5	ヒト C5	カニクイザル C5
		KD [pM]	KD [pM]	KD [pM]	KD [pM]
hu IgG1AA 生殖系列化	MOR08109	4	13	2	6
	MOR08110	7	18	3	8
	MOR08111	5	14	3	17
	MOR08113	14	29	8	16
	MOR08114	1	5	2	4
hu IgG2/4 (リファレンス IgG)	5G1.1	24	結合無し	19	結合無し

【0433】

液中平衡滴定 (SET) により K_D を測定するため、IgG タンパク質のモノマーフラクションを使用した (少なくとも 90 % のモノマー含有率。分析用 SEC MALS により分析; Tosoh TSKgel G3000SWXL, Wyatt Treos miniDAWN)。液中での親和性測定を基本的には文献に記載の要領で実施した (Friguet et al., J. Immunol Methods 77:305-319

(1985))。S E T方法の感度および精度を改良するため、古典的E L I S AからE C Lに基づく技術に移行した (Haenel et al., Anal Biochem 339:182-184 (2005))。

【0434】

1 mg/ml のヤギ抗ヒト (F a b)₂ フラグメント特異抗体 (Dianova) を、製造業者の使用説明書に従ってECL Sulfo-TAGTM NHS-Ester (Meso Scale Discovery、ガイザーズバーグ、メリーランド、米国) で標識した。ポリプロピレンマイクロタイタープレートにおいて検定緩衝液として0.5% B S Aおよび0.02% Tween 20 含有P B S (pH 7.4) を用いて実験を実施した。非標識抗原を2 nまたは1.75 n系列で、K_Dより少なくとも10倍高濃度から出発してそれぞれ希釈した。抗原不含有ウェルを用いることにより、B_{max}値を決定した。抗原もI g Gも含まないウェルを用いることにより、バックグラウンドを測定した。例えば10 pMのI g G (60 μl 最終量中の最終濃度) を加えた後、混合物をR Tで一晩インキュベーションした。適用されたI g G濃度は、予測K_Dと近似またはそれ未満であった。

10

【0435】

ストレプトアビジンM S Dプレートを、0.2 μg/ml のビオチニル化ヒトC 5 (30 μl/ウェル) でコートし、P B S中5%のB S Aで遮断した。それに続いて、平衡させた試料をそれらのプレートに移し入れ (1ウェル当たり30 μl)、20分間インキュベーションした。洗浄後、30 μl/ウェルの ECL Sulfo-タグ標識検出抗体 (ヤギ抗ヒト (F a b)₂) を、1:1500の最終希釈率で、M S Dプレートに加え、エッペンドルフ振とう器 (700 rpm) で30分間インキュベーションした。

20

【0436】

洗浄し、30 μl/ウェルの MSD Read Buffer T を界面活性剤と共に添加した後、Sector Imager 6000 (Meso Scale Discovery、ガイザーズバーグ、メリーランド、米国) を用いることにより、電気化学発光シグナルが検出された。

【0437】

カスタマイズされたフィッティングモデルを適用する XLfit (IDBS) ソフトウェアでデータを評価した。データ評価、すなわちI g G分子のK_D測定を行うため、I g Gについての以下のフィットモデルを使用した (Piehler et al., 199717 に従って改変) : $y = B_{max} / (cIgG/2 * (cIgG/2 - ((x+cIgG+K_D)/2 - ((x+cIgG+K_D)^2/4 - x*cIgG^{0.5})^2/(2*IgG)))$; cIgG = 適用されたI g G濃度、完全分子 (結合部位無し) ; x = 適用された総可溶性抗原濃度 (結合部位) ; s q r t : 平方根。

30

【実施例8】

【0438】

実施例8：溶血検定法による特性確認

溶血検定法は、補体活性化について試験する基本的な機能性検定法であり、補体経路による赤血球 (R B C) の溶解を遮断する抗ヒトC 5 m A bおよびF a b分子の能力を評価するのに使用されてきた (例、Evans et al., Mol. Immunol 32: 1183-1195 (1995); Thomas et al., Mol Immunol 33:1389-1401 (1996); Rinder et al., J Clin Invest 96:1564-1572 (1995)参照)。簡単に述べると、古典的経路検定法の場合、感作赤血球を、血清中に存在する補体タンパク質による溶解についての標的として使用する。この検定法は、高親和性抗ヒトC 5 m A bの特性確認およびスクリーニングにとって興味深いものである。

40

【0439】

1. 古典的経路

所望の数のニワトリ赤血球を、冷ゼラチンベロナール緩衝液 (G V B++) で4回洗浄し、 5×10^7 細胞/ml に再懸濁した。細胞を感作するため、ウサギ抗c h R B C I g GをR B C細胞懸濁液に加え、1 μg/ml I g Gの最終濃度とした。氷上で15分間インキュベーションした後、感作c h R B Cを遠心分離にかけ、G V B++で2回洗浄し、 8.33×10^7 細胞/ml に希釈した。

【0440】

50

丸底96ウェルプレートに溶血検定法に使用した。抗体をGV B++緩衝液で希釈し、ウェルに加えた(C5結合性Abの必要濃度を計算するとき、血清を加えると、試料は2倍希釈となることを考慮に入れた)。50 μ lの40%ヒト血清(GV B++で希釈)を、50 μ lの抗体希釈液に加えることにより、最終血清検定濃度は20%となった。

【0441】

対照およびブランクウェルを次に記載の要領で調製した：対照ウェル：i) 0%溶解対照 $\rightarrow$ 100 μ lのGV B++、ii) 100%溶解対照 $\rightarrow$ 100 μ lの0.1%NP-40、iii) 20%血清対照 $\rightarrow$ 100 μ lの20%血清(0%Ab対照)。ブランクウェル：i) 20%血清ブランク $\rightarrow$ 100 μ lの20%血清、ii) GV B++ブランク $\rightarrow$ 100 μ lのGV B++、iii) NP-40ブランク $\rightarrow$ 100 μ lの0.1%NP-40。

10

【0442】

2.5 $\times$ 10⁶(30 μ l)の感作chRBC/ウェルを、全ての試料および対照ウェルに加えた。ブランクウェルには、細胞の代わりにPBSを加えた。検定プレートを、37 $^{\circ}$ Cで30分間インキュベーションし、遠心分離(2000rpm、5分)し、85 μ lの上清を、新しい平底96ウェルプレートに移し入れた。新しいプレートを遠心分離(2000rpm、3分)にかけて、泡沫を除去した。415nmで吸光度を読み取ることにより、ヘモグロビン放出を測定した。下記の計算アルゴリズムを用いることにより、対照およびブランクウェルに関して溶血のパーセンテージを計算した：

溶血% = 100 $\times$ (OD試料 - OD陰性対照) / (OD陽性対照 - OD陰性対照)

(式中、

20

OD試料 = [平均OD_{試料}] - [平均OD_{20%血清ブランク}]

OD陰性対照 = [平均OD_{溶血0%}] - [平均OD_{GV B++ブランク}]

OD陽性対照 = [平均OD_{溶血100%}] - [平均OD_{NP-40ブランク}]

【0443】

この手順を用いることにより、赤血球溶解を阻害し得る抗ヒトC5抗体が同定され得た。カニクイザルC5との交差反応性についてスクリーニングするため、5%カニクイザル血清を用いて古典的経路を実施した。

【0444】

2. 副経路

古典的経路溶血検定法と同様にして、副経路を再現する溶血検定法を実施した。副経路では、ウサギからのPBC細胞を使用し、細胞を感作する必要はなかった。ウサギRBCは、補体副経路により誘発される溶解に感受性がある点でニワトリRBCとは異なる。

30

【0445】

副経路のC5変換酵素は、Mg⁺⁺依存적であり、古典的経路のC5変換酵素はCa⁺⁺依存적であるため、使用緩衝液は、10mMのEGTAおよび5mMのMg⁺⁺を補ったGV B++であった。

【0446】

副経路の溶血検定法を、i) 20%ヒト血清、ii) 20%ヒトC5枯渇血清に加えた100pMヒトC5、iii) 20%ヒトC5枯渇血清に加えた0.025%カニクイザル血清、iv) 20%ヒトC5枯渇血清に加えた100pMカニクイザルC5、v) 10%カニクイザル血清により実施した。これらの設定を使用することにより、補体副経路により誘導される赤血球溶解を非常に効果的に阻害し得るヒトおよびカニクイザルC5タンパク質に対し高い親和性を有する抗体についてスクリーニングした。

40

【0447】

3. 親Fabによる溶血検定法

溶血検定法を基本的生物機能性検定法として用いることにより、抗ヒトC5mAbが赤血球の補体介在溶解を遮断する能力を評価した。C5変換酵素は、C5をC5aペプチドおよびC5bフラグメントに開裂するもので、それに続いて、細胞溶解をまねく膜侵襲複合体(MAC)へ組み込まれる。C3bC4bC2a複合体により形成される古典的経路のC5変換酵素は、C3bC3bBb複合体により形成される副経路のC5変換酵素とは

50

異なる構造を有する。HuCAL GOLD（登録商標）作製抗体は、当然古典的経路および副経路の両方において阻害性を示すが、主として副経路（H因子、B因子およびH因子関連遺伝子）の方がAMDに関与しているため副経路に焦点を合わせている。

【0448】

古典的および副経路検定法を20%ヒト血清（～80nmのC5）により実施した。副経路検定法の感度を高めるため、新しい検定方式が開発された。10～100pMの精製ヒトC5または0.025%のカニクイザル血清（～100pMカニクイザルC5）を、ヒトC5枯渇血清（ただし、全ての他の血清および補体構成成分を含む）に加えた。

【0449】

図2は、かなりの溶血現象が、ヒトC5枯渇血清に加えられた10～100pMのヒトC5について観察され得たことを示す。カニクイザル血清をヒトC5枯渇血清に加えることにより、交差反応性を試験した。図3は、ヒトC5枯渇血清に加えられた0.025%のカニクイザル血清（～100pMのC5）について、溶血活性を回復していることを示す。

