

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7572147号
(P7572147)

(45)発行日 令和6年10月23日(2024.10.23)

(24)登録日 令和6年10月15日(2024.10.15)

(51)国際特許分類		F I	
C 0 7 K	16/28 (2006.01)	C 0 7 K	16/28
A 6 1 K	39/395(2006.01)	A 6 1 K	39/395
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 K	39/395
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	37/04 (2006.01)	A 6 1 P	35/02
		Z N A	
		D	
		N	
請求項の数 104 (全202頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号 特願2019-527171(P2019-527171)		(73)特許権者 518113018	
(86)(22)出願日 平成29年11月19日(2017.11.19)		ポテンザ セラピューティックス インコ	
(65)公表番号 特表2019-537449(P2019-537449		ーポレイテッド	
A)		アメリカ合衆国 0 2 1 3 8 マサチュー	
(43)公表日 令和1年12月26日(2019.12.26)		セッツ州 ケンブリッジ マサチューセッ	
(86)国際出願番号 PCT/US2017/062443		ツ アベニュー 1 0 3 0 スイート 2 1 0	
(87)国際公開番号 WO2018/094300		(74)代理人 110000855	
(87)国際公開日 平成30年5月24日(2018.5.24)		弁理士法人浅村特許事務所	
審査請求日 令和2年11月18日(2020.11.18)		(72)発明者 ヒックリン, ダニエル	
審判番号 不服2022-15454(P2022-15454/J		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2	
1)		1 3 9, ケンブリッジ, マサチューセ	
審判請求日 令和4年9月29日(2022.9.29)		ッツ アベニュー 1 0 3 0, スイート	
(31)優先権主張番号 62/448,644		2 1 0, ポテンザ セラピューティック	
(32)優先日 平成29年1月20日(2017.1.20)		ス, インコーポレイテッド 気付	
(33)優先権主張国・地域又は機関		(72)発明者 サイデルーデュガン, シンシア	
最終頁に続く		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 抗G I T R抗原結合タンパク質およびその使用方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

ヒトG I T R (h G I T R ; 配列番号1) に特異的に結合する単離された多価の抗体またはその抗原結合フラグメントであって、：

該抗体またはその抗原結合フラグメントは、

a . 配列番号13のCD R - H 3、配列番号12のCD R - H 2、配列番号11のCD R - H 1、配列番号16のCD R - L 3、配列番号15のCD R - L 2、および配列番号14のCD R - L 1；

b . 配列番号23のCD R - H 3、配列番号22のCD R - H 2、配列番号21のCD R - H 1、配列番号17のCD R - L 3、配列番号15のCD R - L 2、および配列番号14のCD R - L 1；

c . 配列番号30のCD R - H 3、配列番号29のCD R - H 2、配列番号28のCD R - H 1、配列番号17のCD R - L 3、配列番号31のCD R - L 2、および配列番号14のCD R - L 1；

d . 配列番号30のCD R - H 3、配列番号29のCD R - H 2、配列番号28のCD R - H 1、配列番号17のCD R - L 3、配列番号15のCD R - L 2、および配列番号36のCD R - L 1；

e . 配列番号30のCD R - H 3、配列番号29のCD R - H 2、配列番号28のCD R - H 1、配列番号17のCD R - L 3、配列番号41のCD R - L 2、および配列番号14のCD R - L 1；

f. 配列番号 48 の C D R - H 3、配列番号 47 の C D R - H 2、配列番号 46 の C D R - H 1、配列番号 17 の C D R - L 3、配列番号 50 の C D R - L 2、および配列番号 49 の C D R - L 1；または

g. 配列番号 48 の C D R - H 3、配列番号 47 の C D R - H 2、配列番号 46 の C D R - H 1、配列番号 56 の C D R - L 3、配列番号 55 の C D R - L 2、および配列番号 54 の C D R - L 1 を含む、
上記単離された多価の抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 2】

a. 請求項 1. a の抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 9 の V_H 配列および配列番号 10 の V_L 配列を含む；

b. 請求項 1. b の抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 19 の V_H 配列および配列番号 20 の V_L 配列を含む；

c. 請求項 1. c の抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 26 の V_H 配列および配列番号 27 の V_L 配列を含む；

d. 請求項 1. d の抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 26 または配列番号 34 の V_H 配列および配列番号 35 の V_L 配列を含む；

e. 請求項 1. e の抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 26 の V_H 配列および配列番号 40 の V_L 配列を含む；

f. 請求項 1. f の抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 44 の V_H 配列および配列番号 45 の V_L 配列を含む；ならびに

g. 請求項 1. g の抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 44 の V_H 配列および配列番号 53 の V_L 配列を含む、

請求項 1 に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 3】

a. 請求項 2. a の抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 7 の重鎖および配列番号 8 の軽鎖を含む；

b. 請求項 2. b の抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 17 の重鎖および配列番号 18 の軽鎖を含む；

c. 請求項 2. c の抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 24 の重鎖および配列番号 25 の軽鎖を含む；

d. 請求項 2. d の抗体またはその抗原結合フラグメントは、(i) 配列番号 32 の重鎖および配列番号 33 の軽鎖、または (i i) 配列番号 37 の重鎖および配列番号 33 の軽鎖を含む；

e. 請求項 2. e の抗体またはその抗原結合フラグメントは、(i) 配列番号 38 の重鎖および配列番号 39 の軽鎖を含む；

f. 請求項 2. f の抗体またはその抗原結合フラグメントは、(i) 配列番号 42 の重鎖および配列番号 43 の軽鎖を含む；あるいは

g. 請求項 2. g の抗体またはその抗原結合フラグメントは、(i) 配列番号 51 の重鎖および配列番号 52 の軽鎖を含む、

請求項 2 に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 4】

前記抗体またはその抗原結合フラグメントは：

a. G I T R 上のエピトープに特異的に結合する少なくとも 3 つの抗原結合ドメインを有する；

b. G I T R 上の単一のエピトープに特異的に結合する少なくとも 3 つの抗原結合ドメインを有する；

c. G I T R 上のエピトープに特異的に結合する少なくとも 4 つの抗原結合ドメインを有する；

d. G I T R 上の単一のエピトープに特異的に結合する少なくとも 4 つの抗原結合ドメインを有する；

- e. 標的細胞の表面上で発現される G I T R をアゴナイズする；
 - f. G I T R への G I T R L の結合を遮断する；
 - g. エフェクター T 細胞を、抗原提示細胞からの抗原提示と組み合わせて共刺激する；
 - h. 調節性 T 細胞によるエフェクター T 細胞の抑制を阻害する；
 - i. 組織中または全身循環中の調節性 T 細胞の数を低減する；
 - j. R 5 6、C 5 8、R 5 9、D 6 0、Y 6 1、P 6 2、E 6 4、E 6 5、C 6 6、および C 6 7 からなる群からの G I T R（配列番号 1）残基のうちの 1 またはこれより多くに結合し得る；または
 - k.（a）～（j）のいずれかの組み合わせが可能である、
- 請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

10

【請求項 5】

請求項 4. a から f に記載の前記 G I T R は、h G I T R（配列番号 1）、h G I T R - T 4 3 R（配列番号 2）、c G I T R（配列番号 3）、m G I T R（配列番号 4）、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 4 に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 6】

前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、（a）カニクイザル G I T R（c G I T R；配列番号 3）に特異的に結合する；（b）h G I T R に対する該抗体またはその抗原結合フラグメントの親和性より低い（より高い K D によって示されるとおりの）親和性でマウス G I T R（m G I T R；配列番号 4）に結合するか、もしくは m G I T R に結合しない；または（c）（a）～（b）のいずれかの組み合わせが可能である、請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

20

【請求項 7】

前記抗体またはその抗原結合フラグメントは：（a）c G I T R（配列番号 3）に特異的に結合する；（b）h G I T R および c G I T R に対する該抗体またはその抗原結合フラグメントの親和性より低い（より高い K D によって示されるとおりの）親和性で m G I T R（配列番号 4）に結合する；ならびに（c）G I T R への G I T R L の結合を増強する、請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 8】

前記抗体またはその抗原結合フラグメントは抗体を含む、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

30

【請求項 9】

前記抗体はモノクローナル抗体である、請求項 8 に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 10】

前記抗体は、ヒト抗体、ヒト化抗体またはキメラ抗体から選択される、請求項 8 または請求項 9 に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 11】

前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、二価または三価である、請求項 1～10 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

40

【請求項 12】

前記抗体またはその抗原結合フラグメントは抗体フラグメントを含む、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 13】

前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、免疫グロブリン定常領域を含む、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 14】

前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、I g A、I g D、I g E、I g G、または I g M から選択されるクラスの重鎖定常領域を含む、請求項 13 に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

50

【請求項 15】

前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、クラス I g G および I g G 4、I g G 1、I g G 2、または I g G 3 から選択されるサブクラスの重鎖定常領域を含む、請求項 14 に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 16】

少なくとも 1 つのリンカーをさらに含む、請求項 1 ～ 15 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 17】

前記 I g G は I g G 4 である、請求項 15 に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 18】

前記 I g G は I g G 1 である、請求項 15 に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 19】

各リンカーは、配列番号 5 を含む、請求項 16 に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 20】

各リンカーは、配列番号 6 を含む、請求項 16 に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 21】

前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、共通鎖抗体、knobs-into-holes 改変を有する抗体、I g G に結合した s c F v、I g G に結合した F a b、ダイアボディ、四価二重特異的抗体、D V D - I gTM、D A R TTM、D u o B o d y（登録商標）、C o v X - B o d y、F c a b 抗体、T a n d A b（登録商標）、タンデム F a b、Z y b o d yTM、またはこれらの組み合わせを含む、請求項 1 ～ 20 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 22】

前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、1 つより多くの G I T R 分子に結合する、請求項 11 に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 23】

請求項 4 . e における前記抗体またはその抗原結合フラグメントによる G I T R のアゴニズムは、G I T R L 結合とは無関係である、請求項 4 に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 24】

前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、請求項 4 . e において G I T R への G I T R L の結合を、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 %、または少なくとも 90 % 増強する、請求項 4 に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 25】

前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、G I T R への G I T R L の結合を少なくとも 50 % 増強する、請求項 24 に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 26】

請求項 4 . e に記載の前記標的細胞は、エフェクター T 細胞、調節性 T 細胞、ナチュラルキラー（NK）細胞、ナチュラルキラー T（NKT）細胞、樹状細胞、および B 細胞からなる群から選択される、請求項 4 に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 27】

請求項 4 . e に記載の前記標的細胞は、ヘルパー（C D 4 +）T 細胞、細胞傷害性（C D 8 +）T 細胞、およびこれらの組み合わせからなる群から選択されるエフェクター T 細胞である、請求項 4 に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

10

20

30

40

50

【請求項 28】

請求項 4. e に記載の前記標的細胞は、 $CD4 + CD25 + Foxp3 +$ 調節性 T 細胞、 $CD8 + CD25 +$ 調節性 T 細胞、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される調節性 T 細胞である、請求項 4 に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 29】

請求項 4. i に記載の前記組織は腫瘍である、請求項 4 に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 30】

hGITR（配列番号 1）または hGITR-T43R（配列番号 2）に対する抗原結合ドメインの K_D は、20 nM 未満である、請求項 1 ～ 29 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

10

【請求項 31】

cGITR（配列番号 3）に対する抗原結合ドメインの K_D は、200 nM 未満である、請求項 1 ～ 29 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 32】

hGITR（配列番号 1）または hGITR-T43R（配列番号 2）に対する抗原結合ドメインの K_D は、100 nM 未満である、請求項 1 ～ 29 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 33】

cGITR（配列番号 3）に対する抗原結合ドメインの K_D は、1 μ M 未満である、請求項 1 ～ 29 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

20

【請求項 34】

前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、IgG1 Fc ドメインと比較した場合に、低下したエフェクター機能を有する Fc ドメインを含む、請求項 1 ～ 33 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 35】

前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、無グリコシル化 Fc ドメインを含む、請求項 1 ～ 34 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 36】

前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、234 位、235 位、265 位、および 297 位のうちの 1 またはこれより多くでアラニンを含む、請求項 1 ～ 34 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

30

【請求項 37】

前記 GITR は、標的細胞の表面上で発現される、請求項 1 ～ 36 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 38】

前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、標的細胞の表面上で発現される GITR をマルチマー化する、請求項 1 ～ 37 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 39】

前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、11 個、または 12 個の GITR 分子をマルチマー化する、請求項 38 に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

40

【請求項 40】

前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、各々が共通軽鎖可変領域と対形成される少なくとも 2 つの異なる重鎖可変領域を含む、免疫グロブリンを含む、請求項 1 ～ 39 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 41】

前記共通軽鎖可変領域は、前記 2 つの異なる重鎖可変領域の各々とともに別個の抗原結合ドメインを形成する、請求項 40 に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

50

【請求項 4 2】

請求項 1 ～ 4 1 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント、および該抗体またはその抗原結合フラグメントの使用のための指示を含む、キット。

【請求項 4 3】

前記抗体またはその抗原結合フラグメントは凍結乾燥される、請求項 4 2 に記載のキット。

【請求項 4 4】

前記凍結乾燥された抗体またはその抗原結合フラグメントの再構成のための流体をさらに含む、請求項 4 3 に記載のキット。

【請求項 4 5】

前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、その N 末端においてピログルタミン酸 (p E) 残基を有するポリペプチド配列を含む、請求項 1 ～ 4 1 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 4 6】

前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、N 末端の Q が p E で置換された V H 配列を含む、請求項 1 ～ 4 1 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 4 7】

前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、N 末端の E が p E で置換された V L 配列を含む、請求項 1 ～ 4 1 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 4 8】

前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、N 末端の Q が p E で置換された重鎖配列を含む、請求項 1 ～ 4 1 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 4 9】

前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、N 末端の E が p E で置換された軽鎖配列を含む、請求項 1 ～ 4 1 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 5 0】

請求項 1 ～ 4 1 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント、その V H、その V L、その軽鎖、その重鎖またはその抗原結合部分をコードする単離されたポリヌクレオチド。

【請求項 5 1】

請求項 5 0 に記載のポリヌクレオチドを含む、ベクター。

【請求項 5 2】

請求項 5 0 に記載のポリヌクレオチドまたは請求項 5 1 に記載のベクターを含む、宿主細胞。

【請求項 5 3】

前記宿主細胞は、細菌細胞、真菌細胞、および哺乳動物細胞からなる群から選択される、請求項 5 2 に記載の宿主細胞。

【請求項 5 4】

前記宿主細胞は、E. coli 細胞、Saccharomyces cerevisiae 細胞、および CHO 細胞からなる群から選択される、請求項 5 3 に記載の宿主細胞。

【請求項 5 5】

請求項 5 0 に記載のポリヌクレオチドまたは請求項 5 1 に記載のベクターを含む、無細胞発現反応物。

【請求項 5 6】

請求項 1 ～ 4 1 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合フラグメントを生成するための方法であって、該方法は、該抗体またはその抗原結合フラグメントを請求項 5 2 に記載の宿主細胞において発現する工程および該発現された抗体またはその抗原結合フラグメントを単離する工程を包含する、上記方法。

【請求項 5 7】

請求項 1 ～ 4 1 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合フラグメントおよび薬

10

20

30

40

50

学的に受容可能な賦形剤を含む、薬学的組成物。

【請求項 5 8】

前記薬学的組成物中の前記抗体またはその抗原結合フラグメントの量は、被験体において、（a）調節性T細胞によるエフェクターT細胞の抑制を低減する；（b）エフェクターT細胞を活性化する；（c）組織においてまたは全身的に調節性T細胞の数を低減する；（d）エフェクターT細胞の増殖を誘導もしくは増強する；（e）腫瘍成長の速度を阻害する；（f）腫瘍退縮を誘導する；または（g）これらの組み合わせ、のために十分である、請求項 5 7 に記載の薬学的組成物。

【請求項 5 9】

疾患または状態を処置または予防する必要性のある被験体において疾患または状態を処置または予防するための、有効量の請求項 1 ～ 4 1 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント、または請求項 5 7 又は 5 8 に記載の薬学的組成物を含む医薬。

10

【請求項 6 0】

有効量の請求項 1 ～ 4 1 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント、または請求項 5 7 又は 5 8 に記載の薬学的組成物を含む、被験体において免疫細胞の活性化を増加させるための医薬。

【請求項 6 1】

前記疾患または状態はがんである、請求項 5 9 に記載の医薬。

【請求項 6 2】

前記医薬が、がん関連抗原に対する免疫応答を誘導または増強する、請求項 5 9 又は 6 0 に記載の医薬。

20

【請求項 6 3】

前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、（a）調節性T細胞によるエフェクターT細胞の抑制を低減する；（b）エフェクターT細胞を活性化する；（c）組織においてまたは全身的に調節性T細胞の数を低減する；（d）エフェクターT細胞の増殖を誘導もしくは増強する；（e）腫瘍成長の速度を阻害する；（f）腫瘍退縮を誘導する；または（g）これらの組み合わせ、のための十分な量である、請求項 5 9 ～ 6 2 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 6 4】

前記がんは固形がんである、請求項 6 1 ～ 6 3 のいずれか 1 項に記載の医薬。

30

【請求項 6 5】

前記がんは、血液のがんである、請求項 6 1 ～ 6 3 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 6 6】

1 つ以上の追加の治療剤をさらに含む、請求項 5 9 ～ 6 5 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 6 7】

前記追加の治療剤は、放射線、細胞傷害性薬剤、化学療法剤、細胞増殖抑制剤、抗ホルモン剤、EGFR 阻害剤、免疫刺激剤、抗血管新生剤、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 6 6 に記載の医薬。

【請求項 6 8】

前記追加の治療剤は免疫刺激剤である、請求項 6 6 に記載の医薬。

40

【請求項 6 9】

前記免疫刺激剤は、免疫細胞によって発現される阻害性レセプターまたはそのリガンドのシグナル伝達を遮断する薬剤を含む、請求項 6 8 に記載の医薬。

【請求項 7 0】

免疫細胞によって発現される前記阻害性レセプターまたはそのリガンドは、CTLA-4、PD-1、PD-L1、NRP-1、LAG-3、Tim3、TIGIT、ニューリチン、BTLA、KIR、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 6 9 に記載の医薬。

【請求項 7 1】

前記免疫刺激剤は、免疫細胞によって発現される刺激性レセプターに対するアゴニスト

50

を含む、請求項 6 8 に記載の医薬。

【請求項 7 2】

免疫細胞によって発現される前記刺激性レセプターは、OX40、CD2、CD27、CDS、ICAM-1、LFA-1 (CD11a/CD18)、ICOS (CD278)、4-1BB (CD137)、CD28、CD30、CD40、BAFFR、HVEM、CD7、LIGHT、NKG2C、SLAMF7、NKP80、CD160、B7-H3、CD83リガンドおよびこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 7 1 に記載の医薬。

【請求項 7 3】

前記免疫刺激剤はサイトカインを含む、請求項 6 8 に記載の医薬。

【請求項 7 4】

前記サイトカインは、IL-2、IL-5、IL-7、IL-12、IL-15、IL-21、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 7 3 に記載の医薬。

【請求項 7 5】

前記免疫刺激剤は腫瘍溶解性ウイルスを含む、請求項 6 8 に記載の医薬。

【請求項 7 6】

前記腫瘍溶解性ウイルスは、単純ヘルペスウイルス、水疱性口内炎ウイルス、アデノウイルス、ニューカッスル病ウイルス、ワクシニアウイルス、マラバウイルス、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 7 5 に記載の医薬。

【請求項 7 7】

前記免疫刺激剤は、キメラ抗原レセプターを発現するT細胞を含む、請求項 6 8 に記載の医薬。

【請求項 7 8】

前記免疫刺激剤は、二重特異的または多重特異的なT細胞指向性抗体を含む、請求項 6 8 に記載の医薬。

【請求項 7 9】

前記免疫刺激剤は、抗TGF-β抗体、TGF-βトラップ、またはこれらの組み合わせを含む、請求項 6 8 に記載の医薬。

【請求項 8 0】

前記免疫刺激剤は、がん関連抗原に対するワクチンを含む、請求項 6 8 に記載の医薬。

【請求項 8 1】

有効量の請求項 1 ~ 4 1 のいずれか1項に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント、または請求項 5 7 又は 5 8 に記載の薬学的組成物を含む、免疫応答を調整する必要性のある被験体において免疫応答を調整するための医薬。

【請求項 8 2】

前記追加の治療剤は、前記抗体またはその抗原結合フラグメントと同じ薬学的組成物中に製剤化され、または前記追加の治療剤は、抗体またはその抗原結合フラグメントと異なる薬学的組成物中に製剤化される、請求項 6 6 ~ 8 0 のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項 8 3】

前記追加の治療剤は、前記抗体またはその抗原結合フラグメントの投与前、投与後、又は投与と同時に投与されるように使用されることを特徴とする、請求項 6 6 ~ 8 0 及び 8 2 のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項 8 4】

前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、ヒトGITR (hGITR; 配列番号1) のエピトープに特異的に結合し、かつR56、C58、R59、D60、Y61、P62、E64、E65、C66、およびC67からなる群からの1以上の残基に結合し得る、請求項 1 ~ 4 1 のいずれか1項に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 8 5】

4個の重鎖可変領域および4個の軽鎖可変領域を含む抗ヒトGITR抗体またはその抗原結合フラグメントであって、

10

20

30

40

50

ここで該重鎖可変領域は、配列番号 13 からなる CDR-H3、配列番号 12 からなる CDR-H2 および配列番号 11 からなる CDR-H1 を含み；

かつ該軽鎖可変領域は、配列番号 16 からなる CDR-L3、配列番号 15 からなる CDR-L2、および配列番号 14 からなる CDR-L1 を含み；ならびに

ここで 1 個の重鎖可変領域および 1 個の軽鎖可変領域は、1 個の抗原結合部位を構成し、かつ該抗ヒト GITR 抗体またはその抗原結合フラグメントは、合計 4 個の抗原結合部位を含む、

上記抗ヒト GITR 抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 86】

(1) または (2) から選択される、請求項 85 に記載の抗ヒト GITR 抗体またはその抗原結合フラグメント：

(1) 4 個の重鎖可変領域および 4 個の軽鎖可変領域を含み、ここで該重鎖可変領域は、配列番号 9 からなり、該軽鎖可変領域は、配列番号 10 からなる、抗ヒト GITR 抗体またはその抗原結合フラグメントであって、ならびに

該 1 個の該重鎖可変領域および 1 個の該軽鎖可変領域は、1 個の抗原結合部位を構成し、かつ該抗体または該抗原結合フラグメントは、4 個の抗原結合部位を含む、

上記抗ヒト GITR 抗体またはその抗原結合フラグメント；あるいは

(2) 4 個の重鎖可変領域および 4 個の軽鎖可変領域を含み、ここで各重鎖可変領域は、配列番号 9 からなり、該配列の 1 位の Q は、ピログルタミン酸に改変され、該軽鎖可変領域は、配列番号 10 からなる、抗ヒト GITR 抗体またはその抗原結合フラグメントであって、ならびに

該 1 個の該重鎖可変領域および 1 個の該軽鎖可変領域は、1 個の抗原結合部位を構成し、かつ該抗体または該抗原結合フラグメントは、4 個の抗原結合部位を含む、

上記抗ヒト GITR 抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 87】

前記抗体は、2 個の重鎖および 4 個の軽鎖を含み；各重鎖は、第 1 の重鎖可変領域および第 2 の重鎖可変領域を含み、各々は、配列番号 13 からなる CDR-H3、配列番号 12 からなる CDR-H2 および配列番号 11 からなる CDR-H1；第 1 の CH1 領域、リンカー、第 2 の CH1 領域、CH2 領域、および CH3 領域を含み；ならびに各軽鎖は、配列番号 16 からなる CDR-L3、配列番号 15 からなる CDR-L2、および配列番号 14 からなる CDR-L1 を含む軽鎖可変領域を含む、請求項 85 に記載の抗ヒト GITR 抗体。

【請求項 88】

(1) または (2) から選択される、請求項 85 に記載の抗ヒト GITR 抗体：

(1) 2 個の重鎖および 4 個の軽鎖を含む抗ヒト GITR 抗体であって、ここで各重鎖は、配列番号 9 の重鎖可変領域、ならびに CH1 領域、CH2 領域、および CH3 領域からなる 2 つの構造を含み、そして該構造のうちの一方の C 末端は、リンカーを通じて他方の構造の N 末端に連結され；かつ

各軽鎖は、配列番号 10 の軽鎖可変領域、および軽鎖定常領域を含む、上記抗ヒト GITR 抗体；または

(2) 2 個の重鎖および 4 個の軽鎖を含む抗ヒト GITR 抗体であって、ここで各重鎖は、配列番号 9 の重鎖可変領域ならびに CH1 領域、CH2 領域、および CH3 領域からなる 2 つの構造を含み、そして該構造のうちの一方の C 末端は、リンカーを通じて他方の構造の N 末端に連結され、ここで該配列の 1 位の Q は、ピログルタミン酸に改変され；かつ

各軽鎖は、配列番号 10 の軽鎖可変領域、および軽鎖定常領域を含む、上記抗ヒト GITR 抗体。

【請求項 89】

(1) ～ (4) から選択される、請求項 85 に記載の抗ヒト GITR 抗体：

(1) 抗ヒト GITR 抗体は、配列番号 7 からなる 2 個の重鎖および配列番号 8 からな

10

20

30

40

50

る 4 個の軽鎖を含む、

(2) 抗ヒト G I T R 抗体は、配列番号 7 からなる 2 個の重鎖であって、ここで 1 位の Q はピログルタミン酸に改変される上記重鎖、および配列番号 8 からなる 4 個の軽鎖を含む、

(3) 抗ヒト G I T R 抗体は、配列番号 7 の 1 位の Q から 6 8 6 位の G までの範囲に及ぶアミノ酸配列からなる 2 個の重鎖、および配列番号 8 からなる 4 個の軽鎖を含む、

(4) 抗ヒト G I T R 抗体は、配列番号 7 の 1 位の Q から 6 8 6 位の G までの範囲に及ぶアミノ酸配列からなる 2 個の重鎖であって、ここで 1 位の該 Q は、ピログルタミン酸に改変される上記重鎖、および配列番号 8 からなる 4 個の軽鎖を含む。

【請求項 9 0】

(a) および (b) からなる群より選択されるポリヌクレオチド：

(a) 請求項 8 6 (1) に記載の抗ヒト G I T R 抗体またはその抗原結合フラグメントの重鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド；および

(b) 請求項 8 6 (1) に記載の抗ヒト G T I R 抗体またはその抗原結合フラグメントの軽鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド。

【請求項 9 1】

(a) および (b) からなる群より選択されるポリヌクレオチド：

(a) 請求項 8 9 (1) に記載の抗ヒト G I T R 抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド；および

(b) 請求項 8 9 (1) に記載の抗ヒト G T I R 抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド。

【請求項 9 2】

以下を含む発現ベクター：

(a) 請求項 8 6 (1) に記載の抗ヒト G I T R 抗体もしくはその抗原結合フラグメントの重鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド、および／または

(b) 請求項 8 6 (1) に記載の抗ヒト G I T R 抗体もしくはその抗原結合フラグメントの軽鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド。

【請求項 9 3】

以下を含む発現ベクター：

(a) 請求項 8 9 (1) に記載の抗ヒト G I T R 抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド；および／または

(b) 請求項 8 9 (1) に記載の抗ヒト G I T R 抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド。

【請求項 9 4】

(a) ～ (d) からなる群より選択される発現ベクターで形質転換された宿主細胞：

(a) 請求項 8 6 (1) に記載の抗ヒト G I T R 抗体またはその抗原結合フラグメントの重鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド、および該抗体またはその抗原結合フラグメントの軽鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクターで形質転換された宿主細胞；

(b) 請求項 8 6 (1) に記載の抗ヒト G I T R 抗体またはその抗原結合フラグメントの重鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、および該抗体またはその抗原結合フラグメントの軽鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクターで形質転換された宿主細胞；

(c) 請求項 8 6 (1) に記載の抗ヒト G I T R 抗体またはその抗原結合フラグメントの重鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクターで形質転換された宿主細胞；ならびに

(d) 請求項 8 6 (1) に記載の抗ヒト G I T R 抗体またはその抗原結合フラグメントの軽鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクターで形質転換された宿主細胞。

【請求項 9 5】

(a) ~ (d) からなる群より選択される発現ベクターで形質転換された宿主細胞：

(a) 請求項 8 9 (1) に記載の抗ヒト G I T R 抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド、および該抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクターで形質転換された宿主細胞；

(b) 請求項 8 9 (1) に記載の抗ヒト G I T R 抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、および該抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクターで形質転換された宿主細胞；

(c) 請求項 8 9 (1) に記載の抗ヒト G I T R 抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクターで形質転換された宿主細胞；ならびに

(d) 請求項 8 9 (1) に記載の抗ヒト G I T R 抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクターで形質転換された宿主細胞。

10

【請求項 9 6】

抗ヒト G I T R 抗体またはその抗原結合フラグメントを生成するための方法であって、該方法は、以下の (a) ~ (c) からなる群より選択される宿主細胞を培養して、四価抗ヒト G I T R 抗体またはその抗原結合フラグメントを発現する工程を包含する上記方法：

(a) 請求項 8 6 (1) に記載の抗ヒト G I T R 抗体またはその抗原結合フラグメントの重鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド、および該抗体またはその抗原結合フラグメントの軽鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクターで形質転換された宿主細胞；

(b) 請求項 8 6 (1) に記載の抗ヒト G I T R 抗体またはその抗原結合フラグメントの重鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、および該抗体またはその抗原結合フラグメントの軽鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクターで形質転換された宿主細胞；ならびに

20

(c) 請求項 8 6 (1) に記載の抗ヒト G I T R 抗体またはその抗原結合フラグメントの重鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクターで形質転換された宿主細胞、および該抗体またはその抗原結合フラグメントの軽鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクターで形質転換された宿主細胞。

【請求項 9 7】

抗ヒト G I T R 抗体を生成するための方法であって、該方法は、以下の (a) ~ (c) からなる群より選択される宿主細胞を培養して、抗ヒト G I T R 抗体を発現する工程を包含する上記方法：

30

(a) 請求項 8 9 (1) に記載の抗ヒト G I T R 抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチド、および該抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクターで形質転換された宿主細胞；

(b) 請求項 8 9 (1) に記載の抗ヒト G I T R 抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクター、および該抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクターで形質転換された宿主細胞；ならびに

(c) 請求項 8 9 (1) に記載の抗ヒト G I T R 抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクターで形質転換された宿主細胞、および該抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクターで形質転換された宿主細胞。

40

【請求項 9 8】

請求項 8 9 に記載の抗ヒト G I T R 抗体および薬学的に受容可能な賦形剤を含む、薬学的組成物。

【請求項 9 9】

請求項 8 9 (1) に記載の抗ヒト G I T R 抗体および請求項 8 9 (4) に記載の抗ヒト G I T R 抗体および薬学的に受容可能な賦形剤を含む、薬学的組成物。

【請求項 1 0 0】

がんを予防または処置するための、請求項 9 8 または 9 9 に記載の薬学的組成物を含む医薬。

50

【請求項 101】

放射線、細胞傷害性薬剤、化学療法剤、細胞増殖抑制剤、抗ホルモン剤、EGFR阻害剤、免疫刺激剤、抗血管新生剤、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される薬剤をさらに含む、請求項100に記載の医薬。

【請求項 102】

がんを予防または処置するための、請求項89に記載の抗ヒトGITR抗体を含む医薬。

【請求項 103】

1つ以上の追加の治療剤をさらに含む、請求項102に記載の医薬。

【請求項 104】

前記追加の治療剤は、放射線、細胞傷害性薬剤、化学療法剤、細胞増殖抑制剤、抗ホルモン剤、EGFR阻害剤、免疫刺激剤、抗血管新生剤、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項103に記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

分野

グルココルチコイド誘導性腫瘍壊死因子レセプター関連タンパク質（GITR）に対して結合特異性を有する抗原結合タンパク質（ABP）ならびにこのようなABPを含む組成物（薬学的組成物、診断用組成物が挙げられる）、およびキットが、本明細書で提供される。GITR ABPを作製するための方法、ならびにGITR ABPを、例えば、治療目的、診断目的、および研究目的で使用するための方法がまた、提供される。

【背景技術】

【0002】

背景

GITRは、腫瘍壊死因子レセプター（TNFR）スーパーファミリーのメンバーである。GITRは、先天性免疫系および適応免疫系の多くの細胞において発現され、活性化T細胞において膜表面発現が増加する。Hanabuchiら, Blood, 2006, 107:3617-3623; およびNacentiniら, Eur. J. Immunol., 2005, 35:1016-1022（これらの各々はその全体において参考として援用される）を参照のこと。GITRは、GITRリガンド（GITRL）によって活性化される。

【0003】

GITRのアゴニズムは、エフェクターT細胞に対して共刺激効果を有する。Schaerら, Curr. Opin. Immunol., 2012, 24:217-224（その全体において参考として援用される）を参照のこと。GITRアゴニストは、がん治療の治療剤として提案されてきた。Schaerら, 前出; Meleroら, Clin Cancer Res., 2013, 19:1044-1053; Cohenら, J. Clin. Oncol., 2007, 25:3058; Cohenら, PLoS One, 2010, 5:e10436; Nacentiniら, Br. J. Pharmacol., 2012, 165:2089-2099; および米国特許公開番号2007/0098719（これらの各々はその全体において参考として援用される）を参照のこと。

GITRの抗体アゴニストは、マウスモデルにおいて有望であることが示されたが、ヒトGITRに対するアゴナイズ抗体を得ることは困難であった。Nacentiniら（Br. J. Pharmacol., 2012, 165:2089-2099）は、「抗GITR mAbが、マウスにおいてよりヒトにおいて遙かに弱い誘発可能性を有する」ことを注記した。彼らは、このことが、ヒトGITRが、強く活性化されるために安定なトリマーまたはスーパークラスター（たとえば、トリマーのテトラマー）へとマルチマー化されなければならないという事実の結果であり得ると推測する。

従って、公知の抗体より強くヒトGITRをアゴナイズし得るABPが必要である。こ

10

20

30

40

50

の必要性を満たす A B P が本明細書で提供される。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【文献】米国特許出願公開第2007/0098719号明細書

【非特許文献】

【0005】

【文献】Hanabuchi *et al.*, *Blood*, 2006, 107:3617-3623

【文献】Nocentini *et al.*, *Eur. J. Immunol.*, 2005, 35:1016-1022

【文献】Schaer *et al.*, *Curr. Opin. Immunol.*, 2012, 24:217-224

【文献】Meler *et al.*, *Clin Cancer Res.*, 2013, 19:1044-1053

【文献】Cohen *et al.*, *J. Clin. Oncol.*, 2007, 25:3058

【文献】Cohen *et al.*, *PLoS One*, 2010, 5:e10436

【文献】Nocentini *et al.*, *Br. J. Pharmacol.*, 2012, 165:2089-2099

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

要旨

G I T R に特異的に結合する A B P およびこのような A B P を使用するための方法が、本明細書で提供される。

【0007】

一局面において、以下の6つのCDR配列を含む、ヒトG I T R (h G I T R ; 配列番号1) に特異的に結合する単離された多価抗原結合タンパク質 (A B P) が提供される:

(a) 配列 $X_1 X_2 X_3 X_4 X_5 R G Y G D Y G G H H A F D I$ を有する C D R - H 3 であって、ここで X_1 は A または V であり、 X_2 は H、D、L、または R であり、 X_3 は E または D であり、 X_4 は R、N、S、または A であり、 X_5 は V、D または G である C D R - H 3 (配列番号141); (b) 配列 $X_1 I X_2 X_3 S G X_4 T Y Y N P S L K S$ を有する C D R - H 2 であって、ここで X_1 は G、L、または S であり、 X_2 は Y、A、または V であり、 X_3 は E、Y または H であり、 X_4 は S または K である C D R - H 2 (配列番号142); (c) 配列 $X_1 S I S S X_2 X_3 X_4 X_5 W X_6$ を有する C D R - H 1 であって、ここで X_1 は Y または G であり、 X_2 は G、S、または E であり、 X_3 は L、G、S、Y、または A であり、 X_4 は G、A、Y、M、または G であり、 X_5 は V、A であるかまたは存在せず、 X_6 は S または G である C D R - H 1 (配列番号143); (d) 配列 $Q Q E Y X_1 T P P X_2$ を有する C D R - L 3 であって、ここで X_1 は A または N であり、 X_2 は T または S である C D R - L 3 (配列番号144); (e) 配列 $X_1 A X_2 S L X_3 X_4$ を有する C D R - L 2 であって、ここで X_1 は A または S であり、 X_2 は D または S であり、 X_3 は Q、D、K、または E であり、 X_4 は S または Y である C D R - L 2 (配列番号145); および (f) 配列 $X_1 A S X_2 S I X_3 X_4 Y L N$ を有する C D R - L 1 であって、ここで X_1 は G または R であり、 X_2 は Q または K であり、 X_3 は S、D、または N であり、 X_4 は S または T である C D R - L 1 (配列番号146)。

【0008】

1つの実施形態において、(a) の A B P は、配列番号9の V_H 配列および配列番号10の V_L 配列を含む; 別の実施形態において、(b) の A B P は、配列番号19の V_H 配列および配列番号20の V_L 配列を含む; 別の実施形態において、(c) の A B P は、配列番号26の V_H 配列および配列番号27の V_L 配列を含む; 別の実施形態において、(

d) の A B P は、配列番号 26 または配列番号 34 の V_H 配列および配列番号 35 の V_L 配列を含む；別の実施形態において、(e) の A B P は、配列番号 26 の V_H 配列および配列番号 40 の V_L 配列を含む；別の実施形態において、(f) の A B P は、配列番号 44 の V_H 配列および配列番号 45 の V_L 配列を含む；別の実施形態において、(g) の A B P は、配列番号 44 の V_H 配列および配列番号 53 の V_L 配列を含む；別の実施形態において、(h) の A B P は、配列番号 58 の V_H 配列および配列番号 10 の V_L 配列を含む；別の実施形態において、(i) の A B P は、配列番号 104 の V_H 配列および配列番号 10 の V_L 配列を含む；そして別の実施形態において、(j) の A B P は、配列番号 105 の V_H 配列および配列番号 10 の V_L 配列を含む。

【0009】

1つの実施形態において、(b) の A B P は、配列番号 7 の重鎖および配列番号 8 の軽鎖を含む；別の実施形態において、(b) の A B P は、配列番号 17 の重鎖および配列番号 18 の軽鎖を含む。別の実施形態において、(c) の A B P は、配列番号 24 の重鎖および配列番号 25 の軽鎖を含む。別の実施形態において、(d) の A B P は、(i) 配列番号 32 の重鎖および配列番号 33 の軽鎖、または (i i) 配列番号 37 の重鎖および配列番号 33 の軽鎖を含む。別の実施形態において、(e) の A B P は、(i) 配列番号 38 の重鎖および配列番号 39 の軽鎖を含む。別の実施形態において、(f) の A B P は、配列番号 42 の重鎖および配列番号 43 の軽鎖を含む；別の実施形態において、(g) の A B P は、(i) 配列番号 51 の重鎖および配列番号 52 の軽鎖を含む；別の実施形態において、(h) の A B P は、(i) 配列番号 57 の重鎖および配列番号 8 の軽鎖を含む；別の実施形態において、(i) の A B P は、(i) 配列番号 114 の重鎖および配列番号 8 の軽鎖、または (i i) 配列番号 120 の重鎖および配列番号 8 の軽鎖；または (i i i) 配列番号 122 の重鎖および配列番号 8 の軽鎖を含む；あるいは別の実施形態において、(j) の A B P は、(i) 配列番号 115 の重鎖および配列番号 8 の軽鎖、または (i i) 配列番号 121 の重鎖および配列番号 8 の軽鎖；または (i i i) 配列番号 123 の重鎖および配列番号 8 の軽鎖を含む。

【0010】

別の実施形態において、上記 A B P は、配列番号 7 の重鎖および配列番号 8 の軽鎖；または配列番号 17 の重鎖および配列番号 18 の軽鎖；または配列番号 24 の重鎖および配列番号 25 の軽鎖；配列番号 32 の重鎖および配列番号 33 の軽鎖、あるいは (i i) 配列番号 37 の重鎖および配列番号 33 の軽鎖；配列番号 38 の重鎖および配列番号 39 の軽鎖；配列番号 42 の重鎖および配列番号 43 の軽鎖；配列番号 51 の重鎖および配列番号 52 の軽鎖；配列番号 57 の重鎖および配列番号 8 の軽鎖；配列番号 114 の重鎖および配列番号 8 の軽鎖、あるいは (i i) 配列番号 120 の重鎖および配列番号 8 の軽鎖；あるいは (i i i) 配列番号 122 の重鎖および配列番号 8 の軽鎖；または配列番号 115 の重鎖および配列番号 8 の軽鎖、あるいは (i i) 配列番号 121 の重鎖および配列番号 8 の軽鎖；あるいは (i i i) 配列番号 123 の重鎖および配列番号 8 の軽鎖を含む。

【0011】

別の局面において、以下の6つの C D R 配列を含む、ヒト G I T R (h G I T R；配列番号 1) に特異的に結合する単離された多価抗原結合タンパク質 (A B P) が提供される：(a) 配列番号 66 に示される配列を有する C D R-H3；(b) 配列番号 65 に示される配列を有する C D R-H2；(c) 配列番号 64 に示される配列を有する C D R-H1；(d) 配列番号 69 に示される配列を有する C D R-L3；(e) 配列番号 68 に示される配列を有する C D R-L2；および (f) 配列番号 67 に示される配列を有する C D R-L1。

【0012】

1つの実施形態において、上記 A B P は、配列番号 62 の V_H 配列および配列番号 63 の V_L 配列；配列番号 70 の V_H 配列および配列番号 63 の V_L 配列；または配列番号 97 の V_H 配列および配列番号 63 の V_L 配列を含む。

【0013】

別の実施形態において、上記 A B P は、(i) 配列番号 1 7 1 の重鎖および配列番号 1 7 2 の軽鎖；配列番号 1 7 3 の重鎖および配列番号 1 7 4 の軽鎖；配列番号 1 0 6 の重鎖配列および配列番号 1 0 7 の軽鎖配列；または (i i) 配列番号 1 1 6 の重鎖配列および配列番号 1 0 7 の軽鎖配列を含む。

【 0 0 1 4 】

別の局面において、以下の 6 つの C D R 配列を含む、ヒト G I T R (h G I T R ；配列番号 1) に特異的に結合する単離された多価抗原結合タンパク質 (A B P) が提供される：(a) 配列番号 7 5 に示される配列を有する C D R - H 3 ；(b) 配列番号 7 4 に示される配列を有する C D R - H 2 ；(c) 配列番号 7 3 に示される配列を有する C D R - H 1 ；(d) 配列番号 7 8 に示される配列を有する C D R - L 3 ；(e) 配列番号 7 7 に示される配列を有する C D R - L 2 ；および (f) 配列番号 7 5 に示される配列を有する C D R - L 1 。

10

【 0 0 1 5 】

1 つの実施形態において、上記 A B P は、配列番号 7 1 の V_H 配列および配列番号 7 2 の V_L 配列；または配列番号 9 8 の V_H 配列および配列番号 7 2 の V_L 配列を含む。

【 0 0 1 6 】

別の実施形態において、上記 A B P は、配列番号 1 7 3 の重鎖および配列番号 1 0 9 の軽鎖を含む；または上記 A B P は、(i) 配列番号 1 0 8 の重鎖および配列番号 1 0 9 の軽鎖；もしくは (i i) 配列番号 1 1 7 の重鎖および配列番号 1 0 9 の軽鎖を含む。

20

【 0 0 1 7 】

別の局面において、以下の 6 つの C D R 配列を含む、ヒト G I T R (h G I T R ；配列番号 1) に特異的に結合する単離された多価抗原結合タンパク質 (A B P) が提供される：(a) 配列番号 8 3 に示される配列を有する C D R - H 3 ；(b) (i) 配列番号 8 2 または (i i) 配列番号 1 0 0 に示される配列を有する C D R - H 2 ；(c) 配列番号 8 1 に示される配列を有する C D R - H 1 ；(d) 配列番号 8 6 に示される配列を有する C D R - L 3 ；(e) 配列番号 8 5 に示される配列を有する C D R - L 2 ；および (f) 配列番号 8 4 に示される配列を有する C D R - L 1 。

【 0 0 1 8 】

1 つの実施形態において、上記 A B P は、上記段落の (b) (i) の C D R - H 2 配列ならびに配列番号 7 9 の V_H 配列および配列番号 8 0 の V_L 配列を含む。別の実施形態において、上記 A B P は、上記段落の (b) (i) の C D R - H 2 配列ならびに配列番号 8 7 の V_H 配列および配列番号 8 0 の V_L 配列を含む。別の実施形態において、上記 A B P は、上記段落の (b) (i) の C D R - H 2 配列ならびに配列番号 8 8 の V_H 配列および配列番号 8 0 の V_L 配列を含む。別の実施形態において、上記 A B P は、上記段落の (b) (i i) の C D R - H 2 配列ならびに配列番号 9 9 の V_H 配列および配列番号 8 0 の V_L 配列を含む。

30

【 0 0 1 9 】

1 つの実施形態において、上記 A B P は、配列番号 1 7 4 の重鎖および配列番号 1 1 1 の軽鎖を含む；別の実施形態において、上記 A B P は、配列番号 1 7 5 の重鎖および配列番号 1 1 1 の軽鎖を含む；別の実施形態において、上記 A B P は、配列番号 1 7 6 の重鎖および配列番号 1 1 1 の軽鎖を含む；別の実施形態において、上記 A B P は、配列番号 1 1 0 の重鎖および配列番号 1 1 1 の軽鎖；または (i i) 配列番号 1 1 8 の重鎖および配列番号 1 1 1 の軽鎖を含む。

40

【 0 0 2 0 】

別の局面において、以下の 6 つの C D R 配列を含む、ヒト G I T R (h G I T R ；配列番号 1) に特異的に結合する単離された多価抗原結合タンパク質 (A B P) が提供される：(a) 配列番号 9 3 に示される配列を有する C D R - H 3 ；(b) 配列 G I I P I F G E A Q Y A Q X₁ F X₂ G を有する C D R - H 2 であって、ここで X₁ は K または R であり、X₂ は Q または R である C D R - H 2 (配列番号 2 1 5) ；(c) 配列番号 9 1 に示される配列を有する C D R - H 1 ；(d) 配列番号 9 4 に示される配列を有する C D R - L

50

3 ; (d) 配列番号 85 に示される配列を有する CDR-L2 ; および (e) 配列番号 84 に示される配列を有する CDR-L1。

【0021】

1つの実施形態において、上記 ABP は、配列番号 92 の CDR-H2 ; 配列番号 96 の CDR-H2 ; または配列番号 102 の CDR-H2 を含む。

【0022】

別の実施形態において、上記 ABP は、配列番号 89 の V_H 配列および配列番号 90 の V_L 配列を含む。別の実施形態において、上記 ABP は、配列番号 95 の V_H 配列および配列番号 90 の V_L 配列を含む。別の実施形態において、上記 ABP は、配列番号 101 の V_H 配列および配列番号 90 の V_L 配列を含む。

【0023】

別の実施形態において、上記 ABP は、配列番号 177 の重鎖および配列番号 113 の軽鎖を含む。別の実施形態において、上記 ABP は、配列番号 178 の重鎖および配列番号 113 の軽鎖を含む。別の実施形態において、上記 ABP は、配列番号 112 の重鎖および配列番号 113 の軽鎖 ; または (ii) 配列番号 119 の重鎖および配列番号 113 の軽鎖を含む。

【0024】

別の局面において、以下の6つのCDR配列を含む、ヒトGITR (hGITR ; 配列番号1) に特異的に結合する単離された多価抗原結合タンパク質 (ABP) が提供される : (a) 配列番号 134 に示される配列を有する CDR-H3 ; (b) 配列番号 133 に示される配列を有する CDR-H2 ; 配列番号 132 に示される配列を有する CDR-H1 ; (c) 配列番号 135 に示される配列を有する CDR-L3 ; (d) 配列番号 68 に示される配列を有する CDR-L2 ; および (e) 配列番号 67 に示される配列を有する CDR-L1。

【0025】

1つの実施形態において、上記 ABP は、(i) 配列番号 126 の V_H 配列および配列番号 128 の V_L 配列 ; または (ii) 配列番号 127 の V_H 配列および配列番号 128 の V_L 配列を含む。

【0026】

1つの実施形態において、上記 ABP は、(i) 配列番号 124 の重鎖および配列番号 125 の軽鎖 ; または (ii) 配列番号 136 の重鎖および配列番号 125 の軽鎖を含む。

【0027】

別の局面において、以下を含む、ヒトGITR (hGITR ; 配列番号1) に特異的に結合する単離された多価抗原結合タンパク質 (ABP) が提供される : (a) 配列番号 9、19、26、34、44、58、62、70、71、79、87、88、89、95、97、98、99、101、104、105、126、および127から選択されるV_H領域のCDR-H3と少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、または少なくとも約95%の同一性を有するCDR-H3 ; (b) 配列番号 9、19、26、34、44、58、62、70、71、79、87、88、89、95、97、98、99、101、104、105、126、および127から選択されるV_H領域のCDR-H2と少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、または少なくとも約95%の同一性を有するCDR-H2 ; (c) 配列番号 9、19、26、34、44、58、62、70、71、79、87、88、89、95、97、98、99、101、104、105、126、および127から選択されるV_H領域のCDR-H1と少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、または少なくとも約95%の同一性を有するCDR-H1 ; (d) 配列番号 10、20、27、35、40、45、53、63、72、80、90、および128から選択されるV_L領域のCDR-L3と少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、または少なくとも約95%の同一性を有するCDR-L3 ; (e) 配列番号 10、20、27、35、40

10

20

30

40

50

、45、53、63、72、80、90、および128から選択されるV_L領域のCDR-L2と少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、または少なくとも約95%の同一性を有するCDR-L2；および(f)配列番号10、20、27、35、40、45、53、63、72、80、90、および128から選択されるV_L領域のCDR-L1と少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、または少なくとも約95%の同一性を有するCDR-L1。

【0028】

1つの実施形態において、上記CDR-H3、CDR-H2、CDR-H1、CDR-L3、CDR-L2、およびCDR-L1は、Kabatat番号付けスキーム、Chothia番号付けスキーム、またはIMGT番号付けスキームから選択される番号付けスキームに従って各々同定される。別の実施形態において、上記CDR-H1は、Chothia番号付けスキームおよびKabatat番号付けスキームの両方によって規定されるように（両方の番号付けスキームの境界を含む）同定される。

【0029】

1つの実施形態において、上記CDR-H3は、配列番号13、23、30、48、61、66、75、83、93、103、131から選択されるCDR-H3、または1個、2個、もしくは3個のアミノ酸置換を有するこれらのバリエーションを含む。別の実施形態において、上記CDR-H2は、配列番号12、22、29、47、60、65、74、82、92、96、100、102、130、および133から選択されるCDR-H3、または1個、2個、もしくは3個のアミノ酸置換を有するこれらのバリエーションを含む。別の実施形態において、上記CDR-H1は、配列番号11、21、28、46、59、64、73、81、91、129、132から選択されるCDR-H1、または1個もしくは2個のアミノ酸置換を有するこれらのバリエーションを含む。別の実施形態において、上記CDR-L3は、配列番号16、17、56、69、78、86、94、135から選択されるCDR-L3、または1個もしくは2個のアミノ酸置換を有するこれらのバリエーションを含む。別の実施形態において、上記CDR-L2は、配列番号15、31、41、50、55、68、77、および85から選択されるCDR-L2、または1個のアミノ酸置換を有するこれらのバリエーションを含む。別の実施形態において、上記CDR-L1は、配列番号14、36、49、54、67、76、および84から選択されるCDR-L1、または1個もしくは2個のアミノ酸置換を有するこれらのバリエーションを含む。1つの実施形態において、上記アミノ酸置換は、保存的アミノ酸置換である。

【0030】

上記の局面のうちのいずれかの実施形態において、上記ABPは：(a)GITRへの結合に関して、ABP1、ABP2、ABP3、ABP4、ABP5、ABP6、ABP7、ABP8、ABP9、ABP10、ABP11、ABP12、ABP13、ABP14、ABP15、ABP16、ABP17、ABP18、ABP19、ABP20、ABP21、ABP22、ABP23、ABP24、ABP25、ABP26、ABP27、ABP28、ABP29、ABP30、ABP31、ABP32、ABP33、およびABP34から選択される抗体（各々、本開示の付表Aに提供されたとおり）と競合する；または(b)GITR上のエピトープに特異的に結合する少なくとも3つの抗原結合ドメインを有する；または(c)GITR上の単一のエピトープに特異的に結合する少なくとも3つの抗原結合ドメインを有する；または(d)GITR上のエピトープに特異的に結合する少なくとも4つの抗原結合ドメインを有する；または(e)GITR上の単一のエピトープに特異的に結合する少なくとも4つの抗原結合ドメインを有する；または(f)標的細胞の表面上で発現されるGITRをアゴナイズする；または(g)GITRへのGITRLの結合を増強する；または(h)エフェクターT細胞を、抗原提示細胞からの抗原提示と組み合わせて共刺激する；または(i)調節性T細胞によるエフェクターT細胞の抑制を阻害する；または(j)組織中または全身循環中の調節性T細胞の数を低減する；(k)R56、C58、R59、D60、Y61、P62、E64、E65、C66、

および C 6 7 からなる群からの G I T R（配列番号 1）残基のうちの 1 またはこれより多くに結合し得る；または（l）（a）～（k）のいずれかの組み合わせが可能である。

【0031】

上記の局面のうちのいずれかの実施形態において、上記 G I T R は、h G I T R（配列番号 1）、h G I T R-T 4 3 R（配列番号 2）、c G I T R（配列番号 3）、m G I T R（配列番号 4）、およびこれらの組み合わせから選択される。別の実施形態において、上記 A B P は、（a）カニクイザル G I T R（c G I T R；配列番号 3）に特異的に結合する；（b）h G I T R に対する A B P の親和性より低い（より高い K D によって示されるとおりの）親和性でマウス G I T R（m G I T R；配列番号 4）に結合するか、もしくは m G I T R に結合しない；または（c）（a）～（b）のいずれかの組み合わせが可能である。別の実施形態において、上記 A B P は：（a）c G I T R（配列番号 3）に特異的に結合する；（b）h G I T R および c G I T R に対する A B P の親和性より低い（より高い K D によって示されるとおりの）親和性で m G I T R（配列番号 4）に結合する；ならびに（c）G I T R への G I T R L の結合を増強する。

【0032】

別の局面において、G I T R への結合に関して、請求項 1～26 のいずれか 1 項に記載の A B P と競合する A B P が提供され、ここで上記 A B P は：（a）c G I T R（配列番号 3）に特異的に結合する；（b）h G I T R および c G I T R に対する A B P の親和性より低い（より高い K D によって示されるとおりの）親和性で m G I T R（配列番号 4）に結合する；ならびに（c）G I T R への G I T R L の結合を増強する。1 つの実施形態において、上記 A B P は、抗体を含む。別の実施形態において、上記抗体はモノクローナル抗体である。別の実施形態において、上記抗体は、ヒト抗体、ヒト化抗体またはキメラ抗体から選択される。別の実施形態において、上記 A B P は多価である。別の実施形態において、上記 A B P は抗体フラグメントを含む。

【0033】

別の実施形態において、上記 A B P は、代替の足場（alternative scaffold）を含む。別の実施形態において、上記 A B P は、免疫グロブリン定常領域を含む。別の実施形態において、上記 A B P は、I g A、I g D、I g E、I g G、または I g M から選択されるクラスの重鎖定常領域を含む。別の実施形態において、上記 A B P は、クラス I g G および I g G 4、I g G 1、I g G 2、または I g G 3 から選択されるサブクラスの重鎖定常領域を含む。

【0034】

上記の局面のうちのいずれかの実施形態において、少なくとも 1 つの F a b は、I g G の F c ドメインの C 末端に融合する。別の実施形態において、上記 A B P は、少なくとも 1 つのリンカーをさらに含む。別の実施形態において、上記 I g G は、I g G 4 である。別の実施形態において、上記 I g G は I g G 1 である。別の実施形態において、少なくとも 1 つの F a b は、I g G の F c ドメインの N 末端に融合する。1 つの実施形態において、上記少なくとも 1 つの F a b は、少なくとも 2 つの F a b である。別の実施形態において、上記少なくとも 1 つの F a b は、少なくとも 3 つの F a b である。別の実施形態において、上記少なくとも 1 つの F a b は、少なくとも 4 つの F a b である。別の実施形態において、2 つの F a b は、上記 I g G の N 末端に独立して融合する。別の実施形態において、2 つの F a b は、上記 I g G の C 末端に独立して融合する。別の実施形態において、F a b は、上記 I g G の各 N 末端に結合し、リンカーは、上記 F a b の各々に結合し、F a b は、各リンカーに結合する。別の実施形態において、F a b は、上記 I g G の各 C 末端に結合し、リンカーは、上記 F a b の各々に結合し、F a b は、各リンカーに結合する。別の実施形態において、各リンカーは配列番号 5 を含む。別の実施形態において、各リンカーは配列番号 6 を含む。

【0035】

上記の局面のうちのいずれかの実施形態において、上記 A B P は、共通軽鎖抗体、k n o b s - i n t o - h o l e s 改変を有する抗体、I g G に結合した s c F v、I g G に

10

20

30

40

50

結合したFab、ダイアボディ、四価二重特異的抗体、DVD-IgTM、DARTTM、Duobody（登録商標）、CovX-Body、Fcab抗体、TandAb（登録商標）、タンデムFab、ZybodyTM、またはこれらの組み合わせを含む。1つの実施形態において、上記ABPは、1つより多くのGITR分子に結合する。別の実施形態において、上記ABPは、GITRL結合とは無関係である。別の実施形態において、上記ABPは、GITRへのGITRLの結合を、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、または少なくとも約90%増強する。別の実施形態において、上記ABPは、GITRへのGITRLの結合を少なくとも約50%増強する。別の実施形態において、上記標的細胞は、エフェクターT細胞、調節性T細胞、ナチュラルキラー（NK）細胞、ナチュラルキラーT（NKT）細胞、樹状細胞、およびB細胞から選択される。別の実施形態において、上記標的細胞は、ヘルパー（CD4+）T細胞、細胞傷害性（CD8+）T細胞、およびこれらの組み合わせから選択されるエフェクターT細胞である。別の実施形態において、上記標的細胞は、CD4+CD25+Foxp3+ 調節性T細胞、CD8+CD25+ 調節性T細胞、およびこれらの組み合わせから選択される調節性T細胞である。別の実施形態において、上記組織は腫瘍である。

【0036】

上記の局面のうちのいずれかの実施形態において、hGITR（配列番号1）またはhGITR-T43R（配列番号2）に対する第1の抗原結合ドメインのKDは、約20nM未満である。1つの実施形態において、cGITR（配列番号3）に対する第1の抗原結合ドメインのKDは、約200nM未満である、別の実施形態において、hGITR（配列番号1）またはhGITR-T43R（配列番号2）に対する第2の抗原結合ドメインのKDは、約100nM未満である。別の実施形態において、cGITR（配列番号3）に対する第2の抗原結合ドメインのKDは、約1μM未満である。別の実施形態において、上記ABPは、IgG1 Fcドメインと比較した場合に、低下したエフェクター機能を有するFcドメインを含む。別の実施形態において、上記ABPは、無グリコシル化Fcドメインを含む。別の実施形態において、上記ABPは、234位、235位、265位、および297位のうちの1またはこれより多くでアラニンを有するIgG1 Fcドメインを含む。

【0037】

上記の局面のうちのいずれかの実施形態において、上記GITRは、標的細胞の表面上で発現される。1つの実施形態において、上記ABPは、標的細胞の表面上で発現されるGITRをマルチマー化する。1つの実施形態において、上記ABPは、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、または12個のGITR分子をマルチマー化する。

【0038】

上記の局面のうちのいずれかの実施形態において、上記ABPは、ヒトGITR（hGITR；配列番号1）のエピトープに特異的に結合し、かつR56、C58、R59、D60、Y61、P62、E64、E65、C66、およびC67からなる群からの1またはこれより多くの残基に結合し得る。

【0039】

上記の局面のうちのいずれかの実施形態において、上記ABPは、少なくとも2つの異なる（すなわち、異なる配列を有するおよび／または異なる残基に結合する）重鎖可変領域を含み、各々、共通軽鎖可変領域と対形成した免疫グロブリンを含む。別の実施形態において、上記共通軽鎖可変領域は、上記2つの異なる重鎖可変領域の各々とともに別個の抗原結合ドメインを形成する。別の実施形態において、上記ABPは、配列番号189を有する第1のVH可変ドメイン、配列番号215を有する第2のVH可変ドメイン、および配列番号190を有する共通可変軽鎖を含む。別の実施形態において、上記ABPは、配列番号199を有する第1のVH可変ドメイン、配列番号216を有する第2のVH可

10

20

30

40

50

変ドメイン、および配列番号200を有する共通可変軽鎖を含む。

【0040】

別の局面において、上記局面のうちのいずれかのまたは付表Aに示されるABP、および上記ABPの使用のための指示を含むキットが、提供される。1つの実施形態において、上記ABPは凍結乾燥される。別の実施形態において、上記キットは、上記凍結乾燥されたABPの再構成のための流体をさらに含む。

【0041】

抗体が細胞において発現される場合に、その抗体が翻訳後に修飾されることは、公知である。その翻訳後修飾の例としては、カルボキシペプチダーゼによる重鎖のC末端でのリジンの切断；ピログルタミル化によるピログルタミン酸への重鎖および軽鎖のN末端でのグルタミンまたはグルタミン酸の改変；グリコシル化；酸化；脱アミド化；および糖化が挙げられ、このような翻訳後修飾が種々の抗体で起こることは、公知である（*Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2008, Vol. 97, p. 2426-2447（その全体において参考として援用される）を参照のこと）。いくつかの実施形態において、本発明のABPは、翻訳後修飾を受けた抗体またはその抗原結合フラグメントである。翻訳後修飾を受けた抗体またはその抗原結合フラグメントの例としては、重鎖可変領域のN末端においてピログルタミル化および／または重鎖のC末端においてリジンの欠失を受けた抗体またはその抗原結合フラグメントが挙げられる。末端でのピログルタミル化およびC末端でのリジンの欠失に起因するこのような翻訳後修飾が、その抗体またはそのフラグメントの活性に何ら影響を及ぼさないことは、当該分野で公知である（*Analytical Biochemistry*, 2006, Vol. 348, p. 24-39（その全体において参考として援用される））。

【0042】

上記の局面のうちのいずれかの実施形態において、上記ABPは、そのN末端においてピログルタミン酸（pE）残基を有するポリペプチド配列を含む。1つの実施形態において、上記ABPは、N末端のQがpEで置換されたVH配列を含む。別の実施形態において、上記ABPは、N末端のEがpEで置換されたVL配列を含む。別の実施形態において、上記ABPは、N末端のQがpEで置換された重鎖配列を含む。

【0043】

上記の局面のうちのいずれかの実施形態において、上記ABPは、N末端のEがpEで置換された軽鎖配列を含む。別の実施形態において、上記ABPは、医薬としての使用のためのものである。別の実施形態において、上記ABPは、がんまたはウイルス感染の処置における使用のためのものである。

【0044】

1つの実施形態において、上記ABPは、がんの処置のためのものであり、ここで上記がんは、固形腫瘍および血液腫瘍から選択される。

【0045】

別の局面において、上記局面のうちのいずれかのまたは付表Aに示されるABP、そのVH、そのVL、その軽鎖、その重鎖またはその抗原結合部分をコードする単離されたポリヌクレオチドが提供される。

【0046】

別の局面において、上記局面のポリヌクレオチドを含むベクターが提供される。別の局面において、上記局面のうちのいずれかのポリヌクレオチドまたはベクターを含む宿主細胞が提供される。1つの実施形態において、上記宿主細胞は、細菌細胞、真菌細胞、および哺乳動物細胞から選択される。別の実施形態において、上記宿主細胞は、*E. coli*細胞、*Saccharomyces cerevisiae*細胞、およびCHO細胞から選択される。

【0047】

別の局面において、上記局面のポリヌクレオチドまたはベクターを含む無細胞発現反応物が提供される。

【0048】

別の局面において、上記局面のうちのいずれかのまたは付表Aに示されるABPを生成するための方法が提供され、上記方法は、上記ABPを上記宿主細胞において発現する工程および上記発現されたABPを単離する工程を包含する。

【0049】

別の局面において、上記局面のうちのいずれかのまたは付表Aに示されるABP、および薬学的に受容可能な賦形剤を含む薬学的組成物が提供される。1つの実施形態において、上記薬学的組成物中のABPの量は、被験体において、(a)調節性T細胞によるエフェクターT細胞の抑制を低減する；(b)エフェクターT細胞を活性化する；(c)組織においてまたは全身的に調節性T細胞の数を低減する；(d)エフェクターT細胞の増殖を誘導もしくは増強する；(e)腫瘍成長の速度を阻害する；(f)腫瘍退縮を誘導する；または(g)これらの組み合わせ、のために十分である。1つの実施形態において、上記薬学的組成物は、医薬としての使用のためのもの、例えば、がんまたはウイルス感染の処置における使用のためのものである。1つの実施形態において、上記薬学的組成物は、がんの処置における使用のためのものであり、ここで上記がんは、固形腫瘍および血液腫瘍から選択される。

10

【0050】

別の実施形態において、上記薬学的組成物中のABPの量は、被験体において、(a)調節性T細胞によるエフェクターT細胞の抑制を低減する；(b)エフェクターT細胞を活性化する；(c)組織においてまたは全身的に調節性T細胞の数を低減する；(d)エフェクターT細胞の増殖を誘導もしくは増強する；(e)腫瘍成長の速度を阻害する；(f)腫瘍退縮を誘導する；または(g)これらの組み合わせ、のために十分である。

20

【0051】

別の局面において、疾患または状態を処置または防止する必要性のある被験体において疾患または状態を処置または防止するための方法が提供され、上記方法は、有効量の上記局面のうちのいずれかのまたは付表Aに示されるABP、またはその薬学的組成物を上記被験体に投与することを包含する。

【0052】

別の局面において、被験体において免疫細胞の活性化を増加させるための方法が提供され、上記方法は、有効量の上記局面のうちのいずれかのまたは付表Aに示されるABP、またはその薬学的組成物を上記被験体に投与することを包含する。1つの実施形態において、疾患または状態はがんである。

30

【0053】

別の実施形態において、上記方法は、がん関連抗原に対する免疫応答を誘導または増強する。別の実施形態において、上記ABPは、(a)調節性T細胞によるエフェクターT細胞の抑制を低減する；(b)エフェクターT細胞を活性化する；(c)組織においてまたは全身的に調節性T細胞の数を低減する；(d)エフェクターT細胞の増殖を誘導もしくは増強する；(e)腫瘍成長の速度を阻害する；(f)腫瘍退縮を誘導する；または(g)これらの組み合わせ、のために十分な量で投与される。別の実施形態において、上記がんは固形がんである。別の実施形態において、上記がんは、血液のがんである。別の実施形態において、上記方法は、1またはこれより多くのさらなる治療剤を投与することをさらに包含する。1つの実施形態において、上記さらなる治療剤は、放射線、細胞傷害性薬剤、化学療法剤、細胞増殖抑制剤、抗ホルモン剤、EGFR阻害剤、免疫刺激剤、抗血管新生剤、およびこれらの組み合わせから選択される。1つの実施形態において、上記さらなる治療剤は、免疫刺激剤である。1つの実施形態において、上記免疫刺激剤は、免疫細胞によって発現される阻害性レセプターまたはそのリガンドのシグナル伝達を遮断する薬剤を含む。1つの実施形態において、上記免疫細胞によって発現される阻害性レセプターまたはそのリガンドは、CTLA-4、PD-1、PD-L1、NRP1、LAG-3、Tim3、TIGIT、ニューリチン(neuritin)、BTLA、KIR、およびこれらの組み合わせから選択される。1つの実施形態において、上記免疫刺激剤は、免疫細胞に

