



등록특허 10-2757960



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년01월22일
(11) 등록번호 10-2757960
(24) 등록일자 2025년01월16일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/2818 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7002309
- (22) 출원일자(국제) 2018년06월26일
심사청구일자 2021년06월21일
- (85) 번역문제출일자 2020년01월22일
- (65) 공개번호 10-2020-0020902
- (43) 공개일자 2020년02월26일
- (86) 국제출원번호 PCT/CN2018/092827
- (87) 국제공개번호 WO 2019/001417
국제공개일자 2019년01월03일

(30) 우선권주장
62/524,967 2017년06월26일 미국(US)
PCT/CN2017/090397 2017년06월27일 중국(CN)

(56) 선행기술조사문헌
공개특허공보 제10-2016-0044063호*
National Harbor, Journal for ImmunoTherapy of Cancer, 2016, 4(Suppl 1):82*

Yen Chia-Jui, et al., Annals of Oncology, 2017, 28(Supl 3), 54.*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 12 항

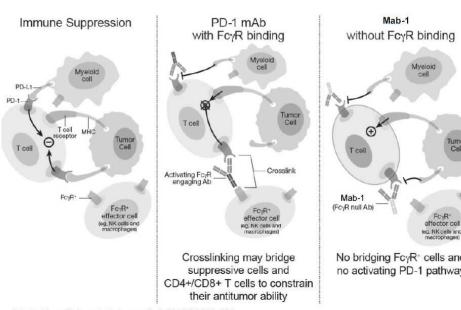
심사관 : 김윤선

(54) 발명의 명칭 간세포암(hepatocellular carcinoma: HCC)에 대한 면역 치료

(57) 요약

인간 PD-1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편인, 항-PD-1 항체를 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 간세포암 (hepatocellular carcinoma)을 예방, 진행의 지연, 치료하기 위한 방법이 본원에 개시된다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2039/545 (2013.01)

A61K 2039/55 (2013.01)

C07K 2317/52 (2013.01)

C07K 2317/71 (2013.01)

C07K 2317/76 (2013.01)

(72) 발명자

치, 친자우

중국, 베이징 102206, 창평, 종관춘 라이프 사이언스 파크, 사이언스 파크 로드 넘버 30

우, 제니

미국 캘리포니아 94608, 에머리빌, 스위트 500, 파월 스트리트 1900

우, 종

미국 뉴저지 07024, 포르테 리, 스위트 405, 런우드 애비뉴 2115

명세서

청구범위

청구항 1

HCC 환자에게 투여하기 위한 항-PD-1 항체를 포함하는 간세포암(hepatocellular carcinoma: HCC) 치료용 조성물로서,

상기 항-PD-1 항체(317-4B6)는 서열번호 11의 CDR-H1, 서열번호 32의 CDR-H2 및 서열번호 13의 CDR-H3; 및 서열번호 61의 CDR-L1, 서열번호 15의 CDR-L2 및 서열번호 16의 CDR-L3를 함유하고,

상기 항-PD-1 항체는 IgG4 중쇄 불변 도메인을 포함하며, 상기 IgG4 중쇄 불변 도메인은 서열번호 88을 포함하고, 상기 항-PD-1 항체는 200 mg Q3W의 용량으로 비경구 투여되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 항-PD-1 항체는 서열번호 24의 중쇄 가변영역 (Vh) 및 서열번호 26의 경쇄 가변영역 (V_k)을 포함하는 항체인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 HCC는 진행성 (advanced) HCC 및/또는 전이성 (metastatic) HCC인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 HCC는 바이러스 감염 관련 (virus infection related) HCC인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 바이러스 감염 관련 HCC는 HBV-감염 HCC, HCV-감염 HCC 또는 HBV/HCV 공동 감염 HCC인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 HCC는 진행성 HBV-감염 HCC, 전이성 HBV-감염 HCC, 또는 전이성 HCV-감염 HCC인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 HCC는 진행성 HBV-감염 HCC, 또는 전이성 HBV-감염 HCC인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

제6항에 있어서, 상기 바이러스 감염 관련 HCC는 < 200 IU/mL (~1000cps/mL)의 HBV 바이러스 로드(viral load)를 갖는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 환자는 활성 HBV 감염 HCC를 갖고, 항-PD-1 치료 전반에 걸쳐 3개월 이상 및 항-PD-1 항체 치료의 중단 이후 6개월 동안 항-HBV 억제제가 투여되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 15

제1항에 있어서, 상기 환자는 절제 불가능한 HCC를 앓고 있는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 16

제1항에 있어서, 상기 환자는 절제 불가능한 HCC에 대해 적어도 한 라인(line)의 전신 요법을 받은 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 17

제1항에 있어서, 상기 항-PD-1 항체는 정맥 내 투여되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

발명의 설명**기술 분야**

[0001] 본 출원은 미국 가출원 번호 62/524,967 및 국제 특허출원번호 PCT/CN2017 /090397에 우선권이 있음을 주장하고, 이들 각각의 개시 내용은 모든 목적을 위해 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0002] 항체 의존성 포식 작용(phagocytosis)을 제거하기 위하여 대식세포(macrophages)에서 Fc γ R 결합을 최소화하도록 특이적으로 조작된 항-PD-1 항체를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 간세포암(hepatocellular carcinoma: HCC) 환자의 면역치료방법이 본원에 개시된다.

배경 기술

[0003] 간세포암 (hepatocellular carcinoma: HCC)은 세계에서 가장 흔한 암 중 하나이며, 그 악성 (malignancy)으로 인해 암 관련 사망률이 세계적으로 세 번째로 높은 질환이다. 만성 B 형 간염 또는 C 바이러스 감염 또는 아플라톡신(aflatoxin) 섭취 후 염증으로 인해 또는 과도한 알코올 소비로 인해 간세포암(hepatocellular carcinoma: HCC)은 만성 간염 환자에서 발생한다.

[0004] 대부분의 간세포암 (hepatocellular carcinoma: HCC) 환자는 진행성(advanced) 단계 또는 간 기능이 좋지 않은 상태에서 최초 진단되어, 잠재적인 치료 용법의 사용을 막는다. 진행성 단계 질병의 환자에 대한 치료 옵션은 중등도의 효능 및 상당한 독성을 갖는 유일하게 승인된 1차 치료제인 소라페닙 (sorafenib)을 포함하는 화학색 전술 (chemoembolization) 또는 전신 요법 (systemic therapies)으로 제한된다 [Samonakis DN, Kouroumalis EA. Systemic treatment for hepatocellular carcinoma: Still unmet expectations. World J Hepatol. 2017;9(2):80-90.]. 이러한 접근법은 임상 결과를 개선시켰지만, 진행성 단계의 질병이 있는 환자의 경우, HCC 환자의 생존은 1년 미만으로 남아 있고, 잠재적인 치료적 수술 및 절제 (ablation) 후에도 환자는 질병 재발 위험이 높다. 간 기능 장애로 인한 이러한 환자는 독성 화학 요법에 종종 잘 견디지 못하기 때문에, 신규한 면역 요법이 진행성 HCC에 대한 가능성을 갖게 된다.

발명의 내용**해결하려는 과제**

[0005] 면역 체크 포인트(immune checkpoint) 억제 수용체, programmed cell death-1 (PD-1)에 대한 단일 클론 항체는 HCC를 포함하여 [El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. Lancet. 2017;389(10088):2492-2502] 다수의 악성 종양에 대해 항종양 활성을 입증하였다 [Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. N Engl J Med. 2012;366(26):2443?2454.]. 그러나 HBV에 감염된 그룹의 반응률은 니볼루맙 (Nivolumab)에 대해 보고된 바와 같이 상대적으로 낮다(7%)[M. Kudo, Immune Checkpoint Blockade in Hepatocellular Carcinoma: 2017 Update, Liver Cancer 2017; 6:1-12]. 지금까지 HBV에 감염된 HCC는 예후가 좋지 않다. 따라서, 진행성(advanced) HCC, 특히 감염에 의한 HCC에 대한 높은 반응률을 갖는 새로운 면역 요법이 필요하다.

과제의 해결 수단

[0006] 본원에는 치료적 유효량의 항-PD-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 간세포암(hepatocellular carcinoma: HCC) 환자의 면역 요법 방법이 개시된다. 일부 양태에서, 상기 항-PD-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 대식세포(macrophages)에서 Fc γ R 결합을 최소화하여 항체-의존성 식균작용 (anti-body-dependent phagocytosis)을 제거하도록 특이적으로 조작되었다.

[0007] 일 양태에서, 상기 HCC는 진행성(advanced) HCC 및/또는 전이성(metastatic) HCC이다. 다른 양태에서, 상기 진

행성 HCC는 HBV-감염 HCC, 또는 HCV-감염 HCC, 또는 HBV/HCV 공동-감염 HCC이다. 바람직하게는, 상기 진행성(advanced) HCC는 진행성(advanced) HBV-감염 HCC, 전이성(metastatic) HBV-감염 HCC, HCV-감염 HCC 또는 전이성(metastatic) HCV-감염 HCC이다.

[0008] 일부 양태에서, 상기 항-PD-1 항체는 WO2015/035606A1 또는 미국 특허번호 8,735,553에 개시된 것이며, 이의 전체 내용은 본원에 참고로 포함된다. WO2015 / 035606A1 및 미국 특허번호 8,735,553에 개시된 항체는 PD-1 (Programmed Death-1)에 특이적으로 결합하고 면역 세포에서 PD-1 매개되는 세포 신호 및 활성을 억제한다. 일부 양태에서, 항체는 그의 리간드(Programmed death-ligand 1, PD-L1) 결합에 필요한 아미노산 잔기 세트에 결합한다. 특히, 상기 항-PD-1 항체는 PD-1에 특이적으로 결합하는, 중쇄 가변영역(Vh) 및 경쇄 가변영역(Vk)(각각 서열번호 24 및 서열번호 26을 포함함) 및 IgG4 중쇄 효과기(effector) 또는 불변 도메인(서열번호 88을 포함함), 이하 Mab-1,을 포함하는 인간화된 단일클론 항체(humanized monoclonal antibody)이다. 일부 양태에서, 상기 항체는 K45 및 I93; 또는, I93, L95 및 P97를 포함하는 PD-1 잔기에 결합하여 면역 세포에서 PD-1-매개된 세포 신호 전달 및 활성을 억제하고, 상기 항체는 그의 리간드 결합에 필요한 아미노산 잔기 세트에 결합한다. 본원에 개시된 면역치료방법은 HCC, 또는 진행성(advanced) HCC, 특히 감염성 진행성(advanced) HCC를 예방, 진행 지연, 완화 및 따라서 치료하는 것으로 입증되었으며, 본원에 개시된 항-PD-1 항체의 독성 프로파일은 일반적으로 부작용(AE)의 심각도가 낮고, 관리 가능하고 가역적임을 입증한다. 따라서, 본 발명은 다른 PD-1 항체에 비해 HCC에서 우수한 효과를 갖는 PD-1 항체를 제공한다.

[0009] 본 출원의 발명자들은 Mab-1 치료가 진행성(advanced) HCC를 갖는 기치료된 환자(pretreated patients)에서 내약성이 우수하다는 것을 발견하였다. 예비 안전성 프로파일 및 항종양 활성을 진행성(advanced) HCC 환자, 특히 HBV 감염 HCC, HCV 감염 HCC 및 HBV/HCV- 감염 HCC를 포함한 전염성 HCC 환자에서 Mab-1의 지속적인 개발을 지지한다.

도면의 간단한 설명

[0010] 도 1은 본 출원에서 사용된 항-PD-1 항체의 T-세포 제거(T-cell clearance)의 잠재적 메카니즘, 즉 Fc γ R 결합의 결여 또는 감소가 대식세포(macrophages)-매개 T-세포 제거를 방지함을 보여준다.

도 2는 1a/1b 상 연구의 연구 설계의 개략도를 보여준다.

도 3은 1a/1b 상 연구에서 간염 바이러스 감염 상태(hepatitis virus infection status)에 의한 종양 크기의 최상의 변화를 보여준다.

도 4는 1a/1b 상 연구에서의 치료 기간 및 반응을 보여준다.

도 5는 1a/1b 상 연구에서 부분 반응을 보이는 3명의 환자에서 기준선(baseline) 및 가장 최근의 CT 평가를 보여준다.

도 6은 1a/1b 상 연구에서 시간에 따른 종양 크기(tumor burden)의 변화를 보여준다.

도 7은 1a/1b 단계 연구에서 기준선으로부터 알파-페토 프로테인(AFP)의 변화를 보여준다.

도 8은 3 상 연구의 연구 설계를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

약어 (Abbreviations)

[0011] 본원에 개시된 상세한 설명 및 실시예를 통해, 표 1에 제공된 하기 약어가 사용될 것이다:

표 1

[0013]	AE	부작용 (Adverse event)
	BID	매일 두 번 (Twice daily)
	CDR	상보성 결정 영역 (Complementarity determining region)
	DPBS	둘베코 인산염 완충 식염수 (Dulbecco's Phosphate Buffered Saline)
	IgG	면역글로불린 G (immunoglobulin G)
	i.p.	복강 내 (Intraperitoneal or Intraperitoneally)
	i.v.	정맥 내 (intravenous or intravenously)
	IFN-γ	인터페론-γ (Interferon-γ)
	mAb	단일클론 항체 (Monoclonal antibodies)
	MTD	최대 허용량 (Maximum tolerated dose)
	NK	자연 살상 (Natural killer)
	PD-1	Programmed Death 1 단백질, Pdcd-1, 또는 CD279
	PDX	환자 유래 이종 이식 (Patient-derived xenograft)
	p.o.	"입으로" 또는 "os 당" ("by mouth" or "per os")
	QW	일주일에 한 번 (Once weekly)
	Q2W	2주에 한 번 (Once every two weeks)
	Q3W	3주에 한 번 (Once every three weeks)
	Q4W	4주에 한 번 (Once every four weeks)
	TILs	종양 침윤 림프구 (Tumor-infiltrating lymphocytes)
	Vh	중쇄 가변영역 (Heavy chain variable region)
	Vk	경쇄 가변영역 (Light chain variable region)

정의 (Definitions)

[0015] 본 명세서의 다른 부분에서 구체적으로 정의되지 않는 한, 본원에서 사용된 모든 다른 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야의 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 의미를 갖는다.

[0016] 첨부된 청구 범위를 포함하여 본 명세서에 사용된 바와 같이, "a", "an" 및 "the"와 같은 단수 형태의 단어는 문맥상 명백하게 다르게 지시되지 않는 한, 대응하는 복수의 참조 (references)를 포함한다.

[0017] 본원에서 용어 "항체 (antibody)"는 가장 넓은 의미로 사용되며, 구체적으로 PD-1을 인식하는 한, 항체(전장 단일클론 항체 포함) 및 항체 단편을 포함한다. 항체 분자는 일반적으로 단일 특이적이지만, 특정 특이성 (idiospecific), 이종 특이성 (heterospecific) 또는 다중 특이성 (polyspecific)으로 기술될 수도 있다. 항체 분자는 특이적 결합 부위에 의해 항원 상의 특이적 항원 결정기 또는 에피토프에 결합한다. "항체 단편 (antibody fragments)" 또는 "항원 결합 단편(antigen binding fragments)"는 전장 항체의 일부, 일반적으로 그의 항원 결합 또는 가변영역을 포함한다. 항체 단편의 예는 Fab, Fab', F(ab')2 및 Fv 단편; 다이아바디 (diabodies); 선형 항체 (linear antibodies); 단일쇄 항체 분자 (single-chain antibody molecules); 및 항체 단편으로부터 형성된 다중 특이적 항체를 포함한다.