【0450】

古典的経路

初回Fab選択を古典的経路で行った（20%ヒト血清）。61の精製親Fabの約半分は、古典的経路の弱～強阻害剤であった。最高の阻害性FabのIC50は、35～900nMであった。

【0451】

検定を行ったところ、合致する結果（図4に示されている）が示された。溶血%を対照およびブランクウェルについて計算した。細胞溶解のFab阻害を、20%ヒト血清により誘発される最大溶解（＝100%）と比較した。関連性のないヒトFab（鶏卵白由来リゾチーム結合剤MOR03207）を、陰性対照として、抗ヒトC5 IgGモノクローナル抗体（Quidel）を陽性対照として使用した。図4は、最良の阻害性Fabによる例を示す。

【0452】

副経路

古典的経路で阻害活性を示すFabを、副経路でさらに評価した。ヒトC5枯渇血清に加えた100pMの精製ヒトC5または0.025%のカニクイザル血清について、溶血検定法を実施した。ヒト副経路に関するIC50は、0.1～90nMであった（最も関連性の高いFabによる検定の例を図5に示す）。

【0453】

古典的経路の陽性対照（抗ヒトC5抗体、Quidel）は、副経路では阻害性を示さなかった。従って、抗補体因子P抗体（Quidel）を陽性対照として使用した。図5に示す通り、MOR07086は、最高の阻害活性を有し、NVSデータは、リファレンス抗体5G1.1の場合よりもすぐれた効力があることを明らかにした。

【0454】

カニクイザル交差反応性を試験するため、副経路の溶血検定法を、ヒトC5枯渇血清に加えた0.025%のカニクイザル血清により実施した。5G1.1はカニクイザルC5を認識しないため、5G1.1との比較は不可能であった。抗因子P抗体を陽性対照として使用した。検定結果は、最良の阻害性Fabについて0.1～400nMのIC50値を示していた。また、MOR07086は、最高の効力を示した（図6に示す）。

【0455】

Fabの一貫した阻害活性は、古典的経路および副経路の両方で認められた。下表11は、最も関連性の高い22のFabに関する溶血検定法の結果を要約している。異なる実験間の比較を信頼できるものにするため、20%ヒト血清により誘発される溶解を100%に正規化した。

表11. 最も関連性の高いFabによる溶血検定法の要約

【0456】

10

20

30

40

50

【表 1 1】

MOR-Nr	MOR IC50 [nM]			NVS IC50 [nM]		
	CP [ヒト] 正規化	AP (0.1nM C5) [ヒト] 正規化	AP(0.025% カニクイザル 血清)[ヒト] 正規化	CP [ヒト] 正規化	AP (0.1nM C5) [ヒト] 正規化	AP(0.025% カニクイザル 血清)[ヒト] 正規化
6525	190	15	11	185	7	5
6756	320	80	400	225	70	2500
6757	500	90	30	305	130	25
6763	250	45	110	195	20	360
6764	n.t.	50	n.t.	n.t.	25	30% inh
6776	>4000	40		n.t.	20*	50% inh
6952	90	20	>1000	110	15	200
6961	100	25	600	85	15	30
7081	180	5	40% inh	170	3	10
7082	70	2.5	1	90	1	1
7083	100	30	300	140	10	5
7084	120	10	1.2	160	5	1.5
7086	35	0.2 / 0.2	0.2 / 0.4	85	0.1	0.1
7087	>4000	50	100	775	10	1
7088	110	15	230	130	5	15
7089	150	75	900	250	20	50
7090	105	20	10	120	10	1
7091	82	7	40	110	3	4
7092	100	1	1.5	90	0.5	1.5
7093	>4000	7	190	230	5	15
7094				770	40	190
7095*	120*	0.5**	1.3**	n.t.		

* MHとして純粋ではない

* * pMx9_FSとして

【0 4 5 7】

4. 成熟 Fab による溶血検定法

古典的経路

(1) 20% ヒト血清を用いる古典的経路

成熟 Fab を、20% ヒト血清により古典的経路で試験した。MOR 07086、7091、7092 および 7093 の誘導体は、非常に高い効力を示した（低 nM 範囲での IC50 値）。MOR 07091、7092 および 7093 の子孫は、強く改良された効力を示した。図 7 は、MOR 07086、7091、7092 および 7093 の誘導体による溶血検定法の例を示す。

【0 4 5 8】

(2) 5% カニクイザル血清を用いる古典的経路

また、5% カニクイザル血清の存在下で補体経路の検定法を実施することにより、交差反応性について試験した。MOR 07086、7091、7092 および 7093 の誘導体は、非常に有効に赤血球溶解を阻害し得た。陰性対照、MOR 03207（抗リゾチーム Fab）は、補体経路に何ら影響を及ぼさなかった。これらの検定法の結果を図 8 に示す。

【0 4 5 9】

副経路

(1) 100 pM のヒト C5 を用いる副経路

成熟 Fab を、100 pM のヒト C5 による副経路溶血検定法で試験した。MOR 06525、6757、6763 および 7087 の誘導体の中には、それらの親 Fab と比べて効力の改善を示すものもあった。MOR 07086-、7091-、7092-、7093- および 7094- 誘導 Fab は、非常に高い効力を示した（低 nM 範囲での IC50 値）。MOR 07091、7092、7093 および 7094 の子孫は、非常に改善された効力を示し、その多くはリファレンス抗体 5G1.1 よりも強力である。図 9 は、親和性成熟 Fab および 5G1.1 に関する溶血検定結果の例を示す。

【0460】

(2) 20%ヒト血清を用いる副経路

成熟Fabを、20%ヒト血清による副経路溶血検定法で試験した。MOR07086-、7091-、7092-および7093-誘導Fabは、非常に高い阻害活性を示した。これらのFabの多くは、5G1.1よりも高い阻害活性を有していた。図10は、親和性成熟Fabおよびリファレンス抗体5G1.1に関する溶血検定結果の例を示す。

【0461】

(3) 100 pMのカニクイザルC5を用いる副経路

成熟Fabを、20%ヒトC5枯渇血清に加えた100 pMのカニクイザルC5を用いる副経路溶血検定法で試験した。MOR07091-、7092-および7093-誘導Fabは、非常に高い阻害活性を示した。5G1.1は、カニクイザルC5とは交差反応しない。図11は、親和性成熟Fabに関する溶血検定結果の例を示す。

10

【0462】

5. 生殖系列化IgG (ヒトIgG1AA形式) による溶血検定法

古典的経路

(1) 20%ヒト血清を用いる古典的経路

20%ヒト血清を用いる古典的経路検定法をMORで実施した。最終生殖系列化ヒトIgGAA-MOR08109、8110、8113、8114のIC50値は、リファレンスIgG 5G1.1より良好または近似していた (図12参照)。

【0463】

20

(2) 5%カニクイザル血清を用いる古典的経路

リファレンス抗体5G1.1はカニクイザルC5を認識しないため、5%カニクイザル血清を用いる古典的経路における5G1.1との比較は適用できなかった。最終生殖系列化IgGは、MOR08111を除き、カニクイザル血清により誘導される赤血球溶解を完全に阻害し得た。データを図13に示す。

【0464】

副経路

(1) 100 pMのヒトC5を用いる副経路

生殖系列化IgGを、100 pMのヒトC5を用いる副経路溶血検定法で試験した。抗体は全て、IC50値28~128 pMでの強力な阻害活性を示し (ただしMOR08111を除外、図14参照)、全て5G1.1と同等またはさらに良好であった。図14は、IgGに関する溶血検定結果の例を示す。

30

【0465】

(2) 20%ヒト血清を用いる副経路およびC5a生成ELISA

生殖系列化IgGについても、20%ヒト血清による副経路溶血検定法で試験した。試験した抗体の大多数は、80 nM未満のIC50値で完全な阻害を達成する。リファレンス抗体5G1.1は、この検定法において溶血現象を十分には阻害しない。図15は、IgGに関する溶血検定結果の例を示す。最終IgGによるC5a生成の阻害は、5G1.1の場合と類似していた (低nM範囲でのIC50値)。

【0466】

40

(3) 100 pMのカニクイザルC5を用いる副経路

20%ヒトC5枯渇血清における副経路の溶血検定法を、100 pMのカニクイザルC5で再構成した。カニクイザルC5に対する生殖系列化最終候補の効力は、ヒトC5に関する場合の5倍以内であった (低nM範囲でのIC50値)。

【0467】

(4) 10%カニクイザル血清を用いる副経路

10%カニクイザル血清 ([C5] ~ 40 nM) を用いる副経路の溶血検定法では、生殖系列化候補の効力は、ヒト血清での効力と類似していた (成功基準は、ヒトC5を用いる機能性検定法の場合の最低5分の1の強さの効力を有することであった)。

【実施例9】

50

【0468】

実施例9：C5a生成ELISA

C5a-d e s -A r g ELISAを開発することにより、溶血現象中におけるC5a生成を測定し、溶血検定法で阻害性を示す抗体が、C5からC5aおよびC5bへの開裂についても阻害することを確認した。