40

50

よって発現される刺激性レセプターに対するアゴニストを含む。別の実施形態において、免疫細胞によって発現される刺激性レセプターは、OX40、ICOS、CD27、CD28、4-1BB、CD40、およびこれらの組み合わせから選択される。別の実施形態において、上記免疫刺激剤はサイトカインを含む。別の実施形態において、上記サイトカインは、IL-2、IL-5、IL-7、IL-12、IL-15、IL-21、およびこれらの組み合わせから選択される。別の実施形態において、上記免疫刺激剤は腫瘍溶解性ウイルスを含む。別の実施形態において、上記腫瘍溶解性ウイルスは、単純ヘルペスウイルス、水疱性口内炎ウイルス、アデノウイルス、ニューカッスル病ウイルス、ワクシニアウイルス、マラバウイルス、およびこれらの組み合わせから選択される。別の実施形態において、上記免疫刺激剤は、キメラ抗原レセプターを発現するT細胞を含む。別の実施形態において、上記免疫刺激剤は、二重特異的または多重特異的なT細胞指向性抗体を含む。別の実施形態において、上記免疫刺激剤は、抗TGF- β 抗体、TGF- β トラップ、またはこれらの組み合わせを含む。別の実施形態において、上記免疫刺激剤は、がん関連抗原に対するワクチンを含む。

【0054】

別の局面において、免疫応答を調整する必要性のある被験体において免疫応答を調整するための方法が提供され、上記方法は、有効量の上記局面のうちのいずれかのまたは付表Aに示されるABP、またはその薬学的組成物を上記被験体に投与することを包含する。1つの実施形態において、上記方法は、1またはこれより多くのさらなる治療剤を上記被験体に投与することをさらに包含する。1つの実施形態において、上記さらなる治療剤は、免疫細胞の刺激性レセプターに対するアゴニストであり、免疫細胞の上記刺激性レセプターは、OX40、CD2、CD27、CDS、ICAM-1、LFA-1 (CD11a/CD18)、ICOS (CD278)、4-1BB (CD137)、CD28、CD30、CD40、BAFFR、HVEM、CD7、LIGHT、NKG2C、SLAMF7、Nkp80、CD160、B7-H3、CD83リガンド、およびこれらの組み合わせから選択される。1つの実施形態において、上記さらなる治療剤は、IL-2、IL-5、IL-7、IL-12、IL-15、IL-21、およびこれらの組み合わせから選択されるサイトカインである。1つの実施形態において、上記さらなる治療剤は、単純ヘルペスウイルス、水疱性口内炎ウイルス、アデノウイルス、ニューカッスル病ウイルス、ワクシニアウイルス、マラバウイルス、およびこれらの組み合わせから選択される腫瘍溶解性ウイルスである。1つの実施形態において、上記さらなる治療剤は、上記ABPと同じ薬学的組成物中に製剤化される。1つの実施形態において、上記さらなる治療剤は、上記ABPとは異なる薬学的組成物中に製剤化される。1つの実施形態において、上記さらなる治療剤は、上記ABPを投与する前に投与される。1つの実施形態において、上記さらなる治療剤は、上記ABPを投与した後に投与される。1つの実施形態において、上記さらなる治療剤は、上記ABPと同時に投与される。

【0055】

別の局面において、ヒトGITR (hGITR; 配列番号1) に特異的に結合する単離された多価抗原結合タンパク質 (ABP) が提供され、ここで上記ABPは、結合に関して、ABP1、ABP2、ABP3、ABP4、ABP5、ABP6、ABP7、ABP8、ABP9、ABP10、ABP11、ABP12、ABP13、ABP14、ABP15、ABP16、ABP17、ABP18、ABP19、ABP20、ABP21、ABP22、ABP23、ABP24、ABP25、ABP26、ABP27、ABP28、ABP29、ABP30、ABP31、ABP32、ABP33、and ABP34、ABP50、ABP51、ABP52、ABP53、ABP54、ABP55、ABP56、ABP57、ABP62、ABP63、ABP64、ABP65、ABP66、ABP67、ABP68、ABP67、ABP68、ABP69、ABP70、ABP71、ABP72、ABP73、ABP74、ABP75、ABP76、ABP77、ABP78、ABP79、ABP80、ABP812、ABP82、ABP83、ABP84、ABP85、ABP86、ABP87、ABP88、ABP89、ABP90、ABP9

1、ABP92、ABP93、ABP94、ABP95、ABP96、ABP97、ABP98、ABP99、ABP100、ABP102、ABP103、ABP104、ABP105、ABP106、ABP107、ABP108およびABP109（各々、本開示の付表Aに提供されるとおり）のうちの1またはこれより多くと競合する。

【0056】

別の局面において、4個の重鎖可変領域および4個の軽鎖可変領域を含む抗ヒトGITR抗体またはその抗原結合フラグメントが提供され、ここで上記重鎖可変領域は、配列番号13からなるCDR-H3、配列番号12からなるCDR-H2および配列番号11からなるCDR-H1を含み；そして上記軽鎖可変領域は、配列番号16からなるCDR-L3、配列番号15からなるCDR-L2、および配列番号14からなるCDR-L1を含み；そして上記1個の重鎖可変領域および上記1個の軽鎖可変領域は、1個の抗原結合部位を構成し、そして上記抗体または抗原結合フラグメントは、4個の抗原結合部位を含む。

10

【0057】

1つの実施形態において、上記抗ヒトGITR抗体またはその抗原結合フラグメントは、4個の重鎖可変領域および4個の軽鎖可変領域を含み、ここで上記重鎖可変領域は配列番号9からなり、上記軽鎖可変領域は配列番号10からなり、そして上記1個の重鎖可変領域および上記1個の軽鎖可変領域は、1個の抗原結合部位を構成し、そして上記抗体または抗原結合フラグメントは、4個の抗原結合部位を含む。

【0058】

1つの実施形態において、上記抗ヒトGITR抗体またはその抗原結合フラグメントは、4個の重鎖可変領域および4個の軽鎖可変領域を含み、ここで上記重鎖可変領域は配列番号9からなり、ここで上記配列の1位のQはピログルタミン酸に改変され、上記軽鎖可変領域は配列番号10からなり、そして上記1個の重鎖可変領域および上記1個の軽鎖可変領域は、1個の抗原結合部位を構成し、上記抗体または抗原結合フラグメントは、4個の抗原結合部位を含む。

20

【0059】

1つの実施形態において、上記抗ヒトGITR抗体は、2個の重鎖および4個の軽鎖を含み、各重鎖は、重鎖可変領域ならびにCH1領域、CH2領域、およびCH3領域からなる2つの構造を含み、その構造のうちの一方のC末端は、リンカーを通じてその他方の構造のN末端に連結され、そして各軽鎖は、軽鎖可変領域および軽鎖定常領域を含む（図1Bの左パネル）。

30

【0060】

1つの実施形態において、上記抗ヒトGITR抗体は、2個の重鎖および4個の軽鎖を含み、重鎖は各々、第1の重鎖可変領域ならびに第1のCH1領域、リンカー、第2の重鎖可変領域、第2のCH1領域、CH2領域、およびCH3領域を含み、そして各軽鎖は、軽鎖可変領域および軽鎖定常領域を含む（図1Bの左パネル）。

【0061】

1つの実施形態において、上記抗ヒトGITR抗体は、2個の重鎖および4個の軽鎖を含み；各重鎖は、配列番号13からなるCDR-H3、配列番号12からなるCDR-H2および配列番号11からなるCDR-H1を含む重鎖可変領域ならびにCH1領域、CH2領域、およびCH3領域からなる2つの構造を含み、そして上記構造のうちの一方のカルボキシ末端（C末端）は、リンカーを通じてその他方の構造のアミノ末端（N末端）に連結され；そして各軽鎖は、配列番号16からなるCDR-L3、配列番号15からなるCDR-L2、および配列番号14からなるCDR-L1を含む軽鎖可変領域を含む。

40

【0062】

1つの実施形態において、上記抗ヒトGITR抗体は、2個の重鎖および4個の軽鎖を含み；各重鎖は、第1の重鎖可変領域および第2の重鎖可変領域を含み、各々、配列番号13からなるCDR-H3、配列番号12からなるCDR-H2および配列番号11からなるCDR-H1；第1のCH1領域、リンカー、第2のCH1領域、CH2領域、およ

50

びCH3領域を含み；そして各軽鎖は、配列番号16からなるCDR-L3、配列番号15からなるCDR-L2、および配列番号14からなるCDR-L1を含む軽鎖可変領域を含む。

【0063】

1つの実施形態において、上記抗ヒトGITR抗体は、2個の重鎖および4個の軽鎖を含み、ここで各重鎖は、配列番号9の重鎖可変領域ならびにCH1領域、CH2領域、およびCH3領域からなる2つの構造を含み、そして上記構造のうちの一方のC末端は、リンカーを通じて他方の構造のN末端に連結され、そして各軽鎖は、配列番号10の軽鎖可変領域、および軽鎖定常領域を含む。

【0064】

1つの実施形態において、上記抗ヒトGITR抗体は、2個の重鎖および4個の軽鎖を含み、各重鎖は、第1の重鎖可変領域および第2の重鎖可変領域（各々、配列番号9として示されるとおり）；第1のCH1領域、リンカー、第2のCH1領域、CH2領域、およびCH3領域を含み；そしてここで各軽鎖は、配列番号10の軽鎖可変領域、および軽鎖定常領域を含む。

【0065】

1つの実施形態において、上記抗ヒトGITR抗体は、2個の重鎖および4個の軽鎖を含み、ここで各重鎖は、配列番号9の重鎖可変領域ならびにCH1領域、CH2領域、およびCH3領域からなる2つの構造を含み、上記構造のうちの一方のC末端は、リンカーを通じて他方の構造のN末端に連結され、ここで上記配列の1位のQは、ピログルタミン酸に改変され、そして各軽鎖は、配列番号10の軽鎖可変領域、および軽鎖定常領域を含む。

【0066】

1つの実施形態において、上記抗ヒトGITR抗体は、2個の重鎖および4個の軽鎖を含み、各重鎖は、第1の重鎖可変領域および第2の重鎖可変領域（各々、配列番号9として示されるとおり）；第1のCH1領域、リンカー、第2のCH1領域、CH2領域、およびCH3領域を含み；ここで上記配列の1位のQは、ピログルタミン酸に改変され、そして各軽鎖は、配列番号10の軽鎖可変領域、および軽鎖定常領域を含む。

【0067】

1つの実施形態において、上記抗ヒトGITR抗体は、配列番号7の2個の重鎖（各々は、2個の可変領域を有する）および配列番号8の4個の軽鎖を含む。

【0068】

1つの実施形態において、上記抗ヒトGITR抗体は、配列番号7の2個の重鎖（各々は、2個の可変領域を有する）であって、ここで上記配列の1位のQは、ピログルタミン酸に改変されるものおよび配列番号8の4個の軽鎖を含む。

【0069】

1つの実施形態において、上記抗ヒトGITR抗体は、配列番号7の1位のQから686位のGまでの範囲に及ぶアミノ酸配列からなる2個の重鎖（各々は、2個の可変領域を有する）、および配列番号8の4個の軽鎖を含む。

【0070】

1つの実施形態において、上記抗ヒトGITR抗体は、配列番号7の1位のQから686位のGまでの範囲に及ぶアミノ酸配列からなる2個の重鎖であって、ここで上記Qは、ピログルタミン酸に改変される重鎖、および配列番号8の4個の軽鎖を含む。

【図面の簡単な説明】

【0071】

【図1】図1は、本明細書で提供されるある種の例証的GITR ABPの活性の機構の模式図を提供する。図1Aは、細胞膜（102）に埋め込まれた3個のGITR分子（1個が101と表示）を示す。ちょうど2個のGITR分子を結合する古典的形式の抗体の略画が示される（103）。図1Bは、本明細書で開示される四価一重特異的（TM）形式抗体の略画を示す：左パネル（105）は、C末端IgG4 S228P抗体とともに

10

20

30

40

50

2個のN末端IgG1 Fabを含むTMを示す；右パネル（106）は、2個のC末端IgG1 FabおよびN末端IgG4 S228P抗体を含むTMを示す。その抗原結合ドメインは、白丸（107）によって図示される。図1Cは、本明細書で開示される四価二重特異的形式抗体の略画を示す：左パネル（105）は、C末端IgG4 S228P抗体とともに、2個のN末端IgG1 Fabを含む二重特異的抗体を示す；右パネル（106）は、2個のC末端IgG1 FabおよびN末端IgG4 S228P抗体を含む二重特異的抗体を示す。2個の重なり合わないエピトープ特異性に対して特異性を有するその抗原結合ドメインは、白丸によって図示される（107および108）。図1Dは、3個の例証的四価一重特異的（TM）形式ABPの結合後のGITRのマルチマー化を示す。このようなマルチマー化は、本開示の他の箇所記載されるように、GITRシグナル伝達をアゴナイズすると予測される。

10

【0072】

【図2】図2は、N末端Fab形式ABP1～8に対するOCTETによるK_Dの決定の例示的結果を示すグラフである。

【0073】

【図3A】図3は、CD4+T細胞（図3A）およびCD8+T細胞（図3B）T細胞へのN末端Fab TM形式ABPの例示的パネルの結合を実証するFACS分析の結果を示す一連のグラフである。CD4+およびCD8+の分布は、各図の左上パネルに示される。上段では、左から右に、抗GITR陽性コントロール、および抗ヒトIgG4アイソタイプコントロール、ABP9、ABP2、ABP1、およびABP7が示される。下段では、ABP8、ABP3、ABP4、ABP5、ABP6、ABP23、およびABP24が示される。陽性染色されたIgG4+ CD4/8+細胞のパーセンテージが示される；MRIは、括弧の中に示される。

20

【図3B】図3は、CD4+T細胞（図3A）およびCD8+T細胞（図3B）T細胞へのN末端Fab TM形式ABPの例示的パネルの結合を実証するFACS分析の結果を示す一連のグラフである。CD4+およびCD8+の分布は、各図の左上パネルに示される。上段では、左から右に、抗GITR陽性コントロール、および抗ヒトIgG4アイソタイプコントロール、ABP9、ABP2、ABP1、およびABP7が示される。下段では、ABP8、ABP3、ABP4、ABP5、ABP6、ABP23、およびABP24が示される。陽性染色されたIgG4+ CD4/8+細胞のパーセンテージが示される；MRIは、括弧の中に示される。

30

【0074】

【図4A】図4は、N末端Fab TM形式において8種の最適化したアゴニスト抗体の活性を示す一連のグラフである。ヒトGITR（左パネル）またはカニクイザルGITR（右パネル）を安定して発現するHT1080細胞を、次いで、ABP1（図4A）、ABP2（図4B）、ABP3（図4C）、ABP4（図4D）、ABP5（図4E）、ABP6（図4F）、ABP7（図4G）、およびABP8（図4H）（図中に丸として示す）とともにインキュベートし、IL-8誘導を測定した。GITRLをコントロールとして使用した（四角）。EC₅₀値の表は、各図の各パネルの下に示される。

【図4B】図4は、N末端Fab TM形式において8種の最適化したアゴニスト抗体の活性を示す一連のグラフである。ヒトGITR（左パネル）またはカニクイザルGITR（右パネル）を安定して発現するHT1080細胞を、次いで、ABP1（図4A）、ABP2（図4B）、ABP3（図4C）、ABP4（図4D）、ABP5（図4E）、ABP6（図4F）、ABP7（図4G）、およびABP8（図4H）（図中に丸として示す）とともにインキュベートし、IL-8誘導を測定した。GITRLをコントロールとして使用した（四角）。EC₅₀値の表は、各図の各パネルの下に示される。

40

【図4C】図4は、N末端Fab TM形式において8種の最適化したアゴニスト抗体の活性を示す一連のグラフである。ヒトGITR（左パネル）またはカニクイザルGITR（右パネル）を安定して発現するHT1080細胞を、次いで、ABP1（図4A）、ABP2（図4B）、ABP3（図4C）、ABP4（図4D）、ABP5（図4E）、A

50

B P 6 (図 4 F)、A B P 7 (図 4 G)、および A B P 8 (図 4 H) (図中に丸として示す)とともにインキュベートし、I L - 8 誘導を測定した。G I T R L をコントロールとして使用した (四角)。E C ₅₀ 値の表は、各図の各パネルの下に示される。

【図 4 D】図 4 は、N 末端 F a b T M 形式において 8 種の最適化したアゴニスト抗体の活性を示す一連のグラフである。ヒト G I T R (左パネル) またはカニクイザル G I T R (右パネル) を安定して発現する H T 1 0 8 0 細胞を、次いで、A B P 1 (図 4 A)、A B P 2 (図 4 B)、A B P 3 (図 4 C)、A B P 4 (図 4 D)、A B P 5 (図 4 E)、A B P 6 (図 4 F)、A B P 7 (図 4 G)、および A B P 8 (図 4 H) (図中に丸として示す)とともにインキュベートし、I L - 8 誘導を測定した。G I T R L をコントロールとして使用した (四角)。E C ₅₀ 値の表は、各図の各パネルの下に示される。

10

【図 4 E】図 4 は、N 末端 F a b T M 形式において 8 種の最適化したアゴニスト抗体の活性を示す一連のグラフである。ヒト G I T R (左パネル) またはカニクイザル G I T R (右パネル) を安定して発現する H T 1 0 8 0 細胞を、次いで、A B P 1 (図 4 A)、A B P 2 (図 4 B)、A B P 3 (図 4 C)、A B P 4 (図 4 D)、A B P 5 (図 4 E)、A B P 6 (図 4 F)、A B P 7 (図 4 G)、および A B P 8 (図 4 H) (図中に丸として示す)とともにインキュベートし、I L - 8 誘導を測定した。G I T R L をコントロールとして使用した (四角)。E C ₅₀ 値の表は、各図の各パネルの下に示される。

【図 4 F】図 4 は、N 末端 F a b T M 形式において 8 種の最適化したアゴニスト抗体の活性を示す一連のグラフである。ヒト G I T R (左パネル) またはカニクイザル G I T R (右パネル) を安定して発現する H T 1 0 8 0 細胞を、次いで、A B P 1 (図 4 A)、A B P 2 (図 4 B)、A B P 3 (図 4 C)、A B P 4 (図 4 D)、A B P 5 (図 4 E)、A B P 6 (図 4 F)、A B P 7 (図 4 G)、および A B P 8 (図 4 H) (図中に丸として示す)とともにインキュベートし、I L - 8 誘導を測定した。G I T R L をコントロールとして使用した (四角)。E C ₅₀ 値の表は、各図の各パネルの下に示される。

20

【図 4 G】図 4 は、N 末端 F a b T M 形式において 8 種の最適化したアゴニスト抗体の活性を示す一連のグラフである。ヒト G I T R (左パネル) またはカニクイザル G I T R (右パネル) を安定して発現する H T 1 0 8 0 細胞を、次いで、A B P 1 (図 4 A)、A B P 2 (図 4 B)、A B P 3 (図 4 C)、A B P 4 (図 4 D)、A B P 5 (図 4 E)、A B P 6 (図 4 F)、A B P 7 (図 4 G)、および A B P 8 (図 4 H) (図中に丸として示す)とともにインキュベートし、I L - 8 誘導を測定した。G I T R L をコントロールとして使用した (四角)。E C ₅₀ 値の表は、各図の各パネルの下に示される。

30

【図 4 H】図 4 は、N 末端 F a b T M 形式において 8 種の最適化したアゴニスト抗体の活性を示す一連のグラフである。ヒト G I T R (左パネル) またはカニクイザル G I T R (右パネル) を安定して発現する H T 1 0 8 0 細胞を、次いで、A B P 1 (図 4 A)、A B P 2 (図 4 B)、A B P 3 (図 4 C)、A B P 4 (図 4 D)、A B P 5 (図 4 E)、A B P 6 (図 4 F)、A B P 7 (図 4 G)、および A B P 8 (図 4 H) (図中に丸として示す)とともにインキュベートし、I L - 8 誘導を測定した。G I T R L をコントロールとして使用した (四角)。E C ₅₀ 値の表は、各図の各パネルの下に示される。

【0 0 7 5】

【図 5 A】図 5 は、親の N 末端 F a b T M 形式抗体である A B P 4 3 の G I T R を発現する H T 1 0 8 0 細胞におけるアゴニスト活性を、N 末端形式または C 末端形式のいずれかを有する多くのさらなる最適化抗体と比較する一連のグラフである。図 5 A は、A B P 4 3 (四角)、A B P 2 3 (丸)、A B P 2 4 (三角)、および A B P 2 9 (白丸)、A B P 3 0 (白三角)、A B P 3 1 (白丸)、および A B P 3 2 (白三角) を、全て G I T R L (+ 記号) との比較において示す。図 5 B は、A B P 1 9 (N 末端 F a b、三角) および A B P 2 5 (C 末端 F a b、逆向き三角) を示す。G I T R L は + 記号として示される。図 5 C は A B P 2 1 (N 末端 F a b、三角) および A B P 2 7 (C 末端 F a b、逆向き三角) を示す。G I T R L は + 記号として示される。図 5 D は、A B P 2 0 (N 末端 F a b、三角) および A B P 2 6 (C 末端 F a b、逆向き三角) を示す。G I T R L は + 記号として示される。図 5 E は、A B P 2 2 (N 末端 F a b、三角) および A B P 2 8 (C

40

50

末端 F a b、逆向き三角)を示す。G I T R Lは+記号として示される。I g G 4 コントロールは、各図において X 記号として示される。

【図 5 B】図 5 は、親の N 末端 F a b T M 形式抗体である A B P 4 3 の G I T R を発現する H T 1 0 8 0 細胞におけるアゴニスト活性を、N 末端形式または C 末端形式のいずれかを有する多くのさらなる最適化抗体と比較する一連のグラフである。図 5 A は、A B P 4 3 (四角)、A B P 2 3 (丸)、A B P 2 4 (三角)、および A B P 2 9 (白丸)、A B P 3 0 (白三角)、A B P 3 1 (白丸)、および A B P 3 2 (白三角)を、全て G I T R L (+記号)との比較において示す。図 5 B は、A B P 1 9 (N 末端 F a b、三角)および A B P 2 5 (C 末端 F a b、逆向き三角)を示す。G I T R L は+記号として示される。図 5 C は A B P 2 1 (N 末端 F a b、三角)および A B P 2 7 (C 末端 F a b、逆向き三角)を示す。G I T R L は+記号として示される。図 5 D は、A B P 2 0 (N 末端 F a b、三角)および A B P 2 6 (C 末端 F a b、逆向き三角)を示す。G I T R L は+記号として示される。図 5 E は、A B P 2 2 (N 末端 F a b、三角)および A B P 2 8 (C 末端 F a b、逆向き三角)を示す。G I T R L は+記号として示される。I g G 4 コントロールは、各図において X 記号として示される。

【図 5 C】図 5 は、親の N 末端 F a b T M 形式抗体である A B P 4 3 の G I T R を発現する H T 1 0 8 0 細胞におけるアゴニスト活性を、N 末端形式または C 末端形式のいずれかを有する多くのさらなる最適化抗体と比較する一連のグラフである。図 5 A は、A B P 4 3 (四角)、A B P 2 3 (丸)、A B P 2 4 (三角)、および A B P 2 9 (白丸)、A B P 3 0 (白三角)、A B P 3 1 (白丸)、および A B P 3 2 (白三角)を、全て G I T R L (+記号)との比較において示す。図 5 B は、A B P 1 9 (N 末端 F a b、三角)および A B P 2 5 (C 末端 F a b、逆向き三角)を示す。G I T R L は+記号として示される。図 5 C は A B P 2 1 (N 末端 F a b、三角)および A B P 2 7 (C 末端 F a b、逆向き三角)を示す。G I T R L は+記号として示される。図 5 D は、A B P 2 0 (N 末端 F a b、三角)および A B P 2 6 (C 末端 F a b、逆向き三角)を示す。G I T R L は+記号として示される。図 5 E は、A B P 2 2 (N 末端 F a b、三角)および A B P 2 8 (C 末端 F a b、逆向き三角)を示す。G I T R L は+記号として示される。I g G 4 コントロールは、各図において X 記号として示される。

【図 5 D】図 5 は、親の N 末端 F a b T M 形式抗体である A B P 4 3 の G I T R を発現する H T 1 0 8 0 細胞におけるアゴニスト活性を、N 末端形式または C 末端形式のいずれかを有する多くのさらなる最適化抗体と比較する一連のグラフである。図 5 A は、A B P 4 3 (四角)、A B P 2 3 (丸)、A B P 2 4 (三角)、および A B P 2 9 (白丸)、A B P 3 0 (白三角)、A B P 3 1 (白丸)、および A B P 3 2 (白三角)を、全て G I T R L (+記号)との比較において示す。図 5 B は、A B P 1 9 (N 末端 F a b、三角)および A B P 2 5 (C 末端 F a b、逆向き三角)を示す。G I T R L は+記号として示される。図 5 C は A B P 2 1 (N 末端 F a b、三角)および A B P 2 7 (C 末端 F a b、逆向き三角)を示す。G I T R L は+記号として示される。図 5 D は、A B P 2 0 (N 末端 F a b、三角)および A B P 2 6 (C 末端 F a b、逆向き三角)を示す。G I T R L は+記号として示される。図 5 E は、A B P 2 2 (N 末端 F a b、三角)および A B P 2 8 (C 末端 F a b、逆向き三角)を示す。G I T R L は+記号として示される。I g G 4 コントロールは、各図において X 記号として示される。

【図 5 E】図 5 は、親の N 末端 F a b T M 形式抗体である A B P 4 3 の G I T R を発現する H T 1 0 8 0 細胞におけるアゴニスト活性を、N 末端形式または C 末端形式のいずれかを有する多くのさらなる最適化抗体と比較する一連のグラフである。図 5 A は、A B P 4 3 (四角)、A B P 2 3 (丸)、A B P 2 4 (三角)、および A B P 2 9 (白丸)、A B P 3 0 (白三角)、A B P 3 1 (白丸)、および A B P 3 2 (白三角)を、全て G I T R L (+記号)との比較において示す。図 5 B は、A B P 1 9 (N 末端 F a b、三角)および A B P 2 5 (C 末端 F a b、逆向き三角)を示す。G I T R L は+記号として示される。図 5 C は A B P 2 1 (N 末端 F a b、三角)および A B P 2 7 (C 末端 F a b、逆向き三角)を示す。G I T R L は+記号として示される。図 5 D は、A B P 2 0 (N 末端 F

10

20

30

40

50

a b、三角) および A B P 2 6 (C 末端 F a b、逆向き三角) を示す。G I T R L は + 記号として示される。図 5 E は、A B P 2 2 (N 末端 F a b、三角) および A B P 2 8 (C 末端 F a b、逆向き三角) を示す。G I T R L は + 記号として示される。I g G 4 コントロールは、各図において X 記号として示される。

【0076】

【図6】図6は、実施例に記載されるとおりの H T 1 0 8 0 アッセイにおける A B P 3 3 および A B P 3 4 の E C 5 0 決定の結果を示す。A B P 3 3 (I g G 4 A B P 6 1 と N 末端に A B P 5 8 の I g G 1 F a b とを併せ持つ四価バージョン) および A B P 3 4 (A B P 6 1 の I g G 4 と C 末端に A B P 5 8 の I g G 1 F a b とを併せ持つ四価バージョン) を、A B P 3 3 および A B P 3 4 の基礎である二価 A B P 5 9 および A B P 6 1 (I g G 4 S 2 2 8 P) と比較した。図に示されるように、その二重特異的四価抗体はともに、その二重特異的四価抗体を構築するために使用した個々の二価抗体をと比較した場合に、I L - 8 誘導によって測定されるように優れた E C 5 0 を有した。

10

【0077】

【図7A】図7は、上記の H T 1 0 8 0 細胞に関して記載されるとおりの J u r k a t T 細胞アッセイにおける E C 5 0 決定の結果を示す。最適化 N 末端 F a b T M 形式 A B P を、I L - 8 生成によって測定されるように、G I T R をアゴナイズするそれらの能力に関して G I T R L と比較した。図 7 A ~ 7 H は、それぞれ、A B P 1 ~ 8 を示す。

【図7B】図7は、上記の H T 1 0 8 0 細胞に関して記載されるとおりの J u r k a t T 細胞アッセイにおける E C 5 0 決定の結果を示す。最適化 N 末端 F a b T M 形式 A B P を、I L - 8 生成によって測定されるように、G I T R をアゴナイズするそれらの能力に関して G I T R L と比較した。図 7 A ~ 7 H は、それぞれ、A B P 1 ~ 8 を示す。

20

【図7C】図7は、上記の H T 1 0 8 0 細胞に関して記載されるとおりの J u r k a t T 細胞アッセイにおける E C 5 0 決定の結果を示す。最適化 N 末端 F a b T M 形式 A B P を、I L - 8 生成によって測定されるように、G I T R をアゴナイズするそれらの能力に関して G I T R L と比較した。図 7 A ~ 7 H は、それぞれ、A B P 1 ~ 8 を示す。

【図7D】図7は、上記の H T 1 0 8 0 細胞に関して記載されるとおりの J u r k a t T 細胞アッセイにおける E C 5 0 決定の結果を示す。最適化 N 末端 F a b T M 形式 A B P を、I L - 8 生成によって測定されるように、G I T R をアゴナイズするそれらの能力に関して G I T R L と比較した。図 7 A ~ 7 H は、それぞれ、A B P 1 ~ 8 を示す。

30

【図7E】図7は、上記の H T 1 0 8 0 細胞に関して記載されるとおりの J u r k a t T 細胞アッセイにおける E C 5 0 決定の結果を示す。最適化 N 末端 F a b T M 形式 A B P を、I L - 8 生成によって測定されるように、G I T R をアゴナイズするそれらの能力に関して G I T R L と比較した。図 7 A ~ 7 H は、それぞれ、A B P 1 ~ 8 を示す。

【図7F】図7は、上記の H T 1 0 8 0 細胞に関して記載されるとおりの J u r k a t T 細胞アッセイにおける E C 5 0 決定の結果を示す。最適化 N 末端 F a b T M 形式 A B P を、I L - 8 生成によって測定されるように、G I T R をアゴナイズするそれらの能力に関して G I T R L と比較した。図 7 A ~ 7 H は、それぞれ、A B P 1 ~ 8 を示す。

【図7G】図7は、上記の H T 1 0 8 0 細胞に関して記載されるとおりの J u r k a t T 細胞アッセイにおける E C 5 0 決定の結果を示す。最適化 N 末端 F a b T M 形式 A B P を、I L - 8 生成によって測定されるように、G I T R をアゴナイズするそれらの能力に関して G I T R L と比較した。図 7 A ~ 7 H は、それぞれ、A B P 1 ~ 8 を示す。

40

【図7H】図7は、上記の H T 1 0 8 0 細胞に関して記載されるとおりの J u r k a t T 細胞アッセイにおける E C 5 0 決定の結果を示す。最適化 N 末端 F a b T M 形式 A B P を、I L - 8 生成によって測定されるように、G I T R をアゴナイズするそれらの能力に関して G I T R L と比較した。図 7 A ~ 7 H は、それぞれ、A B P 1 ~ 8 を示す。

【0078】

【図8A】図8Aは、2名のヒトドナーから単離された T 細胞の三連の定量からの F A C S 分析を示し、P H A での刺激ありまたはなしでの種々の時点での G I T R + C D 4 + 細胞 (左) および G I T R + C D 8 + 細胞 (右) のパーセンテージを示す。

50

【0079】

【図8B】図8B～8Mは、コントロールまたはABPで処置した4名の異なるドナーに由来するT芽球の処理の結果およびその得られたIL-2生成（データは、コントロール培地中で達成されたIL-2生成のレベルに対して正規化）を示す。各図において、上段（左から右）は、CD4+細胞への上記ABP結合のFACS測定、ドナー1に由来する細胞でのIL-2生成、ドナー2に由来する細胞でのIL-2生成である。下段は、左から右に、CD8+細胞への上記ABP結合のFACS測定、ドナー3に由来する細胞でのIL-2生成、ドナー4に由来する細胞でのIL-2生成である。データは、以下のよう

に示される： 8B：IgG4アイソタイプコントロール； 8C：SEC4抗体； 8D：IgG4 TM形式陰性コントロール； 8E：ABP9（ABP1～8のTM形式IgG4非最適化親）。8F：ABP1； 8G：ABP2； 8H：ABP3； 8I：ABP4； 8J：ABP5； 8K：ABP6； 8L：ABP7； 8M：ABP8。

10

【図8C】図8B～8Mは、コントロールまたはABPで処置した4名の異なるドナーに由来するT芽球の処理の結果およびその得られたIL-2生成（データは、コントロール培地中で達成されたIL-2生成のレベルに対して正規化）を示す。各図において、上段（左から右）は、CD4+細胞への上記ABP結合のFACS測定、ドナー1に由来する細胞でのIL-2生成、ドナー2に由来する細胞でのIL-2生成である。下段は、左から右に、CD8+細胞への上記ABP結合のFACS測定、ドナー3に由来する細胞でのIL-2生成、ドナー4に由来する細胞でのIL-2生成である。データは、以下のよう

に示される： 8B：IgG4アイソタイプコントロール； 8C：SEC4抗体； 8D：IgG4 TM形式陰性コントロール； 8E：ABP9（ABP1～8のTM形式IgG4非最適化親）。8F：ABP1； 8G：ABP2； 8H：ABP3； 8I：ABP4； 8J：ABP5； 8K：ABP6； 8L：ABP7； 8M：ABP8。

20

【図8D】図8B～8Mは、コントロールまたはABPで処置した4名の異なるドナーに由来するT芽球の処理の結果およびその得られたIL-2生成（データは、コントロール培地中で達成されたIL-2生成のレベルに対して正規化）を示す。各図において、上段（左から右）は、CD4+細胞への上記ABP結合のFACS測定、ドナー1に由来する細胞でのIL-2生成、ドナー2に由来する細胞でのIL-2生成である。下段は、左から右に、CD8+細胞への上記ABP結合のFACS測定、ドナー3に由来する細胞でのIL-2生成、ドナー4に由来する細胞でのIL-2生成である。データは、以下のよう

に示される： 8B：IgG4アイソタイプコントロール； 8C：SEC4抗体； 8D：IgG4 TM形式陰性コントロール； 8E：ABP9（ABP1～8のTM形式IgG4非最適化親）。8F：ABP1； 8G：ABP2； 8H：ABP3； 8I：ABP4； 8J：ABP5； 8K：ABP6； 8L：ABP7； 8M：ABP8。

30

【図8E】図8B～8Mは、コントロールまたはABPで処置した4名の異なるドナーに由来するT芽球の処理の結果およびその得られたIL-2生成（データは、コントロール培地中で達成されたIL-2生成のレベルに対して正規化）を示す。各図において、上段（左から右）は、CD4+細胞への上記ABP結合のFACS測定、ドナー1に由来する細胞でのIL-2生成、ドナー2に由来する細胞でのIL-2生成である。下段は、左から右に、CD8+細胞への上記ABP結合のFACS測定、ドナー3に由来する細胞でのIL-2生成、ドナー4に由来する細胞でのIL-2生成である。データは、以下のよう

に示される： 8B：IgG4アイソタイプコントロール； 8C：SEC4抗体； 8D：IgG4 TM形式陰性コントロール； 8E：ABP9（ABP1～8のTM形式IgG4非最適化親）。8F：ABP1； 8G：ABP2； 8H：ABP3； 8I：ABP4； 8J：ABP5； 8K：ABP6； 8L：ABP7； 8M：ABP8。

40

【図8F】図8B～8Mは、コントロールまたはABPで処置した4名の異なるドナーに由来するT芽球の処理の結果およびその得られたIL-2生成（データは、コントロール培地中で達成されたIL-2生成のレベルに対して正規化）を示す。各図において、上段（左から右）は、CD4+細胞への上記ABP結合のFACS測定、ドナー1に由来する細胞でのIL-2生成、ドナー2に由来する細胞でのIL-2生成である。下段は、左か

50

ら右に、CD8+細胞への上記ABP結合のFACS測定、ドナー3に由来する細胞でのIL-2生成、ドナー4に由来する細胞でのIL-2生成である。データは、以下のよう
に示される： 8B：IgG4アイソタイプコントロール； 8C：SEC4抗体； 8D
：IgG4 TM形式陰性コントロール； 8E：ABP9（ABP1～8のTM形式Ig
G4非最適化親）。8F：ABP1； 8G：ABP2； 8H：ABP3； 8I：AB
P4； 8J：ABP5； 8K：ABP6； 8L：ABP7； 8M：ABP8。

【図8G】図8B～8Mは、コントロールまたはABPで処置した4名の異なるドナーに
由来するT芽球の処理の結果およびその得られたIL-2生成（データは、コントロール
培地中で達成されたIL-2生成のレベルに対して正規化）を示す。各図において、上段
（左から右）は、CD4+細胞への上記ABP結合のFACS測定、ドナー1に由来する
細胞でのIL-2生成、ドナー2に由来する細胞でのIL-2生成である。下段は、左か
ら右に、CD8+細胞への上記ABP結合のFACS測定、ドナー3に由来する細胞での
IL-2生成、ドナー4に由来する細胞でのIL-2生成である。データは、以下のよう
に示される： 8B：IgG4アイソタイプコントロール； 8C：SEC4抗体； 8D
：IgG4 TM形式陰性コントロール； 8E：ABP9（ABP1～8のTM形式Ig
G4非最適化親）。8F：ABP1； 8G：ABP2； 8H：ABP3； 8I：AB
P4； 8J：ABP5； 8K：ABP6； 8L：ABP7； 8M：ABP8。

【図8H】図8B～8Mは、コントロールまたはABPで処置した4名の異なるドナーに
由来するT芽球の処理の結果およびその得られたIL-2生成（データは、コントロール
培地中で達成されたIL-2生成のレベルに対して正規化）を示す。各図において、上段
（左から右）は、CD4+細胞への上記ABP結合のFACS測定、ドナー1に由来する
細胞でのIL-2生成、ドナー2に由来する細胞でのIL-2生成である。下段は、左か
ら右に、CD8+細胞への上記ABP結合のFACS測定、ドナー3に由来する細胞での
IL-2生成、ドナー4に由来する細胞でのIL-2生成である。データは、以下のよう
に示される： 8B：IgG4アイソタイプコントロール； 8C：SEC4抗体； 8D
：IgG4 TM形式陰性コントロール； 8E：ABP9（ABP1～8のTM形式Ig
G4非最適化親）。8F：ABP1； 8G：ABP2； 8H：ABP3； 8I：AB
P4； 8J：ABP5； 8K：ABP6； 8L：ABP7； 8M：ABP8。

【図8I】図8B～8Mは、コントロールまたはABPで処置した4名の異なるドナーに
由来するT芽球の処理の結果およびその得られたIL-2生成（データは、コントロール
培地中で達成されたIL-2生成のレベルに対して正規化）を示す。各図において、上段
（左から右）は、CD4+細胞への上記ABP結合のFACS測定、ドナー1に由来する
細胞でのIL-2生成、ドナー2に由来する細胞でのIL-2生成である。下段は、左か
ら右に、CD8+細胞への上記ABP結合のFACS測定、ドナー3に由来する細胞での
IL-2生成、ドナー4に由来する細胞でのIL-2生成である。データは、以下のよう
に示される： 8B：IgG4アイソタイプコントロール； 8C：SEC4抗体； 8D
：IgG4 TM形式陰性コントロール； 8E：ABP9（ABP1～8のTM形式Ig
G4非最適化親）。8F：ABP1； 8G：ABP2； 8H：ABP3； 8I：AB
P4； 8J：ABP5； 8K：ABP6； 8L：ABP7； 8M：ABP8。

【図8J】図8B～8Mは、コントロールまたはABPで処置した4名の異なるドナーに
由来するT芽球の処理の結果およびその得られたIL-2生成（データは、コントロール
培地中で達成されたIL-2生成のレベルに対して正規化）を示す。各図において、上段
（左から右）は、CD4+細胞への上記ABP結合のFACS測定、ドナー1に由来する
細胞でのIL-2生成、ドナー2に由来する細胞でのIL-2生成である。下段は、左か
ら右に、CD8+細胞への上記ABP結合のFACS測定、ドナー3に由来する細胞での
IL-2生成、ドナー4に由来する細胞でのIL-2生成である。データは、以下のよう
に示される： 8B：IgG4アイソタイプコントロール； 8C：SEC4抗体； 8D
：IgG4 TM形式陰性コントロール； 8E：ABP9（ABP1～8のTM形式Ig
G4非最適化親）。8F：ABP1； 8G：ABP2； 8H：ABP3； 8I：AB
P4； 8J：ABP5； 8K：ABP6； 8L：ABP7； 8M：ABP8。

10

20

30

40

50

【図 8 K】図 8 B～8 Mは、コントロールまたは A B P で処置した 4 名の異なるドナーに由来する T 芽球の処理の結果およびその得られた I L - 2 生成（データは、コントロール培地中で達成された I L - 2 生成のレベルに対して正規化）を示す。各図において、上段（左から右）は、C D 4 + 細胞への上記 A B P 結合の F A C S 測定、ドナー 1 に由来する細胞での I L - 2 生成、ドナー 2 に由来する細胞での I L - 2 生成である。下段は、左から右に、C D 8 + 細胞への上記 A B P 結合の F A C S 測定、ドナー 3 に由来する細胞での I L - 2 生成、ドナー 4 に由来する細胞での I L - 2 生成である。データは、以下のよう

に示される： 8 B：I g G 4 アイソタイプコントロール； 8 C：S E C 4 抗体； 8 D：I g G 4 T M 形式陰性コントロール； 8 E：A B P 9（A B P 1～8 の T M 形式 I g G 4 非最適化親）。8 F：A B P 1； 8 G：A B P 2； 8 H：A B P 3； 8 I：A B P 4； 8 J：A B P 5； 8 K：A B P 6； 8 L：A B P 7； 8 M：A B P 8。

10

【図 8 L】図 8 B～8 Mは、コントロールまたは A B P で処置した 4 名の異なるドナーに由来する T 芽球の処理の結果およびその得られた I L - 2 生成（データは、コントロール培地中で達成された I L - 2 生成のレベルに対して正規化）を示す。各図において、上段（左から右）は、C D 4 + 細胞への上記 A B P 結合の F A C S 測定、ドナー 1 に由来する細胞での I L - 2 生成、ドナー 2 に由来する細胞での I L - 2 生成である。下段は、左から右に、C D 8 + 細胞への上記 A B P 結合の F A C S 測定、ドナー 3 に由来する細胞での I L - 2 生成、ドナー 4 に由来する細胞での I L - 2 生成である。データは、以下のよう

に示される： 8 B：I g G 4 アイソタイプコントロール； 8 C：S E C 4 抗体； 8 D：I g G 4 T M 形式陰性コントロール； 8 E：A B P 9（A B P 1～8 の T M 形式 I g G 4 非最適化親）。8 F：A B P 1； 8 G：A B P 2； 8 H：A B P 3； 8 I：A B P 4； 8 J：A B P 5； 8 K：A B P 6； 8 L：A B P 7； 8 M：A B P 8。

20

【図 8 M】図 8 B～8 Mは、コントロールまたは A B P で処置した 4 名の異なるドナーに由来する T 芽球の処理の結果およびその得られた I L - 2 生成（データは、コントロール培地中で達成された I L - 2 生成のレベルに対して正規化）を示す。各図において、上段（左から右）は、C D 4 + 細胞への上記 A B P 結合の F A C S 測定、ドナー 1 に由来する細胞での I L - 2 生成、ドナー 2 に由来する細胞での I L - 2 生成である。下段は、左から右に、C D 8 + 細胞への上記 A B P 結合の F A C S 測定、ドナー 3 に由来する細胞での I L - 2 生成、ドナー 4 に由来する細胞での I L - 2 生成である。データは、以下のよう

に示される： 8 B：I g G 4 アイソタイプコントロール； 8 C：S E C 4 抗体； 8 D：I g G 4 T M 形式陰性コントロール； 8 E：A B P 9（A B P 1～8 の T M 形式 I g G 4 非最適化親）。8 F：A B P 1； 8 G：A B P 2； 8 H：A B P 3； 8 I：A B P 4； 8 J：A B P 5； 8 K：A B P 6； 8 L：A B P 7； 8 M：A B P 8。

30

【0080】

【図 9 A】図 9 A～9 Hは、最適化 N 末端 F a b T M A B P（「I g G 4 T M」）の活性の、その相当する最適化非 T M I g G 1 N 2 9 7 A A B P（「I g G 1」）に対する比較を示す一連のグラフである。ヒト（左パネル）またはカニクイザル（右パネル）を安定して発現する H T 1 0 8 0 細胞を、次いで、各 N 末端 F a b T M A B P および相当する I g G 1 A B P で、以下のように処理した： A B P 1 I g G 4 T M / A B P 3 5 I g G 1（図 9 A）、A B P 2 I g G 4 T M / A B P 3 6 I g G 1（図 9 B）、A B P 3 I g G 4 T M / A B P 3 7 I g G 1（図 9 C）、A B P 4 I g G 4 T M / A B P 3 8 I g G 1（図 9 D）、A B P 5 I g G 4 T M / A B P 3 8 P 4 5 L I g G 1（図 9 E）、A B P 6 I g G 4 T M / A B P 3 9 I g G 1（図 9 F）、A B P 7 I g G 4 T M / A B P 4 0 I g G 1（図 9 G）および A B P 8 I g G 4 T M / A B P 4 1 I g G 1（図 9 H）ならびに陽性コントロールとしての I g G 4。G I T R L による I L - 8 の誘導を丸として、I g G 4 T M 形式 A B P によるものを三角として、その相当する I g G 1 A B P によるものを菱形として、および I g G 4 コントロール抗体によるものを四角として示す。E C 5 0 値の表を、各図の各パネルの下に示す。

40

【図 9 B】図 9 A～9 Hは、最適化 N 末端 F a b T M A B P（「I g G 4 T M」）の活性の、その相当する最適化非 T M I g G 1 N 2 9 7 A A B P（「I g G 1」）に対

50

する比較を示す一連のグラフである。ヒト（左パネル）またはカニクイザル（右パネル）を安定して発現するHT1080細胞を、次いで、各N末端Fab TM ABPおよび相当するIgG1 ABPで、以下のように処理した： ABP1 IgG4 TM/ABP35 IgG1（図9A）、ABP2 IgG4 TM/ABP36 IgG1（図9B）、ABP3 IgG4 TM/ABP37 IgG1（図9C）、ABP4 IgG4 TM/ABP38 IgG1（図9D）、ABP5 IgG4 TM/ABP38 P45L IgG1（図9E）、ABP6 IgG4 TM/ABP39 IgG1（図9F）、ABP7 IgG4 TM/ABP40 IgG1（図9G）およびABP8 IgG4 TM/ABP41 IgG1（図9H）ならびに陽性コントロールとしてのIgG4。GITRLによるIL-8の誘導を丸として、IgG4 TM形式ABPによるものを三角として、その相当するIgG1 ABPによるものを菱形として、およびIgG4コントロール抗体によるものを四角として示す。EC₅₀値の表を、各図の各パネルの下に示す。

【図9C】図9A～9Hは、最適化N末端Fab TM ABP（「IgG4 TM」）の活性の、その相当する最適化非TM IgG1 N297A ABP（「IgG1」）に対する比較を示す一連のグラフである。ヒト（左パネル）またはカニクイザル（右パネル）を安定して発現するHT1080細胞を、次いで、各N末端Fab TM ABPおよび相当するIgG1 ABPで、以下のように処理した： ABP1 IgG4 TM/ABP35 IgG1（図9A）、ABP2 IgG4 TM/ABP36 IgG1（図9B）、ABP3 IgG4 TM/ABP37 IgG1（図9C）、ABP4 IgG4 TM/ABP38 IgG1（図9D）、ABP5 IgG4 TM/ABP38 P45L IgG1（図9E）、ABP6 IgG4 TM/ABP39 IgG1（図9F）、ABP7 IgG4 TM/ABP40 IgG1（図9G）およびABP8 IgG4 TM/ABP41 IgG1（図9H）ならびに陽性コントロールとしてのIgG4。GITRLによるIL-8の誘導を丸として、IgG4 TM形式ABPによるものを三角として、その相当するIgG1 ABPによるものを菱形として、およびIgG4コントロール抗体によるものを四角として示す。EC₅₀値の表を、各図の各パネルの下に示す。

【図9D】図9A～9Hは、最適化N末端Fab TM ABP（「IgG4 TM」）の活性の、その相当する最適化非TM IgG1 N297A ABP（「IgG1」）に対する比較を示す一連のグラフである。ヒト（左パネル）またはカニクイザル（右パネル）を安定して発現するHT1080細胞を、次いで、各N末端Fab TM ABPおよび相当するIgG1 ABPで、以下のように処理した： ABP1 IgG4 TM/ABP35 IgG1（図9A）、ABP2 IgG4 TM/ABP36 IgG1（図9B）、ABP3 IgG4 TM/ABP37 IgG1（図9C）、ABP4 IgG4 TM/ABP38 IgG1（図9D）、ABP5 IgG4 TM/ABP38 P45L IgG1（図9E）、ABP6 IgG4 TM/ABP39 IgG1（図9F）、ABP7 IgG4 TM/ABP40 IgG1（図9G）およびABP8 IgG4 TM/ABP41 IgG1（図9H）ならびに陽性コントロールとしてのIgG4。GITRLによるIL-8の誘導を丸として、IgG4 TM形式ABPによるものを三角として、その相当するIgG1 ABPによるものを菱形として、およびIgG4コントロール抗体によるものを四角として示す。EC₅₀値の表を、各図の各パネルの下に示す。

【図9E】図9A～9Hは、最適化N末端Fab TM ABP（「IgG4 TM」）の活性の、その相当する最適化非TM IgG1 N297A ABP（「IgG1」）に対する比較を示す一連のグラフである。ヒト（左パネル）またはカニクイザル（右パネル）を安定して発現するHT1080細胞を、次いで、各N末端Fab TM ABPおよび相当するIgG1 ABPで、以下のように処理した： ABP1 IgG4 TM/ABP35 IgG1（図9A）、ABP2 IgG4 TM/ABP36 IgG1（図9B）、ABP3 IgG4 TM/ABP37 IgG1（図9C）、ABP4 IgG4 TM/ABP38 IgG1（図9D）、ABP5 IgG4 TM/ABP38 P45L IgG1（図9E）、ABP6 IgG4 TM/ABP39 IgG1（図9F）、ABP7 IgG4 TM/ABP40 IgG1（図9G）およびABP8 IgG4 TM

10

20

30

40

50

／ABP41 IgG1 (図9H)ならびに陽性コントロールとしてのIgG4。GITRLによるIL-8の誘導を丸として、IgG4 TM形式ABPによるものを三角として、その相当するIgG1 ABPによるものを菱形として、およびIgG4コントロール抗体によるものを四角として示す。EC₅₀値の表を、各図の各パネルの下に示す。

【図9F】図9A～9Hは、最適化N末端Fab TM ABP (「IgG4 TM」)の活性の、その相当する最適化非TM IgG1 N297A ABP (「IgG1」)に対する比較を示す一連のグラフである。ヒト (左パネル) またはカニクイザル (右パネル) を安定して発現するHT1080細胞を、次いで、各N末端Fab TM ABPおよび相当するIgG1 ABPで、以下のように処理した： ABP1 IgG4 TM／ABP35 IgG1 (図9A)、ABP2 IgG4 TM／ABP36 IgG1 (図9B)、ABP3 IgG4 TM／ABP37 IgG1 (図9C)、ABP4 IgG4 TM／ABP38 IgG1 (図9D)、ABP5 IgG4 TM／ABP38 P45L IgG1 (図9E)、ABP6 IgG4 TM／ABP39 IgG1 (図9F)、ABP7 IgG4 TM／ABP40 IgG1 (図9G) およびABP8 IgG4 TM／ABP41 IgG1 (図9H)ならびに陽性コントロールとしてのIgG4。GITRLによるIL-8の誘導を丸として、IgG4 TM形式ABPによるものを三角として、その相当するIgG1 ABPによるものを菱形として、およびIgG4コントロール抗体によるものを四角として示す。EC₅₀値の表を、各図の各パネルの下に示す。

10

【図9G】図9A～9Hは、最適化N末端Fab TM ABP (「IgG4 TM」)の活性の、その相当する最適化非TM IgG1 N297A ABP (「IgG1」)に対する比較を示す一連のグラフである。ヒト (左パネル) またはカニクイザル (右パネル) を安定して発現するHT1080細胞を、次いで、各N末端Fab TM ABPおよび相当するIgG1 ABPで、以下のように処理した： ABP1 IgG4 TM／ABP35 IgG1 (図9A)、ABP2 IgG4 TM／ABP36 IgG1 (図9B)、ABP3 IgG4 TM／ABP37 IgG1 (図9C)、ABP4 IgG4 TM／ABP38 IgG1 (図9D)、ABP5 IgG4 TM／ABP38 P45L IgG1 (図9E)、ABP6 IgG4 TM／ABP39 IgG1 (図9F)、ABP7 IgG4 TM／ABP40 IgG1 (図9G) およびABP8 IgG4 TM／ABP41 IgG1 (図9H)ならびに陽性コントロールとしてのIgG4。GITRLによるIL-8の誘導を丸として、IgG4 TM形式ABPによるものを三角として、その相当するIgG1 ABPによるものを菱形として、およびIgG4コントロール抗体によるものを四角として示す。EC₅₀値の表を、各図の各パネルの下に示す。

20

【図9H】図9A～9Hは、最適化N末端Fab TM ABP (「IgG4 TM」)の活性の、その相当する最適化非TM IgG1 N297A ABP (「IgG1」)に対する比較を示す一連のグラフである。ヒト (左パネル) またはカニクイザル (右パネル) を安定して発現するHT1080細胞を、次いで、各N末端Fab TM ABPおよび相当するIgG1 ABPで、以下のように処理した： ABP1 IgG4 TM／ABP35 IgG1 (図9A)、ABP2 IgG4 TM／ABP36 IgG1 (図9B)、ABP3 IgG4 TM／ABP37 IgG1 (図9C)、ABP4 IgG4 TM／ABP38 IgG1 (図9D)、ABP5 IgG4 TM／ABP38 P45L IgG1 (図9E)、ABP6 IgG4 TM／ABP39 IgG1 (図9F)、ABP7 IgG4 TM／ABP40 IgG1 (図9G) およびABP8 IgG4 TM／ABP41 IgG1 (図9H)ならびに陽性コントロールとしてのIgG4。GITRLによるIL-8の誘導を丸として、IgG4 TM形式ABPによるものを三角として、その相当するIgG1 ABPによるものを菱形として、およびIgG4コントロール抗体によるものを四角として示す。EC₅₀値の表を、各図の各パネルの下に示す。

30

40

【0081】

【図10】図10は、非TM親抗体と相当するTM形式バージョンとを比較する、記載されるとおりのHT1080アッセイにおけるEC₅₀データを示すグラフである。ABP43 (菱形)は、ABP9 (IgG4 N末端Fab、四角) およびABP10 (IgG4

50

C末端Fab、丸)の非TMIgG4S228P親である。GITRL(陽性コントロール)によるIL-8生成を、単一データ点(星)として示す。IL-8生成を、pg/mL単位で示す。

【0082】

【図11A】図11Aは、ヒトGITRLを安定して発現するように操作されたHT1080細胞における代表的ベンチマーク抗体SEC4およびSEC9によるIL-8の誘導を示すグラフである。培養細胞を、6時間にわたって、2種のベンチマークアゴニスト抗体SEC4(マウス可変領域とヒトIgG4S228P/カッパ領域とを有する形式にした35E6、菱形)およびSEC9(ヒト化6C8N62QIgG1N297A、丸)、ならびにIgG4陰性コントロール(黒三角)、IgG1陰性コントロール(白三角)、および陽性コントロールとしてのトリマーのヒトGITRLリガンド(「hGITRL」、四角)のある濃度範囲で処理した。IL-8の誘導を、ELISAによって測定した。図に示されるように、GITRLは、SEC4およびSEC9の両方と比較して、より良好なEC50(挿入図)および最大誘導を有した。図11B~11Iは、それぞれ、SEC4およびSEC9とのABP1~8の比較を示す。TMIABPを丸で、SEC4を四角で、およびSEC9を三角で示す。IL-8生成をpg/mL単位で示す。

10

【図11B】図11Aは、ヒトGITRLを安定して発現するように操作されたHT1080細胞における代表的ベンチマーク抗体SEC4およびSEC9によるIL-8の誘導を示すグラフである。培養細胞を、6時間にわたって、2種のベンチマークアゴニスト抗体SEC4(マウス可変領域とヒトIgG4S228P/カッパ領域とを有する形式にした35E6、菱形)およびSEC9(ヒト化6C8N62QIgG1N297A、丸)、ならびにIgG4陰性コントロール(黒三角)、IgG1陰性コントロール(白三角)、および陽性コントロールとしてのトリマーのヒトGITRLリガンド(「hGITRL」、四角)のある濃度範囲で処理した。IL-8の誘導を、ELISAによって測定した。図に示されるように、GITRLは、SEC4およびSEC9の両方と比較して、より良好なEC50(挿入図)および最大誘導を有した。図11B~11Iは、それぞれ、SEC4およびSEC9とのABP1~8の比較を示す。TMIABPを丸で、SEC4を四角で、およびSEC9を三角で示す。IL-8生成をpg/mL単位で示す。

20

【図11C】図11Aは、ヒトGITRLを安定して発現するように操作されたHT1080細胞における代表的ベンチマーク抗体SEC4およびSEC9によるIL-8の誘導を示すグラフである。培養細胞を、6時間にわたって、2種のベンチマークアゴニスト抗体SEC4(マウス可変領域とヒトIgG4S228P/カッパ領域とを有する形式にした35E6、菱形)およびSEC9(ヒト化6C8N62QIgG1N297A、丸)、ならびにIgG4陰性コントロール(黒三角)、IgG1陰性コントロール(白三角)、および陽性コントロールとしてのトリマーのヒトGITRLリガンド(「hGITRL」、四角)のある濃度範囲で処理した。IL-8の誘導を、ELISAによって測定した。図に示されるように、GITRLは、SEC4およびSEC9の両方と比較して、より良好なEC50(挿入図)および最大誘導を有した。図11B~11Iは、それぞれ、SEC4およびSEC9とのABP1~8の比較を示す。TMIABPを丸で、SEC4を四角で、およびSEC9を三角で示す。IL-8生成をpg/mL単位で示す。

30

【図11D】図11Aは、ヒトGITRLを安定して発現するように操作されたHT1080細胞における代表的ベンチマーク抗体SEC4およびSEC9によるIL-8の誘導を示すグラフである。培養細胞を、6時間にわたって、2種のベンチマークアゴニスト抗体SEC4(マウス可変領域とヒトIgG4S228P/カッパ領域とを有する形式にした35E6、菱形)およびSEC9(ヒト化6C8N62QIgG1N297A、丸)、ならびにIgG4陰性コントロール(黒三角)、IgG1陰性コントロール(白三角)、および陽性コントロールとしてのトリマーのヒトGITRLリガンド(「hGITRL」、四角)のある濃度範囲で処理した。IL-8の誘導を、ELISAによって測定した。図に示されるように、GITRLは、SEC4およびSEC9の両方と比較して、より良好なEC50(挿入図)および最大誘導を有した。図11B~11Iは、それぞれ、S

40

50

SEC 4およびSEC 9とのABP 1～8の比較を示す。TM ABPを丸で、SEC 4を四角で、およびSEC 9を三角で示す。IL-8生成をpg/mL単位で示す。

【図11E】図11Aは、ヒトGITRを安定して発現するように操作されたHT1080細胞における代表的ベンチマーク抗体SEC 4およびSEC 9によるIL-8の誘導を示すグラフである。培養細胞を、6時間にわたって、2種のベンチマークアゴニスト抗体SEC 4（マウス可変領域とヒトIgG4 S228P／カッパ領域とを有する形式にした35E6、菱形）およびSEC 9（ヒト化6C8 N62Q IgG1 N297A、丸）、ならびにIgG4陰性コントロール（黒三角）、IgG1陰性コントロール（白三角）、および陽性コントロールとしてのトリマーのヒトGITRリガンド（「hGITRL」、四角）のある濃度範囲で処理した。IL-8の誘導を、ELISAによって測定した。図に示されるように、GITRLは、SEC 4およびSEC 9の両方と比較して、より良好なEC₅₀（挿入図）および最大誘導を有した。図11B～11Iは、それぞれ、SEC 4およびSEC 9とのABP 1～8の比較を示す。TM ABPを丸で、SEC 4を四角で、およびSEC 9を三角で示す。IL-8生成をpg/mL単位で示す。

【図11F】図11Aは、ヒトGITRを安定して発現するように操作されたHT1080細胞における代表的ベンチマーク抗体SEC 4およびSEC 9によるIL-8の誘導を示すグラフである。培養細胞を、6時間にわたって、2種のベンチマークアゴニスト抗体SEC 4（マウス可変領域とヒトIgG4 S228P／カッパ領域とを有する形式にした35E6、菱形）およびSEC 9（ヒト化6C8 N62Q IgG1 N297A、丸）、ならびにIgG4陰性コントロール（黒三角）、IgG1陰性コントロール（白三角）、および陽性コントロールとしてのトリマーのヒトGITRリガンド（「hGITRL」、四角）のある濃度範囲で処理した。IL-8の誘導を、ELISAによって測定した。図に示されるように、GITRLは、SEC 4およびSEC 9の両方と比較して、より良好なEC₅₀（挿入図）および最大誘導を有した。図11B～11Iは、それぞれ、SEC 4およびSEC 9とのABP 1～8の比較を示す。TM ABPを丸で、SEC 4を四角で、およびSEC 9を三角で示す。IL-8生成をpg/mL単位で示す。

【図11G】図11Aは、ヒトGITRを安定して発現するように操作されたHT1080細胞における代表的ベンチマーク抗体SEC 4およびSEC 9によるIL-8の誘導を示すグラフである。培養細胞を、6時間にわたって、2種のベンチマークアゴニスト抗体SEC 4（マウス可変領域とヒトIgG4 S228P／カッパ領域とを有する形式にした35E6、菱形）およびSEC 9（ヒト化6C8 N62Q IgG1 N297A、丸）、ならびにIgG4陰性コントロール（黒三角）、IgG1陰性コントロール（白三角）、および陽性コントロールとしてのトリマーのヒトGITRリガンド（「hGITRL」、四角）のある濃度範囲で処理した。IL-8の誘導を、ELISAによって測定した。図に示されるように、GITRLは、SEC 4およびSEC 9の両方と比較して、より良好なEC₅₀（挿入図）および最大誘導を有した。図11B～11Iは、それぞれ、SEC 4およびSEC 9とのABP 1～8の比較を示す。TM ABPを丸で、SEC 4を四角で、およびSEC 9を三角で示す。IL-8生成をpg/mL単位で示す。

【図11H】図11Aは、ヒトGITRを安定して発現するように操作されたHT1080細胞における代表的ベンチマーク抗体SEC 4およびSEC 9によるIL-8の誘導を示すグラフである。培養細胞を、6時間にわたって、2種のベンチマークアゴニスト抗体SEC 4（マウス可変領域とヒトIgG4 S228P／カッパ領域とを有する形式にした35E6、菱形）およびSEC 9（ヒト化6C8 N62Q IgG1 N297A、丸）、ならびにIgG4陰性コントロール（黒三角）、IgG1陰性コントロール（白三角）、および陽性コントロールとしてのトリマーのヒトGITRリガンド（「hGITRL」、四角）のある濃度範囲で処理した。IL-8の誘導を、ELISAによって測定した。図に示されるように、GITRLは、SEC 4およびSEC 9の両方と比較して、より良好なEC₅₀（挿入図）および最大誘導を有した。図11B～11Iは、それぞれ、SEC 4およびSEC 9とのABP 1～8の比較を示す。TM ABPを丸で、SEC 4を四角で、およびSEC 9を三角で示す。IL-8生成をpg/mL単位で示す。

【図11I】図11Aは、ヒトGITRを安定して発現するように操作されたHT1080細胞における代表的ベンチマーク抗体SEC4およびSEC9によるIL-8の誘導を示すグラフである。培養細胞を、6時間にわたって、2種のベンチマークアゴニスト抗体SEC4（マウス可変領域とヒトIgG4 S228P／カップ領域とを有する形式にした35E6、菱形）およびSEC9（ヒト化6C8 N62Q IgG1 N297A、丸）、ならびにIgG4陰性コントロール（黒三角）、IgG1陰性コントロール（白三角）、および陽性コントロールとしてのトリマーのヒトGITRLリガンド（「hGITRL」、四角）のある濃度範囲で処理した。IL-8の誘導を、ELISAによって測定した。図に示されるように、GITRLは、SEC4およびSEC9の両方と比較して、より良好なEC50（挿入図）および最大誘導を有した。図11B～11Iは、それぞれ、SEC4およびSEC9とのABP1～8の比較を示す。TM ABPを丸で、SEC4を四角で、およびSEC9を三角で示す。IL-8生成をpg/mL単位で示す。

【0083】

【図12A】図12は、TM形式ABP1単独で、またはペンブロリズマブとの組み合わせでの処理後の刺激した単離ヒトNSCLC腺癌細胞におけるサイトカイン生成を示す2つのグラフである。細胞は、非刺激コントロールであったか、または1μg/mL αCD3（可溶性）+2μg/mL αCD28（可溶性）+IL-2（50ng/mL）で刺激したかのいずれかであった；細胞は、免疫療法処理なし（チェックポイントタンパク質レベルの評価のため）、ペンブロリズマブ（10μg/mL）、TM形式ABPコントロール（2μg/mL）、ABP1（2μg/mL）、またはABP1+ペンブロリズマブのいずれかを受けた。細胞を、48時間インキュベートし、その後、上清を集め、細胞をチェックポイント発現に関して染色した。いくつかのサンプルでは、ブレフェルジンA（サイトカイン分泌のインヒビター）を、細胞内サイトカイン染色によるサイトカインの検出のために、刺激の最後の5時間に添加した。TNF生成（図12A）およびIFNγ生成（図12B）が示される。

【図12B】図12は、TM形式ABP1単独で、またはペンブロリズマブとの組み合わせでの処理後の刺激した単離ヒトNSCLC腺癌細胞におけるサイトカイン生成を示す2つのグラフである。細胞は、非刺激コントロールであったか、または1μg/mL αCD3（可溶性）+2μg/mL αCD28（可溶性）+IL-2（50ng/mL）で刺激したかのいずれかであった；細胞は、免疫療法処理なし（チェックポイントタンパク質レベルの評価のため）、ペンブロリズマブ（10μg/mL）、TM形式ABPコントロール（2μg/mL）、ABP1（2μg/mL）、またはABP1+ペンブロリズマブのいずれかを受けた。細胞を、48時間インキュベートし、その後、上清を集め、細胞をチェックポイント発現に関して染色した。いくつかのサンプルでは、ブレフェルジンA（サイトカイン分泌のインヒビター）を、細胞内サイトカイン染色によるサイトカインの検出のために、刺激の最後の5時間に添加した。TNF生成（図12A）およびIFNγ生成（図12B）が示される。

【0084】

【図13A】図13は、抗体結合後のGITRクラスター形成およびインターナリゼーションを示す一連のグラフである。GITRインターナリゼーションを、ドナー1（図13A～B、13F～G）またはドナー2（図13C～D、13H～I）のいずれかに由来するCD4+細胞（図13A～E）およびCD8+細胞（図13F～J）において測定した。細胞を、ABP1 TM形式抗体またはABP35標準二価抗体のいずれかで処理した。観察され得るように、ABP1またはABP35のいずれかとのインキュベーションは、ABP1DyLight650（図13A、13C、13F、13H）でのその後の染色を阻害するが、ABP1とのインキュベーションのみは、非競合的クローン108-17での染色によって測定されるように、GITRインターナリゼーションを誘導する（図13B、13D、13G、13I）。両方のドナーに由来する細胞に対するABP1のEC50の決定を、図13E（CD4+細胞）および図13J（CD8+細胞）に示す。

【図13B】図13は、抗体結合後のGITRクラスター形成およびインターナリゼーシ

ョンを示す一連のグラフである。G I T Rインターナリゼーションを、ドナー1（図13 A～B、13 F～G）またはドナー2（図13 C～D、13 H～I）のいずれかに由来するC D 4+細胞（図13 A～E）およびC D 8+細胞（図13 F～J）において測定した。細胞を、A B P 1 T M形式抗体またはA B P 3 5標準二価抗体のいずれかで処理した。観察され得るように、A B P 1またはA B P 3 5のいずれかとのインキュベーションは、A B P 1 D y l i g h t 6 5 0（図13 A、13 C、13 F、13 H）でのその後の染色を阻害するが、A B P 1とのインキュベーションのみは、非競合的クローン108-17での染色によって測定されるように、G I T Rインターナリゼーションを誘導する（図13 B、13 D、13 G、13 I）。両方のドナーに由来する細胞に対するA B P 1のE C 5 0の決定を、図13 E（C D 4+細胞）および図13 J（C D 8+細胞）に示す。