[0018] 본원에서 용어 "단일클론 항체(monoclonal antibody)" 또는 "mAb" 또는 "Mab"는 실질적으로 균질한 항체의 집단을 의미하고, 즉 집단에 포함되는 상기 항체 분자는 소량으로 존재할 수 있는 자연 발생 가능한 돌연변이를 제외하고 아미노산 서열이 동일하다. 대조적으로, 통상적인 (풀리클로날)항체 제제는 전형적으로 상이한 에피토프에 특이적인 그들의 가변 도메인에서, 특히 그들의 CDR에서, 상이한 아미노산 서열을 가지는 다수의 상이한 항체를 포함한다. 이의 변형된 표현인 "단일클론의(monoclonal)"는 실질적으로 균질한 항체 집단으로부터 수득된 항체의 특성을 나타내며, 임의의 특정 방법에 의한 항체의 생산을 요구하는 것으로 해석되지 않아야 한다. 단일 클론 항체(mAbs)는 당업자에게 공지된 방법으로 수득될 수 있다. 예를 들어, Kohler et al (1975); 미국특허번호 4,376,110; Ausubel et al (1987- 1999); Harlow et al (1988); 및 Colligan et al (1993)의 공지가 있다. 본원에 개시된 mAb는 IgG, IgM, IgD, IgE, IgA 및 그의 서브 클래스를 포함하는 임의의 면역 글로불린 클래스일 수 있다. mAb를 생산하는 하이브리도마는 시험관 내 또는 생체 내에서 배양될 수 있다. 개별 하이브리도마로부터의 세포가 고농도의 원하는 mAb를 함유하는 복수액을 생성하기 위한 pristine-primed Balb/c 마우스와 같은 마우스에 복강 내 주사되는 생체 내 생산에서 높은 역가의 mAb를 얻을 수 있다. 이소타입 IgM 또는 IgG의 MAb는 당업자에게 공지된 컬럼 크로마토그래피 방법을 사용하여 이러한 복수액 또는 배양 상청액으로부터 정제될 수

있다.

- [0019] 일반적으로, 기본 항체 구조 단위는 사량체(tetramer)를 포함한다. 각 사량체는 2개의 동일한 쌍의 폴리펩타이드 쇄를 포함하고, 각각의 쌍은 하나의 "경쇄" (약 25kDa) 및 하나의 "중쇄" (약 50-70kDa)를 갖는다. 각 쇄의 아미노-말단 부분은 주로 항원 인식을 담당하는 약 100 내지 110개 이상의 아미노산의 가변영역을 포함하고. 중쇄의 카르복시-말단 부분은 주로 이谶터 기능을 담당하는 불변 영역을 정의할 수 있다. 전형적으로, 인간 경쇄는 카파 및 람다 경쇄로 구분된다. 또한, 인간 중쇄는 전형적으로 α , δ , ϵ , γ 또는 μ 로 분류되며, 항체의 이소 타입을 각각 IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM으로 정의한다. 경쇄 및 중쇄 내에서, 가변 및 불변 영역은 약 12 개 이상의 아미노산의 "J" 영역에 의해 연결되고, 중쇄는 또한 약 10 개 이상의 아미노산의 "D"영역을 포함한다.
- [0020] 각각의 경쇄/중쇄(Vk/Vh) 쌍의 가변영역은 항체 결합 부위를 형성한다. 따라서, 온전한 항체는 일반적으로 2 개의 결합 부위를 갖는다. 이중 기능성 또는 이중 특이적 항체를 제외하고, 두 결합 부위는 일반적으로 동일하다.
- [0021] 전형적으로, 중쇄 및 경쇄 둘 모두의 가변 도메인은 또한 비교적 보존된 프레임워크 영역(framework region, FR) 내에 위치한 "상보성 결정 영역 (complementarity determining region)"이라고도 불리는 3 개의 초가변영역을 포함한다. CDR은 일반적으로 프레임워크 영역에 의해 정렬되어 특이적 애피토프에 결합할 수 있게 한다. 일반적으로, N- 말단에서 C- 말단으로, 경쇄 및 중쇄 가변 도메인 모두는 FR-1, CDR-1, FR-2, CDR-2, FR-3, CDR-3 및 FR-4를 포함한다. 각 도메인에 아미노산을 할당하는 것은 일반적으로 Sequences of Proteins of Immunological Interest, Kabat, et al. National Institutes of Health, Bethesda, Md. 5th ed., NIH Publ. No. 91-3242 (1991); Kabat (1978) Adv. Prot. Chem. 32: 1-75; Kabat, et al., (1977) J. Biol. Chem. 252:6609-6616; Chothia, et al., (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917 또는 Chothia, et al., (1989) Nature 342:878-883의 정의에 따른다.
- [0022] 용어 "초가변영역 (hypervariable region)"은 항원-결합을 담당하는 항체의 아미노산 잔기를 의미한다. 초가변 영역은 "상보성 결정 영역(Complementarity determining region)" 또는 "CDR"(즉, 경쇄 가변 도메인에서 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 및 중쇄 가변 도메인에서 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3)의 아미노산 잔기를 포함한다. Kabat et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (서열에 의해 항체의 CDR 영역을 정의함)을 보라; 또한 Chothia and Lesk (1987) J. Mol. Biol. 196: 901-917 (구조에 의해 항체의 CDR 영역을 정의함)을 보라. 용어 "프레임워크" 또는 "FR" 잔기는 본원에서 CDR 잔기로 정의되는 초가변영역 잔기 이외의 가변 도메인 잔기를 의미한다.
- [0023] 달리 지시되지 않는 한, "항체 단편(antibody fragment)" 또는 "항원 결합 단편(antigen binding fragment)"은 항체의 항원 결합 단편, 즉 전장 항체에 의해 결합되는 항원에 특이적으로 결합할 수 있는 능력을 보유하는 항체 단편, 예를 들어 하나 이상의 CDR 영역을 보유하는 단편을 의미한다. 항체 결합 단편의 예는 이에 제한되는 것은 아니나, Fab, Fab', F(ab')2 및 Fv 단편; 다이아바디; 선형 항체; 단일-쇄 항체 분자, 예를 들어 sc-Fv; 항체 단편으로부터 형성된 나노바디 및 다중 특이적 항체를 포함한다.
- [0024] 특정 표적 단백질에 "특이적으로 결합하는(specifically binds to)" 항체는 다른 단백질과 비교하여 그 표적에 우선적으로 결합하는 항체이지만, 이 특이성은 절대적 결합 특이성을 요구하지는 않는다. 항체는 그의 결합이 샘플에서 표적 단백질의 존재를 결정하는 경우(예를 들어, 위양성과 같은 원하지 않는 결과의 생성 없이) 그의 의도된 표적에 대해 "특이적(specific)"인 것으로 간주된다. 본 발명에서 유용한 항체 또는 이의 결합 단편은 비-표적 단백질에 대한 친화도보다 최소 2배, 바람직하게는 최소 10배, 더 바람직하게는 최소 20배, 가장 바람직하게는 최소 100배의 친화도로 표적 단백질에 결합할 것이다. 본원의 항체는 주어진 아미노산 서열, 예를 들어 성숙된 인간 PD-1 분자의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드에 특이적으로 결합하는 것으로 말할 수 있으며, 이는 해당 서열을 포함하는 폴리펩타이드에 결합하지만 해당 서열이 결여된 단백질에는 결합하지 않는다.
- [0025] 본원에서 용어 "인간 항체(human antibody)"는 인간 면역 글로불린 단백질 서열만을 포함하는 항체를 의미한다. 인간 항체는 마우스, 마우스의 세포 또는 마우스 세포에서 유래된 하이브리도마에서 생산되는 경우 마우스 탄수화물 쇄를 함유할 수 있다. 유사하게, "마우스 항체(mouse antibody)" 또는 "랫트 항체(rat antibody)"는 각각 마우스 또는 뱃트 면역 글로불린 서열만을 포함하는 항체를 의미한다.
- [0026] 용어 "인간화 항체(humanized antibody)"는 인간 항체 뿐만 아니라 비인간 (예: 마우스) 항체로부터의 서열을 함유하는 항체의 형태를 의미한다. 이러한 항체는 비인간 면역 글로불린으로부터 유래된 최소의 서열을 함유한

다. 일반적으로 인간화 항체는 비-인간 면역글로불린과 상응하는 초가변 루프(hypervariable loops) 전체 또는 실질적인 전체와 인간 면역글로불린 서열인 FR 영역 전체 또는 실질적인 전체이로 구성된 가변 도메인을 적어도 하나, 전형적으로는 2개를 포함한다. 상기 인간화 항체는 추가적으로 면역 글로불린 불변 영역(Fc)의 적어도 일부, 전형적으로는 인간 면역글로불린을 포함한다. 접두산 "hum", "hu" 또는 "h"는 인간화 항체를 설치류 항체와 구별하는 목적으로 항체 클론 명칭에 추가된다. 인간화 형태의 설치류 항체는 일반적으로 설치류 항체의 CDR 서열을 포함하나, 인간화 항체와의 친화성 증가, 안정성 증가, 또는 다른 이유로 인해 특정 아미노산 치환기가 포함될 수 있다.

[0027] 용어 "간세포암(hepatocellular carcinoma: HCC)"은 당 업계에서 통상적으로 간세포에서 발생된 암을 의미한다. 일반적으로, 간암은 간세포암종을 나타낸다. HCC는 과도한 알코올 섭취(알코올성 지방 간염) 또는 아플라톡신 섭취 후의 염증(비 알코올성 지방 간염, NASH라고도 함)에 의해 발생할 수 있다. HCC는 B 형 간염 바이러스(HBV)에 의해 감염된 HCC라고도 함), C 형 간염 바이러스(HCV에 의해 감염된 HCC라고도 함) 또는 HBV와 HCV의 동시 감염(HBV/HCV에 의해 감염된 HCC라고도 함)에 의해 발생할 수 있다. 일부 실시 양태에서, HCC는 만성 B 형 간염, 만성 C 형 간염, 아플라톡신, 알코올 중독, 간경변, 비 알콜 성 지방 간염, 혈색소 침착증, 알파 1- 안티 트립신 결핍 월슨 병, 2 형 당뇨병, 혈우병 등으로부터 발생된다. 일부 실시 양태에서, HCC는 초기 HCC, 비-전 이성(non-metastatic) HCC, 1 차(primary) HCC, 진행성(advanced) HCC, 국소 진행성(locally advanced) HCC, 전이성(non-metastatic) HCC, 완화성(remission) HCC 또는 재발성(recurrent) HCC이 있다.

[0028] 용어 "치료(treatment)" 또는 "치료하는(treating)"는 다음의 하나 또는 하나 이상의 임상 결과에 유익하거나 바람직한 접근법을 의미할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다: 질병으로 인한 하나 이상의 증상 완화, 질병의 정도 감소, 질병 안정화(예 : 질병 악화 예방 또는 지연), 질병의 전이(예 : 전이(metastasis)) 예방 또는 지연, 예방 또는 지연 질병의 재발, 질병의 진행 지연 또는 지연, 질병 상태 개선, 질병의 완화(부분적 또는 전체적) 제공, 질병 치료에 필요한 하나 이상의 다른 약물의 복용량 감소, 진행 지연 질병의 질, 삶의 질 향상 및 / 또는 생존 연장. 그러므로, HCC의 병리학적 결과의 감소는 "치료"라는 용어에 포함된다. 본 출원에서 개시된 방법은 이러한 치료 측면 중 임의의 하나 이상을 포함한다.

[0029] 본 출원의 용어 "환자"는 "대상체" 용어 등과 상호 교환적으로 사용된다. 특정 실시 양태에서, 환자는 인간 환자이다. 특정 실시 양태에서, 환자는 진단을 받았거나, 치료가 필요하거나 및/또는 HCC의 위험에 처한 인간 환자이다.

[0030] 달리 정의되지 않는 한, 용어 "CDR"은 Kabat 넘버링 시스템을 사용하여 정의 된 면역 글로불린 가변영역에서의 상보결정영역(Complementarity determining region: CDRs)(들)을 의미한다.

항-PD-1 항체(Anti-PD-1 antibody)

[0032] 본원에서 기재된 바와 같이, 항-PD-1 항체는 인간 PD-1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 단편 항원 결합이다.

[0033] 본원에서 기재된 바와 같이, 항-PD-1 항체는 표 2에 제공된 보체결정영역 (CDR)을 포함하는 중쇄 가변영역(Vh) 및 경쇄 가변영역(Vk)을 포함하는 항체이다:

표 2

본원에서 제공되는 예시적 항체의 CDR

a) mu317	CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 (각각 서열번호 11, 12, 13); 및 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 (각각 서열번호 14, 15, 16);
b) mu326	CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 (각각 서열번호 17, 18, 19); 및 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 (각각 서열번호 20, 21, 22);
c) 317-4B6	CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 (각각 서열번호 31, 32, 33); 및 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 (각각 서열번호 34, 35, 36);
d) 326-4A3	CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 (각각 서열번호 37, 38, 39); 및 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 (각각 서열번호 40, 41, 42);
e) 317-1H	CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 (각각 서열번호 11, 59, 13); 및 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 (각각 서열번호 14, 15, 16);
f) 317-4B2	CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 (각각 서열번호 11, 60, 13); 및 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 (각각 서열번호 61, 15, 16);

g) 317-4B5	CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 (각각 서열번호 11, 60, 13); 및 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 (각각 서열번호 61, 15, 16);
h) 317-4B6	CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 (각각 서열번호 11, 32, 13); 및 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 (각각 서열번호 61, 15, 16);
i) 326-1	CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 (각각 서열번호 17, 62, 19); 및 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 (각각 서열번호 20, 21, 22);
j) 326-3B1	CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 (각각 서열번호 17, 62, 19); 및 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 (각각 서열번호 20, 21, 22);
or k) 326-3G1	CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 (각각 서열번호 17, 62, 19); 및 CDR-L1, CDR-I2 및 CDR-L3 (각각 서열번호 20, 21, 22).

[0035] 본원에 개시된 바와 같이, 일부 양태에서, 항-PD-1 항체는 표 3에 제공되는 CDR의 임의의 조합을 포함하는 중쇄 가변영역(Vh) 및 경쇄 가변영역(Vk)을 포함하는 항체이다:

표 3

[0036]

본원에서 제공되는 예시적 항체의 CDR

(a)	CDR-H1 (서열번호 31), CDR-H2 (서열번호 12, 32, 59 또는 60) 및 CDR-H3 (서열번호 33), CDR-L1 (서열번호 14, 34 또는 61), CDR-L2 (서열번호 35) 및 CDR-L3 (서열번호 36); 또는
(b)	CDR-H1 (서열번호 37), CDR-H2 (서열번호 18, 38 또는 62) 및 CDR-H3 (서열번호 39), CDR-L1 (서열번호 40), CDR-L2 (서열번호 41) 및 CDR-L3 (서열번호 42).