【0469】

Maxisorp プレートを、コーティング緩衝液（重炭酸pH9.5～9.8）中1μg/mlのマウス抗ヒトC5a-d e s -A r g（US Biologics）100μl/ウェルによりコートし、4℃で一晩インキュベーションした。PBSTで3回洗浄した後、プレートを、室温で2時間300μl/ウェルの希釈剤（Synblock, AbD Serotec）により遮断した。遮断溶液を吸引した後、希釈剤で希釈した100μlの試料または標準物質を、室温で1時間インキュベーションした。標準物質を次の要領で調製した：出発濃度は標準物質（rC5a-d e s -A r g）1ml当たり20ngであり、7ポイント曲線用に1：4系列希釈液を調製した。溶血検定法の試料を、希釈剤で1：5に希釈した（C5aELISAで使用するまで溶血検定上清を-80℃で貯蔵するべきである）。プレート間において、PBSTによる洗浄を3回実施した。希釈剤で希釈した0.4μg/mlの検出抗体（ビオチン-ヤギ抗ヒトc5a、R&D Systems）100μl/ウェルを加え、室温で1時間インキュベーション後、HRP希釈剤（ポリ-HRP希釈剤）で1：5000に希釈したStrept-HRP（ポリ-HRPストレプトアビジン）100μl/ウェルを30分間にわたって加えた。PBSTで4回洗浄後、100μl/ウェルのTMB基質（Ultra TMB 基質溶液）を5～10分間にわたって加えた。50μl/ウェルの停止液（2N H2SO4）で反応を停止させた。吸光度（A450～A570）を読み取り、SoftMax Pro を用いて、データを解析した。

10

20

【0470】

成熟Fabを、溶血現象中におけるC5a生成について試験することにより、阻害活性が、C5aおよびC5bへのC5開裂の遮断によるものであることを確認した。20%ヒト血清中の溶血検定法からの上清を、C5a形成の定量化に使用した。

【0471】

試験したFabは全て、C5aレベルをベースラインまで低下させた。図16は、C5aELISA結果の例を示す。

30

【実施例10】

【0472】

実施例10：ヒトC3、C4、C5およびカニクイザルC5に対する特異性ELISA
全精製Fabを、ヒトC3、C4およびC5への結合について液中ELISA（上記方法）で分析した。Fabを、Neutravidin プレートにおいてビオチニル化抗原とインキュベーションし、ヒスチジン標識により検出した。

【0473】

それぞれの親Fabと比べると、ほとんど全ての成熟Fabについて結合性の改善が見られた。カウンター標的ヒトC4およびC3への結合は、100nM以下のFabでは検出されなかった。これらの結果は、特異性に関する成功基準に達している：ヒトおよびカニクイザルC5への結合およびヒト補体タンパク質C3およびC4への結合無し。親Fab MOR07091の誘導体に関する例を図17に示す。

40

【実施例11】

【0474】

実施例11：血清安定性検定法

C5結合性抗体の50%ヒト血清での結合検定法におけるヒトC5への保持された結合活性を、下記要領で測定した。

【0475】

抗体（Fab形）を、100%ヒトC5枯渇血清またはPBST/0.5%BSA（陽性対照）と37℃で8時間までインキュベーションした。遮断されたポリプロピレンプレ

50

ートのウェルをインキュベーションに使用することにより、長いインキュベーション時間にわたって確実に表面への抗体の結合が起こらないようにした。試料を異なる時点で集め、 -20°C で貯蔵した。

【0476】

NeutrAvidin プレートにおける液中ELISAで試料を試験することにより、ヒトC5への結合能をチェックした。 $1\times\text{ChemiBlocker-PBST}$ でo/n遮断しておいた NeutrAvidin プレートに、異なる時点で採取した試料の系列希釈液 $20\mu\text{l}$ を加えた。試料の1回目の希釈率は1:2であり（最終血清濃度50%）、次なる希釈段階は1:3であった。1時間インキュベーション後、プレートをPBSTで3回洗浄し、 $20\mu\text{l}$ のビオチニル化ヒトC5を $2.5\mu\text{g/ml}$ の濃度に適用した。1時間後、プレートを再び $5\times\text{PBST}$ (0.05% Tween) で洗浄し、Fabに関する抗HIS6-POD検出抗体を加えた。

10

【0477】

基質 (Quanta Blue または AttoPhos) の蛍光を5~10分後に測定し、保持されている結合活性を、それぞれの最大シグナル (PBST/0.5% BSAとインキュベーションした抗体) との比較により計算した。

【0478】

C5結合性抗体に関する「絶対必要」基準の一つは、i) 10%血清での機能性検定法およびii) 50%血清での結合検定法においてヒト血清での結合活性の75~80%を保持していることである。溶血検定法は、20%血清の存在下で実施されるため、50%血清での結合検定法で保持された結合性を示すだけでよかった。

20

【0479】

従って、成熟最終Fabを、 37°C で8時間100%ヒトC5枯渇血清とインキュベーションした。試料を異なる時点で集め、液中ELISAにおいてヒトC5への結合について試験した。ELISAに使用するFab+血清試料を、50%血清+10nM Fabの濃度に希釈した。

【0480】

図18は、Fab形式での最終C5結合性最終抗体の結果を説明している。結合活性の70~93%は、PBS中でのインキュベーションの場合と異なり50%血清中 37°C で8時間のインキュベーション後に保持されていた。

【実施例12】

30

【0481】

実施例12: エピトープ結合 (binning) による特性確認

この手順を用いて、抗ヒトC5Fabを、C5タンパク質の同じかまたは部分重複エピトープへ結合する種々のエピトープビン (bin) に分類した。

【0482】

100倍過剰の各非標識抗ヒトC5抗体と各ビオチニル化抗ヒトC5抗体との競合を、ELISA (捕捉方式) で試験した。それを、各抗体の最高シグナル (非競合のビオチニル化Fab) と比較した。

【0483】

ヒトC5を、384ウェル黒色 Maxisorp プレートにおいて予め 4°C でo/nコートしておいたポリクローマル抗ヒトC5 IgG (US Biological) により捕捉させた。翌日、プレートをPBSTで2回洗浄し、3% BSA-PBSTで2時間遮断した。PBSTで3回洗浄した後、 $20\mu\text{l}$ のヒトC5を加え、RTで2時間インキュベーションした。プレートをPBSTで3回洗浄した後、Fabを加えた。

40

【0484】

$20\mu\text{l}$ の非標識Fab ($200\mu\text{g/ml}$ または $400\mu\text{g/ml}$) (100倍過剰) を、Maxisorp プレートのウェルに加え、それに続いて 20ng/ml または 40ng/ml のビオチニル化Fabを加えた。ビオチニル化および非標識Fabを、RTで1時間インキュベーションした。プレートをPBSTで3回洗浄し、Strep-AP Zymax Streptavidin-Alkaline Phosphatase, ZYMED, コード: 43-8322, ロット: 50799648 を、プレー

50

トにC5を介して結合しているビオチニル化Fabの検出用に加えた。AttoPhos 基質 (Roche) をプレートに加え、5～10分後蛍光を読み取った。

【0485】

親Fab

C5を捕捉させ (ポリクローナル抗体により)、非標識FabYをビオチニル化FabXに対し過剰に適用した。ヒトC5へのビオチニル化FabXの結合が検出された。6群のFabが特定され得た: 第1群:MOR06952、6961; 第2群:MOR06525、6756、6757、6763; 第3群:MOR07087; 第4群:MOR06764、6776、7081; 第5群:MOR07089; 第6群:MOR07082、7083、7084、7086、7088、7090、7091、7092、7093、7095。

10

【0486】

また、異なる方法を用いて、Fabを異なるエピトープ結合群に分類した: FabXを固定し、次いでビオチニル化C5と予めインキュベーションしておいたFabYを加えた。Fabの次の群が特定され得た: 第1群:MOR06952、6961; 第2群:MOR06525、6757、7083; 第3群:MOR07087; 第4群:MOR06763; 第5群:MOR07081; 第6群:MOR07082、7083、7084、7086、7088、7091、7092、7093 (7089は7084と競合する)。2種の異なる方法を用いても、同様の結果が得られるという結論が導かれた。

20

【0487】

成熟したFab

Fabの特性確認を完成させるため、非標識Fab (100倍過剰で適用) とビオチニル化Fabの競合を、液中ELISAで測定した。結果を最高のシグナル (非競合のビオチニル化Fab) と比較した。

【0488】

図19に示す通り、ビオチニル化Fabは、同一の非標識Fabと競合し、全Fabは、同じかまたは部分重複エピトープへの結合をめぐって競合する。これらの結果は、親Fabに関するエピトープ結合 (binning) データと相関関係をなす。

【実施例13】

【0489】

30

実施例13: C5アルファ対ベータ鎖結合剤のスクリーニングおよび競合検定法

下記要領でELISA実験および溶血検定法を実施することにより、Fabがアルファまたはベータ鎖結合剤のいずれであるかを試験した。

【0490】

第1実験では、Fabをプレート上でコートし、精製C5またはキメラC5調製物 (ヒトアルファ、マウスベータ鎖) からの上清を加えた。次なる段階として、5G1.1を適用し、抗ヒトIgGにより検出を実施した。

【0491】

第2実験では、5G1.1をプレート上でコートし、精製C5またはキメラC5調製物 (ヒトアルファ、マウスベータ鎖) からの上清を加え、次いでFabを適用し、抗My c抗体により検出した。

40

【0492】

リファレンスIgG 5G1.1はアルファ鎖を認識するため、これを用いることにより、MorhpSys 生成Fabが結合をめぐって5G1.1と競合するか否かを測定した。溶血検定法では、キメラC5調製物からの上清をヒトC5枯渇血清に加え、Fabを溶血現象の阻害について試験した。

【0493】

親Fab

図20は、Fabをプレート上でコートし、C5またはキメラC5調製物 (ヒトアルファ鎖およびマウスベータ鎖) の上清、次いで5G1.1を加えたELISA実験の結果を