【図13 C】図13は、抗体結合後のG I T Rクラスター形成およびインターナリゼーションを示す一連のグラフである。G I T Rインターナリゼーションを、ドナー1（図13 A～B、13 F～G）またはドナー2（図13 C～D、13 H～I）のいずれかに由来するC D 4+細胞（図13 A～E）およびC D 8+細胞（図13 F～J）において測定した。細胞を、A B P 1 T M形式抗体またはA B P 3 5標準二価抗体のいずれかで処理した。観察され得るように、A B P 1またはA B P 3 5のいずれかとのインキュベーションは、A B P 1 D y l i g h t 6 5 0（図13 A、13 C、13 F、13 H）でのその後の染色を阻害するが、A B P 1とのインキュベーションのみは、非競合的クローン108-17での染色によって測定されるように、G I T Rインターナリゼーションを誘導する（図13 B、13 D、13 G、13 I）。両方のドナーに由来する細胞に対するA B P 1のE C 5 0の決定を、図13 E（C D 4+細胞）および図13 J（C D 8+細胞）に示す。

【図13 D】図13は、抗体結合後のG I T Rクラスター形成およびインターナリゼーションを示す一連のグラフである。G I T Rインターナリゼーションを、ドナー1（図13 A～B、13 F～G）またはドナー2（図13 C～D、13 H～I）のいずれかに由来するC D 4+細胞（図13 A～E）およびC D 8+細胞（図13 F～J）において測定した。細胞を、A B P 1 T M形式抗体またはA B P 3 5標準二価抗体のいずれかで処理した。観察され得るように、A B P 1またはA B P 3 5のいずれかとのインキュベーションは、A B P 1 D y l i g h t 6 5 0（図13 A、13 C、13 F、13 H）でのその後の染色を阻害するが、A B P 1とのインキュベーションのみは、非競合的クローン108-17での染色によって測定されるように、G I T Rインターナリゼーションを誘導する（図13 B、13 D、13 G、13 I）。両方のドナーに由来する細胞に対するA B P 1のE C 5 0の決定を、図13 E（C D 4+細胞）および図13 J（C D 8+細胞）に示す。

【図13 E】図13は、抗体結合後のG I T Rクラスター形成およびインターナリゼーションを示す一連のグラフである。G I T Rインターナリゼーションを、ドナー1（図13 A～B、13 F～G）またはドナー2（図13 C～D、13 H～I）のいずれかに由来するC D 4+細胞（図13 A～E）およびC D 8+細胞（図13 F～J）において測定した。細胞を、A B P 1 T M形式抗体またはA B P 3 5標準二価抗体のいずれかで処理した。観察され得るように、A B P 1またはA B P 3 5のいずれかとのインキュベーションは、A B P 1 D y l i g h t 6 5 0（図13 A、13 C、13 F、13 H）でのその後の染色を阻害するが、A B P 1とのインキュベーションのみは、非競合的クローン108-17での染色によって測定されるように、G I T Rインターナリゼーションを誘導する（図13 B、13 D、13 G、13 I）。両方のドナーに由来する細胞に対するA B P 1のE C 5 0の決定を、図13 E（C D 4+細胞）および図13 J（C D 8+細胞）に示す。

【図13 F】図13は、抗体結合後のG I T Rクラスター形成およびインターナリゼーションを示す一連のグラフである。G I T Rインターナリゼーションを、ドナー1（図13 A～B、13 F～G）またはドナー2（図13 C～D、13 H～I）のいずれかに由来するC D 4+細胞（図13 A～E）およびC D 8+細胞（図13 F～J）において測定した。細胞を、A B P 1 T M形式抗体またはA B P 3 5標準二価抗体のいずれかで処理した。観察され得るように、A B P 1またはA B P 3 5のいずれかとのインキュベーションは、A B P 1 D y l i g h t 6 5 0（図13 A、13 C、13 F、13 H）でのその後の染

色を阻害するが、A B P 1とのインキュベーションのみは、非競合的クローン108-17での染色によって測定されるように、G I T Rインターナリゼーションを誘導する(図13B、13D、13G、13I)。両方のドナーに由来する細胞に対するA B P 1のE C 50の決定を、図13E(CD4+細胞)および図13J(CD8+細胞)に示す。

【図13G】図13は、抗体結合後のG I T Rクラスター形成およびインターナリゼーションを示す一連のグラフである。G I T Rインターナリゼーションを、ドナー1(図13A~B、13F~G)またはドナー2(図13C~D、13H~I)のいずれかに由来するCD4+細胞(図13A~E)およびCD8+細胞(図13F~J)において測定した。細胞を、A B P 1 T M形式抗体またはA B P 35標準二価抗体のいずれかで処理した。観察され得るように、A B P 1またはA B P 35のいずれかとのインキュベーションは、A B P 1 D y l i g h t 650(図13A、13C、13F、13H)でのその後の染色を阻害するが、A B P 1とのインキュベーションのみは、非競合的クローン108-17での染色によって測定されるように、G I T Rインターナリゼーションを誘導する(図13B、13D、13G、13I)。両方のドナーに由来する細胞に対するA B P 1のE C 50の決定を、図13E(CD4+細胞)および図13J(CD8+細胞)に示す。

【図13H】図13は、抗体結合後のG I T Rクラスター形成およびインターナリゼーションを示す一連のグラフである。G I T Rインターナリゼーションを、ドナー1(図13A~B、13F~G)またはドナー2(図13C~D、13H~I)のいずれかに由来するCD4+細胞(図13A~E)およびCD8+細胞(図13F~J)において測定した。細胞を、A B P 1 T M形式抗体またはA B P 35標準二価抗体のいずれかで処理した。観察され得るように、A B P 1またはA B P 35のいずれかとのインキュベーションは、A B P 1 D y l i g h t 650(図13A、13C、13F、13H)でのその後の染色を阻害するが、A B P 1とのインキュベーションのみは、非競合的クローン108-17での染色によって測定されるように、G I T Rインターナリゼーションを誘導する(図13B、13D、13G、13I)。両方のドナーに由来する細胞に対するA B P 1のE C 50の決定を、図13E(CD4+細胞)および図13J(CD8+細胞)に示す。

【図13I】図13は、抗体結合後のG I T Rクラスター形成およびインターナリゼーションを示す一連のグラフである。G I T Rインターナリゼーションを、ドナー1(図13A~B、13F~G)またはドナー2(図13C~D、13H~I)のいずれかに由来するCD4+細胞(図13A~E)およびCD8+細胞(図13F~J)において測定した。細胞を、A B P 1 T M形式抗体またはA B P 35標準二価抗体のいずれかで処理した。観察され得るように、A B P 1またはA B P 35のいずれかとのインキュベーションは、A B P 1 D y l i g h t 650(図13A、13C、13F、13H)でのその後の染色を阻害するが、A B P 1とのインキュベーションのみは、非競合的クローン108-17での染色によって測定されるように、G I T Rインターナリゼーションを誘導する(図13B、13D、13G、13I)。両方のドナーに由来する細胞に対するA B P 1のE C 50の決定を、図13E(CD4+細胞)および図13J(CD8+細胞)に示す。

【図13J】図13は、抗体結合後のG I T Rクラスター形成およびインターナリゼーションを示す一連のグラフである。G I T Rインターナリゼーションを、ドナー1(図13A~B、13F~G)またはドナー2(図13C~D、13H~I)のいずれかに由来するCD4+細胞(図13A~E)およびCD8+細胞(図13F~J)において測定した。細胞を、A B P 1 T M形式抗体またはA B P 35標準二価抗体のいずれかで処理した。観察され得るように、A B P 1またはA B P 35のいずれかとのインキュベーションは、A B P 1 D y l i g h t 650(図13A、13C、13F、13H)でのその後の染色を阻害するが、A B P 1とのインキュベーションのみは、非競合的クローン108-17での染色によって測定されるように、G I T Rインターナリゼーションを誘導する(図13B、13D、13G、13I)。両方のドナーに由来する細胞に対するA B P 1のE C 50の決定を、図13E(CD4+細胞)および図13J(CD8+細胞)に示す。

【0085】

【図14A】図14は、抗G I T R I g G 4 T M形式抗体A B P 1、そのI g G 1形式

10

20

30

40

50

カウンターパート A B P 3 5、ならびに I g G 4 T M 形式コントロールおよび I g G 1 アイソタイプコントロールでの処理後の 2 名の健康なヒトドナー（ドナー 1 およびドナー 2、それぞれ、図 1 4 A および 1 4 B）に由来する活性化 T 芽球からのサイトカイン（I L - 2）の生成を示す。活性化 C D 4 + / C D 8 + T 細胞を、培地単独、組換え G I T R - リガンド、A B P 1、h I g G 4 T M 形式アイソタイプコントロール、A B P 3 5、または h I g G 1 標準形式アイソタイプコントロールで、各々 9 種の用量において処理した： 1 0 μ g / m L、2 μ g / m L、0 . 4 μ g / m L、8 0 n g / m L、1 6 n g / m L、3 . 2 n g / m L、0 . 6 4 n g / m L、0 . 1 3 n g / m L、および 0 . 0 2 6 n g / m L。細胞を、1 μ g / m l 抗 C D 3 抗体および 2 μ g / m l 抗 C D 2 8 抗体を添加することによって刺激した。図 1 4 C は、各ドナーにおける E C ₅₀ 決定の計算とともに、A B P 1 に関して図 1 4 A および 1 4 B におけるものと同じデータを示す。

10

【図 1 4 B】図 1 4 は、抗 G I T R I g G 4 T M 形式抗体 A B P 1、その I g G 1 形式カウンターパート A B P 3 5、ならびに I g G 4 T M 形式コントロールおよび I g G 1 アイソタイプコントロールでの処理後の 2 名の健康なヒトドナー（ドナー 1 およびドナー 2、それぞれ、図 1 4 A および 1 4 B）に由来する活性化 T 芽球からのサイトカイン（I L - 2）の生成を示す。活性化 C D 4 + / C D 8 + T 細胞を、培地単独、組換え G I T R - リガンド、A B P 1、h I g G 4 T M 形式アイソタイプコントロール、A B P 3 5、または h I g G 1 標準形式アイソタイプコントロールで、各々 9 種の用量において処理した： 1 0 μ g / m L、2 μ g / m L、0 . 4 μ g / m L、8 0 n g / m L、1 6 n g / m L、3 . 2 n g / m L、0 . 6 4 n g / m L、0 . 1 3 n g / m L、および 0 . 0 2 6 n g / m L。細胞を、1 μ g / m l 抗 C D 3 抗体および 2 μ g / m l 抗 C D 2 8 抗体を添加することによって刺激した。図 1 4 C は、各ドナーにおける E C ₅₀ 決定の計算とともに、A B P 1 に関して図 1 4 A および 1 4 B におけるものと同じデータを示す。

20

【図 1 4 C】図 1 4 は、抗 G I T R I g G 4 T M 形式抗体 A B P 1、その I g G 1 形式カウンターパート A B P 3 5、ならびに I g G 4 T M 形式コントロールおよび I g G 1 アイソタイプコントロールでの処理後の 2 名の健康なヒトドナー（ドナー 1 およびドナー 2、それぞれ、図 1 4 A および 1 4 B）に由来する活性化 T 芽球からのサイトカイン（I L - 2）の生成を示す。活性化 C D 4 + / C D 8 + T 細胞を、培地単独、組換え G I T R - リガンド、A B P 1、h I g G 4 T M 形式アイソタイプコントロール、A B P 3 5、または h I g G 1 標準形式アイソタイプコントロールで、各々 9 種の用量において処理した： 1 0 μ g / m L、2 μ g / m L、0 . 4 μ g / m L、8 0 n g / m L、1 6 n g / m L、3 . 2 n g / m L、0 . 6 4 n g / m L、0 . 1 3 n g / m L、および 0 . 0 2 6 n g / m L。細胞を、1 μ g / m l 抗 C D 3 抗体および 2 μ g / m l 抗 C D 2 8 抗体を添加することによって刺激した。図 1 4 C は、各ドナーにおける E C ₅₀ 決定の計算とともに、A B P 1 に関して図 1 4 A および 1 4 B におけるものと同じデータを示す。

30

【0 0 8 6】

【図 1 5 A】図 1 5 は、抗 G I T R I g G 4 T M 形式抗体 A B P 1、I g G 4 T M 形式コントロール（「I s o T M」）、S E C 4、S E C 9、組換え h G I T R L ならびに I g G 1 アイソタイプコントロールおよび I g G 4 アイソタイプコントロールでの処理後の 2 名の健康なヒトドナー（ドナー 1 およびドナー 2、それぞれ、図 1 5 A および 1 5 B）に由来する活性化 T 芽球からのサイトカイン（I L - 2）の生成を示す。活性化 C D 4 + / C D 8 + T 細胞は、培地単独、組換え G I T R - リガンド、A B P 1、h I g G 4 T M 形式アイソタイプコントロール、S E C 4、S E C 9、I g G 1 標準形式アイソタイプコントロール、または h I g G 1 標準形式アイソタイプコントロールで、各々 9 種の用量において処理した： 1 0 μ g / m L、2 μ g / m L、0 . 4 μ g / m L、8 0 n g / m L、1 6 n g / m L、3 . 2 n g / m L、0 . 6 4 n g / m L、0 . 1 3 n g / m L、および 0 . 0 2 6 n g / m L。細胞を、1 μ g / m l 抗 C D 3 抗体および 2 μ g / m l 抗 C D 2 8 抗体を添加することによって刺激した。図 1 5 C（ドナー 1）および 1 5 D（ドナー 2）は、各ドナーにおける E C ₅₀ 決定の計算とともに、A B P 1 に関して 1 5 A および 1 5 B におけるものと同じデータを示す。

40

50

【図15B】図15は、抗GITR IgG4 TM形式抗体 ABP1、IgG4 TM形式コントロール（「IsoTM」）、SEC4、SEC9、組換えhGITRLならびにIgG1アイソタイプコントロールおよびIgG4アイソタイプコントロールでの処理後の2名の健康なヒトドナー（ドナー1およびドナー2、それぞれ、図15Aおよび15B）に由来する活性化T芽球からのサイトカイン（IL-2）の生成を示す。活性化CD4+/CD8+ T細胞は、培地単独、組換えGITR-リガンド、ABP1、hIgG4 TM形式アイソタイプコントロール、SEC4、SEC9、IgG1標準形式アイソタイプコントロール、またはhIgG1標準形式アイソタイプコントロールで、各々9種の用量において処理した：10 μg/mL、2 μg/mL、0.4 μg/mL、80 ng/mL、16 ng/mL、3.2 ng/mL、0.64 ng/mL、0.13 ng/mL、および0.026 ng/mL。細胞を、1 μg/mL 抗CD3抗体および2 μg/mL 抗CD28抗体を添加することによって刺激した。図15C（ドナー1）および15D（ドナー2）は、各ドナーにおけるEC50決定の計算とともに、ABP1に関して15Aおよび15Bにおけるものと同じデータを示す。

10

【図15C】図15は、抗GITR IgG4 TM形式抗体 ABP1、IgG4 TM形式コントロール（「IsoTM」）、SEC4、SEC9、組換えhGITRLならびにIgG1アイソタイプコントロールおよびIgG4アイソタイプコントロールでの処理後の2名の健康なヒトドナー（ドナー1およびドナー2、それぞれ、図15Aおよび15B）に由来する活性化T芽球からのサイトカイン（IL-2）の生成を示す。活性化CD4+/CD8+ T細胞は、培地単独、組換えGITR-リガンド、ABP1、hIgG4 TM形式アイソタイプコントロール、SEC4、SEC9、IgG1標準形式アイソタイプコントロール、またはhIgG1標準形式アイソタイプコントロールで、各々9種の用量において処理した：10 μg/mL、2 μg/mL、0.4 μg/mL、80 ng/mL、16 ng/mL、3.2 ng/mL、0.64 ng/mL、0.13 ng/mL、および0.026 ng/mL。細胞を、1 μg/mL 抗CD3抗体および2 μg/mL 抗CD28抗体を添加することによって刺激した。図15C（ドナー1）および15D（ドナー2）は、各ドナーにおけるEC50決定の計算とともに、ABP1に関して15Aおよび15Bにおけるものと同じデータを示す。

20

【図15D】図15は、抗GITR IgG4 TM形式抗体 ABP1、IgG4 TM形式コントロール（「IsoTM」）、SEC4、SEC9、組換えhGITRLならびにIgG1アイソタイプコントロールおよびIgG4アイソタイプコントロールでの処理後の2名の健康なヒトドナー（ドナー1およびドナー2、それぞれ、図15Aおよび15B）に由来する活性化T芽球からのサイトカイン（IL-2）の生成を示す。活性化CD4+/CD8+ T細胞は、培地単独、組換えGITR-リガンド、ABP1、hIgG4 TM形式アイソタイプコントロール、SEC4、SEC9、IgG1標準形式アイソタイプコントロール、またはhIgG1標準形式アイソタイプコントロールで、各々9種の用量において処理した：10 μg/mL、2 μg/mL、0.4 μg/mL、80 ng/mL、16 ng/mL、3.2 ng/mL、0.64 ng/mL、0.13 ng/mL、および0.026 ng/mL。細胞を、1 μg/mL 抗CD3抗体および2 μg/mL 抗CD28抗体を添加することによって刺激した。図15C（ドナー1）および15D（ドナー2）は、各ドナーにおけるEC50決定の計算とともに、ABP1に関して15Aおよび15Bにおけるものと同じデータを示す。

30

40

【発明を実施するための形態】

【0087】

詳細な説明

定義

別段定義されなければ、本明細書で使用される技術、表記法および他の科学技術の全ての用語は、本発明が属する分野の当業者によって一般に理解される意味を有することが意図される。いくらかの場合には、一般に理解される意味を有する用語は、明瞭性のためにおよび／または容易な参照のために本明細書で定義され、本明細書中でのこのような定義

50

の包含は、必ずしも当該分野で一般に理解されるものを超える差異を表すと解釈されるべきではない。本明細書で記載または参照される技術および手順は一般に、十分に理解され、従来の方法論を使用して当業者によって一般的に使用される（例えば、Sambrookら、Molecular Cloning: A Laboratory Manual 第4版、(2012) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NYに記載される広く利用される分子クローニング方法論のような）。適切な場合には、市販のキットおよび試薬の使用に関わる手順は一般に、別段注記されなければ、製造者が規定するプロトコルおよび条件に従って行われる。

【0088】

本明細書で使用される場合、単数形「1つの、ある(a)」、「1つの、ある(an)」および「上記、この、その(the)」とは、文脈が明らかに別のことを示さなければ、複数形への言及を包含する。用語「含む、包含する(include)」、「例えば、など、のような(such as)」などは、別段具体的に言及されなければ、限定なしに包含することを伝えることが意図される。

【0089】

本明細書で使用される場合、用語「含む、包含する(comprising)」はまた、別段具体的に示されなければ、列挙される要素「からなる(consisting of)」実施形態および「から本質的になる(consisting essentially of)」実施形態を具体的に含む。例えば、「ダイアボディを含む」多重特異的A B Pは、「ダイアボディからなる」多重特異的A B Pおよび「ダイアボディから本質的になる」多重特異的A B Pを含む。

【0090】

用語「約(about)」とは、示された値およびその値を上回るおよび下回る範囲を示し、包含する。ある種の実施形態において、用語「約」とは、指定された値±10%、±5%、または±1%を示す。ある種の実施形態において、用語「約」は、指定された値±その値の1標準偏差を示す。

【0091】

用語「GITR」、「GITRタンパク質」、および「GITR抗原は、ヒトGITRまたは任意のバリエーション（例えば、スプライスバリエーションおよびアレルバリエーション）、アイソフォーム、および細胞によって天然に発現されるか、またはgitr遺伝子でトランスフェクトされた細胞によって発現されるヒトGITRの種ホモログをいうために本明細書で交換可能に使用される。いくつかの局面において、そのGITRタンパク質は、霊長類（例えば、サルまたはヒト）、齧歯類（例えば、マウスまたはラット）、イヌ、ラクダ、ネコ、ウシ、ヤギ、ウマ、またはヒツジによって天然に発現されるGITRタンパク質である。いくつかの局面において、そのGITRタンパク質は、ヒトGITR（hGITR；配列番号1）である。いくつかの局面において、そのGITRタンパク質は、ヒトGITR T43Rバリエーション（hGITR-T43R；配列番号2）である。いくつかの局面において、そのGITRタンパク質は、配列番号1～2の26位～162位に位置するhGITRの細胞外ドメインを含む。いくつかの局面において、そのGITRタンパク質は、カニクイザルGITR（cGITR；配列番号3）である。いくつかの局面において、そのGITRタンパク質は、配列番号3の20位～156位に位置したcGITRの細胞外ドメインを含む。いくつかの局面において、そのGITRタンパク質は、マウスGITR（mGITR；配列番号4）である。いくつかの局面において、そのGITRタンパク質は、配列番号4の20位～153位に位置するmGITRの細胞外ドメインを含む。いくつかの局面において、そのGITRタンパク質は、全長またはプロセッシングされていないGITRタンパク質である。いくつかの局面において、そのGITRタンパク質は、短縮されたまたは翻訳後修飾によって生成されるプロセッシングされたGITRタンパク質である。GITRはまた、種々の類義語（腫瘍壊死因子レセプタースーパーファミリー、メンバー18（TNFRSF18）；AITR、グルココルチコイド誘導性TNFR関

10

20

30

40

50

連タンパク質；活性化－誘導性TNFRファミリーレセプター；TNFレセプタースーパーファミリー活性化－誘導性タンパク質；CD357；およびGITR-Dが挙げられる）によって公知である。

【0092】

用語「免疫グロブリン」とは、2対のポリペプチド鎖：1対の軽（L）鎖および1対の重（H）鎖を概して含む、構造的に関連するタンパク質のクラスをいう。「無傷の免疫グロブリン（intact immunoglobulin）では、全4個のこれらの鎖が、ジスルフィド結合によって相互に接続される。免疫グロブリンの構造は、十分に特徴づけられている。例えば、Paul, Fundamental Immunology 第7版, 第5章（2013）Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PAを参照のこと。簡潔には、各重鎖は、代表的には、重鎖可変領域（V_H）および重鎖定常領域（C_H）を含む。その重鎖定常領域は代表的には、3個のドメイン（C_{H1}、C_{H2}、およびC_{H3}と略される）を含む。各軽鎖は代表的には、軽鎖可変領域（V_L）および軽鎖定常領域を含む。その軽鎖定常領域は代表的には、1個のドメイン（C_Lと略される）を含む。

【0093】

用語「抗原結合タンパク質」（ABP）は、抗原またはエピトープに特異的に結合する1またはこれより多くの抗原結合ドメインを含むタンパク質をいう。いくつかの実施形態において、その抗原結合ドメインは、天然に存在する抗体の特異性および親和性に類似の特異性および親和性でその抗原またはエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、そのABPは、抗体を含む、抗体からなるか、または抗体から本質的になる。いくつかの実施形態において、そのABPは、抗体フラグメントを含むか、抗体フラグメントからなるか、または抗体フラグメントから本質的になる。いくつかの実施形態において、そのABPは、代替の足場を含むか、代替の足場からなるか、または代替の足場から本質的になる。「GITR ABP」、および「抗GITR ABP」、または「GITR特異的ABP」は、本明細書で提供されるように、その抗原GITRに特異的に結合するABPである。いくつかの実施形態において、そのABPは、GITRの細胞外ドメインに結合する。ある種の実施形態において、本明細書で提供されるGITR ABPは、異なる種に由来するGITRタンパク質の間またはその中で保存されるGITRのエピトープに結合する。

【0094】

用語「抗体」は、その最も広い意味において本明細書で使用され、抗原またはエピトープに特異的に結合する1またはこれより多くの抗原結合ドメインを含むある種のタイプの免疫グロブリン分子を包含する。抗体としては、具体的には、無傷の抗体（例えば、無傷の免疫グロブリン）、抗体フラグメント、および多重特異的抗体が挙げられる。抗原結合ドメインの一例は、V_H-V_Lダイマーによって形成される抗原結合ドメインである。抗体は、ABPの1タイプである。

【0095】

用語「代替の足場」とは、1またはこれより多くの領域が抗原またはエピトープに特異的に結合する1またはこれより多くの抗原結合ドメインを生成するために多様化され得る分子をいう。いくつかの実施形態において、その抗原結合ドメインは、天然に存在する抗体の特異性および親和性に類似の特異性および親和性でその抗原またはエピトープに結合する。例示的な代替の足場としては、フィブロネクチン（例えば、AdnectinsTM）、β-サンドイッチ（例えば、iMab）、リボカリン（例えば、Anticalins（登録商標））、EETI-II/AGRP、BPTI/LACI-D1/ITII-D2（例えば、Kunitzドメイン）、チオレドキシペプチドアプタマー、プロテインA（例えば、Affibody（登録商標））、アンキリンリピート（例えば、DARPin s）、γ-B-クリスタリン/ユビキチン（例えば、Affilins）、CTL D₃（例えば、Tetranectins）、Fynomers、および（LDLR-Aモジュール）（例えば、Avimers）に由来するものが挙げられる。代替の足場に関するさ

らなる情報は、Binzら, Nat. Biotechnol., 2005 23:1257-1268; Skerra, Current Opin. in Biotech., 2007 18:295-304; およびSilacciら, J. Biol. Chem., 2014, 289:14392-14398 (これらの各々はその全体において参考として援用される) において提供される。代替の足場は、ABPの1タイプである。

【0096】

用語「抗原結合ドメイン」は、抗原またはエピトープに特異的に結合し得るABPの部分の意味する。

【0097】

用語「全長抗体」、「無傷の抗体」、および「完全抗体(whole antibody)」とは、天然に存在する抗体構造に実質的に類似の構造を有しかつFc領域を含む重鎖を有する抗体をいうために本明細書で交換可能に使用される。

【0098】

用語「Fc領域」とは、天然に存在する抗体において、Fcレセプターおよび補体系のある種のタンパク質と相互作用する免疫グロブリン重鎖のC末端領域を意味する。種々の免疫グロブリンのFc領域の構造、およびその中に含まれるグリコシル化部位は、当該分野で公知である。Schroeder and Cavacini, J. Allergy Clin. Immunol., 2010, 125:S41-52 (その全体において参考として援用される) を参照のこと。そのFc領域は、天然に存在するFc領域、または本開示の他の箇所で記載されるように改変されたFc領域であり得る。

【0099】

そのV_HおよびV_L領域は、より保存された領域が散在した超可変性の領域(「超可変領域(HVR)」; 「相補性決定領域」(CDR)ともいわれる)へとさらに細かく分けられ得る。より保存された領域は、フレームワーク領域(FR)といわれる。各V_HおよびV_Lは一般に、3個のCDRおよび4個のFRを含み、以下の順序で配列される(N末端からC末端へと): FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4。そのCDRは、抗原結合に関与し、その抗体の抗原特異性および結合親和性に影響を及ぼす。Kabatra, Sequences of Proteins of Immunological Interest 第5版。(1991) Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (その全体において参考として援用される) を参照のこと。

【0100】

脊椎動物種に由来する軽鎖は、その定常ドメインの配列に基づいて2つのタイプ(カッパ(κ)およびラムダ(λ)といわれる)のうちの1つに割り当てられ得る。

【0101】

任意の脊椎動物種に由来する重鎖は、5つの異なるクラス(またはアイソタイプ): IgA、IgD、IgE、IgG、およびIgMのうちの1つに割り当てられ得る。これらのクラスはまた、それぞれ、α、δ、ε、γ、およびμと示される。そのIgGおよびIgAクラスは、配列および機能における差異に基づいて、サブクラスへとさらに細かく分けられる。ヒトは、以下のサブクラスを発現する: IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、およびIgA2。

【0102】

CDRのアミノ酸配列境界は、多くの公知の番号付けスキームのうちのいずれか(Kabatra, 前出(「Kabata」番号付けスキーム); Al-Lazikaniら, 1997, J. Mol. Biol., 273:927-948 (「Chothia」番号付けスキーム); MacCallumら, 1996, J. Mol. Biol. 262:732-745 (「Contact」番号付けスキーム); Lefrancら, Dev. Comp. Immunol., 2003, 27:55-77 (「IMGT」番号付けスキーム); およびHonegge and Plueckthun, J.

10

20

30

40

50

Mol. Biol., 2001, 309:657-70 (「Aho」番号付けスキーム) (これらの各々はその全体において参考として援用される) によって記載されるものが挙げられる) を使用して、当業者によって決定され得る。

【0103】

表1は、KabatおよびChothiaスキームによって同定されるとおりのCDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3の位置を提供する。CDR-H1に関しては、残基番号付けは、KabatおよびChothia両方の番号付けスキームを使用して提供される。

【0104】

別段特定されなければ、本明細書中の特定のCDRの同定に使用される番号付けスキームは、Kabat/Chothia番号付けスキームである。これら2つの番号付けスキームによって包含される残基が異なる場合 (例えば、CDR-H1および/またはCDR-H2)、その番号付けスキームは、KabatまたはChothiaのいずれかとして特定される。便宜上、CDR-H3は、ときおりKabatまたはChothiaのいずれかとして本明細書で言及される。しかし、これは、配列中の差異が存在しない場合にその差異に言及することを意図せず、当業者は、その配列が、配列を調べることによって同じであるかまたは異なるかを容易に確認し得る。

【0105】

CDRは、例えば、抗体番号付けソフトウェア (例えば、www.bioinf.org.uk/abs/abnum/において入手可能であり、Abhinandan and Martin, Immunology, 2008, 45:3832-3839 (その全体において参考として援用される) に記載されるAbnum) を使用して割り当てられ得る。

【表1】

表1. KabatおよびChothia番号付けスキームに従うCDR中の残基。

CDR	Kabat	Chothia
L1	L24-L34	L24-L34
L2	L50-L56	L50-L56
L3	L89-L97	L89-L97
H1 (Kabat番号付け)	H31-H35B	H26-H32 または H34*
H1 (Chothia番号付け)	H31-H35	H26-H32
H2	H50-H65	H52-H56
H3	H95-H102	H95-H102

* CDR-H1のC末端は、Kabat番号付け規則を使用して番号付けした場合、そのCDRの長さに依存して、H32とH34との間で変動する。

【0106】

「EU番号付けスキーム (EU numbering scheme)」とは、抗体重鎖定常領域 (例えば、Kabatら、前出に報告されるとおり) 中の残基に言及する場合に一般に使用される。別段述べられなければ、そのEU番号付けスキームは、本明細書で記載される抗体重鎖定常領域における残基に言及するために使用される。

【0107】

「抗体フラグメント」または「抗原結合フラグメント」は、無傷の抗体の一部 (例えば、無傷の抗体の抗原結合領域または可変領域) を含む。抗体フラグメントとしては、例えば、Fvフラグメント、Fabフラグメント、F(ab')₂フラグメント、Fab'フラグ

メント、 $s c F v$ ($s F v$) フラグメント、および $s c F v - F c$ フラグメントが挙げられる。

【0108】

「 $F v$ 」フラグメントは、1個の重鎖可変ドメインおよび1個の軽鎖可変ドメインの非共有結合的に連結されたダイマーを含む。

【0109】

「 $F a b$ 」フラグメントは、重鎖および軽鎖可変ドメインに加えて、軽鎖の定常ドメインおよび重鎖の第1の定常ドメイン (C_{H1}) を含む。 $F a b$ フラグメントは、例えば、組換え法によってまたは全長抗体のパパイン消化によって生成され得る。

【0110】

「 $F(a b')_2$ 」フラグメントは、ヒンジ領域近辺で、ジスルフィド結合によって接続された2個の $F a b'$ フラグメントを含む。 $F(a b')_2$ フラグメントは、例えば、組換え法によって、または無傷の抗体のペプシン消化によって生成され得る。その $F(a b')$ フラグメントは、例えば、 β -メルカプトエタノールでの処理によって解離され得る。

【0111】

「1本鎖 $F v$ 」または「 $s F v$ 」または「 $s c F v$ 」抗体フラグメントは、単一ペプチド鎖中に V_H ドメインおよび V_L ドメインを含む。その V_H および V_L は一般に、ペプチドリンカーによって連結される。P l u e c k t h u n A. (1994) を参照のこと。いくつかの実施形態において、そのリンカーは、 $(G G G G S)_n$ (配列番号5) である。他の実施形態において、そのリンカーは、 $G G G G S G G G G S G G G G S$ (配列番号6) である。いくつかの実施形態において、 $n=1, 2, 3, 4, 5$ 、または6である。Antibodies from Escherichia coli. In Rosenberg M. & Moore G. P. (編), The Pharmacology of Monoclonal Antibodies vol. 113 (pp. 269-315). Springer-Verlag, New York (その全体において参考として援用される) を参照のこと。

【0112】

「 $s c F v - F c$ 」フラグメントは、 $F c$ ドメインに結合した $s c F v$ を含む。例えば、 $F c$ ドメインは、その $s c F v$ のC末端に結合し得る。その $F c$ ドメインは、 $s c F v$ 中の可変ドメインの配向 (すなわち、 $V_H - V_L$ または $V_L - V_H$) に依存して、 V_H または V_L の後ろに続き得る。当該分野で公知であるかまたは本明細書で記載される任意の適切な $F c$ ドメインが、使用され得る。いくらかの場合には、その $F c$ ドメインは、 $I g G 4 F c$ ドメインを含む。

【0113】

用語「単一ドメイン抗体」とは、抗体の1個の可変ドメインが他の可変ドメインの存在なしに抗原に特異的に結合する分子をいう。単一ドメイン抗体およびそのフラグメントは、Arabi Ghahroudiら, FEBS Letters, 1998, 414:521-526 および Muyldermansら, Trends in Biochem. Sci., 2001, 26:230-245 (これらの各々がその全体において参考として援用される) に記載される。

【0114】

「多重特異的 A B P (multispecific A B P)」とは、集合的に、2またはこれより多くの異なるエピトープに特異的に結合する2またはこれより多くの異なる抗原結合ドメインを含む A B P である。その2またはこれより多くの異なるエピトープは、同じ抗原 (例えば、細胞によって発現される単一の G I T R 分子) 上のまたは異なる抗原 (例えば、同じ細胞によって発現される異なる G I T R 分子) 上のエピトープであり得る。いくつかの局面において、多重特異的 (multi-specific) A B P は、2個の異なるエピトープに結合する (すなわち、「二重特異的 A B P」)。いくつかの局面において、多重特異的 A B P は、3個の異なるエピトープに結合する (すなわち、「三重特異的 A B P」)。いくつかの局面において、多重特異的 A B P は、4個の異なるエピトープに結合す

10

20

30

40

50

る（すなわち、「四重特異的 A B P」）。いくつかの局面において、多重特異的 A B P は、6 個の異なるエピトープに結合する（すなわち、「五重特異的 A B P (q u i n t s p e c i f i c A B P)」）。いくつかの局面において、多重特異的 A B P は、6 個、7 個、8 個、またはこれより多くの異なるエピトープに結合する。各々の結合特異性は、任意の適切な結合価で存在し得る。多重特異的 A B P の例は、本開示の他の箇所提供される。

【0115】

「一重特異的 A B P」とは、単一のエピトープに特異的に結合する結合部位を含む A B P である。一重特異的 A B P の例は、二価であるが、各抗原結合ドメインにおいて同じエピトープを認識する天然に存在する I g G 分子である。その結合特異性は、任意の適切な結合価で存在し得る。

10

【0116】

用語「モノクローナル抗体」とは、実質的に均質な抗体の集団に由来する抗体をいう。実質的に均質な抗体の集団は、そのモノクローナル抗体の生成の間に通常は生じ得るバリエーションを除いて、実質的に類似でありかつ同じエピトープ（複数可）に結合する抗体を含む。このようなバリエーションは概して、ごく微量に存在する。モノクローナル抗体は代表的には、複数の抗体から単一の抗体を選択することを含むプロセスによって得られる。例えば、その選択プロセスは、複数のクローン（例えば、ハイブリドーマクローン、ファージクローン、酵母クローン、細菌クローン、または他の組換え D N A クローンのプール）からのただ 1 つのクローンの選択であり得る。その選択された抗体は、例えば、標的に対する親和性を改善するために（「親和性成熟」）、その抗体をヒト化するために、細胞培養物でのその生成を改善するために、および／または被験体におけるその免疫原性を低減するために、さらに変更され得る。

20

【0117】

用語「キメラ抗体」とは、その重鎖および／または軽鎖の一部が特定の供給源または種に由来する一方で、その重鎖および／または軽鎖の残りが異なる供給源または種に由来する抗体をいう。

【0118】

非ヒト抗体の「ヒト化」形態は、非ヒト抗体に由来する最小配列を含むキメラ抗体である。ヒト化抗体は一般に、ヒト抗体（レシピエント抗体）において 1 またはこれより多くの C D R に由来する残基が非ヒト抗体（ドナー抗体）の 1 またはこれより多くの C D R に由来する残基によって置き換えられているヒト抗体（レシピエント抗体）である。そのドナー抗体は、任意の適切な非ヒト抗体（例えば、所望の特異性、親和性、または生物学的効果を有するマウス、ラット、ウサギ、ニワトリ、または非ヒト霊長類の抗体）であり得る。場合によっては、そのレシピエント抗体の選択されたフレームワーク領域の残基が、ドナー抗体に由来するその相当するフレームワーク領域の残基によって置き換えられる。ヒト化抗体はそのレシピエント抗体またはそのドナー抗体のいずれにおいても見出されない残基を含むこともある。このような改変は、抗体機能をさらに洗練させるために行われ得る。さらなる詳細については、Jones ら, Nature, 1986, 321: 522-525; Riechmann ら, Nature, 1988, 332: 323-329; および Presta, Curr. Op. Struct. Biol., 1992, 2: 593-596（これらの各々がその全体において参考として援用される）を参照のこと。

30

40

【0119】

「ヒト抗体」とは、ヒトもしくはヒト細胞によって生成されるか、またはヒト抗体レパートリーもしくはヒト抗体コード配列（例えば、ヒト供給源から得られるかまたは新たにデザインされる）を利用する非ヒト供給源に由来する抗体のアミノ酸配列に相当するアミノ酸配列を有する抗体である。ヒト抗体は、ヒト化抗体を具体的に排除する。

【0120】

「単離された A B P」または「単離された核酸」は、その天然の環境の構成要素から分

50

離および／または回収されている A B P または核酸である。その天然の環境の構成要素としては、酵素、ホルモン、および他のタンパク質性または非タンパク質性の物質が挙げられ得る。いくつかの実施形態において、単離された A B P は、例えば、スピニングカップシークエネーター (spinning cup sequenator) を使用することによって、N 末端または内部のアミノ酸配列のうちの少なくとも 15 残基を得るために十分な程度まで精製される。いくつかの実施形態において、単離された A B P は、還元条件または非還元条件下でゲル電気泳動 (例えば、SDS-PAGE) によって、クーマシー (登録商標) ブルー染色または銀染色による検出を用いて、均質になるまで精製される。単離された A B P は、その A B P の天然の環境の少なくとも 1 つの構成要素が存在しないので、組換え細胞内にインサイチュで A B P を含む。いくつかの局面において、単離された A B P または単離された核酸は、少なくとも 1 つの精製工程によって調製される。いくつかの実施形態において、単離された A B P または単離された核酸は、少なくとも 80 重量%、85 重量%、90 重量%、95 重量%、または 99 重量%へと精製される。いくつかの実施形態において、単離された A B P または単離された核酸は、少なくとも 80 容積%、85 容積%、90 容積%、95 容積%、または 99 容積%へと精製される。いくつかの実施形態において、単離された A B P または単離された核酸は、重量で少なくとも 85%、90%、95%、98%、99%~100% の A B P または核酸を含む溶液として提供される。いくつかの実施形態において、単離された A B P または単離された核酸は、容積で少なくとも 85%、90%、95%、98%、99%~100% の A B P または核酸を含む溶液として提供される。

10

20

【0121】

「親和性」とは、分子 (例えば、A B P) の単一の結合部位とその結合パートナー (例えば、抗原またはエピトープ) との間の非共有結合的相互作用の合計の強さをいう。別段示されなければ、本明細書で使用される場合、「親和性」は、本質的な結合親和性であって、結合対 (例えば、A B P および抗原またはエピトープ) のメンバー間の 1:1 の相互作用を反映するものをいう。分子 X の、そのパートナー Y に対する親和性は、解離平衡定数 (K_D) によって表され得る。その解離平衡定数に寄与する動力的構成要素は、以下でより詳細に記載される。親和性は、当該分野で公知の一般的方法 (本明細書に記載されるものが挙げられる) によって測定され得る。親和性は、例えば、表面プラズモン共鳴 (SPR) 技術 (例えば、BIA CORE (登録商標)) またはバイオレイヤー干渉法 (例えば、FORTEBIO (登録商標)) を使用して決定され得る。

30

【0122】

標的分子への A B P の結合に関して、特定の抗原 (例えば、ポリペプチド標的) または特定の抗原上のエピトープに、用語「結合する」、「特異的結合」、「に特異的に結合する」、「に対して特異的」、「選択的に結合する」および「に対して選択的」とは、非特異的または非選択的な相互作用 (例えば、非標的分子との) とは、測定可能に異なる結合を意味する。特異的結合は、例えば、標的分子への結合を測定し、これと非標的分子への結合とを比較することによって測定され得る。特異的結合はまた、その標的分子上で認識されるエピトープを模倣するコントロール分子との競合によって決定され得る。その場合、特異的結合は、その標的分子への A B P の結合がそのコントロール分子によって競合的に阻害される場合に示される。いくつかの局面において、非標的分子に対する G I T R A B P の親和性は、G I T R に対する親和性の約 50% 未満である。いくつかの局面において、非標的分子に対する G I T R A B P の親和性は、G I T R に対する親和性の約 40% 未満である。いくつかの局面において、非標的分子に対する G I T R A B P の親和性は、G I T R に対する親和性の約 30% 未満である。いくつかの局面において、非標的分子に対する G I T R A B P の親和性は、G I T R に対する親和性の約 20% 未満である。いくつかの局面において、非標的分子に対する G I T R A B P の親和性は、G I T R に対する親和性の約 10% 未満である。いくつかの局面において、非標的分子に対する G I T R A B P の親和性は、G I T R に対する親和性の約 1% 未満である。いくつかの局面において、非標的分子に対する G I T R A B P の親和性は、G I T R に対する親和

40

50

性の約0.1%未満である。

【0123】

用語「 k_d 」(sec^{-1})とは、本明細書で使用される場合、特定のABP-抗原相互作用の解離速度定数をいう。その値はまた、 k_{off} 値ともいわれる。

【0124】

用語「 k_a 」($M^{-1} \times \text{sec}^{-1}$)とは、本明細書で使用される場合、特定のABP-抗原相互作用の会合速度定数をいう。この値は、 k_{on} 値ともいわれる。

【0125】

用語「 K_D 」(M)とは、本明細書で使用される場合、特定のABP-抗原相互作用の解離平衡定数をいう。 $K_D = k_d / k_a$ 。

【0126】

用語「 K_A 」(M^{-1})とは、本明細書で使用される場合、特定のABP-抗原相互作用の会合平衡定数をいう。 $K_A = k_a / k_d$ 。

【0127】

「親和性成熟した (affinity matured)」ABPは、その抗原に対する該ABPの親和性における改善を生じる1またはこれより多くの変更 (alteration) (例えば、1またはこれより多くのCDRまたはFRにおける) を有しない親ABPと比較して、その変更を有するものである。1つの実施形態において、親和性成熟されたABPは、その標的抗原に対してナノモル濃度またはピコモル濃度の親和性を有する。親和性成熟されたABPは、当該分野で公知の種々の方法を使用して生成され得る。例えば、Marksら (Bio/Technology, 1992, 10:779-783 (その全体において参考として援用される)) は、 V_H および V_L ドメインシャフリングによる親和性成熟を記載する。CDRおよび/またはフレームワーク残基のランダム変異誘発は、例えば、Barbasら (Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A., 1994, 91:3809-3813); Schierら, Gene, 1995, 169:147-155; Yeltonら, J. Immunol., 1995, 155:1994-2004; Jacksonら, J. Immunol., 1995, 154:3310-33199; およびHawkinsら, J. Mol. Biol., 1992, 226:889-896 (これらの各々はその全体において参考として援用される) によって記載される。

【0128】

「免疫結合体 (immun conjugate)」とは、1またはこれより多くの異種分子に結合体化されたABPである。

【0129】

「エフェクター機能」とは、抗体のFc領域によって媒介されるそれら生物学的活性であって、その活性が、抗体アイソタイプに依存して変動し得るものをいう。抗体エフェクター機能の例としては、補体依存性細胞傷害性 (CDC) を活性化するC1q結合、抗体依存性細胞傷害性 (ADCC) を活性化するFcレセプター結合、および抗体依存性細胞性ファゴサイトーシス (ADCP) が挙げられる。

【0130】

2またはこれより多くのABPの状況において本明細書で使用される場合、用語「と競合する」または「と交差競合する (cross-compete with)」とは、その2またはこれより多くのABPが、抗原 (例えば、GITR) への結合に関して競合することを示す。1つの例示的アッセイでは、GITRは、表面に被覆され、第1のGITR ABPと接触され、その後に、第2のGITR ABPが添加される。別の例示的アッセイでは、第1のGITR ABPは、表面に被覆され、GITRと接触され、次いで、第2のGITR ABPが添加される。その第1のGITR ABPの存在が、いずれのアッセイにおいてもその第2のGITR ABPの結合を低減する場合、そのときは、それらABPは競合する。用語「と競合する」はまた、一方のABPがもう一方のABPの結合を低減するが、これらABPが逆の順序で添加される場合には競合が観察されないAB

10

20

30

40

50

Pの組み合わせを含む。しかし、いくつかの実施形態において、その第1のおよび第2のABPは、これらの添加される順序に関係なく、互いの結合を阻害する。いくつかの実施形態において、一方のABPは、その抗原へのもう一方のABPの結合を、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、または少なくとも90%低減する。

【0131】

用語「エピトープ」とは、ABPに特異的に結合する抗原の一部を意味する。エピトープは、頻繁には、表面にアクセス可能なアミノ酸残基および／または糖側鎖からなり、特定の三次元構造的特性ならびに特定の電荷特性を有し得る。立体配座エピトープおよび非立体配座エピトープは、前者（後者ではない）への結合が、変性溶媒の存在下で失われ得るという点で区別される。エピトープは、結合に直接関与するアミノ酸残基、およびその結合には直接関与しない他のアミノ酸残基を含み得る。ABPが結合するエピトープは、エピトープ決定のための公知の技術（例えば、異なる点変異を有するGITRバリエーションへの、またはキメラGITRバリエーションへのABP結合を試験することなど）を使用して決定され得る。

【0132】

ポリペプチド配列と参照配列との間のパーセント「同一性」は、それら配列を整列させ、必要であればギャップを導入して、最大のパーセント配列同一性を達成した後に、その参照配列中のアミノ酸残基と同一であるそのポリペプチド配列中のアミノ酸残基のパーセンテージとして定義される。パーセントアミノ酸配列同一性を決定する目的でのアラインメントは、当該分野の技術範囲内である種々の方法において（例えば、公に入手可能なコンピュータソフトウェア（例えば、BLAST、BLAST-2、ALIGN、MEGALIGN（DNASTAR）、CLUSTALW、CLUSTAL OMEGA、またはMUSCLEソフトウェア）を使用して）達成され得る。当業者は、比較されている配列の全長に対して最大のアラインメントを達成するために必要とされる任意のアルゴリズムを含む、配列をアラインするために適したパラメーターを決定し得る。

【0133】

「保存的置換」または「保存的アミノ酸置換」とは、あるアミノ酸を化学的にまたは機能的に類似のアミノ酸で置換することをいう。類似のアミノ酸を提供する保存的置換表は、当該分野で周知である。例示によれば、表2～4に提供されるアミノ酸の群は、いくつかの実施形態において、互いに対して保存的置換と見做される。

【表2】

表2. ある種の実施形態において、互いに対して保存的置換と見做されるアミノ酸の選択された群

酸性残基	DおよびE
塩基性残基	K、R、およびH
親水性非荷電残基	S、T、N、およびQ
脂肪族非荷電残基	G、A、V、L、およびI
非極性非荷電残基	C、M、およびP
芳香族残基	F、Y、およびW

10

20

30

40

50

【表 3】

表3. ある種の実施形態において、互いに対して保存的置換と見做されるアミノ酸のさらなる選択された群

群1	A、S、およびT
群2	DおよびE
群3	NおよびQ
群4	RおよびK
群5	I、L、およびM
群6	F、Y、およびW

10

【表 4】

表4. ある種の実施形態において、互いに対して保存的置換と見做されるアミノ酸のさらに選択された群

群A	AおよびG
群B	DおよびE
群C	NおよびQ
群D	R、K、およびH
群E	I、L、M、V
群F	F、Y、およびW
群G	SおよびT
群H	CおよびM

20

【0134】

30

さらなる保存的置換は、例えば、Creighton, Proteins: Structures and Molecular Properties 第2版. (1993) W. H. Freeman & Co., New York, NYにおいて見出され得る。親ABPにおいてアミノ酸残基の1またはこれより多くの保存的置換を作製することによって生成されるABPは、「保存的に改変されたバリエーション」といわれる。

【0135】

用語「アミノ酸」とは、20個の一般的な天然に存在するアミノ酸をいう。天然に存在するアミノ酸としては、アラニン (Ala; A)、アルギニン (Arg; R)、アスパラギン (Asn; N)、アスパラギン酸 (Asp; D)、システイン (Cys; C)、グルタミン酸 (Glu; E)、グルタミン (Gln; Q)、グリシン (Gly; G)、ヒスチジン (His; H)、イソロイシン (Ile; I)、ロイシン (Leu; L)、リジン (Lys; K)、メチオニン (Met; M)、フェニルアラニン (Phe; F)、プロリン (Pro; P)、セリン (Ser; S)、スレオニン (Thr; T)、トリプトファン (Trp; W)、チロシン (Tyr; Y)、およびバリン (Val; V) が挙げられる。

40

【0136】

用語「ベクター」とは、本明細書で使用される場合、ある核酸分子が連結される別の核酸分子を増殖し (propagating) 得るその核酸分子をいう。その用語は、自己複製核酸構造としてのベクターならびにベクターが中に導入される宿主細胞のゲノムへと組み込まれるベクターを含む。ある種のベクターは、そのベクターが作動可能に連結される核酸の発現を指向し得る。このようなベクターは、本明細書で「発現ベクター」といわれる。

50

【0137】

用語「宿主細胞」、「宿主細胞株 (host cell line)」、および「宿主細胞培養物」とは、交換可能に使用され、外因性核酸が中に導入されている細胞（そのような細胞の子孫を含む）をいう。宿主細胞は、「形質転換体」（または「形質転換された細胞」）および「トランスフェクタント」（または「トランスフェクトされた細胞」）を含み、これらは各々、初代の形質転換されたまたはトランスフェクトされた細胞およびこれらに由来する子孫を含む。このような子孫は、核酸含有物が親細胞と完全に同一でなくてもよく、変異を含んでいてもよい。

【0138】

用語「処置する (treating)」（およびそのバリエーション（例えば、「処置する (treat)」または「処置」）は、疾患または状態の自然経過を変更する必要性のある被験体において疾患または状態の自然経過を変更しようとする試みにおける臨床介入をいう。処置は、予防のために、および臨床病変の過程の間の両方で行われ得る。処置の望ましい効果としては、疾患の発生または再発の防止、症状の緩和、その疾患の任意の直接的または間接的な病的結果の減少、転移の防止、疾患進行速度の減少、その疾患状態の改善または軽減、および寛解または改善された予後が挙げられる。

10

【0139】

本明細書で使用される場合、用語「治療上有効な量」または「有効量」とは、被験体に投与された場合に、疾患または障害を処置するために有効である本明細書で提供される A B P または薬学的組成物の量をいう。

20

【0140】

本明細書で使用される場合、用語「被験体」とは、哺乳動物被験体を意味する。例示的な被験体としては、ヒト、サル、イヌ、ネコ、マウス、ラット、ウシ、ウマ、ラクダ、ヤギ、ウサギ、およびヒツジが挙げられる。ある種の実施形態において、その被験体はヒトである。いくつかの実施形態において、その被験体は、本明細書で提供される A B P で処置され得る疾患または状態を有する。いくつかの局面において、その疾患または状態はがんである。

【0141】

用語「添付文書 (package insert) 」とは、治療用または診断用の製品（例えば、キット）の使用に関する適応症、使用法、投与量、投与、併用療法、禁忌および／または警告に関する情報を含む、このような治療用または診断用の製品の市販のパッケージに慣習的に含まれる指示に言及するために使用される。

30

【0142】

用語「細胞傷害性薬剤 (cytotoxic agent) 」とは、本明細書で使用される場合、細胞機能を阻害もしくは防止するおよび／または細胞死もしくは破壊を引き起こす物質をいう。

【0143】

「化学療法剤」とは、がんの処置において有用な化合物をいう。化学療法剤としては、がんの成長を促進し得るホルモンの効果を調節、低減、遮断、または阻害するように作用する「抗ホルモン剤」または「内分泌治療剤」が挙げられる。

40

【0144】

用語「細胞増殖抑制剤」とは、インビトロまたはインビボのいずれかで細胞の成長を停止させる化合物または組成物をいう。いくつかの実施形態において、細胞増殖抑制剤は、S 期にある細胞のパーセンテージを低減する薬剤である。いくつかの実施形態において、細胞増殖抑制剤は、S 期にある細胞のパーセンテージを、少なくとも約 20 %、少なくとも約 40 %、少なくとも約 60 %、または少なくとも約 80 % 低減する。

【0145】

用語「腫瘍」とは、悪性であろうが、良性であろうが、全ての新生物細胞の成長および増殖、ならびに全ての前がん性およびがん性の細胞および組織に言及する。用語「がん」、「がん性」、「細胞増殖性障害」、「増殖性障害」および「腫瘍」は、本明細書で言及さ

50

れるように相互に排他的ではない。用語「細胞増殖性障害」および「増殖性障害」は、ある程度の異常な細胞増殖と関連する障害をいう。いくつかの実施形態において、その細胞増殖性障害はがんである。

【0146】

用語「薬学的組成物」とは、その中に含まれる活性成分の生物学的活性が被験体を処置するにあたって有効であることを可能にするような形態にあり、かつその被験体に許容不能に毒性であるさらなる構成要素を含まない調製物に言及する。

【0147】

用語「調整する (modulate)」および「調整 (modulation)」とは、記載される変数を低減もしくは阻害する、または代わりに活性化もしくは増加させることに言及する。

10

【0148】

用語「増加させる」および「活性化する」とは、記載される変数（例えば、GITRシグナル伝達活性）において10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、20倍、50倍、100倍、またはこれより多くの増加に言及する。

【0149】

用語「低減する」および「阻害する」とは、記載される変数（例えば、(a) 調節性T細胞の数および／あるいは (b) 疾患または状態の症状（例えば、転移の存在もしくはサイズ、または原発性腫瘍のサイズ）において10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、20倍、50倍、100倍、またはこれより多くの減少に言及する。

20

【0150】

用語「アゴナイズする (agonize)」とは、レセプターの活性化と関連する生物学的応答を誘導する、レセプターシグナル伝達の活性化をいう。「アゴニスト」とは、レセプターに結合しかつアゴナイズする実体（例えば、本明細書で提供されるABP）である。

【0151】

用語「アンタゴナイズする (antagonize)」とは、レセプターの活性化と関連する生物学的応答を阻害する、レセプターシグナル伝達の阻害をいう。「アンタゴニスト」とは、レセプターに結合しかつアンタゴナイズする実体（例えば、ABP）である。

30

【0152】

用語「マルチマー化する」とは、実体をアセンブリして、非共有結合的または共有結合的相互作用によって一緒に保持される超実体構造 (supra-entity structure) を形成することによって、その実体の「マルチマー」を形成するという作用に言及する。マルチマーは、同じ実体の複数のユニットから形成されるアセンブリである「ホモマルチマー」、または第1の実体の少なくとも1つのユニットおよび第2の実体の少なくとも1つのユニットを含むアセンブリである「ヘテロマルチマー」を含む。GITRに言及するために本明細書で使用される場合、用語マルチマー化するは、例えば、本明細書で提供されるABPの結合によってまたはGITRLによって誘導される細胞の表面上に発現される複数のGITR分子のアセンブリに言及する。このようなマルチマー化は、GITRシグナル伝達の活性化と関連する。Nocentiniら, Br. J. Pharmacol., 2012, 165: 2089-2099（その全体において参考として援用される）を参照のこと。

40

【0153】

用語「エフェクターT細胞」とは、Tヘルパー（すなわち、CD4+）細胞および細胞傷害性（すなわち、CD8+）T細胞を含む。CD4+エフェクターT細胞は、いくつかの免疫プロセス（形質細胞およびメモリーB細胞へのB細胞の成熟、ならびに細胞傷害性T細胞およびマクロファージの活性化が挙げられる）の発達に寄与する。CD8+エフェクターT細胞は、ウイルス感染細胞および腫瘍細胞を破壊する。エフェクターT細胞に関

50

するさらなる情報については、Seder and Ahmed, Nature Immunol., 2003, 4:835-842 (その全体において参考として援用される)を参照のこと。

【0154】

用語「調節性T細胞」とは、例えば、エフェクターT細胞を抑制することによって、免疫寛容を調節する細胞を含む。いくつかの局面において、その調節性T細胞は、CD4+CD25+Foxp3+表現型を有する。いくつかの局面において、その調節性T細胞は、CD8+CD25+表現型を有する。GITRを発現する調節性T細胞に関するさらなる情報については、Nocentiniら, Br. J. Pharmacol., 2012, 165:2089-2099 (その全体において参考として援用される)を参照のこと。

10

【0155】

用語「樹状細胞」とは、ナイーブT細胞を活性化しかつB細胞の成長および分化を刺激し得る専門の抗原提示細胞をいう。

【0156】

GITR抗原結合タンパク質

1.1. GITR結合および標的細胞

GITRに特異的に結合するABPが本明細書で提供される。いくつかの局面において、そのGITRは、hGITR (配列番号1)である。いくつかの局面において、そのGITRは、hGITR-T43R (配列番号2)である。いくつかの局面において、そのGITRは、cGITR (配列番号3)である。いくつかの実施形態において、そのGITRは、mGITR (配列番号4)である。

20

【0157】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPは、hGITR (配列番号1)、hGITR-T43R (配列番号2)、cGITR (配列番号3)、およびmGITR (配列番号4)に特異的に結合する。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPは、hGITR (配列番号1)、hGITR-T43R (配列番号2)、およびcGITR (配列番号3)に特異的に結合する。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPは、hGITR (配列番号1)およびhGITR-T43R (配列番号2)に特異的に結合する。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPは、mGITR (配列番号4)に結合しない。

30

【0158】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPは、GITRの細胞外ドメインに特異的に結合する。

【0159】

そのGITRは、任意の適切な標的細胞の表面上で発現され得る。いくつかの実施形態において、その標的細胞はエフェクターT細胞である。いくつかの実施形態において、その標的細胞は調節性T細胞である。いくつかの実施形態において、その標的細胞はナチュラルキラー(NK)細胞である。いくつかの実施形態において、その標的細胞はナチュラルキラーT(NKT)細胞である。いくつかの実施形態において、その標的細胞は樹状細胞である。いくつかの局面において、その樹状細胞はプラズマ細胞様樹状細胞である。いくつかの実施形態において、その標的細胞はB細胞である。いくつかの局面において、そのB細胞はプラズマ細胞である。Nocentiniら, Br. J. Pharmacol., 2012, 165:2089-2099 (その全体において参考として援用される)を参照のこと。

40

【0160】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPは、GITRモノマーに特異的に結合する。

【0161】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPは、GITRマルチマーに

50

特異的に結合する。いくつかの局面において、そのマルチマーは、2個のG I T R分子を含む。いくつかの局面において、そのマルチマーは、3個のG I T R分子を含む。いくつかの局面において、そのマルチマーは、4個のG I T R分子を含む。いくつかの局面において、そのマルチマーは、5個のG I T R分子を含む。いくつかの局面において、そのマルチマーは、6個のG I T R分子を含む。いくつかの局面において、そのマルチマーは、6個より多くのG I T R分子を含む。

【0162】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるA B Pは、免疫グロブリン分子を含むか、免疫グロブリン分子からなるか、または免疫グロブリン分子から本質的になる。いくつかの局面において、その免疫グロブリン分子は、抗体を含むか、抗体からなるか、または抗体から本質的になる。

10

【0163】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるA B Pは、軽鎖を含む。いくつかの局面において、その軽鎖はカップ軽鎖である。いくつかの局面において、その軽鎖はラムダ軽鎖である。

【0164】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるA B Pは、重鎖を含む。いくつかの局面において、その重鎖はI g Aである。いくつかの局面において、その重鎖はI g Dである。いくつかの局面において、その重鎖はI g Eである。いくつかの局面において、その重鎖はI g Gである。いくつかの局面において、その重鎖はI g Mである。いくつかの局面において、その重鎖はI g G 1である。いくつかの局面において、その重鎖はI g G 2である。いくつかの局面において、その重鎖はI g G 3である。いくつかの局面において、その重鎖はI g G 4である。いくつかの局面において、その重鎖はI g A 1である。いくつかの局面において、その重鎖はI g A 2である。

20

【0165】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるA B Pは、抗体フラグメントを含むか、抗体フラグメントからなるか、または抗体フラグメントから本質的になる。いくつかの局面において、その抗体フラグメントは、F vフラグメントである。いくつかの局面において、その抗体フラグメントは、F a bフラグメントである。いくつかの局面において、その抗体フラグメントはF (a b ')₂フラグメントである。いくつかの局面において、その抗体フラグメントはF a b ' フラグメントである。いくつかの局面において、その抗体フラグメントはs c F v (s F v) フラグメントである。いくつかの局面において、その抗体フラグメントはs c F v - F cフラグメントである。いくつかの局面において、その抗体フラグメントは単一ドメイン抗体のフラグメントである。

30

【0166】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるA B Pは、モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるA B Pは、ポリクローナル抗体である。

【0167】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるA B Pは、キメラ抗体を含むか、キメラ抗体からなるか、またはキメラ抗体から本質的になる。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるA B Pは、ヒト化抗体を含むか、ヒト化抗体からなるか、またはヒト化抗体から本質的になる。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるA B Pは、ヒト抗体を含むか、ヒト抗体からなるか、またはヒト抗体から本質的になる。

40

【0168】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるA B Pは、親和性成熟したA B Pを含むか、親和性成熟したA B Pからなるか、または親和性成熟したA B Pから本質的になる。いくつかの局面において、そのA B Pは、本明細書で提供されるA B Pに由来する親和性成熟したA B Pである。

【0169】

50

いくつかの実施形態において、本明細書で提供される A B P は、代替の足場を含むか、代替の足場からなるか、または代替の足場から本質的になる。任意の適切な代替の足場が使用され得る。いくつかの局面において、本明細書で提供される A B P は、A d n e c t i nTM、i M a b、A n t i c a l i n（登録商標）、E E T I - I I / A G R P、K u n i t z ドメイン、チオレドキシンペプチドアブタマー、A f f i b o d y（登録商標）、D A R P i n、A f f i l i n、T e t r a n e c t i n、F y n o m e r、および A v i m e r から選択される代替の足場を含むか、これらからなるか、またはこれらから本質的になる。

【0170】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供される A B P は、G I T R L への G I T R の結合を阻害する。いくつかの局面において、その A B P は、G I T R L への G I T R の結合を少なくとも約 50% 阻害する。いくつかの局面において、その A B P は、G I T R L への G I T R の結合を少なくとも約 75% 阻害する。いくつかの局面において、その A B P は、G I T R L への G I T R の結合を少なくとも約 90% 阻害する。いくつかの局面において、その A B P は、G I T R L への G I T R の結合を少なくとも約 95% 阻害する。

【0171】

1. 2. 一重特異的および多重特異的 G I T R 抗原結合タンパク質

いくつかの実施形態において、本明細書で提供される A B P は、一重特異的 A B P である。いくつかの局面において、その一重特異的 A B P は、2 またはこれより多くの異なる G I T R 分子上の同じエピトープに結合する。いくつかの局面において、その一重特異的 A B P は、2 個の G I T R 分子上の同じエピトープに結合する。いくつかの局面において、その一重特異的 A B P は、3 個の G I T R 分子上の同じエピトープに結合する。いくつかの局面において、その一重特異的 A B P は、4 個の G I T R 分子上の同じエピトープに結合する。いくつかの局面において、その一重特異的 A B P は、5 個の G I T R 分子上の同じエピトープに結合する。いくつかの局面において、その一重特異的 A B P は、6 個の G I T R 分子上の同じエピトープに結合する。いくつかの局面において、その一重特異的 A B P は、6 個より多くの G I T R 分子上の同じエピトープに結合する。

【0172】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供される一重特異的 A B P は、多価である。本明細書で使用される場合、用語「多価 (m u l t i v a l e n t)」とは、例えば、2 つ以上の結合領域（すなわち、V_H および V_L 領域を含む）を有する抗体に言及する。いくつかの局面において、その一重特異的 A B P は、二価である。いくつかの局面において、その一重特異的 A B P は、三価である。いくつかの局面において、その一重特異的 A B P は、四価である。いくつかの局面において、その一重特異的 A B P は、五価である。いくつかの局面において、その一重特異的 A B P は、六価である。いくつかの局面において、その一重特異的 A B P は、七価である。いくつかの局面において、その一重特異的 A B P は、八価である。

【0173】

いくつかの実施形態において、本明細書で開示される一重特異的多価 A B P は、四価である。

【0174】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供される A B P は、多重特異的 A B P である。いくつかの局面において、その多重特異的 A B P は、2 またはこれより多くの異なる G I T R 分子上の 2 またはこれより多くのエピトープに結合する。いくつかの局面において、その多重特異的 A B P は、2 個の G I T R 分子上の 2 またはこれより多くのエピトープに結合する。いくつかの局面において、その多重特異的 A B P は、3 個の G I T R 分子上の 2 またはこれより多くのエピトープに結合する。いくつかの局面において、その多重特異的 A B P は、4 個の G I T R 分子上の 2 またはこれより多くのエピトープに結合する。いくつかの局面において、その多重特異的 A B P は、5 個の G I T R 分子上の 2 または

10

20

30

40

50

これより多くのエピトープに結合する。いくつかの局面において、その多重特異的 A B P は、6 個の G I T R 分子上の 2 またはこれより多くのエピトープに結合する。いくつかの局面において、その多重特異的 A B P は、7 個の G I T R 分子上の 2 またはこれより多くのエピトープに結合する。いくつかの局面において、その多重特異的 A B P は、8 個の G I T R 分子上の 2 またはこれより多くのエピトープに結合する。いくつかの局面において、その多重特異的 A B P は、9 個の G I T R 分子上の 2 またはこれより多くのエピトープに結合する。いくつかの局面において、その多重特異的 A B P は、10 個の G I T R 分子上の 2 またはこれより多くのエピトープに結合する。いくつかの局面において、その多重特異的 A B P は、11 個の G I T R 分子上の 2 またはこれより多くのエピトープに結合する。いくつかの局面において、その多重特異的 A B P は、12 個の G I T R 分子上の 2 またはこれより多くのエピトープに結合する。いくつかの局面において、その多重特異的 A B P は、12 個より多くの G I T R 分子上の 2 またはこれより多くのエピトープに結合する。

10

【0175】

本明細書で提供される多重特異的 A B P は、G I T R 上の任意の適切な数のエピトープに結合し得る。いくつかの局面において、その多重特異的 A B P は、G I T R 上の 2 個のエピトープに結合する。いくつかの局面において、その多重特異的 A B P は、G I T R 上の 3 個のエピトープに結合する。いくつかの局面において、その多重特異的 A B P は、G I T R 上の 4 個のエピトープに結合する。いくつかの局面において、その多重特異的 A B P は、G I T R 上の 5 個のエピトープに結合する。いくつかの局面において、その多重特異的 A B P は、G I T R 上の 6 個のエピトープに結合する。いくつかの局面において、その多重特異的 A B P は、G I T R 上の 7 個のエピトープに結合する。いくつかの局面において、その多重特異的 A B P は、G I T R 上の 8 個のエピトープに結合する。いくつかの局面において、その多重特異的 A B P は、G I T R 上の 9 個のエピトープに結合する。いくつかの局面において、その多重特異的 A B P は、G I T R 上の 10 個のエピトープに結合する。いくつかの局面において、その多重特異的 A B P は、G I T R 上の 11 個のエピトープに結合する。いくつかの局面において、その多重特異的 A B P は、G I T R 上の 12 個のエピトープに結合する。いくつかの局面において、その多重特異的 A B P は、G I T R 上の 12 個より多くのエピトープに結合する。