[0037] 본원에 기재된 바와 같이, 항-PD-1 항체는 표 4에 제공된 서열로부터 선택된 서열을 포함하는 중쇄 가변영역(Vh) 및 경쇄 가변영역(Vk)을 포함하는 항체이다:

표 4

[0038]

본원에서 제공되는 예시적 항체의 Vh 및 Vk 서열

a) mu317 (각각 서열번호 4 및 6); b) mu326 (각각 서열번호 8 및 10); c) 317-4B6 (각각 서열번호 24 및 26); d) 326-4A3 (각각 서열번호 28 및 30); e) 317-4B2 (각각 서열번호 43 및 44); f) 317-4B5 (각각 서열번호 45 및 46); g) 317-1 (각각 서열번호 48 및 50); h) 326-3B1 (각각 서열번호 51 및 52); i) 326-3GI (각각 서열번호 53 및 54); j) 326-1 (각각 서열번호 56 및 58); k) 317-3A1 (각각 서열번호 64 및 26); l) 317-3C1 (각각 서열번호 65 및 26); m) 317-3E1 (각각 서열번호 66 및 26); n) 317-3F1 (각각 서열번호 67 및 26); o) 317-3G1 (각각 서열번호 68 및 26);	p) 317-3H1 (각각 서열번호 69 및 26); q) 317-3I1 (각각 서열번호 70 및 26); r) 317-4B 1 (각각 서열번호 71 및 26); s) 317-4B3 (각각 서열번호 72 및 26); t) 317-4B4 (각각 서열번호 73 및 26); u) 317-4A2 (각각 서열번호 74 및 26); v) 326-3 A 1 (각각 서열번호 75 및 30); w) 326-3C1 (각각 서열번호 76 및 30); x) 326-3D1 (각각 서열번호 77 및 30); y) 326-3E1 (각각 서열번호 78 및 30); z) 326-3F1 (각각 서열번호 79 및 30); aa) 326-3B N55D (각각 서열번호 80 및 30); ab) 326-4A1 (각각 서열번호 28 및 81); 또는 ac) 326-4A2 (각각 서열번호 28 및 82).
--	---

[0039]

일부 실시 양태에서, 본원에서 제공된 항-PD-1 항체는 Fc γ R에 대한 결합을 감소시키는 아미노산 돌연변이를 포함하는 중쇄 이펙터 또는 불변 도메인을 포함한다. 항체는 안정성이 강화된 효과기(effectector) 또는 불변 도메인의 돌연변이를 하나 또는 그 이상 포함할 수 있다. 일부 실시 양태에서, 항체는 IgG4 Fc 영역을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 항체는 Fc γ R에 대한 결합을 감소시키는 하나 이상의 아미노산 돌연변이를 포함하는 IgG4 Fc 영역을 포함한다. 예를 들어, 일부 실시 양태의 항체는 Fc γ RI, Fc γ RIIA, Fc γ RIIB, Fc γ RIIIA 및/또는 Fc γ RIIB에 대한 결합을 감소 시키거나 제거하는 돌연변이를 포함하는 IgG4 Fc 영역을 포함한다.

[0040]

일부 실시 양태에서, 항체는 228 위치에서 세린이 프롤린로 돌연변이된 IgG4 Fc 영역(EU 넘버링 시스템)을 포함한다. 일부 구체적인 예에서, 상기 돌연변이는 S228P 돌연변이로 지칭된다. 일부 실시 양태에서, 항체는 위치

233, 234, 235, 265, 309 및 409 (EU 넘버링 시스템) 중 하나 이상에서 돌연변이를 갖는 IgG4 Fc 영역을 포함한다. 예를 들어, 일부 실시 양태의 항체는 228 위치 및 하나 이상의 다른 위치에서 돌연변이된 IgG4 영역을 포함하고, 여기서 하나 이상의 다른 위치의 돌연변이는 하나 또는 그 이상의 Fc γ R에 대한 결합을 감소시킨다. 추가 실시 양태에서, 항체는 위치 228와 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 또는 적어도 6 개의 추가 위치에서 돌연변이를 갖는 IgG4 영역을 포함하며, 여기서 하나 이상의 추가 돌연변이는 하나 이상의 Fc γ R에 대한 결합을 감소시킨다. 일부 실시 양태에서, 항체는 위치 234 및 235에 돌연변이를 갖는 IgG4 영역을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 항체는 위치 233, 234, 235 및 265에서 돌연변이를 갖는 IgG4 영역을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 항체는 위치 234, 235, 265 및 409에서 돌연변이를 갖는 IgG4 영역을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 항체는 위치 233, 234, 235, 265 및 409에서 돌연변이를 갖는 IgG4 영역을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 항체는 위치 234, 235, 265, 309 및 409에서 돌연변이를 갖는 IgG4 영역을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 항체는 위치 233, 234, 235, 265, 309 및 409에서 돌연변이를 갖는 IgG4 영역을 포함한다. 위치 234에서의 돌연변이는 페닐알라닌에서 발린으로의 치환 또는 페닐알라닌에서 알라닌으로의 치환일 수 있다. 위치 235에서의 돌연변이는 류신에서 알라닌으로의 치환일 수 있다. 233 위치의 돌연변이는 글루탐산이 프롤린으로의 치환 일 수 있다. 위치 265에서의 돌연변이는 아스파르트산에서 발린으로의 치환 또는 아스파르트산에서 트레오닌으로의 치환 일 수 있다. 위치 309에서의 돌연변이는 류신에서 발린으로의 치환 일 수 있다. 위치 409에서의 돌연변이는 아르기닌에서 리신, 트레오닌 또는 메티오닌 치환 일 수 있다. 예시적인 IgG4 Fc 영역은 하기 표 5에 제공된다.

표 5

예시적인 IgG4 Fc 영역 서열

IgG4 변이체 돌연변이된 위치	아미노산 서열	서열번호
WT IgG4	ASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPABLQSSGLYSLSSVTPSSSLG TKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVLFPPKPKDTLMSRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQ FNWYVGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISAKGQPREPQVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVM HEALHNHYTQKSLSLSLGK	107
228P	ASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPABLQSSGLYSLSSVTPSSSLG TKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP P CPAPEFLGGPSVLFPPKPKDTLMSRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQ FNWYVGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISAKGQPREPQVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVM HEALHNHYTQKSLSLSLGK	83
228P233P	ASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPABLQSSGLYSLSSVTPSSSLG TKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP P CPAP P EFGGPSVLFPPKPKDTLMSRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQ FNWYVGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISAKGQPREPQVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVM HEALHNHYTQKSLSLSLGK	91
228P234V	ASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPABLQSSGLYSLSSVTPSSSLG TKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP P CPAPE V FGGPSVLFPPKPKDTLMSRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQ FNWYVGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISAKGQPREPQVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVM HEALHNHYTQKSLSLSLGK	92
228P235A	ASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPABLQSSGLYSLSSVTPSSSLG TKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP P CPAPE A GGPSVLFPPKPKDTLMSRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQ FNWYVGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISAKGQPREPQVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVM HEALHNHYTQKSLSLSLGK	93
228P234V 235A	ASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPABLQSSGLYSLSSVTPSSSLG TKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP P CPAPE V AGGPSVLFPPKPKDTLMSRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQ FNWYVGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISAKGQPREPQVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVM HEALHNHYTQKSLSLSLGK	94
228P234A	ASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPABLQSSGLYSLSSVTPSSSLG TKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP P CPAPE A GGPSVLFPPKPKDTLMSRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQ FNWYVGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISAKGQPREPQVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVM HEALHNHYTQKSLSLSLGK	95

228P234A 235A	ASTKGPSVPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPABLQSSGLYSLSSVTPSSSLG TKTYCNDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPE AAGGPSVFLFPPPKDTLMI SRTPEVTCVVDSQEDPEVQ FNWYVGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISAKAGQPREPVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVM HEALHNHYTQKSLSLGK	96
228P233P 234V 235A	ASTKGPSVPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPABLQSSGLYSLSSVTPSSSLG TCNDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCAPP PAAGGPSVFLFPPPKDTLMI SRTPEVTCVVDSQEDPEVQ EVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISAKAGQPREPVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVM HEALHNHYTQKSLSLGK	84
228P233P 234A 235A	ASTKGPSVPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPABLQSSGLYSLSSVTPSSSLG TCNDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCAPP PAAGGPSVFLFPPPKDTLMI SRTPEVTCVVDSQEDPEVQ EVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISAKAGQPREPVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVM HEALHNHYTQKSLSLGK	97
228P234V 235A 265A	ASTKGPSVPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPABLQSSGLYSLSSVTPSSSLG TCNDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPE VAGGPSVFLFPPPKDTLMI SRTPEVTCVVAV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISAKAGQPREPVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVM HEALHNHYTQKSLSLGK	98
228P234A 235A 265A	ASTKGPSVPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPABLQSSGLYSLSSVTPSSSLG TCNDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPE AAGGPSVFLFPPPKDTLMI SRTPEVTCVVAV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISAKAGQPREPVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVM HEALHNHYTQKSLSLGK	99
228P233P 234V 235A 265A	ASTKGPSVPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPABLQSSGLYSLSSVTPSSSLG TCNDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCAPP PAAGGPSVFLFPPPKDTLMI SRTPEVTCVVAV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISAKAGQPREPVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVM HEALHNHYTQKSLSLGK	85
228P233P 234A 235A 265A	ASTKGPSVPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPABLQSSGLYSLSSVTPSSSLG TCNDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCAPP PAAGGPSVFLFPPPKDTLMI SRTPEVTCVVAV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISAKAGQPREPVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVM HEALHNHYTQKSLSLGK	100
228P265A	ASTKGPSVPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPABLQSSGLYSLSSVTPSSSLG TCNDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPE FLGGPSVFLFPPPKDTLMI SRTPEVTCVVAV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISAKAGQPREPVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVM HEALHNHYTQKSLSLGK	101
228P309V	ASTKGPSVPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPABLQSSGLYSLSSVTPSSSLG TCNDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPE FLGGPSVFLFPPPKDTLMI SRTPEVTCVVDSQEDPEVQ EVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISAKAGQPREPVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVM HEALHNHYTQKSLSLGK	102
228P409K	ASTKGPSVPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPABLQSSGLYSLSSVTPSSSLG TCNDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPE FLGGPSVFLFPPPKDTLMI SRTPEVTCVVDSQEDPEVQ EVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISAKAGQPREPVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS K LTVDKSRWQEGNVFSCVM HEALHNHYTQKSLSLGK	103
228P309V 409K	ASTKGPSVPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPABLQSSGLYSLSSVTPSSSLG TCNDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPE FLGGPSVFLFPPPKDTLMI SRTPEVTCVVDSQEDPEVQ EVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISAKAGQPREPVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS K LTVDKSRWQEGNVFSCVM HEALHNHYTQKSLSLGK	104
228P265A 309V 409K	ASTKGPSVPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPABLQSSGLYSLSSVTPSSSLG TCNDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPE FLGGPSVFLFPPPKDTLMI SRTPEVTCVVAV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISAKAGQPREPVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS K LTVDKSRWQEGNVFSCVM HEALHNHYTQKSLSLGK	105
228P233P 234V 235A 265T	ASTKGPSVPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPABLQSSGLYSLSSVTPSSSLG TCNDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCAPP PVAGGPSVFLFPPPKDTLMI SRTPEVTCVVAV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISAKAGQPREPVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVM HEALHNHYTQKSLSLGK	86

228P233P 234V 235A 265A 409K	ASTKGPSVPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPABLQSSGLYSLSSVTPSSSLGKT TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP P CPAPP <i>V</i> AGGPSVFLFPPKPKDLMISRTPEVTCVVV A VSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVHEALHNHYTQKSLSL LGK	87
228P233P 234V 235A 265A 309V 409K	ASTKGPSVPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPABLQSSGLYSLSSVTPSSSLGKT TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP P CPAPP <i>V</i> AGGPSVFLFPPKPKDLMISRTPEVTCVVV A VSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV V HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVHEALHNHYTQKSLSL LGK	88
228P233P 234A 235A 265A 309V 409K	ASTKGPSVPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPABLQSSGLYSLSSVTPSSSLGKT TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP P CPAPP <i>A</i> GGPSVFLFPPKPKDLMISRTPEVTCVVV A VSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV V HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVHEALHNHYTQKSLSL LGK	106

[0042] 본원에 개시된 바와 같이, 항-PD-1 항체는 서열번호 83-88 중 임의의 것을 포함하는 IgG4 중쇄 효과기 (effector) 또는 불변 도메인을 포함하는 항체이다.

[0043] 상기 각각의 측면에 개시된 바와 같이, 항-PD-1 항체는 중쇄 가변영역 (Vh), 경쇄 가변영역 (Vk) 및 IgG4 중쇄 효과기 (effector) 또는 불변 도메인을 포함한 상기 도메인을 포함하는 F(ab) 또는 F(ab)₂를 함유하는 항체이다.

[0044] 본원에 개시된 바와 같이, 항-PD-1 항체는 서열번호 83-88 및 91-106에서 선택된 서열을 포함하고, 여기서 중쇄 가변영역 (Vh) 및 경쇄 가변영역 (Vk)은 표 6에 제공된 것으로부터 선택된 서열을 포함하는 중쇄 가변영역 (Vh) 및 경쇄 가변영역 (Vk), 및 IgG4 중쇄 효과기 (effector) 또는 불변 도메인을 포함하는 항체이다:

표 6

예시적인 Vh 및 Vk 서열

a) mu317 (각각 서열번호 4 및 6); b) mu326 (각각 서열번호 8 및 10); c) 317-4B6 (각각 서열번호 24 및 26); d) 326-4A3 (각각 서열번호 28 및 30); e) 317-4B2 (각각 서열번호 43 및 44); f) 317-4B5 (각각 서열번호 45 및 46); g) 317-1 (각각 서열번호 48 및 50); h) 326-3B1 (각각 서열번호 51 및 52); i) 326-3GI (각각 서열번호 53 및 54); j) 326-1 (각각 서열번호 56 및 58); k) 317-3A1 (각각 서열번호 64 및 26); l) 317-3C1 (각각 서열번호 65 및 26); m) 317-3E1 (각각 서열번호 66 및 26); n) 317-3F1 (각각 서열번호 67 및 26); o) 317-3G1 (각각 서열번호 68 및 26);	p) 317-3H1 (각각 서열번호 69 및 26); q) 317-3I1 (각각 서열번호 70 및 26); r) 317-4B1 (각각 서열번호 71 및 26); s) 317-4B3 (각각 서열번호 72 및 26); t) 317-4B4 (각각 서열번호 73 및 26); u) 317-4A2 (각각 서열번호 74 및 26); v) 326-3 A 1 (각각 서열번호 75 및 30); w) 326-3C1 (각각 서열번호 76 및 30); x) 326-3D1 (각각 서열번호 77 및 30); y) 326-3E1 (각각 서열번호 78 및 30); z) 326-3F1 (각각 서열번호 79 및 30); aa) 326-3B N55D (각각 서열번호 80 및 30); ab) 326-4A1 (각각 서열번호 28 및 81); 또는 ac) 326-4A2 (각각 서열번호 28 및 82).
--	--

[0046] 본원에 개시된 바와 같이, 일부 실시 양태에서, 항-PD-1 항체는 서열번호 11, 32 및 13에 따른 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3; 서열번호 61, 15 및 16에 따른 경쇄 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3; 및 서열번호 88을 포함하는 IgG4 중쇄 효과기 (effector) 또는 불변 도메인을 포함한 중쇄를 포함하는 항체이다.

[0047] 본원에 개시된 바와 같이, 일부 실시 양태에서, 항-PD-1 항체는 중쇄 가변영역 (Vh) 및 경쇄 가변영역 (Vk), 및 서열번호 88을 포함하는 IgG4 중쇄 효과기 (effector) 또는 불변 도메인을 포함하는 항체로, 상기 중쇄 가변영

역 (Vh) 및 경쇄 가변영역 (V_k)는 각각 서열번호 24 및 서열번호 26을 포함하는 것을 특징으로 하는 항체이다.