50

示す。図 2 1 は、精製 C 5 およびキメラ C 5 からの上清を 5 G 1 . 1 により捕捉させた E L I S A 実験の結果を示す。

【0 4 9 4】

M O R 0 6 5 2 5、6 7 5 6、6 7 6 3 は、ベータ鎖結合剤であった（C 5 に結合するが、キメラ C 5 には結合しない）。ほとんどの M O R 0 7 0 X X F a b（液中パニングから誘導）は、アルファ鎖結合剤である（C 5 およびキメラ C 5 に結合する）。M O R 0 6 9 5 2 および 6 9 6 1 は、5 G 1 . 1 と競合するため、それらは C 5 およびキメラ C 5 の両方について陰性であり、従って、5 G 1 . 1 と同様アルファ鎖結合剤である可能性が高い。M O R 0 6 7 5 7 は、M O R 0 6 9 5 2 および 6 9 6 1 と同様の動きを見せることから、アルファ鎖結合剤であると思われる。しかしながら、M O R 0 6 7 5 7 は、C 5 枯 10
渴血清ヘスパイクされたキメラ C 5 上清の溶血現象を阻害しないが、他のアルファ鎖結合剤は全てそれを阻害する（図 2 2 参照）。

【0 4 9 5】

溶血検定法では、キメラ C 5 調製物からの上清を、ヒト C 5 枯渴血清に加え、溶血現象の阻害について F a b を試験した。M O R 0 6 5 2 5、6 7 5 6、6 7 5 7 および 6 7 6 3 は、キメラ C 5 による溶血現象を阻害しなかったことから、ベータ鎖結合剤であり得た。M O R 0 6 9 5 2、6 9 6 1、7 0 8 1、7 0 8 2、7 0 8 3、7 0 8 4、7 0 8 6、7 0 8 7、7 0 8 8、7 0 8 9、7 0 9 0、7 0 9 1、7 0 9 2、7 0 9 3、7 0 9 4、7 0 9 5 は、溶血現象を阻害したため、アルファ鎖結合剤であり得た。

【実施例 1 4】

【0 4 9 6】

実施例 1 4：タンパク質加水分解に対する抵抗性

F a b の構造的堅固さを調べるため、サーモリシンによるタンパク質加水分解に対する F a b の抵抗を実現させた（サーモリシン細菌性プロテアーゼ、Calbiochem）。F a b をサーモリシンと、3 7 °C または 5 5 °C（サーモリシン活性は 5 5 °C が最適である）でインキュベーション（F a b：サーモリシン＝3：1（w/w）、反応量 8 μ L）した。4 μ L の 0 . 5 M の E D T A および 4 μ L の 4 × L D S 試料緩衝液（Invitrogen）を加えることにより、反応を停止させ、停止した試料を非還元的条件で 4 ～ 1 2 % S D S - P A G E 10
にかけた。Coomassie 染色により視覚化される F a b バンドの消失をモニターすることにより、F a b のタンパク質加水分解を分析した。

【0 4 9 7】

親 F a b

3 7 °C および 5 5 °C でのサーモリシンタンパク質加水分解に対する抵抗性について親 F a b を試験した。ヒト化 I L - 1 β 抗体からの F a b を対照として使用した。試験されたほとんどの F a b は、9 0 分まで 3 7 °C での熱分解に抵抗を示した。F a b の構造的堅固さをさらに差別化するため、タンパク質加水分解をさらに高温の 5 5 °C で実施した。試験された F a b の多くは 5 5 °C で迅速に分解されたが（9 0 % を超える F a b が 3 0 分以内に分解された）、F a b の中には 9 0 分後でもまだタンパク質加水分解に対して抵抗を示すものもあった（例、7 0 9 4）。抵抗性 F a b は、さらに堅固な構造を有すると考えられ、そのため、それらはさらに良好なインビボ薬物動態特性を示すと思われた。これらの 40
実験の結果を図 2 3 および図 2 4 に示す。

【0 4 9 8】

成熟した F a b

溶血検定法において最高の効力を呈する F a b を、3 7 °C および 5 5 °C でのサーモリシンに対する感受性について試験した。図 2 5 および図 2 6 では、M O R 0 7 0 8 6、7 0 9 1、7 0 9 2 および 7 0 9 3 の誘導体による実験を示す。

【0 4 9 9】

これらの試験の結果は、親 M O R 0 7 0 9 1、7 0 9 2 および 7 0 9 3 の誘導体はタンパク質加水分解に対する感受性が低く、M O R 0 7 0 8 6 誘導体は、タンパク質加水分解に対する感受性が高いことを明らかにしていた。

10

20

30

40

50

【 0 5 0 0 】

実施例 15 : M A C 沈着検定法

末端補体カスケードはMACの形成で終結するため、MAC形成の阻害は、補体カスケードを遮断する抗体能力についてのさらなるヒントであった。合理的な形は、細胞および細胞行動とは独立した追加の構成を有することであった。

【 0 5 0 1 】

MAC（膜侵襲複合体）沈着を測定するため、特に副経路の免疫検定法で使用される、酵母の細胞壁由来の不溶性炭水化物である Zymosan（Sigma）をコートして、副経路を活性化し、IgM（Sigma）をコートして古典的経路を活性化した。Fabをヒト血清（AP用には6%、CP用には2%）と予めインキュベーションし、プレートに加えた。MAC沈着の阻害パーセンテージ（%）を、ベースライン（EDTA処理ヒト血清）および陽性対照（ヒト血清）に対し各試料について計算し、それを用いてXLfitでIC₅₀曲線を作成した。

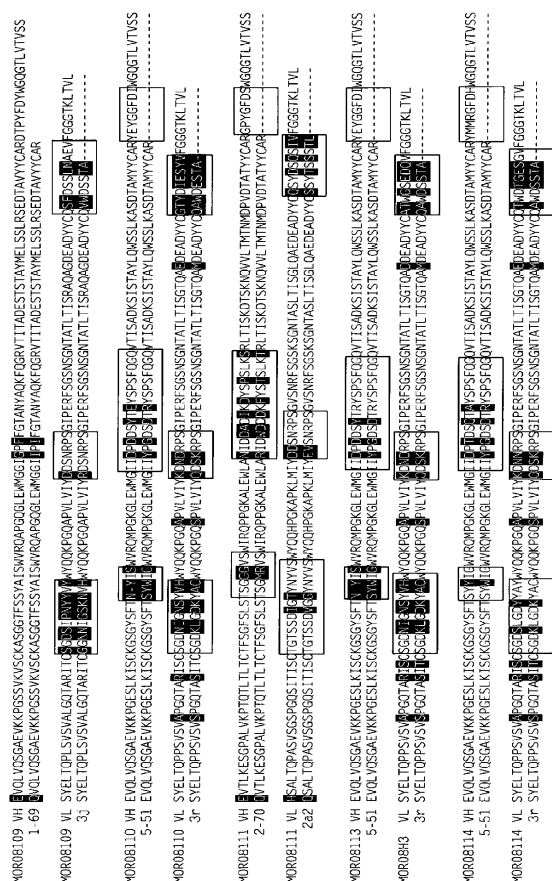
【 0 5 0 2 】

親 F a b

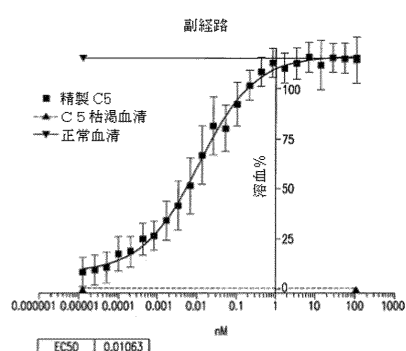
親 F a b を異なる濃度で使用し、最大阻害（適用可能であれば、I C 5 0 値も）を測定した（例を図 2 7 に示す）。ほとんどの F a b は、M A C 沈着を完全に阻害したことから、C 5 開裂の遮断が示唆された。F a b の効力およびランク付けは、溶血検定法からのデータと類似していた。