20

【0176】

いくつかの局面において、本明細書で提供される多重特異的 A B P は、少なくとも 2 つの異なる G I T R 分子上の少なくとも 2 つの異なるエピトープに結合する。いくつかの局面において、本明細書で提供される多重特異的 A B P は、少なくとも 3 つの異なる G I T R 分子上の少なくとも 3 つの異なるエピトープに結合する。いくつかの局面において、本明細書で提供される多重特異的 A B P は、少なくとも 4 つの異なる G I T R 分子上の少なくとも 4 つの異なるエピトープに結合する。いくつかの局面において、本明細書で提供される多重特異的 A B P は、少なくとも 5 つの異なる G I T R 分子上の少なくとも 5 つの異なるエピトープに結合する。

30

【0177】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供される多重特異的 A B P は、G I T R 上の第 1 のエピトープに特異的に結合する第 1 の抗原結合ドメインおよび G I T R 上の第 2 のエピトープに特異的に結合する第 2 の抗原結合ドメインを含み、ここで該第 1 のエピトープおよび該第 2 のエピトープは、異なる。いくつかの局面において、その多重特異的 A B P は、G I T R 上の 1 またはこれより多くのさらなるエピトープに特異的に結合する 1 またはこれより多くのさらなる抗原結合ドメインをさらに含み、ここでそのさらなるエピトープの各々は、その第 1 の抗原結合ドメイン、その第 2 の抗原結合ドメイン、またはその A B P の任意の他のさらなる抗原結合ドメインによって結合されるエピトープとは異なる。

40

【0178】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供される多重特異的 A B P は、G I T R 分

50

子上のエピトープおよびG I T Rではない別の分子上のエピトープに結合する。任意の適切な非G I T R分子は、本明細書で提供されるA B Pによって結合され得る。いくつかの局面において、その非G I T R分子は、腫瘍壊死因子レセプタースーパーファミリー（T N F R S F）の別のメンバーである。いくつかの局面において、T N F R S Fの他のメンバーは、C D 2 7、C D 4 0、E D A 2 R、E D A R、F A S、L T B R、N G F R、R E L T、T N F R S F 1 A、T N F R S F 1 B、T N F R S F 4、T N F R S F 6 B、T N F R S F 8、T N F R S F 9、T N F R S F 1 0 A、T N F R S F 1 0 B、T N F R S F 1 0 C、T N F R S F 1 0 D、T N F R S F 1 1 A、T N F R S F 1 1 B、T N F R S F 1 2 A、T N F R S F 1 3 B、T N F R S F 1 3 C、T N F R S F 1 4、T N F R S F 1 7、T N F R S F 1 8、T N F R S F 1 9、T N F R S F 2 1、およびT N F R S F 2 5から選択される。

10

【0179】

多くの多重特異的A B P構築物は、当該分野で公知であり、本明細書で提供されるA B Pは、任意の適切な多重特異的構築物（any suitable multispecific suitable construct）の形態で提供され得る。

【0180】

いくつかの実施形態において、その多重特異的A B Pは、少なくとも2つの異なる重鎖可変領域（各々は、共通軽鎖可変領域と対形成される）を含む免疫グロブリン（すなわち、「共通軽鎖抗体（common light chain antibody）」）を含む。その共通軽鎖可変領域は、その2つの異なる重鎖可変領域の各々とともに別個の抗原結合ドメインを形成する。Merchantら， Nature Biotechnol.， 1998， 16：677-681（その全体において参考として援用される）を参照のこと。

20

【0181】

いくつかの実施形態において、本明細書で開示される多価A B Pは、免疫グロブリンの重鎖または軽鎖のN末端またはC末端のうちの1またはこれより多くに結合する抗体またはそのフラグメントを含むこのような免疫グロブリンを含む。例えば、米国特許第8，722，859号およびColoma and Morrison， Nature Biotechnol.， 1997， 15：159-163（各々、その全体において参考として援用される）を参照のこと。いくつかの局面において、このようなA B Pは、四価二重特異的抗体を含む。いくつかの局面において、このようなA B Pは、四価一重特異的（T M）抗体をふくむ。

30

【0182】

いくつかの実施形態において、その多価A B Pは、少なくとも2つの異なる重鎖可変領域および少なくとも2つの異なる軽鎖可変領域を含むハイブリッド免疫グロブリンを含む。Milstein and Cuello， Nature， 1983， 305：537-540；およびStaerz and Bevan， Proc. Natl. Acad. Sci. USA， 1986， 83：1453-1457（これらの各々はその全体において参考として援用される）を参照のこと。

【0183】

いくつかの実施形態において、その多価A B Pは、多重特異性を有しない副生成物の形成を低減するための変更を有する免疫グロブリン鎖を含む。いくつかの局面において、そのA B Pは、米国特許第5，731，168号（その全体において参考として援用される）に記載されるとおりの1またはこれより多くの「knobs-into-holes」改変を含む。

40

【0184】

いくつかの実施形態において、その多価A B Pは、F cヘテロマルチマーのアセンブリを促進するための1またはこれより多くの静電的改変を有する免疫グロブリン鎖を含む。WO 2009/089004（その全体において参考として援用される）を参照のこと。

【0185】

50

いくつかの実施形態において、その多価ABPは、二重特異的1本鎖分子を含む。Traunckerら, EMBO J., 1991, 10:3655-3659; およびGruberら, J. Immunol., 1994, 152:5368-5374 (これらの各々はその全体において参考として援用される)を参照のこと。

【0186】

いくつかの実施形態において、その多価ABPは、ポリペプチドリンカーによって接続された、重鎖可変ドメインおよび軽鎖可変ドメイン、または単ドメイン抗体V_HHドメインを含み、ここでそのリンカーの長さは、所望の多重特異性を有する多価ABPのアセンブリを促進するために選択される。例えば、一重特異的scFvは、一般には、重鎖V残基が、同じポリペプチド鎖上の重鎖および軽鎖可変ドメインの対形成を防止し、それによって、一方の鎖に由来する重鎖および軽鎖可変ドメインと別の鎖上の相補的ドメインとの対形成を可能にする場合に形成する。従って、その得られたABPは、多重特異性を有し、各結合部位の特異性は、1より多くのポリペプチド鎖によって与えられる。3~12個の間のアミノ酸残基のリンカーによって接続される重鎖および軽鎖可変ドメインを含むポリペプチド鎖は、主にダイマー（ダイアボディといわれる）を形成する。0~2個の間のアミノ酸残基のリンカーを用いると、トリマー（トリアボディといわれる）およびテトラマー（テトラボディといわれる）に有利である。しかし、オリゴマー化の正確なタイプは、そのリンカーの長さに加えて、各ポリペプチド鎖中の可変ドメインのアミノ酸残基組成およびその順序（例えば、V_H-リンカー-V_L 対 V_L-リンカー-V_H）に依存するようである。当業者は、所望の多重特異性に基づいて適切なリンカーの長さを選択し得る。

【0187】

いくつかの実施形態において、その一重特異的または多重特異的ABPは、ダイアボディを含む。Hollingerら, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1993, 90:6444-6448 (その全体において参考として援用される)を参照のこと。いくつかの実施形態において、その一重特異的または多重特異的ABPは、トリアボディを含む。Todorovskaら, J. Immunol. Methods, 2001, 248:47-66 (その全体において参考として援用される)を参照のこと。いくつかの実施形態において、その一重特異的または多重特異的ABPは、テトラボディを含む。同書(その全体において参考として援用される)を参照のこと。

【0188】

いくつかの実施形態において、その多重特異的ABPは、三重特異的F(ab')₃誘導体を含む。Tuttleら, J. Immunol., 1991, 147:60-69 (その全体において参考として援用される)を参照のこと。

【0189】

いくつかの実施形態において、その一重特異的または多重特異的ABPは、架橋された抗体を含む。米国特許第4,676,980号; Brennanら, Science, 1985, 229:81-83; Staerzら, Nature, 1985, 314:628-631; およびEP 0453082 (これらの各々はその全体において参考として援用される)を参照のこと。

【0190】

いくつかの実施形態において、その一重特異的または多重特異的ABPは、ロイシンジッパーによってアセンブリされた抗原結合ドメインを含む。Kostelnýら, J. Immunol., 1992, 148:1547-1553 (その全体において参考として援用される)を参照のこと。

【0191】

いくつかの実施形態において、その一重特異的または多重特異的ABPは、相補的タンパク質ドメインを含む。いくつかの局面において、その相補的タンパク質ドメインは、繫留ドメイン(AD)およびダイマー化およびドッキングドメイン(DDD)を含む。いくつかの実施形態において、そのADおよびDDDは、互いに結合し、それによって、「ド

10

20

30

40

50

ックアンドロック (dock and lock)」(DNL)アプローチを介して、多重特異的ABP構造のアセンブリを可能にする。多くの多重特異性のABPがアセンブリされ得る(二重特異的ABP、三重特異的ABP、四重特異的ABP、五重特異的ABP、および六重特異的ABPが挙げられる)。相補的タンパク質ドメインを含む多重特異的ABPは、例えば、米国特許第7,521,056号;同第7,550,143号;同第7,534,866号;および同第7,527,787号(これらの各々はその全体において参考として援用される)に記載される。

【0192】

いくつかの実施形態において、その一重特異的または多重特異的ABPは、抗体分子およびGITRまたは別の標的に対して特異性を有する非抗体分子のハイブリッドを含む。このようなABPの例については、WO 93/08829(その全体において参考として援用される)を参照のこと。いくつかの局面において、その非抗体分子は、GITRLである。

10

【0193】

いくつかの実施形態において、その一重特異的または多重特異的ABPは、米国特許公開番号2008/0069820(その全体において参考として援用される)に記載されるとおりの二重作用(dual action)Fab(DAF)抗体を含む。

【0194】

いくつかの実施形態において、その多重特異的ABPは、2種の親分子を還元し、続いて、その2種の親分子を混合および再酸化して、ハイブリッド構造をアセンブリすることによって形成される抗体を含む。Carlringら, PLoS One, 2011, 6:e22533(その全体において参考として援用される)を参照のこと。

20

【0195】

いくつかの実施形態において、その一重特異的または多重特異的ABPは、DVD-IgTMを含む。DVD-IgTMは、2またはこれより多くの抗原に結合し得る二重可変ドメイン免疫グロブリンである。DVD-IgTMは、米国特許第7,612,181(その全体において参考として援用される)に記載される。

【0196】

いくつかの実施形態において、その一重特異的または多重特異的ABPは、DARTTMを含む。DARTTMは、Mooreら, Blood, 2011, 117:454-451(その全体において参考として援用される)に記載される。

30

【0197】

いくつかの実施形態において、その多重特異的ABPは、DuoBody(登録商標)を含む。DuoBody(登録商標)は、Labrijnら, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2013, 110:5145-5150; Gramerら, mAbs, 2013, 5:962-972;およびLabrijnら, Nature Protocols, 2014, 9:2450-2463(これらの各々はその全体において参考として援用される)に記載される。

【0198】

いくつかの実施形態において、本明細書で開示される一重特異的または多重特異的ABPは、別の抗体またはフラグメントに結合した抗体フラグメントを含む。その結合は、共有結合的または非共有結合的であり得る。その結合が共有結合的である場合、それは、融合タンパク質の形態にあり得るか、または化学的リンカーを介したものであり得る。他の抗体に結合した抗体フラグメントを含む多重特異的ABPの例証的な例としては、四価二重特異的抗体が挙げられ、この場合、scFvは、IgGに由来するC_H3のC末端に融合する。Coloma and Morrison, Nature Biotechnol., 1997, 15:159-163を参照のこと。他の例としては、Fab分子が免疫グロブリンの定常領域に結合した抗体が挙げられる。Millerら, J. Immunol., 2003, 170:4854-4861(その全体において参考として援用される)を参照のこと。任意の適切なフラグメントが使用され得る(本明細書で記載され

40

50

るかまたは当該分野で公知のフラグメントのうちのいずれかが挙げられる)。

【0199】

いくつかの実施形態において、その一重特異的または多重特異的ABPは、CovX-Bodyを含む。CovX-Bodyは、例えば、Doppalapudiら, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2010, 107:22611-22616 (その全体において参考として援用される)に記載される。

【0200】

いくつかの実施形態において、その一重特異的または多重特異的ABPは、1またはこれより多くの抗原結合ドメインがFc領域に導入されるFcab抗体を含む。Fcab抗体は、Wozniak-Knoppら, Protein Eng. Des. Sel., 2010, 23:289-297 (その全体において参考として援用される)に記載される。

10

【0201】

いくつかの実施形態において、その一重特異的または多重特異的ABPは、TandAb (登録商標) 抗体を含む。TandAb (登録商標) 抗体は、Kipriyanovら, J. Mol. Biol., 1999, 293:41-56およびZhukovskiyら, Blood, 2013, 122:5116 (これらの各々がその全体において参考として援用される)に記載される。

【0202】

いくつかの実施形態において、その多重特異的ABPは、タンデムFabを含む。タンデムFabは、WO 2015/103072 (その全体において参考として援用される)に記載される。

20

【0203】

いくつかの実施形態において、その多重特異的ABPは、ZybodyTMを含む。ZybodyTMは、LaFleurら, mAbs, 2013, 5:208-218 (その全体において参考として援用される)に記載される。

【0204】

1. 3. G I T Rをマルチマー化する抗原結合タンパク質

いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPは、標的細胞の表面上で発現されるG I T Rをマルチマー化する。本明細書で提供されるABPは、任意の適切な数のG I T R分子をマルチマー化するために、それらの結合価および特異性に基づいてデザインされ得る。

30

【0205】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPは、2個のG I T R分子をマルチマー化する。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPは、3個のG I T R分子をマルチマー化する。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPは、4個のG I T R分子をマルチマー化する。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPは、5個のG I T R分子をマルチマー化する。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPは、6個のG I T R分子をマルチマー化する。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPは、7個のG I T R分子をマルチマー化する。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPは、8個のG I T R分子をマルチマー化する。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPは、9個のG I T R分子をマルチマー化する。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPは、10個のG I T R分子をマルチマー化する。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPは、11個のG I T R分子をマルチマー化する。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPは、12個のG I T R分子をマルチマー化する。

40

【0206】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPは、少なくとも2個のG I T R分子をマルチマー化する。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるAB

50

Pは、少なくとも3個のGITR分子をマルチマー化する。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPは、少なくとも4個のGITR分子をマルチマー化する。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPは、少なくとも5個のGITR分子をマルチマー化する。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPは、少なくとも6個のGITR分子をマルチマー化する。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPは、少なくとも7個のGITR分子をマルチマー化する。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPは、少なくとも8個のGITR分子をマルチマー化する。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPは、少なくとも9個のGITR分子をマルチマー化する。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPは、少なくとも10個のGITR分子をマルチマー化する。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPは、少なくとも11個のGITR分子をマルチマー化する。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPは、少なくとも12個のGITR分子をマルチマー化する。

10

【0207】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPは、2～12個のGITR分子をマルチマー化する。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPは、3～10個のGITR分子をマルチマー化する。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPは、3～6個のGITR分子をマルチマー化する。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPは、3～5個のGITR分子をマルチマー化する。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPは、3～4個のGITR分子をマルチマー化する。

20

【0208】

1. 4. GITRアゴニズム

いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPは、結合の際にGITRをアゴナイズする。このようなアゴニズムは、本開示の他の箇所で記載されるように、そのABPによるGITRのマルチマー化から生じ得る。図1を参照のこと。

【0209】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPによるGITRのアゴニズムは、標的細胞におけるNF- κ B活性の調整を生じる。米国特許第7,812,135号（その全体において本明細書に参考として援用される）を参照のこと。いくつかの局面において、GITRのアゴニズムは、標的細胞におけるIKB活性または安定性の調整を生じる。

30

【0210】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPによるGITRのアゴニズムは、標的細胞においてMAPK経路の活性化を生じる。いくつかの局面において、本明細書で提供されるABPによって活性化されるMAPK経路の構成要素としては、p38、JNK、およびERKのうちの1またはこれより多くが挙げられる。Nocentiniら, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1997, 94:6216-6221; Ronchettiら, Eur. J. Immunol., 2004, 34:613-622; およびEsparzaら, J. Immunol., 2005, 174:7869-7874（これらの各々はその全体において参考として援用される）を参照のこと。

40

【0211】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPによるGITRのアゴニズムは、標的細胞によるIL-2 α 、IL-2、IL-8、および／またはIFN γ の増加した分泌を生じる。Ronchettiら, Eur. J. Immunol., 2004, 34:613-622（その全体において参考として援用される）を参照のこと。

【0212】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPによるGITRのアゴニズ

50

ムは、エフェクターT細胞の増殖、生存、および／または機能を増大させる。いくつかの局面において、そのエフェクターT細胞はCD4+ エフェクターT細胞である。いくつかの局面において、そのエフェクターT細胞はCD8+ エフェクターT細胞である。

【0213】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPによるGITRのアゴニズムは、調節性T細胞によるエフェクターT細胞の抑制を抑止する。いくつかの局面において、その調節性T細胞はCD4+CD25+Foxp3+ 調節性T細胞である。いくつかの局面において、その調節性T細胞はCD8+CD25+ 調節性T細胞である。

【0214】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPによるGITRのアゴニズムは、調節性T細胞の出現または分布の頻度を変更する。いくつかの局面において、調節性T細胞の頻度は低減する。いくつかの局面において、調節性T細胞の頻度は、特定の組織において低減する。いくつかの局面において、調節性T細胞の腫瘍内蓄積は減少し、エフェクターT細胞 対 調節性T細胞のより都合の良い比を生じ、CD8+ T細胞活性が増強される。Cohenら, PLoS One, 2010, 5:e10436を参照のこと。

【0215】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPによるGITRのアゴニズムは、ナチュラルキラー（NK）細胞の活性を増加させる。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPによるGITRのアゴニズムは、抗原提示細胞の活性を増加させる。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPによるGITRのアゴニズムは、樹状細胞の活性を増加させる。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPによるGITRのアゴニズムは、B細胞の活性を増加させる。

【0216】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPによるGITRのアゴニズムは、免疫応答の増強を生じる。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPによるGITRのアゴニズムは、腫瘍の発現の遅延を生じる。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPによるGITRのアゴニズムは、腫瘍のサイズの縮小を生じる。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPによるGITRのアゴニズムは、転移の数の低減を生じる。

【0217】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供される多価一重特異的ABPによるGITRのアゴニズムは、二価一重特異的抗体より大きな最大量のアゴニズムを生じる。いくつかの実施形態において、そのさらなる結合価は、EC₅₀に対して、その結合ドメインの各々の相加的效果より大きな効果を生じる。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される四価一重特異的ABPは、二価一重特異的抗体より大きな最大量のアゴニズムを有する。

【0218】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供される多重特異的ABPは、その相当する一重特異的ABPの混合物より強力なGITRのアゴニストである。例えば、本明細書で提供される多重特異的ABPが2つの異なるエピトープ特異性（例えば、AおよびB）を含む場合、いくつかの実施形態において、このような多重特異的ABPによるGITRのアゴニズムは、各々2つの特異性のうちの一方（例えば、AまたはB）を含む2種の一重特異的ABPの混合物によるGITRのアゴニズムより大きい。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される多重特異的ABPのさらなる特異性は、一重特異的ABPの混合物（各々、多重特異的ABPの特異性のうちの1つのみを有する）と比較した場合に、効力において相乗作用的（すなわち、相加的より大きい）増加をもたらす。

【0219】

1.5. GITRに対する抗原結合タンパク質の親和性

いくつかの実施形態において、K_Dによって示されるとおりのGITRに対する本明細

10

20

30

40

50

書で提供されるABPの親和性は、約 10^{-5} M未満、約 10^{-6} M未満、約 10^{-7} M未満、約 10^{-8} M未満、約 10^{-9} M未満、約 10^{-10} M未満、約 10^{-11} M未満、または約 10^{-12} M未満である。いくつかの実施形態において、そのABPの親和性は、約 10^{-7} M～ 10^{-12} Mの間である。いくつかの実施形態において、そのABPの親和性は、約 10^{-7} M～ 10^{-11} Mの間である。いくつかの実施形態において、そのABPの親和性は、約 10^{-7} M～ 10^{-10} Mの間である。いくつかの実施形態において、そのABPの親和性は、約 10^{-7} M～ 10^{-9} Mの間である。いくつかの実施形態において、そのABPの親和性は、約 10^{-7} M～ 10^{-8} Mの間である。いくつかの実施形態において、そのABPの親和性は、約 10^{-8} M～ 10^{-12} Mの間である。いくつかの実施形態において、そのABPの親和性は、約 10^{-8} M～ 10^{-11} Mの間である。いくつかの実施形態において、そのABPの親和性は、約 10^{-9} M～ 10^{-11} Mの間である。いくつかの実施形態において、そのABPの親和性は、約 10^{-10} M～ 10^{-11} Mの間である。

【0220】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPは、Xの K_D でhGITR（配列番号1）に、および ≤ 10 Xの K_D でcGITRに特異的に結合する。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPは、Xの K_D でhGITR（配列番号1）に、および ≤ 5 Xの K_D でcGITRに特異的に結合する。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPは、Xの K_D でhGITR（配列番号1）に、および ≤ 2 Xの K_D でcGITRに特異的に結合する。いくつかの局面において、Xは、本開示で記載される任意の K_D である。いくつかの局面において、Xは、0.01nM、0.1nM、1nM、10nM、20nM、50nM、または100nMである。

【0221】

いくつかの実施形態において、 K_D 、 k_a 、および k_d は、表面プラズモン共鳴（SPR）を使用して決定される。いくつかの局面において、そのSPR分析は、BIAcore（登録商標）機器を利用する。いくつかの局面において、その抗原は、カルボキシメチル化デキストランバイオセンサーチップ（CM4またはCM5）上に固定化され、本明細書で提供されるABPと接触される。会合速度定数および解離速度定数は、BIAevaluation（登録商標）ソフトウェアおよび1対1ラングミュア結合モデル（one-to-one Langmuir binding model）を使用して計算され得る。いくつかの局面において、そのアッセイは、25℃において行われる。いくつかの局面において、そのアッセイは、37℃において行われる。

【0222】

いくつかの実施形態において、 K_D 、 k_a 、および k_d は、バイオレイヤー干渉法（BLI）を使用して決定される。任意の適切なBLI法が使用され得る。いくつかの局面において、そのBLI分析は、FORTEBIO（登録商標）機器を利用する。いくつかの局面において、抗ヒトIgG Fc捕捉（AHC）バイオセンサーは、センサーの表面にABPを捕捉するために使用される。その後、その固定化したABPと種々の濃度のGITRとを接触させることによって、そのABPと抗原との会合がモニターされる。次いで、その抗原およびABPの解離は、GITRなしの緩衝液中で測定される。会合速度定数および解離速度定数は、FORTEBIO（登録商標）Analysisソフトウェアの動力学的モジュールを使用して計算される。いくつかの局面において、そのアッセイは、30℃で行われる。

【0223】

他の実施形態において、 K_D は、Chenら J. Mol. Biol., 1999, 293: 865-881（その全体において参考として援用される）に記載されるように、放射性標識抗原結合アッセイによって決定され得る。

【0224】

1.5.1. グリコシル化バリエーション

ある種の実施形態において、本明細書で提供されるABPは、このABPがグリコシル化される程度を増加、減少または排除するために変更され得る。ポリペプチドのグリコシ

10

20

30

40

50

ル化は代表的には、「N結合型 (N-linked)」または「O結合型 (O-linked)」のいずれかである。

【0225】

「N結合型」グリコシル化とは、アスパラギン残基の側鎖への炭水化物部分の結合に言及する。トリペプチド配列 アスパラギン-X-セリンおよびアスパラギン-X-スレオニン（ここでXは、プロリンを除く任意のアミノ酸である）は、アスパラギン側鎖への炭水化物部分の酵素による結合のための認識配列である。従って、ポリペプチド中にこれらのトリペプチド配列のいずれかが存在することで、潜在的グリコシル化部位が作り出される。

【0226】

「O結合型」グリコシル化とは、ヒドロキシアミノ酸（最も一般的には、セリンまたはスレオニン）への糖であるN-アセチルガラクトサミン、ガラクトース、またはキシロースのうちの1つの結合に言及するが、5-ヒドロキシプロリンまたは5-ヒドロキシリジンも使用され得る。

【0227】

本明細書で提供されるABPへのN結合型グリコシル化部位の付加またはそのABPからのそのグリコシル化部位の欠失は、上記のトリペプチド配列のうちの1またはこれより多くが作り出されるかまたは除去されるように、そのアミノ酸配列を変更することによって達成され得る。O結合型グリコシル化部位の付加または欠失は、1またはこれより多くのセリンまたはスレオニン残基を、ABPの配列の中にまたはそのABPへと（場合によって）付加、欠失、または置換することによって達成され得る。

【0228】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPは、天然に存在するABPとは異なるグリコシル化モチーフを含む。任意の適切な天然に存在するグリコシル化モチーフは、本明細書で提供されるABPにおいて改変され得る。免疫グロブリンの構造特性またはグリコシル化特性は、例えば、当該分野で公知であり、例えば、Schroeder and Cavacini, J. Allergy Clin. Immunol., 2010, 125: S41-S52（その全体において参考として援用される）において要約されている。

【0229】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPは、アスパラギン297 (Asn 297) に結合したオリゴサッカリドへの改変を有するIgG1 Fc領域を含む。哺乳動物細胞によって生成される天然に存在するIgG1抗体は代表的には、そのFc領域のCH2ドメインのAsn 297へのN結合によって概して結合した分枝状の二分岐型オリゴサッカリドを含む。Wrightら, TIBTECH, 1997, 15: 26-32（その全体において参考として援用される）を参照のこと。Asn 297に結合したオリゴサッカリドは、種々の炭水化物（例えば、マンノース、N-アセチルグルコサミン (GlcNAc)、ガラクトース、およびシアル酸、ならびにその二分岐型オリゴサッカリド構造の「ステム (stem)」においてGlcNAcに結合したフコース）を含み得る。

【0230】

いくつかの実施形態において、Asn 297に結合したオリゴサッカリドは、変更したADCCを有するABPを作り出すために改変される。いくつかの実施形態において、そのオリゴサッカリドは、ADCCを改善するために変更される。いくつかの実施形態において、そのオリゴサッカリドは、ADCCを低減するために変更される。

【0231】

いくつかの局面において、本明細書で提供されるABPは、天然に存在するIgG1ドメインと比較して、Asn 297位において低減したフコース含有量を有するIgG1ドメインを含む。このようなFcドメインは、改善されたADCCを有することが公知である。Shieldsら, J. Biol. Chem., 2002, 277: 26

10

20

30

40

50

733-26740（その全体において参考として援用される）を参照のこと。いくつかの局面において、このようなABPは、Asn 297位においていかなるフコースも含まない。フコースの量は、例えば、WO 2008/077546（その全体において参考として援用される）に記載されるとおり、任意の適切な方法を使用して決定され得る。

【0232】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPは、バイセクト型オリゴサッカリド（例えば、GlcNAcによって二分されるABPのFc領域に結合した二分岐型オリゴサッカリド）を含む。このようなABPバリエーションは、低減したフコシル化および／または改善されたADCC機能を有し得る。このようなABPバリエーションの例は、例えば、WO 2003/011878； 米国特許第6,602,684号；および米国特許公開番号2005/0123546（これらの各々はその全体において参考として援用される）に記載される。

【0233】

他の例証的なグリコシル化バリエーションは、例えば、以下に記載される：米国特許公開番号2003/0157108、同2004/0093621、同2003/0157108、同2003/0115614、同2002/0164328、同2004/0093621、同2004/0132140、同2004/0110704、同2004/0110282、同2004/0109865； 国際特許公開番号2000/61739、同2001/29246、同2003/085119、同2003/084570、同2005/035586、同2005/035778；同2005/053742、同2002/031140； Okazakiら, J. Mol. Biol., 2004, 336:1239-1249；およびYamane-Ohnukiら, Biotech. Bioeng., 2004, 87: 614-622（これらの各々はその全体において参考として援用される）。

【0234】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPは、Fc領域に結合したオリゴサッカリド中に少なくとも1個のガラクトース残基を有するFc領域を含む。このようなABPバリエーションは、改善されたCDC機能を有し得る。このようなABPバリエーションの例は、例えば、WO 1997/30087； WO 1998/58964；およびWO 1999/22764（これらの各々は、その全体において参考として援用される）に記載される。

【0235】

脱フコシル化（defucosylated）ABPを生成し得る細胞株の例としては、Lec13 CHO細胞（これは、タンパク質フコシル化が欠損している）（Ripkaraら, Arch. Biochem. Biophys., 1986, 249:533-545； 米国特許公開番号2003/0157108； WO 2004/056312（これらの各々はその全体において参考として援用される）を参照のこと）、およびノックアウト細胞株（例えば、 α -1,6-フコシルトランスフェラーゼ遺伝子またはFUT8をノックアウトしたCHO細胞（Yamane-Ohnukiら, Biotech. Bioeng., 2004, 87: 614-622； Kandaら, Biotechnol. Bioeng., 2006, 94:680-688；およびWO 2003/085107（これらの各々はその全体において参考として援用される）を参照のこと）が挙げられる。

【0236】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPは、無グリコシル化ABPである。無グリコシル化ABPは、当該分野で公知のまたは本明細書に記載される任意の方法を使用して生成され得る。いくつかの局面において、無グリコシル化ABPは、ABPを全てのグリコシル化部位を除去するように改変することによって生成される。いくつかの局面において、そのグリコシル化部位は、ABPのFc領域からのみ除去される。いくつかの局面において、無グリコシル化ABPは、グリコシル化ができない生物（例えば

、E. coli)においてABPを発現させることによって、または無細胞反応混合物中でABPを発現させることによって生成される。

【0237】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPは、天然のIgG1抗体と比較して低下したエフェクター機能を有する定常領域を有する。いくつかの実施形態において、Fcレセプターに対する、本明細書で提供されるABPのFc領域の定常領域の親和性は、このようなFcレセプターに対する天然のIgG1定常領域の親和性より低い。

【0238】

1.6. Fc領域アミノ酸配列バリエーション

ある種の実施形態において、本明細書で提供されるABPは、天然に存在するFc領域と比較して、1またはこれより多くのアミノ酸置換、挿入、または欠失を有するFc領域を含む。いくつかの局面において、このような置換、挿入、または欠失は、安定性、グリコシル化、または他の特徴が変更されたABPを生じる。いくつかの局面において、このような置換、挿入、または欠失は、無グリコシル化ABPを生じる。

【0239】

いくつかの局面において、本明細書で提供されるABPのFc領域は、Fcレセプターに対して変更された親和性を有するABP、またはより免疫学的に不活性なABPを生じるように改変される。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPバリエーションは、全てではないが、いくつかのエフェクター機能を有する。このようなABPは、例えば、そのABPの半減期がインビボで重要である場合に、しかし、ある種のエフェクター機能（例えば、補体活性化およびADCC）が不要または有害である場合に、有用であり得る。

【0240】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPのFc領域は、ヒンジ安定化変異S228PまたはL235Eを含むヒトIgG4 Fc領域である。ある実施形態において、そのIgG4 Fc領域は、ヒンジ安定化変異S228PおよびL235Eを含む。Aalberseら, Immunology, 2002, 105:9-19（その全体において参考として援用される）を参照のこと。いくつかの実施形態において、そのIgG4 Fc領域は、以下の変異のうちの1またはこれより多くを含む：E233P、F234V、およびL235A。Armourら, Mol. Immunol., 2003, 40:585-593（その全体において参考として援用される）を参照のこと。いくつかの実施形態において、そのIgG4 Fc領域は、G236位における欠失を含む。

【0241】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPのFc領域は、Fcレセプター結合を低減するために1またはこれより多くの変異を含むヒトIgG1 Fc領域である。いくつかの局面において、その1またはこれより多くの変異は、S228（例えば、S228A）、L234（例えば、L234A）、L235（例えば、L235A）、D265（例えば、D265A）、およびN297（例えば、N297A）から選択される残基にある。いくつかの局面において、そのABPは、PVA236変異を含む。PVA236は、IgG1のアミノ酸233～236位のアミノ酸配列ELLGまたはIgG4のEFLGが、PVAによって置き換えられることを意味する。米国特許公開番号2013/0065277（その全体において参考として援用される）を参照のこと。

【0242】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPのFc領域は、Armourら, Eur. J. Immunol., 1999, 29:2613-2624; WO 1999/058572; および/または英国特許出願番号98099518（これらの各々はその全体において参考として援用される）に記載されるように改変される。

【0243】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPのFc領域は、変異A33

0 S および P 3 3 1 S のうちの 1 またはこれより多くを含むヒト I g G 2 F c 領域である。

【0 2 4 4】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供される A B P の F c 領域は、2 3 8 位、2 6 5 位、2 6 9 位、2 7 0 位、2 9 7 位、3 2 7 位および 3 2 9 位から選択される 1 またはこれより多くの位置においてアミノ酸置換を有する。米国特許第 6, 7 3 7, 0 5 6 号（その全体において参考として援用される）を参照のこと。このような F c 変異体は、アミノ酸 2 6 5 位、2 6 9 位、2 7 0 位、2 9 7 位および 3 2 7 位のうちの 2 またはこれより多くにおいて置換を有する F c 変異体が挙げられる（残基 2 6 5 および 2 9 7 のアラニンでの置換を有する、いわゆる「D A N A」F c 変異体が挙げられる）。米国特許第 7, 3 3 2, 5 8 1 号（その全体において参考として援用される）を参照のこと。いくつかの実施形態において、その A B P は、アミノ酸 2 6 5 位においてアラニンを含む。いくつかの実施形態において、その A B P は、アミノ酸 2 9 7 位においてアラニンを含む。

10

【0 2 4 5】

ある種の実施形態において、本明細書で提供される A B P は、A D C C を改善する 1 またはこれより多くのアミノ酸置換（例えば、F c 領域の 2 9 8 位、3 3 3 位、および 3 3 4 位のうちの 1 またはこれより多くでの置換）を有する F c 領域を含む。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される A B P は、L a z a r ら, P r o c. N a t l. A c a d. S c i. U S A, 2 0 0 6, 1 0 3 : 4 0 0 5 - 4 0 1 0（その全体において参考として援用される）に記載されるように、2 3 9 位、3 3 2 位、および 3 3 0 位での 1 またはこれより多くのアミノ酸置換を有する F c 領域を含む。

20

【0 2 4 6】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供される A B P は、C 1 q 結合および／または C D C を改善または減少させる 1 またはこれより多くの変更を含む。米国特許第 6, 1 9 4, 5 5 1 号； W O 9 9 / 5 1 6 4 2；および I d u s o g i e ら, J. I m m u n o l., 2 0 0 0, 1 6 4 : 4 1 7 8 - 4 1 8 4（これらの各々はその全体において参考として援用される）を参照のこと。

【0 2 4 7】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供される A B P は、半減期を増加させるために、1 またはこれより多くの変更を含む。増加した半減期および新生 F c レセプター（F c R n）への改善された結合を有する A B P が、例えば、H i n t o n ら, J. I m m u n o l., 2 0 0 6, 1 7 6 : 3 4 6 - 3 5 6；および米国特許公開番号 2 0 0 5 / 0 0 1 4 9 3 4（これらの各々はその全体において参考として援用される）に記載される。このような F c バリエーションとしては、以下の F c 領域残基のうちの 1 またはこれより多くにおいて置換を有するものが挙げられる：I g G の 2 3 8、2 5 0、2 5 6、2 6 5、2 7 2、2 8 6、3 0 3、3 0 5、3 0 7、3 1 1、3 1 2、3 1 4、3 1 7、3 4 0、3 5 6、3 6 0、3 6 2、3 7 6、3 7 8、3 8 0、3 8 2、4 1 3、4 2 4、4 2 8、および 4 3 4。

30

【0 2 4 8】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供される A B P は、米国特許第 7, 3 7 1, 8 2 6 号、同第 5, 6 4 8, 2 6 0 号、および同第 5, 6 2 4, 8 2 1 号；D u n c a n a n d W i n t e r, N a t u r e, 1 9 8 8, 3 2 2 : 7 3 8 - 7 4 0；ならびに W O 9 4 / 2 9 3 5 1（これらの各々はその全体において参考として援用される）に記載されるとおりの 1 またはこれより多くの F c 領域バリエーションを含む。

40

【0 2 4 9】

1. 7. システイン操作された抗原結合タンパク質バリエーション

ある種の実施形態において、システイン操作された A B P（「t h i o M A b」としても公知）が本明細書で提供され、その A B P において、その A B P のうちの 1 またはこれより多くの残基が、システイン残基で置換されている。特定の実施形態において、その置換された残基は、その A B P の溶媒アクセス可能な部位で起こる。このような残基をシス

50

テインで置換することによって、反応性チオール基が、そのA B Pの溶媒アクセス可能な部位において導入され、そのA B Pが他の部分（例えば、薬物部分またはリンカー-薬物部分）へと結合体化するために、例えば、免疫結合体を作り出すために、使用され得る。

【0250】

ある種の実施形態において、以下の残基のうちのいずれか1またはこれより多くが、システインで置換され得る：軽鎖のV205；重鎖Fc領域のA118；および重鎖Fc領域のS400。システイン操作されたA B Pは、例えば、米国特許第7,521,541号（これはその全体において参考として援用される）に記載されるように生成され得る。

【0251】

1.7.1. 免疫結合体

1.7.1.1. 抗原結合タンパク質-ポリマー結合体

いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるA B Pは、ポリマーとの結合体化によって誘導体化される。任意の適切なポリマーは、そのA B Pに結合体化され得る。

【0252】

いくつかの実施形態において、そのポリマーは、水溶性ポリマーである。水溶性ポリマーの例証的な例としては、以下が挙げられる：ポリエチレングリコール（PEG）、エチレングリコール/プロピレングリコールのコポリマー、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリ-1,3-ジオキサラン、ポリ-1,3,6-トリオキサン、エチレン/マレイン酸無水物コポリマー、ポリアミノ酸（ホモポリマーまたはランダムコポリマーのいずれか）、ポリ（n-ビニルピロリドン）-co-ポリエチレングリコール、プロプロピレングリコールホモポリマー（propylene glycol homopolymer）、ポリプロピレンオキシド/エチレンオキシドコポリマー、ポリオキシエチル化ポリオール（例えば、グリセロール）、ポリビニルアルコール、およびこれらの混合物。いくつかの局面において、ポリエチレングリコールプロピオンアルデヒドは、水の中でのその安定性に起因して製造において利点を有し得る。

【0253】

そのポリマーは、任意の分子量のものでもよく、分枝状であっても非分枝状であってもよい。各A B Pに結合するポリマーの数は、変動し得、1より多くのポリマーが結合する場合、それらは、同じポリマーであっても異なるポリマーであってもよい。一般に、誘導体化に使用されるポリマーの数および/またはタイプは、改善されるべきA B Pの特定の特性または機能およびそのA B Pの意図された使用を含む考慮事項に基づいて決定され得る。

【0254】

1.7.1.2. 抗原結合タンパク質-薬物結合体

いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるA B Pは、1またはこれより多くの治療剤に結合体化される。任意の適切な治療剤は、そのA B Pに結合体化され得る。例示的な治療剤としては、サイトカイン、ケモカイン、および所望のT細胞活性を誘導する他の薬剤（例えば、GITRL、OX40L、4-1BBL、TNF- α 、IL-2、IL-15融合物、CXCL9、CXCL10、IL-10トラップ、IL-27トラップ、およびIL-35トラップ）が挙げられる。サイトカイントラップおよびこれらの使用は、当該分野で公知であり、例えば、Economidesら、Nature Medicine, 2003, 9:47-52（その全体において参考として援用される）に記載される。

【0255】

GITR抗原結合タンパク質を作製するための方法

1.8. GITR抗原調製

本明細書で提供されるA B Pの単離のために使用されるGITR抗原は、無傷のGITRまたはGITRのフラグメントであり得る。そのGITR抗原は、単離されたタンパク質または細胞の表面上に発現されたタンパク質の形態にあり得る。

【0256】

いくつかの実施形態において、そのGITR抗原は、GITRの天然に存在しないバリエーション（例えば、天然に存在しないアミノ酸配列または翻訳後修飾を有するGITRタンパク質）である。

【0257】

いくつかの実施形態において、そのGITR抗原は、例えば、細胞内または膜貫通配列、またはシグナル配列の除去によって短縮される。いくつかの実施形態において、そのGITR抗原は、そのC末端において、ヒトIgG1 Fcドメインまたはポリヒスチジンタグに融合される。

【0258】

1. 9. モノクローナル抗体を作製するための方法

モノクローナル抗体は、例えば、Kohlerら、Nature, 1975, 256: 495-497（その全体において参考として援用される）によって最初に記載されたハイブリドーマ法を使用して、および／または組換えDNA法（例えば、米国特許第4, 816, 567（その全体において参考として援用される）を参照のこと）によって、得られ得る。モノクローナル抗体はまた、例えば、ファージまたは酵母ベースのライブラリーを使用して得られ得る。例えば、米国特許第8, 258, 082号および同第8, 691, 730号（これらの各々がその全体において参考として援用される）を参照のこと。

【0259】

ハイブリドーマ法では、マウスまたは他の適切な宿主動物が、免疫するために使用されるタンパク質に特異的に結合する抗体を生成するかまたは生成し得るリンパ球を誘発するために免疫される。あるいは、リンパ球は、インビトロで免疫され得る。次いで、リンパ球は、適切な融合剤（例えば、ポリエチレングリコール）を使用して骨髓腫細胞と融合して、ハイブリドーマ細胞を形成する。Goding J. W., Monoclonal Antibodies: Principles and Practice 第3版. (1986) Academic Press, San Diego, CA（その全体において参考として援用される）を参照のこと。

【0260】

そのハイブリドーマ細胞を、その融合させていない親の骨髓腫細胞の成長または生存を阻害する1またはこれより多くの物質を含む適切な培養培地中に播種し成長させる。例えば、その親の骨髓腫細胞が、酵素ヒポキサンチングアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ（HGPRTまたはHPRT）を欠いている場合、そのハイブリドーマ用の培養培地は代表的には、ヒポキサンチン、アミノプテリン、およびチミジンを含み（HAT培地）、これらの物質は、HGPRT欠損性細胞の成長を防止する。

【0261】

有用な骨髓腫細胞は、効率的に融合し、その選択された抗体生成細胞による抗体の安定な高レベル生成を支持し、そして鋭敏な培地条件（例えば、HAT培地の存在または非存在）であるものである。これらの中でも、好ましい骨髓腫細胞株は、マウス骨髓腫株（例えば、MOP-21およびMC-11マウス腫瘍（Salk Institute Cell Distribution Center (San Diego, CA) から入手可能）、ならびにSP-2またはX63-Ag8-653細胞（アメリカンタイプカルチャーコレクション（Rockville, MD）から入手可能）に由来するもの）である。ヒト骨髓腫細胞株およびマウス-ヒトヘテロ骨髓腫細胞株はまた、ヒトモノクローナル抗体の生成に関して記載されている。例えば、Kozbor, J. Immunol., 1984, 133: 3001（その全体において参考として援用される）を参照のこと。

【0262】

望ましい特異性、親和性、および／または生物学的活性の抗体を生成するハイブリドーマ細胞の同定の後に、選択されたクローンを、限界希釈手順によってサブクローニングし、標準的方法によって成長させ得る。Goding, 前出を参照のこと。この目的に適した培養培地としては、例えば、D-MEMまたはRPMI-1640培地が挙げられる。

10

20

30

40

50

さらに、そのハイブリドーマ細胞を、動物において、腹水腫瘍としてインビボで成長させ得る。

【0263】

そのモノクローナル抗体をコードするDNAは、従来の手順を使用して（例えば、そのモノクローナル抗体の重鎖および軽鎖をコードする遺伝子に特異的に結合し得るオリゴヌクレオチドプローブを使用することによって）、容易に単離および配列決定し得る。従って、そのハイブリドーマ細胞は、望ましい特性を有する抗体をコードするDNAの有用な供給源として働き得る。一旦単離された後、そのDNAは、発現ベクターの中に配置され得、そのベクターは、次いで、そのモノクローナル抗体を生成するために、細菌（例えば、*E. coli*）、酵母（例えば、*Saccharomyces*または*Pichia* sp.）、COS細胞、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞、または別段抗体を生成しない骨髓腫細胞のような宿主細胞へとトランスフェクトされる。

【0264】

1. 10. キメラ抗体を作製するための方法

キメラ抗体を作製するための例証的な方法は、例えば、米国特許第4,816,567号；およびMorrisonら, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1984, 81:6851-6855（これらの各々はその全体において参考として援用される）に記載される。いくつかの実施形態において、キメラ抗体は、組換え技術を使用して、非ヒト可変領域（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、または非ヒト霊長類（例えば、サル）に由来する可変領域）とヒト定常領域とを組み合わせることによって作製される。

【0265】

1. 11. ヒト化抗体を作製するための方法

ヒト化抗体は、非ヒトモノクローナル抗体の構造的部分のうちの大部分、または全てを、相当するヒト抗体配列で置き換えることによって生成され得る。結論として、ハイブリッド分子が生成され、その分子において、抗原特異的可変部分のみ、またはCDRが非ヒト配列から構成される。ヒト化抗体を得るための方法としては、例えば、Winter and Milstein, *Nature*, 1991, 349:293-299; Raderら, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 1998, 95:8910-8915; Steinbergerら, *J. Biol. Chem.*, 2000, 275:36073-36078; Queenら, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1989, 86:10029-10033; ならびに米国特許第5,585,089号、同第5,693,761号、同第5,693,762号、および同第6,180,370号（これらの各々はその全体において参考として援用される）に記載されるものが挙げられる。

【0266】

1. 12. ヒト抗体を作製するための方法

ヒト抗体は、当該分野で公知の種々の技術によって、例えば、トランスジェニック動物（例えば、ヒト化マウス）を使用することによって生成され得る。例えば、Jakobovitsら, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1993, 90:2551; Jakobovitsら, *Nature*, 1993, 362:255-258; Bruggemannら, *Year in Immuno.*, 1993, 7:33; ならびに米国特許第5,591,669号、同第5,589,369号および同第5,545,807号（これらの各々はその全体において参考として援用される）を参照のこと。ヒト抗体はまた、ファージディスプレイライブラリーに由来し得る（例えば、Hoogenboomら, *J. Mol. Biol.*, 1991, 227:381-388; Marksら, *J. Mol. Biol.*, 1991, 222:581-597; ならびに米国特許第5,565,332号および同第5,573,905号（これらの各々はその全体において参考として援用される）を参照のこと）。ヒト抗体はまた、インビトロで活性化されたB細胞によって生成され得る（例えば、米

国特許第5,567,610号および同第5,229,275号（これらの各々がその全体において参考として援用される）を参照のこと）。ヒト抗体はまた、酵母ベースのライブラリーに由来し得る（例えば、米国特許第8,691,730（その全体において参考として援用される）を参照のこと）。

【0267】

1.13. 抗体フラグメントを作製するための方法

本明細書で提供される抗体フラグメントは、任意の適切な方法（本明細書で記載される例証的な方法または当該分野で公知の方法が挙げられる）によって作製され得る。適切な方法としては、組換え技術および完全抗体のタンパク質分解性消化が挙げられる。抗体フラグメントを作製するための例証的な方法は、例えば、Hudsonら, *Nat. Med.*, 2003, 9:129-134（その全体において参考として援用される）に記載される。scFv抗体を作製するための方法は、例えば、Plueckthun, in *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, vol. 113, Rosenberg and Moore編, Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994); WO 93/16185; ならびに米国特許第5,571,894号および同第5,587,458号（これらの各々はその全体において参考として援用される）に記載される。

10

【0268】

1.14. 代替の足場を作製するための方法

本明細書で提供される代替の足場は、任意の適切な方法（本明細書で記載される例証的な方法または当該分野で公知の方法が挙げられる）によって作製され得る。例えば、AdnectinTMを調製するための方法は、Emanuelら, *mAbs*, 2011, 3:38-48（その全体において参考として援用される）に記載される。iMabを調製するための方法は、米国特許公開番号2003/0215914（その全体において参考として援用される）に記載される。Anticalin（登録商標）を調製するための方法は、Vogt and Skerra, *Chem. Biochem.*, 2004, 5:191-199（その全体において参考として援用される）に記載される。Kunitzドメインを調製するための方法は、Wagnerら, *Biochem. & Biophys. Res. Comm.*, 1992, 186:118-1145（その全体において参考として援用される）に記載される。チオレドキシンペプチドアプタマーを調製するための方法は、Geyer and Brent, *Meth. Enzymol.*, 2000, 328:171-208（その全体において参考として援用される）において提供される。Affibodyを調製するための方法は、Fernandez, *Curr. Opinion in Biotech.*, 2004, 15:364-373（その全体において参考として援用される）において提供される。DARPinを調製するための方法は、Zahndら, *J. Mol. Biol.*, 2007, 369:1015-1028（その全体において参考として援用される）において提供される。Affilinを調製するための方法は、Ebersbachら, *J. Mol. Biol.*, 2007, 372:172-185（その全体において参考として援用される）において提供される。Tetranectinを調製するための方法は、Graverenら, *J. Biol. Chem.*, 2000, 275:37390-37396（その全体において参考として援用される）において提供される。Avimerを調製するための方法は、Silvermanら, *Nature Biotech.*, 2005, 23:1556-1561（その全体において参考として援用される）において提供される。Fynomerを調製するための方法は、Silacciら, *J. Biol. Chem.*, 2014, 289:14392-14398（その全体において参考として援用される）において提供される。

20

30

40

【0269】

代替の足場に関するさらなる情報は、Binzら, *Nat. Biotechnol.*, 2005 23:1257-1268; およびSkerra, *Current Op*

50

in. in Biotech., 2007 18:295-304 (これらの各々がその全体において参考として援用される)において提供される。

【0270】

1.15. 多重特異的ABPを作製するための方法

本明細書で提供される多重特異的または多価一重特異的ABPは、任意の適切な方法（本明細書で記載される例証的な方法または当該分野で公知の方法が挙げられる）によって作製され得る。共通鎖抗体を作製するための方法は、Merchantら, Nature Biotechnol., 1998, 16:677-681（その全体において参考として援用される）に記載される。四価二重特異的抗体を作製するための方法は、Coloma and Morrison, Nature Biotechnol., 1997, 15:159-163（その全体において参考として援用される）に記載される。ハイブリッド免疫グロブリンを作製するための方法は、Milstein and Cuello, Nature, 1983, 305:537-540; およびStaerz and Bevan, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1986, 83:1453-1457（これらの各々はその全体において参考として援用される）に記載される。knobs-into-holes改変を有する免疫グロブリンを作製するための方法は、米国特許第5,731,168（その全体において参考として援用される）に記載される。静電的改変を有する免疫グロブリンを作製するための方法は、WO 2009/089004（その全体において参考として援用される）において提供される。多価（例えば、四価）一重特異的抗体を作製するための方法は、Millerら, 2003、米国特許第8,722,859号（その全体において参考として援用される）に記載される。二重特異的1本鎖抗体を作製するための方法は、Trauneckerら, EMBO J., 1991, 10:3655-3659; およびGruberら, J. Immunol., 1994, 152:5368-5374（これらの各々はその全体において参考として援用される）に記載される。1本鎖抗体（そのリンカーの長さは変動され得る）を作製するための方法は、米国特許第4,946,778号および同第5,132,405号（これらの各々がその全体において参考として援用される）に記載される。ダイアボディを作製するための方法は、Hollingerら, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1993, 90:6444-6448（その全体において参考として援用される）に記載される、トリアボディおよびテトラボディを作製するための方法は、Todorovskaら, J. Immunol. Methods, 2001, 248:47-66（その全体において参考として援用される）に記載される。三重特異的F(ab')₃誘導体を作製するための方法は、Tuttleら J. Immunol., 1991, 147:60-69（その全体において参考として援用される）に記載される。架橋された抗体を作製するための方法は、米国特許第4,676,980号; Brennanら, Science, 1985, 229:81-83; Staerzら Nature, 1985, 314:628-631; およびEP 0453082（これらの各々はその全体において参考として援用される）に記載される。ロイシンジッパーによってアセンブリされた抗原結合ドメインを作製するための方法は、Kostelnyら, J. Immunol., 1992, 148:1547-1553（その全体において参考として援用される）に記載される。DNLアプローチを介してABPを作製するための方法は、米国特許第7,521,056号; 同第7,550,143号; 同第7,534,866号; および同第7,527,787号（これらの各々はその全体において参考として援用される）に記載される。抗体分子と非抗体分子とのハイブリッドを作製するための方法は、このようなABPの例について、WO 93/08829（その全体において参考として援用される）に記載される。DAF抗体を作製するための方法は、米国特許公開番号2008/0069820（その全体において参考として援用される）に記載される。還元および酸化を介してABPを作製するための方法は、Carlringら, PLoS One, 2011, 6:e22533（その全体において参考として援用される）に記載される。DVD-IgTMを作製

10

20

30

40

50

するための方法は、米国特許第7,612,181（その全体において参考として援用される）に記載される。DARTTMを作製するための方法は、Mooreら, Blood, 2011, 117:454-451（その全体において参考として援用される）に記載される。DuoBody（登録商標）を作製するための方法は、Labrijnら, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2013, 110:5145-5150; Gramerら, mAbs, 2013, 5:962-972; および Labrijnら, Nature Protocols, 2014, 9:2450-2463（これらの各々はその全体において参考として援用される）に記載される。IgGに由来するCH₃のC末端に融合するscFvを含む抗体を作製するための方法は、Coloma and Morrison, Nature Biotechnol., 1997, 15:159-163（その全体において参考として援用される）に記載される。Fab分子が免疫グロブリンの定常領域に結合する抗体を作製するための方法は、Millerら, J. Immunol., 2003, 170:4854-4861（その全体において参考として援用される）に記載される。CovX-Bodyを作製するための方法は、Doppalapudiら, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2010, 107:22611-22616（その全体において参考として援用される）に記載される。Fcab抗体を作製するための方法は、Wozniak-Knoppら, Protein Eng. Des. Sel., 2010, 23:289-297（その全体において参考として援用される）に記載される。TandAb（登録商標）抗体を作製するための方法は、Kipriyanovら, J. Mol. Biol., 1999, 293:41-56およびZhukovskiyら, Blood, 2013, 122:5116（これらの各々がその全体において参考として援用される）に記載される。タンデムFabを作製するための方法は、WO 2015/103072（その全体において参考として援用される）に記載される。ZybodyTMを作製するための方法は、LaFleurら, mAbs, 2013, 5:208-218（その全体において参考として援用される）に記載される。

【0271】

別の局面において、抗ヒトGITR抗体またはその抗原結合フラグメントを生成するための方法が提供され、上記方法は、以下の（a）～（c）からなる群より選択される宿主細胞（複数可）を培養して、四価抗ヒトGITR抗体またはその抗原結合フラグメントを発現させる工程を包含する：（a）本明細書で提供される抗ヒトGITR抗体またはその抗原結合フラグメントの重鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドおよびその抗体またはその抗原結合フラグメントの軽鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクターで形質転換された宿主細胞；（b）本明細書で提供される抗ヒトGITR抗体またはその抗原結合フラグメントの重鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクターおよびその抗体またはその抗原結合フラグメントの軽鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクターで形質転換された宿主細胞；ならびに（c）本明細書で提供される抗ヒトGITR抗体またはその抗原結合フラグメントの重鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクターで形質転換された宿主細胞およびその抗体またはその抗原結合フラグメントの軽鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクターで形質転換された宿主細胞。

【0272】

別の局面において、抗ヒトGITR抗体を生成するための方法が提供され、上記方法は、以下の（a）～（c）からなる群より選択される宿主細胞（複数可）を培養して、抗ヒトGITR抗体を発現する工程を包含する：（a）本明細書で提供される抗ヒトGITR抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドおよびその抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクターで形質転換された宿主細胞；（b）本明細書で提供される抗ヒトGITR抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクターおよびその抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌ

クレオチドを含む発現ベクターで形質転換された宿主細胞；ならびに（c）本明細書で提供される抗ヒトG I T R抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクターで形質転換された宿主細胞およびその抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクターで形質転換された宿主細胞。

【0273】

1. 16. バリエーションを作製するための方法

いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるA B Pは、親A B Pの親和性成熟したバリエーションであり、これは、例えば、ファージディスプレイベースの親和性成熟技術を使用して生成され得る。簡潔には、1またはこれより多くのC D R残基が変異され得、そのバリエーションA B Pまたはその一部は、ファージ上にディスプレイされ得、親和性に関してスクリーニングされ得る。このような変更は、C D R「ホットスポット」、もしくは体細胞成熟プロセスの間に高頻度で変異を受けるコドンによってコードされる残基（Chowdhury, Methods Mol. Biol., 2008, 207:179-196（その全体において参考として援用される）を参照のこと）、および／またはその抗原と接触する残基において作製され得る。いくつかの実施形態において、親和性成熟は、種結合を変更するかまたは種結合を導入するために使用され得る。すなわち、抗マウス抗体は、同じ標的抗原のヒトおよびカニクイザルバージョンに結合するように操作され得るなど。

【0274】

任意の適切な方法は、A B Pをコードするポリヌクレオチド配列（複数可）の中に変動性を導入するために使用され得る（エラープローンPCR、鎖シャフリング、およびオリゴヌクレオチド指向性変異誘発（例えば、トリヌクレオチド指向性変異誘発（T R I M））が挙げられる）。いくつかの局面において、いくつかのC D R残基（例えば、一度に4～6残基）がランダム化される。抗原結合に関与するC D R残基は、例えば、アラニンスクランニング変異誘発またはモデリングを使用して、具体的に同定され得る。C D R-H3およびC D R-L3は特に、変異のためにしばしば標的化される。

【0275】

可変領域および／またはC D Rへの多様性の導入は、二次ライブラリーを生成するために使用され得る。その二次ライブラリーは、次いで、改善された親和性を有するA B Pバリエーションを同定するためにスクリーニングされる。二次ライブラリーから構築および再選択することによる親和性成熟は、例えば、Hoogenboomら, Methods in Molecular Biology, 2001, 178:1-37（その全体において参考として援用される）に記載されている。

【0276】

1. 17. ベクター、宿主細胞、および組換え法

G I T R A B Pをコードする単離された核酸、その核酸を含むベクター、ならびにそのベクターおよびその核酸を含む宿主細胞、ならびにそのA B Pの生成のための組換え技術がまた、提供される。

【0277】

別の局面において、本明細書で提供される抗ヒトG I T R抗体またはその抗原結合フラグメントの重鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドが提供される。別の局面において、本明細書で提供される抗ヒトG T I R抗体またはその抗原結合フラグメントの軽鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドが提供される。

【0278】

別の局面において、本明細書で提供される抗ヒトG I T R抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドが提供される。別の局面において、本明細書で提供される抗ヒトG T I R抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドが提供される。

【0279】

A B Pの組換え生成のために、そのA B Pをコードする核酸（複数可）は、単離され得、さらなるクローニング（すなわち、そのDNAの増幅）または発現のために、複製可能

10

20

30

40

50

なベクターへと挿入され得る。いくつかの局面において、その核酸は、例えば、米国特許第5,204,244（その全体において参考として援用される）に記載されるように、相同組換えによって生成され得る。

【0280】

別の局面において、（a）本明細書で提供される抗ヒトGITR抗体またはその抗原結合フラグメントの重鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドおよび／または（b）その抗ヒトGITR抗体またはその抗原結合フラグメントの軽鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクターが提供される。

【0281】

別の局面において、（a）本明細書で提供される抗ヒトGITR抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドおよび／または（b）その抗ヒトGITR抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクターが提供される。

10

【0282】

多くの異なるベクターは、当該分野で公知である。そのベクター構成要素は一般に、例えば、米国特許第5,534,615（その全体において参考として援用される）に記載されるように、以下のうちの1またはこれより多くを含む：シグナル配列、複製起点、1またはこれより多くのマーカー遺伝子、エンハンサーエレメント、プロモーター、および転写終結配列。

【0283】

適切な宿主細胞の例証的な例は、以下に提供される。これらの宿主細胞は、限定であることを意味されず、任意の適切な宿主細胞は、本明細書で提供されるABPを生成するために使用され得る。

20

【0284】

別の局面において、（a）～（d）からなる群より選択される発現ベクターで形質転換された宿主細胞が提供される：（a）本明細書で提供される抗ヒトGITR抗体またはその抗原結合フラグメントの重鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドおよびその抗体またはその抗原結合フラグメントの軽鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクターで形質転換された宿主細胞；（b）本明細書で提供される抗ヒトGITR抗体またはその抗原結合フラグメントの重鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクターおよびその抗体またはその抗原結合フラグメントの軽鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクターで形質転換された宿主細胞；（c）本明細書で提供される抗ヒトGITR抗体またはその抗原結合フラグメントの重鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクターで形質転換された宿主細胞；ならびに（d）本明細書で提供される抗ヒトGITR抗体またはその抗原結合フラグメントの軽鎖可変領域をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクターで形質転換された宿主細胞。

30

【0285】

別の局面において、（a）～（d）からなる群より選択される発現ベクターで形質転換された宿主細胞が提供される：（a）本明細書で提供される抗ヒトGITR抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドおよびその抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクターで形質転換された宿主細胞；（b）本明細書で提供される抗ヒトGITR抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクターおよびその抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクターで形質転換された宿主細胞；（c）本明細書で提供される抗ヒトGITR抗体の重鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクターで形質転換された宿主細胞；ならびに（d）本明細書で提供される抗ヒトGITR抗体の軽鎖をコードする塩基配列を含むポリヌクレオチドを含む発現ベクターで形質転換された宿主細胞。

40

【0286】

適切な宿主細胞は、任意の原核生物（例えば、細菌）、下等真核生物（例えば、酵母）、または高等真核生物（例えば、哺乳動物）の細胞を含む。適切な原核生物としては、ユ

50

ーバクテリア（例えば、グラム陰性またはグラム陽性の生物、例えば、*Enterobacteriaceae*（例えば、*Escherichia*（*E. coli*）、*Enterobacter*、*Erwinia*、*Klebsiella*、*Proteus*、*Salmonella*（*S. typhimurium*）、*Serratia*（*S. marcescans*）、*Shigella*、*Bacilli*（*B. subtilis*および*B. licheniformis*）、*Pseudomonas*（*P. aeruginosa*）、および*Streptomyces*））が挙げられる。1つの有用な*E. coli*クローニング宿主は、*E. coli* 294であるが、他の株（例えば、*E. coli* B、*E. coli* X1776、および*E. coli* W3110）も適切である。

【0287】

原核生物に加えて、真核生物微生物（例えば、糸状菌または酵母）がまた、GITR ABPコードベクターの適切なクローニング宿主または発現宿主である。*Saccharomyces cerevisiae*、または一般的なパン酵母は、一般的に使用される下等真核生物宿主微生物である。しかし、多くの他の属、種、および株が、利用可能でありかつ有用である（例えば、*Schizosaccharomyces pombe*、*Kluyveromyces*（*K. lactis*、*K. fragilis*、*K. bulgaricus*、*K. wickerhamii*、*K. waltii*、*K. drosophilae*、*K. thermotolerans*、および*K. marxianus*）、*Yarrowia*、*Pichia pastoris*、*Candida*（*C. albicans*）、*Trichoderma reesia*、*Neurospora crassa*、*Schwanniomyces*（*S. occidentalis*）、ならびに糸状菌（例えば、*Penicillium*、*Tolypocladium*、および*Aspergillus*（*A. nidulans*および*A. niger*）など）。

【0288】

有用な哺乳動物宿主細胞としては、COS-7細胞、HEK293細胞；ベビーハムスター腎臓（BHK）細胞；チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞；マウスセルトリ細胞；アフリカミドリザル腎臓細胞（VERO-76）などが挙げられる。

【0289】

本発明のGITR ABPを生成するために使用される宿主細胞は、種々の培地中で培養され得る。市販の培地（例えば、Ham's F10、最小必須培地（MEM）、RPMI-1640、およびダルベッコ改変イーグル培地（DMEM）など）は、その宿主細胞を培養するために適している。さらに、Hamら、*Meth. Enz.*, 1979, 58:44；Barnesら、*Anal. Biochem.*, 1980, 102:255；ならびに米国特許第4,767,704号、同第4,657,866号、同第4,927,762号、同第4,560,655号、および同第5,122,469号；またはWO 90/03430およびWO 87/00195に記載される培地のうちのいずれかが使用され得る。前述の参考文献の各々は、その全体において参考として援用される。

【0290】

これらの培地のうちのいずれかは、必要な場合ホルモンおよび／または他の成長因子（例えば、インスリン、トランスフェリン、または上皮成長因子）、塩（例えば、塩化ナトリウム、カルシウム、マグネシウム、およびホスフェート）、バッファ（例えば、HEPES）、ヌクレオチド（例えば、アデノシンおよびチミジン）、抗生物質、微量元素（マイクロモル濃度範囲の最終濃度で通常は存在する無機化合物として定義される）、およびグルコースまたは等価なエネルギー源が補充され得る。任意の他の必要な補充物質がまた、当業者に公知である適切な濃度で含まれ得る。

【0291】

培養条件（例えば、温度、pHなど）は、発現のために選択される宿主細胞で以前に使用された条件であり、当業者にとって明らかである。

【0292】

10

20

30

40

50

組換え技術を使用する場合、そのＡＢＰは、細胞内で、細胞周辺腔において生成され得るか、または培地へと直接分泌され得る。そのＡＢＰが細胞内で生成される場合、第１の工程として、例えば、遠心分離または限外濾過によって、粒状デブリ（宿主細胞または溶解したフラグメントのいずれか）が除去される。例えば、Carterら（Bio／Technology, 1992, 10:163-167（その全体において参考として援用される））は、E.coliの細胞周辺腔へと分泌されるＡＢＰを単離するための手順を記載する。簡潔には、細胞ペーストを、酢酸ナトリウム（pH3.5）、EDTA、およびフェニルメチルスルホニルフルオリド（PMSF）の存在下で約30分間にわたって解凍する。細胞デブリは、遠心分離によって除去され得る。

【0293】

いくつかの実施形態において、そのＡＢＰは、無細胞系において生成される。いくつかの局面において、その無細胞系は、Yinら, mAbs, 2012, 4:217-225（その全体において参考として援用される）に記載されるとおりのインビトロ転写および翻訳システムである。いくつかの局面において、その無細胞系は、真核生物細胞または原核生物細胞に由来する無細胞抽出物を利用する。いくつかの局面において、その原核生物細胞は、E.coliである。そのＡＢＰの無細胞発現は、例えば、そのＡＢＰが不溶性凝集物として細胞中に蓄積する場合またはペリプラズム発現からの収量が低い場合に有用であり得る。

【0294】

そのＡＢＰが培地へと分泌される場合、このような発現系からの上清は一般に、市販のタンパク質濃縮フィルタ、例えば、Amicon（登録商標）またはMillipore（登録商標）Pellicon（登録商標）限外濾過ユニットを使用して、まず濃縮される。プロテアーゼインヒビター（例えば、PMSF）は、タンパク質分解を阻害するために前述の工程のうちのいずれかに含まれ得、抗生物質は、外来の汚染物質の成長を防止するために含まれ得る。

【0295】

その細胞から調製されるＡＢＰ組成物は、例えば、ヒドロキシルアパタイトクロマトグラフィー、ゲル電気泳動、透析、およびアフィニティークロマトグラフィーを使用して精製され得、アフィニティークロマトグラフィーは、特に有用な精製技術である。親和性リガンドとしてのプロテインＡの適切性は、そのＡＢＰ中に存在する任意の免疫グロブリンFcドメインの種およびアイソタイプに依存する。プロテインＡは、ヒトγ1、γ2、またはγ4重鎖を含むＡＢＰを精製するために使用され得る（Lindmarkら, J. Immunol. Meth., 1983, 62:1-13（その全体において参考として援用される））。プロテインＧは、全てのマウスアイソタイプおよびヒトγ3に有用である（Gussら, EMBO J., 1986, 5:1567-1575（その全体において参考として援用される））。

【0296】

その親和性リガンドが結合されるマトリクスは、最も頻繁にはアガロースであるが、他のマトリクスも利用可能である。機械的に安定なマトリクス（例えば、孔制御ガラスまたはポリ（スチレンジビニル）ベンゼン）は、アガロースで達成され得るより速い流速および短い処理時間を可能にする。そのＡＢＰがCH₃ドメインを含む場合、BakerBond ABX（登録商標）樹脂が精製に有用である。

【0297】

タンパク質精製の他の技術（例えば、イオン交換カラムでの分画、エタノール沈殿、逆相HPLC、シリカ上でのクロマトグラフィー、ヘパリンSepharese（登録商標）上でのクロマトグラフィー、クロマトフォーカシング、SDS-PAGE、および硫酸アンモニウム沈殿）がまた利用可能であり、当業者によって適用され得る。