[0048] 본원에 개시된 바와 같이, 일부 실시 양태에서, 항-PD-1 항체는 PD-1에 대한 높은 친화도 및 결합 특이성을 갖는 독창적으로 조작된 인간 IgG4 단클론 항체이고, 항체-의존성 포식작용(phagocytosis)을 제거하기 위해 T-세포 제거의 잠재적 메커니즘인 대식세포(macrophages)상의 Fc_γR 결합을 최소화하도록 특이적으로 조작되었다.

[0049] 본원에 개시된 항-PD1 항체 및 이의 항체 단편은 WO2015/035606A1 또는 미국 특허 번호 8,735,553의 개시에 따라 제조될 수 있으며, 이의 전체 개시는 본원에 명백히 참고로 포함된다.

치료방법

[0051] 본원에 개시된 치료방법에 따라서, 특정 용량의 항-PD-1 항체를 HCC 환자에게 정맥 투여하였다. 일부 실시 양태에서, HCC 환자는 이전에 PD-1 또는 PD-L1 표적화 요법으로 치료받지 않았다. 일부 실시 양태에서, HCC 환자는 이전에 다른 치료제 (예를 들어, 소라페닙(sorafenib))로 치료 받았다.

[0052] 일부 실시 양태에서, 본 개시 내용은 HCC를 필요로하는 대상체를 치료하는 방법을 제공하는 것으로, 상기 방법은 대상체에게 항-PD-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하며, 상기 항체는 대식세포(macrophages) 또는 다른 항원 제시 세포에서 Fc_γR 결합을 감소, 최소화 또는 제거하도록 조작된다. 일부 실시 양태에서, 항체는 본원에 제공된 조작된 IgG4 영역을 포함한다. 예를 들어, 일부 실시 양태에서, 항체는 서열번호 83-88 및 91-106으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 조작된 IgG4 영역을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 항체는 각각 서열번호 11, 32 및 13에 따른 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열; 서열번호 61, 15 및 16에 따른 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열; 및 Fc_γR을 감소 시키도록 조작 된 IgG4 영역을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 항체는 각각 서열번호 11, 32 및 13에 따른 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하고; 서열번호 61, 15 및 16에 따른 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열; 및 서열 번호 83-88 및 91-106으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 IgG4 영역을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 항체는 각각 서열번호 24 및 26에 따른 중쇄 및 경쇄 가변영역 서열, 및 감소 된 Fc_γR을 갖도록 조작 된 IgG4 영역을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 항체는 각각 서열번호 24 및 26에 따른 중쇄 및 경쇄 가변영역 서열을 포함하고, 서열번호 83-88 및 91-106으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 IgG4 영역을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 항-PD-1 항체는 Mab-1이다.

[0053] 일부 실시 양태에서, 본 개시 내용은 환자에서 HCC의 치료에 사용하기 위해 본원에 제공된 항체를 제공한다. 일부 실시 양태에서, 본 개시 내용은 HCC 환자에서 면역요법에 사용하기 위해 본원에 제공된 항체를 제공한다. 일부 실시 양태에서, 본 개시 내용은 HCC의 치료를 위한 의약의 제조에 사용하기 위해 본원에 제공된 항체를 제공한다. 일부 실시 양태에서, 본 개시 내용은 HCC 환자에서 면역요법용 의약 제조에 사용하기 위해 본원에 제공된 항체를 제공한다.

[0054] 일부 실시 양태에서, 본 개시 내용은 본원에 제공된 항체를 투여하는 것을 포함하는 환자에서 HCC를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 항체의 투여는 항체를 투여받지 않은 환자에 비해 하기의 요소가 개선된다 : 전체 생존기간 (OS), 전체 반응률 (ORR), 완전 응답 비율 (CR), 부분 응답 비율 (PR), 안정 병변 (SD), 무진행생존율 (PFS), 무병생존율 (DFS), 무사건생존율 (EFS), 반응지속시간 (DoR), 종양진행시간 (TTP), 질병 통제 비율 (DCR), 임상적 이점 비율 (CBR) 또는 이들의 임의의 조합. 특정 실시 양태에서, 항체의 투여는 OS의 개선을 제공한다.

[0055] 일부 실시 양태에서, OS는 임상 시험 무작위로부터 임의의 원인으로 인한 사망까지의 시간으로 정의된다. 일부 실시 양태에서, ORR은 미리 정의된 양의 종양 크기 감소 및 최소 기간 동안 환자의 백분율로 정의된다. 일부 실시 양태에서, CR은 치료에 반응하여 모든 암 정후의 소멸로 정의된다. 일부 실시 양태에서, PR은 검출 가능한 질환 (예를 들어, 종양의 크기)의 30 % 이상 감소로 정의된다. 일부 실시 양태에서, SD는 PR로서 자격을 얻기에 충분한 질병 감소 또는 진행성 질환을 자격으로 하기에 충분한 질병 증가가 아닌 것으로 정의된다 (예를 들어, 검출 가능한 질환의 30 % 감소로 25 % 미만 증가 (예를 들어, 종양의 크기)). 일부 실시 양태에서, TTP는 무작위 화에서 종양 진행까지의 시간으로 정의된다. 일부 실시 양태에서, PFS는 무작위 화로부터 종양 진행까지 또는 사망이 발생할 때까지의 시간으로 정의된다. 일부 실시 양태에서, DFS는 무작위 화로부터 종양의 재발까지의 시간 또는 임의의 원인으로 인한 사망으로 정의된다. 일부 실시 양태에서, EFS는 임의의 이유로 무작위에서 질환 진행, 사망 또는 치료 중단까지의 시간으로 정의된다. 일부 실시 양태에서, DoR은 종양 반응의 기록으로부터 질병 진행에 이르는 기간으로 정의된다. 일부 실시 양태에서, DCR 및 CBR 둘다는 완전한 반응, 부분 반응 또는 안정한 질환을 달성한 환자의 백분율로 정의된다.

- [0056] 일부 실시 양태에서, 치료 중 또는 치료 후 암 환자의 질병 반응, 진행 또는 안정성을 정의하는 공개된 규칙 세트인 RECIST v. 1.1 (고형 종양에서의 반응 평가 기준)은 본원에 제공된 항체로 치료된 환자를 평가하기 위해 사용된다.
- [0057] 일부 실시 양태에서, 본 개시 내용은 본원에 제공된 항체를 환자에게 투여하는 것을 포함하는 HCC로 환자를 치료하는 방법을 제공하는 것으로, 상기 방법은 적어도 약 20 % 이상, 약 25 % 이상, 약 30 % 이상, 약 35 % 이상, 약 40 % 이상, 약 45 % 이상, 약 50 % 이상, 약 55 % 이상 약 60 % 이상, 약 65 % 이상, 약 70 % 이상, 약 75 % 이상, 약 80 % 이상 또는 그 이상의 ORR 및 / 또는 CR 및 / 또는 PR 및 / 또는 DCR 및 / 또는 CBR (또는 종양 환자에 대한 다른 알려진 속도-기반 결과 측정)을 달성한다.
- [0058] 일부 실시 양태에서, 본 개시 내용은 본원에 제공된 항체의 투여를 포함하는 환자에서 HCC를 치료하는 방법을 제공하는 것으로, 상기 항체의 투여는 위약 치료 또는 다른 항 종양 또는 항암 요법과 관련하여 통계적으로 유의미한 치료 효과를 제공한다. 일부 실시 양태에서, 통계적으로 유의미한 효과는 독성 또는 내약성 파라미터에 대한 통계적으로 유의미한 효과와 조합된 치료 효능을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 통계적으로 유의미한 효과는 개선 된 OS, ORR, CR, PR, SD, PFS, DFS, EFS, DoR, TTP, DCR, CBR 또는 이들의 임의의 조합을 추가로 포함한다. 일부 실시 양태에서, 본원에 제공된 방법은 소라페닙(sorafenib)과 비교하여 통계적으로 유의미한 효과를 제공한다. 일부 실시 양태에서, 본원에 제공된 방법은 본원에 제공된 항체 (예를 들어, Mab-1)의 약 200 mg IV Q3W 투여를 포함하고, 여기서 상기 방법은 약 400 mg 소라페닙(sorafenib) 경구 BID의 투여와 비교하여 통계적으로 유의미한 효과를 제공한다. 일부 실시 양태에서, 본원에 제공된 방법은 다른 PD-1 또는 PD-L1 표적화 요법과 비교하여 통계적으로 유의미한 효과를 제공한다. 용어 "통계적으로 유의미한 치료 효과" 등은 대상체에서 임상적 또는 의학적 개선을 초래하는 치료의 결과를 지칭한다. "통계적으로 유의미"하다는 것은 우연히 결과가 발생하지 않았음을 의미한다. 통계적 유의성은 당 업계에 공지된 임의의 방법에 의해 결정될 수 있다. 일반적으로 사용되는 유의미성 척도에는 귀무 가설이 참인 경우 관측된 사건이 발생할 빈도 또는 확률 인 p-값(value)이 포함된다. 얻어진 p-값이 유의미한 수준보다 작으면 귀무 가설이 기각된다. 간단한 경우, 유의미한 수준은 0.05 이하의 p-값으로 정의된다.
- [0059] 일부 실시 양태에서, 항-PD-1 항체는 0.5-10 mg/kg QW, 또는 Q2W, 또는 Q3W 또는 Q4W의 용량으로 투여된다. 본원의 일부 실시 양태에서, 항-PD-1 항체는 Mab-1이고, Mab-1은 0.5-10 mg/kg QW 또는 Q2W 또는 Q3W의 용량으로 투여된다. 바람직하게는, Mab-1은 0.5-5 mg/kg Q2W, 5-10 mg/kg Q2W, 또는 2-5 mg/kg Q3W의 용량으로 투여된다. 가장 바람직하게는, Mab-1은 0.5 mg/kg Q2W, 5 mg/kg Q2W, 10 mg/kg Q2W, 2 mg/kg Q3W 또는 5 mg/kg Q3W의 용량으로 비경구 투여된다.
- [0060] 일부 실시 양태에서, 본 개시 내용은 본원에 제공된 항-PD-1 항체를 약 50 mg, 약 75 mg, 약 100 mg, 약 125 mg, 약 150 mg, 약 175 mg, 약 200 mg, 약 225 mg, 약 250 mg, 약 300mg, 약 325mg, 약 350mg, 약 375mg, 약 400mg, 약 425mg, 약 450mg, 약 475mg 또는 약 500mg의 용량으로 투여하는 단계를 포함하는 HCC를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시 양태에서, 항체는 매일, 격일로, 3 일마다, 4 일마다, 5 일마다, 6 일마다 또는 7 일마다 투여된다. 일부 실시 양태에서, 항체는 매주, 10 일마다, 2 주마다, 3 주마다, 4 주마다, 5 주마다, 6 주마다, 7 주마다, 또는 8 주마다 투여된다. 일부 구체적인 예에서, 항체는 매달 또는 격월마다 투여된다. 일부 실시 양태에서, 항체는 대상체에게 1 회 이상 투여되고, 그리고/또는 항체의 용량을 증가 시키거나 감소시키는 것은 환자의 임상 단계, 달성된 치료 효과 및 다른 환자 특성에 따라 결정된다. 특정 실시 양태에서, 항체는 대상체 QW, Q2W, Q3W 또는 Q4W 투여된다.
- [0061] 일부 실시 양태에서, 상기 제약 조성물의 투여 경로는 공지 된 방법, 예를 들어 서방형 시스템 또는 주입 장치를 이용한 정맥 내, 복강 내, 뇌내 (실내), 뇌 실내, 근육 내, 피하, 안구 내, 동맥 내, 문맥 내 또는 병변 내 경로를 통한다.
- [0062] 특정 실시 양태에서, 본 개시 내용은 본원에 제공된 항-PD-1 항체를 3 주마다 정맥 내 (IV) 약 200mg의 용량 (IV)으로 이를 필요로하는 대상체에게 HCC를 치료하는 방법을 제공한다 (Q3W).
- [0063] 실시예
- [0064] 실시예 1 진행성 간세포암종 (HCC) 환자에서 Mab-1의 임상 1A/1B상 연구
- [0065] 환자의 차별화(differentiation) 및 등록(enrollment) 관련 연구 설계
- [0066] 연구 설계의 목적은 1A상 및 1B상으로 구성된 권장 2상 용량 (RP2D) 결정 및 예비 차별화를 위해 종양을 선택함

으로써 HCC 환자를 등록하는 것이다. 연구 설계는 그림 2에 자세히 설명되어 있다. 1A상에서, 10 mg/kg의 Mab-1(임상 시험에 사용된 항체는 Mab-1 임) Q2W는 최대 투여 용량이고; 최대 허용 용량(MTD)에 도달하지 않았다. 1B상의 모든 환자는 5 mg/kg IV 주입 Q3W로서 Mab-1을 투여 받았다. 방사선 평가는 9 주마다 이루어졌다. 여기에 제시된 결과에는 5 mg/kg Q3W로 치료된 진행성(advanced) HCC 환자가 포함된다. 최종적으로, 40 명의 HCC 환자(n = 40)가 임상 시험에 등록되었다.

[0067] PooledHCC 인구 부분집합(subset)의 주요 자격

사전 PD-1 또는 PD-L1 치료를 받지 않은 조직학적 또는 세포학적으로 확인 된 진행/전이성(advanced/metastatic) HCC를 갖는 성인 환자(18 세 이상)가 등록되었다.

[0069] 바르셀로나 임상 간암 지표 C 또는 B를 포함하는 특정 지표는 국소영역치료(locoregional therapy)에 다루기 힘들며/처리할 수 않고, 접근 치료요법 및 뇌증(encephalopathy)이 없는 Child-Pugh A 등급에 처리할 수 없다.

[0070] 적격 환자는 B 형 간염 바이러스(HBV) 바이러스 부하 <200 IU/mL (~ 1000 cps/mL)이어야하고, 활성 HBV 감염이 있는 대상체는 치료 기간 동안 및 치료 기간 3 개월 이상 동안 및 치료 후 6개월 동안 항-HBV 억제가 있어야 한다.

[0071] 치료되지 않은 활성 C 형 간염 바이러스(HCV) 감염 환자는 연구에 허용되지 않는다.

[0072] 환자 배치

[0073] 대부분 HBV 양성(n = 28 / 40)인 진행성(advanced) HCC를 가진 40 명의 환자 가이 연구에 등록 되었다(표 7). 해당 분석동안 총 24 명의 환자가 치료를 받았다.

표 7

[0074] 환자 인구통계(demographics) 및 질병 특성

		HCC Population (N=40)
평균 연령, 년(최소, 최대)		55.5 (28, 76)
성	남성/여성	32/8
인종	아시아인/백인/기타	35/3/2
평균 치료 기간, 일(최소, 최대)		64 (1, 471)
이전 항암 치료 요법 수의 평균(최소, 최대)		2 (0, 6)
이전 항암 치료 요법, n*	0	2 †
	1	16
	2	12
	≥3	10
감염 상태, n	HBV	28
	HCV	2
	HBV/HCV 공동 감염	6
	감염 없음	4

* 1 명의 환자만이 소라페닙(sorafenib)에 나이브(naive) 하였다; † 두 환자 모두 보조 요법으로 소라페닙을 투여 받았다. 약어 : HBV, B 형 간염 바이러스; HCV, C 형 간염 바이러스.