10

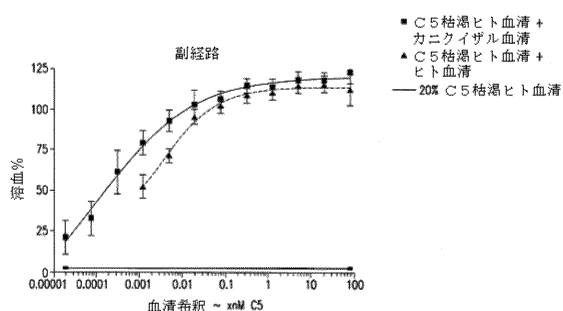
【图 1】



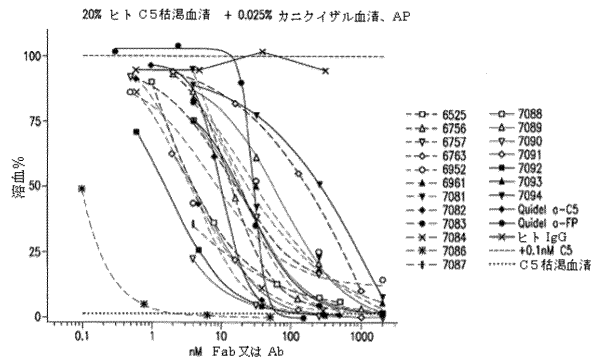
【图 2】



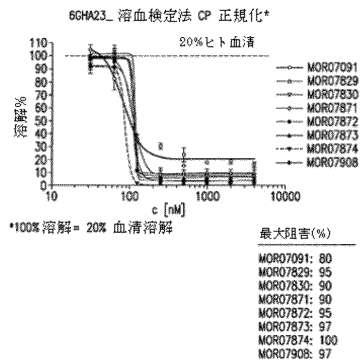
【图 3】



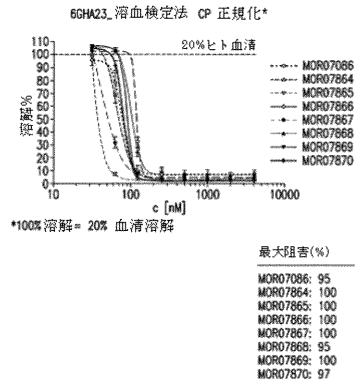
【图 6】



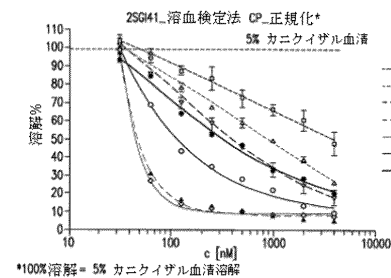
【图 7-1】



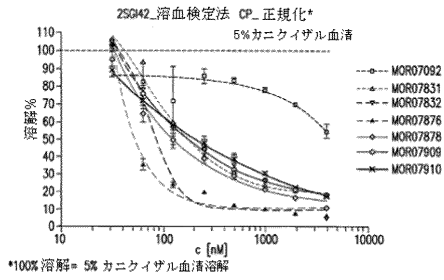
【图 7-4】



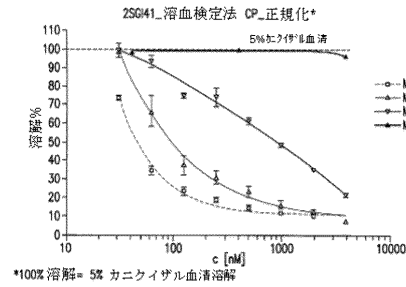
【図 8-1】



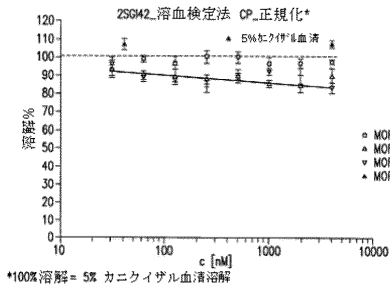
【図 8-2】



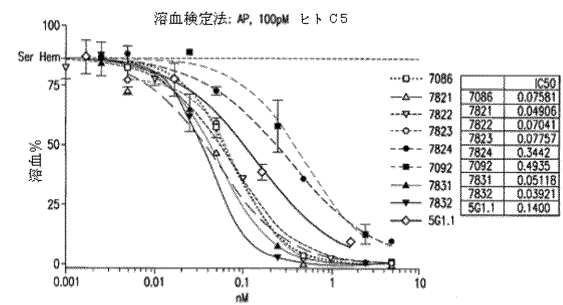
【図 8-4】



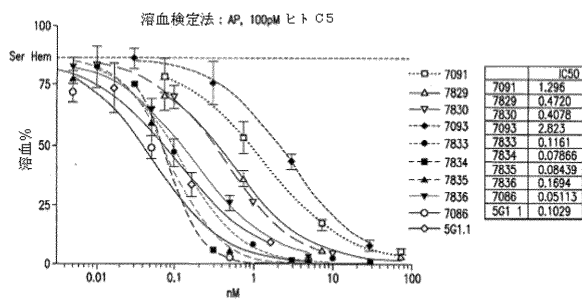
【図 8-3】



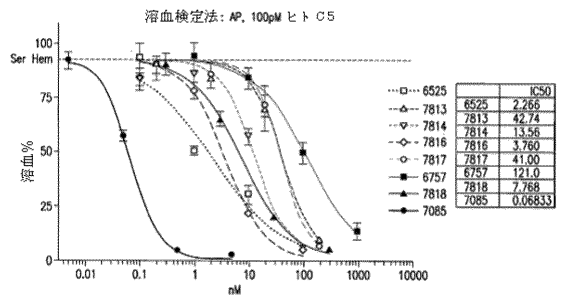
【図 9 a】



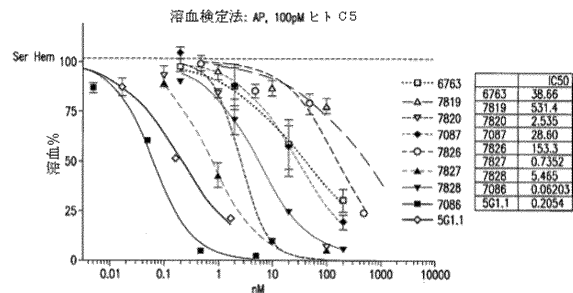
【図 9 b】



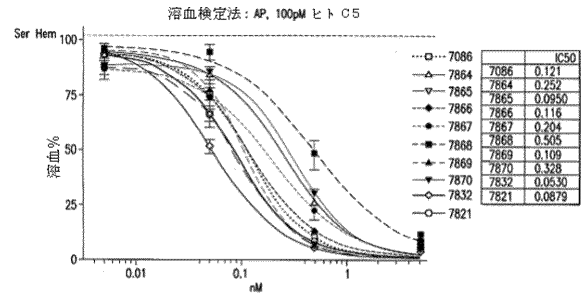
【図 9 d】



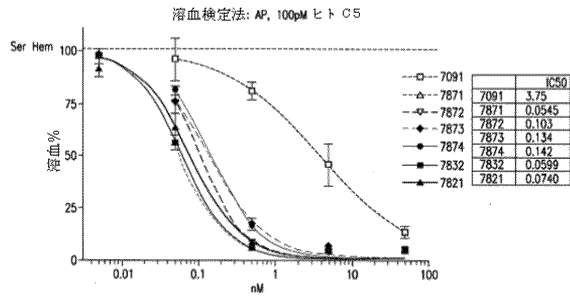
【図 9 c】



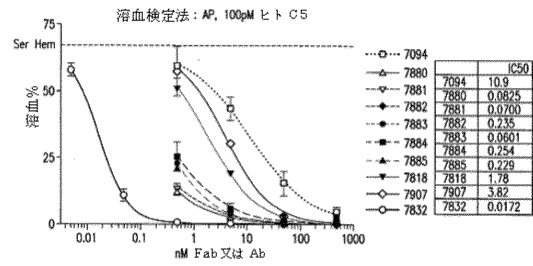
【図 9 e】



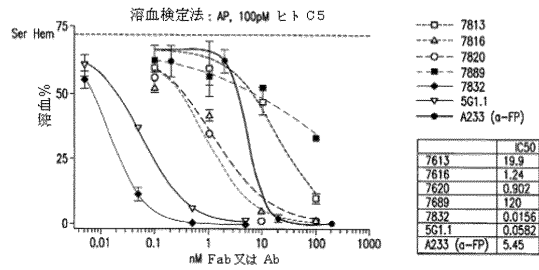
【図 9 f】



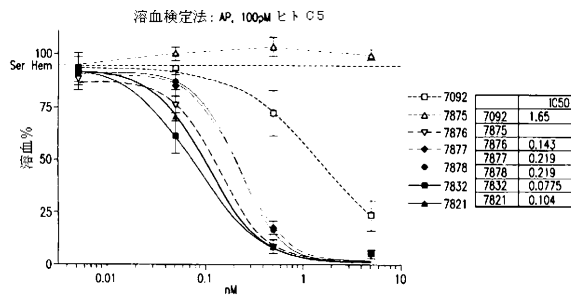
【図 9 h】



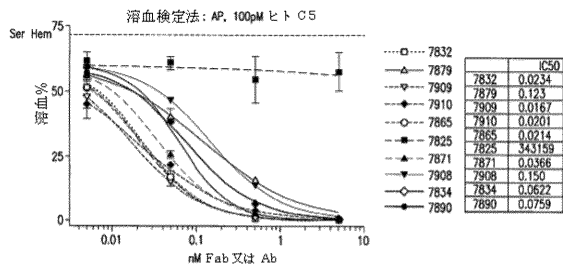
【図 9 i】



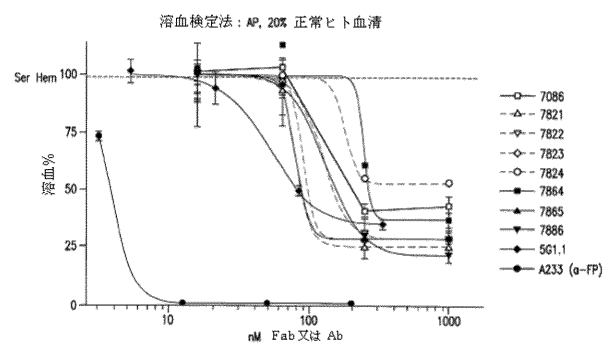
【図 9 g】



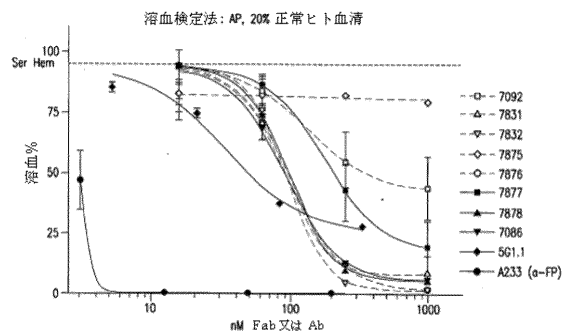
【図 9 j】



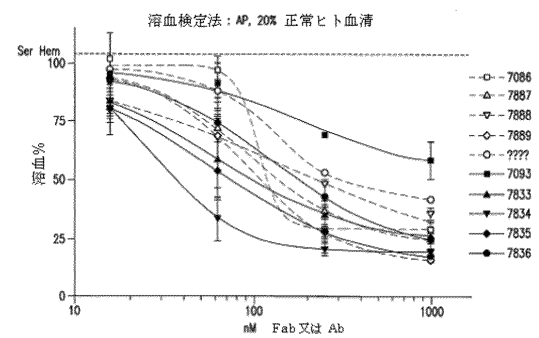