【0298】

任意の予備的精製工程（複数可）の後に、その目的のＡＢＰおよび汚染物質を含む混合物は、一般には低い塩濃度（例えば、約0～約0.25M塩）で行われる、約2.5～

10

20

30

40

50

約 4.5 の間の pH の溶離緩衝液を使用する低 pH 疎水性相互作用クロマトグラフィーに供され得る。

【0299】

アッセイ

当該分野で公知の種々のアッセイが、本明細書で提供される GITR ABP を同定および特徴づけるために使用され得る。

【0300】

1.18. 結合、競合およびエピトープマッピングアッセイ

本明細書で提供される ABP の特異的抗原結合活性は、本開示の他の箇所で記載されるように、任意の適切な方法によって (SPR、BLI、およびRIAを使用することが挙げられる) 評価され得る。さらに、抗原結合活性は、ELISAアッセイおよびウェスタンブロットアッセイによって評価され得る。

【0301】

2種のABPの間の、またはABPと別の分子(例えば、GITRL)との間の競合を測定するためのアッセイは、本開示の他の箇所で、および例えば、Harlow and Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual* ch. 14, 1988, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y (その全体において参考として援用される) に記載される。

【0302】

本明細書で提供されるABPが結合するエピトープをマッピングするためのアッセイは、例えば、Morris 「Epitope Mapping Protocols」, in *Methods in Molecular Biology* vol. 66, 1996, Humana Press, Totowa, N.J. (その全体において参考として援用される) に記載される。いくつかの実施形態において、そのエピトープは、ペプチド競合によって決定される。いくつかの実施形態において、そのエピトープは、質量分析法によって決定される。いくつかの実施形態において、そのエピトープは、結晶学によって決定される。

【0303】

1.19. GITRアゴニズムアッセイ

いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPは、GITRに対するアゴニスト活性を有するABPを同定するかまたは特徴づけるためにスクリーニングされる。任意の適切なアッセイは、このようなABPを同定するかまたは特徴づけるために使用され得る。いくつかの局面において、そのアッセイは、エフェクターT細胞と本明細書で提供されるABPとを接触させた後に、そのエフェクターT細胞によって分泌されるサイトカインの量を測定する。いくつかの局面において、そのサイトカインは、IL-2R α 、IL-2、IL-8、IFN γ 、およびこれらの組み合わせから選択される。いくつかの局面において、そのサイトカインは、sCD40L、VEGF、TNF- β 、TNF- α 、TGF- α 、RANTES、PDGF-AB/BB、PDGF-AA、MIP-1 β 、MIP-1 α 、MDC (CCL22)、MCP-3、MCP-1、IP-10、IL-17A、IL-15、IL-13、IL-12 (p70)、IL-12 (p40)、IL-10、IL-9、IL-8、IL-7、IL-6、IL-5、IL-4、IL-3、IL-2、IL-2R α 、IL-1RA、IL-1 β 、IL-1 α 、IFN γ 、IFN α 2、GRO、GM-CSF、G-CSF、フラクタルカイン、Flt-3リガンド、FGF-2、エオタキシン、EGF、およびこれらの組み合わせから選択される。

【0304】

いくつかの実施形態において、そのエフェクター細胞は、CD3のアゴニストで共刺激されて、そのエフェクター細胞によるサイトカインの分泌を促進する。いくつかの局面において、そのCD3アゴニストは、最大未満のレベルで提供される。

【0305】

いくつかの実施形態において、機能アッセイが使用される（例えば、実施例 2 により詳細に記載される H T 1 0 8 0 または J u r k a t 細胞ベースのアッセイ）。さらなるアッセイは、W y z g o l ら, J I m m u n o l 2 0 0 9 ; 1 8 3 : 1 8 5 1 - 1 8 6 1（本明細書に参考として援用される）に記載される。

【0306】

いくつかの局面において、このようなアッセイは、エフェクター T 細胞と本明細書で提供される A B P とを接触させた後にそのエフェクター T 細胞の増殖を測定し得る。いくつかの局面において、そのエフェクター T 細胞の増殖は、色素（例えば、カルボキシフルオレセインジアセテートスクシンイミジルエステル；C F S E）の希釈によって、トリチウムチミジン取り込みによって、ルミネッセント細胞生存性アッセイによって、または当該分野で公知の他のアッセイによって、測定される。

10

【0307】

いくつかの局面において、このようなアッセイは、調節性 T 細胞と本明細書で提供される A B P とを接触させた後に、その調節性 T 細胞の分化、サイトカイン生成、生存性（例えば、生存（s u r v i v a l））、増殖、または抑制活性を測定し得る。

【0308】

いくつかの局面において、このようなアッセイは、NK 細胞と本明細書で提供される A B P とを接触させた後に、その NK 細胞の細胞傷害性活性を測定し得る。いくつかの局面において、その NK 細胞の細胞傷害性活性は、標的細胞（例えば、K 5 6 2 細胞株）の NK 媒介性殺滅を定量する細胞傷害性アッセイを使用して測定される。J a n g ら, A n n . C l i n . L a b . S c i . , 2 0 1 2 , 4 2 : 4 2 - 4 9（その全体において参考として援用される）を参照のこと。

20

【0309】

G I T R アゴニズムを測定するためのさらなるアッセイは、実施例を含む本開示の他の箇所で記載され、当該分野で公知である。当業者は、G I T R アゴニズムを評価するために適したアッセイを容易に選択し得る。

【0310】

1. 20. エフェクター機能のアッセイ

本明細書で提供される A B P のエフェクター機能は、当該分野で公知の種々のインビトロアッセイおよびインビボアッセイ（R a v e t c h a n d K i n e t , A n n u . R e v . I m m u n o l . , 1 9 9 1 , 9 : 4 5 7 - 4 9 2 ; 米国特許第 5 , 5 0 0 , 3 6 2 号、同第 5 , 8 2 1 , 3 3 7 号 ; H e l l s t r o m ら , P r o c . N a t ' l A c a d . S c i . U S A , 1 9 8 6 , 8 3 : 7 0 5 9 - 7 0 6 3 ; H e l l s t r o m ら , P r o c . N a t ' l A c a d . S c i . U S A , 1 9 8 5 , 8 2 : 1 4 9 9 - 1 5 0 2 ; B r u g g e m a n n ら , J . E x p . M e d . , 1 9 8 7 , 1 6 6 : 1 3 5 1 - 1 3 6 1 ; C l y n e s ら , P r o c . N a t ' l A c a d . S c i . U S A , 1 9 9 8 , 9 5 : 6 5 2 - 6 5 6 ; W O 2 0 0 6 / 0 2 9 8 7 9 ; W O 2 0 0 5 / 1 0 0 4 0 2 ; G a z z a n o - S a n t o r o ら , J . I m m u n o l . M e t h o d s , 1 9 9 6 , 2 0 2 : 1 6 3 - 1 7 1 ; C r a g g ら , B l o o d , 2 0 0 3 , 1 0 1 : 1 0 4 5 - 1 0 5 2 ; C r a g g ら B l o o d , 2 0 0 4 , 1 0 3 : 2 7 3 8 - 2 7 4 3 ; および P e t k o v a ら , I n t ' l . I m m u n o l . , 2 0 0 6 , 1 8 : 1 7 5 9 - 1 7 6 9（これらの各々はその全体において参考として援用される）に記載されるものが挙げられる）を使用して評価され得る。

30

40

【0311】

薬学的組成物

本明細書で提供される A B P は、任意の適切な薬学的組成物に製剤化され得、任意の適切な投与経路によって投与され得る。適切な投与経路としては、動脈内、皮内、筋肉内、腹腔内、静脈内、鼻、非経口、肺、および皮下の経路が挙げられるが、これらに限定されない。

50

【0312】

別の局面において、複数種の本明細書で提供される抗ヒトG I T R抗体またはその抗原結合フラグメントを含む薬学的組成物が提供される。例えば、その薬学的組成物は、翻訳後修飾を受けていない抗体またはその抗原結合フラグメントおよびその抗体またはその抗原結合フラグメントの翻訳後修飾から得られる抗体またはその抗原結合フラグメントを含む。

【0313】

1つの実施形態において、その薬学的組成物は、(1)～(4)から選択される抗ヒトG I T R抗体のうちの少なくとも2種を含む：(1)配列番号7からなる2個の重鎖および配列番号8からなる4個の軽鎖を含む抗ヒトG I T R抗体；(2)配列番号7からなり、ここでその1位のQは、ピログルタミン酸に改変される2個の重鎖、および配列番号8からなる4個の軽鎖を含む抗ヒトG I T R抗体；(3)配列番号7の1位のQ～686位のGの範囲に及ぶアミノ酸配列からなる2個の重鎖および配列番号8からなる4個の軽鎖を含む抗ヒトG I T R抗体；ならびに(4)配列番号7の1位のQ～686位のGの範囲に及ぶアミノ酸配列からなり、ここでその1位のQは、ピログルタミン酸に改変される2個の重鎖および配列番号8の4個の軽鎖を含む抗ヒトG I T R抗体。

【0314】

1つの実施形態において、その薬学的組成物は、配列番号7からなる2個の重鎖および配列番号8からなる4個の軽鎖を含む抗ヒトG I T R抗体；ならびに配列番号7の1位のQ～686位のGの範囲に及ぶアミノ酸配列からなり、ここでその1位のQは、ピログルタミン酸に改変される2個の重鎖および配列番号8の4個の軽鎖を含む抗ヒトG I T R抗体、ならびに薬学的に受容可能な賦形剤を含む。

【0315】

その薬学的組成物は、1またはこれより多くの薬学的賦形剤を含み得る。任意の適切な薬学的賦形剤が使用され得、当業者は、適切な薬学的賦形剤を選択し得る。よって、以下で提供される薬学的賦形剤は、例証であって、限定ではないことが意図される。さらなる薬学的賦形剤としては、例えば、Handbook of Pharmaceutical Excipients, Roweら(編) 第6版、(2009)(その全体において参考として援用される)に記載されるものが挙げられる。

【0316】

いくつかの実施形態において、その薬学的組成物は、消泡剤を含む。任意の適切な消泡剤が使用され得る。いくつかの局面において、その消泡剤は、アルコール、エーテル、油、ワックス、シリコン、界面活性剤、およびこれらの組み合わせから選択される。いくつかの局面において、その消泡剤は、ミネラルオイル、植物性油、エチレンビスステアラミド(ethylene bis stearamide)、パラフィンワックス、エステルワックス、脂肪アルコールワックス、長鎖脂肪アルコール、脂肪酸石鹸、脂肪酸エステル、シリコングリコール、フルオロシリコン、ポリエチレングリコール-ポリプロピレングリコールコポリマー、ポリジメチルシロキサン-二酸化ケイ素、エーテル、オクチルアルコール、カプリルアルコール、ソルビタントリオレート、エチルアルコール、2-エチル-ヘキサノール、ジメチコン、オレイルアルコール、シメチコン、およびこれらの組み合わせから選択される。

【0317】

いくつかの実施形態において、その薬学的組成物は、共溶媒を含む。共溶媒の例証的な例としては、エタノール、ポリ(エチレン)グリコール、ブチレングリコール、ジメチルアセトアミド、グリセリン、プロピレングリコール、およびこれらの組み合わせが挙げられる。

【0318】

いくつかの実施形態において、その薬学的組成物は、バッファを含む。バッファの例証的な例としては、アセテート、ボレート、カーボネート、ラクテート、マレート、ホスフェート、シトレート、ヒドロキシド、ジエタノールアミン、モノエタノールアミン、グリ

10

20

30

40

50

シン、メチオニン、グアーガム、グルタミン酸モノナトリウム、およびこれらの組み合わせが挙げられる。

【0319】

いくつかの実施形態において、その薬学的組成物は、キャリアまたは充填剤を含む。キャリアまたは充填剤の例証的な例としては、ラクトース、マルトデキストリン、マンニトール、ソルビトール、キトサン、ステアリン酸、キサンタンガム、グアーガム、およびこれらの組み合わせが挙げられる。

【0320】

いくつかの実施形態において、その薬学的組成物は、界面活性剤を含む。界面活性剤の例証的な例としては、 $d-\alpha$ トコフェロール、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、セトリミド、塩化セチルピリジニウム、ドクサートナトリウム、ベヘン酸グリセリル、モノオレイン酸グリセリル、ラウリン酸、マクロゴール15ヒドロキシステアレート、ミリスチルアルコール、リン脂質、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンステアレート、ポリオキシグリセリド、ラウリル硫酸ナトリウム、ソルビタンエステル、ビタミンEポリエチレン（グリコール）スクシネート、およびこれらの組み合わせが挙げられる。

【0321】

いくつかの実施形態において、その薬学的組成物は、固結防止剤を含む。固結防止剤の例証的な例としては、リン酸カルシウム（三塩基性）、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、酸化マグネシウム、およびこれらの組み合わせが挙げられる。

【0322】

その薬学的組成物とともに使用され得る他の賦形剤としては、例えば、アルブミン、抗酸化剤、抗細菌剤、抗真菌剤、生体吸収性ポリマー、キレート化剤、放出制御剤、希釈剤、分散化剤、溶解増強剤、乳化剤、ゲル化剤、軟膏基剤、浸透増強剤、保存剤、可溶化剤、溶媒、安定化剤、糖、およびこれらの組み合わせが挙げられる。これら剤の各々の具体例は、例えば、Handbook of Pharmaceutical Excipients, Roweら（編）第6版。（2009）, The Pharmaceutical Press（その全体において参考として援用される）に記載される。

【0323】

いくつかの実施形態において、その薬学的組成物は、溶媒を含む。いくつかの局面において、その溶媒は、食塩溶液（例えば、滅菌等張性食塩溶液）またはデキストロース溶液である。いくつかの局面において、その溶媒は、注射用水である。

【0324】

いくつかの実施形態において、その薬学的組成物は、粒状形態（例えば、微粒子またはナノ粒子）にあり得る。微粒子およびナノ粒子は、任意の適切な材料（例えば、ポリマーまたは脂質）から形成され得る。いくつかの局面において、その微粒子またはナノ粒子は、ミセル、リポソーム、またはポリマーソームである。

【0325】

水は、いくらかのABPの分解を促進し得るので、ABPを含む無水の薬学的組成物および剤形が本明細書でさらに提供される。

【0326】

本明細書で提供される無水の薬学的組成物および剤形は、無水または低水分含有の成分および低水分または低湿度条件を使用して調製され得る。ラクトースおよび一級アミンまたは二級アミンを含む少なくとも1つの活性成分を含む薬学的組成物および剤形は、製造、パッケージング、および／または貯蔵の間の水分および／または湿気との実質的な接触が予測される場合には、無水であり得る。

【0327】

無水薬学的組成物は、その無水の性質が維持されるように、調製および貯蔵されるべきである。よって、無水組成物は、それらが適切な処方キット（formulary kit）に含まれ

10

20

30

40

50

得るように、水への曝露を防止することが公知の材料を使用してパッケージングされ得る。適切なパッケージングの例としては、気密シールホイル、プラスチック、単位用量容器（例えば、バイアル）、プリスターパック、およびストリップパックが挙げられるが、これらに限定されない。

【0328】

1. 21. 非経口剤形

ある種の実施形態において、本明細書で提供されるABPは、非経口剤形として製剤化される。非経口剤形は、種々の経路（皮下、静脈内（注入およびボラス注射が挙げられる）、筋肉内、および動脈内）が挙げられるが、これらに限定されない）によって被験体に投与され得る。それらの投与は、代表的には汚染物質に対する被験体の天然の防御を回避するので、非経口剤形は代表的には、無菌であるか、または被験体への投与の前に滅菌され得る。非経口剤形の例としては、すぐに注射できる液剤、薬学的に受容可能な注射用ビヒクルにすぐに溶解もしくは懸濁できる乾燥（例えば、凍結乾燥）製品、すぐに注射できる懸濁剤、およびエマルジョンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0329】

非経口剤形を提供するために使用され得る適切なビヒクルは、当業者に周知である。例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：注射用水USP；水性ビヒクル（例えば、塩化ナトリウム注射用、リンゲル注射用、デキストロース注射用、デキストロースおよび塩化ナトリウム注射用、および乳酸添加リンゲル注射用）が挙げられるが、これらに限定されない；水混和性ビヒクル（例えば、エチルアルコール、ポリエチレングリコール、およびポリプロピレングリコール）が挙げられるが、これらに限定されない；および非水性ビヒクル（例えば、コーン油、綿実油、ラッカセイ油、ゴマ油、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、および安息香酸ベンジル）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0330】

本明細書で開示されるABPのうちの1またはこれより多くの溶解性を増加させる賦形剤はまた、非経口剤形に組み込まれ得る。

【0331】

いくつかの実施形態において、その非経口剤形は凍結乾燥される。例示的な凍結乾燥製剤は、例えば、米国特許第6,267,958号および同第6,171,586号；ならびにWO 2006/044908（これらの各々はその全体において参考として援用される）に記載される。

【0332】

投与量および単位剤形

ヒト治療剤において、医師は、防止的処置または治療的処置に従って、ならびに年齢、体重、状態および処置されるべき被験体に特異的な他の因子に従って、その医師が最も適切と考える薬量（posology）を決定する。

【0333】

ある種の実施形態において、本明細書で提供される組成物は、薬学的組成物または単一の単位剤形である。本明細書で提供される薬学的組成物および単一の単位剤形は、予防上または治療上有効な量の1またはこれより多くの予防的または治療的ABPを含む。

【0334】

障害または1もしくはこれより多くのその症状の防止または処置において有効であるそのABPまたは組成物の量は、その疾患または状態の性質および重篤度、ならびにそのABPが投与される経路とともに変動する。その頻度および投与量はまた、投与されるその具体的な治療（例えば、治療剤または予防剤）、その障害、疾患、もしくは状態の重篤度、投与経路、ならびにその被験体の年齢、体重、応答、および過去の病歴に依存して、各被験体に対して特異的な因子に従って変動する。有効用量は、インビトロまたは動物モデル試験系から得られる用量応答曲線から外挿され得る。

【0335】

ある種の実施形態において、組成物の例示的用量は、被験体の1キログラムまたはサンプル重量あたりのABPのミリグラム量またはマイクログラム量（例えば、約100 μ g/kg～約25mg/kg、または約100 μ g/kg～約10mg/kg）を含む。ある種の実施形態において、被験体における障害または1もしくはこれより多くのその症状を防止する、処置する、管理する、または改善するために投与される本明細書で提供されるABPの投与量は、該ABPの重量に基づいて、被験体の体重について0.1mg/kg、1mg/kg、2mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、5mg/kg、6mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、30mg/kg、または40mg/kgまたはこれより多い。

【0336】

その用量は、適切なスケジュール（例えば、毎週、2週間ごとに1回、3週間ごとに1回、または4週間ごとに1回）に従って投与され得る。いくつかの実施形態において、3週間または4週間ごとに1回投与されるべき抗体は、1週間または2週間ごとに投与される抗体より高い用量で投与され得る。いくつかの実施形態において、負荷用量が投与され、これはその後投与される維持用量より高い。いくらかの場合には、当業者に明らかであるように、本明細書で開示される範囲外のABPの投与量を使用することが必要な場合がある。さらに、臨床医または処置する医師が、被験体の応答に関連して治療を中断する、加減する（adjust）、または終了する方法および時期を知ることが注記される。

【0337】

当業者によって容易に知られるように、異なる治療上有効な量が異なる疾患および状態に適用可能であり得る。同様に、このような障害を防止する、管理する、処置するまたは改善するために十分であるが、本明細書で提供されるABPと関連する有害作用を引き起こすには不十分であるか、または低減するために十分である量はまた、本明細書で提供される投与量および投与頻度スケジュールによって包含される。さらに、被験体が本明細書で提供される組成物の複数の投与量を投与される場合、その投与量の全てが同じである必要はない。例えば、その被験体に投与される投与量は、その組成物の予防的または治療的効果を改善するために増加してよい、またはそれは、特定の被験体が経験している1またはこれより多くの副作用を低減するために減少させてよい。

【0338】

ある種の実施形態において、処置または防止は、本明細書で提供されるABPまたは組成物の1またはこれより多くの負荷用量で開始され、1またはこれより多くの維持用量がこれに続き得る。

【0339】

ある種の実施形態において、本明細書で提供されるABPまたは組成物の用量は、その被験体の血液または血清中のABPの定常状態濃度を達成するために投与され得る。その定常状態濃度は、当業者に利用可能な技術に従う測定によって決定され得るか、または被験体の身体的特徴（例えば、身長、体重および年齢）に基づき得る。

【0340】

ある種の実施形態において、同じ組成物の投与が反復され得、その投与は、少なくとも1日間、2日間、3日間、5日間、10日間、15日間、30日間、45日間、2ヶ月間、75日間、3ヶ月間、または6ヶ月間隔てられ得る。

【0341】

本開示の他の箇所より詳細に考察されるように、本明細書で提供されるABPは必要に応じて、疾患または障害を防止または処置するために有用な1またはこれより多くのさらなる薬剤とともに投与され得る。このようなさらなる薬剤の有効量は、その製剤中に存在するABPの量、障害または処置のタイプ、および当該分野で公知または本明細書で記載される他の因子に依存し得る。

【0342】

治療適用

治療適用に関して、本発明のABPは、薬学的に受容可能な剤形（例えば、当該分野で

10

20

30

40

50

公知のものおよび上記で考察されるものなど)において、哺乳動物(一般にはヒト)に投与される。例えば、本発明のABPは、ボラスとしてまたはある期間にわたる連続注入によって静脈内に、筋肉内、腹腔内、脳脊髄内、皮下、関節内、滑液包内、髄腔内(intrathecal)、または腫瘍内の経路によって、ヒトに投与され得る。そのABPはまた、局所のおよび全身的な治療効果を発揮するために、腫瘍周辺の、病変内の、または病変周辺の経路によって適切に投与される。腹腔内経路は、例えば、卵巣腫瘍の処置において特に有用であり得る。

【0343】

本明細書で提供されるABPは、GITRが関わる任意の疾患または状態の処置に有用であり得る。いくつかの実施形態において、その疾患または状態は、抗GITR ABPでの処置から利益を受け得る疾患または状態である。いくつかの実施形態において、その疾患または状態は腫瘍である。いくつかの実施形態において、その疾患または状態は細胞増殖性障害である。いくつかの実施形態において、その疾患または状態はがんである。

【0344】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPは、医薬としての使用のために提供される。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPは、医薬の製造または調製における使用のために提供される。いくつかの実施形態において、その医薬は、抗GITR ABPから利益を受け得る疾患または状態の処置のためのものである。いくつかの実施形態において、その疾患または状態は腫瘍である。いくつかの実施形態において、その疾患または状態は細胞増殖性障害である。いくつかの実施形態において、その疾患または状態はがんである。

【0345】

任意の適切ながんは、本明細書で提供されるABPで処置され得る。例証的な適切ながんとしては、例えば、以下が挙げられる：急性リンパ芽球性白血病(ALL)、急性骨髄性白血病(AML)、副腎皮質癌、肛門がん、虫垂がん、星状細胞腫、基底細胞癌、脳腫瘍、胆管がん、膀胱がん、骨がん、乳がん、気管支腫瘍、原発不明の癌、心臓腫瘍、子宮頸がん、脊索腫、結腸がん、結腸直腸がん、頭蓋咽頭腫、腺管癌、胎児性腫瘍、子宮内膜がん、上衣腫、食道がん、鼻腔神経芽細胞腫、線維性組織球腫、ユーイング肉腫、眼のがん、胚細胞腫瘍、胆嚢がん、胃がん、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍、妊娠性絨毛疾患、神経膠腫、頭頸部がん、肝細胞がん、組織球症、ホジキンリンパ腫、下咽頭がん、眼内黒色腫、脾臓細胞腫瘍、カポジ肉腫、腎臓がん、ランゲルハンス細胞組織球症、喉頭がん、口唇口腔がん、肝臓がん、上皮内小葉癌、肺がん、マクログロブリン血症、悪性線維性組織球腫、黒色腫、メルケル細胞癌、中皮腫、原発不明転移性扁平上皮性頭部がん、NUT遺伝子が関わる正中線癌、口腔がん、多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髄腫、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、骨髄異形成／骨髄増殖性腫瘍、鼻腔および副鼻腔がん(nasal cavity and paranasal sinus cancer)、鼻咽頭がん、神経芽細胞腫、非小細胞肺癌、口腔咽頭がん、骨肉腫、卵巣がん、脾臓がん、乳頭腫症、パラガングリオマ、副甲状腺がん、陰茎がん、咽頭がん、褐色細胞腫、下垂体腫瘍、胸膜肺芽腫、中枢神経系原発リンパ腫、前立腺がん、直腸がん、腎細胞がん、腎盂尿管がん、網膜芽腫、ラブドイド腫瘍、唾液腺がん、セザリー症候群、皮膚がん、小細胞肺癌、小腸がん、軟部組織肉腫、脊髄腫瘍、胃がん、T細胞リンパ腫、奇形腫様腫瘍、精巣がん、咽喉がん、胸腺腫および胸腺癌、甲状腺がん、尿道がん、子宮がん、膣がん、外陰がん、およびウィルムス腫瘍。

【0346】

いくつかの実施形態において、有効量の本明細書で提供されるABPを、疾患または状態を処置する必要性のある被験体に投与することによる、その被験体において疾患または状態を処置するための方法が本明細書で提供される。いくつかの局面において、その疾患または状態はがんである。

【0347】

いくつかの実施形態において、有効量の本明細書で提供されるABPを、被験体の標的

細胞においてG I T Rをマルチマー化する必要性のあるその被験体に投与することによる、その被験体の標的細胞においてG I T Rをマルチマー化するための方法が本明細書で提供される。

【0348】

いくつかの実施形態において、有効量の本明細書で提供されるA B Pを、被験体の標的細胞においてG I T Rをアゴナイズする必要性のあるその被験体に投与することによる、その被験体の標的細胞においてG I T Rをアゴナイズするための方法が本明細書で提供される。いくつかの局面において、本明細書で提供されるA B PによるG I T Rのアゴニズムは、標的細胞によるI L-2 R α 、I L-2、I L-8、および／またはI F N γ の増加した分泌を生じる。

10

【0349】

いくつかの実施形態において、有効量の本明細書で提供されるA B Pを、被験体の標的細胞においてN F- κ B活性を調整する必要性のあるその被験体に投与することによる、その被験体の標的細胞においてN F- κ B活性を調整するための方法が本明細書で提供される。

【0350】

いくつかの実施形態において、有効量の本明細書で提供されるA B Pを、被験体の標的細胞においてI κ Bの分解を調整する必要性のあるその被験体に投与することによる、その被験体の標的細胞においてI κ Bの分解を調整するための方法が本明細書で提供される。

【0351】

20

いくつかの実施形態において、有効量の本明細書で提供されるA B Pを、被験体の標的細胞においてM A P K経路を活性化する必要性のあるその被験体に投与することによる、その被験体の標的細胞においてM A P K経路を活性化するための方法が本明細書で提供される。いくつかの局面において、本明細書で提供されるA B Pによって活性化されるM A P K経路の構成要素は、p 38、J N K、およびE R Kのうちの1またはこれより多くを含む。

【0352】

いくつかの実施形態において、有効量の本明細書で提供されるA B Pを、エフェクターT細胞の増殖、生存、および／または機能を増加させる必要性のある被験体に投与することによる、その被験体においてエフェクターT細胞の増殖、生存、および／または機能を増大させるための方法が本明細書で提供される。いくつかの局面において、そのエフェクターT細胞はC D 4 +エフェクターT細胞である。いくつかの局面において、そのエフェクターT細胞はC D 8 +エフェクターT細胞である。

30

【0353】

いくつかの実施形態において、有効量の本明細書で提供されるA B Pを、調節性T細胞によるエフェクターT細胞の特性を排除する必要性のある被験体に投与することによる、その被験体において調節性T細胞によるエフェクターT細胞の特性を排除するための方法が本明細書で提供される。いくつかの局面において、その調節性T細胞はC D 4 + C D 2 5 + F o x p 3 +調節性T細胞である。いくつかの局面において、その調節性T細胞はC D 8 + C D 2 5 +調節性T細胞である。

40

【0354】

いくつかの実施形態において、有効量の本明細書で提供されるA B Pを、調節性T細胞の出現または分布の頻度を変更する必要性のある被験体に投与することによる、その被験体において調節性T細胞の出現または分布の頻度 (the frequency of occurrence or distribution of regulatory T cells) を変更するための方法が本明細書で提供される。いくつかの局面において、調節性T細胞の頻度は減少される。いくつかの局面において、調節性T細胞の頻度は、特定の組織において低減される。いくつかの局面において、調節性T細胞の腫瘍内蓄積は減少され、エフェクターT細胞 対 調節性T細胞のより都合の良い比を生じ、C D 8 + T細胞活性を増強する。

【0355】

50

いくつかの実施形態において、有効量の本明細書で提供されるＡＢＰを、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞の活性を増加させる必要性のある被験体に投与することによる、その被験体においてＮＫ細胞の活性を増加させるための方法が本明細書で提供される。

【０３５６】

いくつかの実施形態において、有効量の本明細書で提供されるＡＢＰを、樹状細胞の活性を増加させる必要性のある被験体に投与することによる、その被験体において樹状細胞の活性を増加させるための方法が本明細書で提供される。

【０３５７】

いくつかの実施形態において、有効量の本明細書で提供されるＡＢＰを、Ｂ細胞の活性を増加させる必要性のある被験体に投与することによる、その被験体においてＢ細胞の活性を増加させるための方法が本明細書で提供される。

10

【０３５８】

いくつかの実施形態において、有効量の本明細書で提供されるＡＢＰを、免疫応答を増強する必要性のある被験体に投与することによる、その被験体において免疫応答を増強するための方法が本明細書で提供される。

【０３５９】

いくつかの実施形態において、有効量の本明細書で提供されるＡＢＰを、腫瘍の発現を遅延させる必要性のある被験体に投与することによる、その被験体において腫瘍の発現を遅延させるための方法が本明細書で提供される。

20

【０３６０】

いくつかの実施形態において、有効量の本明細書で提供されるＡＢＰを、がんの発現を遅延させる必要性のある被験体に投与することによる、その被験体においてがんの発現を遅延させるための方法が本明細書で提供される。

【０３６１】

いくつかの実施形態において、有効量の本明細書で提供されるＡＢＰを、腫瘍のサイズを縮小する必要性のある被験体に投与することによる、その被験体において腫瘍のサイズを縮小するための方法が本明細書で提供される。

【０３６２】

いくつかの実施形態において、有効量の本明細書で提供されるＡＢＰを、転移の数を低減する必要性のある被験体に投与することによる、その被験体において転移の数を低減するための方法が本明細書で提供される。

30

【０３６３】

併用療法

いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるＡＢＰは、少なくとも１つのさらなる治療剤とともに投与される。任意の適切なさらなる治療剤は、本明細書で提供されるＡＢＰとともに投与され得る。いくつかの局面において、そのさらなる治療剤は、放射線、細胞傷害性薬剤、化学療法剤、細胞増殖抑制剤、抗ホルモン剤、ＥＧＦＲ阻害剤、免疫刺激剤、抗血管新生剤、およびこれらの組み合わせから選択される。

【０３６４】

いくつかの実施形態において、そのさらなる治療剤は免疫刺激剤を含む。

40

【０３６５】

いくつかの実施形態において、その免疫刺激剤は、免疫細胞の阻害性レセプターまたはそのリガンドのシグナル伝達を遮断する薬剤である。いくつかの局面において、その阻害性レセプターまたはリガンドは、ＣＴＬＡ－４、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＮＲＰ－１、ＬＡＧ－３、Ｔｉｍ３、ＴＩＧＩＴ、ニューリチン、ＢＴＬＡ、ＫＩＲ、およびこれらの組み合わせから選択される。いくつかの局面において、その薬剤は、ペンブロリズマブ（抗ＰＤ－１）、ニボルマブ（抗ＰＤ－１）、アテゾリズマブ（抗ＰＤ－Ｌ１）、イピリムマブ（抗ＣＴＬＡ－４）、およびこれらの組み合わせから選択される。

【０３６６】

いくつかの実施形態において、その免疫刺激剤は、免疫細胞の共刺激性レセプターのア

50

ゴニストである。いくつかの局面において、その共刺激レセプターは、OX40、ICOS、CD27、CD28、4-1BB、またはCD40から選択される。いくつかの実施形態において、そのアゴニストは抗体である。

【0367】

いくつかの実施形態において、その免疫刺激剤はサイトカインである。いくつかの局面において、そのサイトカインは、IL-2、IL-5、IL-7、IL-12、IL-15、IL-21、およびこれらの組み合わせから選択される。

【0368】

いくつかの実施形態において、その免疫刺激剤は腫瘍溶解性ウイルスである。いくつかの局面において、その腫瘍溶解性ウイルスは、単純ヘルペスウイルス、水疱性口内炎ウイルス、アデノウイルス、ニューカッスル病ウイルス、ワクシニアウイルス、およびマラバウイルスから選択される。

【0369】

いくつかの実施形態において、その免疫刺激剤は、キメラ抗原レセプターを有するT細胞(CAR-T細胞)である。いくつかの実施形態において、その免疫刺激剤は、二重特異的または多重特異的なT細胞指向性抗体である。いくつかの実施形態において、その免疫刺激剤は、抗TGF- β 抗体である。いくつかの実施形態において、その免疫刺激剤は、TGF- β トラップである。

【0370】

いくつかの実施形態において、そのさらなる治療剤は、腫瘍抗原に対するワクチンである。任意の適切な抗原は、その抗原が本明細書で提供される方法によって処置される腫瘍に存在することを条件として、そのワクチンによって標的化され得る。いくつかの局面において、その腫瘍抗原は、正常組織中のその発現レベルとの比較において過剰発現される腫瘍抗原である。いくつかの局面において、その腫瘍抗原は、がん精巣抗原、分化抗原、NY-ESO-1、MAGE-A1、MART、およびこれらの組み合わせから選択される。

【0371】

さらなる治療剤のさらなる例としては、タキサン(例えば、パクリタキセルまたはドセタキセル);白金薬剤(例えば、カルボプラチン、オキサリプラチン、および/またはシスプラチン);トポイソメラーゼ阻害剤(例えば、イリノテカン、トポテカン、エトポシド、および/またはミトキサントロン);フォリン酸(例えば、ロイコボリン);またはヌクレオシド代謝阻害剤(例えば、フルオロウラシル、カペシタビン、および/またはゲムシタビン)が挙げられる。いくつかの実施形態において、そのさらなる治療剤は、フォリン酸、5-フルオロウラシル、および/またはオキサリプラチンである。いくつかの実施形態において、そのさらなる治療剤は、タキサンおよび白金薬剤である。いくつかの実施形態において、そのさらなる治療剤は、パクリタキセルおよびカルボプラチンである。いくつかの実施形態において、そのさらなる治療剤は、ペメトレキセート(pemetrexate)である。いくつかの実施形態において、そのさらなる治療剤は、標的化治療剤(例えば、EGFR、RAFまたはMEK標的化薬剤)である。

【0372】

そのさらなる治療剤は、任意の適切な手段によって投与され得る。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPおよびそのさらなる治療剤は、同じ薬学的組成物の中に含まれる。いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるABPおよびそのさらなる治療剤は、異なる薬学的組成物の中に含まれる。

【0373】

本明細書で提供されるABPおよびそのさらなる治療剤が異なる薬学的組成物の中に含まれる実施形態において、そのABPの投与は、そのさらなる治療剤の投与の前、同時、および/または後に行い得る。いくつかの局面において、本明細書で提供されるABPおよびそのさらなる治療剤の投与は、互いの約1ヶ月間以内に行う。いくつかの局面におい

10

20

30

40

50

て、本明細書で提供される A B P およびそのさらなる治療剤の投与は、互いの約 1 週間以内に行う。いくつかの局面において、本明細書で提供される A B P およびそのさらなる治療剤の投与は、互いの約 1 日間以内に行う。いくつかの局面において、本明細書で提供される A B P およびそのさらなる治療剤の投与は、互いの約 1 2 時間以内に行う。いくつかの局面において、本明細書で提供される A B P およびそのさらなる治療剤の投与は、互いの約 1 時間以内に行う。

【0374】

診断法

被験体に由来する細胞における G I T R の存在を検出するための方法が提供される。このような方法は、例えば、本明細書で提供される A B P での処置に対する応答性を推定および評価するために使用され得る。

10

【0375】

いくつかの実施形態において、血液サンプルが被験体から得られ、G I T R を発現する細胞の割合 (fraction) が決定される。いくつかの局面において、このような細胞によって発現される G I T R の相対的な量が決定される。G I T R を発現する細胞の割合およびこのような細胞によって発現される G I T R の相対的な量は、任意の適切な方法によって決定され得る。いくつかの実施形態において、フローサイトメトリーがこのような測定を行うために使用される。いくつかの実施形態において、蛍光活性化セルソーティング (FACS) は、このような測定を行うために使用される。末梢血における G I T R の発現を評価するための方法については、L i ら, J. A u t o i m m u n i t y, 2003, 21: 83-92 を参照のこと。

20

【0376】

キット

本明細書で提供される A B P を含むキットも提供される。そのキットは、本明細書で記載されるように、疾患または障害の処置、防止、および／または診断のために使用され得る。

【0377】

いくつかの実施形態において、そのキットは、容器およびその容器上またはその容器と関連付けられたラベルまたは添付文書を含む。適切な容器としては、例えば、ボトル、バイアル、シリンジ、および I V 液剤バッグが挙げられる。その容器は、種々の材料 (例えば、ガラスまたはプラスチック) から形成され得る。その容器は、組成物であって、単独で、または別の組成物と組み合わせられる場合に、疾患または障害の処置、防止、および／または診断に有効である組成物を保持する。その容器は、無菌アクセスポートを有し得る。例えば、その容器が静脈内液剤バッグまたはバイアルである場合、その容器は、針によって穿刺され得るポートを有し得る。その組成物中の少なくとも 1 つの活性薬剤は、本明細書で提供される A B P である。そのラベルまたは添付文書は、その組成物が選択された状態を処置するために使用されることを示す。

30

【0378】

いくつかの実施形態において、そのキットは、(a) 本明細書で提供される A B P を含む第 1 の組成物をその中に含む第 1 の容器；および (b) さらに治療剤を含む第 2 の組成物をその中に含む第 2 の容器を含む。本発明のこの実施形態におけるキットは、その組成物が特定の状態を処置するために使用され得ることを示す添付文書をさらに含み得る。

40

【0379】

代わりに、またはさらに、そのキットは、薬学的に受容可能な賦形剤を含む第 2 の (または第 3 の) 容器をさらに含み得る。いくつかの局面において、その賦形剤はバッファである。そのキットは、商業的およびユーザーの観点から望ましい他の材料 (フィルタ、針、およびシリンジが挙げられる) をさらに含み得る。

【0380】

他の例証的实施形態

以下で提供される実施形態は限定ではなく、本開示全体を通じて記載されるものに加え

50

て、本発明のある種の実施形態および局面の例証のために提供される。

【0381】

実施形態1： ヒトGITRおよび／またはヒトGITR複合体に特異的に結合し、かつ以下のうちの少なくとも1つが可能であるABP： a) GITRへの結合に関してGITRLと交差競合する； b) ヒト細胞へと内部移行し得る； c) エフェクターT細胞の抑制を阻害する； d) 調節性T細胞によるエフェクターT細胞の阻害を阻害する； e) 組織中または循環中の調節性T細胞の数を減少させる； f) エフェクターT細胞を活性化する； g) GITR複合体へとGITRを会合させる； h) ヒトGITRおよび／またはGITR複合体の活性を調整する。

【0382】

実施形態2： 上記ABPは、以下の特徴のうちの1またはこれより多くを有する、実施形態1に記載のABP： a) モノクローナル抗体である； b) ヒト抗体、ヒト化抗体、またはキメラ抗体である； c) 多重特異的または多価抗体（例えば、四価抗体）である； d) N末端またはC末端において少なくとも1つのFabを含む； e) IgG1、IgG2、IgG3、またはIgG4タイプのものである； f) 抗原結合抗体フラグメントである； g) Fabフラグメント、Fab' フラグメント、F(ab')₂フラグメント、またはFvフラグメントである； h) 二重特異的抗体、ダイアボディ、一本鎖抗体、単ドメイン抗体、V_Hドメイン抗体、またはナノボディである。

【0383】

実施形態3： 上記ABPは、以下の特徴のうちの1またはこれより多くを有する、実施形態1に記載のABP： a) 配列番号1～2のヒトGITRポリペプチドもしくはそのバリエーションに結合するか、または別の方法で、本明細書で提供されるように約20nM未満のK_Dで結合する；あるいはb) 配列番号3のカニクイザルGITRポリペプチドもしくはそのバリエーションに結合するか、または別の方法で、本明細書で提供されるように約200nM未満のK_Dで結合する。

【0384】

実施形態4： ヒトGITR上の第1の抗体認識ドメインに特異的に結合する第1の抗原結合ドメインおよびヒトGITR上の第2の抗体認識ドメインに特異的に結合する第2の抗原結合ドメインを含み、ここで上記第1の抗体認識ドメインおよび上記第2の抗体認識ドメインは同一ではない、実施形態1に記載のABP。

【0385】

実施形態5： DVD-IgTM分子、BiTe（登録商標）分子、DARTTM分子、Duobody（登録商標）分子、scFv／ダイアボディ-IgG分子、クロスオーバー多重特異的分子、2-in-1二重特異的分子、knob-in-hole多重特異的分子、Fab+IgG分子、CovX-Body分子、affibody分子、scFv／ダイアボディ-CH₂／CH₃二重特異的分子、IgG-非Igタンパク質足場ベースの多重特異的分子、Fynomer（登録商標）分子、FcabTM分子、TandAb（登録商標）、ZybodyTM、および正常ヒトタンパク質様ヒト血清アルブミン-二重特異的分子に連結されたscFv／ダイアボディからなる群より選択される形式にある二重特異的結合タンパク質を含む、実施形態4に記載のABP。

【0386】

実施形態6： 上記第1の抗原結合ドメインは、約20nM未満のK_Dを有しかつヒトGITRをアゴナイズし得、上記第2の抗原結合ドメインは、約100nM未満のK_Dを有する、実施形態4に記載のABP。

【0387】

実施形態7： ヒトGITRへの結合に関して、参照ABPと競合するかまたは競合し得るABPであって、ここで上記参照ABPは、実施形態1に記載のABPであるABP。

【0388】

実施形態8： 上記ABPおよび上記参照抗体は、ヒトGITRへの結合に関して、交差競合するかまたは交差競合し得る、実施形態7に記載のABP。

10

20

30

40

50

【0389】

実施形態9： ヒト重鎖定常領域またはそのフラグメントもしくはバリエーションを含む重鎖定常領域を含み、ここで上記定常領域バリエーションは、20個までの改変されたアミノ酸置換を含み、0～20個までの改変されたアミノ酸置換は保存的アミノ酸置換である、実施形態1に記載のABP。

【0390】

実施形態10： ヒトGITRLへの結合に関して、GITRタンパク質と競合するかまたは競合し得る、実施形態1に記載のABP。

【0391】

実施形態11： リガンド非依存性様式でGITRシグナル伝達を活性化し得る、実施形態1に記載のABP。

【0392】

実施形態12： GITRおよびGITRLのリガンド依存性結合を増強し得る、実施形態1に記載のABP。

【0393】

実施形態13： 薬学的に受容可能なキャリア中に実施形態1～12のいずれか1つに記載のABPを含む、薬学的組成物。

【0394】

実施形態14： ヒトGITR上の第1の抗体認識ドメインに特異的に結合する第1の抗原結合ドメインおよびヒトGITR上の第2の抗体認識ドメインに特異的に結合する第2の抗原結合ドメインを含む二重特異的抗体であって、ここで上記第1の抗体認識ドメインおよび上記第2の抗体認識ドメインは同一ではない、二重特異的抗体。

【0395】

実施形態15： 上記第1の抗体認識ドメインおよび上記第2の抗体認識ドメインは、ヒトGITRの細胞外ドメインに存在する、実施形態14に記載の二重特異的抗体。

【0396】

実施形態16： 上記第1の抗体認識ドメインおよび上記第2の抗体認識ドメインは、少なくとも2つのヒトGITRタンパク質を機能的複合体へと会合させ得る、実施形態14に記載の二重特異的抗体。

【0397】

実施形態17：
ヒトGITRタンパク質または少なくとも2つのGITRタンパク質を含むヒトGITR複合体上の第1の抗体認識ドメインに特異的に結合する第1の抗原結合ドメインを含み、かつ以下のうちの少なくとも1つが可能である複合体化ABP： a) GITRへの結合に関して、GITRLと交差競合する； b) ヒト細胞へと内部移行し得る； c) エフェクターT細胞の抑制を阻害する； d) 調節性T細胞によるエフェクターT細胞の阻害を阻害する； e) 組織中または循環中の調節性T細胞の数を減少させる； f) エフェクターT細胞を活性化する； g) GITR複合体へとGITRを会合させる； h) ヒトGITRおよび／またはGITR複合体の活性を調整する。

【0398】

実施形態18： 実施形態1～12のいずれか1つに記載のABPまたは実施形態14～16のいずれか1つに記載の二重特異的抗体または実施形態17に記載の複合体化ABPをコードする、単離された核酸。

【0399】

実施形態19： 実施形態18に記載の核酸を含む、発現ベクター。

【0400】

実施形態20： 実施形態19に記載のベクターを含む、原核生物宿主細胞または真核生物宿主細胞。

【0401】

実施形態21： 組換えタンパク質を生成するための方法であって、上記方法は、実施

10

20

30

40

50

形態 18 に記載の核酸を、原核生物宿主細胞または真核生物宿主細胞において発現させる工程、および上記細胞または上記細胞培養上清から上記タンパク質を回収する工程を包含する方法。

【0402】

実施形態 22： がんまたは炎症性疾患に罹患している被験体の処置のための方法であって、上記方法は、実施形態 1～12 のいずれか 1 つに記載の A B P または実施形態 14～16 のいずれか 1 つに記載の二重特異的抗体または実施形態 17 に記載の複合体化 A B P を含む薬学的組成物を、上記被験体に投与することを包含する方法。

【0403】

実施形態 23： 被験体において免疫応答を誘導または増強するための方法であって、上記方法は、実施形態 1～12 のいずれか 1 つに記載の A B P または実施形態 14～16 のいずれか 1 つに記載の二重特異的抗体または実施形態 17 に記載の複合体化 A B P を含む薬学的組成物を、上記被験体に投与することを包含し、ここで上記免疫応答は、腫瘍抗原に対して生成される方法。

10

【0404】

実施形態 24： 上記 A B P、二重特異的抗体または複合体化 A B P は、上記被験体において以下のうちの 1 またはこれより多くを達成するために十分な量で投与される、実施形態 23 に記載の方法： a) 調節性 T 細胞によるエフェクター T 細胞の活性の抑制を低減する； b) 調節性 T 細胞のレベルを減少させる； c) エフェクター T 細胞の活性化； d) エフェクター T 細胞増殖を誘導または増強する； e) 腫瘍成長を阻害する；および f) 腫瘍退縮を誘導する。

20

【0405】

実施形態 25： 上記がんは固形がんである、実施形態 22 に記載の方法。

【0406】

実施形態 26： 上記がんは血液のがんである、実施形態 22 に記載の方法。

【0407】

実施形態 27： 上記方法は、以下のうちの 1 またはこれより多くをさらに包含する、実施形態 22～26 のいずれか 1 つに記載の方法： a) 化学療法を施行すること； b) 放射線療法を施行すること；または c) 1 またはこれより多くのさらなる治療剤を投与すること。

30

【0408】

実施形態 28： 上記さらなる治療剤は免疫刺激剤を含む、実施形態 27 に記載の方法。

【0409】

実施形態 29： 上記免疫刺激剤は、免疫細胞の阻害性レセプターに対するアンタゴニストを含む、実施形態 27 に記載の方法。

【0410】

実施形態 30： 上記阻害性レセプターは、C T L A - 4、P D - 1、P D - L 1、L A G - 3、T i m 3、T I G I T、ニューリチン、B T L A もしくは K I R、またはこれらの機能的フラグメントを含む、実施形態 29 に記載の方法。

40

【0411】

実施形態 31： 上記免疫刺激剤は、免疫細胞の共刺激性レセプターのアゴニストまたはその機能的フラグメントを含む、実施形態 27 に記載の方法。

【0412】

実施形態 32： 上記共刺激レセプターは、O X 4 0、I C O S、C D 2 7、C D 2 8、4 - 1 B B、または C D 4 0 を含む、実施形態 31 に記載の方法。

【0413】

実施形態 33： 上記免疫刺激剤はサイトカインを含む、実施形態 27 に記載の方法。

【0414】

実施形態 34： 上記サイトカインは、I L - 2、I L - 5、I L - 7、I L - 12、

50

IL-15またはIL-21を含む、実施形態27に記載の方法。

【0415】

実施形態35： 上記免疫刺激剤は腫瘍溶解性ウイルスを含む、実施形態27に記載の方法。

【0416】

実施形態36： 上記腫瘍溶解性ウイルスは、単純ヘルペスウイルス、水疱性口内炎ウイルス、アデノウイルス、ニューカッスル病ウイルス、ワクシニアウイルス、またはマラバウイルスを含む、実施形態35に記載の方法。

【0417】

実施形態37： 上記免疫刺激剤は、キメラ抗原操作T細胞を含む、実施形態27に記載の方法。

【0418】

実施形態38： 上記免疫刺激剤は、二重特異的または多重特異的なT細胞指向性抗体を含む、実施形態27に記載の方法。

【0419】

実施形態39： 上記さらなる治療剤は、抗TGF- β 抗体またはTGF- β レセプタートラップを含む、実施形態27に記載の方法。

【0420】

実施形態40： 上記薬学的組成物の投与は、T-エフェクター細胞の増殖の誘導もしくは増強、またはT細胞におけるI- κ Bおよび／もしくはNF- κ Bの調整、またはT細胞におけるGITR活性の調整、またはT-エフェクター細胞におけるT細胞レセプター誘導性シグナル伝達、あるいはこれらの組み合わせを生じる、実施形態22～39のいずれか1つに記載の方法。

【0421】

実施形態41： GITRLとGITR複合体との相互作用を阻害し得る実施形態1～12のいずれか1つに記載のABPを含む試験化合物をスクリーニングするための方法であって、上記方法は、

GITRLおよびGITR複合体を含むサンプルと上記化合物とを接触させる工程；ならびに上記サンプル中でのGITRLとGITR複合体との相互作用が、上記化合物と接触させないサンプル中でのGITRLとGITR複合体との相互作用に対して減少されるかどうかを決定し、それによって、上記化合物と接触させたサンプル中でのGITRLとGITRとの相互作用の減少が、上記化合物を、GITRLとGITR複合体との相互作用を阻害する化合物として同定する工程を包含する方法。

【実施例】

【0422】

以下は、本発明の方法および組成物の例である。本明細書で提供される一般的記載を考慮すれば、種々の他の実施形態が実施され得ることは、理解される。

実施例1： GITR抗原結合タンパク質の選択

材料および方法

抗原を、PierceのEZ-Link（登録商標） Sulfo-NHS-Biotinylation Kitを使用してビオチン化した。ヤギF(ab')₂抗ヒト κ -FITC（LC-FITC）、ExtraAvidin（登録商標）-PE（EA-PE）およびStreptavidin-AF633（SA-633）をそれぞれ、Southern Biotech、Sigma、およびMolecular Probesから得、Streptavidin MicroBeads（登録商標）およびMACS LC分離ラムをMiltenyi Biotecから購入した。ヤギ抗ヒトIgG-PE（ヒト-PE）をSouthern Biotechから得た。

ナীবディスカバリー（Naive Discovery）

8つのナীবヒト合成酵母ライブラリー（各々約10⁹の多様性）を、以前に記載されるように増殖させた（例えば、Y. Xuら, Addressing polyspe

10

20

30

40

50

cificity of antibodies selected from an in vitro yeast presentation system: a FACS-based, high-throughput selection and analytical tool. PEDS 26.10, 663-70 (2013); WO2009036379; WO2010105256; およびWO2012009568を参照のこと)。最初の2ラウンドの選択については、Miltenyi MACSシステムを利用する磁性ビーズソーティング技術を、以前に記載されるように行った。(例えば、Siegelら, High efficiency recovery and epitope-specific sorting of an scFv yeast display library.” J Immunol Methods 286 (1-2), 141-153 (2004)を参照のこと)。簡潔には、酵母細胞(約 10^{10} 細胞/ライブラリー)を、5mlの10nM ビオチン化Fc融合抗原とともに30分間、30℃において洗浄緩衝液(リン酸緩衝食塩水(PBS)/0.1% ウシ血清アルブミン(BSA))中でインキュベートした。40ml 氷冷洗浄緩衝液で1回洗浄した後、その細胞ペレットを、20ml 洗浄緩衝液中に再懸濁し、Streptavidin MicroBeads(登録商標)(500 μ l)をその酵母に添加し、15分間、4℃においてインキュベートした。次に、その酵母をペレットにし、20ml 洗浄緩衝液中に再懸濁し、Miltenyi LSカラムにロードした。その20mlをロードした後、そのカラムを、3ml 洗浄緩衝液で3回洗浄した。次いで、そのカラムを磁場から外し、その酵母を5mlの成長培地で溶離し、次いで、一晚成長させた。以下の選択ラウンドを、フローサイトメトリーを使用して行った。およそ 2×10^7 酵母をペレットにし、洗浄緩衝液で3回洗浄し、30℃において、平衡条件下で、漸減濃度のビオチン化Fc融合抗原(10~1nM)とともに、種交差反応性を得るために異なる種の10nM ビオチン化Fc融合抗原とともに、または選択から非特異的抗体を除去するために多特異性除去試薬(poly-specificity depletion reagent)(PSR)とともにインキュベートした。そのPSR除去のために、そのライブラリーを、以前に記載されるようにビオチン化PSR試薬の1:10希釈物とともにインキュベートした(例えば、Y. Xuら, Addressing polyspecificity of antibodies selected from an in vitro yeast presentation system: a FACS-based, high-throughput selection and analytical tool. PEDS 26.10, 663-70 (2013)を参照のこと)。次いで、酵母を洗浄緩衝液で2回洗浄し、LC-FITC(1:100希釈)およびSA-633(1:500希釈)またはEAPE(1:50希釈)二次試薬のいずれかで、15分間、4℃において染色した。洗浄緩衝液で2回洗浄した後に、その細胞ペレットを、0.3ml 洗浄緩衝液中に再懸濁し、ストレーナーキャップ付きのソートチューブ(strainer-capped sort tube)に移した。FACS ARIAソーター(BD Biosciences)を使用してソーティングを行い、ソートゲートを、所望の特徴を有する抗体を選択するために決定した。選択ラウンドを、その所望の特徴の全てを有する集団が得られるまで反復した。最終ラウンドのソーティングの後に、酵母をプレートし、個々のクローンの特徴付けのために拾い上げた。

抗体最適化

抗体の最適化を、軽鎖多様化プロトコルを介して、次いで、以下に記載されるように重鎖可変領域および軽鎖可変領域へと多様性を導入することによって行った。これらのアプローチのうちのいくつかの組み合わせは、各抗体のために使用した。

軽鎖バッチ多様化プロトコル: ナイーブ選択アウトプットからの重鎖プラスミドを、その酵母からスマッシュアンドグラブ法(smash and grab)を介して抽出し、E. coli中で増殖させ、その後、E. coliから精製し、 5×10^6 の多様性を有する軽鎖ライブラリーへと形質転換した。ナイーブディスカバリーと同じ条件を使用して、1ラウンドのMACSおよび4ラウンドのFACSで選択を行った。

10

20

30

40

50

軽鎖多様化： 単一抗体の重鎖可変領域を、PCRを介して増幅し、重鎖発現ベクターとともに、 5×10^6 の多様性を有する軽鎖ライブラリーへと形質転換した。ナイーブディスカバリーと同じ条件を使用して、1ラウンドのMACSおよび3ラウンドのFACSで選択を行った。各FACSラウンドのために、そのライブラリーをPSR結合、種交差反応性、および親和性圧力 (affinity pressure) に関して調べ、所望の特徴を有する集団を得るためにソーティングを行った。

CDRH1およびCDRH2選択： 単一抗体のCDRH3を、 1×10^8 の多様性のCDRH1およびCDRH2バリエーションを有する予め作製したライブラリーへと組換えて、ナイーブディスカバリーに記載されるように1ラウンドのMACSおよび4ラウンドのFACSで選択を行った。各FACSラウンドのために、そのライブラリーをPSR結合、種交差反応性、および親和性圧力に関して調べ、所望の特徴を有する集団を得るためにソーティングを行った。これらの選択のために、そのビオチン化抗原を、親IgGとともに30分間予めインキュベートし、次いで、その予め複合体化した混合物をその酵母ライブラリーに、その選択が平衡に達することを可能にする時間の長さによって適用することによって、親和性圧力を適用した。次いで、より高い親和性抗体をソートできた。

CDRH3/VH変異体選択： CDRH3およびCDRH3のいずれかの側の隣接領域を含むオリゴヌクレオチド (オリゴ) を、IDTから注文した。そのオリゴのCDRH3コード部分におけるアミノ酸位置を、NNK多様性によって変化を与えた。そのCDRH3オリゴは、そのCDRH3の隣接領域にアニールするプライマーを使用して2本鎖にした。その重鎖可変領域の残余部分を、重鎖の非CDR3領域においてさらなる多様性を導入するために、エラープローンPCRを介して変異誘発した。次いで、そのライブラリーを、2本鎖CDRH3オリゴ、その重鎖可変領域の変異誘発した残余部分、およびその重鎖発現ベクターを、その親の軽鎖プラスミドを既に含む酵母へと形質転換することによって作り出した。4ラウンドにわたるFACSソーティングを使用して、以前のサイクルに類似の選択を行った。各FACSラウンドのために、そのライブラリーをPSR結合、種交差反応性、および親和性圧力に関して調べ、所望の特徴を有する集団を得るためにソーティングを行った。これらの選択のための親和性圧力を、CDRH1およびCDRH2選択において上記で記載されるように行った。

CDRL1、CDRL2、およびCDRL3選択： CDRL3およびCDRL3のいずれかの側の隣接領域を含むオリゴを、IDTから注文した。そのオリゴのCDRL3コード部分におけるアミノ酸位置を、NNK多様性によって変化を与えた。そのCDRL3オリゴを、そのCDRL3の隣接領域にアニールするプライマーを使用して2本鎖にした。次いで、これらの2本鎖CDRL3領域を、 3×10^5 の多様性のCDRL1およびCDRL2バリエーションを有する予め作製したライブラリーへと組換えて、ナイーブディスカバリーに記載されるように1ラウンドのMACSおよび4ラウンドのFACSで選択を行った。各FACSラウンドのために、そのライブラリーをPSR結合、種交差反応性、および親和性圧力に関して調べ、所望の特徴を有する集団を得るためにソーティングを行った。これらの選択のための親和性圧力を、CDRH1およびCDRH2選択において上記で記載されるように行った。

抗体生成および精製

酵母クローンを飽和するまで成長させ、次いで、48時間、30℃において振盪しながら誘導した。誘導後、酵母細胞をペレットにし、精製するためにその上清を採取した。プロテインAカラムを使用し、酢酸 (pH 2.0) で溶離して、IgGを精製した。Fabフラグメントを、パパイン消化によって生成し、KappaSelect (登録商標) (GE Healthcare Life Sciences) で精製した。

ForteBio K_D測定

ForteBio (登録商標) 親和性測定を、概して以前に記載されるようにOctet (登録商標) RED384で行った (例えば、Estepら, High throughput solution-based measurement of antibody-antigen affinity and epitope binning.