[0075] 예비(Preliminary) 항종양 활성

[0076] 등록된 40 명의 진행성(advanced) HCC 환자 중 총 27 명의 환자가 평가 가능했으며, 여기서 25 명은 측정 가능한 질병 및 1 회 이상의 평가 가능한 기준선 후 종양 평가를 가졌으며 2명은 종양 평가 예정일 1 일 전에 사망하였다.

[0077] 이하의 임상 시험 및 결과에서, 모든 환자는 매 9 주마다 방사선 평가와 함께 5 mg/kg IV 주입 Q3W로서 Mab-1을 투여 받았다. 27 명의 평가 가능한 HCC 환자에서: 3 명의 환자는 적어도 부분 응답 비율(PR)을 달성하였고 9 명의 환자는 안정 병변(SD)을 달성 하였다. 간염 바이러스 감염 상태에 의한 종양 크기의 최상의 변화를 나타내는 부분 응답 비율(PR) 및 안정 병변(SD)을 포함하는 초기 질병 통제 비율(DCR)은 도 3에 도시된 바와 같이 44 %이다.

- [0078] Mab-1의 치료 기간 및 환자의 반응은 도 4에 나타내었다. 이의 최대 기간이 28 주임을 나타내었다.
- [0079] 상기와 같이, 3 명의 환자가 적어도 부분 반응을 달성하는 것으로 밝혀졌으며, 이는 도 5에서 부분 반응을 갖는 3 명의 환자에서 기준선 및 가장 최근의 CT 평가에 의해 확인되었다.
- [0080] 또한, 도 6은 HBV- 감염 HCC 환자에서 시간 경과에 따른 종양 부담의 변화가 유망하다는 것을 보여준다.
- [0081] 도 7은 HCC 환자의 방사선 증거에 의한 최상의 전체 반응을 보여준다. HCC 환자 중 한 명의 환자는 60 주 이상 안정 병변이 있는 것으로 나타났다.
- [0082] 내성 측면(Tolerability Profile)
- [0083] 또한, 본원에 개시된 Mab-1의 투여와 관련된 부작용 (AE)이 연구되었다.
- [0084] HCC 환자 40 명 중 21 명에서 치료 관련 AEs가 발생하였다 (표 8). 이를 case 중 하나를 제외한 모든 case는 2 등급 이하였다. 가장 흔한 case는 발진 (n = 8)과 가려움증 (n = 5)이었다.

표 8

치료 관련 부작용

HCC Population (N=40)		
	All grades	Grade ≥ 3
치료 관련 AE (Any treatment-related AE)	21	1
발진 (Rash)	8	0
가려움증 (Pruritus)	5	0
AST 증가 (AST increased)	3	0
피로 (Fatigue)	2	0
갑상선 기능 항진증 (Hypothyroidism)	2	0
식욕 감퇴 (Decreased appetite)	2	0
급성 간염 (Acute hepatitis)*	1	1
ALT 증가 (ALT increased)	1	0
혈액 크레아틴 증가 (Blood creatine increased)	1	0
혈액 크레아티닌 증가 (Blood creatinine increased)	1	0
QT 연장 (prolongation)	1	0
피부 반응 (Skin reaction)	1	0
오한 (Chills)	1	0
열감 (Feeling hot)	1	0
메스꺼움 (Nausea)	1	0
구토 (Vomiting)	1	0
관절통 (Arthralgia)	1	0
단백뇨 (Proteinuria)	1	0
기침 (Cough)	1	0
고혈압 (Hypertension)	1	0

데이터는 n으로 표시됨.
블드체는 면역 관련 가능한 이벤트를 나타낸다.
*급성 간염은 치명적 (fatal)이었다 (5 등급).

- [0086] 2 명의 환자는 임의의 치료 응급 AE로 인해 치료를 중단하였으며, 그 중 한 명은 시험자관의 치료와 관련하여 고려된 5 AE 등급이었다. HBV와 HCC가 뇌, 간, 폐에 광범위하게 전이된 49 세의 아시아 남성은 Mab-1의 첫 번째 및 유일한 복용 직후에 진행 (방해 의식, 복통 및 흉부 x-레이 변화)의 증거를 발견했다. 메틸프레드니솔론 (methylprednisolone) 및 엔테카비르(entecavir)의 치료에도 불구하고, 환자는 연구에 들어가고 대략 5 주 후에 사망하였다. 바이러스 혈청테스트는 음성이었다; 부검은 수행되지 않았다. 사망 원인은 급성 간염에 의한 것으로 빠른 질병 진행으로 인해 혼입(독립변인 이외에 다른 변인들이 종속변인에 영향을 미치는)되었다.
- [0087] 이들 결과는 본원에 개시된 항체 (Mab-1)가 용인 가능함을 확인하였으며; 이의 독성 프로파일은 부작용 (AE)이

일반적으로 심각도가 낮고 관리 가능하며 가역적이라는 것을 보여준다.

[0088] 이 초기 보고서에서, 절반 이상의 환자가 연구에 남아 있었다 ($n=24/40$); 평균 치료 기간은 64 일 (범위 : 1-471 일) 이었으며; 치료 관련 AE로 인한 치료 중단 속도는 낮았다 ($n = 1 / 40$). 코호트에 보고된 부작용은 연구에서 관찰된 전반적인 안전성 프로파일과 일치했으며 일반적으로 심각도가 낮고 관리 가능하며 가역적이었다. 대부분의 환자는 근본적인 바이러스 감염 (HBV+, $n=28$; HCV+/HBV+, $n=6$; HCV+, $n=2$)을 가졌다. "부분 반응"의 정의 (즉, 종양 부담의 적어도 30 % 감소로 정의 됨)를 충족시키는 종양 감소가 3 명의 환자에서 관찰되었고; 9 명의 환자는 안정된 질병을 앓았으며, 그 중 일부는 AFP를 상당히 감소시켰다.

[0089] 실시예 2 절제 불가능한 간세포암종(HCC) 환자에서 Mab-1의 임상 2상 연구

연구 설계

[0091] 임상 2상 연구는 이전에 치료된 HCC를 가진 환자에서 Mab-1의 효능, 안전성/내약성 및 약동학 (PK)을 평가하도록 설계되었다. 안전성/내약성 평가는 면역 관련 AE를 포함한 부작용 (AE) 모니터링이 포함된다.

인구 연구(Study Population)

[0093] ≥ 18 세인 성인 환자는 다음과 같은 경우에 등록될 것이다:

[0094] (a) 조직 학적으로 확인된 HCC;

[0095] (b) 바르셀로나 임상 단계 C 또는 BCLC 단계 B로, 국소 치료 처리를 받을 수 없거나 국소 치료 후에 재발하였고, 접근 치료요법을 처리할 수 없는;

[0096] (c) 절제 불가능한 HCC에 대해 적어도 한 라인(1ind)의 전신 요법을 받았으며;

[0097] (d) RECIST v1.1에 정의된 바와 같이 적어도 1 개의 측정 가능한 병변을 갖고;

[0098] (e) 차일드-퍼 점수(child-Pugh score) A;

[0099] (f) 동부 종양학 협력그룹 (ECOG) 성과 상태 ≤ 1 ;

[0100] (g) 적절한 기관 기능.

[0101] 다음과 같은 경우의 환자는 배제할 것이다:

[0102] (a) 섬유 모세포 HCC, 육종 HCC, 또는 혼합 담관암 및 HCC 조직학으로 알려진 경우;

[0103] (b) 이전에 PD-1 또는 PD-L1을 표적으로 하는 치료를 한 경우;

[0104] (c) 뇌 또는 연수막(leptomeningeal) 전이로 알고 있는 경우;

[0105] (d) 문맥의 주요 줄기 또는 하대 정맥을 포함하는 종양 혈전인 경우;

[0106] (e) 등록 전 4 주 이내에 간에 대한 국소-영역 요법을 한 경우;

[0107] (f) 간질성 폐 질환, 비-감염성 폐렴 또는 통제되지 않은 전신 질환 (예 : 당뇨병, 고혈압, 폐 섬유증, 급성 폐 질환 등)의 병력이 있는 경우;

[0108] (g) 최초 연구 약물 투여 후 28 일 또는 5 년 반감기 (둘 중 짧은 기간) 내에: 모든 화학 요법, 면역 요법 (예 : 인터루킨, 인터페론, 티 목신) 또는 모든 치료 요법; 최초 연구 약물 투여 후 14 일 이내에: 소라페닙 (sorafenib), 레고라페닙(regorafenib), 또는 한약 또는 암을 제어하는데 사용되는 중국 특허 의약품을 사용한 경우;

[0109] (h) 재발 할 수 있는 활동성 자가 면역 질환 또 는자가 면역 질환의 병력이 있는 경우;

[0110] (i) 연구 약물 투여 전 14 일 이내에 코르티코 스테로이드 (프레드니손의 매일 10 mg 또는 그에 상응하는 것) 또는 다른 면역억제제로 전신 치료를 필요로하는 모든 상태.

치료

[0112] 환자는 Mab-1 200 mg IV Q3W로 치료될 것이다.

[0113] 실시예 3 절제 불가능한 간세포암종 (HCC) 환자의 1차 치료로서 Mab-1 대 소라페닙(sorafenib)의 효능과 안전성을 비교하기 위한 임상 3상 연구

[0114] 연구 설계

[0115] 진행성(advanced) HCC의 1차 치료로서 소라페닙(sorafenib)과 비교하여 Mab-1의 효능 및 안전성을 평가하기 위해 3상 연구를 설계하였다(도 8).

[0116] 1차 목적은 두 치료 그룹 사이의 전체생존기간(OS)을 비교하는 것이다. RECIST v1.1에 따라 맹검리뷰검토위원회에 의해 평가된 객관적 반응률(ORR)은 중요한 2차 목표이다. 다른 2차 목표에는 다양한 효능 평가 측면에서 Mab-1과 소라페닙(sorafenib)의 비교(무진행생존율[PFS], 반응지속시간[DoR], 종양진행시간[TPP], 질병 통제 비율[DCR] 및 임상적 이점 비율[CBR]), 건강 관련 삶의 질, 안전 및 내약성 측정이 포함된다.

[0117] 인구 연구(Study Population)

[0118] ≥18 세인 성인 환자는 다음과 같은 경우에 등록될 것이다 :

[0119] (a) 절제 불가능하고 조직학적으로 확인된 HCC,

[0120] (b) ECOG (동부 종양학 협력그룹; Eastern Cooperative Oncology Group) 점수 ≤1, 차일드-퍼 점수(child-Pugh score) A,

[0121] (c) 바르셀로나 임상 간암 (BCLC) C 단계 질환 또는 BCLC, 국소 치료에 적합하지 않거나 또는 치료 후 진행되었거나, 접근 치료요법에 B 단계 질환,

[0122] (d) 사전 전신요법을 받지 않음.

[0123] 다음과 같은 환자를 배제할 것이다 :

[0124] (a) 섬유모세포 HCC, 육종 HCC 또는 혼합 담관암 및 HCC 조직학으로 알려진 경우,

[0125] (b) 문맥의 주요 줄기 또는 하대 정맥을 포함하는 종양 혈전의 경우,

[0126] (c) 무작위 전 28일 이내에 간에 국소 부위 요법을 받았거나 또는 이전의 면역요법법을 받았거나, 또는 무작위 배정 후 14 일 이내에 암을 조절하는 데 사용되는 한약 또는 특허 약을 받은 경우,

[0127] (d) 2등급 이상의 간성 뇌병증 (선별 또는 이전 병력)인 경우,

[0128] (e) 심장막삼출(pericardial effusion), 제어 할 수 없는 흉수(pleural effusion), 또는 선별시 임상적으로 유의 한 복수(ascites)인 경우.

[0129] 치료

[0130] 환자는 Mab-1 200 mg IV Q3W 또는 소라페닙(sorafenib) 400 mg을 매일 2 회 경구 (BID)투여 받는 것으로 1:1 무작위화 될 것이며, 무작위는 거대 혈관 침습의 존재, 간외(extrahepatic) 전이, ECOG 수행 상태, 병인 및 지리의 존재에 의해 계층화된다. 질병 진행, 과도한 독성 또는 다른 이유로 치료가 중단될 때 까지 치료는 계속 된다.

[0131] 연구 평가 및 통계 분석

[0132] (a) 종양 반응은 RECIST v1.1에 따라 1년차의 경우 9 주마다 및 2년차 이후의 경우 12 주마다 평가될 것이다.

[0133] (b) Mab-1 대 소라페닙(sorafenib)에 대한 OS의 1차 효능 종점은 비열 등성(non-inferiority)에 대해 평가될 것이다.

[0134] (c) 2차 종점(맹검리뷰검토위원회에 의해 평가된 ORR, PFS, DoR 및 TPP와 같은) 치료 비교에 대해 평가된다.

[0135] (d) 모든 시험은 단편적으로 $\alpha=0.025$ 에서 수행된다.

[0136] (e) 부작용 (AE)을 모니터링하여 면역 관련 AEs, 신체 검사, 활력 징후 및 심전도를 포함한 안전성과 내약성 (2 차 평가 변수)을 평가한다.

[0137] (f) 암 관련 삶의 질 연구 및 치료를 위한 유럽기구의 암 설문지-간세포암종 18 질문 (EORTC QLQ-HCC18) 및 암 관련 삶의 질 연구 및 치료를 위한 유럽기구 설문지 코어 30은 혼합 모델을 사용하여 두 치료 arms 사이의 건강 관련 삶의 질을 평가하는데 사용된다. 유럽인의 5차원 삶의 질도 요약될 것이다.

[0138] 특정 실시 예에서 기술한 예 및 설명은 청구 범위에 의해 정의된 본 발명을 제한하는 것이 아니라 예시적인 것으로 간주되어야 한다. 쉽게 이해할 수 있는 바와 같이, 청구 범위에 제시된 바와 같이 본 발명을 벗어나지 않

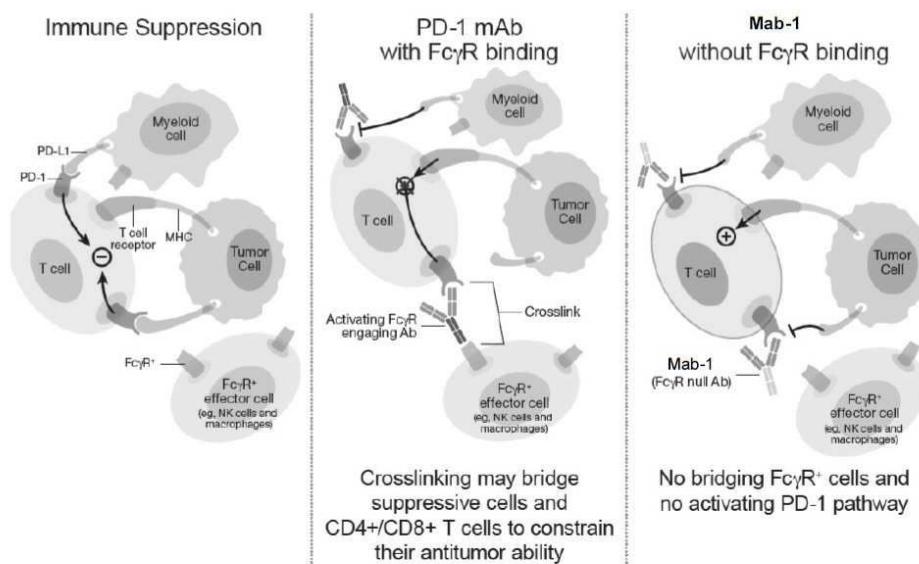
으면서 기술한 특징의 다양한 변형 및 조합이 이용될 수 있다. 이러한 모든 변형은 본 발명의 범위 내에 포함되도록 간주된다. 인용된 모든 참고문헌은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 임의의 선행기술 간행물이 본 명세서에서 언급되는 경우, 해당 언급은 그 간행물이 임의의 국가에서 해당 기술분야의 일반적인 지식의 일부를 형성한다는 것을 인정하는 것은 아님을 이해해야 한다.