【図 10 b】



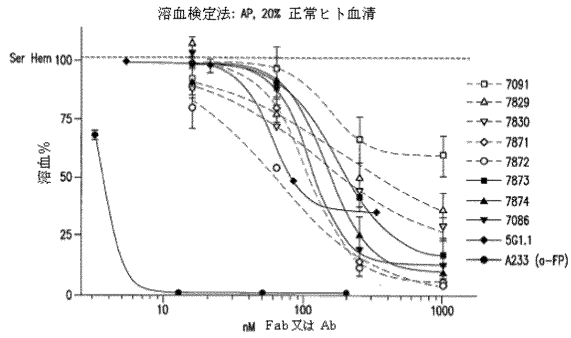
【図 10 a】



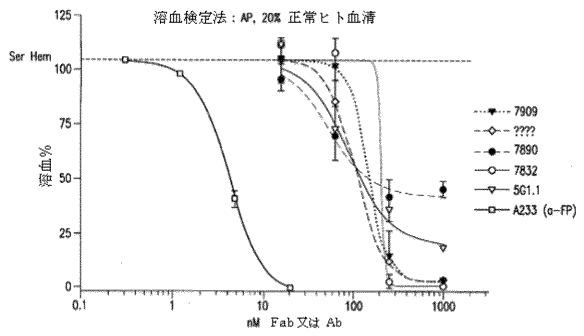
【図 10 c】



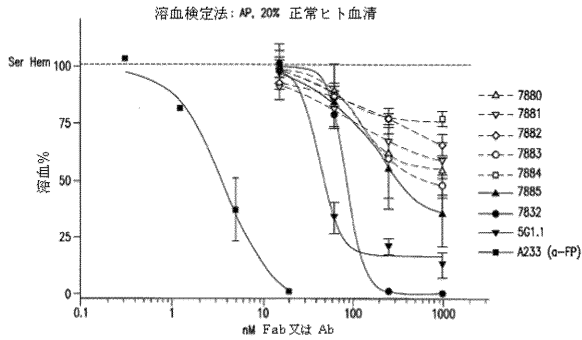
【図 10 d】



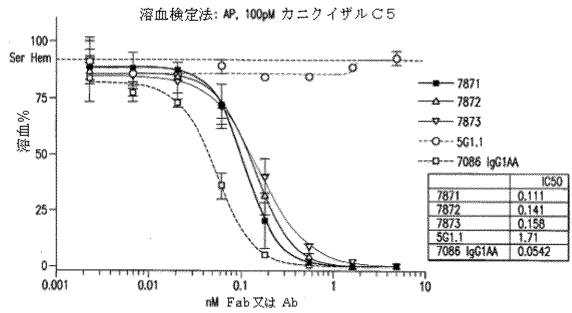
【図 10 f】



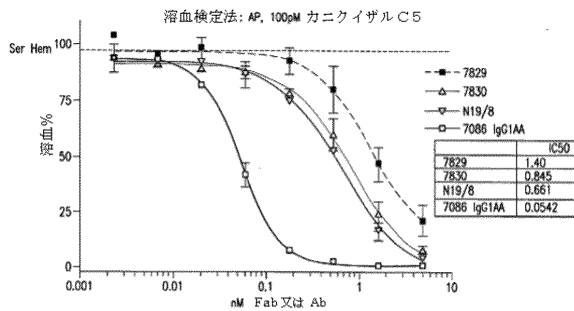
【図 10 e】



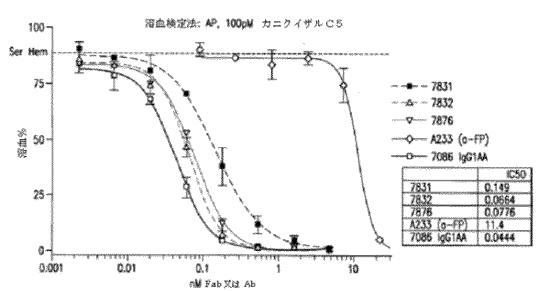
【図 11 a】



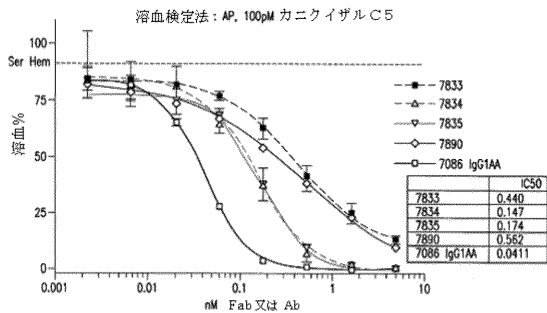
【図 11 b】



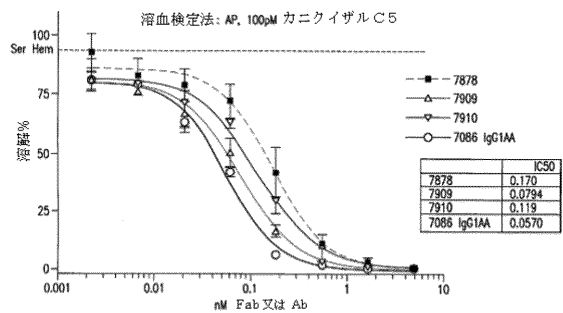
【図 11 d】



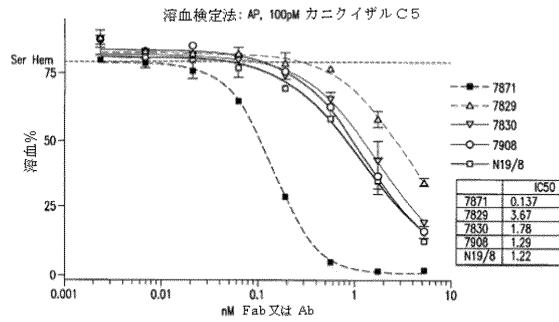
【図 11 c】



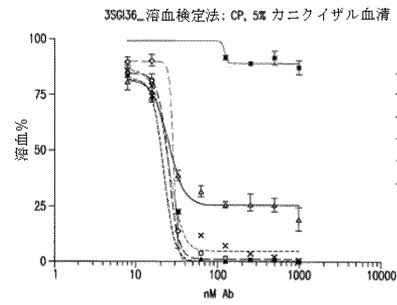
【図 11 e】



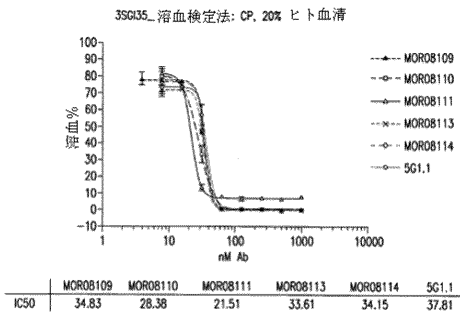
【図 1 1 f】



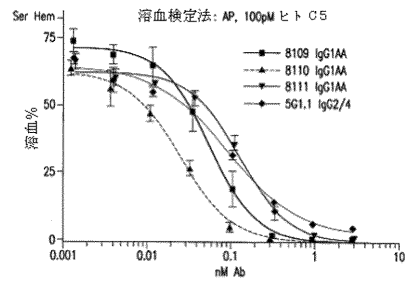
【図 1 3】



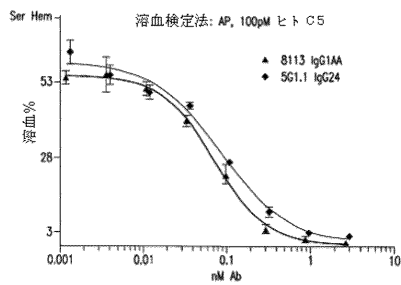
【図 1 2】



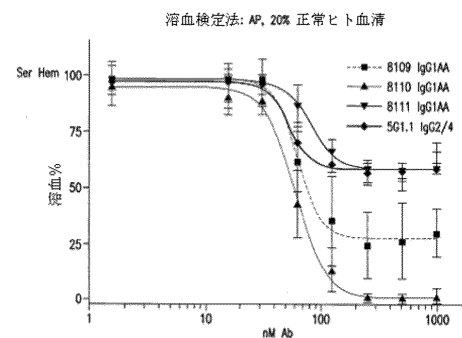
【図 1 4 a】



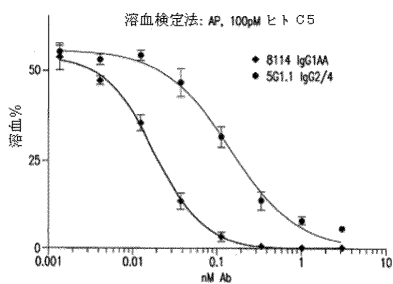
【図 1 4 b】



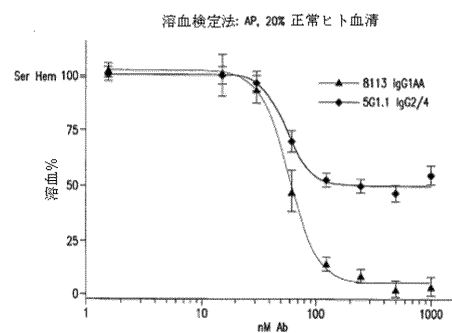
【図 1 5 a】



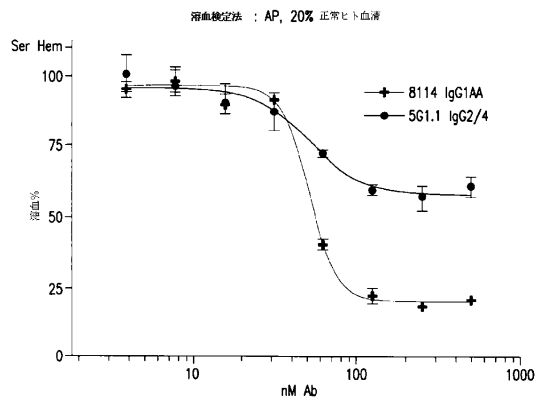
【図 1 4 c】



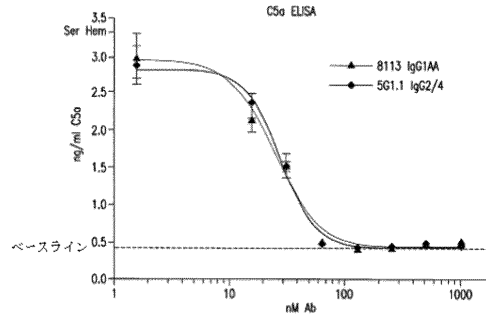
【図 1 5 b】



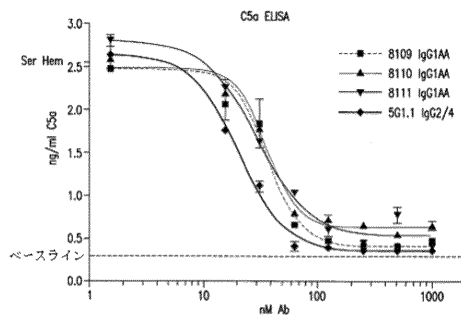
【図 15 c】