10

20

30

40

50

M a b s 5 (2) , 2 7 0 - 2 7 8 (2 0 1 3) を参照のこと)。簡潔には、F o r t e B i o 親和性測定を、I g G を A H Q センサーにオンラインで負荷することによって行った。センサーを、アッセイ緩衝液中、オフラインで 3 0 分間平衡化し、次いで、ベースライン確立のために 6 0 秒間オンラインでモニターした。I g G が負荷されたセンサーを、1 0 0 n M 抗原に 3 分間曝し、その後、オフ速度 (o f f - r a t e) 測定のために 3 分間アッセイ緩衝液に移した。一価親和性評価のために、F a b を I g G の代わりに使用した。この評価のために、非ビオチン化 F c 融合抗原を、A H Q センサーにオンラインで負荷した。センサーを、アッセイ緩衝液中、オフラインで 3 0 分間平衡化し、次いで、ベースライン確立のために 6 0 秒間オンラインでモニターした。抗原が負荷されたセンサーを、2 0 0 n M F a b に 3 分間曝し、その後、それらをオフ速度測定のために 3 分間アッセイ緩衝液に移した。全ての動力学を、1 : 1 結合モデルを使用して分析した。

10

F o r t e B i o エピトープビニング／リガンドブロッキング

エピトープビニング／リガンドブロッキングを、標準的なサンドイッチ形式の交差遮断アッセイを使用して行った。コントロール抗標の I g G を A H Q センサーに負荷し、そのセンサー上の占有されていない F c - 結合部位を、無関係のヒト I g G 1 抗体で遮断した。次いで、そのセンサーを、1 0 0 n M 標的抗原に曝し、続いて、第 2 の抗標的抗体またはリガンドに曝した。抗原会合後のその第 2 の抗体またはリガンドによるさらなる結合は、占有されていないエピトープ (非競合物 (non-competitor)) を示す一方で、結合なしは、エピトープ遮断 (競合物またはリガンドブロッキング) を示す

20

細胞結合分析

その抗原を過剰発現するおよそ 1 0 0 , 0 0 0 個の細胞を、洗浄緩衝液で洗浄し、1 0 0 μ l 1 0 0 n M I g G とともに 5 分間、室温においてインキュベートした。次いで、細胞を洗浄緩衝液で 2 回洗浄し、1 0 0 μ l の 1 : 1 0 0 ヒト - P E とともに 1 5 分間、氷上でインキュベートした。次いで、細胞を洗浄緩衝液で 2 回洗浄し、F A C S C a n t o I I 分析器 (B D B i o s c i e n c e s) で分析した。

サイズ排除クロマトグラフィー

T S K g e l (登録商標) S u p e r S W m A b H T P カラム (2 2 8 5 5) を、6 分／実行のサイクルタイムで、0 . 4 m L / 分での、哺乳動物が生成した m A b のファスト S E C 分析 (f a s t S E C a n a l y s i s) のために使用した。2 0 0 m M リン酸ナトリウムおよび 2 5 0 m M 塩化ナトリウムを、移動相として使用した。

30

ダイナミックスキャニング蛍光定量法

1 0 μ l の 2 0 $\times$ S y p r o O r a n g e を、2 0 μ l の 0 . 2 ~ 1 m g / m L m A b または F a b 溶液に添加する。R T - P C R 機器 (B i o R a d C F X 9 6 R T P C R) を使用して、サンプルプレート温度を 4 0 $^{\circ}$ C から 9 5 $^{\circ}$ C へと 0 . 5 C 刻みで、各温度で 2 分間平衡化して、徐々に上げる。生データについて負の一次導関数を、T m を抽出するために使用する。

【 0 4 2 3 】

実施例 2 : T M 形式抗体の特徴

いくつかの種の G I T R に対する I g G 1 および T M 形式 A B P の親和性

40

G I T R A B P を、組換え h G I T R (配列番号 1) 、h G I T R - T 4 3 R (配列番号 2) 、c G I T R (配列番号 3) 、および m G I T R (配列番号 4) に結合するそれらの能力に関して、F O R T E B I O (登録商標) O C T E T 機器を使用して評価した。そのアッセイを、3 0 $^{\circ}$ C において、1 $\times$ K i n e t i c s B u f f e r (F o r t e B i o , I n c .) をアッセイ緩衝液として使用して行った。抗ヒト I g G F c C a p t u r e (A H C) バイオセンサー (F o r t e B i o , I n c .) を使用して、そのセンサー上に G I T R A B P を捕捉した。そのセンサーを、そのアッセイの前に、アッセイ緩衝液中で 6 0 0 秒間平衡化した。そのセンサーを 1 $\times$ アッセイ緩衝液に 6 0 秒間浸すことによって、ベースラインを確立した。そのセンサーを A B P 溶液に 3 0 0 秒間浸すことによって、そのセンサー上に A B P を負荷した。そのセンサーを 1 $\times$ アッセイ緩衝液に 1 2 0 秒間浸すことによって、ベースラインを確立した。そのセンサーを 2 0 0 μ g /

50

m l ヒト I g G に 3 0 0 秒間浸すことによってクエンチして、そのセンサーへの G I T R - F c 抗原の非特異的結合を防止した。そのセンサーを 1 × アッセイ緩衝液に 6 0 秒間浸すことによって、ベースラインを確立した。次に、2 5 n M の組換え抗原中で 3 0 0 秒間、会合をモニターし、緩衝液単独の中で 1 2 0 0 秒間、解離を追跡した。1 : 1 結合モデルを使用する F O R T E B I O (登録商標) A n a l y s i s ソフトウェアの動力学的関数を使用して、 K_D を決定した。結果を表 5 に示す。

【表 5】

表5: 単一濃度動力学を使用するOCTETによるABP K_D

ABP	形式	Octet による K_D , 単一濃度のヒト GITR-Fc, (nM)	Octet による K_D , 単一濃度のヒト GITR T43R-Fc (nM)	Octet による K_D , 単一濃度の カニクイザル GITR-Fc (nM)	Octet による K_D , 単一濃度の マウス GITR-Fc (nM)
1	N 末端 Fab TM	0.77	0.94	0.88	結合なし
2	N 末端 Fab TM	0.55	0.73	0.79	結合なし
3	N 末端 Fab TM	0.58	0.71	1.1	結合なし
4	N 末端 Fab TM	0.5	0.72	1.19	結合なし
5	N 末端 Fab TM	0.57	0.7	1.21	結合なし
6	N 末端 Fab TM	0.63	0.71	1.09	結合なし
7	N 末端 Fab TM	0.76	1.1	1.9	結合なし
8	N 末端 Fab TM	0.73	1.02	0.94	結合なし

【0424】

他の GITR ABP を、F O R T E B I O (登録商標) O c t e t R E D 3 8 4 機器を使用して、概して以前に記載されるように（例えば、E s t e p ら, H i g h t h r o u g h p u t s o l u t i o n - b a s e d m e a s u r e m e n t o f a n t i b o d y - a n t i g e n a f f i n i t y a n d e p i t o p e b i n n i n g . M a b s 5 (2) , 2 7 0 - 2 7 8 (2 0 1 3) を参照のこと）、組換え h G I T R および c G I T R (配列番号 3) に結合するそれらの能力に関して評価した。A H Q バイオセンサー (F o r t e B i o , I n c .) を、そのセンサー上に G I T R A B P を捕捉するために使用した。そのセンサーに関連しないヒト I g G 1 抗体に浸すことによってクエンチして、そのセンサーへの G I T R - F c 抗原の非特異的結合を防止した。そのセンサーを、アッセイ緩衝液中で 3 0 分間平衡化した。そのセンサーをアッセイ緩衝液に 6 0 秒間浸すことによって、ベースラインを確立した。1 0 0 n M の組換え抗原中で 1 8 0 秒間、会合をモニターし、緩衝液単独の中で 1 8 0 秒間、解離を追跡した。1 : 1 結

合モデルを使用する F O R T E B I O（登録商標） A n a l y s i s ソフトウェアの動力学的関数を使用して、 K_D を決定した。結果を表 6 に示す。

【表 6－1】

表6： 単一濃度動力学を使用するOctetによるABP K_D

ABP	形式	Octet による K_D , 単一濃度のヒト GITR-Fc, (nM)	Octet による K_D , 単一濃度のカニクイザル GITR-Fc (nM)
35 (ABP1 に相当する非 TM ABP)	IgG1 N297A	1.5	5.7
36 (ABP2 に相当する非 TM ABP)	IgG1 N297A	1.4	7.5
37 (ABP3 に相当する非 TM ABP)	IgG1 N297A	0.7	8.1
38 (ABP4/5 に相当する非 TM ABP)	IgG1 N297A	0.6	11.1
39 (ABP6 に相当する非 TM ABP)	IgG1 N297A	0.7	8.2
40 (ABP7 に相当する非 TM ABP)	IgG1 N297A	2.2	4.9
41 (ABP8 に相当する非 TM ABP)	IgG1 N297A	2.3	6.9
19	N 末端 Fab TM	5.2	12.6
20	N 末端 Fab TM	4.4	5.2
21	N 末端 Fab TM	4.2	5.5
22	N 末端 Fab TM	4.0	4.6
23	N 末端 Fab TM	3.7	結合なし
24	N 末端 Fab TM	6.6	結合なし
25	C 末端 Fab TM, リンカー= 15 マー	4.5	11.0
26	C 末端 Fab TM, リンカー= 15 マー	5.1	5.1
27	C 末端 Fab TM, リンカー= 15 マー	4.2	7.3

10

20

30

40

50

【表 6 - 2】

28	C 末端 Fab TM, リン カー= 15 マー	3.2	4.3
29	C 末端 Fab TM, リン カー= 15 マー	5.7	結合なし
30	C 末端 Fab TM, リン カー= 15 マー	5.6	結合なし
31	C 末端 Fab TM, リン カー= 5 マー	7.6	結合なし
32	C 末端 Fab TM, リン カー= 5 マー	6.4	結合なし
42 (ABP1-10、23、24、29～ 32、35-41、43、48、49)	IgG1 N297A*	11.5	結合なし
44 (ABP11、12、19、25)	IgG1 N297A#	46.5	不十分なフィット
45 (ABP13、20、26、45、52)	IgG1 N297A#	112.2	不十分なフィット
46 (ABP14～16、21、27、53 ～55)	IgG1 N297A#	59.8	110.9
47 (ABP17、18、22、28、56、 57)	IgG1 N297A#	44.3	88.1
48 (ABP10、29、31)	IgG1 N297A#	14.8	結合なし
49 (ABP24、30、32)	IgG1 N297A#	63.5	結合なし
11	IgG1 形式	3.1	8.5
12	IgG1 形式	2.8	7.9
13	IgG1 形式	5.5	6.4
14	IgG1 形式	2.8	5.9
15	IgG1 形式	3.3	5.2
16	IgG1 形式	2.9	5.4
17	IgG1 形式	4.2	4.6
18	IgG1 形式	4.0	8.4

* 括弧の中のABPIに相当する非最適化非TM IgG1 ABP

括弧の中のABPIに相当するH1H2最適化非TM IgG1 ABP

【0 4 2 5】

さらなる K_D 測定を、多濃度動力学 (multi-concentration kinetics) を使用して、8 種の N 末端 Fab TM 形式抗体に対して行った。その GITR ABP を、組換え hGITR (配列番号 1)、hGITR-T43R (配列番号 2)、および cGITR (配列番号 3) に結合するそれらの能力に関して、FORTEBIO (登録商標) OCTET 機器を使用して評価した。そのアッセイを、30℃において、1×Kinetics Buffer (Fortebio, Inc.) をアッセイ緩衝液として使用して行った。抗ヒト IgG Fc Capture (AHC) バイオセンサー (Fortebio, Inc.) を使用して、そのセンサー上に GITR ABP を捕捉した。そのセンサーを、そ

のアッセイの前に、アッセイ緩衝液の中で600秒間飽和させた。そのセンサーを1×アッセイ緩衝液に60秒間浸すことによって、ベースラインを確立した。ABPを、そのセンサーをABP溶液に300秒間浸すことによって、そのセンサー上に負荷した。そのセンサーを1×アッセイ緩衝液に120秒間浸すことによって、ベースラインを確立した。次に、種々の濃度の組換え抗原（50 nM～0.78 nM、アッセイ緩衝液中で2倍希釈）の中で300秒間、会合をモニターし、緩衝液単独の中で600秒間または1200秒間、解離を追跡した。1：1結合モデルを使用するFORTEBIO（登録商標）Analysisソフトウェアの動力学関数を使用して、 K_D を決定した。Octetによる K_D の決定の結果を、図2および表7に示す。図中で認められ得るように、ヒトGITRに対する K_D は、各々1 nM未満であり、カニクイザルGITRに対する K_D は、ヒトのその15倍以内であった。さらに、そのTM形式抗体は、ヒトGITRのT43R SNPバリエーションに結合する。

【表7】

表7. N末端Fab TM形式ABP結合特徴

ABP	ヒトGITR-Fc K_D (M), n=3	ヒトGITR-Fc T43R K_D (M), n=1	カニクイザル GITR-Fc K_D (M), n=3
1	3.2E-10	5.3E-10	6.2E-10
2	2.3E-10	1.0E-10	7.1E-10
3	1.2E-10	2.7E-12	1.1E-09
4	1.1E-10	4.5E-12	1.5E-09
5	1.2E-10	7.3E-11	1.1E-09
6	1.5E-10	3.5E-11	1.6E-09
7	4.5E-10	7.0E-10	1.7E-09
8	5.2E-10	6.6E-10	6.6E-10

【0426】

GITR結合アッセイ

末梢血単核細胞（PBMC）を、成長培地中でフィトヘマグルチニン（PHA）の存在下で5日間、37℃において培養して、GITR発現をアップレギュレートした。T細胞を集め、洗浄し、次いで、4℃において、8種のTM形式GITR ABPのうちの1種またはヒトアイソタイプコントロール抗体とともにインキュベートした。洗浄後、細胞を4℃において、蛍光色素結合体化抗ヒトCD4抗体および抗ヒトCD8抗体、ならびに蛍光色素結合体化抗ヒトIgGとともにインキュベートして、結合した抗ヒトGITR ABPを検出した。GITR+ CD4細胞およびCD8細胞のパーセンテージ、ならびに平均蛍光強度（MFI）をフローサイトメトリーによって決定する。

【0427】

例示的な結果を図3に示す。図3AはCD4+細胞を示し、図3BはCD8+細胞を示す。上段では、左から右に、抗GITR陽性コントロール、および抗ヒトIgG4アイソタイプコントロール、ならびにN末端Fab TM形式ABPであるABP9、ABP2、ABP1、およびABP7が示される。下段では、ABP8、ABP3、ABP4、ABP5、ABP6、ABP23、およびABP24が示される。IgG4+ CD4/8+細胞のパーセンテージが示される。

【0428】

細胞表面のヒト、カニクイザル、およびマウスGITRの結合を、HT1080細胞、CHO細胞、または293T細胞を、それぞれ（ヒト、カニクイザルまたはマウス）GI

T Rでトランスフェクトすることによって評価する、カニクイザルG I T Rへの結合を、G I T R発現を増加させるために、各々、抗C D 3抗体での刺激後に、初代カニクイザルT細胞およびH S C - F T細胞株を使用してさらに評価する。

【0429】

G I T R抗原結合タンパク質の活性アッセイ

そのG I T R A B Pを、G I T Rをアゴナイズするそれらの能力に関して試験した。1つのアッセイでは、ヒトまたはカニクイザルのG I T Rを安定して発現するH T 1 0 8 0細胞を、T M形式G I T R A B PまたはトリマーのヒトG I T R Lと接触させた。24時間後に、その細胞によって分泌されたI L - 8の量を、E L I S Aアッセイによって評価した。I L - 8分泌の増加は、G I T Rアゴニズムの増大に相当する。N末端F a b T M形式抗体1～8についての結果を図4に示す。A B P 1 (図4 A)、A B P 2 (図4 B)、A B P 3 (図4 C)、A B P 4 (図4 D)、A B P 5 (図4 E)、A B P 6 (図4 F)、A B P 7 (図4 G)、およびA B P 8 (図4 H)に関して、抗体またはリガンド濃度に基づくI L - 8アウトプットが示される。抗体は、図中で丸として示され、G I T R Lコントロールは四角として示される。E C 5 0スコアを、G I T Rリガンド (G I T R L) のものと比較する。

【0430】

【表8】

表8. HT1080細胞上でのヒトおよびカニクイザルのGITRに対するTM形式抗体のアゴニスト活性

ABP	ヒト HT1080 における平均 EC ₅₀ , 同じプレート上での GITRL (pM)	ヒト HT1080 における GITRL に対する% 最大 IL-8 誘導, 同じプレート上での GITRL	n	カニクイザル HT1080 における平均 EC ₅₀ , 同じプレート上での GITRL (pM)	カニクイザル HT1080 における GITRL に対する% 最大 IL-8 誘導, 同じプレート上での GITRL	n
1	118	97	2	104	91	2
2	126	97	2	61	80	2
3	97	96	2	72	92	2
4	92	85	2	44	102	2
5	107	95	2	62	103	2
6	83	96	2	77	92	2
7	217	124	2	128	95	2
8	255	100	2	201	89	2
GITRL	120	-	16	76	-	16

【0431】

その同じアッセイを、A B P 1～8のI g G 1 N 2 9 7 A非T Mバージョンを使用して行った (図4を参照のこと)。データを表9にまとめる。

10

20

30

40

50

【表 9】

表9. HT1080細胞上でのヒトおよびカニクイザルのGITRに対するIgG1 N297A抗体の活性

ABP (TM ABP に相 当)	ヒト HT1080 に おける平均 EC ₅₀ , 1 つの別 個のプレート上 での GITRL (nM)	n	カニクイザル HT1080 にお ける平均 EC ₅₀ , 1 つの別 個のプレート 上での GITRL (nM)	n
35 (1)	0.88	1	2	1
36 (2)	0.58	1	8.8	1
37 (3)	0.19	1	1.7	1
38 (4)	0.33	1	14.3	1
39 (6)	0.44	1	2.3	1
40 (7)	0.34	1	1.1	1
41 (8)	0.44	1	2	1
GITRL	0.43	2	0.17	2

【0432】

さらなるN末端FabおよびC末端Fab TM形式抗体、その上それら抗体のIgG1 N297Aバージョンの活性を試験するために、そのアッセイを再び使用した。そのデータを表10および表11にまとめ、図5に示す。図5Aは、ABP43（四角）、ABP23（丸）、ABP24（三角）、およびABP29（白丸）、ABP30（白三角）、ABP31（白丸）、およびABP32（白三角）を、全てGITRL（+記号）と比較して示す。図5Bは、ABP19（N末端Fab、三角）およびABP25（C末端Fab、逆向き三角）を示す。GITRLを+記号として示す。図5Cは、ABP21（N末端Fab、三角）およびABP27（C末端Fab、逆向き三角）を示す。GITRLを+記号として示す。図5Dは、ABP20（N末端Fab、三角）およびABP26（C末端Fab、逆向き三角）を示す。GITRLを+記号として示す。図5Eは、ABP22（N末端Fab、三角）およびABP28（C末端Fab、逆向き三角）を示す。GITRLを+記号として示す。図に示されるように、そのN末端Fab形式ABPは、それらのC末端Fab対応物より多くのIL-8を誘導する傾向にあった。

【0433】

図10は、ABP43（非最適化IgG4形式）と2種の相当するTM形式ABPとのさらなる比較を示す。ここでABP43のIgG1 Fab対応物（counterpart）を、そのABP43のN末端またはC末端に付加する。図中で認められ得るように、そのN末端Fab TM形式ABP9（四角）は、C末端Fab TM形式ABP10（丸）および非TM形式ABP43（菱形）との比較において、最も多くのIL-8を誘導した（そして最良のEC₅₀を有した）。両方のTM形式ABPが、非TM形式の親ABPおよびGITRLより良好な活性を有した。GITRL（陽性コントロール）によるIL-8誘導は、単一のデータ点（星）として示される。IL-8生成をpg/mL単位で示す。

【表 10】

表10. HT1080細胞上のヒトGITRに対するN末端FabおよびC末端Fab TM形式抗体のアゴニスト活性

ABP	形式	ヒト HT1080 における平均 EC ₅₀ , 1 つの別個のプレート上での GITRL (nM)	n
GITRL	--	0.37	1
9	N 末端 Fab TM	0.18	1
19	N 末端 Fab TM	0.25	1
20	N 末端 Fab TM	0.63	1
21	N 末端 Fab TM	0.18	1
22	N 末端 Fab TM	0.30	1
23	N 末端 Fab TM	0.30	1
24	N 末端 Fab TM	0.17	1
25	C 末端 Fab TM, リンカー= 15 マー	0.46	
26	C 末端 Fab TM, リンカー= 15 マー	0.63	1
27	C 末端 Fab TM, リンカー= 15 マー	0.35	1
28	C 末端 Fab TM, リンカー= 15 マー	0.63	1
29	C 末端 Fab TM, リンカー= 15 マー	0.27	1
30	C 末端 Fab TM, リンカー= 15 マー	0.31	1
31	C 末端 Fab TM, リンカー= 5 マー	0.18	1
32	C 末端 Fab TM, リンカー= 5 マー	0.30	1

【表 11】

表11. HT1080細胞上のヒトGITRに対するIgG1 N297A抗体形式抗体のアゴニスト活性

ABP	形式	ヒト HT1080 における EC ₅₀ , 別個のプレート上 での GITRL (nM), n = 2	カニクイザル HT1080 に おける EC ₅₀ , 別個のプレ ート上での GITRL (nM), n = 1
42	IgG1 N297A	17.8	活性なし
44	IgG1 N297A	4.2	28.0
45	IgG1 N297A	10.5	15.1
46	IgG1 N297A	1.2	6.9
47	IgG1 N297A	4.1	11.8
48	IgG1 N297A	0.8	最小活性
49	IgG1 N297A	2.7	65.8

H1H2/VH最適化抗体のさらなるIgG1 N297Aバージョンを提供し、以下の表12に示す。HT1080アッセイ（上記のとおり）において決定したそれらのアゴニスト活性を示す。これらの抗体は、TM形式へと作製するために適している。

【表12】

表12. HT1080細胞上のヒトGITRに対するIgG1 N297A抗体形式抗体のアゴニスト活性

ABP	形式	ヒト HT1080 における EC ₅₀ , 別個のプレート上 での GITRL (nM)	カニクイザル HT1080 に おける EC ₅₀ , 別個のプレ ート上での GITRL (nM)
11	IgG1 N297A	3.9	21.6
12	IgG1 N297A	3.5	28.4
13	IgG1 N297A	7.8	15.0
14	IgG1 N297A	0.6	4.1
15	IgG1 N297A	0.6	4.5
16	IgG1 N297A	0.6	3.8
17	IgG1 N297A	5.3	8.4
18	IgG1 N297A	2.1	13.2
GITRL	—	0.4	0.2

【0435】

類似のアッセイを、ヒトGITRおよびNF-κBルシフェラーゼレポーター（Promega（登録商標））を発現するように操作されたJurkat細胞（T細胞ベースの細胞株）において行った。8種の最適化したN末端Fab TM形式抗体、ABP1～8を、T細胞においてIL-8を誘導するそれらの能力に関してGITRLと比較した。図7A～H（ABP1～8に関して）および表13に示されるように、全8種のABPは、サイトカイン生成の誘導においてGITRLより良好であった。

【表 1 3】

表13. N末端Fabを有する8種の最適化したTM形式はGITRLより優れている。

ABP	EC ₅₀ (nM)	GITRL と比較した% 活性
1	0.30	104
GITRL	0.90	
2	0.21	114
GITRL	0.91	
3	0.19	120
GITRL	0.85	
4	0.22	117
GITRL	1.13	
5	0.25	104
GITRL	1.01	
6	0.29	121
GITRL	0.90	
7	0.20	108
GITRL	0.81	
8	0.30	114
GITRL	0.89	

【0 4 3 6】

初代細胞におけるN末端Fab TM形式抗体のアゴニスト活性

1つの実施形態において、そのGITR ABPを、抗CD3抗体を介するTCRシグナル伝達と関連してCD4+CD25- エフェクターT細胞への共刺激シグナルを送達するそれらの能力に関してさらに試験する。T細胞活性化の増加を、細胞増殖を定量するならびに／またはELISAアッセイを使用して、IFN-γを含むサイトカインの生成および分泌の増加を測定することによって、測定する。

【0 4 3 7】

別の実施形態において、そのGITR ABPをさらに分析して、調節性T細胞によるエフェクターT細胞の抑制を防止するそれらの能力を評価する。ヒトCD4+ T細胞を、ヒトCD4+ T細胞単離キット (Miltenyi #130-096) を使用して単離する。調節性T細胞を、ヒトCD25 MicroBeads (登録商標) II (Miltenyi #130-092-983) を製造業者の指示に従って使用して、さらに富化する。そのCD25 枯渇したCD4+ T細胞を、抑制アッセイにおいてエフェクターT細胞として使用する。抗ヒトCD2、CD3、およびCD28抗体に結合体化したビーズを使用して、そのアッセイにおいてエフェクターT細胞を活性化する (Treg Suppression Inspector; T細胞活性化ビーズとしても公知、Miltenyi #130-092-909)。96ウェルプレートにおいて、調節性T細胞およびエフェクターT細胞の各々50,000個を、各ウェルに播種し、等しい数のT細胞活性化ビーズとともにインキュベートする。細胞およびビーズの混合物を、種々の濃度のGITR ABPと5日間にわたって接触させる。エフェクターT細胞の増殖を、培養の最後の16時間の間にその細胞培養物にトリチウムチミジンパルスし、洗浄し、その細胞に取り込まれた放射活性の量を測定することによって測定する。

T芽球初代細胞アッセイにおけるN末端Fab T M形式抗体のアゴニスト活性
 予め刺激したT細胞（T芽球）を使用して、8種のN末端Fab T M形式抗体（ABP 1～8）の活性を評価した。

T芽球を生成するために、PBMCを、その細胞を拡大しかつGITRの発現を誘導するために、PHAで5～7日間にわたって刺激する。細胞を洗浄し、機能アッセイの設定の前に凍結する。

ABP 1～8の機能活性を評価するために、細胞を、1mg/ml 抗CD3 + 2mg/ml 抗CD28、0.003～10mg/ml ABP 1～8、および陽性コントロールとしての10mg/ml GITRLを添加することによって刺激する。細胞を37℃においてインキュベートし、上清を48時間後に集める。IL-2生成をAlphaLISA（登録商標）（Perkin Elmer（登録商標））によって測定する。図8Aは、種々の時点での、PHAでの刺激ありまたはなしでの2名のヒトドナーに由来する細胞におけるGITR+ CD4+細胞（左）およびCD8+細胞（右）のパーセンテージを示す。

10

図8B～8Mは、コントロールまたはABPで処置した4名の異なるドナーに由来するT芽球の処理の結果および得られたIL-2生成を示す。各図において、上段は、左から右に、CD4+細胞へのABP結合のFACS測定、ドナー1に由来する細胞のIL-2生成、ドナー2に由来する細胞のIL-2生成である。下段は、左から右に、CD8+細胞へのABP結合のFACS測定、ドナー3に由来する細胞のIL-2生成、ドナー4に由来する細胞のIL-2生成である。以下のとおりデータが示される：8B：IgG4アイソタイプコントロール；8C：SEC4抗体；8D：IgG4 T M形式コントロール；8E：ABP 1～8の非T M IgG4非最適化系統親（ABP 9）。8F：ABP 1；8G：ABP 2；8H：ABP 3；8I：ABP 4；8J：ABP 5；8K：ABP 6；8L：ABP 7；8M：ABP 8。

20

図に示されるように、異なるドナーに由来するT芽球は、ABP 1～8での処理に対するそれらの応答において変動した；しかし、全8種のT M形式ABPでの処理は、IL-2の生成によって測定される場合、およびコントロール抗体と比較した場合、試験した大部分の濃度においてアゴニスト活性を有した。

【0438】

最適化N末端Fab T M形式ABPおよび非T M形式 IgG1 ABPのGITRアゴニスト活性比較

30

上記の実施例におけるものと同じ8種の最適化したN末端Fab T M形式ABP（1～8）を、上記で記載されかつ図4に示される同じIL-8誘導アッセイにおいて、非最適化親コントロールと比較した。各図は、N末端Fab T M形式ABP 1～8（N末端IgG1 Fabを有するIgG4 S228P、「IgG4 T M」）およびその相当する非T M形式IgG1（IgG1 N297、「IgG1」）ABP、その上陽性コントロールとしてのGITRLおよびIgG4陰性コントロールの比較を示す（GITRLおよびIgG4は、そのABPとは別個のプレート上で実行）。その左パネルは、hGITRを発現する細胞の結果を示し、その右パネルは、cGITRを発現する細胞の結果を示す。ABP濃度の関数としてのIL-8誘導を、ABP 1（図9A）、ABP 2（図9B）、ABP 3（図9C）、ABP 4（図9D）、ABP 5（図9E）、ABP 6（図9F）、ABP 7（図9G）、およびABP 8（図9H）に関して示す。GITRLによるIL-8の誘導は丸として、T M形式抗体によるものは三角として、親のIgG1抗体によるものは菱形として、IgG4コントロール抗体によるものは四角として示される。EC50値の表は、各図の各パネルの下に示される。

40

【0439】

図9に示される結果は、その8種の最適化したABPが、二価IgG1 N297Aと比較した場合に、N末端Fab T M形式抗体として遙かに高い程度までヒトまたはカニクイザルのGITRを発現する細胞においてIL-8生成を誘導し得ることを示す。そのN末端Fab T M形式抗体は、二価IgG1 N297A形式と比較した場合に、より小

50

さな EC_{50} 値および IL-8 のより大きな最大生成を有した。さらに、その TM 抗体は全て、親抗体の非 TM 形態より大きな GITR に対する親和性を有した（表 5 および表 7 と表 6 とを比較のこと）。

【0440】

GITRL 遮断の評価

別の実施形態において、GITR 遮断を、FORTEBIO（登録商標）OCTET 機器を使用して評価した。その分析を、 $1 \times$ Kinetics Buffer (ForteBio, Inc.) をアッセイ緩衝液として使用して 30°C において行った。抗ヒト IgG Fc Capture (AHC) バイオセンサー (ForteBio, Inc.) を使用して、ヒト GITR ABP をそのセンサー上に捕捉する。センサーを、そのアッセイの前に、アッセイ緩衝液中で 300 秒間飽和させる。ABP を、そのセンサーを ABP 上清溶液に 300 秒間浸すことによってセンサーに負荷する。そのセンサーを $1 \times$ アッセイ緩衝液に 200 秒間浸すことによって、ベースラインを確立した。次に、組換え GITR の会合を 180 秒間モニターした。組換え GITRL が次にその ABP/GITR 複合体と会合する能力を、そのセンサーを GITRL に 180 秒間浸すことによって決定した。

【0441】

GITR 遮断を、ABP 1~8 を使用して上記の方法に従って評価した。全 8 種の ABP は、GITRL 結合を遮断できた。

【0442】

1つの実施形態において、抗ヒト GITR ABP が GITR への GITRL リガンド (GITRL, R&D Systems #6987-GL-CF) の結合を遮断するかどうかを評価するために、種々の濃度の非標識 GITR ABP を、ヒト 汎 T 細胞とともに 4°C において、染色緩衝液（例えば、0.5% ウシ血清アルブミン含有リン酸緩衝食塩水）中で 10 分間インキュベートする。洗浄なしで、4 nM の HA タグ化ヒト GITRL を添加し、 4°C においてさらに 30 分間インキュベートする。次いで、その細胞を、染色緩衝液で 2 回洗浄し、抗 HA PE 抗体 (Miltenyi #130-092-257) とともに染色緩衝液中、 4°C において 30 分間インキュベートする。次いで、その細胞を染色緩衝液で 2 回洗浄し、PBS 中の 2% パラホルムアルデヒドで、フローサイトメトリ分析のために固定する。PE 染色の量の減少は、その ABP がその GITR-GITRL 相互作用を遮断することを示す。

【0443】

実施例 3：多重特異的抗原結合タンパク質

多重特異的 GITR アゴニスト ABP の 1つの実施形態は、共通軽鎖抗体を含む。GITR 上の 2つの別個のエピトープに結合する ABP を同定した。これら 2種の ABP は、同じ軽鎖を共有する。ABP 61 はアゴニスト抗体であり、ABP 59 はあまりアゴニスト活性を有しないが、GITR への結合に関して、ABP 61 と競合しない。共通軽鎖を有する多価多重特異的抗体を、2個の重鎖およびその単一の共通軽鎖をコードするベクターで HEK-293 宿主細胞をトランスフェクトすることによって生成した。共通軽鎖（配列番号 125）を有する本明細書で開示される第 1の例示的な ABP は、ABP 33 であり、これは、N 末端 Fab (ABP 58 (ABP 59 の IgG1 対応物に由来する)) を有する IgG4 重鎖 (ABP 61)、ならびに全長配列の配列番号 124 (HC) および配列番号 125 (LC) を有する。共通軽鎖を有する本明細書で開示される第 2の例示的な ABP は、ABP 34 であり、これは、C 末端 Fab (ABP 58 (ABP 59 の IgG1 対応物) に由来する) を有する IgG4 重鎖 (ABP 61)、ならびに全長配列の配列番号 136 (HC) および配列番号 125 (LC) を有する。

【0444】

各多重特異的 ABP は、GITR 上の 2個の別個のエピトープに結合する。その ABP は、上記の実施例に記載されるように特徴づけられる。本明細書に記載される他の多重特異的 ABP を生成し、同様に特徴づける。図 6 は、実施例 2 で上記に記載されるとおりの

HT1080アッセイにおけるABP33およびABP34のEC₅₀決定の結果を示す。ABP33 (IgG4 ABP61とN末端上のABP58 [ABP59のIgG1対応物] のIgG1 Fabとを併せ持つ四価バージョン) およびABP34 (ABP61のIgG4とC末端上のABP58 [ABP59のIgG1対応物] のIgG1 Fabとを併せ持つ四価バージョン) を、二価ABP59およびABP61 (IgG4 S228P) と比較した。図に示されるように、その四価抗体は両方とも、それらの二価対応物と比較した場合に、IL-8誘導によって測定されるように、優れたEC₅₀を有した。

【0445】

実施例4：TM形式抗体とベンチマーク抗GITR抗体との比較

N末端Fab TM形式抗体の活性を、2種の公知の抗GITR抗体であるSEC4およびSEC9に対して、ヒトGITRを安定して発現するように操作されたHT1080細胞において試験した。培養した細胞を、6時間にわたって、ある濃度範囲の2種のベンチマークアゴニスト抗体、SEC4 (ヒトIgG4 S228P/κ領域を有するマウス可変領域を有する形式にされた「35E6」、橙色の菱形) およびSEC9 (ヒト化6C8 N62Q IgG1 N297A) で処理した。SEC4は、例えば、米国特許第8,709,424号に記載される；可変領域は、配列番号1および12に見出される。SEC9は、例えば、米国特許第7,812,135号に記載される；全長配列は、配列番号58および63に示される。1μg/mLという二価抗体用量は、6.67nMに等しい；1μg/mLという四価抗体用量は、4nMに等しい。

【0446】

IL-8の誘導をELISAによって測定し、そのEC₅₀を計算した。図11Aは、hGITRLと、SEC4 (菱形) およびSEC9 (丸)、ならびにIgG4陰性コントロール (黒三角)、IgG1陰性コントロール (白三角)、および陽性コントロールとしてのトリマーのヒトGITRリガンド (「hGITRL」、四角) との比較を示す。GITRLは、SEC4およびSEC9の両方と比較して、より良好なEC₅₀ (挿入図) および最大誘導を有した。

【0447】

GITRLと、ABP1 (図11B)、ABP2 (図11C)、ABP3 (図11D)、ABP4 (図11E)、ABP5 (図11F)、ABP6 (図11G)、ABP7 (図11H)、およびABP8 (図11I) との比較も示される。図に示されるように、全8種のN末端Fab TM形式抗体は、SEC4またはSEC9のいずれが有するよりも有利なEC₅₀を有した。全8種のN末端Fab TM形式抗体はまた、SEC4またはSEC9のいずれよりも高いIL-8生成の誘導を有した。

【0448】

SEC4はまた、T芽球初代細胞アッセイにおいて上記で示されるように試験した。図8に示されるように、SEC4による初代細胞におけるIL-2の誘導は、全4名のドナーに関してTM形式抗体のものより低かった。

【0449】

実施例5：抗GITR ABPは、患者腫瘍浸潤リンパ球およびGITR+ T細胞においてサイトカインの生成を増加させる

材料および方法

解離したヒト腫瘍サンプルを、Conversant Bioから購入した。サンプルは、何らかの処置の前の、ステージIa疾患を有する75歳齢の男性 (以前は喫煙者) から単離したNSCLC腺癌であった。そのサンプルを迅速に解凍し、次いで、以下のとおりの免疫療法ありまたはなしで、いくつかの条件で再刺激した：細胞は、非刺激コントロールであったか、または1μg/mL αCD3 (可溶性) + 2μg/mL αCD28 (可溶性) + IL-2 (50ng/mL) で刺激した；細胞は、免疫療法処置を受けなかった (チェックポイントタンパク質レベルの評価のため) か、ペンブロリズマブ (10μg/mL)、TM形式ABPコントロール (2μg/mL)、ABP1 (2μg/mL)、またはABP1 + ペンブロリズマブを受けたかのいずれかであった。細胞を、上清を集

10

20

30

40

50

める前に48時間インキュベートし、チェックポイントの発現について染色した。いくつかのサンプルでは、ブレフェルジンA（サイトカイン分泌のインヒビター）を、細胞内サイトカイン染色によるサイトカインの検出のために、刺激の最後の5時間に添加した。

【0450】

結果

細胞を、GITR陽性T細胞に対してゲート処理し、その結果を図12A（TNF生成）および図12B（IFN γ 生成）に示す。図に示されるように、抗GITR（ABP1）単剤処理は、サイトカイン生成の増加を生じた。併用ABP1+ペンブロリズマブ処理を受けた細胞では、サイトカイン生成のこのアッセイにおいて有意な増加が存在しなかった。

【0451】

実施例6： エピトープ決定のための変異分析： アラニンスキャニング

ヒトGITRへのABP1結合のエピトープを同定するために、単一の点変異を、ヒトGITR細胞外ドメインにおいて作製して、APB1結合が低減したかどうかを決定した。アラニン置換またはマウス特異的残基のいずれかを使用した（ABP1は、マウスGITRに結合しない）。タンパク質を、FcタグとともにHEK-293細胞において発現させ、可溶性タンパク質として分泌させ、MabSelect（登録商標）Sure（登録商標）Lx樹脂で精製し、SDS-PAGEによって特徴づけた。結合を、Octetプラットフォームを使用するバイオレイヤー干渉法（BLI）によって評価した。野生型ヒトGITR-FcまたはGITR-Fc変異体を、抗ヒトFcセンサー上に捕捉し、洗浄し、ABP1 Fabに曝した。その結合エピトープの一部と考えられる残基は、低減した結合または結合なしを示した（例えば、野生型ヒトGITRへの結合の K_D より3倍超劣る K_D （a K_D more than 3-fold poorer than that of binding to wild type human GITR））。残基C58、R59、Y61、E64、C67でのアラニン置換、およびC66位でのアスパラギン酸置換は、結合なしを生じたが、残基R56、D60、P62またはE65でのアラニン置換は、結合の低減を生じた。

【0452】

実施例7： GITR抗原結合タンパク質のインビボ評価

インビボ研究を行って、ABPがヒト化NSGマウスモデルにおける循環調節性T細胞数を減少させる能力を示す。新生仔NSGマウスに、CD34⁺ ヒト胎児肝細胞を後眼窩注射によって移植した。16週間を経ると、その動物は、CD4⁺およびCD8⁺ エフェクターT細胞、ならびに調節性T細胞を含む多様なヒト免疫細胞レパートリーを発生させる。25mg/kg 抗ヒトGITR ABPまたはヒトアイソタイプコントロールの単回腹腔内用量を、そのマウスに与え、調節性T細胞マーカーFoxP3を発現する循環ヒトCD4⁺ T細胞のパーセントを、投与後4日目に、フローサイトメトリーによって決定する。

【0453】

実施例8． TM形式ABP1またはその従来形式の親ABP35との活性化T細胞のインキュベーション

活性化T芽球の調製

活性化T芽球を、2名の健康なドナーから新たに単離したPBMCを7日間、PHA（最終濃度10 μ g/ml）およびIL-2（最終濃度4ng/ml、最後の24時間の間にのみ添加）で37 $^{\circ}$ Cおよび5% CO₂において刺激することによって生成した。

【0454】

抗体結合後のGITRのインターナリゼーション

活性化CD4⁺/CD8⁺ T芽球を、96ウェルU底プレートに2 $\times$ 10⁵/ウェルで播種した。ウェルを、培地単独、組換えGITR-リガンド（10 μ g/ml、R&D Systems, Cat# 6987-G-025/CF）、ABP1（約250kDa）、hIgG4 TM形式アイソタイプコントロール、ABP35（約150kDa）、またはhIgG1標準形式アイソタイプコントロールで、各々9種の用量において処理

10

20

30

40

50

した： $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $0.4 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $80 \text{ ng}/\text{mL}$ 、 $16 \text{ ng}/\text{mL}$ 、 $3.2 \text{ ng}/\text{mL}$ 、 $0.64 \text{ ng}/\text{mL}$ 、 $0.13 \text{ ng}/\text{mL}$ 、および $0.026 \text{ ng}/\text{mL}$ 。

【0455】

抗体結合後のGITRのインターナリゼーション

抗体媒介性クラスター形成は、TNFレセプタースーパーファミリーメンバー（例えば、GITR）のエンドサイトーシスおよびシグナル伝達を促進する。ABP1およびABP35（ならびにそのアイソタイプコントロール）がクラスター形成およびインターナリゼーションを媒介する能力を測定した。

【0456】

その活性化T芽球を、FACSソーティングのために先ず染色した。Fcレセプターを、ヒトTruStain（登録商標）FcXで10分間、室温においてブロックした。細胞を、蛍光結合抗体とともに30分間、4℃において、表14にあるようにインキュベートした。次いで、細胞を、FACS緩衝液で2回洗浄し、パラホルムアルデヒド中で30分間、遮光して固定し、再度洗浄し、 $200 \mu\text{L}$ FACS緩衝液中で再懸濁し、BD Fortessa機器で取得した。

【0457】

GITRインターナリゼーションを、ドナー1（図13A～B、13F～G）またはドナー2（図13C～D、13H～I）のいずれかに由来するCD4+細胞（図13A～E）およびCD8+細胞（図13F～J）において測定した。細胞を、ABP1 TM形式抗体またはABP35標準的二価抗体のいずれかで処理した。観察され得るように、ABP1またはABP35のいずれかとのインキュベーションは、ABP1Dylight650（図13A、13C、13F、13H）でのその後の染色を阻害するが、ABP1でのインキュベーションのみは、非競合的クローン108-17での染色によって測定されるように、GITRインターナリゼーションを誘導する（図13B、13D、13G、13I）。両方のドナーに由来する細胞に対するABP1のEC50の決定を、図13E（CD4+細胞）および図13J（CD8+細胞）に示す。

【表14】

表14. 蛍光色素標識

抗原	クローン	アイソタイプコントロール	蛍光色素
CD3	UCHT-1	---	PE/Cy 7
CD4	OKT4	---	BV421
CD8	RPA-T8	---	FITC
GITR	“ABP1”	hIgG4 TM 形式	Dylight-650
GITR	108-17	mIgG2a	BV605

【0458】

ABP1またはABP35で処理した活性化T細胞におけるサイトカイン生成

活性化CD4+ / CD8+ T芽球を、96ウェルU底プレートに 5×10^4 / ウェルで播種した。ウェルを、培地単独、組換えGITR-リガンド（ $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、R&D Systems, Cat # 6987-GL-025 / CF）、ABP1、hIgG4 TM形式アイソタイプコントロール、ABP35、またはhIgG1標準形式アイソタイプコントロールで、各々9種の用量において処理した： $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $0.4 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $80 \text{ ng}/\text{mL}$ 、 $16 \text{ ng}/\text{mL}$ 、 $3.2 \text{ ng}/\text{mL}$ 、 $0.64 \text{ ng}/\text{mL}$ 、 $0.13 \text{ ng}/\text{mL}$ 、および $0.026 \text{ ng}/\text{mL}$ 。

【0459】

細胞を、 $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ 抗CD3抗体（マウス抗ヒト、クローンUCHT-1）、R&D

Systems, Cat# MAB100) および $2\mu\text{g}/\text{mL}$ 抗CD28 (マウス抗ヒト、クローン37407), R&D Systems, Cat# MAB342) 抗体を添加することによって刺激した。アッセイを、 37°C および5% CO_2 において48時間インキュベートした。IL-2生成を、AlphaLISA (登録商標) (Perkin Elmer) によって測定した。

【0460】

T芽球をTM形式抗体ABP1とともにインキュベートすると、活性化CD4+T細胞およびCD8+T細胞によるGITRのインターナリゼーションがもたらされるが、標準二価形式にある同じ抗体(ABP35)でも、それらのアイソタイプコントロールのうちのいずれでもインターナリゼーションはおこらない(図13)。

【0461】

さらに、上記ABP1によるGITRレセプターのスーパークラスター形成は、用量依存性様式で活性化T芽球によるIL-2分泌を促進するが、従来の二価ABPによる結合では促進しない(図14)。合わせると、これらのデータは、従来の抗GITR治療に应答しないT芽球がその相当するTM形式抗体に应答することを示す。

【0462】

実施例9: 2種のベンチマーク抗体SEC4およびSEC9との比較での、ABP1で処理した活性化T細胞におけるサイトカイン生成

活性化T芽球を、実施例8に記載されるとおりに調製し、これを使用して、ABP1の活性と、ベンチマーク抗GITR抗体であるSEC4およびSEC9とを比較した。活性化T芽球を、2名の健康なドナーから新たに単離したPBMCを7日間、PHA (最終濃度 $10\mu\text{g}/\text{mL}$) およびIL-2 (最終濃度 $4\text{ng}/\text{mL}$ 、最後の24時間の間にのみ添加) で 37°C および5% CO_2 において刺激することによって生成した。

【0463】

活性化CD4+/CD8+ T芽球を、96ウェルU底プレートに 5×10^4 /ウェルで播種した。ウェルを、培地単独、組換えGITR-リガンド、ABP1、SEC4、SEC9、hIgG4 TM形式アイソタイプコントロール(「IsoTM」)、hIgG1標準形式アイソタイプコントロール、およびhIgG4標準形式アイソタイプコントロールで、各々9種の用量において処理した: $10\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $2\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $0.4\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $80\text{ng}/\text{mL}$ 、 $16\text{ng}/\text{mL}$ 、 $3.2\text{ng}/\text{mL}$ 、 $0.64\text{ng}/\text{mL}$ 、 $0.13\text{ng}/\text{mL}$ 、および $0.026\text{ng}/\text{mL}$ 。

【0464】

ABP1、SEC4、およびSEC9で処理した活性化T細胞におけるサイトカイン生成細胞を、 $1\mu\text{g}/\text{mL}$ 抗CD3抗体および $2\mu\text{g}/\text{mL}$ 抗CD28抗体を添加することによって刺激した。細胞を、 37°C および5% CO_2 において48時間インキュベートした。IL-2生成を、AlphaLISA (登録商標) (Perkin Elmer) によって測定した。実施例8において認められるように、TM形式ABP1は、用量依存性様式で活性化T芽球によるIL-2分泌を促進する。活性化T細胞からのIL-2生成は、図15A (ドナー1) および15B (ドナー2) に示される。その相当するEC50を、図15C (ドナー1) および15D (ドナー2) に示す。

【0465】

図中で認められ得るように、SEC4およびSEC9は、用量依存性様式でIL-2を効率的に誘導せず、ABP1は、明らかな用量依存性様式でSEC4およびSEC9より大きな程度へとIL-2生成を誘導した。合わせると、これらのデータは、従来の抗GITR治療に应答しないT芽球がその相当するTM形式抗体に应答することを裏付ける。

【0466】

均等物

上記で示される開示は、独立した有用性を有する複数の別個の発明を包含し得る。これらの発明の各々がその好ましい形態において開示されてきたが、本明細書で開示されかつ例証されるとおりのこれらの具体的実施形態が、限定する意味で考慮されるべきではない

10

20

30

40

50

。なぜなら多くのバリエーションが可能だからである。本発明の主題は、本明細書で開示される種々の要素、特徴、機能、および／または特性の全ての新規かつ自明でない組み合わせおよび部分組み合わせを含む。以下の請求項は特に、新規かつ自明でないと考えられるある種の組み合わせおよび部分組み合わせを指し示す。特徴、機能、要素、および／または特性の他の組み合わせおよび部分組み合わせにおいて具現化される発明は、本出願において、本出願からの優先権を主張する出願において、または関連出願において特許請求されうる。このような請求項はまた、異なる発明に関しようが同じ発明に関しようが、そしてその元の請求項との比較において範囲がより広かろうが、より狭かろうが、等しかろうが、異なるうが、本開示の発明の主題の範囲内に含まれると考えられる。

【表 15 - 1】

10

付表A: 配列

配列番号	分子	説明	配列
1	ヒト GITR	NP_004186.1 (参照配列) または Q9Y5U5 (UniProt)	MAQHGMAMGAFRALCGLALLCALSLGQRPTGGPGCGPGRLLL GTGTDARCCRVHTTRCCRDYPGEECCSEWDCMCVQPEFHCG DPCCTTCRHHPCPPGGQGVQSQGKFSFGFQCIDCASGTFSGGHE GHCKPWTDCTQFGFLTVPFGNKTHNAVCPVPGSPPAEPLGWL TVVLLAVAACVLLLTSAQLGLHIWQLRSQCMWPRETQLLLE VPPSTEDARSCQFPPEERGERSAEEKGRLGDLWV
2	ヒト GITR T43R SNP 改変体		MAQHGMAMGAFRALCGLALLCALSLGQRPTGGPGCGPGRLLL GRGTDARCCRVHTTRCCRDYPGEECCSEWDCMCVQPEFHCG DPCCTTCRHHPCPPGGQGVQSQGKFSFGFQCIDCASGTFSGGHE GHCKPWTDCTQFGFLTVPFGNKTHNAVCPVPGSPPAEPLGWL TVVLLAVAACVLLLTSAQLGLHIWQLRSQCMWPRETQLLLE VPPSTEDARSCQFPPEERGERSAEEKGRLGDLWV
3	カニクイ ザル GITR	XP_00554518 0.1	MCACGTLCLALLCAASLGQRPTGGPGCGPGRLLLGTGKDA RCCR VHPTTRCCRDYQSECCSEWDCVCVQPEFHCGNPPCTTC QHHPGPSGQGVQPQGKFSFGFRCVDCALGTFSRGHDGHCKP WTDCTQFGFLTVPFGNKTHNAVCPVPGSPPAEPPGWLTVLLA VAACVLLLTSAQLGLHIWQLGSQPTGPRETQLLLEVPPSTEDA SSCQFPPEERGERLAEEKGRLGDLWV
4	マウス GITR		MGAWAMLYGVSMCLVLDLQGPSVVEEPGCGPGKVQNGSGN NTRCCSLYAPGKEDCPKERCICVTPEYHCGDPQCKICKHYPC QPGQRVESQGDIVFGFRCVACAMGTFAGRDGHCRWLWTNCS QFGFLTMFPGNKTHNAVCIPEPLPTEQYGHLLTVIFLVMAACIF FLTTVQLGLHIWQLRRQHMCMPRETQPF AEVQLSAEDACSFQF PEEERGEQTEEKCHLGGRWP
5	リンカー 1		GGGGS
6	リンカー 2		GGGSGGGSGGGGS
7	ABPI	重鎖完全, 重鎖可変 1 + IgG1 CH1 + GGGGS + 重鎖可変 1 + IgG4 S228P	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSSISGLGWGWIRQPPG KGLEWIGGIYESGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSTV AADTAVYYCAHERVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSQVQLQESGPGLVKPSSETLSLT CAVSGYSSISGLGWGWIRQPPGKGLEWIGGIYESGSTYYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSTVTAADTAVYYCAHERVRGYGD YGGHHAFDIWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST

20

30

40

50

【表 15 - 2】

		(C末端のLys ありまたは なし)	AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPC PPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLTP PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSLGK
17	ABP2	重鎖完全, 重鎖可変 1 + IgG1 CH1 + GGGS + 重鎖可変 1 + IgG4 S228P (C末端のLys ありまたは なし)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGAVWSWIRQHP GKGLEWIGGIAYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS VTAADTAVYYCADENVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGSQVQLQESGPGLVKPSQTL LTCTVSGGSISSGGAVWSWIRQHPGKGLEWIGGIAYSGSTYY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCADENVR GYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPCSRST SESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSLGK
24	ABP3	重鎖完全, 重鎖可変 1 + IgG1 CH1 + GGGS + 重鎖可変 1 + IgG4 S228P (C末端のLys ありまたは なし)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCAVSGYSISSGAGWGWRQPPG KGLEWIGLIVHSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVT AADTAVYYCVLESVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCGGGSQVQLQESGPGLVKPSQTLST CAVSGYSISSGAGWGWRQPPGKGLEWIGLIVHSGSTYYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCVLESVRGYGD YGGHHAFDIWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPC PPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLTP PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT

10

20

30

40

50

【表 15 - 3】

			PPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSLGK
32	ABP4	重鎖完全, 重鎖可変 1 + IgG1 CH1 + GGGGS + 重鎖可変 1 + IgG4 S228P (C末端のLys ありまたは なし)	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSSGAGWGWRQPPG KGPEWIGLIVHSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCVLESVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSQVQLQESGPGLVKPSSETLSLT CAVSGYSSGAGWGWRQPPGKGPEWIGLIVHSGSTYYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVLESVRGYGD YGGHHAFDIWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVTVPSSSLGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKRVEPKYGPCC PPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVHL QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSLGK
37	ABP5	重鎖完全, 重鎖可変 1 + IgG1 CH1 + GGGGS + 重鎖可変 1 + IgG4 S228P (C末端のLys ありまたは なし)	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSSGAGWGWRQPPG KGLEWIGLIVHSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCVLESVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSQVQLQESGPGLVKPSSETLSLT CAVSGYSSGAGWGWRQPPGKGLEWIGLIVHSGSTYYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVLESVRGYGD YGGHHAFDIWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVTVPSSSLGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKRVEPKYGPCC PPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVHL QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSLGK
38	ABP6	重鎖完全, 重鎖可変 1 + IgG1 CH1 +	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSSGAGWGWRQPPG KGLEWIGLIVHSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCVLESVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG

10

20

30

40

50

【表 15 - 4】

		GGGGS + 重鎖可変 1 + IgG4 S228P (C末端のLys ありまたは なし)	ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSQVQLQESGPGLVKPSSETLSLT CAVSGYSISGAGWGWRQPPGKGLEWIGLIVHSGSTYYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVLESVRGYGD YGGHHAFDIWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPCC PPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLTP PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNH YTQKSLSLSLGK
42	ABP7	重鎖完全, 重鎖可変 1 + IgG1 CH1 + GGGGS + 重鎖可変 1 + IgG4 S228P (C末端のLys ありまたは なし)	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSEYMWGWIRQPP GKGLEWIGLIYHSGKTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCAREADRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSQVQLQESGPGLVKPSSETLS LTCAVSGYSISSEYMWGWIRQPPGKGLEWIGLIYHSGKTYYN PSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREADRG YGDYGGHHAFDIWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYG PPCPPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHN HYTQKSLSLSLGK
51	ABP8	重鎖完全, 重鎖可変 1 + IgG1 CH1 + GGGGS + 重鎖可変 1 + IgG4 S228P (C末端 のLysあり またはなし)	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSEYMWGWIRQPP GKGLEWIGLIYHSGKTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCAREADRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSQVQLQESGPGLVKPSSETLS LTCAVSGYSISSEYMWGWIRQPPGKGLEWIGLIYHSGKTYYN PSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREADRG YGDYGGHHAFDIWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG

10

20

30

40

50

【表 15 - 5】

			LYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYG PPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHN HYTQKSLSLGK
57	ABP9	重鎖完全, 重鎖可変 1 + IgG1 CH1 + GGGS + 重鎖可変 1 + IgG4 S228P (C末端 のLysあり またはなし)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSYAWGWIRQPP GKGLEWIGSIYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSV TAADTAVYYCARDSEGRGYGDYGGHAFDIWGQGMVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCGGGSQLQLQESGPGLVKPSETLSL TCTVSGGSISSSYAWGWIRQPPGKGLEWIGSIYSGSTYYN SLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDSEGRGY GDYGGHAFDIWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGP PCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSQ EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNH YTQKSLSLGK
57	ABP10	重鎖完全, 重鎖可変 1 + IgG1 CH1 + GGGS + 重鎖可変 1 + IgG4 S228P (C末端 のLysあり またはなし)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSYAWGWIRQPP GKGLEWIGSIYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSV TAADTAVYYCARDSEGRGYGDYGGHAFDIWGQGMVTVSS ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNV HKPSNTKVDKRVESKYGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKD ITLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLGKGGGSQLQLQE SGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSYAWGWIRQPPGKGLEW IGSIYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA VYYCARDSEGRGYGDYGGHAFDIWGQGMVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG

10

20

30

40

50

【表 15 - 6】

			VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSC
171	ABP11	重鎖完全 (IgG1)	QVQLVQSGAEVKRPGSSVKVSCASGGTFSSYYISWVRQVPG QGLEWMGGIIPVPGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELS SLRSEDТАVYYCARAGGGYARGDHYYGMDVWGQGTТTVTS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDDKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
172	ABP12	重鎖完全 (IgG1)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYYISWVRQAPG QRLEWMGGIIPVPGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELS SLRSEDТАVYYCARAGGGYARGDHYYGMDVWGQGTТTVTS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDDKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
173	ABP13	重鎖完全 (IgG1)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSRGAISWVRQAP GQGLEWMGGIPIEGTAYY AQKFQGRVTITADESTGTAYMEL SSLRSEDТАVYYCARQSDYGLPRGMDVWGQGTТTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDDKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
174	ABP14	重鎖完全 (IgG1)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSY AISWVRQAPG QGLEWMGGIIPISGFTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSS LRSEDТАVYYCAREGGHYSGWPYWGQGTЛTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT

10

20

30

40

50

【表 15 - 7】

			KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
175	ABP15	重鎖完全 (IgG1)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPG QRLEWMGGIIPISGFTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCAREGGHYSGWPYWGQGTILTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
176	ABP16	重鎖完全 (IgG1)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPG QGLEWMGGIIPISGFTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCAREGGHYSGWPYWGQGTILTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
177	ABP17	重鎖完全 (IgG1)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFVRYAISWVRQAP GQGLEWMGGIIPIFGEAQYAQRFGGRVTITADESTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCAREGYGYPYWGQGTILTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

【表 15 - 8】

178	ABP18	重鎖完全 (IgG1)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFVRYAISWVRQAP GQGLEWMGGIPIFGAEQAQKFRGRATITADESTSTAYMELS SLRSEDТАVYYCAREGYYYGALPYWGQGLTVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
106	ABP19	重鎖完全, 重鎖可変 1 + IgG1 CH1 + GGGGS + 重鎖可変 1 + IgG4 S228P (C末端 のLysあり またはなし)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYYISWVRQAPG QGLEWMGGIIPVPGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELS SLRSEDТАVYYCARAGGGYARGDHYYGMDVWGQGTITVVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGSSV KVSCKASGGTFSSYYISWVRQAPGQGLEWMGGIIPVPGTANY AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDТАVYYCARAGGG YARGDHYYGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRST SESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALH NHYTQKSLSLSLG
108	ABP20	重鎖完全, 重鎖可変 1 + IgG1 CH1 + GGGGS + 重鎖可変 1 + IgG4 S228P (C末端 のLysあり またはなし)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSRGAISWVRQAP GQGLEWMGGIPIEGTAYYAQKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDТАVYYCARQSDYGLPRGMDVWGQGTITVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKASGGTFSRGAISWVRQAPGQGLEWMGGIPIEGTAYYAQK FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDТАVYYCARQSDYGLP RGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV

10

20

30

40

50

【表 15 - 9】

			QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVL DSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSLG
110	ABP21	重鎖完全, 重鎖可変 1 + IgG1 CH1 + GGGS + 重鎖可変 1 + IgG4 S228P (C末端 のLysあり またはなし)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYAISWVRQAPG QGLEWMGGIIPISGFANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCAREGGHYSGWPYWGQGLTVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCGGGSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCAS GGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPISGFANYAQKFQGR VTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGGHYSGWPY WGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGTYTCNVDHKPSNTKVDKRVEPKYGPCCPPCPAPEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSG FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL G
112	ABP22	重鎖完全, 重鎖可変 1 + IgG1 CH1 + GGGS + 重鎖可変 1 + IgG4 S228P (C末端 のLysあり またはなし)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFVRYAISWVRQAP GQGLEWMGGIIPFGEAQY AQKFQGRVTITADESTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCAREGYYYGALPYWGQGLTVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCGGGSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCAS GGTFVRYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPFGEAQY AQKFQGR VTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGYYYGALPYW GQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTYTCNVDHKPSNTKVDKRVEPKYGPCCPPCPAPEFLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSG FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SLG
114	ABP23	重鎖完全, 重鎖可変	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSEYMWGWIRQPP GKGLEWIGLIYHSGKTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSS

10

20

30

40

50

【表 15 - 10】

		1 + IgG1 CH1 + GGGGS + 重鎖可変 1 + IgG4 S228P (C末端 のLysあり またはなし)	VTAADTAVYYCARDSSGRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVTS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVKPKSCGGGGSQVQLQESGPGLVKPSSETLS LTCAVSGYSISSEYMWGWIRQPPGKLEWIGLIYHSGKTYYN PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDSSGRG YGDYGGHHAFDIWGQGTMTVTSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYG PPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDNLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHN HNTQKSLSLSLG
115	ABP24	重鎖完全, 重鎖可変 1 + IgG1 CH1 + GGGGS + 重鎖可変 1 + IgG4 S228P (C末端 のLysあり またはなし)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGA VWSWIRQHP GKLEWIGGIAYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS VTAADTAVYYCARDSSVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVTS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVKPKSCGGGGSQVQLQESGPGLVKPSQTL LTCTVSGGSISSGGA VWSWIRQHPGKLEWIGGIAYSGSTYY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDSSVR GYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVTSASTKGPSVFPLAPCSRST SESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDNLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHN HNTQKSLSLSLG
116	ABP25	重鎖完全, 重鎖可変 1 + IgG4 S228P (C末端のLys ありまたは なし) +	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTFSSYYISWVRQAPG QGLEWMGGIIPVPGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCARAGGGYARGDHYGMDVWGQGTITVTS SASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPK DTLISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDNLNGKEYKCKVSNKGLPS

10

20

30

40

50

【表 15 - 11】

		GGGSGGG GSGGGGS + 重鎖可変 1 + IgG1 CH1	SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSGGGGSGGGGSG GGGSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYYISWVR QAPGGGLEWMGGIIPVPGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAY MELSSLRSEDTAVYYCARAGGGYARGDHYYGMDVWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
117	ABP26	重鎖完全, 重鎖可変 1 + IgG4 S228P (C末端のLys ありまたは なし) + GGGSGGG GSGGGGS + 重鎖可変 1 + IgG1 CH1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSRGAISWVRQAP GQGLEWMGGIPIEGTAYY AQKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARQSDYGLPRGMDVWGQGT TVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNV DHKP SNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPETCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG NVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSGGGGSGGGGSGGGGS QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSRGAISWVRQAP GQGLEWMGGIPIEGTAYY AQKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARQSDYGLPRGMDVWGQGT TVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSC
118	ABP27	重鎖完全, 重鎖可変 1 + IgG4 S228P (C末端のLys ありまたは なし) + GGGSGGG GSGGGGS + 重鎖可変 1 + IgG1 CH1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSY AISWVRQAPG QGLEWMGGIPIISGFANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCAREGGHYYSGWPYWGQGT LTVTVSSASTKGP SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNV DHKPSNT KVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKGLPSSIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSY AISWVRQAPGQ GLEWMGGIPIISGFANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSS RSEDTAVYYCAREGGHYYSGWPYWGQGT LTVTVSSASTKGPS

10

20

30

40

50

【表 15 - 12】

			VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSC
119	ABP28	重鎖完全, 重鎖可変 1 + IgG4 S228P (C末端のLys ありまたは なし) + GGGSGGG GSGGGG + 重鎖可変 1 + IgG1 CH1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFVRYAISWVRQAP GQGLEWMGGIPIFGAEQYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELS SLRSED AVYYCAREGYYY GALPYWGQGLTVTVSSASTKGP SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNV DHKPSNT KVDKRVESKYGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLGSGGGGSGGGGSGGGGSGQ VQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFVRYAISWVRQAPG QGLEWMGGIPIFGAEQYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSS LRSED AVYYCAREGYYY GALPYWGQGLTVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSC
120	ABP29	重鎖完全, 重鎖可変 1 + IgG4 S228P (C末端のLys ありまたは なし) + GGGSGGG GSGGGG + 重鎖可変 1 + IgG1 CH1	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSEYMWGWIRQPP GKGLEWIGLIYHSGKTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCARD SGRGYGDYGGHHA FDIWGQGMVTVS SASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLGSGGGGSGGGGSG GGGSQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSEYMWGWI RQPPGKGLEWIGLIYHSGKTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCARD SGRGYGDYGGHHA FDIWGQGMVTVS VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
121	ABP30	重鎖完全, 重鎖可変 1 +	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGISGGAVWSWIRQH GKGLEWIGGIAYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCARD SVRGYGDYGGHHA FDIWGQGMVTVS

10

20

30

40

50

【表 15 - 13】

		IgG4 S228P (C末端のLys ありまたは なし) + GGGGSGGG GSGGGGS + 重鎖可変 1 + IgG1 CH1	SASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTITYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPK DTLISRTPVETCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLGGGGSGGGGSG GGGSQVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGAVWSW IRQHPGKGLEWIGGIAYSYSTYINPSLKRVTISVDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYYCARDSSVRGYGDYGGHHAFFDIWGQGTMT VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC	10
122	ABP31	重鎖完全, 重鎖可変 1 + IgG4 S228P (C末端のLys ありまたは なし) + GGGGS + 重鎖可変 1 + IgG1 CH1	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSEYMVGWIRQPP GKGLEWIGLIYHSGKTYINPSLKRVTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCARDSSVRGYGDYGGHHAFFDIWGQGTMTVVS SASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTITYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPK DTLISRTPVETCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLGGGGSGVQLQE SGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSEYMVGWIRQPPGKLEWI GLIYHSGKTYINPSLKRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA VYYCARDSSVRGYGDYGGHHAFFDIWGQGTMTVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSC	20
123	ABP32	重鎖完全, 重鎖可変 1 + IgG4 S228P (C末端のLys ありまたは なし) + GGGGS +	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGAVWSWIRQHP GKGLEWIGGIAYSYSTYINPSLKRVTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCARDSSVRGYGDYGGHHAFFDIWGQGTMTVVS SASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTITYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPK DTLISRTPVETCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFY	30

10

20

30

40

50

【表 15 - 14】

		重鎖可変 1 + IgG1 CH1	PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGGGGGSQVQLQE SGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGAVWSWIRQHPGKGLE WIGGIAYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSTAAD TAVYYCARDSVRGYGDYGGHAFDIWGQGTMTVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVPEPKSC
124	ABP33	重鎖完全, 重鎖可変 1 + IgG1 CH1 + GGGS + 重鎖可変 2 + IgG4 S228P (C末端 のLysあり またはなし)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWRQA PGQGLEWMGIINPSGGSTTYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYME LSSLRSEDTAVYYCARGQYGYGGRLDVWGQGTITVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVPEPKSCGGGGSQVQLVESGGGVVQPGRSRL SCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVAVISYDGSNKYYA DSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGLG YMAWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCAP EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPETCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSL SLSLGK
136	ABP34	重鎖完全, C末端Fab, 共通軽鎖 二重特異的: 重鎖可変 2 + IgG4 S228P (C末端 のLysあり またはなし) + GGGGS + 重鎖可変 1 + IgG1 CH1	QVQLVESGGGVVQPGRSRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAP GKLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDGLGYMAWGQGTITVTVSSASTKGP SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNT KVDKRVESKYGPPCPPCAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKGLPSSIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGKGGGGGSQVQLVQSGAE VKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWRQAPGQGLEWMGII NPSGGSTTYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAV YYCARGQYGYGGRLDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA

10

20

30

40

50

【表 15 - 15】

			VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSC
N末端FAB TM = 重鎖可変1 + IGG1 CH1 + GGGGS + 重鎖可変1 + IGG4 S228P (C末端のLYSありまたはなし)			
8	ABP1	軽鎖完全	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQEYATPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
18	ABP2	軽鎖完全	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQEYNTPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
25	ABP3	軽鎖完全	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLKYGVPFSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQEYNTPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
33	ABP4	軽鎖完全	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASKSIDSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQEYNTPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
33	ABP5	軽鎖完全	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASKSIDSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQEYNTPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
39	ABP6	軽鎖完全	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAADSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQEYNTPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
43	ABP7	軽鎖完全	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQSINSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLDGVPFSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQEYNTPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS

10

20

30

40

50

【表 15 - 16】

			VVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YLSSTLTLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
52	ABP8	軽鎖完全	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCGASQSISTYLNWYQQKPGKA PKLLIYSASSLESQGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQEYNTPPSFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
8	ABP9	軽鎖完全	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQEYATPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YLSSTLTLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
8	ABP10	軽鎖完全	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQEYATPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YLSSTLTLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
172	ABP11	軽鎖完全	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLHNSNGYNYLDWYLQ KPGQSPQLLIYLGSNRASGVPRFSGSGSGTDFTLKISRVEAE DVGVIYCMQKIGTPLTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYLSSTLTLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
174	ABP12	軽鎖完全	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLHNSNGYNYLDWYLQ KPGQSPQLLIYLGSNRASGVPRFSGSGSGTDFTLKISRVEAE DVGVIYCMQKIGTPLTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYLSSTLTLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
176	ABP13	軽鎖完全	DIQLTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSWLAWYQQKPGK APKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQLVFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSSTLTLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
178	ABP14	軽鎖完全	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYY CQQLVFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YLSSTLTLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

10

20

30

40

50

【表 15 - 17】

180	ABP15	軽鎖完全	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYY CQQRLVFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
182	ABP16	軽鎖完全	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYY CQQRLVFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
184	ABP17	軽鎖完全	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYY CQQHVSFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
186	ABP18	軽鎖完全	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYY CQQHVSFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
107	ABP19	軽鎖完全	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLHNGYNYLDWYLQ KPGQSPQLLIYLGSRASGVPDFRSGSGSGTDFTLKISRVEAE DVGVIYCMQKIGTPLTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
109	ABP20	軽鎖完全	DIQLTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGISSWLAWYQQKPGK APKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATY YCQQASLFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
111	ABP21	軽鎖完全	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYY CQQRLVFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
113	ABP22	軽鎖完全	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYY CQQHVSFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS

10

20

30

40

50

【表 15 - 18】

			VVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YLSSTLTLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
8	ABP23	軽鎖完全	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQEYATPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YLSSTLTLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
8	ABP24	軽鎖完全	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQEYATPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YLSSTLTLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
107	ABP25	軽鎖完全	DIVMTQSPSLSLPVTGPGEASISCRSSQSLLSHNGYNYLDWYLQ KPGQSPQLLIYLGNSRASGVPRFSGSGSGTDFTLKISRVEAE DVGVIYCMQKIGTPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDYSLSTLTLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
109	ABP26	軽鎖完全	DIQLTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSWLAWYQQKPGK APKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQASLFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
111	ABP27	軽鎖完全	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLSEPEDFAVYY CQQRVFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YLSSTLTLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
113	ABP28	軽鎖完全	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLSEPEDFAVYY CQQHSVFPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YLSSTLTLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
8	ABP29	軽鎖完全	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQEYATPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YLSSTLTLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

10

20

30

40

50

【表 15 - 19】

8	ABP30	軽鎖完全	DIQMTQSPSSLASVGDRTTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYY CQQEYATPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
8	ABP31	軽鎖完全	DIQMTQSPSSLASVGDRTTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYY CQQEYATPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
8	ABP32	軽鎖完全	DIQMTQSPSSLASVGDRTTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYY CQQEYATPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
125	ABP33	軽鎖完全	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLHNSNGYNYLDWYLQ KPGQSPQLLIYLGSRASGVPRFSGSGSGTDFLTISKISVEAE DVGVIYCMQALQTPITFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
125	ABP34	軽鎖完全	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLHNSNGYNYLDWYLQ KPGQSPQLLIYLGSRASGVPRFSGSGSGTDFLTISKISVEAE DVGVIYCMQALQTPITFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
9	ABP1	V _H	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYISSGLGWGWIRQPPG KGLEWIGGIYESGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSST AADTAVYYCAHERVRGYGDYGGHHAFDIWGQGMVTVSS
19	ABP2	V _H	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGISGGA VWSWIRQHP KGLEWIGGIAYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS VTAADTAVYYCADENVRGYGDYGGHHAFDIWGQGMVTVS S
26	ABP3	V _H	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYISSGAGWGWIRQPPG KGLEWIGLIVHSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSST AADTAVYYCVLESVRGYGDYGGHHAFDIWGQGMVTVSS
34	ABP4	V _H	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYISSGAGWGWIRQPPG KGPEWIGLIVHSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSST AADTAVYYCVLESVRGYGDYGGHHAFDIWGQGMVTVSS

10

20

30

40

50

【表 15 - 20】

26	ABP5	V _H	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGAGWGWIRQPPG KGLEWIGLIVHSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCVLESVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVTSS
26	ABP6	V _H	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGAGWGWIRQPPG KGLEWIGLIVHSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCVLESVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVTSS
44	ABP7	V _H	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSEYMWGWIRQPP GKGLEWIGLIYHSGKTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCAREADRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVTS S
44	ABP8	V _H	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSEYMWGWIRQPP GKGLEWIGLIYHSGKTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCAREADRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVTS S
58	ABP9	V _H	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSYAWGWIRQPP GKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSV TAADTAVYYCARDSSRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVTSS
58	ABP10	V _H	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSYAWGWIRQPP GKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSV TAADTAVYYCARDSSRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVTSS
62	ABP11	V _H	QVQLVQSGAEVKRPGSSVKVSKASGGTFSSYYISWVRQVPG QGLEWMGGIIPVPGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELS SLRSEDVAVYYCARAGGGYARGDHYYGMDVWGQGTITVTVS S
70	ABP12	V _H	QVQLVQSGAEVKRPGSSVKVSKASGGTFSSYYISWVRQAPG QRLEWMGGIIPVPGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELS SLRSEDVAVYYCARAGGGYARGDHYYGMDVWGQGTITVTVS S
71	ABP13	V _H	QVQLVQSGAEVKRPGSSVKVSKASGGTFSSRGAIWVRQAP GQGLEWMGGIPIEGTAYYAQKFQGRVTITADESTGTAYMEL SSLRSEDVAVYYCARQSDYGLPRGMDVWGQGTITVTSS
79	ABP14	V _H	QVQLVQSGAEVKRPGSSVKVSKASGGTFSSYAIWVRQAPG QGLEWMGGIIPISGFTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSS LRSEDVAVYYCAREGGHYSGWPYWGQGTITVTSS
87	ABP15	V _H	QVQLVQSGAEVKRPGSSVKVSKASGGTFSSYAIWVRQAPG QRLEWMGGIIPISGFTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSS LRSEDVAVYYCAREGGHYSGWPYWGQGTITVTSS
88	ABP16	V _H	QVQLVQSGAEVKRPGSSVKVSKASGGTFSSYAIWVRQAPG QGLEWMGGIIPISGFTNYAQKFQGKVITITADESTSTAYMELSS LRSEDVAVYYCAREGGHYSGWPYWGQGTITVTSS

10

20

30

40

50

【表 15 - 21】

89	ABP17	V _H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFVRYAISWVRQAP GQGLEWMGGIIPFGEAQYAQRFQGRVTITADESTSTAYMELS SLRSEDNAVYYCAREGYYYGALPYWGQGTLLTVSS
95	ABP18	V _H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFVRYAISWVRQAP GQGLEWMGGIIPFGEAQYAQKFRGRATITADESTSTAYMELS SLRSEDNAVYYCAREGYYYGALPYWGQGTLLTVSS
97	ABP19	V _H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYYISWVRQAPG QGLEWMGGIIPVPGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELS SLRSEDNAVYYCARAGGGYARGDHYYGMDVWGQGTITVTVS S
98	ABP20	V _H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSRGAISWVRQAP GQGLEWMGGIPIEGTAYYAQKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDNAVYYCARQSDYGLPRGMDVWGQGTITVTVSS
99	ABP21	V _H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSY AISWVRQAPG QGLEWMGGIIPISGFANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSS LRSEDNAVYYCAREGGHYSGWPYWGQGTLLTVSS
101	ABP22	V _H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFVRYAISWVRQAP GQGLEWMGGIIPFGEAQYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELS SLRSEDNAVYYCAREGYYYGALPYWGQGTLLTVSS
104	ABP23	V _H	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSEYMWGWIRQPP GKGLEWIGLIYHSGKTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADNAVYYCARDSSRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVTVS S
105	ABP24	V _H	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGAVWSWIRQHP GKGLEWIGGIAYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADNAVYYCARDSSRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVTVS S
97	ABP25	V _H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYYISWVRQAPG QGLEWMGGIIPVPGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELS SLRSEDNAVYYCARAGGGYARGDHYYGMDVWGQGTITVTVS S
98	ABP26	V _H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSRGAISWVRQAP GQGLEWMGGIPIEGTAYYAQKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDNAVYYCARQSDYGLPRGMDVWGQGTITVTVSS
99	ABP27	V _H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSY AISWVRQAPG QGLEWMGGIIPISGFANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSS LRSEDNAVYYCAREGGHYSGWPYWGQGTLLTVSS
101	ABP28	V _H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFVRYAISWVRQAP GQGLEWMGGIIPFGEAQYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELS SLRSEDNAVYYCAREGYYYGALPYWGQGTLLTVSS