[0139] 다음의 청구 범위 및 본 발명의 기술 한 설명에서, 표현 언어 또는 필요한 의미로 인해 문맥이 달리 요구되는 경우를 제외하고는, 단어 "포함하다" 또는 "포함한다" 또는 "포함하는"과 같은 변형 단어는 포괄적인 의미 즉, 언급된 특징의 존재를 특정하지만 본 발명의 다양한 실시예에서 추가 특징의 존재 또는 추가를 배제하지는 않는다는 의미로 사용된다.

[0140] 식별 인용에 의해 본 명세서에 언급 된 모든 공보, 특히, 특히 출원 및 공개 된 특히 출원의 개시 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

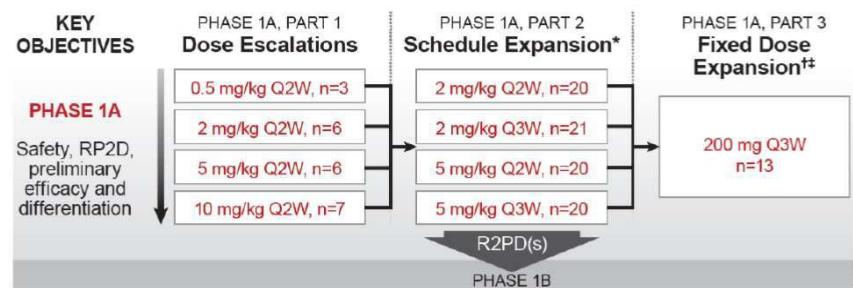
도면

도면1



Adapted from Dahan et al, *Cancer Cell*. 2015;28:285–295.

도면2



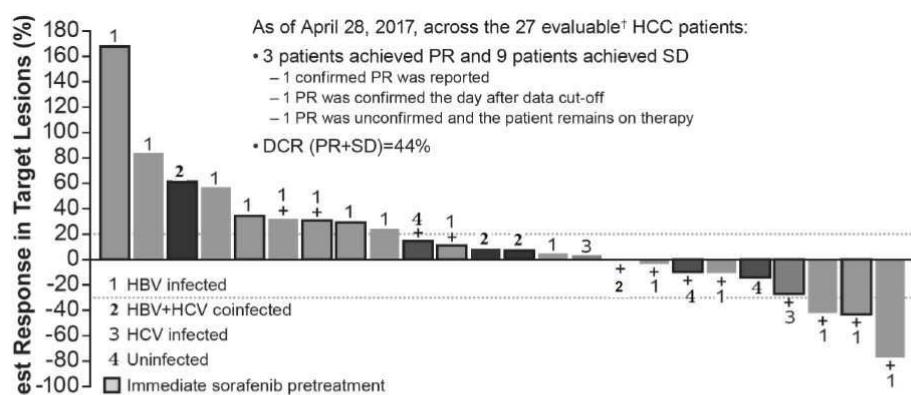
*In select tumors for RP2D determination and preliminary differentiation.

†In select tumors at fixed doses that do not exceed the exposure of MTD.

‡Conducted in parallel with phase 1B.

Abbreviations: MTD, maximum tolerated dose; RP2D, recommended phase 2 dose.

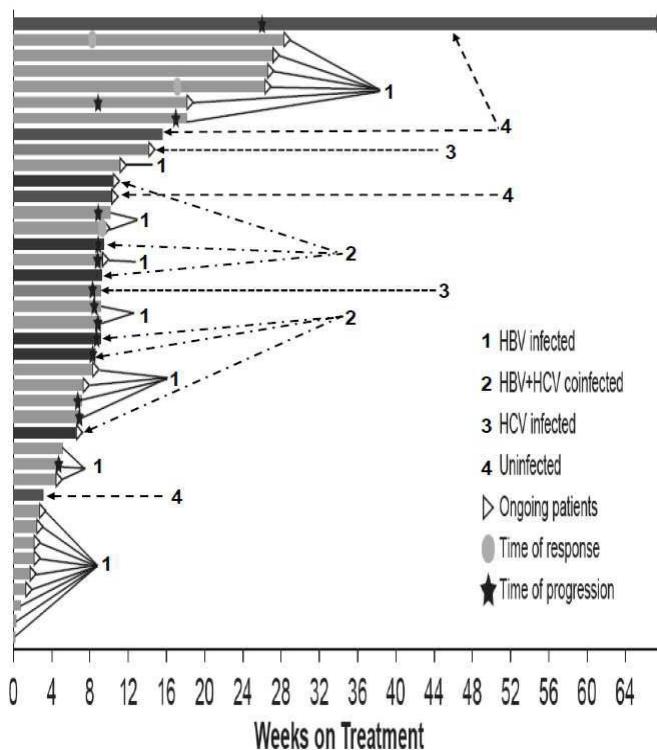
도면3



[†]Includes 24 of 25 evaluable patients with at least 1 post-baseline assessment; 1 patient had no post-baseline target lesion measurement; [†]Evaluable is defined as patient who had at least 1 tumor assessment after enrollment on study or had progressed or died prior to the initial tumor assessment.

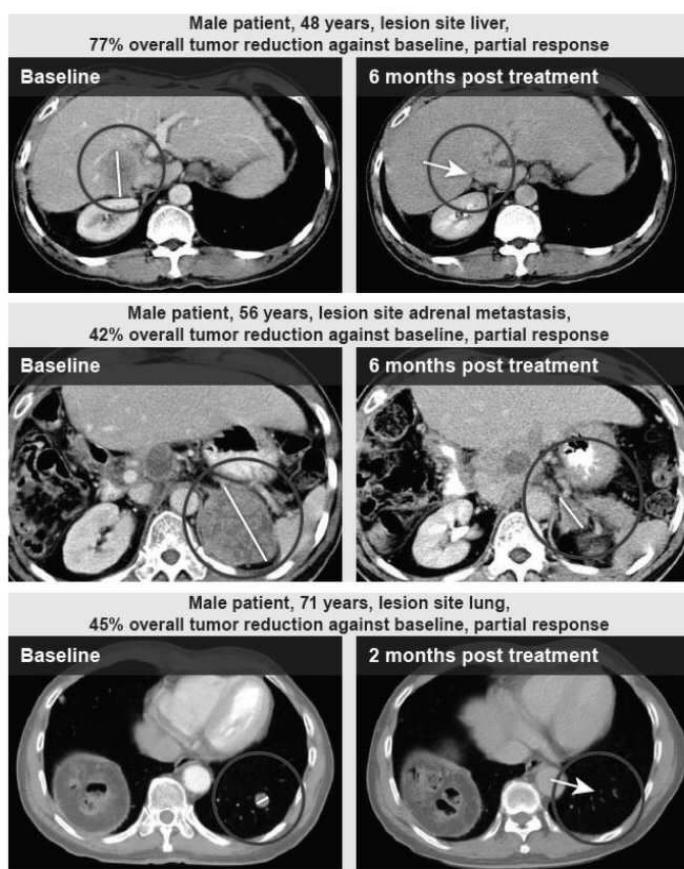
Abbreviations: DCR, disease control rate; PR, partial response; SD, stable disease.

도면4

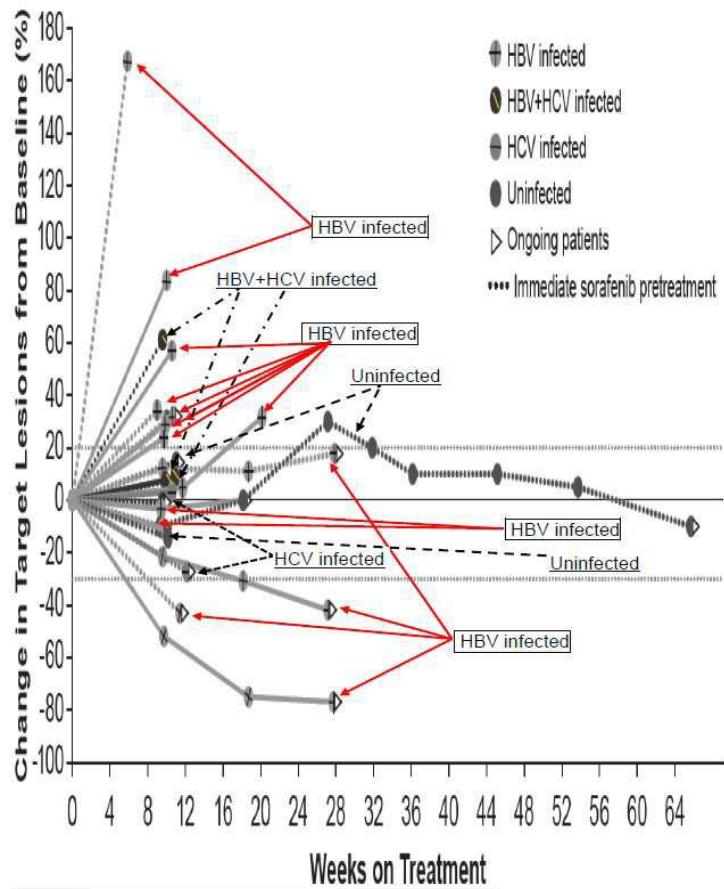


Each line represents an individual patient.

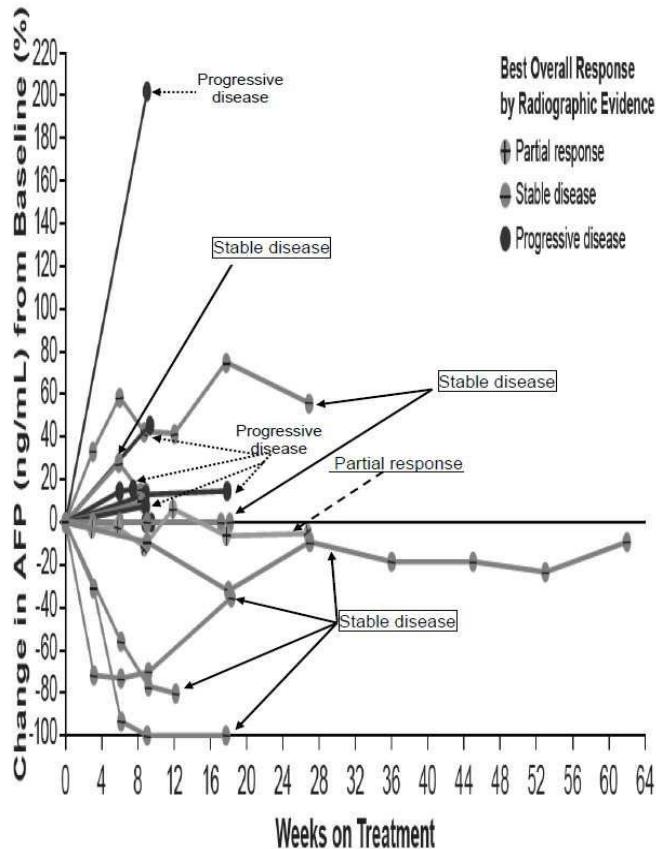
도면5



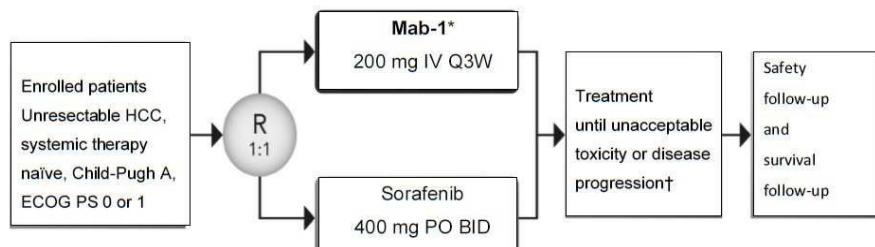
도면6



도면7



도면8



Randomization stratified by: macrovascular invasion (present vs absent); extrahepatic spread (present vs absent); ECOG PS (0 vs 1); etiology (HCV vs other [includes HBV]); geography (Asia vs Japan vs Rest of World).

*The initial infusion (Cycle 1, Day 1) will be administered over 60 minutes; if well tolerated, subsequent infusions may be administered over 30 minutes. After **Mab-1** infusion, patients will be monitored for 2 hours during Cycles 1 and 2, and for ≥30 minutes from Cycle 3 onward.

†Treatment beyond the initial investigator-assessed disease progression will be permitted in both treatment arms if pseudo progression is suspected or there is reasonable belief that the patient could derive benefit from the treatment.

Abbreviations: BID, twice daily; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; HBV, hepatitis B virus; HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus; IV, intravenously; PO, orally; Q3W, once every 3 weeks; R, randomization.

서 열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> BeiGene Ltd.

Wang, Lai

Li, Kang

Qi, Qinzhou

Hou, Jeannie

Wu, Zhong

<120> IMMUNOTHERAPY FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA

<130> F18W0404TW

<150> PCT/CN2017/090397

<151> 2017-06-27

<150> US 62/524,967

<151> 2017-06-26

<160> 107

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 444

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

ccagatgg tcttagactc cccagacagg ccctggaacc cccccacctt ctccccagcc	60
---	----

ctgctcggt tgaccgaagg ggacaacgcc acttcacct gcagttctc caacacatcg	120
--	-----

gagagcttcg tgctaaactg gtaccgcattt agccccagca accagacgga caagctggcc	180
--	-----

gcctcccg aggaccgcag ccagccggc caggactgcc gctccgtgt cacacaactg	240
---	-----

cccaacggc gtgacttcca catgagcgtt gtcatggccc ggegcaatga cagcggcacc	300
--	-----

tacctctgtt gggccatctc cttggccccc aaggcgcaga tcaaagagag cttgcggca	360
--	-----

gagctcagg tgacagagag aagggcagaa gtgcccacag cccacccag cccctcaccc	420
---	-----

aggccagccg gccagttcca aacc	444
----------------------------	-----

<210> 2

<211> 148

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr

1	5	10	15
---	---	----	----

Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe

20	25	30
----	----	----

Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr
 35 40 45
 Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu
 50 55 60
 Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu
 65 70 75 80
 Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn
 85 90 95
 Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala
 100 105 110
 Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg
 115 120 125
 Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly
 130 135 140

Gln Phe Gln Thr

145

<210> 3

<211> 354

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 3

caggtgcagc tgaaggagtc aggacctggc ctggggcgcc cctcaaagaa cctgtccatc	60
acttgcactg tctctgggtt ttcatttaacc agctatggtg tacactggat tcggccagcct	120
ccagggaaagg gactggaatg gctgggagta atatggcccg gtggaaagcac aaattataat	180
tccggctctca tgtccagact gagcatcagc aaagacaact ccaggagcca agttttctta	240
agaatgaaca gtctgcaaac tgatgacaca gccatgtact actgtgccag agcctatggt	300
aactactggt acatcgatgt ctggggcgca gggaccacgg tcaccgtctc ctca	354

<210> 4

<211> 118

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 4

Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Lys

1 5 10 15

Asn Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr

20 25 30

Gly Val His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met

50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Arg Ser Gln Val Phe Leu

65 70 75 80

Arg Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Ala Tyr Gly Asn Tyr Trp Tyr Ile Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr