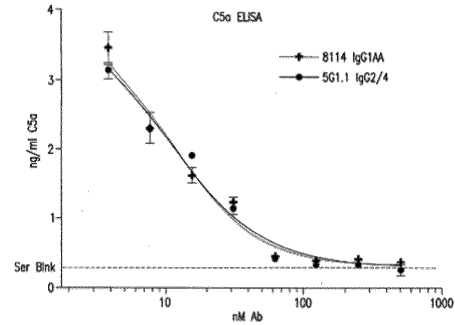
【図 15 e】



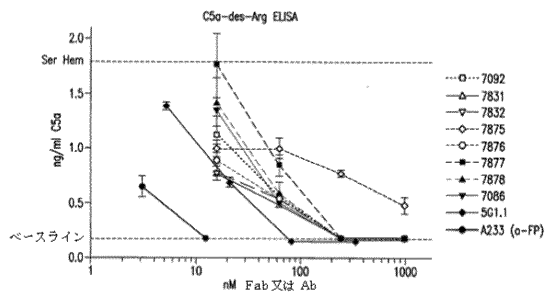
【図 15 d】



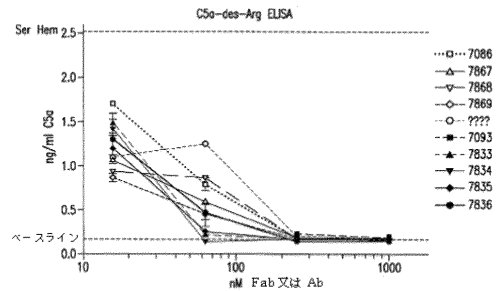
【図 15 f】



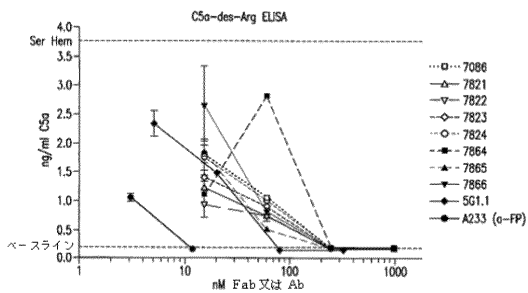
【図 16 a】



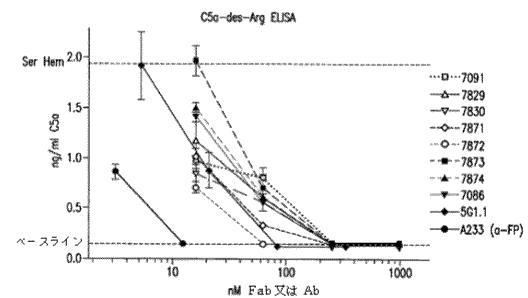
【図 16 c】



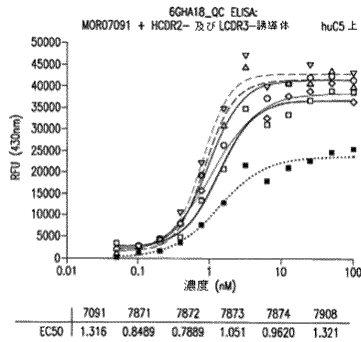
【図 16 b】



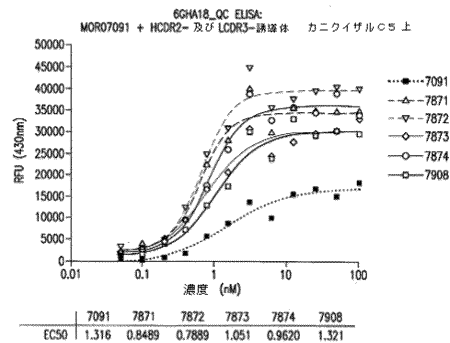
【図 16 d】



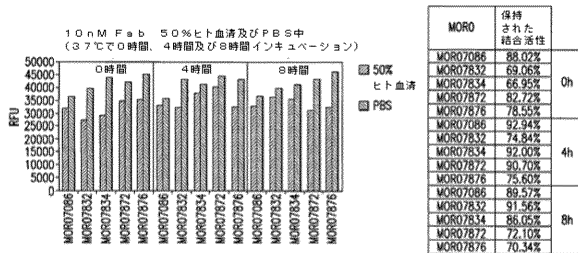
【図 17-1】



【図 17-2】



【図 18】

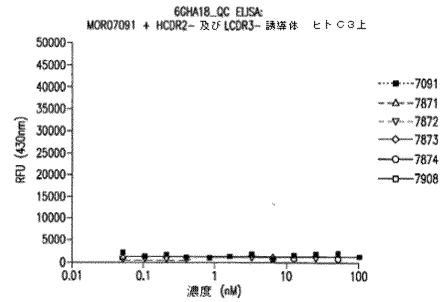


【図 19】

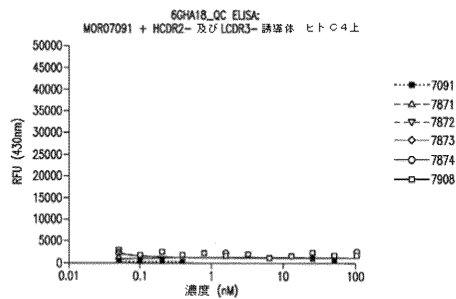
検例: 非標識 Fab (100倍希釈)								縦列: ビオチニル化 Fab							
MORO	7066	7832	7834	7871	7872	7873	7876	7878							
7066	691	2597	853	1191	825	694	1002	495							
7832	668	1186	404	586	3601	499	595	251							
7834	618	1727	391	625	609	455	756	560							
7871	426	1394	422	758	619	1009	392	451							
7872	1553	3199	773	1486	944	882	842	781							
7873	800	3342	965	1414	1491	922	1188	691							
7876	892	2535	652	978	1366	1394	621	701							
7878	850	2643	784	1228	2218	881	1180	843							
100%	36816	37112	37340	43250	41651	33768	38078	37405							