10

20

30

40

50

【表 15 - 22】

104	ABP29	V _H		QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSEYMWGWIRQPP GKGLEWIGLIYHSGKTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCARDSSGRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVTS S
105	ABP30	V _H		QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGAVWSWIRQHP GKGLEWIGGIAYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCARDSSVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVTS S
104	ABP31	V _H		QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSEYMWGWIRQPP GKGLEWIGLIYHSGKTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCARDSSGRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVTS S
105	ABP32	V _H		QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGAVWSWIRQHP GKGLEWIGGIAYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCARDSSVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVTS S
126	ABP33	V _H 可変	1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHWVRQA PGQGLEWMGIINPSGGSTTYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYME LSSLRSEDNAVYYCARGQYGYGGRLDVWGQGTITVTVSS
126	ABP34	V _H 可変	1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHWVRQA PGQGLEWMGIINPSGGSTTYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYME LSSLRSEDNAVYYCARGQYGYGGRLDVWGQGTITVTVSS
127	ABP33	V _H 可変	2	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAP GKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDNAVYYCARDGLGYMAWGQGTITVTVSS
127	ABP34	V _H 可変	2	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAP GKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDNAVYYCARDGLGYMAWGQGTITVTVSS
10	ABP1	V _L		DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYY CQQEYATPPTFGGGTKVEIK
20	ABP2	V _L		DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYY CQQEYNTPTTFGGGKVEIK
27	ABP3	V _L		DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYY CQQEYNTPTTFGGGKVEIK
35	ABP4	V _L		DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYY CQQEYNTPTTFGGGKVEIK

10

20

30

40

50

【表 15 - 23】

35	ABP5	V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASKSIDSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQEYNTPTTFGGGKVEIK
40	ABP6	V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAADSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQEYNTPTTFGGGKVEIK
45	ABP7	V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQSINSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLDSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQEYNTPTTFGGGKVEIK
53	ABP8	V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCGASQSISTYLNWYQQKPGKA PKLLIYASSLESQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQEYNTPPSFGGGKVEIK
10	ABP9	V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQEYATPTTFGGGKVEIK
10	ABP10	V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQEYATPTTFGGGKVEIK
63	ABP11	V _L	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLHNGYNYLDWYLQ KPGQSPQLLIYLGSNRASGVPRFSGSGSGTDFTLKISRVEAE DVGVIYCMQKIGTPLTFGGGKVEIK
63	ABP12	V _L	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLHNGYNYLDWYLQ KPGQSPQLLIYLGSNRASGVPRFSGSGSGTDFTLKISRVEAE DVGVIYCMQKIGTPLTFGGGKVEIK
72	ABP13	V _L	DIQLTQSPSSVSASVGDRVTTTCRASQGISSWLAWYQQKPGK APKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQASLFPPTFGGGKVEIK
80	ABP14	V _L	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLEPEDFAVYY CQQRLVFPTTFGGGKVEIK
80	ABP15	V _L	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLEPEDFAVYY CQQRLVFPTTFGGGKVEIK
80	ABP16	V _L	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLEPEDFAVYY CQQRLVFPTTFGGGKVEIK
90	ABP17	V _L	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLEPEDFAVYY CQQHSVFPTTFGGGKVEIK

10

20

30

40

50

【表 15 - 24】

90	ABP18	V _L	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASNRTGIPARFSGSGSGTDFTLTISSEPEDFAVYY CQQHSVFPPTFGGGTKVEIK
63	ABP19	V _L	DIVMTQSPSLPVTGPGEASISCRSSQSLHNGYNYLDWYLQ KPGQSPQLLIYLGSRASGVDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAE DVGVIYCMQKIGTPLTFGGGKVEIK
72	ABP20	V _L	DIQLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGK APKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATY YCQQASLFPPTFGGGTKVEIK
80	ABP21	V _L	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASNRTGIPARFSGSGSGTDFTLTISSEPEDFAVYY CQQRLVFPPTFGGGTKVEIK
90	ABP22	V _L	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASNRTGIPARFSGSGSGTDFTLTISSEPEDFAVYY CQQHSVFPPTFGGGTKVEIK
10	ABP23	V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYY CQQEYATPPTFGGGTKVEIK
10	ABP24	V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYY CQQEYATPPTFGGGTKVEIK
63	ABP25	V _L	DIVMTQSPSLPVTGPGEASISCRSSQSLHNGYNYLDWYLQ KPGQSPQLLIYLGSRASGVDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAE DVGVIYCMQKIGTPLTFGGGKVEIK
72	ABP26	V _L	DIQLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGK APKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATY YCQQASLFPPTFGGGTKVEIK
80	ABP27	V _L	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASNRTGIPARFSGSGSGTDFTLTISSEPEDFAVYY CQQRLVFPPTFGGGTKVEIK
90	ABP28	V _L	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASNRTGIPARFSGSGSGTDFTLTISSEPEDFAVYY CQQHSVFPPTFGGGTKVEIK
10	ABP29	V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYY CQQEYATPPTFGGGTKVEIK
10	ABP30	V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYY CQQEYATPPTFGGGTKVEIK

10

20

30

40

50

【表 1 5 - 2 5】

10	ABP31	V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQEYATPPTFGGGTKVEIK
10	ABP32	V _L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQEYATPPTFGGGTKVEIK
128	ABP33	V _L	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLHNSNGYNYLDWYLQ KPGQSPQLLIYLGSRASGVPRFSGSGSGTDFTLKISRVEAE DVGVIYCMQALQTPITFGGGTKVEIK
128	ABP34	V _L	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLHNSNGYNYLDWYLQ KPGQSPQLLIYLGSRASGVPRFSGSGSGTDFTLKISRVEAE DVGVIYCMQALQTPITFGGGTKVEIK
11	ABP1	V _H CDR3	AHERVRGYGDYGGHHAFFI
21	ABP2	V _H CDR3	ADENVRGYGDYGGHHAFFI
28	ABP3	V _H CDR3	VLESVRGYGDYGGHHAFFI
28	ABP4	V _H CDR3	VLESVRGYGDYGGHHAFFI
28	ABP5	V _H CDR3	VLESVRGYGDYGGHHAFFI
28	ABP6	V _H CDR3	VLESVRGYGDYGGHHAFFI
46	ABP7	V _H CDR3	AREADRGYGDYGGHHAFFI
46	ABP8	V _H CDR3	AREADRGYGDYGGHHAFFI
59	ABP9	V _H CDR3	ARDSGRGYGDYGGHHAFFI
59	ABP10	V _H CDR3	ARDSGRGYGDYGGHHAFFI
64	ABP11	V _H CDR3	ARAGGGYARGDHYYGMDV
64	ABP12	V _H CDR3	ARAGGGYARGDHYYGMDV
73	ABP13	V _H CDR3	ARQSDYGLPRGMDV
81	ABP14	V _H CDR3	AREGGHYYSWGPY
81	ABP15	V _H CDR3	AREGGHYYSWGPY
81	ABP16	V _H CDR3	AREGGHYYSWGPY
91	ABP17	V _H CDR3	AREGYYYGALPY
91	ABP18	V _H CDR3	AREGYYYGALPY
64	ABP19	V _H CDR3	ARAGGGYARGDHYYGMDV
73	ABP20	V _H CDR3	ARQSDYGLPRGMDV
81	ABP21	V _H CDR3	AREGGHYYSWGPY
91	ABP22	V _H CDR3	AREGYYYGALPY
46	ABP23	V _H CDR3	ARDSGRGYGDYGGHHAFFI
21	ABP24	V _H CDR3	ARDSVRGYGDYGGHHAFFI
64	ABP25	V _H CDR3	ARAGGGYARGDHYYGMDV
73	ABP26	V _H CDR3	ARQSDYGLPRGMDV
81	ABP27	V _H CDR3	AREGGHYYSWGPY

10

20

30

40

50

【表 15 - 26】

91	ABP28	V _H CDR3	AREGYYYGALPY
46	ABP29	V _H CDR3	ARDSGRGYGDYGGHHAFDI
21	ABP30	V _H CDR3	ARDSVRGYGDYGGHHAFDI
46	ABP31	V _H CDR3	ARDSGRGYGDYGGHHAFDI
21	ABP32	V _H CDR3	ARDSVRGYGDYGGHHAFDI
131	ABP33	V _H CDR3 v1	ARGQYGYGGRLDV
131	ABP34	V _H CDR3 v1	ARGQYGYGGRLDV
134	ABP33	V _H CDR3 v2	ARDGLGYMA
134	ABP34	V _H CDR3 v2	ARDGLGYMA
12	ABP1	V _H CDR2	GIYESGSTYYNPSLKS
22	ABP2	V _H CDR2	GIAYSGSTYYNPSLKS
29	ABP3	V _H CDR2	LIVHSGSTYYNPSLKS
29	ABP4	V _H CDR2	LIVHSGSTYYNPSLKS
29	ABP5	V _H CDR2	LIVHSGSTYYNPSLKS
29	ABP6	V _H CDR2	LIVHSGSTYYNPSLKS
47	ABP7	V _H CDR2	LIYHSGKTYYNPSLKS
47	ABP8	V _H CDR2	LIYHSGKTYYNPSLKS
60	ABP9	V _H CDR2	SIYYSGSTYYNPSLKS
60	ABP10	V _H CDR2	SIYYSGSTYYNPSLKS
65	ABP11	V _H CDR2	GIIPVPGTANYAQKFQG
65	ABP12	V _H CDR2	GIIPVPGTANYAQKFQG
74	ABP13	V _H CDR2	GIPIEGTAYYAQKFQG
82	ABP14	V _H CDR2	GIPISGFTNYAQKFQG
82	ABP15	V _H CDR2	GIPISGFTNYAQKFQG
82	ABP16	V _H CDR2	GIPISGFTNYAQKFQG
92	ABP17	V _H CDR2	GIPIFGEAQYAQRFQG
96	ABP18	V _H CDR2	GIPIFGEAQYAQKFRG
65	ABP19	V _H CDR2	GIIPVPGTANYAQKFQG
74	ABP20	V _H CDR2	GIPIEGTAYYAQKFQG
100	ABP21	V _H CDR2	GIPISGFANYAQKFQG
102	ABP22	V _H CDR2	GIPIFGEAQYAQKFQG
47	ABP23	V _H CDR2	LIYHSGKTYYNPSLKS
22	ABP24	V _H CDR2	GIAYSGSTYYNPSLKS
65	ABP25	V _H CDR2	GIIPVPGTANYAQKFQG
74	ABP26	V _H CDR2	GIPIEGTAYYAQKFQG
100	ABP27	V _H CDR2	GIPISGFANYAQKFQG
102	ABP28	V _H CDR2	GIPIFGEAQYAQKFQG
47	ABP29	V _H CDR2	LIYHSGKTYYNPSLKS
22	ABP30	V _H CDR2	GIAYSGSTYYNPSLKS

10

20

30

40

50

【表 15 - 27】

47	ABP31	V _H CDR2	LIYHSGKTYYNPSLKS
22	ABP32	V _H CDR2	GIAYSGSTYYNPSLKS
130	ABP33	V _H CDR2 v1	IINPSGGSTTYAQKFQG
130	ABP34	V _H CDR2 v1	IINPSGGSTTYAQKFQG
133	ABP33	V _H CDR2 v2	VISYDGSNKYYADSVKG
133	ABP34	V _H CDR2 v2	VISYDGSNKYYADSVKG
11	ABP1	V _H CDR1	YSISSGLGWG
21	ABP2	V _H CDR1	GSISSGGAVWS
28	ABP3	V _H CDR1	YSISSGAGWG
28	ABP4	V _H CDR1	YSISSGAGWG
28	ABP5	V _H CDR1	YSISSGAGWG
28	ABP6	V _H CDR1	YSISSGAGWG
46	ABP7	V _H CDR1	YSISSEYMWG
46	ABP8	V _H CDR1	YSISSEYMWG
59	ABP9	V _H CDR1	GSISSSSYAWG
59	ABP10	V _H CDR1	GSISSSSYAWG
64	ABP11	V _H CDR1	GTFSSYYIS
64	ABP12	V _H CDR1	GTFSSYYIS
73	ABP13	V _H CDR1	GTFSRGAIS
81	ABP14	V _H CDR1	GTFSSY AIS
81	ABP15	V _H CDR1	GTFSSY AIS
81	ABP16	V _H CDR1	GTFSSY AIS
91	ABP17	V _H CDR1	GTFVRY AIS
91	ABP18	V _H CDR1	GTFVRY AIS
64	ABP19	V _H CDR1	GTFSSYYIS
73	ABP20	V _H CDR1	GTFSRGAIS
81	ABP21	V _H CDR1	GTFSSY AIS
91	ABP22	V _H CDR1	GTFVRY AIS
46	ABP23	V _H CDR1	YSISSEYMWG
21	ABP24	V _H CDR1	GSISSGGAVWS
64	ABP25	V _H CDR1	GTFSSYYIS
73	ABP26	V _H CDR1	GTFSRGAIS
81	ABP27	V _H CDR1	GTFSSY AIS
91	ABP28	V _H CDR1	GTFVRY AIS
46	ABP29	V _H CDR1	YSISSEYMWG
21	ABP30	V _H CDR1	GSISSGGAVWS
46	ABP31	V _H CDR1	YSISSEYMWG
21	ABP32	V _H CDR1	GSISSGGAVWS
129	ABP33	V _H CDR1 v1	YTFTSYMH

10

20

30

40

50

【表 15 - 28】

129	ABP34	V _H CDR1 v1	YTFTSYMH
132	ABP33	V _H CDR1 v2	FTFSSYGMH
132	ABP34	V _H CDR1 v2	FTFSSYGMH
16	ABP1	V _L CDR3	QQEYATPPT
17	ABP2	V _L CDR3	QQEYNTPTT
17	ABP3	V _L CDR3	QQEYNTPTT
17	ABP4	V _L CDR3	QQEYNTPTT
17	ABP5	V _L CDR3	QQEYNTPTT
17	ABP6	V _L CDR3	QQEYNTPTT
17	ABP7	V _L CDR3	QQEYNTPTT
56	ABP8	V _L CDR3	QQEYNTPTS
16	ABP9	V _L CDR3	QQEYATPPT
16	ABP10	V _L CDR3	QQEYATPPT
69	ABP11	V _L CDR3	MQKIGTPLT
69	ABP12	V _L CDR3	MQKIGTPLT
78	ABP13	V _L CDR3	QQASLFPPT
86	ABP14	V _L CDR3	QQRLVFPPT
86	ABP15	V _L CDR3	QQRLVFPPT
86	ABP16	V _L CDR3	QQRLVFPPT
94	ABP17	V _L CDR3	QQHSVFPPT
94	ABP18	V _L CDR3	QQHSVFPPT
69	ABP19	V _L CDR3	MQKIGTPLT
78	ABP20	V _L CDR3	QQASLFPPT
86	ABP21	V _L CDR3	QQRLVFPPT
94	ABP22	V _L CDR3	QQHSVFPPT
16	ABP23	V _L CDR3	QQEYATPPT
16	ABP24	V _L CDR3	QQEYATPPT
69	ABP25	V _L CDR3	MQKIGTPLT
78	ABP26	V _L CDR3	QQASLFPPT
86	ABP27	V _L CDR3	QQRLVFPPT
94	ABP28	V _L CDR3	QQHSVFPPT
16	ABP29	V _L CDR3	QQEYATPPT
16	ABP30	V _L CDR3	QQEYATPPT
16	ABP31	V _L CDR3	QQEYATPPT
16	ABP32	V _L CDR3	QQEYATPPT
135	ABP33	V _L CDR3	MQALQTPIT
135	ABP34	V _L CDR3	MQALQTPIT
15	ABP1	V _L CDR2	AASSLQS
15	ABP2	V _L CDR2	AASSLQS

10

20

30

40

50

【表 15 - 29】

31	ABP3	V _L CDR2	AASSLKY
15	ABP4	V _L CDR2	AASSLQS
15	ABP5	V _L CDR2	AASSLQS
41	ABP6	V _L CDR2	AADSLQS
50	ABP7	V _L CDR2	AASSLDS
55	ABP8	V _L CDR2	SASSLES
15	ABP9	V _L CDR2	AASSLQS
15	ABP10	V _L CDR2	AASSLQS
68	ABP11	V _L CDR2	LGSNRAS
68	ABP12	V _L CDR2	LGSNRAS
77	ABP13	V _L CDR2	GASSLQS
85	ABP14	V _L CDR2	DASNRAT
85	ABP15	V _L CDR2	DASNRAT
85	ABP16	V _L CDR2	DASNRAT
85	ABP17	V _L CDR2	DASNRAT
85	ABP18	V _L CDR2	DASNRAT
68	ABP19	V _L CDR2	LGSNRAS
77	ABP20	V _L CDR2	GASSLQS
85	ABP21	V _L CDR2	DASNRAT
85	ABP22	V _L CDR2	DASNRAT
15	ABP23	V _L CDR2	AASSLQS
15	ABP24	V _L CDR2	AASSLQS
68	ABP25	V _L CDR2	LGSNRAS
77	ABP26	V _L CDR2	GASSLQS
85	ABP27	V _L CDR2	DASNRAT
85	ABP28	V _L CDR2	DASNRAT
15	ABP29	V _L CDR2	AASSLQS
15	ABP30	V _L CDR2	AASSLQS
15	ABP31	V _L CDR2	AASSLQS
15	ABP32	V _L CDR2	AASSLQS
68	ABP33	V _L CDR2	LGSNRAS
68	ABP34	V _L CDR2	LGSNRAS
14	ABP1	V _L CDR1	RASQSISSYLN
14	ABP2	V _L CDR1	RASQSISSYLN
14	ABP3	V _L CDR1	RASQSISSYLN
36	ABP4	V _L CDR1	RASKSIDSYLN
36	ABP5	V _L CDR1	RASKSIDSYLN
14	ABP6	V _L CDR1	RASQSISSYLN
49	ABP7	V _L CDR1	RASQSINSYLN

10

20

30

40

50

【表 15 - 30】

54	ABP8	V _L CDR1	GASQSISTYLN
14	ABP9	V _L CDR1	RASQSISSYLN
14	ABP10	V _L CDR1	RASQSISSYLN
67	ABP11	V _L CDR1	RSSQSLHSHNGYNYLD
67	ABP12	V _L CDR1	RSSQSLHSHNGYNYLD
76	ABP13	V _L CDR1	RASQGISSWLA
84	ABP14	V _L CDR1	RASQSVSSYLA
84	ABP15	V _L CDR1	RASQSVSSYLA
84	ABP16	V _L CDR1	RASQSVSSYLA
84	ABP17	V _L CDR1	RASQSVSSYLA
84	ABP18	V _L CDR1	RASQSVSSYLA
67	ABP19	V _L CDR1	RSSQSLHSHNGYNYLD
76	ABP20	V _L CDR1	RASQGISSWLA
84	ABP21	V _L CDR1	RASQSVSSYLA
84	ABP22	V _L CDR1	RASQSVSSYLA
14	ABP23	V _L CDR1	RASQSISSYLN
14	ABP24	V _L CDR1	RASQSISSYLN
67	ABP25	V _L CDR1	RSSQSLHSHNGYNYLD
76	ABP26	V _L CDR1	RASQGISSWLA
84	ABP27	V _L CDR1	RASQSVSSYLA
84	ABP28	V _L CDR1	RASQSVSSYLA
14	ABP29	V _L CDR1	RASQSISSYLN
14	ABP30	V _L CDR1	RASQSISSYLN
14	ABP31	V _L CDR1	RASQSISSYLN
14	ABP32	V _L CDR1	RASQSISSYLN
67	ABP33	V _L CDR1	RSSQSLHSHNGYNYLD
67	ABP34	V _L CDR1	RSSQSLHSHNGYNYLD
137	IgG1 CH1	定常領域	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVPEPKSC
138	IgG4 S228P	定常領域	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVN HKPSNTKVDKRVESKYGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLGK

10

20

30

40

50

【表 15 - 31】

139	IgG4 S228P C末端 Lysなし	定常領域	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTYTCNV HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLG
140	カッパ	定常領域	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
141	CDRH3	包括的配列 1	X ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅ RGYGDYGGHHAFDI, WHEREIN X ₁ IS A OR V, X ₂ IS H, D, L, OR R, X ₃ IS E OR D, X ₄ IS R, N, S, OR A, AND X ₅ IS V, D OR G
142	CDRH2	包括的配列 1	X ₁ IX ₂ X ₃ SGX ₄ TYYNPSLKS, WHEREIN X ₁ IS G, L, OR S, X ₂ IS Y, A, OR V, X ₃ IS E, Y OR H, AND X ₄ IS S OR K
143	CDRH1	包括的配列 1	X ₁ SISSX ₂ X ₃ X ₄ X ₅ WX ₆ , WHEREIN X ₁ IS Y OR G, X ₂ IS G, S, OR E, X ₃ IS L, G, S, Y, OR A, X ₄ IS G, A, Y, M, OR G, X ₅ IS V, A, OR IS ABSENT, AND X ₆ IS S OR G
144	CDRL3	包括的配列 1	QQEYX ₁ TPPX ₂ , WHEREIN X ₁ IS A OR N AND X ₂ IS T OR S
145	CDRL2	包括的配列 1	X ₁ AX ₂ SLX ₃ X ₄ , WHEREIN X ₁ IS A OR S, X ₂ IS D OR S, X ₃ IS Q, D, K, OR E, AND X ₄ IS S OR Y
146	CDRL1	包括的配列 1	X ₁ AS X ₂ SI X ₃ X ₄ YLN, WHEREIN X ₁ IS G OR R, X ₂ IS Q OR K, X ₃ IS S, D, OR N, AND X ₄ IS S OR T
147	CDRH2	包括的配列 2	GIIPFGEAQYAX ₁ FX ₂ G, WHEREIN X ₁ IS K OR R, AND X ₂ IS Q OR R
148	ABP35	完全重鎖, IgG1 N297A	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSGLGWGWIRQPPG KGLEWIGGIYESGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCAHERVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK KD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR RWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
149	ABP36	完全重鎖, IgG1 N297A	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGAVWSWIRQHP GKLEWIGGIAYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSS

10

20

30

40

50

【表 15 - 32】

			VTAADTAVYYCADENVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSQGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPQVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
150	ABP37	完全重鎖. IgG1 N297A	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGAGWGWIRQPPG KGLEWIGLIVHSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCVLESVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPQVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
151	ABP38	完全重鎖. IgG1 N297A	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGAGWGWIRQPPG KGPEWIGLIVHSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCVLESVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPQVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
152	ABP39	完全重鎖. IgG1 N297A	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGAGWGWIRQPPG KGLEWIGLIVHSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCVLESVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPQVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF

10

20

30

40

50

【表 15 - 33】

			YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
153	ABP40	完全重鎖, IgG1 N297A	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSEYMWGWIRQPP GKGLEWIGLIYHSGKTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCAREADRGYGDYGGHHAFFDIWGQGMVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
154	ABP41	完全重鎖, IgG1 N297A	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSEYMWGWIRQPP GKGLEWIGLIYHSGKTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCAREADRGYGDYGGHHAFFDIWGQGMVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
155	ABP42	完全重鎖, IgG1 N297A	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSSYAWGWIRQPP GKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSV TAADTAVYYCARDSEGRGYGDYGGHHAFFDIWGQGMVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
156	ABP43	完全重鎖, IgG4 S228P	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSSYAWGWIRQPP GKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSV TAADTAVYYCARDSEGRGYGDYGGHHAFFDIWGQGMVTVSS ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYTCNVD

10

20

30

40

50

【表 1 5 - 3 4】

			HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSGK
157	ABP44	完全重鎖, IgG1 N297A	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYYISWVRQAPG QGLEWMGGIIPVPGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELS SLRSEDNAVYYCARAGGGYARGDHYGMDVWGQGTITVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
158	ABP45	完全重鎖, IgG1 N297A	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSRGAISWVRQAP GQGLEWMGGIPIEGTAYY AQKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDNAVYYCARQSDYGLPRGMDVWGQGTITVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
159	ABP46	完全重鎖, IgG1 N297A	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSY AISWVRQAPG QGLEWMGGIIPISGFANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSS LRSEDNAVYYCAREGGHYSGWPYWGQGTITVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

【表 15 - 35】

160	ABP47	完全重鎖、 IgG1 N297A	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFVRYAISWVRQAP GQGLEWMGGIPIFGEAQYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELS SLRSEDТАVYYCAREGYYYGALPYWGQGLTVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
161	ABP48	完全重鎖、 IgG1 N297A	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSEYMWGWIRQPP GKGLEWIGLIYHSGKTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADТАVYYCARDSSRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVTS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNK ALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
162	ABP49	完全重鎖、 IgG1 N297A	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGAVWSWIRQHP GKGLEWIGGIAYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADТАVYYCARDSSVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVTS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNK ALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
163	ABP50	完全重鎖、N 末端 Fab TM (IgG1 Fab, IgG4 S228P)	QVQLVQSGAEVKRPGSSVKVSKASGGTFSSYYISWVRQVPG QGLEWMGGIIPVPGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELS SLRSEDТАVYYCARAGGGYARGDHYYGMDVWGQGTTVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVKSCGGGGSQVQLVQSGAEVKRPGSSV KVSKASGGTFSSYYISWVRQVPGQGLEWMGGIIPVPGTANY

10

20

30

40

50

【表 15 - 36】

			AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARAGGG YARGDHYYGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRST SESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSLGK
164	ABP51	完全重鎖, N 末端 Fab TM (IgG1 Fab, IgG4 S228P)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYYISWVRQAPG QRLEWMGGIIPVPGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELS SLRSED TAVYYCARAGGGYARGDHYYGMDVWGQGTITVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGSSV KVSCKASGGTFSSYYISWVRQAPGQRLEWMGGIIPVPGTANY AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARAGGG YARGDHYYGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRST SESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSLGK
165	ABP52	完全重鎖, N 末端 Fab TM (IgG1 Fab, IgG4 S228P)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSRGAISWVRQAP GQGLEWMGGIPIEGTAYYAQKFQGRVTITADESTGTAYMEL SSLRSED TAVYYCARQSDYGLPRGMDVWGQGTITVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKASGGTFSRGAISWVRQAPGQGLEWMGGIPIEGTAYYAQK FQGRVTITADESTGTAYMELSSLRSED TAVYYCARQSDYGLP RGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSLGTQTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDW

10

20

30

40

50

【表 15 - 37】

			LNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVL DSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSLGK
166	ABP53	完全重鎖, N 末端 Fab TM (IgG1 Fab, IgG4 S228P)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPG QGLEWMGGHIPISGFTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCAREGGHYYSGWPLYWGQGLTVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS GGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGHIPISGFTNYAQKFQGR VTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGGHYYSGWPLY WGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGTYTCNVDPHKPSNTKVDKRVEPKYGPCCPAPAEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWY VDGVEVHNATKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSG FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL GK
167	ABP54	完全重鎖, N 末端 Fab TM (IgG1 Fab, IgG4 S228P)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPG QRLEWMGGHIPISGFTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCAREGGHYYSGWPLYWGQGLTVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS GGTFSSYAISWVRQAPGQRLEWMGGHIPISGFTNYAQKFQGR VTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGGHYYSGWPLY WGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGTYTCNVDPHKPSNTKVDKRVEPKYGPCCPAPAEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWY VDGVEVHNATKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSG FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL GK
168	ABP55	完全重鎖, N 末端 Fab	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPG QGLEWMGGHIPISGFTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSS

10

20

30

40

50

【表 15 - 38】

		TM (IgG1 Fab, IgG4 S228P)	LRSEDTAVYYCAREGGHYYSGWPLYWGQGTTLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKKAS GGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPISGFTNYAQKFQGK VTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGGHYYSGWPLY WGQGTTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL GK
169	ABP56	完全重鎖, N 末端 Fab TM (IgG1 Fab, IgG4 S228P)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKKASGGTFVRYAISWVRQAP GQGLEWMGGIIPFGEAQYAQRFGQGRVTITADESTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCAREGYYYGALPYWGQGTTLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKKAS GGTFVRYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPFGEAQYAQRFGQGR VTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGYYYGALPYW GQGTTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNGKLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SLGK
170	ABP57	完全重鎖, N 末端 Fab TM (IgG1 Fab, IgG4 S228P)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKKASGGTFVRYAISWVRQAP GQGLEWMGGIIPFGEAQYAQKFRGRATITADESTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCAREGYYYGALPYWGQGTTLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKKAS GGTFVRYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPFGEAQYAQKFRGR ATITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGYYYGALPYW GQGTTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF

10

20

30

40

50

【表 15 - 39】

			PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNGKLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
179	ABP58	完全重鎖. IgG1 N297A	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWVRQA PGQGLEWMGIINPSGGSTTYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYME LSSLRSEDTAVYYCARGQYGYGGRLDVWGQGTITVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALP APIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
180	ABP59	完全重鎖. IgG4 S228P	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWVRQA PGQGLEWMGIINPSGGSTTYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYME LSSLRSEDTAVYYCARGQYGYGGRLDVWGQGTITVTVSSAS TKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHK PSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ EGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
181	ABP60	完全重鎖. IgG1 N297A	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAP GKGLEWVAVISYDGSNKKYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDGLGYMAWGQGTITVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

【表 15 - 40】

182	ABP61	完全重鎖、 IgG4 S228P	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTSSYGMHWVRQAP GKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDGLGYMAWGQGTITVTVSSASTKGP SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKYTCNVDHKPSNT KVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
183	ABP62	完全重鎖、N 末端 Fab TM (IgG1 Fab, IgG1 (G1m(3)))	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSGLGWGWIRQPPG KGLEWIGGIYESGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCAHERVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSQVQLQESGPGLVKPSSETLSLT CAVSGYSISSGLGWGWIRQPPGKGLEWIGGIYESGSTYYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAHERVRGYGD YGGHHAFDIWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK
184	ABP63	完全重鎖、N 末端 Fab TM (IgG1 Fab, IgG1 (G1m(3)))	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGAVWSWIRQHP GKGLEWIGGIAYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCADENVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVTVS SASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEP KSCGGGGSQVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGAV WSWIRQHPGKGLEWIGGIAYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCADENVRGYGDYGGHHAFDIWG QGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL

10

20

30

40

50

【表 15 - 41】

			GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
185	ABP64	完全重鎖, N 末端 Fab TM (IgG1 Fab, IgG1 (G1m(3)))	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSSSGAGWGWIRQPPG KGLEWIGLIVHSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCVLESVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSQVQLQESGPGLVKPSSETLSLT CAVSGYSSSGAGWGWIRQPPGKGLEWIGLIVHSGSTYYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVLESVRGYGD YGGHHAFDIWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK
186	ABP65	完全重鎖, N 末端 Fab TM (IgG1 Fab, IgG1 (G1m(3)))	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSSSGAGWGWIRQPPG KGPEWIGLIVHSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCVLESVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSQVQLQESGPGLVKPSSETLSLT CAVSGYSSSGAGWGWIRQPPGKGPEWIGLIVHSGSTYYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVLESVRGYGD YGGHHAFDIWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

【表 15 - 42】

187	ABP66	完全重鎖, N 末端 Fab TM (IgG1 Fab, IgG1 (G1m(3)))	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSGAGWGWIRQPPG KGLEWIGLIVHSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSST AADTAVYYCVLESVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSQVQLQESGPGLVKPSSETLSLT CAVSGYSISSGAGWGWIRQPPGKGLEWIGLIVHSGSTYYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSTAAADTAVYYCVLESVRGYGD YGGHHAFDIWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSFSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK
188	ABP67	完全重鎖, N 末端 Fab TM (IgG1 Fab, IgG1 (G1m(3)))	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSGAGWGWIRQPPG KGLEWIGLIVHSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSST AADTAVYYCVLESVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSQVQLQESGPGLVKPSSETLSLT CAVSGYSISSGAGWGWIRQPPGKGLEWIGLIVHSGSTYYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSTAAADTAVYYCVLESVRGYGD YGGHHAFDIWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSFSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK
189	ABP68	完全重鎖, N 末端 Fab TM (IgG1 Fab, IgG1 (G1m(3)))	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSEYMWGWIRQPP GKLEWIGLIYHSGKTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLS VTAADTAVYYCAREADRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVTS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSQVQLQESGPGLVKPSSETLS

10

20

30

40

50

【表 15 - 43】

			LTCVSGYSISSEYMWGWIRQPPGKLEWIGLIYHSGKTYYN PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCAREADRG YGDYGGHHAFDIWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
190	ABP69	完全重鎖, N 末端 Fab TM (IgG1 Fab, IgG1 (G1m(3)))	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSEYMWGWIRQPP GKLEWIGLIYHSGKTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS VTAADTAVYYCAREADRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSQVQLQESGPGLVKPSSETLS LTCVSGYSISSEYMWGWIRQPPGKLEWIGLIYHSGKTYYN PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCAREADRG YGDYGGHHAFDIWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
191	ABP70	完全重鎖, C 末端 Fab TM, リンカー = 5マー (IgG1 (G1m(3)), IgG1 Fab)	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSSSGLGWGWIRQPPG KLEWIGGIYESGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVT AADTAVYYCAHERVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSQVQL QESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSSSGLGWGWIRQPPGKLE

10

20

30

40

50

【表 15 - 44】

			WIGGIYESGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAAD TAVYYCAHERVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSC
192	ABP71	完全重鎖, C 末端 Fab TM, リンカー = 5 マー (IgG1 (G1m(3)), IgG1 Fab)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGAVVSWIRQHP GKGLEWIGGIAYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS VTAADTAVYYCADENVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPKGGGGSQ VQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGAVVSWIRQHPG KGLEWIGGIAYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSV TAADTAVYYCADENVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSC
193	ABP72	完全重鎖, C 末端 Fab TM, リンカー = 5 マー (IgG1 (G1m(3)), IgG1 Fab)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCAVSGYSISSGAGWGWRQPPG KGLEWIGLIVHSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVT AADTAVYYCVLESVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVN KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPKGGGGSQVQL QESGPGLVKPSQTLSTCAVSGYSISSGAGWGWRQPPGKGLE WIGLIVHSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAAD TAVYYCVLESVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSC

10

20

30

40

50

【表 15 - 45】

194	ABP73	完全重鎖, C 末端 Fab TM, リンカー = 5マー (IgG1 (G1m(3)), IgG1 Fab)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGAGWGWIRQPPG KGPEWIGLIVHSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCVLESVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVTSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSQVQL QESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGAGWGWIRQPPGKGPE WIGLIVHSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAAD TAVYYCVLESVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVTSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSC
195	ABP74	完全重鎖, C 末端 Fab TM, リンカー = 5マー (IgG1 (G1m(3)), IgG1 Fab)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGAGWGWIRQPPG KGLEWIGLIVHSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCVLESVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVTSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSQVQL QESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGAGWGWIRQPPGKGLE WIGLIVHSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAAD TAVYYCVLESVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVTSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSC
196	ABP75	完全重鎖, C 末端 Fab TM, リンカー = 5マー (IgG1 (G1m(3)), IgG1 Fab)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGAGWGWIRQPPG KGLEWIGLIVHSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCVLESVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVTSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP

10

20

30

40

50

【表 15 - 46】

			KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSQVQL QESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGAGWGWRQPPGKGLE WIGLIVHSGSTYYNP SLKSRVTISVDT SKNQFSLKLSSVTAAD TAVYYCVLESVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVPEPKSC
197	ABP76	完全重鎖, C 末端 Fab TM, リンカー = 5 マー (IgG1 (G1m(3)), IgG1 Fab)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSEYMWGWIRQPP GKGLEWIGLIYHSGKTYYNPSL KSRVTISVDT SKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCAREADRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSQ VQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSEYMWGWIRQPPG KGLEWIGLIYHSGKTYYNPSL KSRVTISVDT SKNQFSLKLSSV TAADTAVYYCAREADRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVPEPKSC
198	ABP77	完全重鎖, C 末端 Fab TM, リンカー = 5 マー (IgG1 (G1m(3)), IgG1 Fab)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSEYMWGWIRQPP GKGLEWIGLIYHSGKTYYNPSL KSRVTISVDT SKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCAREADRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSQ VQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSEYMWGWIRQPPG

10

20

30

40

50

【表 15 - 47】

			KGLEWIGLIYHSGKTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSV TAADTAVYYCAREADRGYGDYGGHAFDIWGQGTMTVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVKPKSC
199	ABP78	完全重鎖, N 末端 Fab TM (IgG1 Fab, IgG1 (G1m(3)))	QVQLVQSGAEVKRPGSSVKVSKASGGTFSSYYISWVRQVPG QGLEWMGGIHPVPGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELS SLRSED TAVYYCARAGGGYARGDHYYGMDVWGQGTITVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVKPKSCGGGGSQVQLVQSGAEVKRPGSSV KVSKASGGTFSSYYISWVRQVPGQGLEWMGGIHPVPGTANY AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARAGGG YARGDHYYGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
200	ABP79	完全重鎖, N 末端 Fab TM (IgG1 Fab, IgG1 (G1m(3)))	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYYISWVRQAPG QRLEWMGGIHPVPGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELS SLRSED TAVYYCARAGGGYARGDHYYGMDVWGQGTITVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVKPKSCGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGSSV KVSKASGGTFSSYYISWVRQAPGQRLEWMGGIHPVPGTANY AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARAGGG YARGDHYYGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

【表 15 - 48】

201	ABP80	完全重鎖, N 末端 Fab TM (IgG1 Fab, IgG1 (G1m(3)))	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSRGAISWVRQAP QGQLEWMGGIPIEGTAYYAQKFQGRVTITADESTGTAYMEL SSLRSEDNAVYYCARQSDYGLPRGMDVWGQGTITVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKASGGTFSRGAISWVRQAPQGQLEWMGGIPIEGTAYYAQK FQGRVTITADESTGTAYMELSSLRSEDNAVYYCARQSDYGLP RGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP CPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSVHEALHNHY TQKSLSLSPGK
202	ABP81	完全重鎖, N 末端 Fab TM (IgG1 Fab, IgG1 (G1m(3)))	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSY AISWVRQAPG QGLEWMGGIPISGFTNYA QKFQGRVTITADESTSTAYMELSS LRSEDNAVYYCAREGGHYYS GWPYWGQGTILVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS GGTFSSY AISWVRQAPQGQLEWMGGIPISGFTNYA QKFQGR VTITADESTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCAREGGHYYS GWPY WGQGTILVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSVHEALHNHYTQKSL LSPGK
203	ABP82	完全重鎖, N 末端 Fab TM (IgG1 Fab, IgG1 (G1m(3)))	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSY AISWVRQAPG QRLEWMGGIPISGFTNYA QKFQGRVTITADESTSTAYMELSS LRSEDNAVYYCAREGGHYYS GWPYWGQGTILVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS

10

20

30

40

50

【表 15 - 49】

			GGTFSSY AISWVRQAPGQRLWMMGGIIPISGFTNYAQKFQGR VTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCAREGGHYYSWGPY WGQGT LVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD GSFFLYSLKLTVDKSRWQQGNVFSVMSHEALHNHYTQKSLS LSPGK
204	ABP83	完全重鎖, N 末端 Fab TM (IgG1 Fab, IgG1 (G1m(3)))	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSY AISWVRQAPG QGLEWMGGIIPISGFTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSS LRSED TAVYYCAREGGHYYSWGPYWGQGT LVT VSSASTKG SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVKPKSCGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKAS GGTFSSY AISWVRQAPGQGLEWMGGIIPISGFTNYAQKFQGR VTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCAREGGHYYSWGPY WGQGT LVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD GSFFLYSLKLTVDKSRWQQGNVFSVMSHEALHNHYTQKSLS LSPGK
205	ABP84	完全重鎖, N 末端 Fab TM (IgG1 Fab, IgG1 (G1m(3)))	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFVRY AISWVRQAP GQGLEWMGGIIPIFGEAQYAQRFGQGRVTITADESTSTAYMELS SLRSED TAVYYCAREGYYYGALPYWGQGT LVT VSSASTKG SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVKPKSCGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKAS GGTFVRY AISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGEAQYAQRFGQGR VTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCAREGYYYGALPYW GQGT LVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW

10

20

30

40

50

【表 15 - 50】

			YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
206	ABP85	完全重鎖, N 末端 Fab TM (IgG1 Fab, IgG1 (G1m(3)))	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFVRYAISWVRQAP GQGLEWMGGIPIFGEAQYAQKFRGRATITADESTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCAREGYYYGALPYWGQGLTVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS GGTFVRYAISWVRQAPGQGLEWMGGIPIFGEAQYAQKFRGR ATTADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGYYYGALPYW GQGTLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
207	ABP86	完全重鎖, C 末端 Fab TM, リンカー = 5 マー (IgG1 (G1m(3)), IgG1 Fab)	QVQLVQSGAEVKRPGSSVKVSCKASGGTFSSYYISWVRQVPG QGLEWMGGIIPVPGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCARAGGGYARGDHYYGMDVWGQGTITVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSQ VQLVQSGAEVKRPGSSVKVSCKASGGTFSSYYISWVRQVPGQ GLEWMGGIIPVPGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCARAGGGYARGDHYYGMDVWGQGTITVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSC

10

20

30

40

50

【表 15 - 51】

208	ABP87	完全重鎖, C 末端 Fab TM, リンカー = 5 マー (IgG1 (G1m(3)), IgG1 Fab)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYYISWVRQAPG QRLEWMGGHIPVPGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELS SLRSEDNAVYYCARAGGGYARGDHYYGMDVWGQGTITVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSQ VQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYYISWVRQAPGQ RLEWMGGHIPVPGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSS LRSEDNAVYYCARAGGGYARGDHYYGMDVWGQGTITVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSC
209	ABP88	完全重鎖, C 末端 Fab TM, リンカー = 5 マー (IgG1 (G1m(3)), IgG1 Fab)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSRGAISWVRQAP GQGLEWMGGIPIEGTAYYAQKFQGRVTITADESTGTAYMEL SSLRSEDNAVYYCARQSDYGLPRGMDVWGQGTITVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSQVQL VQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSRGAISWVRQAPGQGLE WMGGIPIEGTAYYAQKFQGRVTITADESTGTAYMELSSLRSE DTAVYYCARQSDYGLPRGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSC
210	ABP89	完全重鎖, C 末端 Fab TM, リンカー = 5 マー (IgG1 (G1m(3)), IgG1 Fab)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSY AISWVRQAPG QGLEWMGGIPISGFTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSS LRSEDNAVYYCAREGGHYSGWPYWGQGTITVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM

10

20

30

40

50

【表 15 - 52】

			ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSQVQLVQS GAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWM GGIIPISGFTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTA VYYCAREGGHYYSGWPLYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSC
211	ABP90	完全重鎖, C 末端 Fab TM, リンカー = 5 マー (IgG1 (G1m(3)), IgG1 Fab)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPG QRLEWMGGIIPISGFTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCAREGGHYYSGWPLYWGQGLTVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSQVQLVQS GAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQRLEWM GGIIPISGFTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTA VYYCAREGGHYYSGWPLYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSC
212	ABP91	完全重鎖, C 末端 Fab TM, リンカー = 5 マー (IgG1 (G1m(3)), IgG1 Fab)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPG QGLEWMGGIIPISGFTNYAQKFQGKVTITADESTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCAREGGHYYSGWPLYWGQGLTVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSQVQLVQS GAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWM

10

20

30

40

50

【表 15 - 53】

			GGIIPISGFTNYAQKFQGKVTITADESTSTAYMELSSLRSED VYYCAREGGHYYSWGPYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSC
213	ABP92	完全重鎖, C 末端 Fab TM, リンカー = 5 マー (IgG1 (G1m(3)), IgG1 Fab)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFVRYAISWVRQAP GQGLEWMGGIPIFGEAQYAQRFGQGRVTITADESTSTAYMELS SLRSEDNAVYYCAREGYYYGALPYWGQGLTVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSQVQLVQS GAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFVRYAISWVRQAPGQGLEWM GGIPIFGEAQYAQRFGQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED NAVYYCAREGYYYGALPYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEP KSC
214	ABP93	完全重鎖, C 末端 Fab TM, リンカー = 5 マー (IgG1 (G1m(3)), IgG1 Fab)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFVRYAISWVRQAP GQGLEWMGGIPIFGEAQYAQKFRGRATITADESTSTAYMELS SLRSEDNAVYYCAREGYYYGALPYWGQGLTVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSQVQLVQS GAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFVRYAISWVRQAPGQGLEWM GGIPIFGEAQYAQKFRGRATITADESTSTAYMELSSLRSED NAVYYCAREGYYYGALPYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEP KSC

10

20

30

40

50

【表 15 - 54】

8	ABP35	完全軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTITISLQPEDFATYY CQQEYATPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
18	ABP36	完全軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTITISLQPEDFATYY CQQEYNTPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
25	ABP37	完全軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLKYGVPSRFSGSGSGTDFLTITISLQPEDFATYY CQQEYNTPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
33	ABP38	完全軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASKSIDSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTITISLQPEDFATYY CQQEYNTPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
39	ABP39	完全軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAADSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTITISLQPEDFATYY CQQEYNTPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
43	ABP40	完全軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSINSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLDSGVPSRFSGSGSGTDFLTITISLQPEDFATYY CQQEYNTPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
52	ABP41	完全軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCGASQSISTYLNWYQQKPGKA PKLLIYASLSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTITISLQPEDFATYYC QQEYNTPPSFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS SLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
8	ABP42	完全軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTITISLQPEDFATYY CQQEYATPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

10

20

30

40

50

【表 1 5 - 5 5】

8	ABP43	完全軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQEYATPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
107	ABP44	完全軽鎖	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLHNGYNYLDWYLQ KPGQSPQLLIYLGSRASGVPRFSGSGSGTDFTLKISRVEAE DVGVIYCMQKIGTPLTFGGGTVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
109	ABP45	完全軽鎖	DIQLTQSPSSVSASVGDRTTITCRASQGISSWLAWYQQKPGK APKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQASLFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
111	ABP46	完全軽鎖	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASNRTGIPARFSGSGSGTDFTLTISLEPEDFAVYY CQQRVFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
113	ABP47	完全軽鎖	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASNRTGIPARFSGSGSGTDFTLTISLEPEDFAVYY CQQHSVFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
8	ABP48	完全軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQEYATPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
8	ABP49	完全軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQEYATPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
107	ABP50	完全軽鎖	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLHNGYNYLDWYLQ KPGQSPQLLIYLGSRASGVPRFSGSGSGTDFTLKISRVEAE DVGVIYCMQKIGTPLTFGGGTVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ

10

20

30

40

50

【表 15 - 56】

			LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSLTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
107	ABP51	完全軽鎖	DIVMTQSPLSLPVTGPASISCRSSQSLLSNGYNYLDWYLQ KPGQSPQLLIYLGSNRASGVDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAE DVGVIYCMQKIGTPLTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSLTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
109	ABP52	完全軽鎖	DIQLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGK APKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQLVFPPTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSLTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
111	ABP53	完全軽鎖	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASNRTGIPARFSGSGSGTDFTLTISLLEPEDFAVYY CQQLVFPPTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSLTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
111	ABP54	完全軽鎖	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASNRTGIPARFSGSGSGTDFTLTISLLEPEDFAVYY CQQLVFPPTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSLTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
111	ABP55	完全軽鎖	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASNRTGIPARFSGSGSGTDFTLTISLLEPEDFAVYY CQQLVFPPTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSLTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
113	ABP56	完全軽鎖	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASNRTGIPARFSGSGSGTDFTLTISLLEPEDFAVYY CQQHSVFPPTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSLTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
113	ABP57	完全軽鎖	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASNRTGIPARFSGSGSGTDFTLTISLLEPEDFAVYY CQQHSVFPPTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSLTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

10

20

30

40

50

【表 15 - 57】

107	ABP58	完全軽鎖	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLHNSNGYNYLDWYLQ KPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDFSGSGSGTDFTLKISRVEAE DVGVIYCMQALQTPITFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDYSLSSSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
107	ABP59	完全軽鎖	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLHNSNGYNYLDWYLQ KPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDFSGSGSGTDFTLKISRVEAE DVGVIYCMQALQTPITFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDYSLSSSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
109	ABP60	完全軽鎖	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLHNSNGYNYLDWYLQ KPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDFSGSGSGTDFTLKISRVEAE DVGVIYCMQALQTPITFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDYSLSSSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
111	ABP61	完全軽鎖	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLHNSNGYNYLDWYLQ KPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDFSGSGSGTDFTLKISRVEAE DVGVIYCMQALQTPITFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDYSLSSSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
8	ABP62	完全軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQEYATPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL SSSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
18	ABP63	完全軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQEYNTPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL SSSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
25	ABP64	完全軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQKPGKA PKLLIYAASSLKYGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQEYNTPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL SSSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

10

20

30

40

50

【表 15 - 58】

33	ABP65	完全軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKSIDSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYY CQQEYNTPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
33	ABP66	完全軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKSIDSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYY CQQEYNTPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
39	ABP67	完全軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAADSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYY CQQEYNTPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
43	ABP68	完全軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSINSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLDSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYY CQQEYNTPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
52	ABP69	完全軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGASQSISTYLNWYQQKPGKA PKLLIYSASSLESQVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYC QQEYNTPPSFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
8	ABP70	完全軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYY CQQEYATPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
18	ABP71	完全軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYY CQQEYNTPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
25	ABP72	完全軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLKYGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYY CQQEYNTPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

10

20

30

40

50

【表 15 - 59】

33	ABP73	完全軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASKSIDSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYY CQQEYNTPTTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
33	ABP74	完全軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASKSIDSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYY CQQEYNTPTTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
39	ABP75	完全軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAADSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYY CQQEYNTPTTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
43	ABP76	完全軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQSINSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLDSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYY CQQEYNTPTTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
52	ABP77	完全軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCGASQSISTYLNWYQQKPGKA PKLLIYASSSLESVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYC QQEYNTPPSFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
107	ABP78	完全軽鎖	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLHNGYNYLDWYLQ KPGQSPQLLIYLGSNRASGVDRFSGSGSGTDFLTISRVEAE DVGVIYCMQKIGTPLTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
107	ABP79	完全軽鎖	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLHNGYNYLDWYLQ KPGQSPQLLIYLGSNRASGVDRFSGSGSGTDFLTISRVEAE DVGVIYCMQKIGTPLTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
109	ABP80	完全軽鎖	DIQLTQSPSSVSASVGDRTTITCRASQGISSWLAWYQQKPGK APKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATY YCQQASLFPPTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA

10

20

30

40

50

【表 15 - 60】

			SVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
111	ABP81	完全軽鎖	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLIYDASNRAITGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYY CQQRLLVFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
111	ABP82	完全軽鎖	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLIYDASNRAITGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYY CQQRLLVFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
111	ABP83	完全軽鎖	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLIYDASNRAITGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYY CQQRLLVFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
113	ABP84	完全軽鎖	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLIYDASNRAITGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYY CQQHVSFPPITFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
113	ABP85	完全軽鎖	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLIYDASNRAITGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYY CQQHVSFPPITFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
107	ABP86	完全軽鎖	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLHLSNGYNYLDWYLQ KPGQSPQLLIYLGSRASGVPRFSGSGSGTDFTLKISRVEAE DVGVIYCMQKIGTPLTFGGGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSSTYSLSSTLTLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
107	ABP87	完全軽鎖	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLHLSNGYNYLDWYLQ KPGQSPQLLIYLGSRASGVPRFSGSGSGTDFTLKISRVEAE DVGVIYCMQKIGTPLTFGGGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSSTYSLSSTLTLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC

10

20

30

40

50

【表 15 - 61】

109	ABP88	完全軽鎖	DIQLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGK APKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISSELPEDFATY YCQQASLFPPTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
111	ABP89	完全軽鎖	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASNRTGIPARFSGSGSGTDFLTISSELPEDFAVYY CQQRLVFPPTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
111	ABP90	完全軽鎖	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASNRTGIPARFSGSGSGTDFLTISSELPEDFAVYY CQQRLVFPPTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
111	ABP91	完全軽鎖	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASNRTGIPARFSGSGSGTDFLTISSELPEDFAVYY CQQRLVFPPTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
113	ABP92	完全軽鎖	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASNRTGIPARFSGSGSGTDFLTISSELPEDFAVYY CQQHVSFPPTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
113	ABP93	完全軽鎖	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASNRTGIPARFSGSGSGTDFLTISSELPEDFAVYY CQQHVSFPPTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
114	ABP94	完全重鎖	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSGLGWGWIRQPPG KGLEWIGGIYESGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSST AADTAVYYCAHERVRGYGDYGGHAFDIWGQGTMTVTVSSA STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKITYTCNVDH KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS

10

20

30

40

50

【表 15 - 62】

			DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSGSGFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGKGGGGSQVQLQE SGPGLVKPSETLSLTCVSGYSISSGLGWGWIRQPPGKGLEWI GGIYESGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTA VYYCAHERVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSC
115	ABP95	完全重鎖	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGA VWSWIRQHP GKGLEWIGGIAYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLS VTAADTAVYYCADENVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVVS SASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPK DTLNISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSGSGFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGKGGGGSQVQLQ ESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGA VWSWIRQHPGKGLE WIGGIAYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAAD TAVYYCADENVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSC
116	ABP96	完全重鎖	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCVSGYSISSGAGWGWIRQPPG KGLEWIGLIVHSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVT AADTAVYYCVLESVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVSSA STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSGSGFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGKGGGGSQVQLQE SGPGLVKPSETLSLTCVSGYSISSGAGWGWIRQPPGKGLEWI GLIVHSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTA VYYCVLESVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG

10

20

30

40

50

【表 15 - 63】

			VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSC
117	ABP97	完全重鎖	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSSGAGWGWRQPPG KGPEWIGLIVHSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSST AADTAVYYCVLESVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVSSA STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNV KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLKGGGGSQVQLQE SGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSSGAGWGWRQPPGKGPEWI GLIVHSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSTAADTA VYYCVLESVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSC
118	ABP98	完全重鎖	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSSGAGWGWRQPPG KGLEWIGLIVHSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSST AADTAVYYCVLESVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVSSA STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNV KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLKGGGGSQVQLQE SGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSSGAGWGWRQPPGKLEWI GLIVHSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSTAADTA VYYCVLESVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSC
119	ABP99	完全重鎖	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSSGAGWGWRQPPG KGLEWIGLIVHSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSST AADTAVYYCVLESVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVSSA STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG

10

20

30

40

50

【表 15 - 64】

			ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNV KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLKGGGGSQVQLQE SGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGAGWGIRQPPGKLEWI GLIVHSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTA VYYCVLESVRGYGDYGGHHAFDIWGQGMVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSC
120	ABP100	完全重鎖	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSEYMWG WIRQPPGKLEWIGLIYHSGKTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSVTAADTA VYYCAREADRGYGDYGGHHAFDIWGQC TMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGK TYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE VHNATKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSRL TVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLKGGGG SQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSEYMWGWIRQPP GKLEWIGLIYHSGKTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS VTAADTA VYYCAREADRGYGDYGGHHAFDIWGQGMVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSC
121	ABP101	完全重鎖	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSEYMWGWIRQPP GKLEWIGLIYHSGKTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS VTAADTA VYYCAREADRGYGDYGGHHAFDIWGQGMVTVS SASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSR

10

20

30

40

50

【表 15 - 65】

			WQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGKGGGGSQVQLQ ESGPGLVKPSETLSLTCVSGYSISSEYMWGWIRQPPGKGLE WIGLIYHSGKTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAAD TAVYYCAREADRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMTVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSC
122	ABPI02	完全重鎖	QVQLVQSGAEVKRPGSSVKVSCKASGGTFSSYYISWVRQVPG QGLEWMGGHIPVPGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCARAGGGYARGDHYYGMDVWGQGTITVTVS SASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGKGGGGSQVQLV QSGAEVKRPGSSVKVSCKASGGTFSSYYISWVRQVPGQGLE WMGGHIPVPGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSE DTAVYYCARAGGGYARGDHYYGMDVWGQGTITVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSC
123	ABPI03	完全重鎖	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYYISWVRQAPG QRLEWMGGHIPVPGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCARAGGGYARGDHYYGMDVWGQGTITVTVS SASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGKGGGGSQVQLV QSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYYISWVRQAPGQRLE WMGGHIPVPGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSE DTAVYYCARAGGGYARGDHYYGMDVWGQGTITVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA

10

20

30

40

50

【表 15 - 66】

			LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDRVEPKSC
124	ABP104	完全重鎖	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSRGAISWVRQAP GQGLEWMGGIPIEGTAYYAQKFQGRVTITADESTGTAYMEL SSLRSED TAVYYCARQSDYGLPRGMDVWGQGTITVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKP SNTKVDRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPETCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG NVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLKGGGGSQVQLVQSGA EVKKPGSSVKVSCKASGGTFSRGAISWVRQAPGQGLEWMGG IPIEGTAYYAQKFQGRVTITADESTGTAYMELSSLRSED TAV YYCARQSDYGLPRGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDRV EPKSC
125	ABP105	完全重鎖	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPG QGLEWMGGIPISGFTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSS LRSED TAVYYCAREGGHYYSWPYWGQGLTVTVSSASTKGP SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNT KVDRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLKGGGGSQVQLVQSGAE VKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGII PISGFTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYY CAREGGHYYSWPYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDRVEPKS C
126	ABP106	完全重鎖	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPG QRLEWMGGIPISGFTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSS LRSED TAVYYCAREGGHYYSWPYWGQGLTVTVSSASTKGP SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG

10

20

30

40

50

【表 15 - 67】

			VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNT KVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDITLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPVLDSGGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLKGGGGSQVQLVQSGAE VKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQRLEWMGGII PISGFTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYY CAREGGHYYSGWPLYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS C
127	ABP107	完全重鎖	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPG QGLEWMGGIIPISGFTNYAQKFQGKVTITADESTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCAREGGHYYSGWPLYWGQGTITVTVSSASTKGP SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNT KVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDITLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPVLDSGGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLKGGGGSQVQLVQSGAE VKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGII PISGFTNYAQKFQGKVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYY CAREGGHYYSGWPLYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS C
128	ABP108	完全重鎖	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFVRYAISWVRQAP GQGLEWMGGIIPIFGEAQYAQRFGQGRVTITADESTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCAREGYYYGALPYWGQGTITVTVSSASTKGP SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNT KVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDITLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPVLDSGGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN

10

20

30

40

50

【表 15 - 68】

			VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLGKGGGGSQVQLVQSGAE VKKPGSSVKVSKASGGTFVRYAISWVRQAPQGLEWMGGI IPFGEAQYAQRFGQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVY YCAREGYYYGALPYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKS C
129	ABP109	完全重鎖	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFVRYAISWVRQAP QGQLEWMGGIIPFGEAQYAQKFRGRATITADESTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCAREGYYYGALPYWGQGLTVTVSSASTKG PSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVN DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPETCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLGKGGGGSQVQLVQSGAE VKKPGSSVKVSKASGGTFVRYAISWVRQAPQGQLEWMGGI IPFGEAQYAQKFRGRATITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVY YCAREGYYYGALPYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKS C
8	ABP94	完全軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQSISSYLNWYQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQEYATPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
18	ABP95	完全軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQSISSYLNWYQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQEYNTPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
25	ABP96	完全軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQSISSYLNWYQKPGKA PKLLIYAASSLKYGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQEYNTPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

10

20

30

40

50

【表 15 - 69】

33	ABP97	完全軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASKSIDSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYY CQQEYNTPTTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
33	ABP98	完全軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASKSIDSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYY CQQEYNTPTTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
39	ABP99	完全軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQISSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAADSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYY CQQEYNTPTTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
43	ABP100	完全軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQSINSYLNWYQQKPGKA PKLLIYAASSLDSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYY CQQEYNTPTTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
52	ABP101	完全軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCGASQSISTYLNWYQQKPGKA PKLLIYASSSLESGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYC QQEYNTPPSFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
107	ABP102	完全軽鎖	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLHNGYNYLDWYLQ KPGQSPQLLIYLGSNRASGVPRFSGSGSGTDFLTISKISVEAE DVGVIYCMQKIGTPLTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
107	ABP103	完全軽鎖	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLHNGYNYLDWYLQ KPGQSPQLLIYLGSNRASGVPRFSGSGSGTDFLTISKISVEAE DVGVIYCMQKIGTPLTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
109	ABP104	完全軽鎖	DIQLTQSPSSVSASVGDRTTITCRASQGISSWLAWYQQKPGK APKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATY YCQQASLFPPTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA

10

20

30

40

50

【表 15 - 70】

			SVVCLNNFYYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC C
111	ABP105	完全軽鎖	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYY CQQR LVFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLNNFYYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
111	ABP106	完全軽鎖	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYY CQQR LVFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLNNFYYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
111	ABP107	完全軽鎖	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYY CQQR LVFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLNNFYYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
113	ABP108	完全軽鎖	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYY CQQHSVFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLNNFYYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
113	ABP109	完全軽鎖	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQA PRLIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYY CQQHSVFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLNNFYYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