100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 5

<211> 321

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 5

gacattgtga tgaccagac tcccaaattc ctgcttgcat cagcaggaga cagggttacc 60

ataacctgca aggccagtca gagtgtgagt aatgatgttag ctgggtacca acagaagcca 120

ggcgagtctc ctaaaactgct gataaactat gcatttcattc gtttactgg agtccctgat 180

cgtttactg gcagtggata tgggacggat ttcatttca ccatcagcac tgtgcaggct 240

gaagacctgg cagtttattt ctgtcaccag gcttatagtt ctccgtacac gttcggaggg 300

gggaccaagc tggaaatgaa a 321

<210> 6

<211> 107

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 6

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Lys Phe Leu Leu Val Ser Ala Gly

1	5	10	15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp			
20	25	30	
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile			
35	40	45	
Asn Tyr Ala Phe His Arg Phe Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly			
50	55	60	
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Ile Phe Thr Ile Ser Thr Val Gln Ala			
65	70	75	80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Phe Cys His Gln Ala Tyr Ser Ser Pro Tyr			
85	90	95	
Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Met Lys			
100	105		

<210> 7

<211> 342

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 7

cagatccagt tggcagtc tggacctgag ctgaagaagc ctggagagac agtcaagatc	60
tcctgcagg cttctggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaaggaggct	120
ccagggaaagg gtttaaagtg gatgggctgg ataaacaata ataatggaga gccaacatat	180
gctgaagagt tcaaggacg gttgccttc tcttgaaa cctctgccag cactgcctat	240

ttgcagatca acaaacctcaa aaatgaggac acggctacat atttctgtgc aagagatgtt	300
atggactatt ggggtcaagg aacctcagtc accgtctcct ca	342

<210> 8

<211> 114

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 8

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu

1	5	10	15
---	---	----	----

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Asn Asn Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Glu Glu Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Val Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val
 100 105 110

Ser Ser

<210> 9

<211> 330

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 9

gacatgtgc tgacccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctaggca gagggccacc	60
atatcctgca gagccagtga aagtgttgat aattatggct atagtttat gcactggtag	120
cagcagaac caggacagcc accccaactc ctcatacgt gtcatccaa cctagaatct	180
gggatccctg ccaggttcag tggcagtggg tctaggacag gttcacccct caccattaat	240
cctgtggagg ctgatgatgt tgcaacctat tactgtcagc aaagtaaaga atatccgacg	300
ttcggtggag gcaccaagct ggaagtcaaa	330

<210> 10

<211> 110

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 10

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1	5	10	15
---	---	----	----

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr

20	25	30
Gly Tyr Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro		
35	40	45
Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala		
50	55	60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Arg Thr Gly Phe Thr Leu Thr Ile Asn		
65	70	75
Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys		
85	90	95
Glu Tyr Pro Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Val Lys		
100	105	110
<210> 11		
<211> 10		
<212> PRT		
<213> Mus musculus		
<400> 11		
Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His		
1	5	10
<210> 12		
<211> 16		
<212> PRT		
<213> Mus musculus		
<400> 12		
Val Ile Trp Ala Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met Ser		
1	5	10
15		
<210> 13		
<211> 12		
<212> PRT		
<213> Mus musculus		
<400> 13		
Ala Arg Ala Tyr Gly Asn Tyr Trp Tyr Ile Asp Val		
1	5	10
<210> 14		

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 14

Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp Val Ala

1 5 10

<210> 15

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 15

Tyr Ala Phe His Arg Phe Thr

1 5

<210> 16

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 16

His Gln Ala Tyr Ser Ser Pro Tyr Thr

1 5

<210> 17

<211> 10

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 17

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Met Asn

1 5 10

<210> 18

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 18

Trp Ile Asn Asn Asn Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Glu Glu Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 19

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 19

Ala Arg Asp Val Met Asp Tyr

1 5

<210> 20

<211> 15

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 20

Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Tyr Ser Phe Met His

1 5 10 15

<210> 21

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 21

Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 22

<211> 8

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 22

Gln Gln Ser Lys Glu Tyr Pro Thr

1 5

<210> 23

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 317-4B6 cDNA-Vh

<400> 23

caggtgcagc tgcaggagtc gggaccagga ctggtaagc cttcgagac cctgtccctc	60
acctgcactg tcctgggtt tcattaaacc agctatggt tacactggat ccggcagccc	120
ccagggagg gactggagt gatcggtc atatacgccg atgaaagcac aaattataat	180
ccctccctca agatcgagt gaccatatca aaagacacct ccaagaacca ggttccctg	240

aagctgagct ctgtgaccgc tgccgacacg gccgtgtatt actgtgcgag agcctatggt	300
aactactggt acatcgatgt ctggggccaa gggaccacgg tcaccgtctc ctca	354

<210> 24

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 317-4B6 pro-Vh

<400> 24

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr

20 25 30

Gly Val His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Tyr Ala Asp Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Ala Tyr Gly Asn Tyr Trp Tyr Ile Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 25

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 317-4B6 cDNA-Vk

<400> 25

gacatcgta tgaccaggc tccagactcc ctggctgtgt ctctggcga gagggccacc	60
atcaactgca agtccagcga gagtgtagt aatgatgttag ctggtagcca gcagaaacca	120
ggacagccctc ctaagctgct catataactat gcatttcatac gtttactgg ggtccctgac	180
cgattcagtgc agcgggtt tggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcaggct	240
gaagatgtgg cagtttatta ctgtcaccag gcttatagtt ctccgtacac gtttggccag	300

gggaccaagc tggagatcaa a	321
-------------------------	-----

<210> 26

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 317-4B6 pro-Vk

<400> 26

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Glu Ser Val Ser Asn Asp

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Asn Tyr Ala Phe His Arg Phe Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Ala Tyr Ser Ser Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 27

<211> 342

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 326-4A3 cDNA-Vh

<400> 27

caggtgcagc	tggtgccagag	cggcagcgag	ctgaagaagc	ccggcgccag	cgtgaaggta	60
agctgcaagg	ccagccgcta	cacccacc	aactacggca	tgaactgggt	gagacaggcc	120
cccgccagg	gcctgaagt	gatggctgg	atcaacaaca	acaacgccga	gcccacctac	180
ccccaggact	tcagagggcag	attcgtttc	agccctggaca	ccagcggcag	caccgcctac	240
ctgcagatca	gcagcctgaa	gaccgaggac	accggctgt	actactgcgc	cagagacgtg	300
atggactact	ggggccaggg	caccctggtg	accgtgagca	gc		342

<210> 28

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 326-4A3 pro-Vh

<400> 28

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Lys Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Asn Asn Ala Glu Pro Thr Tyr Ala Gln Asp Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Val Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

100 105 110

Ser Ser

<210> 29

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 326-4A3 cDNA-Vk

<400> 29

gacattgtc tgaccagtc tccagcctcc ttggccgtt ctccaggaca gagggccacc	60
atcacctgca gagccagtga aagtgttcat aattatggct atagtttat gcactggat	120
cagcagaac caggacaacc tcctaaactc ctgattacc gtgcattcaa cctagaatct	180
ggggtcccag ccaggttcag cggcagtggg tctgggaccg atttacccct cacaattaat	240
cctgtgaaag ctgaggatac tgcaaattat tactgtcagc aaagtaaaga atatccgacg	300
ttcggcggag ggaccaaggt ggagatcaa	330

<210> 30

<211>

> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 326-4A3 pro-Vk

<400> 30

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Pro Gly

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr

20 25 30

Gly Tyr Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn

65 70 75 80

Pro Val Glu Ala Glu Asp Thr Ala Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys

85 90 95

Glu Tyr Pro Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 31

<211> 10

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 31

Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His

1 5 10

<210> 32

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 317-4B6 H-CDR2 or CDR-H2

<400> 32

Val Ile Tyr Ala Asp Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 33

<211> 12

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 33

Ala Arg Ala Tyr Gly Asn Tyr Trp Tyr Ile Asp Val

1 5 10

<210> 34

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 317-4B6 L-CDR1 or CDR-L1

<400> 34

Lys Ser Ser Glu Ser Val Ser Asn Asp Val Ala

1 5 10

<210> 35

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 35

Tyr Ala Phe His Arg Phe Thr

1 5

<210> 36

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 36

His Gln Ala Tyr Ser Ser Pro Tyr Thr

1 5

<210> 37

<211> 10

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 37

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Met Asn

1 5 10

<210> 38

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 326-4A3 H-CDR2 or CDR-H2

<400> 38

Trp Ile Asn Asn Asn Ala Glu Pro Thr Tyr Ala Gln Asp Phe Arg

1 5 10 15

Gly

<210> 39

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 39

Ala Arg Asp Val Met Asp Tyr

1 5

<210> 40

<211> 15

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 40

Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Tyr Ser Phe Met His

1 5 10 15

<210> 41

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 41

Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 42

<211> 8

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 42

Gln Gln Ser Lys Glu Tyr Pro Thr

1 5

<210> 43

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 317-4B2 pro-Vh

<400> 43

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr

20 25 30

Gly Val His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Tyr Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80
 Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg Ala Tyr Gly Asn Tyr Trp Tyr Ile Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Thr Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 44

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 317-4B2 pro-Vk

<400> 44

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Glu Ser Val Ser Asn Asp
 20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Asn Tyr Ala Phe His Arg Phe Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala
 65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Ala Tyr Ser Ser Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 45

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 317-4B5 pro-Vh

<400> 45

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr

20 25 30

Gly Val His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Tyr Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Ala Tyr Gly Asn Tyr Trp Tyr Ile Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 46

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 317-4B5 pro-Vk

<400> 46

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Glu Ser Val Ser Asn Asp

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Asn Tyr Ala Phe His Arg Phe Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala
 65 70 75 80
 Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Ala Tyr Ser Ser Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 47
 <211> 354
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 317-1 cDNA-Vh
 <400> 47
 caggtgcgc tgcaggagtc gggaccagga ctggtaagc cttcgagac cctgtccctc 60

 acctgcactg tctctgggtt ttcattaacc agctatggtg tacactggat ccggcagccc 120
 ccagggagg gactggagt gctggggtc atatggccg gtggaaagcac aaattataat 180
 ccctccctca agagtcact gaccatatca aaagacaact ccaagagcca ggttccctg 240
 aagatgagct ctgtgaccgc tgccgacacg gccgtgtatt actgtgcgag agcctatggt 300
 aactactggt acatcgatgt ctggggccaa gggaccacgg tcaccgtctc ctca 354
 <210> 48
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 317-1 pro-Vh
 <400> 48
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Val His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
 35 40 45
 Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60
 Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu

65	70	75	80
----	----	----	----

Lys Met Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85	90	95	
----	----	----	--

Arg Ala Tyr Gly Asn Tyr Trp Tyr Ile Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr

100	105	110	
-----	-----	-----	--

Thr Val Thr Val Ser Ser

115			
-----	--	--	--

<210> 49

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 317-1 cDNA-Vk

<400> 49

gacatcgtga tgaccaggc tccagactcc ctggctgtgt ctctggcgaa gagggccacc	60
atcaactgca aggccagcca gagtggtgagt aatgatgttagt ctggtagcca gcagaaacca	120

ggacagcctc ctaagctgct catataactat gcatttcattc gtttactgg ggtccctgac	180
cgattcagtgc acggcggta tggcacat ttcactctca ccatcagcag cctgcaggct	240
gaagatgtgg cagtttatta ctgtcaccag gcttatagtt ctccgtacac gtttggcggg	300
gggaccaagc tggagatcaa a	321

<210> 50

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 317-1 pro-Vk

<400> 50

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1	5	10	15
---	---	----	----

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp

20	25	30	
----	----	----	--

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile

35	40	45	
----	----	----	--

Asn Tyr Ala Phe His Arg Phe Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly

50	55	60													
Ser	Gly	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Ala	
65															
Glu	Asp	Val	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	His	Gln	Ala	Tyr	Ser	Ser	Pro	Tyr

85	90	95												
Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys				
100														

<210> 51
<211> 114
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> 326-3B1 pro-Vh
<400> 51

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ser	Glu	Leu	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
1															
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr
20															
Gly	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Lys	Trp	Met

35	40	45													
Gly	Trp	Ile	Asn	Asn	Asn	Gly	Glu	Pro	Thr	Tyr	Ala	Gln	Asp	Phe	
50															
Arg	Gly	Arg	Phe	Val	Phe	Ser	Leu	Asp	Thr	Ser	Ala	Ser	Thr	Ala	Tyr
65															
Leu	Gln	Ile	Ser	Ser	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
85															
Ala	Arg	Asp	Val	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val
100															

Ser Ser
<210> 52
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> 326-3B1 pro-Vk

<400> 52

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Pro Gly

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr

20 25 30

Gly Tyr Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn

65 70 75 80

Pro Val Glu Ala Asn Asp Thr Ala Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys

85 90 95

Glu Tyr Pro Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 53

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 326-3G1 pro-Vh

<400> 53

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Lys Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Asn Asn Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Gln Asp Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Val Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

100 105 110

Ser Ser

<210> 54

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 326-3G1 pro-Vk

<400> 54

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Pro Gly

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr

20 25 30

Gly Tyr Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn

65 70 75 80

Pro Val Glu Ala Asn Asp Thr Ala Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys

85 90 95

Glu Tyr Pro Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 55

<211> 342

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 326-1 cDNA-Vh

<400> 55

caggtgcagc tggcgcagag cggcagcgag ctgaagaagc ccggcgccag cgtgaagggtg 60

agctgcaagg ccagcggcta caccttacc aactacggca tgaactgggt gagacaggcc 120

cccggccagg gcctggagtg gatgggctgg atcaacaaca acaacggcga gcccacctac 180
 gcccaggcgt tcagaggcag attcgtgttc agcctggaca ccagcgccag caccgcctac 240
 ctgcagatca gcagcctgaa gaccgaggac accgccgtgt acttctgcgc cagagacgtg 300
 atggactact gggccaggg caccaccgtg accgtgagca gc 342
 <210> 56
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 326-1 pro-Vh
 <400> 56
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Asn Asn Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
 50 55 60
 Arg Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Val Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
 100 105 110
 Ser Ser
 <210> 57
 <211> 330
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 326-1 cDNA-Vk
 <400> 57
 gacattgtgc tgacctagtc tccagcctcc ttggccgtgt ctccaggaca gagggccacc 60

atcacctgca gagccagtga aagtgttcat aattatggct atagtttat gcactggat 120
 cagcagaac caggacaacc tcctaaactc ctgattacc gtgcattcaa cctagaatct 180
 ggggtcccag ccaggttcag cggcagtggg tctaggaccg atttaccct cacaattaat 240

cctgtggaag ctaatgatac tgcaaattat tactgtcagc aaagtaaaga atatccgacg 300
 ttcgccggag ggaccaaggt ggagatcaaa 330

<210> 58

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 326-1 pro-Vk

<400> 58

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Pro Gly

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr

20 25 30

Gly Tyr Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn

65 70 75 80

Pro Val Glu Ala Asn Asp Thr Ala Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys

85 90 95

Glu Tyr Pro Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 59

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 317-1 H-CDR2 or CDR-H2

<400> 59

Val Ile Trp Ala Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 60

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 317-4B2 H-CDR2 or CDR-H2

<400> 60

Val Ile Tyr Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 61

<211> 11

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 317-4B2 L-CDR1 or CDR-L1

<400> 61

Lys Ser Ser Glu Ser Val Ser Asn Asp Val Ala

1 5 10

<210> 62

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 326-1 H-CDR2 or CDR-H2

<400> 62

Trp Ile Asn Asn Asn Asn Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe Arg