同一の Fab で競合 競合なしのビオチニル化 Fab = 100% シグナル

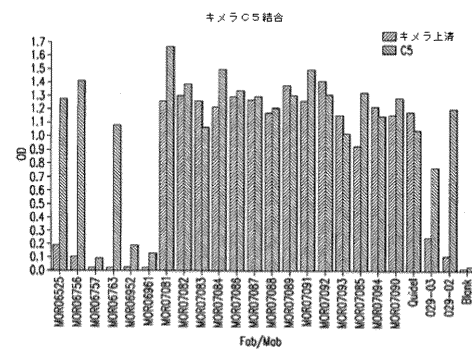
【図 17-3】



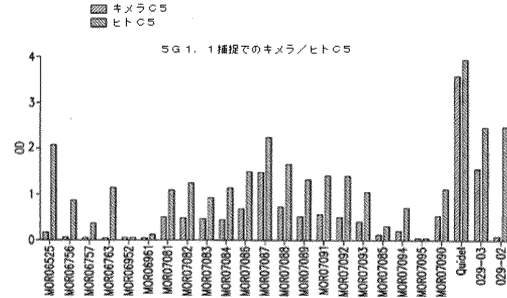
【図 17-4】



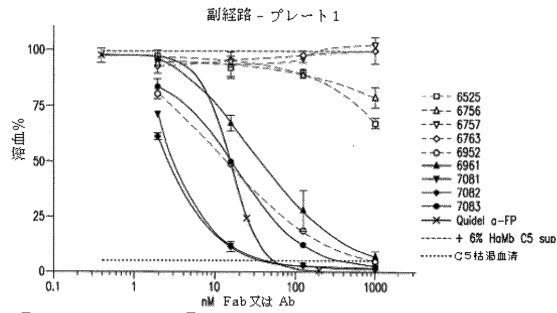
【図 20】



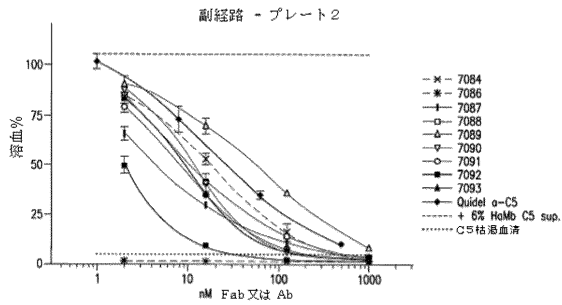
【図 21】



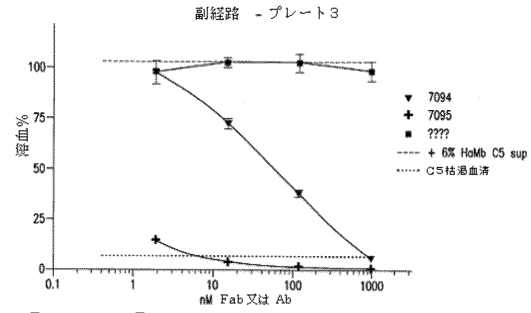
【図 2 2 - 1】



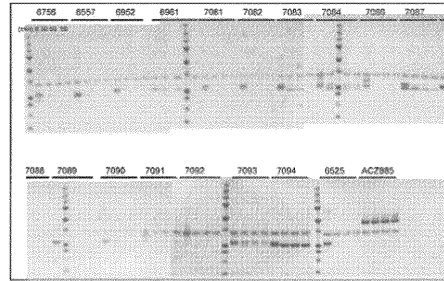
【図 2 2 - 2】



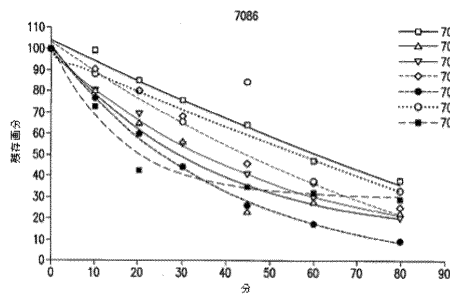
【図 2 2 - 3】



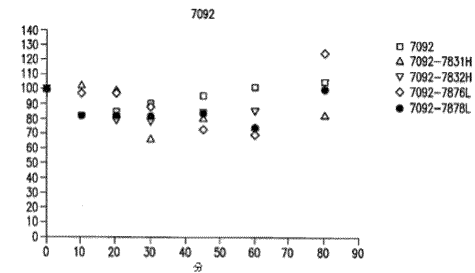
【図 2 3】



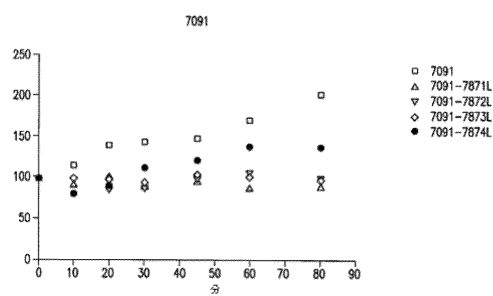
【図 2 5 - 1】



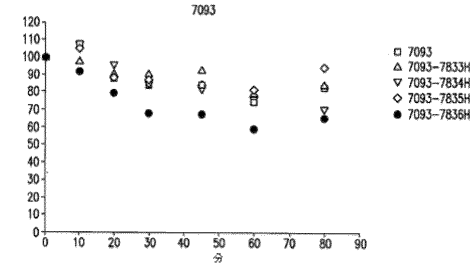
【図 2 5 - 3】



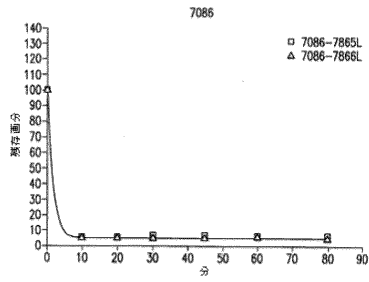
【図 2 5 - 2】



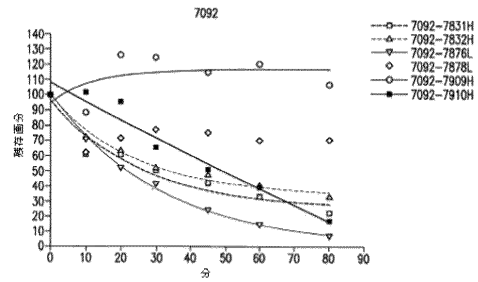
【図 2 5 - 4】



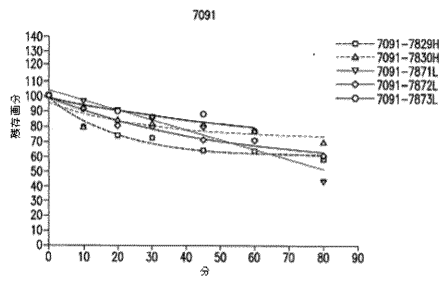
【図 26-1】



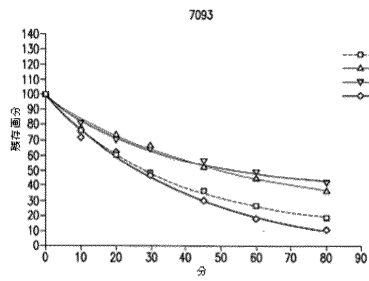
【図 26-3】



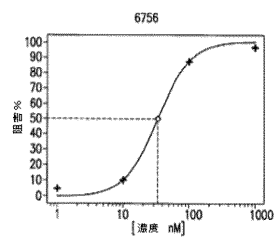
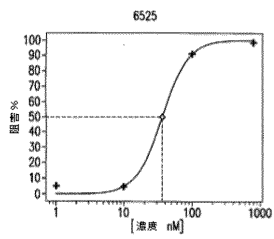
【図 26-2】



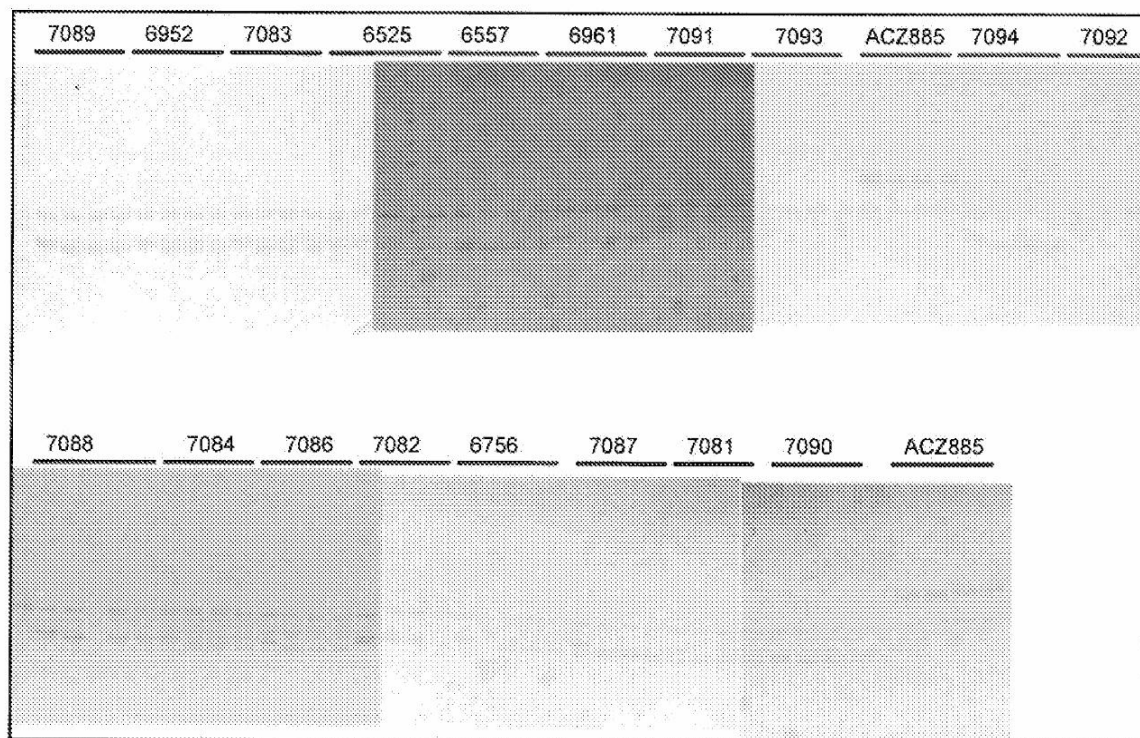
【図 26-4】



【図 27】



【図 2 4】



【配列表】

0005815403000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	7/08	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	7/08	
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	13/02	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
C 1 2 N	1/15	(2006.01)	A 6 1 P	13/02	
C 1 2 N	1/19	(2006.01)	C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/21	(2006.01)	C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	5/10	(2006.01)	C 1 2 N	1/21	
C 0 7 K	16/18	(2006.01)	C 1 2 N	5/00	1 0 1
C 0 7 K	16/46	(2006.01)	C 0 7 K	16/18	
C 1 2 P	21/08	(2006.01)	C 0 7 K	16/46	
			C 1 2 P	21/08	

(74)代理人 100150810

弁理士 武居 良太郎

(74)代理人 100166165

弁理士 津田 英直

(72)発明者 ベアテ・ディーフェンバッハーシュトライバー

ドイツ 8 6 9 4 9 ヴィンダッハ、ライハーヴェーク 6 番

(72)発明者 アディーナ・エーベルト

ドイツ 8 1 3 7 7 ミュンヘン、フリードリッヒーリストーシュトラッセ 1 1 4 番

(72)発明者 ブレイドン・チャールズ・ギルド

アメリカ合衆国 0 1 7 4 2 マサチューセッツ州コンコード、リバーデイル・ロード 1 0 9 番

(72)発明者 キム・ヨンイン

アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州ケンブリッジ、テクノロジー・スクエア 5 0 0 番、
ノバルティス・インスティテューツ・フォー・バイオメディカル・リサーチ・インコーポレイテッ
ド

(72)発明者 マイケル・ログスカ

アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州ケンブリッジ、テクノロジー・スクエア 5 0 0 番、
ノバルティス・インスティテューツ・フォー・バイオメディカル・リサーチ・インコーポレイテッ
ド

(72)発明者 イゴル・スブラフスキー

アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州ケンブリッジ、テクノロジー・スクエア 5 0 0 番、
ノバルティス・インスティテューツ・フォー・バイオメディカル・リサーチ・インコーポレイテッ
ド

審査官 竹内 祐樹

(56)参考文献 米国特許出願公開第 2 0 0 6 / 0 1 1 5 4 7 6 (US, A 1)

国際公開第95/029697 (WO, A1)

国際公開第02/030985 (WO, A1)

米国特許出願公開第2007/0196367 (US, A1)

J. Mol. Biol., 2008 (Available online 15 Dec. 2007), 376(4), pp.1182-1200

JMB, 1992, 224, pp.487-499

Proc. Natl. Acad. Sci. U S A., 1992, 89(10), pp.4285-4289

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C12N 15/00-15/90

C07K 16/00-16/46

CAPLUS/MEDLINE/BIOSIS (STN)