10

20

30

40

50

【図面】

【図 1 A】

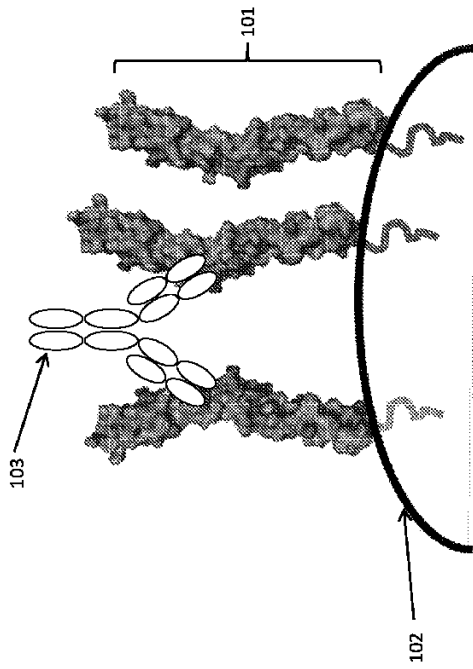


Figure 1A

【図 1 B】

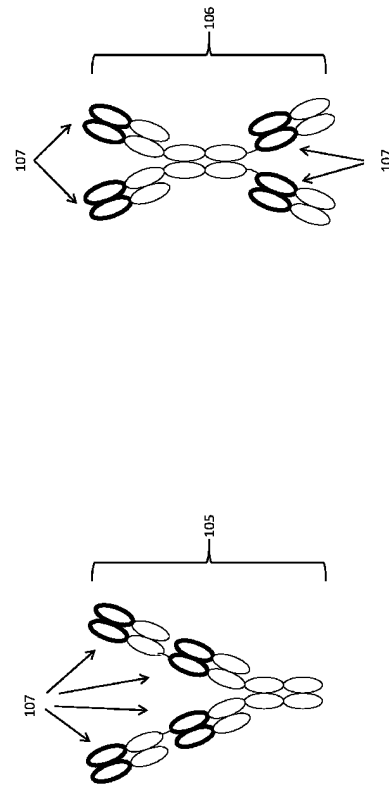


Figure 1B

10

20

30

40

50

【図 1 C】

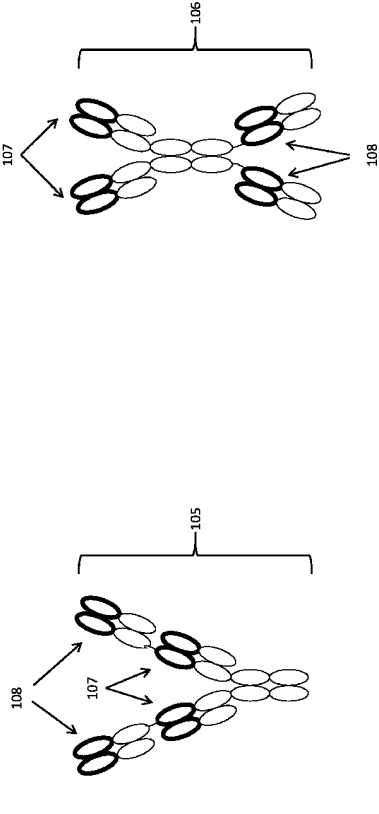


Figure 1C

【図 1 D】

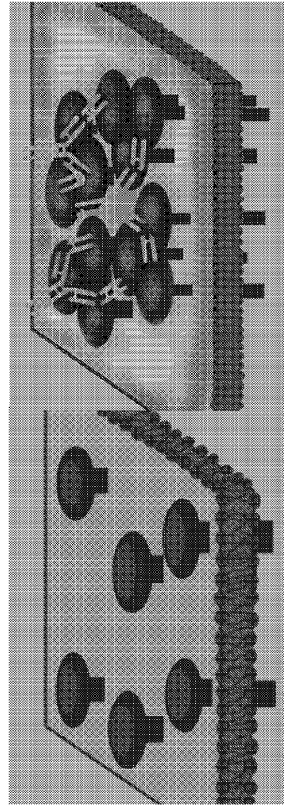


Figure 1D

【図 2】

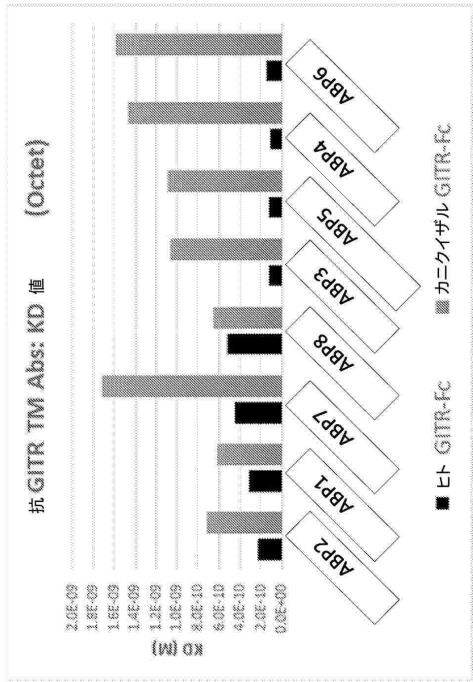


Figure 2

【図 3 A】

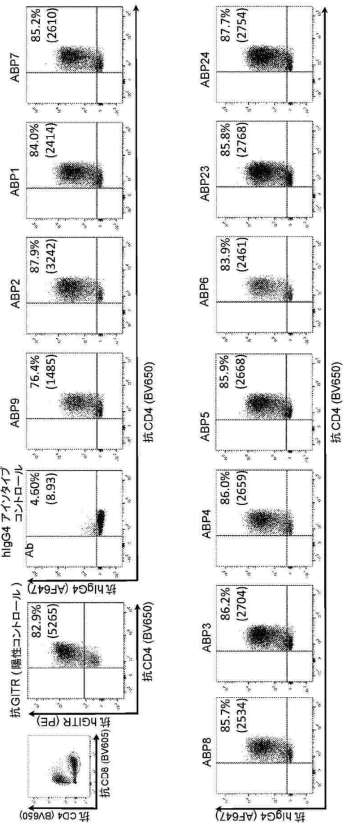


Figure 3A

10

20

30

40

50

【図 3 B】

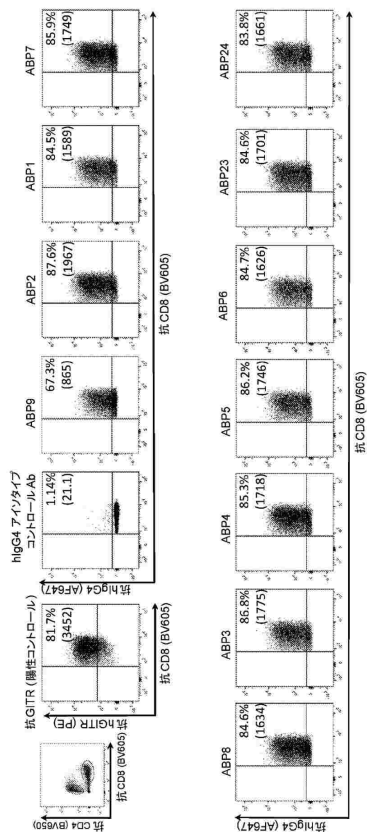


Figure 3B

【図 4 A】

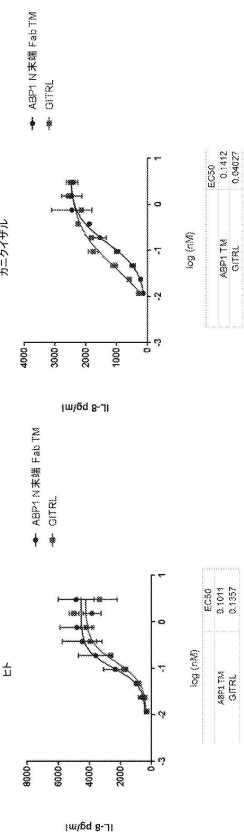


Figure 4A

【図 4 B】

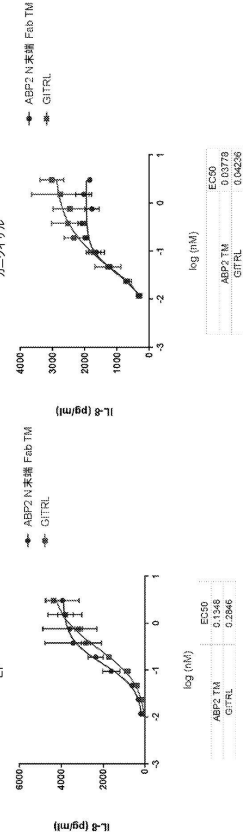


Figure 4B

【図 4 C】

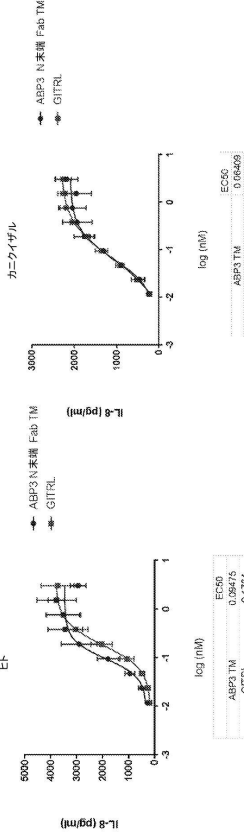


Figure 4C

10

20

30

40

50

【図 4 D】

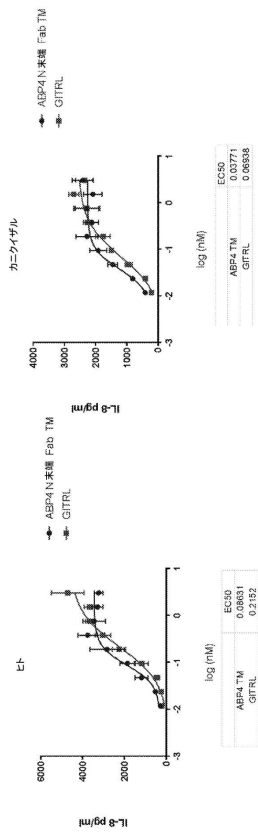


Figure 4D

【図 4 E】

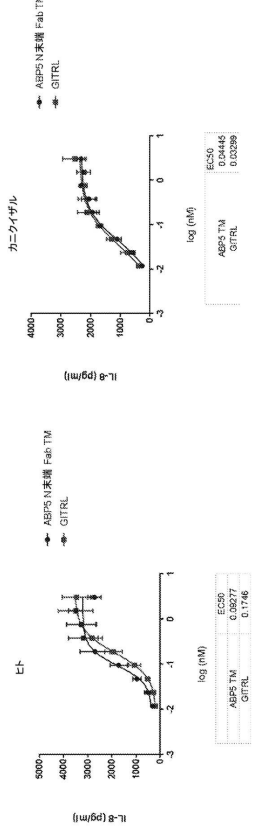


Figure 4E

【図 4 F】

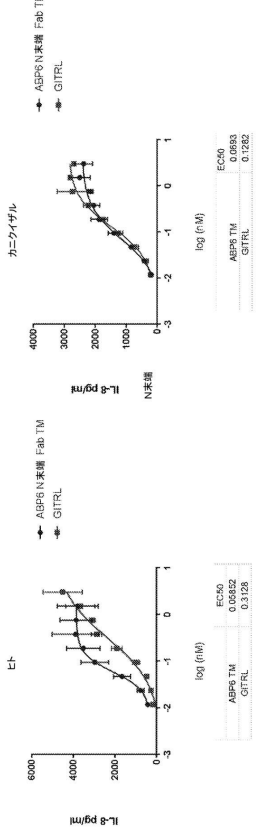


Figure 4F

【図 4 G】

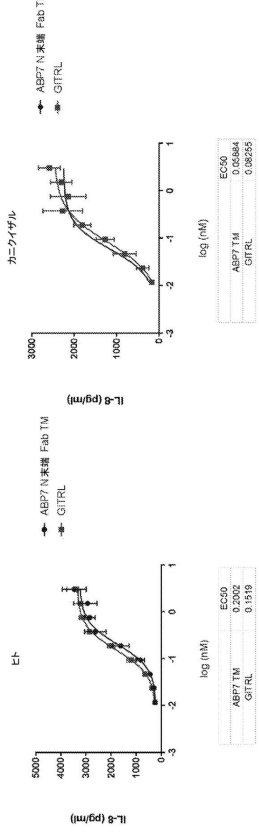


Figure 4G

10

20

30

40

50

【図 4 H】

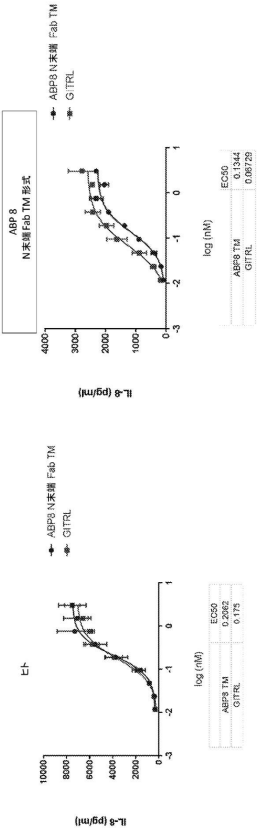


Figure 4H

【図 5 B】

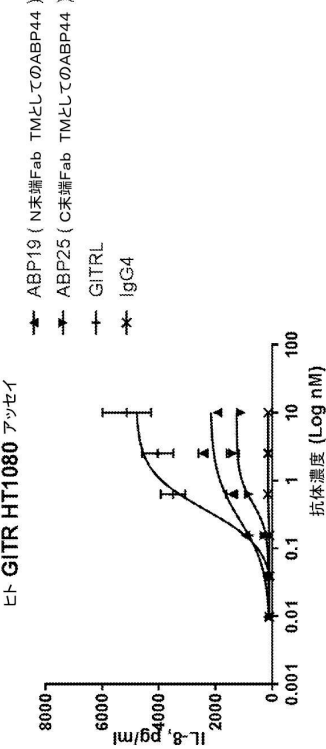


Figure 5B

【図 5 A】

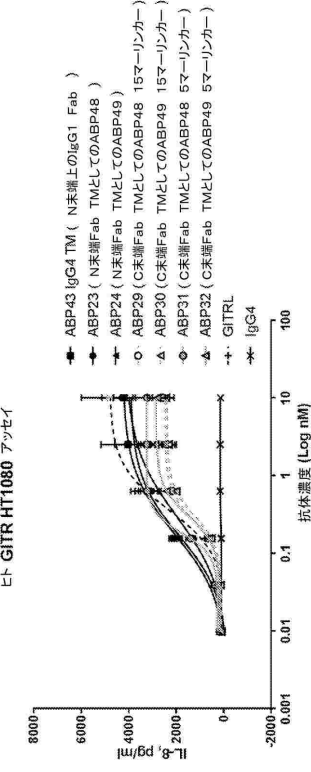


Figure 5A

【図 5 C】

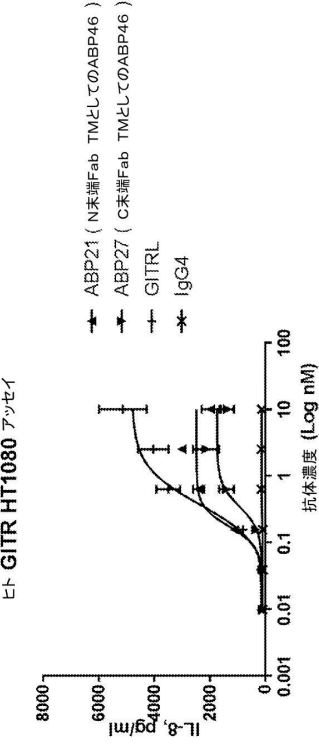


Figure 5C

10

20

30

40

50

【図 5 D】

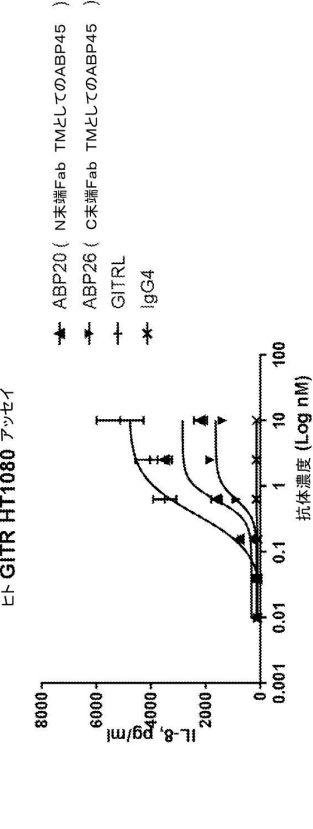


Figure 5D

【図 5 E】

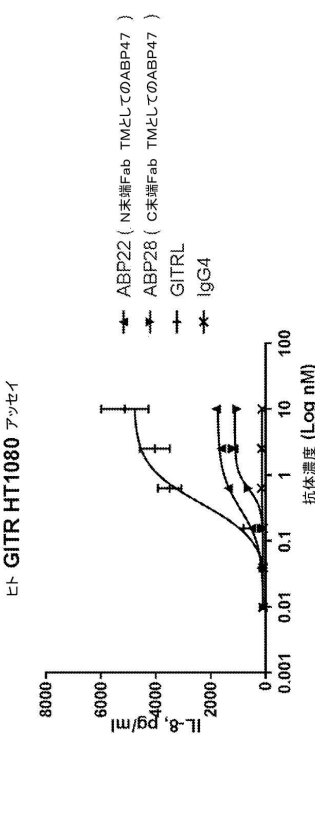


Figure 5E

【図 6】

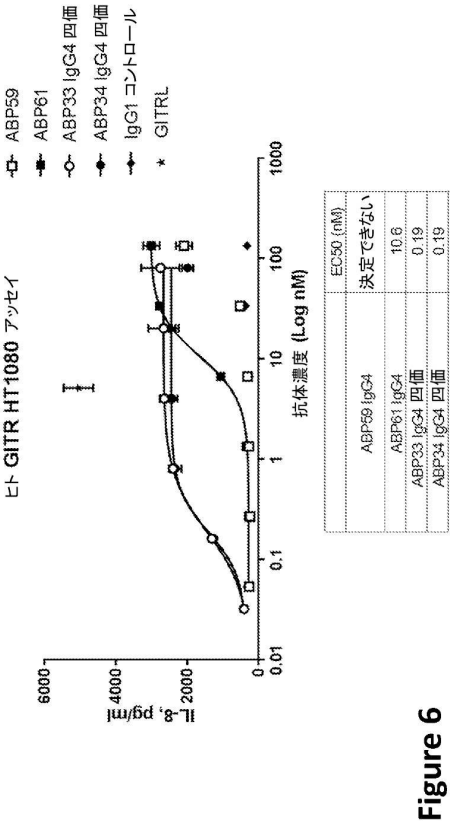


Figure 6

【図 7 A】

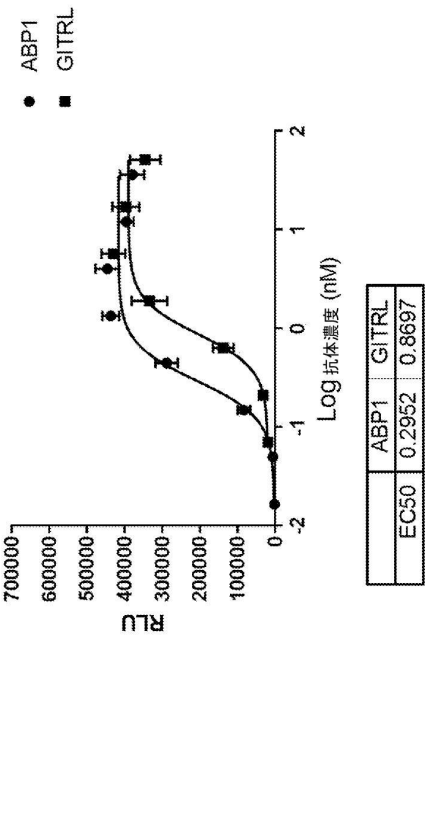


Figure 7A

10

20

30

40

50

【図 7 B】

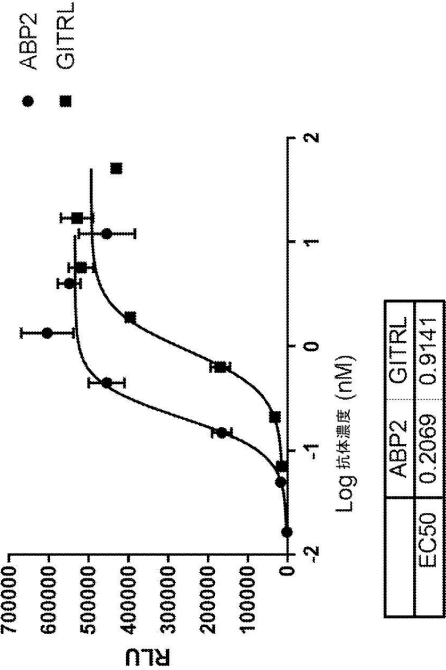


Figure 7B

【図 7 C】

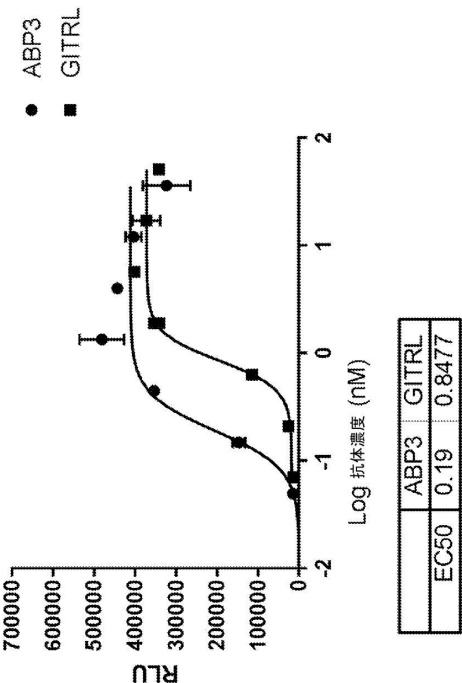


Figure 7C

【図 7 D】

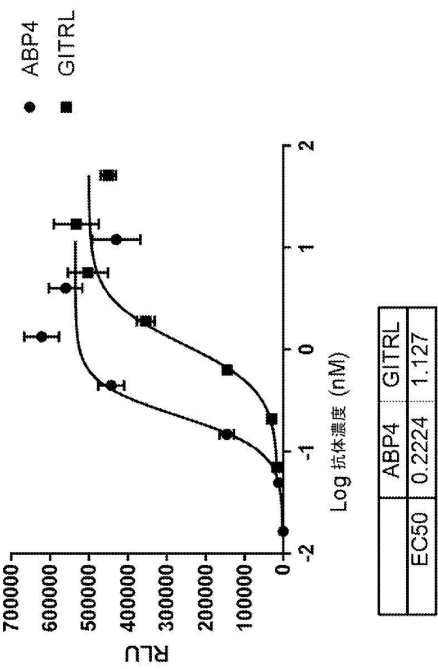


Figure 7D

【図 7 E】

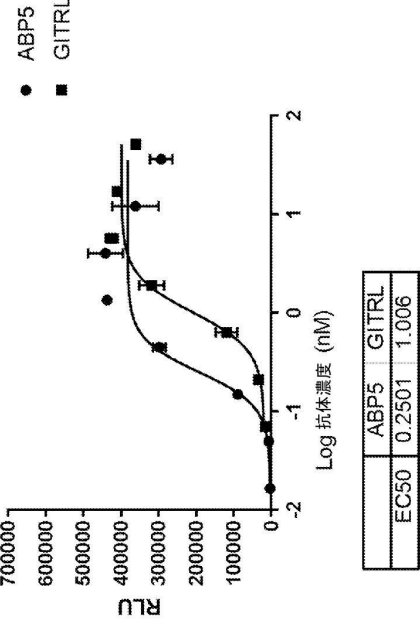


Figure 7E

10

20

30

40

50

【図 7 F】

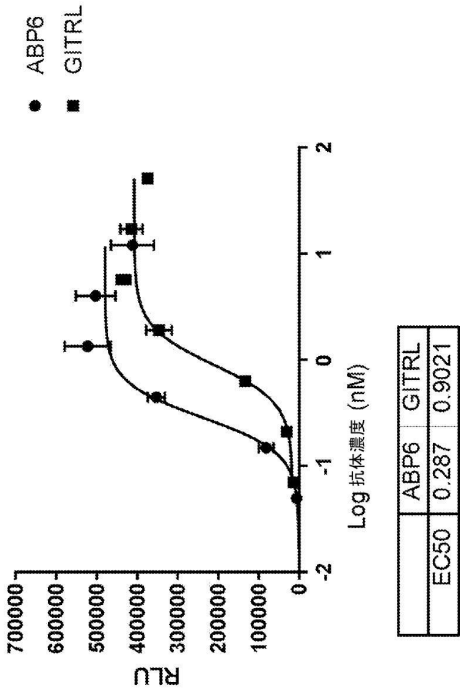


Figure 7F

【図 7 G】

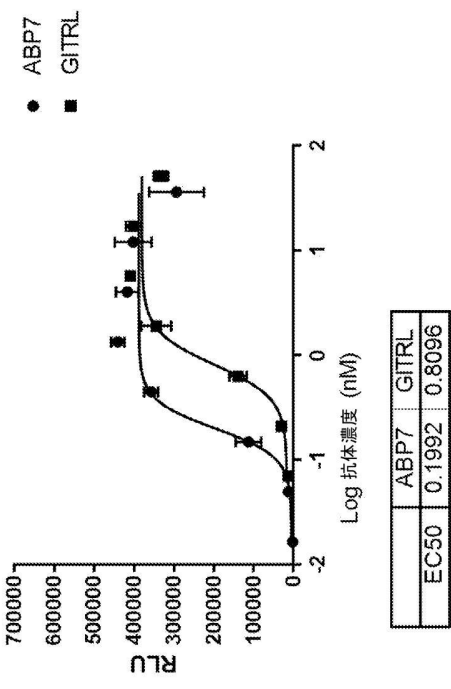


Figure 7G

【図 7 H】

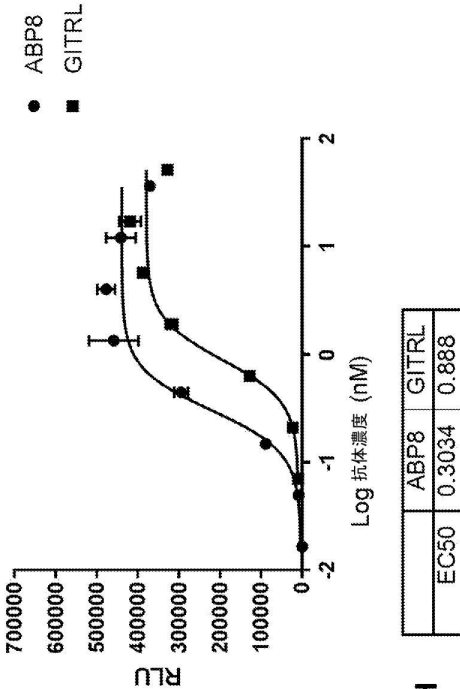
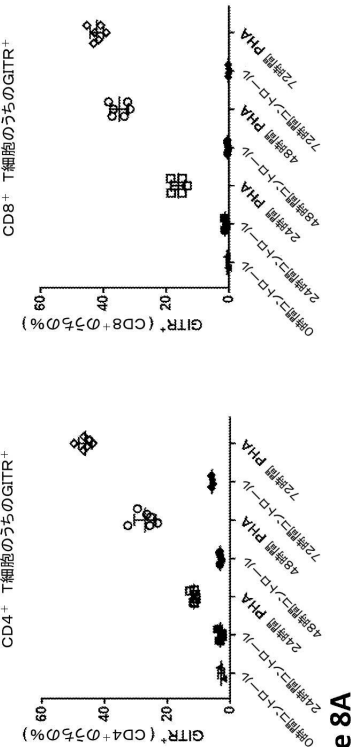


Figure 7H

【図 8 A】



10

20

30

40

50

【図 8 B】

lgG4アイソタイプコントロール

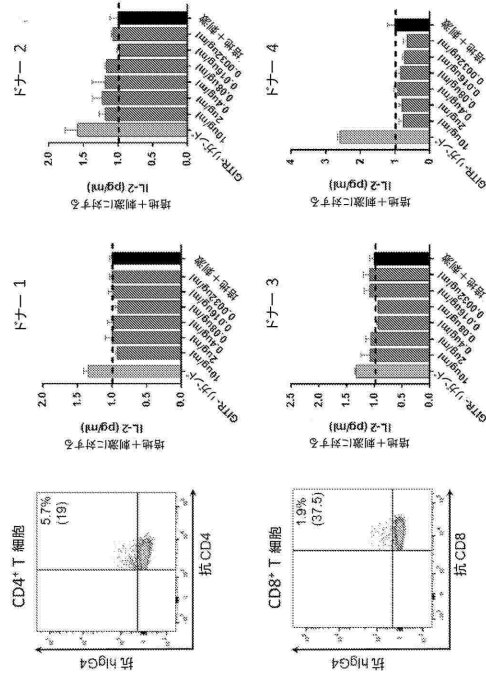


Figure 8B

【図 8 C】

SEC4

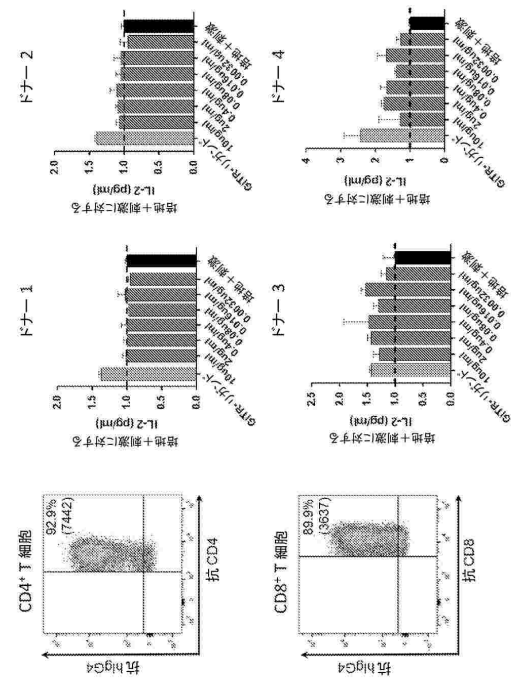


Figure 8C

【図 8 D】

TM形式lgG4アイソタイプコントロール

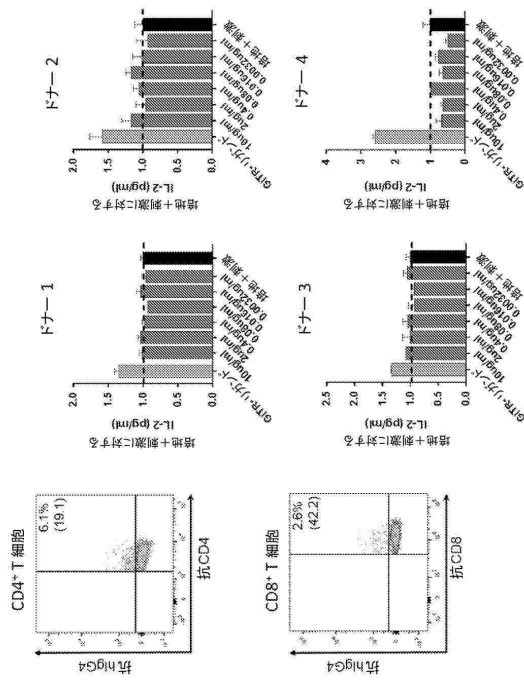


Figure 8D

【図 8 E】

ABP9

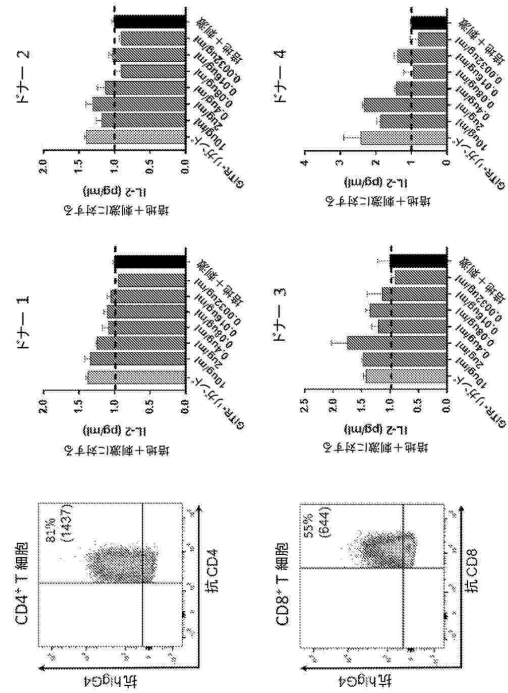


Figure 8E

10

20

30

40

50

【図 8 F】

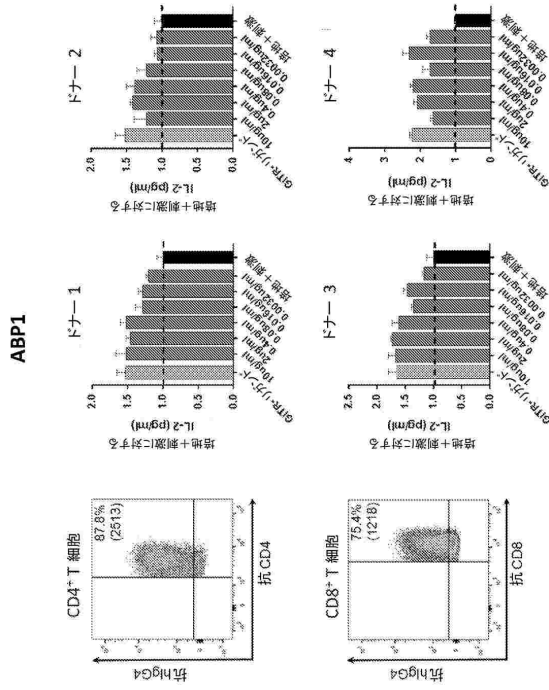


Figure 8F

【図 8 G】

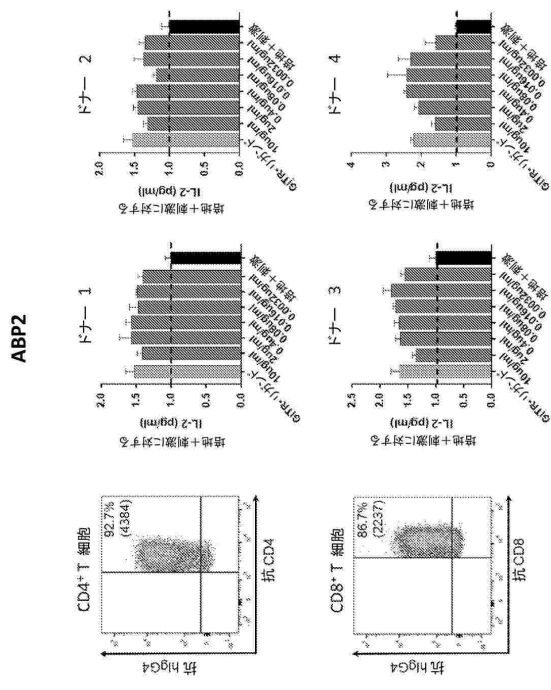


Figure 8G

【図 8 H】

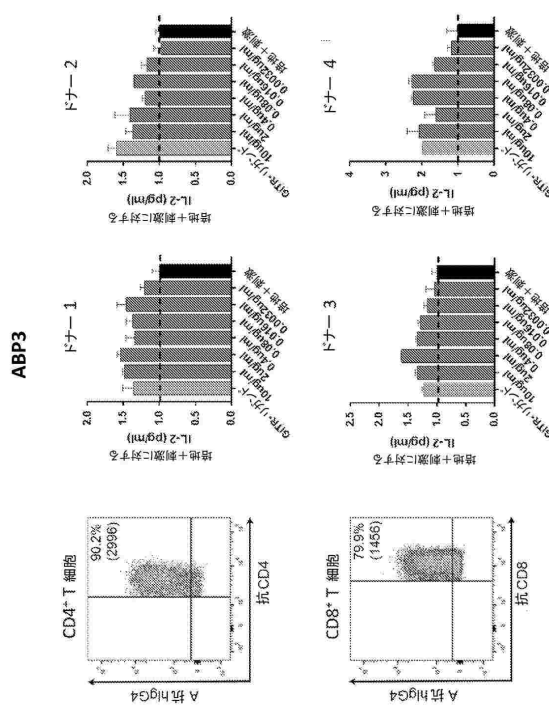


Figure 8H

【図 8 I】

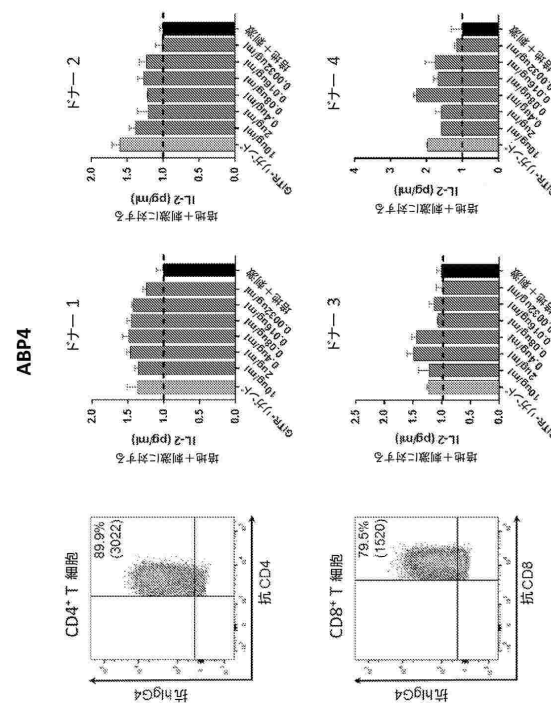


Figure 8I

10

20

30

40

50

【図 9 A】

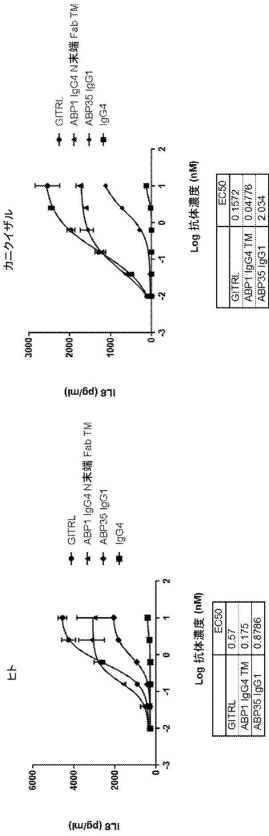


Figure 9A

【図 9 B】

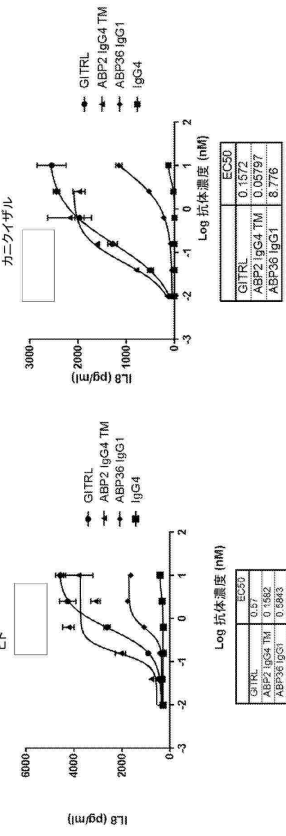


Figure 9B

【図 9 C】

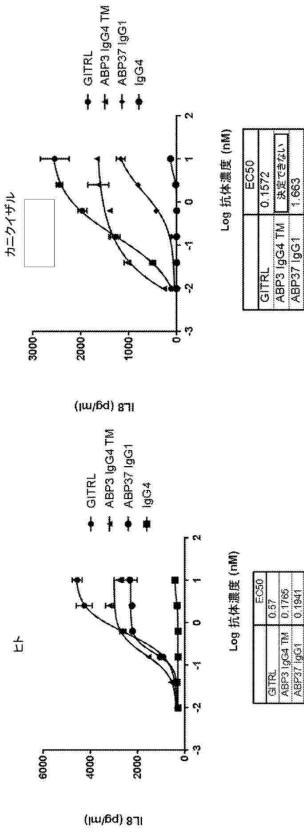


Figure 9C

【図 9 D】

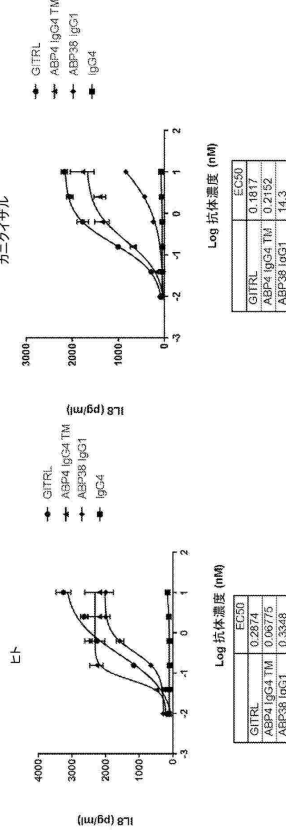


Figure 9D

10

20

30

40

50

【図 9 E】

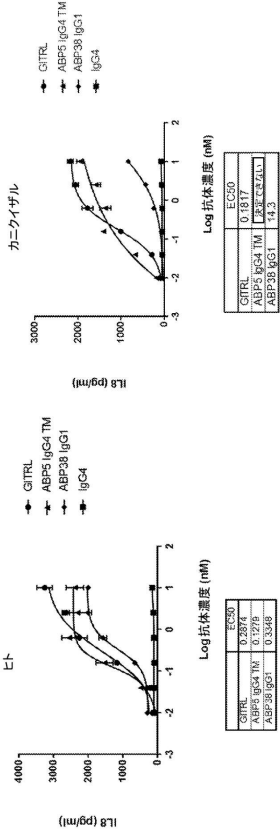


Figure 9E

【図 9 F】

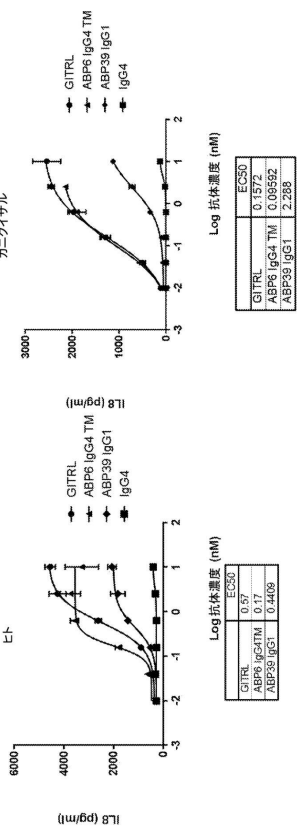


Figure 9F

【図 9 G】

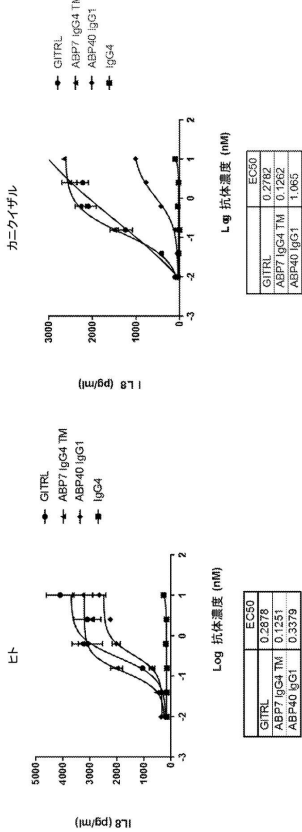


Figure 9G

【図 9 H】

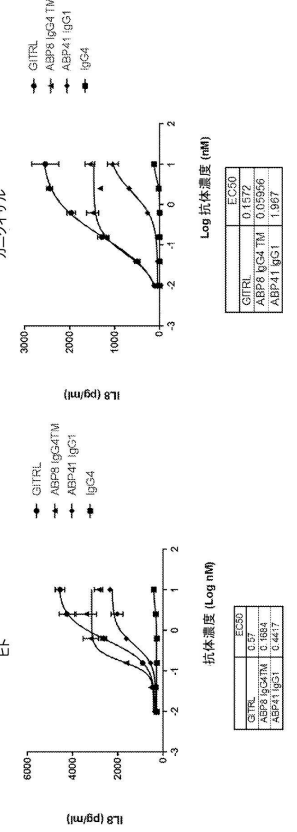


Figure 9H

10

20

30

40

50

【図 1 0】

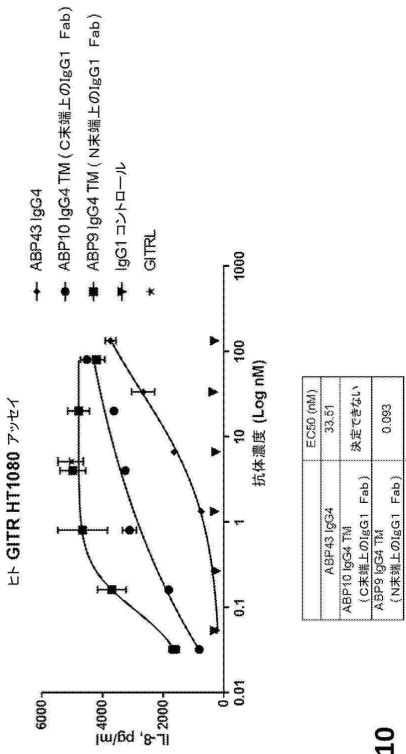


Figure 10

【図 1 1 A】

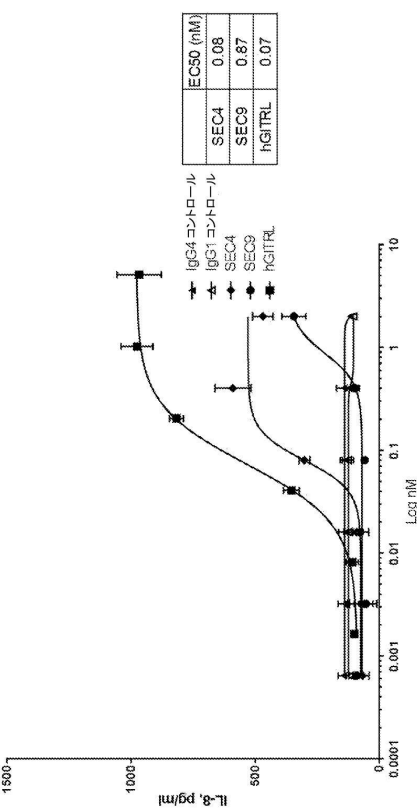


Figure 11A

【図 1 1 B】

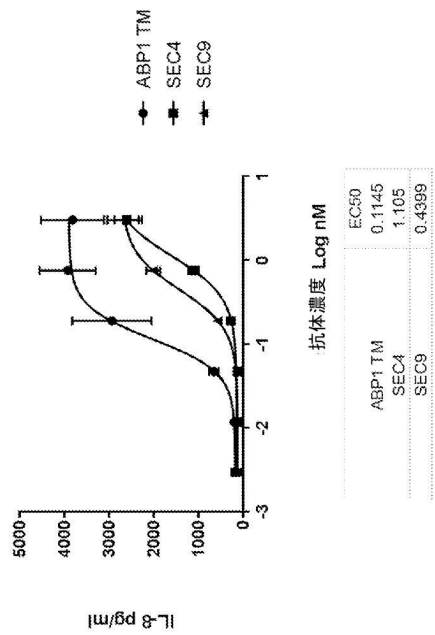


Figure 11B

【図 1 1 C】

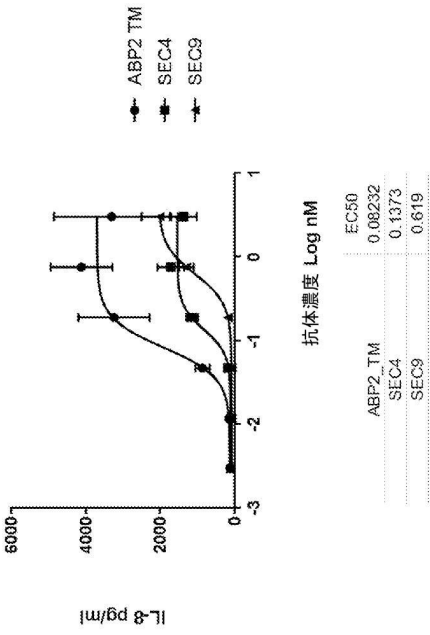


Figure 11C

10

20

30

40

50

【図 1 1 D】

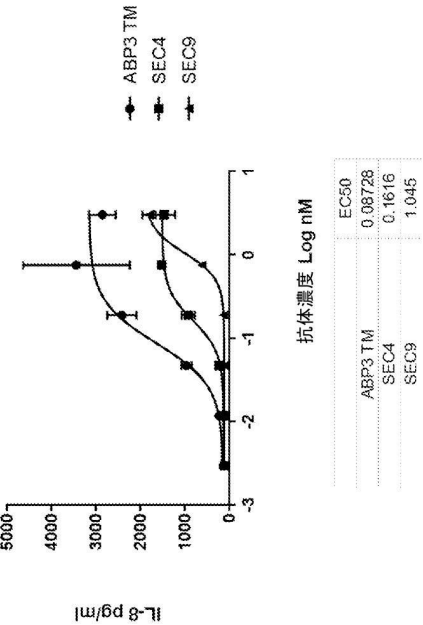


Figure 11D

【図 1 1 E】

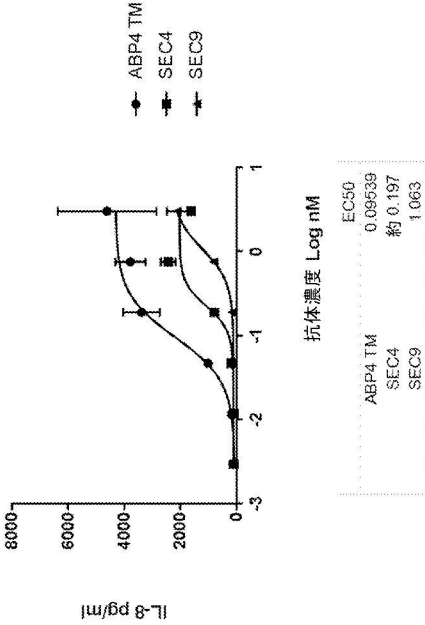


Figure 11E

【図 1 1 F】

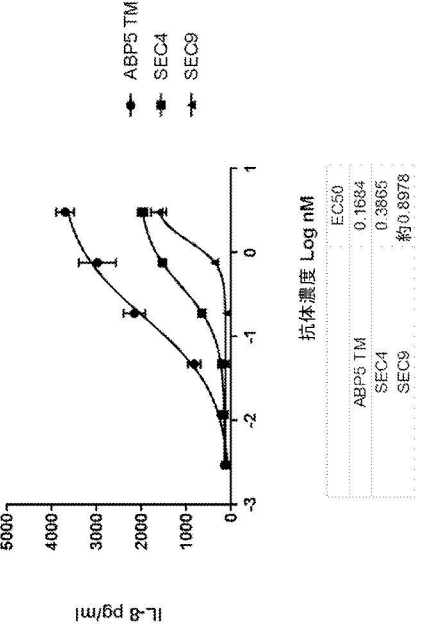


Figure 11F

【図 1 1 G】

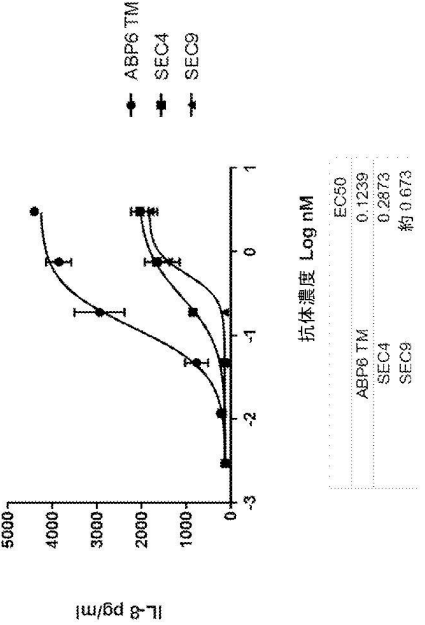


Figure 11G

10

20

30

40

50

【図 1 1 H】

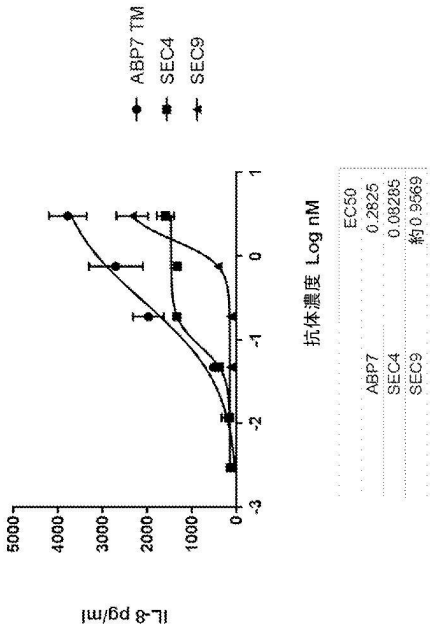


Figure 11H

【図 1 1 I】

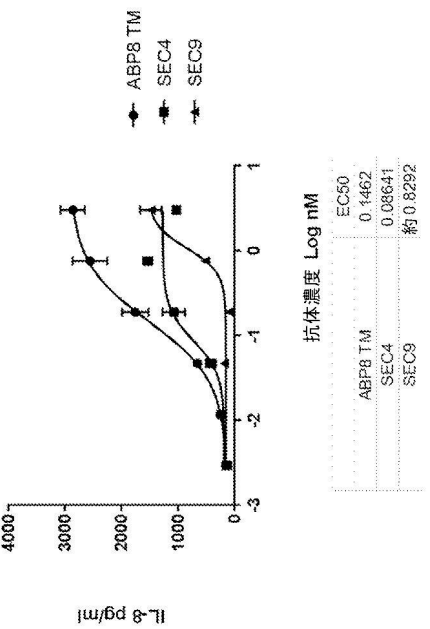


Figure 11I

【図 1 2 A】

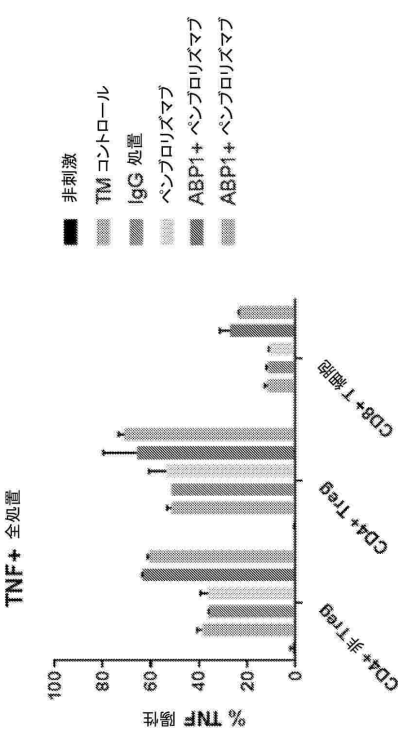


Figure 12A

【図 1 2 B】

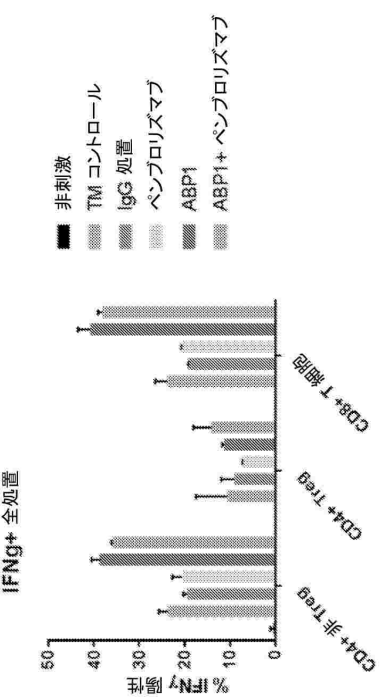


Figure 12B

10

20

30

40

50

【図 13 A】

ドナー 1

ABP1 Dylight 650

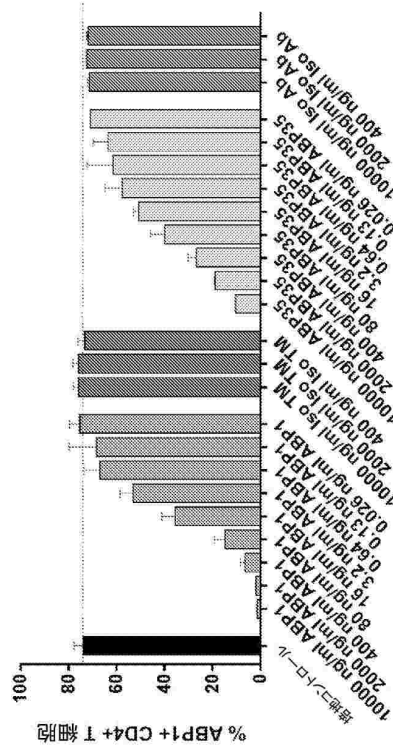


Figure 13A

【図 13 B】

ドナー 1

非競合的 α -GITR (108-17)

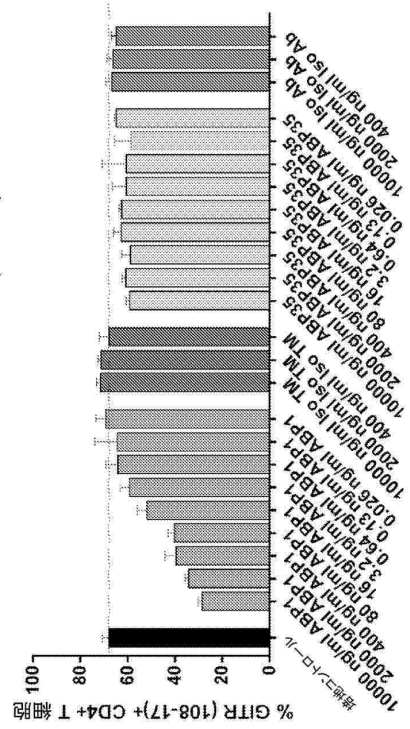


Figure 13B

【図 13 C】

ドナー 2

ABP1 Dylight 650

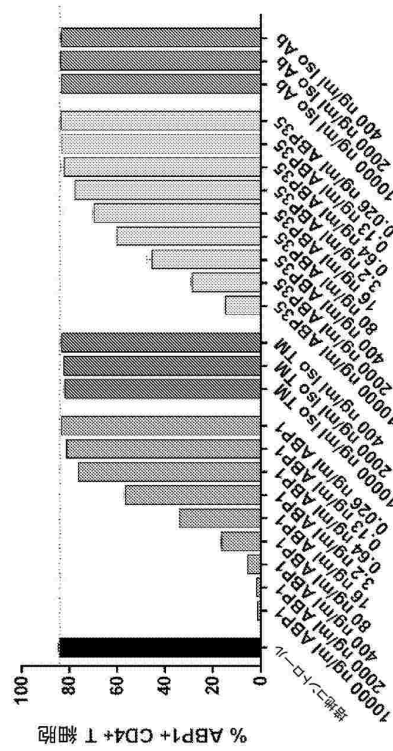


Figure 13C

【図 13 D】

ドナー 2

非競合的 α -GITR (108-17)

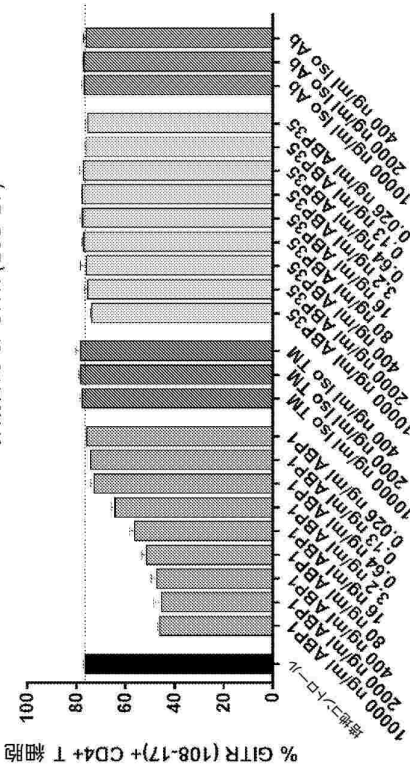


Figure 13D

【図 13 E】

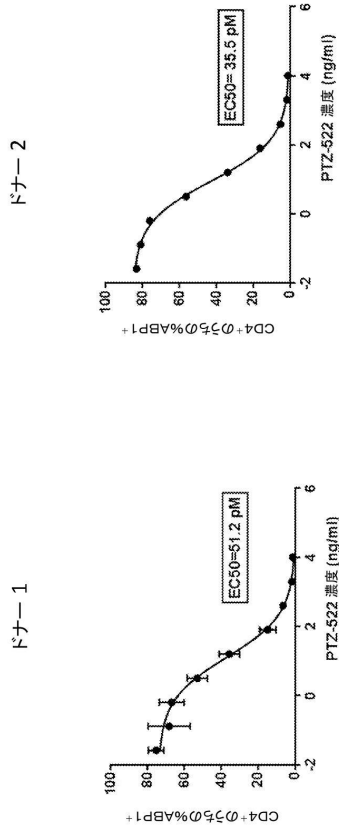


Figure 13E

【図 13 F】

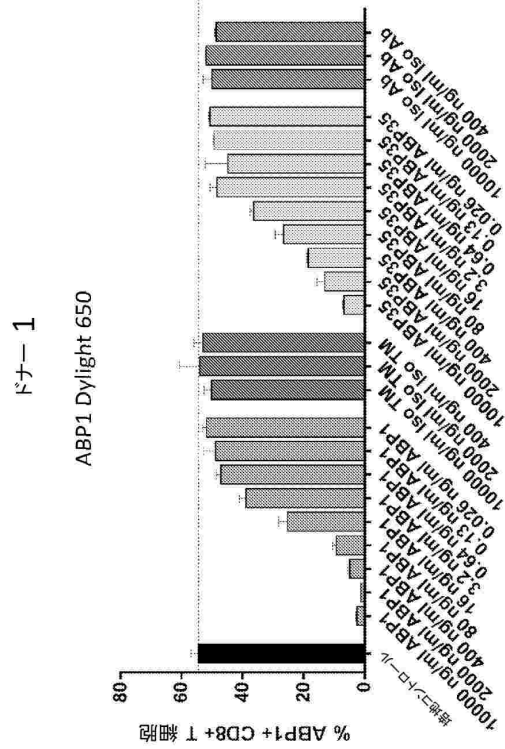


Figure 13F

【図 13 G】

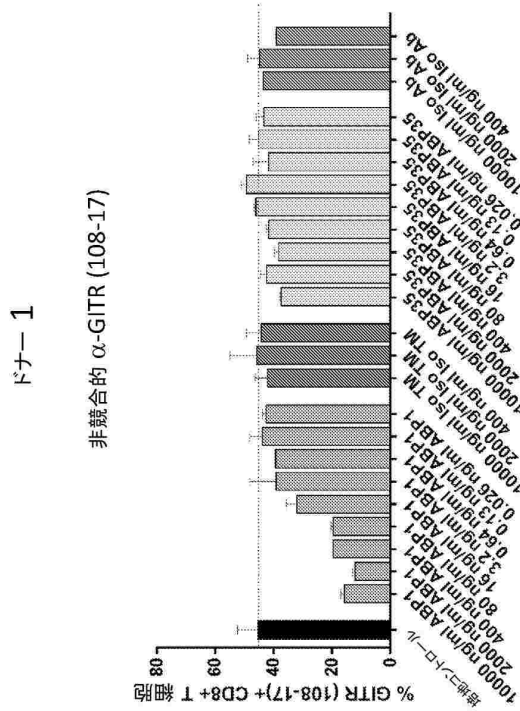


Figure 13G

【図 13 H】

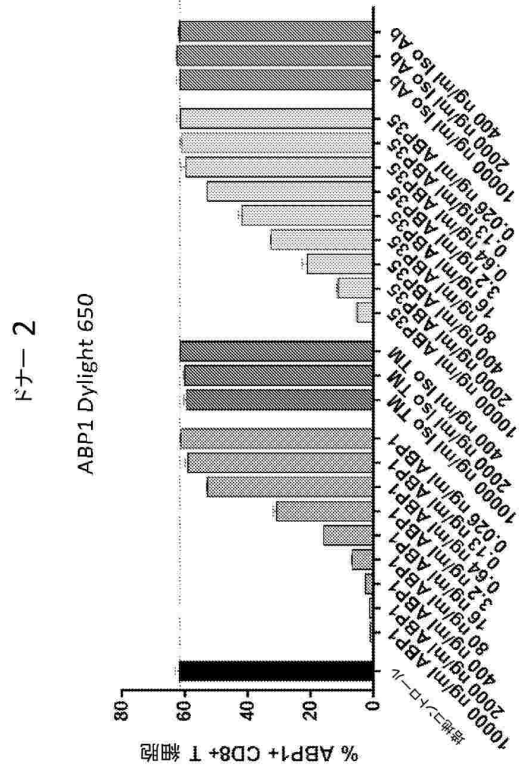
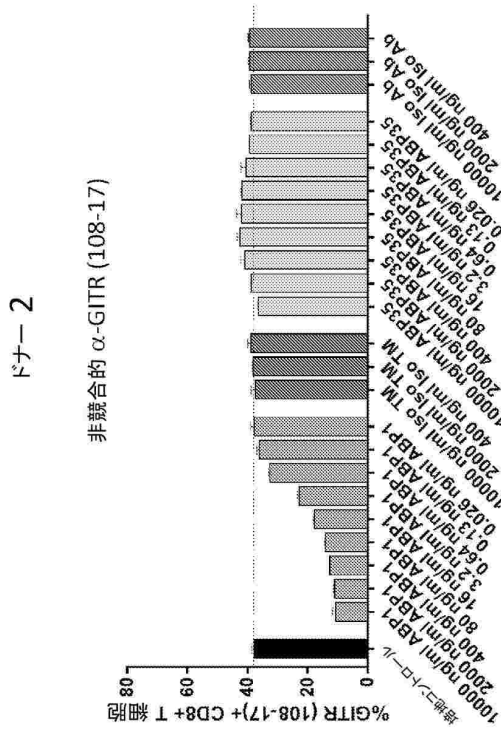


Figure 13H

【図 13 I】



【図 13 J】

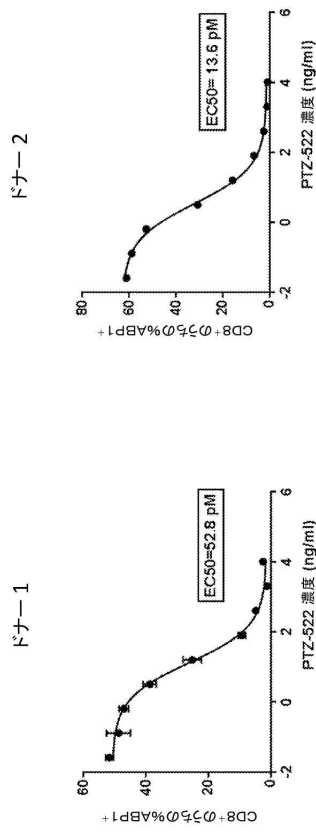
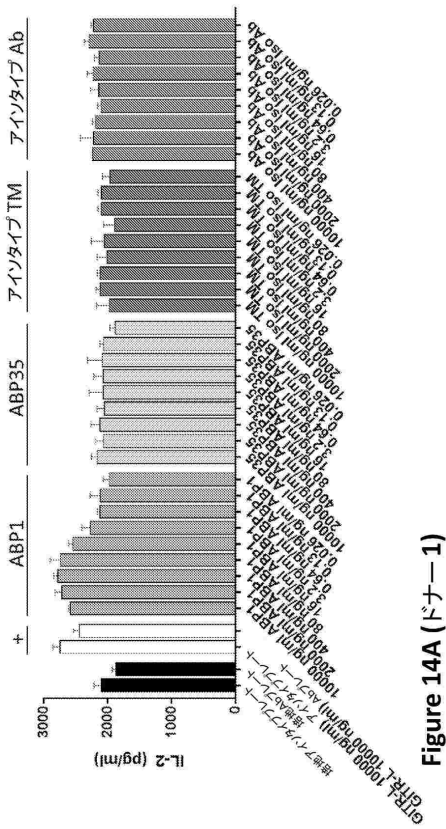


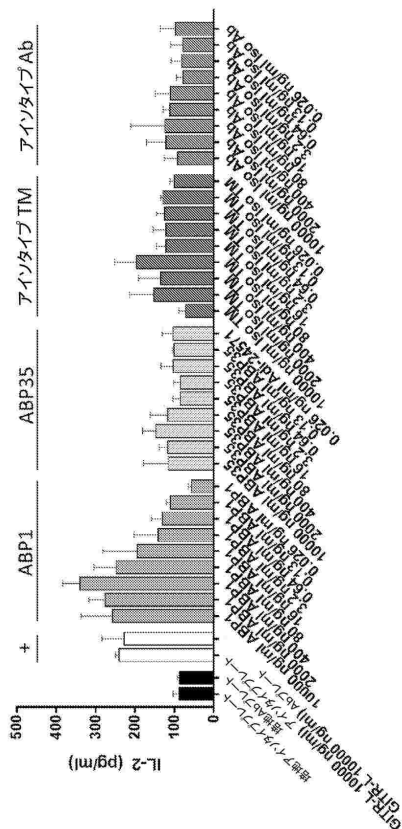
Figure 13I

Figure 13J

【図 14 A】



【図 14 B】



10

20

30

40

50

【図 14 C】

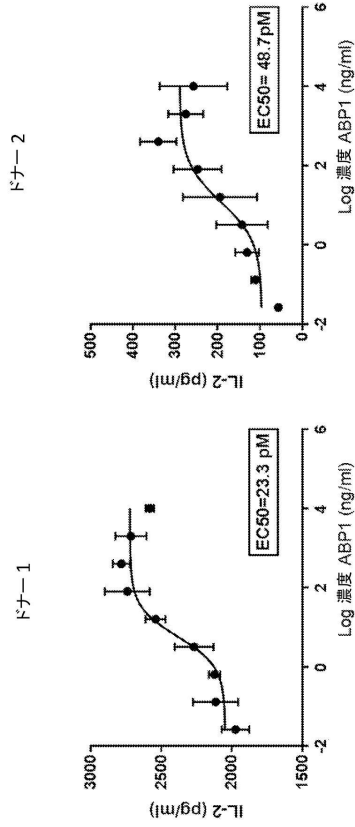


Figure 14C

【図 15 A】

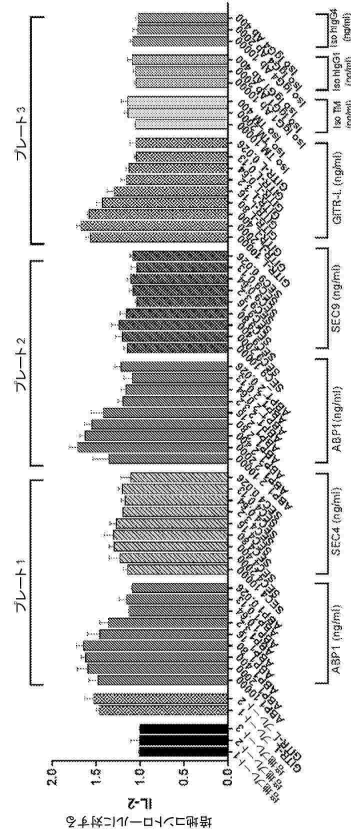


Figure 15A (ドナー1)

【図 15 B】

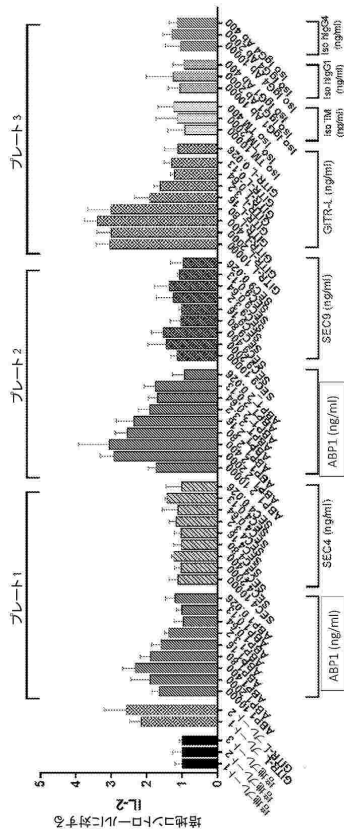


Figure 15B (ドナー2)

【図 15 C】

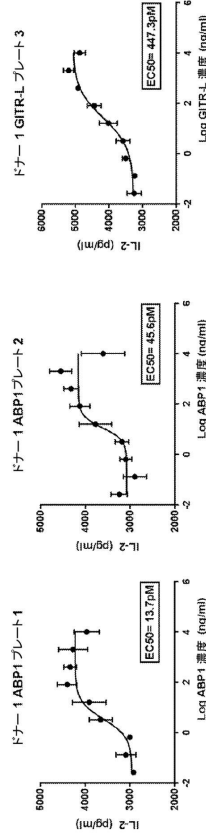


Figure 15C (ドナー1)

10

20

30

40

50

【図 15 D】

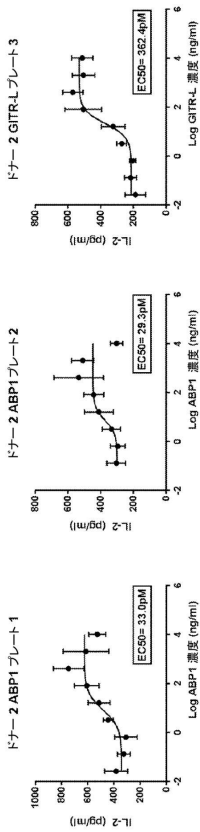


Figure 15D (ドナー 2)

【配列表】

0007572147000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

C 1 2 N	1/15 (2006.01)	A 6 1 P	37/04	
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 1 2 N	15/13 (2006.01)	C 1 2 N	5/10	
C 1 2 N	15/62 (2006.01)	C 1 2 N	15/13	
C 1 2 N	15/63 (2006.01)	C 1 2 N	15/62	Z
C 1 2 P	21/08 (2006.01)	C 1 2 N	15/63	Z
		C 1 2 P	21/08	

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/497,428

(32)優先日 平成28年11月19日(2016.11.19)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(72)発明者 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー 1 0 3 0, スイート 2 1 0, ポテンザ セラピューティックス, インコーポレイテッド 気付 ウィンストン, ウィリアム

(72)発明者 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー 1 0 3 0, スイート 2 1 0, ポテンザ セラピューティックス, インコーポレイテッド 気付 サルメロン・ガルシア, ジョセー・アンドレス

(72)発明者 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー 1 0 3 0, スイート 2 1 0, ポテンザ セラピューティックス, インコーポレイテッド 気付 ブロッドキン, ヘザー

(72)発明者 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー 1 0 3 0, スイート 2 1 0, ポテンザ セラピューティックス, インコーポレイテッド 気付 クレフェル, ソニア

(72)発明者 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー 1 0 3 0, スイート 2 1 0, ポテンザ セラピューティックス, インコーポレイテッド 気付 ニールセン, ネルス ピー.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー 1 0 3 0, スイート 2 1 0, ポテンザ セラピューティックス, インコーポレイテッド 気付

合議体

審判長 上條 肇

審判官 中根 知大

審判官 荒木 英則

(56)参考文献 国際公開第2015/184099 (WO, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C07K

C12N

GenBank/EMBL/DDBJ/GeneSeq

UniProt/GeneSeq