1 5 10 15

Gly

<210> 63

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 326-3G1 H-CDR2 or CDR-H2

<400> 63

Trp Ile Asn Asn Asn Asn Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Gln Asp Phe Arg

1	5	10	15
Gly			
<210> 64			
<211> 118			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> 317-3A1 pro-Vh			
<400> 64			
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu			
1	5	10	15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr			
20	25	30	
Gly Val His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile			
35	40	45	
Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys			
50	55	60	
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu			
65	70	75	80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala			
85	90	95	
Arg Ala Tyr Gly Asn Tyr Trp Tyr Ile Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr			
100	105	110	
Thr Val Thr Val Ser Ser			
115			
<210> 65			
<211> 118			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> 317-3C1 pro-Vh			
<400> 65			
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu			
1	5	10	15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr			

20	25	30
Gly Val His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu		
35	40	45
Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys		
50	55	60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu		
65	70	75
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala		
85	90	95
Arg Ala Tyr Gly Asn Tyr Trp Tyr Ile Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr		
100	105	110
Thr Val Thr Val Ser Ser		

115			
<210> 66			
<211> 118			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> 317-3E1 pro-Vh			
<400> 66			
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu			
1	5	10	15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr			
20	25	30	
Gly Val His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile			
35	40	45	
Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys			

50	55	60	
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Ser Gln Phe Ser Leu			
65	70	75	80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala			
85	90	95	
Arg Ala Tyr Gly Asn Tyr Trp Tyr Ile Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr			

100	105	110
Thr Val Thr Val Ser Ser		
115		
<210> 67		
<211> 118		
<212> PRT		
<213>		
> Artificial Sequence		
<220><223> 317-3F1 pro-Vh		
<400> 67		
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu		
1	5	10
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr		
20	25	30
Gly Val His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile		
35	40	45
Gly Val Ile Trp Ala Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys		
50	55	60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu		
65	70	75
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala		
85	90	95
Arg Ala Tyr Gly Asn Tyr Trp Tyr Ile Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr		
100	105	110
Thr Val Thr Val Ser Ser		
115		
<210> 68		
<211> 118		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> 317-3G1 pro-Vh		
<400> 68		
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu		

1	5	10	15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr			
20	25	30	
Gly Val His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile			
35	40	45	
Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys			
50	55	60	
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu			
65	70	75	80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala			
85	90	95	
Arg Ala Tyr Gly Asn Tyr Trp Tyr Ile Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr			
100	105	110	
Thr Val Thr Val Ser Ser			
115			
<210> 69			
<211> 118			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> 317-3H1 pro-Vh			
<400> 69			
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu			

1	5	10	15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr			
20	25	30	
Gly Val His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile			
35	40	45	
Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys			
50	55	60	
Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu			
65	70	75	80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala			

85 90 95

Arg Ala Tyr Gly Asn Tyr Trp Tyr Ile Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 70

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 317-3I1 pro-Vh

<400> 70

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr

20 25 30

Gly Val His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Trp Ala Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Ala Tyr Gly Asn Tyr Trp Tyr Ile Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 71

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 317-4B1 pro-Vh

<400> 71

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr

20 25 30

Gly Val His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Ala Tyr Gly Asn Tyr Trp Tyr Ile Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 72

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 317-4B3 pro-Vh

<400> 72

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr

20 25 30

Gly Val His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Asn Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Ala Tyr Gly Asn Tyr Trp Tyr Ile Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 73

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 317-4B4 pro-Vh

<400> 73

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr

20 25 30

Gly Val His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Ala Tyr Gly Asn Tyr Pro Tyr Ile Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 74

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 317-4A2 pro-Vk

<400> 74

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Asn Tyr Ala Phe His Arg Phe Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Ala Tyr Ser Ser Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 75

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 326-3A1 pro-Vh

<400> 75

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Asn Asn Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Val Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

100 105 110

Ser Ser

<210> 76

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 326-3C1 pro-Vh

<400> 76

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Lys Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Asn Asn Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Gln Asp Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Val Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val

100 105 110

Ser Ser

<210> 77

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 326-3D1 pro-Vh

<400> 77

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30
 Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Asn Asn Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
 50 55 60
 Arg Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Asp Val Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 100 105 110

Ser Ser

<210> 78

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 326-3E1 pro-Vh

<400> 78

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Lys Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Asn Asn Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Gln Asp Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Val Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val

100 105 110

Ser Ser

<210> 79

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 326-3F1 pro-Vh

<400> 79

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Asn Asn Asn Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Val Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val

100 105 110

Ser Ser

<210> 80

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 326-3B N55D pro-Vh

<400> 80

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Lys Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Asn Asn Asp Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Gln Asp Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Val Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

100 105 110

Ser Ser

<210> 81

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 326-4A1 pro-Vk

<400> 81

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Pro Gly

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr

20 25 30

Gly Tyr Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn

65 70 75 80

Pro Val Glu Ala Glu Asp Thr Ala Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys

85 90 95

Glu Tyr Pro Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100	105	110
<210> 82		
<211> 110		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> 326-4A2 pro-Vk		
<400> 82		
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Pro Gly		
1	5	10
Gln Arg Ala Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr		
20 25 30		
Gly Tyr Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro		
35	40	45
Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala		
50	55	60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn		
65	70	75
Pro Val Glu Ala Asn Asp Thr Ala Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys		
85	90	95
Glu Tyr Pro Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
100	105	110
<210> 83		
<211> 327		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> huIgG4mt1 pro		
<400> 83		
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg		
1	5	10
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr		
20	25	30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser		

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140
 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser

290	295	300	
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser			
305	310	315	320
Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys			
325			
<210> 84			
<211> 327			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> huIgG4mt2 pro			
<400> 84			
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg			
1	5	10	15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr			
20	25	30	
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser			
35	40	45	
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser			
50 55 60			
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr			
65	70	75	80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys			
85	90	95	
Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro			
100	105	110	
Pro Val Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys			
115	120	125	
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val			
130	135	140	
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp			
145	150	155	160
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe			

165	170	175
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
180	185	190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu		

195	200	205
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
210	215	220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys		
225	230	235
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
245	250	255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
260	265	270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
275	280	285
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser		
290	295	300
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
305	310	315
Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys		
325		

<210> 85

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> huIgG4mt6 pro

<400> 85

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg			
1	5	10	15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr			
20	25	30	
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser			

35	40	45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser		
50	55	60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr		
65	70	75
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		
85	90	95
Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		
100	105	110
Pro Val Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys		
115	120	125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val		
130	135	140
Ala Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp		
145	150	155
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe		
165	170	175
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
180	185	190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu		
195	200	205
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
210	215	220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys		
225	230	235
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
245	250	255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
260	265	270
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
275	280	285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

325

<210> 86

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> huIgG4mt8 pro

<400> 86

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

Pro Val Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140

Thr Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300

 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 325
 <210> 87
 <211> 327
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> huIgG4mt9 pro
 <400> 87
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

 100 105 110
 Pro Val Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140
 Ala Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175

 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp
 180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 325

<210> 89

<211> 367

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OS8 pro

<400> 89

Met Glu Arg His Trp Ile Phe Leu Leu Leu Ser Val Thr Ala Gly
 1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg
 20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
 35 40 45
 Thr Arg Tyr Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu
 50 55 60

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn
 65 70 75 80
 Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser
 85 90 95
 Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp
 115 120 125
 Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly

130 135 140
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser
 145 150 155 160
 Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys
 165 170 175
 Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser
 180 185 190
 Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser
 195 200 205

Gly Val Pro Ala His Phe Arg Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser
 210 215 220
 Leu Thr Ile Ser Gly Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
 225 230 235 240
 Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu
 245 250 255
 Glu Ile Asn Ser Ser Val Val Pro Val Leu Gln Lys Val Asn Ser Thr
 260 265 270
 Thr Thr Lys Pro Val Leu Arg Thr Pro Ser Pro Val His Pro Thr Gly

275

280

285

Thr Ser Gln Pro Gln Arg Pro Glu Asp Cys Arg Pro Arg Gly Ser Val

290

295

300

Lys Gly Thr Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro

305 310 315 320

Leu Ala Gly Ile Cys Val Ala Leu Leu Ser Leu Ile Ile Thr Leu

325

330

335

Ile Cys Tyr His Arg Ser Arg Lys Arg Val Cys Lys Cys Pro Arg Pro

340

345

350

Leu Val Arg Gln Glu Gly Lys Pro Arg Pro Ser Glu Lys Ile Val

355

360

365

<210> 90

<211> 304

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> P3Z pro

<400> 90

Met Gln Ile Pro Gln Ala Pro Trp Pro Val Val Trp Ala Val Leu Gln

1 5 10 15

Leu Gly Trp Arg Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp

20

25

30

Asn Pro Pro Thr Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp

35

40

45

Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val

50

55

60

Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala

65 70 75 80

Ala Phe Pro Glu Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg

85

90

95

Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg

100

105

110

Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu

115	120	125
Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val		
130	135	140
Thr Glu Arg Arg Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Pro		
145	150	155
Arg Pro Ala Gly Gln Phe Gln Thr Leu Val Val Gly Val Val Gly Gly		
165	170	175
Leu Leu Gly Ser Leu Val Leu Leu Val Trp Val Leu Ala Val Ile Arg		
180	185	190
Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln		
195	200	205
Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp		
210	215	220
Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Lys Pro		
225	230	235
Gln Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys		
245	250	255
Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg		
260	265	270
Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala		
275	280	285
Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg		
290	295	300
<210> 91		
<211> 327		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> IgG4 Fc region 228P-233P		
<400> 91		
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg		
1	5	10
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr		

20	25	30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser		
35	40	45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser		
50	55	60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr		
65	70	75
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		
85	90	95
Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		
100	105	110
Pro Glu Phe Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys		
115	120	125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val		
130	135	140
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp		
145	150	155
160		
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe		
165	170	175
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
180	185	190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu		
195	200	205
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
210	215	220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys		
225	230	235
240		
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
245	250	255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
260	265	270
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		

275

280

285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser

290

295

300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

325

<210> 92

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> IgG4 Fc region 228P-234V

<400> 92

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20

25

30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35

40

45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50

55

60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85

90

95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100

105

110

Glu Val Phe Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

115

120

125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

130

135

140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp

145	150	155	160
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe			
165	170	175	
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp			
180	185	190	
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu			
195	200	205	
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg			
210	215	220	
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys			
225	230	235	240
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp			
245	250	255	
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys			
260	265	270	
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser			
275	280	285	
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser			
290	295	300	
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser			
305	310	315	320
Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys			
325			
<210> 93			
<211> 327			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> IgG4 Fc region 228P-235A			
<400> 93			
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg			
1	5	10	15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr			

20	25	30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser		
35	40	45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser		
50	55	60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr		
65	70	75
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		
85	90	95
Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		
100	105	110
Glu Phe Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys		
115	120	125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val		
130	135	140
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp		
145	150	155
160		
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe		
165	170	175
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
180	185	190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu		
195	200	205
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
210	215	220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys		
225	230	235
240		
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
245	250	255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
260	265	270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

325

<210> 94
 <211> 327
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> IgG4 Fc region 228P-234V-235A
 <400> 94

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg			
1	5	10	15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr			
20	25	30	
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser			
35	40	45	

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Glu Val Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

115	120	125	
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val			
130	135	140	

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 325
 <210> 95
 <211> 327
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> IgG4 Fc region 228P-234A
 <400> 95
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Glu Ala Phe Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125

 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140
 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205

 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser

290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

325

<210> 96

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> IgG4 Fc region 228P-234A-235A

<400> 96

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

130	135	140
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp		
145	150	155
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe		
165	170	175
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
180	185	190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu		
195	200	205
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
210	215	220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys		
225	230	235
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
245	250	255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
260	265	270
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
275	280	285
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser		
290	295	300
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
305	310	315
Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys		
325		
<210> 97		
<211> 327		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> IgG4 Fc region 228P-233P-234A-235A		
<400> 97		
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg		

1	5	10	15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr			
20	25	30	
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser			
35	40	45	
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser			
50	55	60	
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr			
65	70	75	80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys			
85	90	95	
Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro			
100	105	110	
Pro Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys			
115	120	125	
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val			
130	135	140	
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp			
145	150	155	160
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe			
165	170	175	
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp			
180	185	190	
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu			
195	200	205	
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg			
210	215	220	
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys			
225	230	235	240
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp			
245	250	255	

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 325

<210> 98

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> IgG4 Fc region 228P-234V-235A-265A

<400> 98

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110
 Glu Val Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

130 135 140

Ala Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp

145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe

165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu

195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys

225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser

290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

325

<210> 99

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> IgG4 Fc region 228P-234A-235A-265A

<400> 99

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

130 135 140

Ala Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp

145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe

165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu

195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys

225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser

290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

325

<210> 100

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> IgG4 Fc region 228P-233P-234A-235A-265A

<400> 100

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

Pro Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

115

120

125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

130

135

140

Ala Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp

145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe

165

170

175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

180

185

190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu

195

200

205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

210

215

220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys

225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

245

250

255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

260

265

270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

275

280

285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser

290

295

300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

325

<210> 101

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> IgG4 Fc region 228P-265A

<400> 101

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

130 135 140

Ala Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp

145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe

165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu

195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys

225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser

290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

325

<210> 102

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> IgG4 Fc region 228P-309V

<400> 102

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100	105	110
Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys		
115	120	125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val		
130	135	140
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp		
145	150	155
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe		
165	170	175
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp		
180	185	190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu		
195	200	205
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
210	215	220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys		
225	230	235
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
245	250	255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
260	265	270
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
275	280	285
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser		
290	295	300
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
305	310	315
Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys		
325		
<210> 103		
<211> 327		
<212> PRT		

<213> Artificial Sequence

<220><223> IgG4 Fc region 228P-409K

<400> 103

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp

145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe

165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu

195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys

225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

275 280 285

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser

290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

325

<210> 104

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> IgG4 Fc region 228P-309V-409K

<400> 104

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100	105	110
Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys		
115	120	125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val		
130	135	140
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp		
145	150	155
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe		
165	170	175
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp		
180	185	190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu		
195	200	205
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
210	215	220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys		
225	230	235
240		
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
245	250	255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
260	265	270
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
275	280	285
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser		
290	295	300
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
305	310	315
Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys		
325		
<210> 105		
<211> 327		

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> IgG4 Fc region 228P-265A-309V-409K

<400> 105

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

130 135 140

Ala Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp

145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe

165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp

180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu

195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

210	215	220	
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys			
225	230	235	240
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp			
245	250	255	
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys			
260	265	270	
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser			
275	280	285	
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser			
290	295	300	
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser			
305	310	315	320
Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys			
325			
<210> 106			
<211> 327			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> IgG4 Fc region 228P-233P-234A-235A-265A-309V-409K			
<400> 106			
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg			
1	5	10	15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr			
20	25	30	
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser			
35	40	45	
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser			
50	55	60	
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr			
65	70	75	80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys			

85	90	95
Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		
100	105	110
Pro Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys		
115	120	125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val		
130	135	140
Ala Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp		
145	150	155
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe		
165	170	175
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp		
180	185	190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu		
195	200	205
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
210	215	220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys		
225	230	235
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
245	250	255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
260	265	270
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
275	280	285
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser		
290	295	300
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
305	310	315
Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys		
325		

<210> 107

<211> 327

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 107

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro

100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp

145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe

165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu

195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325